

Journal für **Kardiologie**

Austrian Journal of Cardiology

Österreichische Zeitschrift für Herz-Kreislaferkrankungen

**Jahrestagung der Österreichischen
Kardiologischen Gesellschaft, 31.
5. bis 3. 6. 2000, Gmunden "Blick
in die Zukunft"**

Journal für Kardiologie - Austrian

Journal of Cardiology 2000; 7 (6)

Homepage:

www.kup.at/kardiologie

Online-Datenbank
mit Autoren-
und Stichwortsuche



Offizielles
Partnerjournal der ÖKG



Member of the ESC-Editor's Club



Offizielles Organ des
Österreichischen Herzfonds



ACVC
Association for
Acute CardioVascular Care

In Kooperation
mit der ACVC

Indexed in EMBASE

Krause & Pachernegg GmbH • Verlag für Medizin und Wirtschaft • A-3003 Gablitz

P.b.b. 02Z031105M,

Verlagsort: 3003 Gablitz, Linzerstraße 177A/21

Preis: EUR 10,-

Veranstungskalender

Hybrid-Veranstaltungen der Herausgeber des **Journals für Kardiologie**

Finden Sie alle laufend aktualisierten Termine
auf einem Blick unter

www.kup.at/images/ads/kongress.pdf

JAHRESTAGUNG DER ÖSTERREICHISCHEN KARDIOLOGISCHEN GESELLSCHAFT 31. 5. BIS 3. 6. 2000, GMUNDEN „BLICK IN DIE ZUKUNFT“ – ABSTRACTS

ÖKG-
JAHRESTAGUNG
SITZUNG I

Sitzung I: Experimentelle Kardiologie I

I-1

SERIELLE BESTIMMUNG DER NEURONEN-SPEZIFISCHEN ENOLASE IM SERUM ZUR NEUROLOGISCHEN PROGNOSEBEURTEILUNG NACH REANIMATION

J. Reisinger, M. Mori, E. Rechberger,
A. Steinhuber, T. Winter, P. Kühn

II. Interne Abteilung, Krankenhaus Barm-
herzige Schwestern Linz

Die Neuronenspezifische Enolase (NSE) wird zunehmend als Marker für einen diffusen hypoxischen Hirnschaden verwendet. Das Ziel dieser prospektiven Studie war die Überprüfung der prognostischen Wertigkeit der NSE im Hinblick auf das neurologische Ergebnis nach kardiopulmonaler Reanimation.

Methoden: 48 konsekutive Patienten (30 Männer, 18 Frauen, Alter 64 ± 14 Jahre) wurden nach primär erfolgreicher kardiopulmonaler Reanimation (Kammerflimmern bei 28, Asystolie bei 13, elektromechanische Dissoziation bei 7 Patienten) an unserer internistischen Intensivstation aufgenommen. Serum-NSE-Konzentrationen (Cobas Core NSE EIA, Roche, Normalbereich 0–15 ng/ml) wurden unmittelbar nach Aufnahme (Tag 0) und an den folgenden 4 Tagen bestimmt. Hämolytische Proben wurden verworfen. Das neurologische Ergebnis wurde entsprechend der besten erreichten „Glasgow-Pittsburgh cerebral performance“-Kategorie (GP, 1 bis 5) gemäß den Utstein-Empfehlungen bewertet. 10 der 48 Patienten verstarben unter laufender Analgosedierung und wurden daher nicht in die Auswertung aufgenommen.

Ergebnisse: 18 der 38 auswertbaren Patienten wurden nach einem Median (Range) von 5 (1–34) Tagen mit einem guten neurologischen Ergebnis (GP 1 bei 9 Patienten), einer mäßigen zerebralen Behinderung (GP 2 bei 7) oder einer schweren zerebralen Behinderung (GP 3 bei 2) aus der Intensivstation entlassen. Die verbleibenden 20 Patienten wurden in komatösem Zustand (GP 4 bei 13 Patienten) entlassen oder verstarben, ohne das Bewußtsein wieder erlangt zu haben (GP 5 bei 7) nach einem Median (Range) von 6 (1–17) Tagen. Eine maximale NSE-Konzentration

von mehr als 50 ng/ml war regelhaft mit einem sehr ungünstigen neurologischen Ergebnis (GP 4 und 5) verbunden (Sensitivität 65 %, Spezifität 100 %, positiv prädiktiver Wert 100 %, negativ prädiktiver Wert 72 %).

Schlußfolgerung: Die serielle Bestimmung der NSE-Konzentration im Serum hat einen hohen Voraussagewert für die neurologische Prognosebeurteilung nach kardiopulmonaler Reanimation.

I-2

CHRONISCHE, SUBKLINISCHE ENTZÜNDUNG: EINE NEUE FACETTE DES INSULINRESISTENZSYNDROMS

A. Festa, R. D'Agostino, G. Howard,
L. Mykkänen, R. P. Tracy, S. M. Haffner

1. Med. Abteilung, KA Rudolfstiftung,
Wien, und Department of Medicine,
Division of Clinical Epidemiology,
University of Texas Health Science
Center at San Antonio, TX, USA

Prospektive Studien weisen darauf hin, daß erhöhte Serumspiegel von Entzündungsmarkern mit einem erhöhten Risiko kardiovaskulärer Erkrankungen einhergehen. Die zugrundeliegenden pathophysiologischen Mechanismen sind weitgehend unbekannt.

Wir untersuchten den Zusammenhang zwischen Entzündungsmarkern im Serum (C-reaktives Protein [CRP], Fibrinogen, Leukozytenzahl) und Teilkomponenten des Insulinresistenzsyndroms (IRS) bei 1008 nichtdiabetischen Personen (Alter: 40–69 Jahre) aus der Insulin Resistance Atherosclerosis Study (IRAS). Messungen der Insulinsensitivität erfolgten mittels FSIGTT (frequently sampled intravenous glucose tolerance test), dem Goldstandard der direkten Insulinresistenzmessung in epidemiologischen Studien. CRP wurde mittels eines hochsensitiven Immunoassays gemessen.

Mittelwerte für CRP, Fibrinogen und Leukozytenzahl waren $3,53 \pm 0,18$ mg/l, $276,4 \pm 1,8$ mg/dl und $5,81 \pm 0,07 \times 10^3/\text{mm}^3$. Alle drei Entzündungsmarker waren mit Teilkomponenten des IRS assoziiert. Hochsignifikante Korrelationen fanden sich zwischen CRP und Körperfett (BMI, $r = 0,42$; Taillenumfang, $r = 0,32$), Insulinsensitivität ($r = -0,38$), Nüchterninsulin ($r = 0,34$) und Nüch-

tern-Proinsulin ($r = 0,28$) (alle p-Werte $< 0,0001$). Die CRP-Werte zeigten einen signifikanten linearen Anstieg mit der Anzahl der Teilkomponenten des IRS (Dyslipidämie, viszerale Adipositas, Insulinresistenz und Hypertonie), die Mittelwerte betragen (logarithmisch transformiert) $0,075 \pm 0,06$, $0,511 \pm 0,06$, $0,845 \pm 0,07$, $1,34 \pm 0,10$ und $1,39 \pm 0,17$ bei Personen mit 0, 1, 2, 3 oder 4 dieser Teilkomponenten. In Multivarianzanalysen (unter Berücksichtigung von Alter, Geschlecht, Ethnizität und Rauchen) waren BMI, systolischer Blutdruck und Insulinsensitivität unabhängige Prädiktoren erhöhter CRP-Spiegel im Serum (alle p-Werte $< 0,0001$).

Unsere Daten weisen die chronische, subklinische Entzündung als neue Teilkomponente des Insulinresistenzsyndroms aus. Diese Ergebnisse sind potentiell auch von klinischer Bedeutung. Prospektive Studien werden zeigen, ob antiinflammatorische und/oder die Insulinresistenz verbessernde Maßnahmen bei gesunden, nichtdiabetischen Personen mit Zeichen eines Insulinresistenzsyndroms das kardiovaskuläre Risiko vermindern.

I-3

THE NEGATIVE STAIRCASE PHENOMENON IN RAT PAPILLARY MUSCLE IS ACCOMPANIED BY ACTIVATION OF ATP-SENSITIVE POTASSIUM CHANNELS

E. Fritz, D. Schmid*, P. G. Spieckermann*,
G. Steurer

2nd Dept. of Internal Medicine,
University of Vienna, and *Institute of
Physiology, University of Vienna

Background: The phenomenon, that contraction force is decreased with higher stimulation frequencies (negative staircase) is observed in papillary muscles of rat, guinea-pig and human failing heart. A positive staircase can be seen in most other species and even in other rat heart model systems. The cause for the negative staircase is still unclear. Our hypothesis is that at higher frequencies, endogenous activation of ATP-sensitive potassium channels (K_{ATP}) in the papillary muscle may play a role. To test this hypothesis, we employed the fact, that sensitivity of K_{ATP} for activation by pinacidil is dependent on the endogenous activation of K_{ATP} .

Methods: Length and force of isometric as well as isotonic twitches were recorded from electrically paced rat papillary muscles (n = 6) stretched to lmax. Contraction parameters were extracted from the time traces and the first derivative using a personal computer program. Pacing frequencies ranged from 0.2 Hz to 2 Hz. Final pinacidil concentrations were 1, 3, 10, 30, and 100 µM.

Results: Pinacidil caused a dose dependent negative inotropic effect: Maximal tension (MT) decreased from 68 to 15 mN/mm², with IC₅₀ = 10 µM at 0.2 Hz stimulation. At 1.2 Hz, MT decreased from 42 to 12 mN/mm², with IC₅₀ = 2.5 µM.

Conclusion: The potency of the potassium channel opener pinacidil is increased significantly at higher stimulation frequencies, which suggests, that ATP-sensitive potassium channels are more endogenously activated at higher frequencies in the rat papillary muscle setup. This is probably due to an increasing disbalance between energy demand and oxygen diffusion. Thus K_{ATP} activation may contribute to the negative staircase phenomenon in rat papillary muscle.

I-4

ADVERSE EFFECTS OF ANTIPLATELET THERAPY ON OXYGEN RADICAL PROTECTION

Ch. Reinisch, S. Dunzendorfer,
Ch. Meierhofer, N. C. Kaneider,
C. J. Wiedermann

Division of General Internal Medicine,
Department of Internal Medicine,
University of Innsbruck

Introduction: Resting platelets inhibit oxygen radical release from chemoattractant-stimulated neutrophils. This mechanism may contribute to the prevention of excessive damage to host tissues in the vasculature. Antiplatelet therapy, which should prevent platelet activation, may therefore support this protective function. Because of the increasing use of antiplatelet drugs in primary prevention of cardiovascular disorders, we wondered whether antiplatelet agents affect the antioxidative action of resting platelets in the absence of platelet activation. The effect of acetylsalicylic acid or clopidogrel administration on the antioxidative

action of resting platelets was therefore studied in ten healthy volunteers.

Methods: Preparations of resting platelets were obtained from 5 subjects before, during and after an eight-day course of daily treatment with 100 mg of acetylsalicylic acid or 75 mg of the thienopyridine clopidogrel. Before testing for interaction with human neutrophils, platelet preparations of each of the two treatment groups were pooled. Human neutrophils were obtained using standard preparation procedures and were pretreated with the platelets at a ratio of 1:50 for 45 min in humidified atmosphere; thereafter formyl-Met-Leu-Phe-triggered oxygen radical release was measured fluorometrically.

Results: The inhibitory effect of platelets on oxygen radical release of neutrophils which was seen before treatment was abolished by antiplatelet therapy with either of the drugs, and inhibition was restored gradually after discontinuing acetylsalicylic acid or clopidogrel intake.

Conclusion: Results suggest that the protective role of resting platelets in controlling oxygen radical release from neutrophils may be impaired by antiplatelet therapy. As the inhibition of premature oxygen radical release from neutrophils by resting platelets may be physiologically protective, its abrogation by acetylsalicylic acid or clopidogrel may be disadvantageous. In particular, in primary prevention, with most of the circulating platelets presumably resting, antiplatelet medication may increase the oxygen radical burden on blood elements and vascular tissues.

I-5

ANTI-ATHEROGENIC EFFECTS OF THE THIENOPYRIDINE CLOPIDOGREL

S. Dunzendorfer, Ch. Reinisch,
Ch. Meierhofer, N. Kaneider,
C. J. Wiedermann

Division of General Internal Medicine,
Department of Internal Medicine, University of Innsbruck

Spontaneous platelet activation in circulation is an independent cardiovascular risk factor. Mediators released by activated platelets can induce endothelial

cell dysfunction promoting thrombosis and atherogenesis. Strategies of secondary prevention after thromboembolism include antiplatelet therapy with cyclooxygenase inhibitors and ADP receptor antagonists. In clinical trials the latter seems to be more effective than aspirin in reducing vascular events in patients suffering prior myocardial infarction, stroke or peripheral arterial disease. We investigated effects of the selective ADP receptor antagonist clopidogrel on endothelial cell/leukocyte interactions *in vitro* and *in vivo*. Eight healthy volunteers received daily either clopidogrel (75 mg) or aspirin (100 mg) during 8 days. Before, during and after treatment blood samples were taken. Levels of adhesion molecules and platelet derived mediators were measured using commercially available ELISA-kits. Effects on endothelial cells/leukocytes were investigated in transendothelial migration and chemotaxis assays. Antiplatelet treatment with clopidogrel for 7 days significantly reduced serum levels of soluble ICAM-1, whereas no changes were seen in levels of soluble VCAM-1, P-selectin, L-selectin, vWF, PDGF, VEGF, and TGF beta by either treatment. In contrast to plasma from the aspirin group, samples from clopidogrel treated persons reduced monocytes' spontaneous migration *in vitro* depending on time of drug intake. Neutrophils migration and monocytes chemotaxis remained unaffected by any tested plasma probe. Tumor necrosis factor-induced priming of endothelial cells for enhanced neutrophils transmigration was diminished by pretreatment of endothelial cells, but not of neutrophils, with plasma derived during clopidogrel treatment, indicating direct effects of clopidogrel on endothelial cells. Daily intake of clopidogrel but not of aspirin provides plasma activity that decreases monocytes' spontaneous migration and may prevent endothelial cell activation. This possible anti-atherogenic properties of clopidogrel have not been described so far.

I-6

DECREASED HIGH ENERGY PHOSPHATE RATIOS IN THE MYOCARDIUM OF MEN WITH DIABETES MELLITUS TYPE I

B. Metzler, M. F. H. Schocke*, P. Steinboeck, C. Wolf*, M. Lechleitner**, P. Lukas*, O. Pachinger

Division of Cardiology, *Dept. of Magnetic Resonance, and **Dept. of Internal Medicine, University Hospital Innsbruck

Objectives: To investigate whether alterations in high energy phosphates occur in the myocardium of persons with diabetes mellitus type I.

Background: Microvascular abnormalities and dysfunction via thickening of the basement membrane are known to occur in diabetic patients. Myocardial high energy phosphates have been shown to be reduced by ischaemia, and alterations of the cardiac metabolism are the primary consequence of myocardial ischaemia.

Methods: In the present study, 34 male patients (mean age 35.5 ± 10.1) with diabetes mellitus type I and 35 healthy male volunteers (mean age 36 ± 8.6) as age-matched controls were included. Using a 1.5 Tesla whole-body magnetic resonance scanner (Siemens, Germany), phosphor-31 magnetic resonance spectroscopic imaging of the heart was performed in all subjects. The ratios of phosphocreatinine (PCr) to β -adenosinetriphosphate (β -ATP) were calculated.

Results: The myocardium of patients with diabetes mellitus type I showed significantly decreased ratios of PCr/ β -ATP compared with healthy controls in the left ventricle (2.59 vs. 3.10, $p < 0.0001$), right ventricle (2.21 vs. 2.41, $p < 0.02$) and interventricular septum (1.93 vs. 2.24, $p < 0.0001$).

Conclusion: This study demonstrates for the first time a decreased ratio of PCr/ β -ATP in the myocardium of persons with diabetes mellitus type I.

I-7

INDUKTION VON HITZESCHOCKPROTEINEN IN HUMANEN KORONAREN BYPASSGEFÄSSEN

J. Bonatti, A. Lercher*, J. Mair*, St. Watzka, B. Puschendorf*, St. Dimhofer**

Univ.-Klinik für Chirurgie/Herzchirurgie, *Institut für Medizinische Chemie und Biochemie und **Institut für Pathologische Anatomie und Allgemeine Pathologie Innsbruck

Hitzeschockproteine (HSP) können unter verschiedenen Streß-Situationen intrazellulär exprimiert werden und schützen Gewebe vor weiterem Schaden. Eine Induktion in koronaren Bypassgrafts könnte vorteilhaft zur Abschwächung des intraoperativen Ischämie-Reperfusionsschadens in der Gefäßwand sein. Möglicherweise könnte die HSP-Induktion auch vor degenerativen Veränderungen im Langzeitverlauf schützen. Wir untersuchten, ob Hitzeschockproteine prinzipiell in humanen koronaren Bypassgefäßen exprimierbar sind.

Methode: Bei koronaren Bypassoperationen anfallende Reststücke der V. saphena magna ($n = 27$) und der A. mammaria interna ($n = 25$) von 34 Patienten wurden für die Experimente verwendet. Die Gefäßstücke wurden geteilt (je ein Segment für Kontrollbedingungen, ein Segment für Hitzeschock- und Hypoxiebehandlung) und in einer Organkultur weiterbehandelt. Der Hitzeschock bestand aus einer 30minütigen Inkubation bei 42°C , der hypoxische Streß wurde durch eine 6stündige Sauerstoffdeprivation und Stickstoffinkubation in einer gasdichten Kammer erzielt. Die Expression von Hsp60, Hsp72 und Hsp73 wurde mittels Immunhistochemie und Western Blot bestimmt.

Ergebnisse: Immunhistochemie und Western Blot zeigten eine basale Expression von Hsp72 und Hsp73 unter Kontrollbedingungen. Die 30minütige Hitzeschockbehandlung führte bei der V. saphena magna zu einer signifikant vermehrten Hsp72-Produktion in der Intima ($p = 0,0354$) und zu einer signifikant vermehrten Hsp73-Produktion in der Media ($p = 0,0033$). Entsprechend waren die Hsp72- und Hsp73-Expression in der Intima der A. mammaria interna verstärkt ($p = 0,0416$). Hypoxie führte bei der V. saphena magna zu einer signifikant gesteigerten Produktion von Hsp60 (Media

$p = 0,0478$), Hsp72 (Intima $p = 0,0002$, Media $p = 0,0038$) und Hsp73 (Intima $p = 0,0294$). Die A. mammaria interna reagierte auf Hypoxie mit erhöhter Hsp73-Expression in der Intima ($p = 0,0478$) und Media ($p = 0,0169$).

Schlußfolgerung: Hitzeschockproteine, vor allem jene der Hsp70-Familie, können in humanen koronaren Bypassgefäßen durch Hitzebehandlung und Hypoxie *in vitro* induziert werden.

I-8

PGE1 STIMULIERT DIE NEOANGIOGENESE IN HERZEN VON PATIENTEN MIT IDIOPATHISCHER DILATATIVER KARDIOMYOPATHIE (IDCM)

M. R. Mehrabi, C. Ekmekcioglu*, B. Stanek, Th. Thalhammer**, Th. Wild**, F. Tamaddon, R. Pacher, G. E. Steiner***, K. Plesch, M. Grimm**, P. G. Spieckermann*, G. Mall#, H.-D. Glogar

Abteilung für Kardiologie, *Institut für Physiologie, **Abteilung für Herz-Thorax-Chirurgie, ***Abteilung für Urologie, AKH, Universitätskliniken, Wien, und #Institut für Klinische Pathologie, Klinikum Darmstadt

Grundlagen: Frühere klinische Studien haben gezeigt, daß Prostaglandin E1-Substitution (PGE1) bei Patienten mit terminaler Herzinsuffizienz eine deutliche Verbesserung der hämodynamischen Parameter bewirkt. Bekannt ist, daß PGE1 ein potenter Vasodilatator ist. Tierexperimentelle Untersuchungen bewiesen eine Induktion der Neoangiogenese durch PGE1. Ziel dieser Studie war es, den Einfluß von PGE1 auf die Neoangiogenese bei Patienten mit IDCM zu evaluieren.

Methodik: Im Rahmen von Herztransplantationen (HTX) wurden von 18 Patienten mit IDCM die Herzen auf die Expression neoangiogenetischer Faktoren untersucht. Von dieser Gruppe erhielten 9 Patienten bis zur HTX regelmäßig PGE1-Infusionen. Die verbleibenden 9 Patienten dienten als Kontrollgruppe. Um die Neoangiogenese zu quantifizieren, wurden folgende immunohistochemische Färbungen durchgeführt: Immunreaktivität gegen CD 34, von Willebrand-Faktor (vWF) und MIB-1 (Ki 67). Zur Bestimmung des Fibrosegrades wurde die Sirius-Rot-Färbung verwendet. Zu-

sätzlich wurde der Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) bestimmt. Die Kapillardichte und der Fibrosegrad wurde subendokardial, intramyokardial und subepikardial bestimmt.

Ergebnisse: Die mit PGE1 behandelten Patienten haben signifikant mehr CD 34-, vWF- und MIB-1-positive Zellen in allen drei Schichten (subendokardial, intramyokardial und subepikardial) als die Kontrollgruppe ($p < 0,01$). Der Fibrosegrad in PGE1 behandelten Gruppen ist ebenfalls signifikant geringer als in der Kontrollgruppe ($p < 0,01$). Schließlich sind deutlich mehr VEGF-positive Kapillaren in der PGE1-Gruppe zu finden ($p < 0,001$).

Schlussfolgerungen: Unsere Daten beweisen, daß PGE1 ein potenter Stimulus der Neoangiogenese ist. Zusätzlich verringert es die Progression der Fibrose bei Patienten mit IDCM. Als therapeutische Konsequenz ergibt sich neben der PGE1-Substitution eine Infragestellung der Cyclooxygenasehemmung (ASS etc).

Sitzung II: Statine

II-1

EFFECT OF PRAVASTATIN ON CONSTITUTIVE VASCULAR NITRIC OXIDE (NO) AVAILABILITY IN PATIENTS WITH MILD HYPERCHOLESTEROLAEMIA

M. Bayerle-Eder, L. Schmetterer, M. Wolzt

Klinische Pharmakologie, Allgemeines Krankenhaus Wien

Background: Improvement of impaired endothelial function is a generally accepted surrogate clinical endpoint for the estimation of beneficial non-lipid effects of HMG-CoA reductase inhibitors *in vivo*. It is unknown if vascular endothelial improvement is paralleled, precedes, or follows normalization of lipid disorders in patients. This study was therefore designed to test the hypothesis that constitutive vascular NO formation is improved by short term treatment with pravastatin, assessed as the systemic and local blood flow response to inhibition of constitutive NO formation using N^G-monomethyl-L-arginine (L-NMMA).

Material and methods: 16 male and female subjects with mild primary

hypercholesterolaemia, defined as fasting total serum cholesterol levels between 240 and 350 mg/dl and triglycerides < 250 mg/dl, without overt vascular complications were studied in a randomized, double blind, parallel group study. Pravastatin (20 mg p.o.) or placebo were administered for 4 weeks. Vascular NO availability was studied before and after 1 and 4 weeks of treatment by intravenous bolus infusions of L-NMMA (cumulative doses: 3 mg/kg and 6 mg/kg, dosing interval 45 min). Mean arterial blood pressure and pulse rate responses were measured at frequent time points, pulsatile choroidal blood flow of the eye was assessed with laser interferometric measurement of fundus pulsation amplitudes (FPA).

Results: Outcome parameters were comparable between the two groups before therapy. Pravastatin, but not placebo, lowered serum cholesterol levels by 7 % and 16 % after 1 week and 4 week treatment, respectively ($p < 0,05$). No change in resting haemodynamics was noticed in the cohorts. After 4 weeks of drug administration, L-NMMA caused comparable changes in MAP and pulse rate between groups. FPA decreased by a maximum of 21 % after 6 mg/kg L-NMMA ($p < 0,001$ vs. predose) in subjects on pravastatin and by 14 % ($p < 0,001$) in placebo controls. This significant difference between groups ($p < 0,001$) was not seen after 1 week treatment.

Conclusion: Pravastatin enhances vascular NO availability *in vivo*. This endothelial improvement is detectable after 4 weeks of therapy, but not after 1 week of treatment, when cholesterol levels are already lowered.

II-2

INHIBITION OF NEUTROPHIL AND LYMPHOCYTE CHEMOTAXIS BY CERIVASTATIN IS REVERSED BY MEVALONIC ACID LACTONE

N. C. Kaneider, S. Dunzendorfer, Ch. Meierhofer, Ch. Reinisch, C. J. Wiedermann

Division of General Internal Medicine, Department of Internal Medicine, University of Innsbruck

Background: Vastatins have been reported to affect atherogenesis, plaque

stability and transient myocardial ischaemia in coronary artery disease. The beneficial effects of statins are assumed to result from their ability to reduce cholesterol biosynthesis. In addition, evidence has accumulated for a role of these drugs in influencing immune system-related cell functions. The reported mechanisms of action involve intracellular signaling pathway products other than cholesterol. Since cerivastatin is a highly potent, synthetic and pure enantiomeric HMG-CoA-reductase inhibitor we were interested whether this drug can modulate leukocyte functions in a manner that would render it an antiinflammatory agent.

Methods: Human neutrophils, lymphocytes, and monocytes were isolated using magnetic cell sorting. Chemotaxis was tested in modified Boyden microchemotaxis chambers and oxygen radical production was measured fluorometrically. Activity of caspase 3 in neutrophils and monocytes served to determine cells apoptosis and cell survival was quantified using the MTT-test. Transendothelial migration (TEM) experiments were performed with human umbilical vein endothelial cells (HUVEC) and neutrophils.

Results: Incubation of leukocytes with cerivastatin (10 pM to 100 µM) for 30 min decreased chemotaxis towards interleukin-8 or RANTES. Migration of cells was completely restored by addition of mevalonic acid lactone (500 µM). However, cerivastatin at all concentrations tested (10 pM to 100 µM) failed to influence neutrophil respiratory burst activity. Although toxic effects of cerivastatin occurred at 1 mM, concentrations above 10 nM of cerivastatin significantly increased apoptosis rate in phagocytic cells. Treatment of neutrophils with cerivastatin (100 µM) reduced TEM, whereas incubation of HUVEC with the drug at equal concentrations failed to affect TEM.

Conclusions: Cerivastatin is able to inhibit leukocyte chemotaxis by cholesterol independent mechanisms and can induce neutrophil and monocyte apoptosis. The drug's impact on TEM is solely due to effects on neutrophils. In addition to its lipid lowering effects the antiinflammatory properties of cerivastatin may be beneficial in atherosclerosis and coronary heart disease.

II-3

REDUKTION ZIRKULIERENDER INTERFERON-GAMMA-PRODUZIERENDER T-HELPER-LYMPHOZYTEN IN PATIENTEN MIT STABILER ANGINA PECTORIS UNTER ATORVASTATIN-THERAPIE

H. Alber, M. Frick, S. Schwarzacher, C. Ludescher, O. Pachinger, F. Weidinger

Abteilung für Kardiologie, Universität Innsbruck

Hintergrund: Die Entstehung der Atherosklerose ist mit einer inflammatorischen Komponente verbunden. Von zirkulierenden T-Helfer-Lymphozyten (TH, CD4+) in Patienten mit instabiler Angina pectoris konnte eine verstärkte Differenzierung in Richtung des Interferon-gamma-produzierenden (IFN γ +) TH1-Subtyps beschrieben werden. Ob HMG-CoA-Reduktase-Hemmer (Statine) neben den bereits bekannten nichtlipidsenkenden Wirkungen diese Aberration des globalen Immunsystems beeinflussen, wurde noch nicht untersucht. Ziel dieser Studie war es, den Effekt von Atorvastatin auf die zirkulierenden TH1-Lymphozyten zu untersuchen.

Material und Methoden: Es wurde 14 männlichen Patienten mit koronarer Herzkrankung (KHK-Pat., 6 mit stabiler Angina pectoris, SA-Pat., 7 mit instabiler Angina pectoris bzw. akutem Koronarsyndrom, UA-Pat.) und behandlungsbedürftiger Hypercholesterinämie vor und unter einer 2monatigen Therapie mit Atorvastatin (20 mg tgl.) sowie 10 männlichen Kontrollpersonen Blut abgenommen. Die IFN γ -Produktion in zirkulierenden T-Lymphozyten wurde nach intrazellulärer Färbung und 4stündiger Stimulation mittels Durchflußzytometrie bestimmt. Die periphere Endothelfunktion wurde vor und nach Therapie mittels Brachialisultraschall gemessen. Als Parameter wurde das Verhältnis der flußvermittelten (FMD) zur nitroglyzerinvermittelten Vasodilatation (NMD) gemessen.

Resultate: Das Gesamtcholesterin nahm unter Atorvastatin ab (261 \pm 50 vs. 196 \pm 40 mg/dl; p < 0,001). Der Vergleich zwischen KHK-Pat. und Kontrollpersonen ergab keine signifikante Differenz im prozentualen Anteil der CD4+/IFN γ + Zellen, noch der IFN γ + T-Suppressor-Lymphozyten (CD8+) (15,31 \pm 6,16 vs. 16,05 \pm 4,57 %, p = ns; bzw. 37,63 \pm 11,43 vs. 42,10 \pm 12,95 %, p = ns). Un-

ter Therapie mit Atorvastatin zeigte sich keine Veränderung (15,31 \pm 6,16 vs. 14,35 \pm 8,27 %, p = ns; 37,63 \pm 11,43 vs. 32,14 \pm 18,85 %, p = ns). Die *Subgruppenanalyse* ergab folgende Resultate: In UA-Pat. konnte kein signifikanter Unterschied hinsichtlich der CD4+/IFN γ + und CD8+/IFN γ + Zellen sowohl vor und unter Therapie, als auch zu den Kontrollpersonen festgestellt werden. In SA-Pat. hingegen verminderte sich die Zahl der CD4+/IFN γ + Zellen unter der Behandlung mit Atorvastatin signifikant (von 13,62 \pm 6,65 auf 7,53 \pm 2,18 %, p < 0,03). Die gleiche Tendenz zeigte sich auch für CD8+/IFN γ + Zellen (von 36,53 \pm 12,98 auf 19,44 \pm 12,15 %, p = 0,12). In dieser Subgruppe zeigte sich auch eine Verbesserung des Verhältnisses der FMD zur NMD (0,36 \pm 0,10 vs. 0,48 \pm 0,10, p < 0,05).

Schlußfolgerung: Die Verminderung der IFN γ -produzierenden T-Helfer-Lymphozyten in stabilen KHK-Pat. könnte einen weiteren nichtlipidsenkenden atheroprotektiven Effekt von Atorvastatin darstellen, der mit einer Verbesserung der peripheren Endothelfunktion assoziiert ist.

II-4

REDUKTION DES VASCULAR ENDOTHELIAL GROWTH FACTOR (VEGF) IN PATIENTEN MIT KORONARER HERZERKRANKUNG DURCH ATORVASTATIN

H. Alber, J. Dulak*, L. Seidel, S. Schwarzacher, O. Pachinger, F. Weidinger

Abteilung für Kardiologie, Universität Innsbruck, und *Jagiellonian Universität Krakau, Polen

Hintergrund: Dem Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) wird aufgrund seiner neoangiogenetischen und mitogenen Wirkung auf Endothelzellen (ECs) eine bedeutende Rolle in der Atherosklerose zugeschrieben. Von HMG-CoA-Reduktase-Hemmern (Statinen) wurden neben ihren lipidsenkenden Eigenschaften andere, lipidunabhängige atheroprotektive Effekte beschrieben. Ziel dieser Studie war es, die differenzierte Wirkung von Atorvastatin auf die VEGF-Produktion *in vivo* und *in vitro* zu testen.

Material und Methoden: Es wurden drei-erlei Untersuchungen durchgeführt:

1. Vierzehn männlichen KHK-Pat. mit behandlungsbedürftiger Hyperchole-

sterinämie wurde vor und unter einer 2monatigen Therapie mit Atorvastatin (20 mg/d) EDTA-Blut entnommen und Plasma zur VEGF-Bestimmung gewonnen.

- Um zu untersuchen, inwieweit im Plasma vorhandenes Atorvastatin und dessen Metaboliten die VEGF-Produktion in kultivierten glatten Muskelzellen aus humanen Koronararterien (hSMCs) beeinflusst, wurden von 2 der 14 KHK-Pat. jeweils 10 μ l Plasma vor und unter Therapie hSMCs für 24 Stunden hinzugefügt.
- Um den Effekt der Atorvastatin-Reinstanz auf die VEGF-Synthese zu ermitteln, wurde Atorvastatin-Kalzium-Pulver hSMCs und glatten Muskelzellen aus Ratten (rSMCs) für 24 Stunden hinzugefügt.

Die VEGF-Konzentration in Plasma bzw. im Kulturmedium wurde mittels eines ELISA-Kits (R & D Systems) bestimmt.

Resultate:

- Das Gesamtcholesterin nahm unter der 2monatigen Atorvastatin-Therapie um 27,6 \pm 11,3 % ab (262,3 \pm 44,0 vs. 189,9 \pm 42,9 mg/dl; p < 0,001). Die Plasma-VEGF-Konzentrationen fielen signifikant ab (von 31,05 \pm 22,64 auf 18,99 \pm 13,49 pg/ml; p < 0,05).
- Die Hinzugabe von je 10 μ l Plasma, gewonnen aus 2 der 14 KHK-Pat. unter Atorvastatin-Therapie, bewirkte *in vitro* eine geringere VEGF-Induktion in hSMCs als das Plasma dieser Patienten vor Therapie (Pat. 1: 202,94 vs. 255,75 pg/ml; Pat. 2: 202,94 vs. 282,72 pg/ml).
- Die Inkubation der hSMCs mit der Reinstanz Atorvastatin (0,3, 1 und 10 μ M) zeigte im Vergleich mit unbehandelten Zellkulturen keine verminderte VEGF-Produktion (61,98 \pm 7,37, 68,84 \pm 9,62 bzw. 62,97 \pm 11,95 vs. 62,90 \pm 3,05 pg/ml). Ebenso keine Wirkung zeigte die Hinzugabe von 10 μ M Atorvastatin-Kalzium sowohl zu unstimulierten, als auch zu Interleukin-1-(IL-1-)stimulierten rSMCs im Vergleich zu nichtbehandelten unstimulierten bzw. IL-1-stimulierten Zellkulturen (29,20 \pm 1,63 vs. 29,68 \pm 1,78 pg/ml bzw. 39,34 \pm 1,39 vs. 41,22 \pm 3,22 pg/ml).

Zusammenfassung: Die Reduktion der Plasma-VEGF-Konzentration in KHK-Pat. unter einer 2monatigen Atorvastatin-Therapie könnte eine weitere nicht-

lipidsenkende, atheroprotektive Wirkung dieses Statins darstellen. Die Diskrepanz zwischen den *In-vivo*-Beobachtungen bzw. den *In-vitro*-Effekten der Patientenplasmen und den *In vitro*-Resultaten durch die Atorvastatin-Reinsubstanz könnte darauf hindeuten, daß *in vivo* nicht Atorvastatin selbst, sondern einer/mehrere seiner Metaboliten wirksam ist/sind.

II-5

REDUKTION DER LIPIDOXIDATION IN PATIENTEN MIT KORONARER HERZERKRANKUNG UNTER ATORVASTATIN

H. Alber, M. Frick, M. Lechleitner, S. Schwarzacher, O. Pachinger, F. Weidinger

Abteilung für Kardiologie, Universität Innsbruck

Hintergrund: Oxidiertes LDL (oxLDL) spielt in der Pathogenese der Atherosklerose eine zentrale Rolle. So inhibiert oxLDL die endotheliale Produktion von Stickstoffmonoxid (NO), fördert die Bildung von Schaumzellen aus Makrophagen und wirkt apoptotisch auf glatte Muskelzellen. HMG-CoA-Reduktase-Hemmern werden aufgrund von *In-vitro*-Versuchen antioxidative Effekte zugeschrieben. Ziel dieser Studie war es, die antioxidative Wirkung des HMG-CoA-Reduktase-Inhibitors Atorvastatin *in vivo* zu testen.

Material und Methoden: Zwölf männlichen Patienten mit einer angiographisch bestätigten koronaren Herzerkrankung (KHK-Pat.; 8 mit einer koronaren Eingefäßkrankung, 4 mit einer koronaren Zweigefäßkrankung) und mit einer behandlungsbedürftigen Hypercholesterinämie wurde vor Therapie und nach $2,2 \pm 0,4$ Monaten einer Behandlung mit Atorvastatin (20 mg tgl.) EDTA-Blut abgenommen. Thio-Barbituric-Acid-Reactive-Substances (TBARS) wurden als Maß für die Lipidoxidation bestimmt. Zur Beurteilung der peripheren Endothelfunktion wurde mittels eines Brachialis-ultraschalls die flußvermittelte (FMD) und nitroglyzerinvermittelte Vasodilatation (NMD) vor und unter Therapie ermittelt.

Resultate: Das Gesamtcholesterin wurde durch Atorvastatin um $23,6 \pm 13,1$ % gesenkt (von $261,0 \pm 39,7$ auf $197,0 \pm 34,8$ mg/dl; $p < 0,005$). TBARS wurden

signifikant reduziert ($10,54 \pm 7,07$ vs. $4,92 \pm 5,74$ nM/ml; $p = 0,015$). Die FMD und das Verhältnis aus FMD zu NMD zeigten keine signifikante Verbesserung ($8,4 \pm 3,6$ vs. $9,2 \pm 4,1$ % bzw. $0,44 \pm 0,13$ vs. $0,53 \pm 0,28$; $p = ns$).

Zusammenfassung: Die Reduktion der TBARS unter Atorvastatin in KHK-Patienten zeigt einen antioxidativen Effekt dieses Statins auf. Die fehlende Verbesserung der FMD könnte sowohl auf das relativ kurze Therapieintervall als auch auf den für KHK-Patienten hohen Ausgangswert der FMD zurückzuführen sein.

II-6

THE EFFECT OF SIMVASTATIN ON THE PRODUCTION OF INFLAMMATORY RELATED PARAMETERS MCP-1, IL-8 AND IL-6

A. Rezaie-Majd, G. H. Scherthaner, T. Maca, P. Husslein, E. Minar, M. Baghestanian

Division of Angiology, Univ. Clinic of Internal Medicine II, Vienna

Statins, which are originally derived from fungus, are capable to inhibit the enzyme HMG-CoA reductase. This enzyme plays a pivotal role in the endogenous biosynthesis pathway of cholesterol in human cells. As a consequence, statins decrease the levels of total and LDL-cholesterol as well as increase the HDL-levels in the serum. A number of clinical studies in the past decades disclose the beneficial effects of statins in patients with cardio- and cerebrovascular disease. These benefits cannot be explained only by the cholesterol/LDL reducing effects of statins. Atherosclerosis is a chronic inflammatory disease of blood vessels. There are a number of inflammatory associated cytokines/chemokines which are involved in this process.

In our clinical study we treated 50 patients with hypercholesterolaemia with a daily dosage of either 20 or 40 mg of simvastatin. Serum levels of inflammatory related parameters, such as monocyte chemoattractant protein 1 (MCP-1), IL-8 and IL-6 were measured by ELISA. We could show a moderate decrease of the serum concentration of all three substances in both groups of patients.

To investigate the direct cellular effects of statins, we performed *in vitro* studies.

Primary human smooth muscle cells (SMC) and endothelial cells (HUVEC) were incubated with different concentrations of statins for various times. As measured by ELISA statins were capable to reduce the amount of MCP-1 and IL-6 in the supernatants of HUVEC and SMC.

These data together demonstrate novel anti-inflammatory effects of statins that might in addition explain the clinical benefits of these drugs.

II-7

THE EFFECT OF SIMVASTATIN ON THE EXPRESSION OF ADHESION MOLECULES

A. Rezaie-Majd, H. G. Kress, G. H. Scherthaner, T. Maca, E. Minar, M. Baghestanian

Division of Angiology, Univ. Clinic of Internal Medicine II, Vienna

Statins are potent inhibitors of HMG-CoA reductase, which is the key enzyme in the endogenous biosynthesis pathway of cholesterol. Thus, they decrease the rate of cardiovascular disease by decreasing the serum level of cholesterol. However, these benefits cannot be explained only by the decrease of LDL in serum. The alteration of the expression of adhesion molecules is a pathologic characteristic of the atherosclerosis.

In our clinical study, we treated 50 hypercholesterolaemic patients with 20 or 40 mg/d of simvastatin. As analysed by flow cytometry, there was a slight reduction of CD11a/CD18 and CD54/ICAM-1 on the surface of peripheral blood mononuclear cells (PBMC) just after 6 weeks of therapy in patients treated with 20 and 40 mg. As measured by ELISA, the serum level of soluble ICAM, disclosed a slight change in both groups of patients after 6 weeks treatment.

In *in vitro*-studies, incubation of primary human endothelium and smooth muscle cells (HUVEC and SMC) with simvastatin, atorvastatin or cerivastatin caused a down-regulation of membrane-bound CD54 (ligand of CD11a/18).

All together, we hypothesize that the reduction of adhesion molecules by statins might contribute to the clinical benefits of these drugs.

II-8

HMG-CoA REDUCTASE INHIBITORS AFFECT THE FIBRINOLYTIC SYSTEM OF HUMAN VASCULAR ENDOTHELIAL AND SMOOTH MUSCLE CELLS *IN VITRO*

F. Wiesbauer, C. Kaun, G. Bodlaj, G. Maurer, K. Huber, J. Wojta

Department of Internal Medicine II, University of Vienna

The antiatherothrombotic potential of HMG-CoA reductase inhibitors (statins) seems to be based not only on their lipid lowering properties but also on their effects on the coagulation and fibrinolytic systems and on their ability to modulate endothelial cell and smooth muscle cell function. The fibrinolytic system of vascular cells regulates key events in the development of atherosclerotic lesions such as intravascular clot formation and proliferation and migration of smooth muscle cells. We investigated the effect of different statins on the fibrinolytic system of human umbilical vein endothelial cells (HUVEC) and HUV smooth muscle cells (HUVSMC) *in vitro*. HUVEC and HUVSMC were incubated with different doses of atorva-, ceriva-, fluva-, lova- and simvastatin, respectively for 40 hours. As determined by specific ELISA all statins tested caused a dose dependent reduction in PAI-1 antigen production by both cell types, whereas t-PA antigen increased dose dependently in HUVSMC. A slight but not significant increase in t-PA production was also seen in HUVEC after statin-treatment. u-PA production was not affected in these cells by the statins used. Maximum effects were achieved with 2.5 µM of the respective statin and are shown in **table 1** in ng/10⁴ cells.

When lactate dehydrogenase leakage was determined in statin-treated cells no cytotoxic effect of the statins at concentrations used was seen on HUVEC,

whereas a slight cytotoxic effect was determined on HUVSMC at concentrations > 2.5 µM. Interestingly statins did not affect PAI-1 production in the hepatoma cell line HepG2. Our results indicate that statins increase the profibrinolytic potential of endothelial cells and smooth muscle cells by increasing their production of t-PA and simultaneously decreasing the secretion of PAI-1. If such an effect is operative *in vivo* statins might exert a beneficial effect by creating a profibrinolytic and antithrombotic environment in the area of the atherosclerotic lesion and by increasing the overall fibrinolytic capacity of plasma.

**Sitzung III:
Bildgebende Verfahren**

III-1

DETECTION OF SIGNIFICANT CORONARY ARTERY DISEASE BY ELECTRON BEAM COMPUTERTOMOGRAPHY

H. Ditzbacher, N. Moes, A. Stoeger*, D. zur Nedden*, O. Pachinger, G. J. Friedrich

Cardiology and *Radiology Departments, Innsbruck University Hospital

Background: Coronary calcium detected by Electron Beam Computed Tomography (EBCT) correlates to coronary atherosclerotic plaque area in histologic studies. We analyzed the possibility of EBCT to predict and localize significant obstructive sclerotic coronary lesions compared to angiography in symptomatic patients with suspected coronary disease.

Methods: 99 patients (54 male, 45 female), undergoing coronary angiography were included in the study. Following the Canadian Cardiovascular Society Classi-

fication (CCSC) their angina status was the following: CCSC I: 18; CCSC II: 32; CCSC III: 39; and CCSC IV: 10. 62 patients had positive treadmill and/or nuclear scintigraphy testing. Significant obstructive coronary disease was defined as at least one stenosis > 70 % in a major coronary vessel using quantitative angiography.

Results: From 99 patients, 70 presented angiographically documented significant obstructive disease. In 60 of these cases (86 %) EBCT prediction of a significant coronary lesion was positive. In 12 patients EBCT showed localized high calcium scores corresponding to diffuse angiographic atherosclerotic disease. In 10 cases EBCT could not predict a significant coronary stenosis revealed by angiography.

Conclusion: The detection of significant coronary artery stenoses by electron beam computer tomography in symptomatic patients reaches high sensitivity. Severe diffuse angiographic coronary disease is also documented by elevated EBCT calcium scores but no differentiation can be made to localized significant coronary lesions.

III-2

NON-INVASIVE QUANTIFICATION OF CORONARY ARTERY CALCIUM IN PATIENTS WITH FAMILIAL HYPERCHOLESTEROLAEMIA USING ELECTRON BEAM COMPUTER TOMOGRAPHY

U. Hoffmann, K. Derfler, G. Bodlaj, L. Wicke, C. J. Herold, K. Kostner

Departments of Radiology and Cardiology, University of Vienna

Coronary atherosclerosis is the leading cause of morbidity and mortality in persons with coronary risk factors. However, the majority of individuals never develop coronary symptoms and often the first indication that coronary atherosclerosis is present is acute myocardial infarction or sudden death. Due to extremely high LDL-cholesterol levels, patients with familial hypercholesterolaemia (FH) suffer from coronary atherosclerosis at a very early age.

Recently, a non-invasive method for risk stratification has been proposed: evaluation of coronary calcium by electron

Fortsetzung auf Seite 262

J KARDIOL 2000; 7 (6)

Table 1: Wiesbauer F. et al. (in ng/10⁴ cells)

	HUVEC		HUVSMC	
	t-PA	PAI-1	t-PA	PAI-1
Controls	1.0 ± 0.1	97.7 ± 3.9	0.2 ± 0.0	376.5 ± 38.8
Atorvastatin	1.5 ± 0.3	40.2 ± 5.3	1.1 ± 0.2	296.3 ± 30.1
Cerivastatin	1.2 ± 0.1	35.1 ± 3.8	0.7 ± 0.0	96.0 ± 16.9
Fluvastatin	1.1 ± 0.2	42.1 ± 1.7	1.7 ± 0.3	223.3 ± 25.5
Lovastatin	1.2 ± 0.3	54.4 ± 2.5	0.9 ± 0.1	70.6 ± 18.4
Simvastatin	1.3 ± 0.3	33.5 ± 7.1	1.0 ± 0.2	79.1 ± 18.9

Fortsetzung von Seite 261

beam CT (EBCT). This approach is based on the close histopathological association of calcium with coronary atherosclerosis. Since the detection of coronary atherosclerosis is very important in FH patients we have quantitated coronary artery calcium in FH patients and compared them with patients with known severe coronary atherosclerosis (triple vessel disease) and controls. EBCT scans were performed, using an Imatron C-100 scanner. In all patients complete imaging of the coronary arteries was performed. Scan time was 100 ms per frame, spatial resolution was 512 x 512 pixel.

As expected, FH patients had the highest amounts of plasma lipids, followed by patients with triple vessel disease and controls. FH patients, even though being ten years younger on average, also had the highest total coronary calcium score (1540), the largest number of lesions (35) and the largest calcified plaque volume (1320) followed by patients with triple vessel disease (799, 15, 414) and controls (97, 6, 81).

We conclude that quantification of coronary calcium is a safe, fast and non-invasive method to detect coronary atherosclerosis in FH patients.

III-3

VALIDIERUNG LINKSVENTRIKULÄRER VOLUMENPARAMETER MITTELS DYNAMISCHER DREIDIMENSIONALER FREEHAND-ECHOKARDIOGRAPHIE BEI KORONARER HERZERKRANKUNG IM VERGLEICH ZU „GATED“ SPECT-THALLIUM

E. Neubauer, S. Müller, T. Bartel*, G. Riccabona, O. Pachinger

Universitätskliniken Innsbruck und *Essen

Hintergrund: Ziel dieser Untersuchungen war es, die Messung der linksventrikulären systolischen und diastolischen Volumina (ESV, EDV) sowie des Schlagvolumens (SV) und der linksventrikulären Ejektionsfraktionen (LVEF) durch die dynamische dreidimensionale (3-D-) Freehand-Echokardiographie zu validieren.

Methoden: Bei 51 Patienten mit KHK wurden die ESV, EDV, SV und LVEF mittels dynamischer 3-D-Freehand-Echokardiographie unter Verwendung eines

konventionellen Ultraschallgeräts, Sequoia C 256 (Acuson Inc., Mountainview, USA), in Verbindung mit einer 3-D-Windows NT Workstation (TomTec Imaging System GmbH, München, Deutschland) sowie eines elektromagnetischen Positions- und Orientierungsmeßsystems (Ascension Technology Corp., Burlington, VT) bestimmt. Die 3-D-Datenakquisition erfolgte mit einem 3,5/1,75 MHz-Schallkopf, der mit einem magnetischen Positionssensor versehen war. Die Informationen bezüglich Bild- und Schallkopfposition wurden synchron alle 66 ms (15 frames/sec) von transthorakal und durch fächerförmige Schallkopfführung des Untersuchers aufgenommen. Die Bestimmung des ESV und des EDV erfolgte durch manuelle Messung von acht parallelen Kurzsachsenschnitten (Scheibchensummationsmethode, s) und von acht rotierten Längsachsenschnitten (Rotationsmethode, r). Die entsprechenden Teilvolumina wurden dann zum Gesamtvolumen aufsummiert und anschließend SV und die EF berechnet. Des weiteren erfolgte bei allen Patienten eine GS-Untersuchung innerhalb 18 Tagen.

Ergebnisse: Es konnte eine gute Übereinstimmung der durch dynamische dreidimensionale Freehand-Echokardiographie und gated SPECT (GS) ermittelten Volumenparameter und der EF erzielt werden. Die Gesamtzeit für die Bestimmung der Parameter betrug maximal 20 min, wobei eine durchschnittliche Akquisitionszeit pro Patient von $1,8 \pm 0,5$ min ermittelt wurde (**Tab. 2**).

Zusammenfassung: Die dynamische dreidimensionale Freehand-Echokardiographie ist eine valide diagnostische Methode, um linksventrikuläre Funktionsparameter genau zu bestimmen. Diese neue transthorakale Datenakquisitionsform ermöglicht eine schnelle und exakte linksventrikuläre Volumetrie und ist deshalb auch für ein hämodynamisches Monitoring geeignet.

Tabelle 2: Neubauer E. et al.

	EDV \pm SD (ml)	ESV \pm SD (ml)	SV \pm SD (ml)	EF \pm SD (%)
3DEs	106 \pm 49	64 \pm 38	43 \pm 16	43 \pm 10
3DEr	107 \pm 51	62 \pm 40	45 \pm 19	45 \pm 12
GS	108 \pm 53	62 \pm 41	45 \pm 19	46 \pm 13
r (s)	0,97	0,97	0,94	0,88
r (r)	0,97	0,99	0,94	0,91
p	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001

III-4

EIN VERGLEICH VON THORAXSONOGRAPHIE, MR-ANGIOGRAPHIE UND SZINTIGRAPHIE BEI DER LUNGENEMBOLIEDIAGNOSTIK

P. Lechleitner, B. Riedl, W. Raneburger, G. Gamper, A. Theurl, A. Lederer*

Interne Abteilung und *Radiologisches Institut, Krankenhaus Lienz

Trotz etablierter diagnostischer Möglichkeiten (Spiral-CT, Angiographie, Szintigraphie) ist die Diagnose einer Pulmonalembolie (PE) im klinischen Alltag mit Problemen verbunden. Da klinische Befunde oft unspezifisch sind, ist die PE, die häufigste nicht erwartete Todesursache bei der Autopsie, *ante mortem* in nur 30 % korrekt diagnostiziert. Der einfache Zugang zur Sonographie könnte die Treffsicherheit erhöhen, speziell in Situationen, in denen High-Tech-Untersuchungen nicht zugänglich oder nicht immer möglich sind, wie dies in der Notfallaufnahme oder auf der Intensivstation gelegentlich der Fall ist.

Fragestellung: Wir untersuchten die Wertigkeit der Thoraxsonographie im Vergleich zu Perfusions-/Ventilationsszintigraphie und MR-Angiographie bei Patienten mit klinischem Verdacht auf PE.

Methodik: 55 konsekutive Patienten (14 Männer, 51 Frauen, mittleres Alter 69 a, 23–91 a) wurden in einer prospektiven Studie untersucht. Thoraxsonographie (3,5 MHz und 10 MHz Vingmed, System Five), Perfusions-/Ventilationsszintigraphie, Gadolininkontrast-augmentierte 3-D-MR-Angiographie und D-Dimer-Bestimmungen (Cut-off 0,5 ng/l; ELISA, Roche) wurden innerhalb 48 Stunden durchgeführt.

Ergebnisse: 36 Patienten hatten schließlich die Enddiagnose Pulmonalembolie. Thoraxsonographisch wurden via intrakostalem Ultraschall bei 29 Patienten

periphere, pleuranahe, echoarme Läsionen (keilförmig oder rund, fallweise mit zentralem Bronchusreflex) in einer Größe von 1 bis 5,5 cm entdeckt.

Nachstehende **Tabelle 3** vergleicht die diagnostische Wertigkeit verschiedener Methoden bezogen auf MR-Angiographie:

Tabelle 3: Lechleitner P et al.

	Thoraxsonographie	Szintigraphie	D-Dimer
Sensitivität	81 %	58 %	89 %
Spezifität	84 %	63 %	21 %
Pos. Vorhersagewert	97 %	91 %	68 %
Neg. Vorhersagewert	84 %	60 %	50 %
Effizienz	82 %	60 %	65 %

Schlußfolgerung: Die Thoraxsonographie erlaubt die frühe Diagnose einer Pulmonalembolie mit einer besseren diagnostischen Wertigkeit als Szintigraphie und D-Dimer-Bestimmung. Sie ist eine wertvolle und kosteneffektive Ergänzung zu etablierten Methoden, besonders in Fällen, wo Angiographie, Spiral-CT oder Szintigraphie nicht zur Verfügung stehen, nicht möglich oder kontraindiziert sind.

III-5

KANN EBCT DEN KORONAREN STENOSEGRAD ERFASSEN? EINE VERGLEICHSTUDIE MIT INTRAVASKULÄREM ULTRASCHALL

H. Gschnitzer, A. Stöger*, C. Gabl**, G. Friedrich, F. Weidinger, O. Pachinger, S. Schwarzacher

Abt. f. Kardiologie, *Abt. f. Radiodiagnostik und **Abt. f. Pathologie, Universität Innsbruck

Der Electron Beam Computer Tomography (EBCT) wird eine hohe Sensitivität in der nichtinvasiven Erfassung der Koronaratherosklerose und Bestimmung des Stenosegrades zugeschrieben. Ziel dieser Studie war es, die Sensitivität des EBCT in der Erfassung des Stenosegrades *in vitro* im Vergleich zum intravaskulären Ultraschall (IVUS) zu untersuchen.

Methoden: Sechzehn humane Koronargefäße wurden bei der Autopsie entnommen und in physiologischer NaCl-Lösung horizontal in ein Plexiglasgefäß eingebracht. Nach Anbringung von Mar-

kierungen wurde ein IVUS-Katheter (3,2 French, 30 MHz) mittels automatischem Pullback (0,5 mm/sec) durch das Gefäß gezogen. Sonographisch wurden die Gesamtgefäßfläche (VA) und die Lumenfläche (LA) in 243 Gefäßquerschnitten vermessen. Danach wurden die Plaqueläche (PA, VA-LA) und die prozentuelle Lumeneinengung (PA/VA*100) in jedem Querschnitt vermessen. Gefäßverkalkungen (Ca) wurden in Graden der Zirkumferenz angegeben. Anschließend wurden die Gefäße mit EBCT untersucht (Imatron CT, Evolution CT, 100 ms high resolution mode). Die Ergebnisse wurden nach der Agatston-Methode evaluiert (I: 130–200 Hounsfield units, II: 200–300, III: 300–400, IV: > 400).

Ergebnisse: Ca wurde in 67/243 Querschnitten mit IVUS und in 57/243 mit EBCT erkannt. Der Ca-Score korrelierte mit dem sonographischen Nachweis von Ca ($r = -0,53$, $p < 0,001$), aber nicht mit dem Stenosegrad ($r = -0,12$, ns). Die Erkennung von Ca mit EBCT korrelierte nicht mit der topographischen Ausdehnung des Ca.

Schlußfolgerung: Die Ergebnisse zeigen, daß der Nachweis von Ca mit EBCT variieren kann und der Ca-Score nicht notwendigerweise die Präsenz einer relevanten Stenose beinhaltet.

III-6

DIE FLUSSABHÄNGIGKEIT DER MITTELS DOPPLER-KONTINUITÄTSGLEICHUNG BERECHNETEN AORTENKLAPPENÖFFNUNGSFLÄCHEN IST NICHT DURCH ÄNDERUNGEN DER EFFEKTIVEN KLAPPENÖFFNUNGSFLÄCHE BEDINGT

J. Mascherbauer, L. Huber, H. Schima, M. Grimm, G. Maurer, H. Baumgartner

Abt. für Kardiologie, Univ.-Klinik für Innere Medizin II, Wien

Wir haben in einer früheren *In-vitro*-Untersuchung an stenotischen Bioprotthesen gezeigt, daß die Flußabhängigkeit von Aortenklappenöffnungsflächen, die mittels Doppler und der Kontinuitätsgleichung berechnet werden, flußabhängige Änderungen der anatomischen Öffnungsflächen bei weitem übertrifft. Auch an Plexiglasblenden und Düsen konnte eine Flußabhängigkeit der so berechneten Öffnungsflächen beobachtet werden. Unter der Hypothese, daß die flußabhängige Zunahme der berech-

neten Öffnungsfläche durch eine Änderung des proximalen Jetquerschnittes (des Querschnittes der Vena contracta) bedingt ist, wurden Blenden und Düsen mit Öffnungsflächen zwischen 0,5 und 1,0 cm² bei Flußraten zwischen 2,0 und 8,0 l/min untersucht. Die Öffnungsflächen wurden anhand von Dopplermessungen mittels der Kontinuitätsgleichung berechnet. Der Durchmesser der Vena contracta wurde mit Laser-Flußvisualisierung mit einer Schnellbildkamera gemessen. Die mit Kontinuitätsgleichung berechneten Öffnungsflächen nahmen bei den Blenden zwischen 10 und 22 % zu, bei den Düsen zwischen 4 und 10 %. Der Durchmesser der Vena contracta in der Flußvisualisierung änderte sich hingegen nicht.

Schlußfolgerung: Eine Zunahme von mittels Doppler-Kontinuitätsgleichung berechneten Aortenklappenöffnungsflächen mit steigender Flußrate, die die Zunahme der anatomischen Öffnungsfläche übersteigt, spiegelt keine Änderung des Durchmessers der Vena contracta wieder. Vielmehr stimmen diese Ergebnisse mit strömungsdynamischen Grundlagen überein, wonach sich die Kontraktionsziffern eines Jets im Bereich klinisch relevanter Reynoldszahlen nicht wesentlich ändern. Die flußabhängige Zunahme von mittels Doppler-Kontinuitätsgleichung berechneten Aortenklappenöffnungsflächen kann daher nur auf einen Fehler in der Dopplermethodik zurückgeführt werden, der noch definiert werden muß.

III-7

LIMITATION DER FARBDOPPLERSONOGRAPHISCHEN VERMESSUNG DER VENA CONTRACTA ZUR QUANTIFIZIERUNG VON KLAPPENINSUFFIZIENZEN: EINE *IN-VITRO*-STUDIE

J. Mascherbauer, R. Rosenhek, H. Schima, P. Simon, G. Maurer, H. Baumgartner

Abt. für Kardiologie, Univ.-Klinik für Innere Medizin II, Wien

Es wurde wiederholt postuliert, daß die mittels Farbdoppler berechnete Breite der Vena contracta zur Bestimmung des Schweregrades einer Klappeninsuffizienz verwendet werden kann. Um zu untersuchen, in welcher Beziehung die Farbdoppler-Vena contracta zur wahren strömungsdynamischen Vena contracta und zur anatomischen Regurgitationsöffnungs-

fläche steht und inwieweit diese Messung von Änderungen des Regurgitationsvolumens beeinflusst wird, wurden Bioprothesen mit unterschiedlichen Regurgitationsschweregraden in einem *In-vitro*-Kreislaufmodell in Aorten- und Mitralposition untersucht. Die Breite des Regurgitationsjets im Farbdoppler wurde an der engsten proximalen Stelle als Vena contracta gemessen und der Querschnitt berechnet. Eine Schnellbildkamera wurde für die Abbildung der Regurgitationsöffnungsfläche und für die Flußvisualisierung der Vena contracta des Jets verwendet. Die anatomischen Regurgitationsöffnungsflächen lagen zwischen 0,038 und 0,18 cm², die Regurgitationsvolumina betragen zwischen 1,7 und 8,0 l/min. Aufgrund von Flußkontraktion war der Querschnitt der wahren Vena contracta kleiner als die anatomische Regurgitationsöffnungsfläche (mittlere Diff., 0,063 + 0,033 cm² bei Mitralklappen und 0,054 + 0,028 cm² bei Aortenklappen). Beide Flächen zeigten keine Änderungen in Abhängigkeit vom Regurgitationsvolumen. Die Breite der Vena contracta im Farbdoppler war dagegen deutlich größer als der Durchmesser des anatom. Regurgitationsdefektes (ungefähr doppelt so groß) und als der Durchmesser der wahren Vena contracta (ungefähr 3mal so groß). Zusätzlich korrelierten die Farbdopplermessungen der Vena contracta mit dem Regurgitationsfluß ($r = 0,61-0,81$). Die Durchmesser nahmen zwischen 16 und 35 %, die Querschnitte zwischen 38 und 83 % mit steigender Flußrate zu.

Schlussfolgerungen: Messungen der Vena contracta mittels Farbdoppler überschätzen signifikant die anatomische Regurgitationsfläche und die Größe der „wahren“ Vena contracta und sind zusätzlich signifikant flußabhängig. Diese Beobachtungen müssen bei der Verwendung der Farbdopplermethode zur Evaluierung von Klappeninsuffizienzen beachtet werden.

III-8

ELEKTIVER AORTENKLAPPENERSATZ BEI ASYMPTOMATISCHEN PATIENTEN MIT HÖHERGRADIGER AORTENSTENOSE? SELEKTION VON HOCHRISIKOPATIENTEN MITTELS ECHOKARDIOGRAPHIE

R. Rosenhek, Th. Binder, G. Porenta, I. Lang, G. Christ, G. Maurer, H. Baumgartner

Abt. für Kardiologie, Univ.-Klinik für Innere Medizin II, Wien

Wir konnten kürzlich zeigen, daß das Ausmaß der Klappenverkalkung ein wichtiger Prädiktor der Prognose von Patienten mit hämodynamisch schwerer, aber asymptomatischer Aortenstenose ist. Wir haben auch gefunden, daß Patienten, die im Laufe der weiteren Beobachtung verstarben oder wegen der Entwicklung von Beschwerden eine Klappenoperation benötigten, eine signifikant raschere hämodynamische Progression zeigten. Das Ziel dieser Studie war es, zu evaluieren, ob die echokardiographische Beurteilung der Klappenmorphologie in Kombination mit seriellen Messungen der Stenosejetgeschwindigkeit hilfreich für die Selektion von Hochrisikopatienten ist, für die eine elektive Operation empfehlenswert wäre. 106 ursprünglich asymptomatische Patienten mit schwerer Aortenstenose wurden über 27 ± 17 Monate nachverfolgt (48 Frauen, Alter 57 ± 19 Jahre, maximale Jetgeschwindigkeit $4,5 \pm 0,6$ m/s). Das ereignisfreie Überleben (Kaplan-Meier) mit den Endpunkten Tod ($n = 8$) und Klappenersatz wegen der Entwicklung von Beschwerden ($n = 59$) war für die gesamte Population 67 ± 5 % nach 1 Jahr, 56 ± 5 % nach 2 Jahren und 33 ± 5 % nach 4 Jahren. Patienten mit mittel- bis höhergradiger Klappenverkalkung hatten einen signifikant schlechteren Verlauf als solche ohne oder mit nur leichter Verkalkung (ereignisfreies Überleben 60 ± 6 % nach 1 Jahr, 47 ± 6 % nach 2 und 29 ± 5 % nach 4 Jahren versus 92 ± 5 %, 84 ± 8 % und 75 ± 9 %; $p < 0,0005$). Die multivariate Analyse ergab, daß die hämodynamische Progressionsrate ein weiterer signifikanter, vom Ausmaß der Verkalkung unabhängiger Prognoseprädiktor ist ($p < 0,0001$). Die Kombination von beiden Variablen erlaubte die Identifizierung einer Subgruppe von Patienten mit extrem ungünstigem Krankheitsverlauf. Wann immer bei Patienten mit mittel- bis höhergradiger Klappenverkalkung eine Zunahme der Jetgeschwindigkeit von 0,3 m/s oder

mehr von einer Kontrolle zur nächsten beobachtet wurde (Intervalle 6 bis 12 Monate), waren innerhalb der kommenden 2 Jahre 80 % dieser Patienten verstorben oder mußten wegen der Entwicklung von Beschwerden operiert werden. Das ereignisfreie Überleben dieser Subgruppe war 64 ± 8 %, 20 ± 7 % und 16 ± 6 % nach 1, 2 bzw. 4 Jahren. Zusammenfassend definiert die Kombination einer mittel- bis höhergradigen Klappenverkalkung mit einem rasch progredienten Anstieg der transvalvulären Flußgeschwindigkeit eine Subgruppe von asymptomatischen Patienten mit höhergradiger Aortenstenose, die eine sehr schlechte Prognose aufweist. Bei diesen Patienten sollte die elektive Klappenoperation überlegt werden.

Sitzung IV: Rhythmologie

IV-1

TRIGGER VON PAROXYSMALEM VORHOFFLIMMERN

P. Lercher, A. Wasler*, B. Rotman, B. Grasser*, H. Brussee, W. Kraxner, K. H. Tscheliessnigg*, W. Klein

Abteilung für Kardiologie, Medizinische Universitätsklinik, und *Abteilung für Transplantationschirurgie, Chirurgische Universitätsklinik Graz

Hintergrund: Eine neue Therapieform bei paroxysmalem Vorhofflimmern ist die Schrittmachertherapie mit speziellen Stimulationprotokollen zur Prävention und Therapie. Ein Problem stellt der unterschiedliche Onset der Arrhythmien bei ein und demselben Patienten dar, mit den sich daraus ergebenden Schwierigkeiten einer Stimulationstherapie. Ziel dieser Studie war es, die Häufigkeitsverteilung der unterschiedlichen Trigger bei Patienten mit zahlreichen Episoden von paroxysmalem Vorhofflimmern zu erfassen.

Methoden: 6 Patienten mit symptomatischen Bradyarrhythmien und mindestens 2 dokumentierten Episoden von paroxysmalem Vorhofflimmern erhielten einen Zweikammerschrittmacher mit speziellen Algorithmen zur Detektion, Prävention und Therapie von atrialen Tachyarrhythmien (Medtronic AT 500, Modell 7253). Vorhofflimmerepisoden wurden bei stabiler antiarrhythmischer Therapie

und ausgeschalteten Präventionsalgorithmen aufgezeichnet.

Ergebnis: Bei 4 Patienten konnten 157 atriale Tachyepisodes mit einer Zykluslänge von 204 ± 37 ms innerhalb eines Beobachtungszeitraumes von einem Monat erfaßt werden. 2 Patienten hatten keine Episoden im Eventrecorder. Die durchschnittliche Vorhofflimmerarrhythmiedauer lag bei 32 Minuten. Es zeigten sich unterschiedliche Onset-Mechanismen bei den einzelnen Patienten, ein Trigger trat signifikant häufiger auf, welcher interindividuell variierte. In 28 % kam es zum Wiederauftreten von Vorhofflimmern innerhalb der ersten Minute nach spontaner Terminierung.

Patient 1	64,3 %	SVES
Patient 2	91,3 %	SVES bei Bradykardie
Patient 3	71,7 %	Sudden onset
Patient 4	83,3 %	SVES bei Bradykardie

Diskussion: In dieser Untersuchung konnte gezeigt werden, daß Patienten mit paroxysmalem Vorhofflimmern unterschiedliche Triggermechanismen haben, ein Trigger jedoch signifikant häufiger auftritt als die anderen. Durch nicht-invasive Erfassung dieser Haupttrigger könnte eine effektive Patientenselektion im Hinblick auf eine präventive Stimulationstherapie gemacht werden.

IV-2

CHRONISCHE ELEKTRODENEIGENSCHAFTEN EINER NEUEN UNIPOLAREN SONDE (EASYTRAK) FÜR DIE LINKSVENTRIKULÄRE STIMULATION

H. Pürerfellner, S. Winter, H. J. Nesser, T. Schwierz

II. Interne Abteilung/Kardiologie und Chirurgische Abteilung, KH der Elisabethinen, Linz

Einleitung: Mehrere unabhängige Studien belegen die Verbesserung der Hämodynamik durch Resynchronisation bei Patienten mit Herzinsuffizienz und asyn-

chrone Kontraktion der beiden Ventrikel. In jüngster Zeit wurden neue Techniken entwickelt, um eine permanente linksventrikuläre Stimulation und Wahrnehmung durch spezielle Sonden zu ermöglichen, welche über das rechte Atrium und das Ostium des Koronarvenensinus in Aufzweigungen des epikardialen, linksventrikulären Venensystems eingebracht werden. Wir berichten über ein neues, sogenanntes „Over the Wire“-Elektrodensystem (Easytrak, Fa. Guidant), das aus einem Führungsdraht, einer Elektrode mit offenem Lumen und einem Führungskatheter besteht.

Methodik und Resultate: Bei 36 Patienten (24 m, 12 w, Alter 70 ± 10 a) wurde in der Indikation für eine chronische VVI-Stimulation (Vorhofflimmern mit bradykarder Überleitung) bei zugleich vorhandener symptomatischer Herzinsuffizienz und linksventrikulärer Dysfunktion (LVEF 35 ± 14 %) im Rahmen einer multizentrischen Studie ein neues biventrikuläres Stimulationssystem (CONTACT TR, Fa. Guidant) mit einer konventionellen rechtsventrikulären Elektrode und der Easytrak-Elektrode implantiert. Messungen der Elektrodenneigenschaften (Reizschwelle, Wahrnehmung und Impedanz) wurden bei Implantation, vor Entlassung und nach 2, 6 bzw. 12 Wochen durchgeführt (vgl. **Tabelle 4**).

Komplikativ kam es bei zwei Patienten zu einem akuten Reizschwellenanstieg und bei jeweils einem Patienten zu einer Elektrodendislokation bzw. zu einer Dissektion des Koronarvenensinus (Ballonkatheter zur Venographie) und zu einer Dissektion des rechten Atriums (Führungskatheter). Keine der Akutkomplikationen zog Langzeitfolgen nach sich, zudem trat keine Perforation auf.

Schlußfolgerung: Das neue Easytrak-Elektrodensystem zur epikardialen linksventrikulären Stimulation weist stabile Elektrodenneigenschaften für Wahrnehmung, Stimulation und Impedanz innerhalb eines Nachbeobachtungszeitraumes von 3 Monaten auf. Elektrodenassoziierte Komplikationen erscheinen akzeptabel.

IV-3

INTERATRIALE SEPTALE STIMULATION: AKUTE UND CHRONISCHE STIMULATIONS- UND WAHRNEHMUNGSSCHWELLEN

S. Winter, H. Pürerfellner, H. J. Nesser, T. Schwierz, K. Kempen*, S. Holzer**, S. Grasser**

2. Interne Abteilung, Krankenhaus der Elisabethinen Linz, *Medtronic BRC Europa und **Medtronic Österreich

Hintergrund: Letzte Erkenntnisse über interatriale septale (IAS) Stimulation deuten auf eine Reduktion und Prävention von paroxysmalem Vorhofflimmern hin. Wir berichten über erste Erfahrungen mit akuten und chronischen atrialen Stimulationsreizschwellen und Wahrnehmungsamplituden innerhalb einer randomisierten Multicenter-Studie, die interatriale septale (IAS) Stimulationsorte mit konventionellen Elektrodenpositionen vergleicht.

Methoden: Den Patienten (n = 13, Durchschnittsalter 64 ± 10 Jahre, 3 Frauen, 10 Männer) wurde infolge von Sinusknoten-Erkrankungen und paroxysmalem atrialen Flimmern (PAF) ein DDDR-System mit der Möglichkeit zur antibradykarden, antitachykarden und präventiven Stimulation (Medtronic AT500) implantiert. Randomisiert wurde vor der Implantation zwischen einer interatrialen septalen (IAS) Position und einem konventionellen atrialen Stimulationsort entschieden. Nachdem eine atriale Steroid-Elektrode (Medtronic SureFix 5072) mit einem kurzen Abstand zwischen Elektrodenspitze und bipolarem Ring (10 mm) bei 7 Patienten septal und bei 6 Patienten in die laterale atriale Wand eingeschraubt wurde, erfolgte die Messung der atrialen Stimulationsreizschwelle bei einer Pulsweite von 0,5 ms sowie die Vermessung des atrialen intrinsischen Signals. Diese Messungen wurden bei der Entlassungskontrolle und bei der Nachkontrolle einen Monat nach der Implantation wiederholt. Die antiarrhythmische medikamentöse Therapie der Patienten wurde während des Beobachtungszeitraumes stabil gehalten.

Ergebnisse: Die randomisiert ermittelte Elektrodenposition konnte erfolgreich bei allen Patienten erreicht werden. t-Tests wurden zur Bestimmung der statistischen Signifikanz durchgeführt. Ein p-Wert von 0,05 wurde als statistisch signifikant

Tabelle 4: Pürerfellner H. et al.

	Implantation	vor Entlass.	2 Wochen	6 Wochen	12 Wochen
Schwelle (V)	1,39 ± 1,15	1,72 ± 1,26	1,54 ± 0,88	1,38 ± 0,80	1,24 ± 0,73
R-Welle (mV)	11,1 ± 5,3	11,1 ± 6,0	11,3 ± 6,2	11,3 ± 6,6	12,1 ± 6,9
Impedanz (Ω)	914 ± 207	808 ± 155	822 ± 181	859 ± 181	910 ± 181
Pat. n	36	35	35	35	22

Tabelle 5: Winter S. et al.

	Impedanz			Wahrnehmung		
	Implantation*	PHD	1 Monat FUP	Implantation*	PHD	1 Monat FUP
Septal	920 ± 241 Ω	901 ± 94 Ω	797 ± 49 Ω	4,3 ± 1,9 mV	3,3 ± 1,0 mV	3,7 ± 1,4 mV
Non-Septal	804 ± 156 Ω	824 ± 124 Ω	775 ± 80 Ω	3,7 ± 1,6 mV	2,8 ± 1,8 mV	3,6 ± 1,9 mV

	Stimulations-Reizschwellen				
	Implantation* bei 0,5 ms	PHD bei 1 Volt	PHD bei 2 Volt	1 Monat FUP bei 1 Volt	1 Monat FUP bei 2 Volt
Septal	1,31 ± 0,37 V	0,36 ± 0,42 ms	0,09 ± 0,07 V	0,55 ± 0,54 ms	0,13 ± 0,05 ms
Non-Septal	1,28 ± 0,40 V	0,22 ± 0,11 ms	0,10 ± 0,06 V	0,36 ± 0,18 ms	0,15 ± 0,07 ms

* gemessen mit dem Medtronic 8090 Analyzer; p-Wert > 0,05 für alle Vergleiche

angenommen. Die mittlere Positionierungsdauer der atrialen Elektrode betrug für die septale Lage 25 ± 22 min und 10 ± 4 min an der lateralen freien atrialen Wand (p > 0,05). Berücksichtigt man die Lernkurve der ersten septalen Positionierung, reduziert sich der mittlere Zeitaufwand für die septale Lage auf 17 ± 8 min. Die Inzidenz von Far-Field-R-Wave-Wahrnehmungen zeigte keine signifikanten Unterschiede in den beiden Gruppen. Siehe auch **Tabelle 5**.

Diskussion: Septale interatriale Elektrodenpositionen sind ohne zusätzliche Implantationshilfen und nach kurzer Lernkurve ohne zusätzlichen Zeitaufwand realisierbar. Die akuten und chronischen Elektrodenimpedanzen und Wahrnehmungsschwellen zeigen keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen septalen und nichtseptalen Stimulationsorten (p > 0,05). Die Stimulationsreizschwellen waren in den beiden Gruppen ebenfalls nicht signifikant verschieden (p > 0,05).

IV-4

P-WELLEN-VERKÜRZUNG DURCH INTERATRIALE SEPTALE STIMULATION

H. Pürerfellner, S. Winter, H. J. Nesser, T. Schwierz, K. Kempen*, S. Holzer**, S. Grasser**

2. Interne Abteilung, Krankenhaus der Elisabethinen Linz, *Medtronic BRC Europa und **Medtronic Österreich

Hintergrund: Eine der häufigsten Formen von supraventrikulären Tachyarrhythmien, das paroxysmale atriale Flimmern (PAF), steht in Verbindung mit einem erhöhten

Risiko für thromboembolische Zwischenfälle und hämodynamische Probleme. Jüngste klinische Untersuchungen weisen auf eine mögliche Reduktion der Häufigkeit und Dauer von PAF durch interatriale septale Stimulation (IAS) hin. Die Autoren berichten über erste Erfahrungen mit P-Wellen-Dauern im Oberflächen-EKG im Sinusrhythmus (SR) und bei atrialer Stimulation (AS) an wechselnden atrialen Stimulationsorten bei Patienten mit Sinusknoten-Dysfunktion und PAF in einer prospektiven randomisierten Multicenter-Studie zur Prävention von atrialen Tachyarrhythmien (ASPECT-Studie).

Methoden: Der atriale Stimulationsort wurde vor der Implantation zwischen dem interatrialen Septum (IAS) und einer nichtseptalen Lage (NS) randomisiert. 13 Patienten (Durchschnittsalter 64 ± 10 Jahre, 3 Frauen, 10 Männer) wurde ein DDDR-System mit der Möglichkeit zur antibradykarden, antitachykarden und präventiven Stimulation (Medtronic AT500) implantiert. Eine atriale, steroidemittierende Schraubelektrode (Medtronic SureFix 5072) mit einem kurzen Spitze-Ring-Abstand (10 mm) wurde bei 7 Patienten in einer mittleren septalen Position und bei 6 Patienten an der freien lateralen Wand eingeschraubt. Nach erfolgter Implantation wurde bei allen Patienten ein 12-Ableitungs-EKG mit einer Geschwindigkeit von 50 mm/s bei SR und AS registriert.

Tabelle 6: Pürerfellner H. et al.

	P-Wellen-Dauer	
	SR	AS
IAS	118 ± 4 ms (n = 6)	107 ± 24 ms (n = 6)
NS	116 ± 5 ms (n = 4)	128 ± 10 ms (n = 4)

Ergebnisse: Die randomisierte Elektroden-Lage wurde bei allen Patienten erfolgreich realisiert. t-Tests wurden zur Bestimmung der statistischen Signifikanz durchgeführt. Ein p-Wert von 0,05 wurde als statistisch signifikant angenommen. Es bestanden keine signifikanten Unterschiede der P-Wellen-Dauern bei SR in beiden Gruppen (118 ± 4 ms IAS vs. 116 ± 5 ms NS, p = ns), ebenso zeigte auch die Slew Rate bei Implantation keine signifikanten Unterschiede (1,0 ± 0,4 V/s IAS vs. 1,1 ± 0,8 V/s, p = ns). Die atriale Erregungsausbreitung wurde jedoch bei NS-Stimulation signifikant verlängert (128 ± 10 ms, p < 0,05 vs. SR), während IAS-Stimulation einen Trend zur P-Wellen-Verkürzung aufwies (107 ± 24 ms) (**Tab. 6**).

Diskussion: Erste Ergebnisse mit randomisierter atrialer Stimulation (IAS vs. NS) zeigen einen positiven Trend der P-Wellen-Verkürzung durch AS bei septalen Elektrodenpositionen.

IV-5

LINKSVENTRIKULÄRE SYSTOLISCHE ASYNCHRONIE BEI DILATATIVER KARDIOMYOPATHIE: EIN RISIKOFAKTOR FÜR MALIGNEN VENTRIKULÄRE ARRHYTHMIEN?

G. Blazek, M. Gessner, C. Dornaus, W. Kainz, H. Nobis*, M. Gruska, E. Kunschitz, G. Gaul

2. Med. Abt., Hanusch Krankenhaus, und *4. Med. Abt., Krankenhaus Lainz, Wien

Hintergrund: Linksventrikuläre systolische Asynchronie (LVSA) bei dilatativer Cardiomyopathie (DCMP) ist insbesondere bei bestehendem Linksschenkelblock (LSB) ein bekanntes Phänomen. Die vorliegende Studie untersucht die Zusammenhänge zwischen LVSA und LV-Funktion sowie der Inzidenz komplexer ventrikulärer Arrhythmien (anhaltende ventrikuläre Tachykardien VT/ Kammerflimmern VF).

Patienten und Methoden: 63 konsekutive Patienten mit DCMP wurden nach einer Standard-Echokardiographie einer gepulsten Gewebs-Doppler-Echokardiographie (PDTI) unterzogen. Neben systolischen Myokardgeschwindigkeiten (PSV) wurden die Intervalle zwischen Q-Zacke im EKG und Beginn des systolischen Profils im PDTI gemessen (Q-SB) und in folgen-

den basisnahen Myokardsegmenten verglichen: septal, lateral, anterior, inferior aus apikaler Sicht (longitudinaler Vektor), posterior aus parasternaler Sicht (konzentrischer Vektor).

Ergebnisse: Differenzen von Q-SB > 60 ms zwischen den untersuchten Segmenten wurden als relevante LVSA angesehen (Q-SB Normalkollektiv < 20 ms). Das Ausmaß der LVSA zeigte keine Korrelation zu LV-enddiastolischem Durchmesser, LVEF und QRS-Dauer. Während eines Beobachtungszeitraumes von 4 Monaten kam es bei 8 von 17 Patienten mit DCMP und LVSA > 60 ms zu bedrohlichen ventrikulären Arrhythmien (7 VF, 1 VT). Hingegen waren bei 46 DCMP-Patienten ohne signifikante LVSA keine symptomatischen ventrikulären Ereignisse zu verzeichnen.

Zusammenfassung: Bei DCMP-Patienten scheint eine LVSA > 60 ms mit erhöhtem Risiko hinsichtlich maligner ventrikulärer Arrhythmien verbunden zu sein. Zur Risikostratifizierung sollte bei DCMP eine ergänzende PDTI-Analyse durchgeführt werden.

IV-6

UNIPOLARE VENTRIKELSTIMULATION UND ZWERCHFELL-/PEKTORALISZUCKEN: HÄUFIGE KOINZIDENZ ODER RARES PHÄNOMEN?

P. Hellebart, J. B. Moukas, A. Auinger, B. Tiso, V. Pongracz

1. Medizinische Abteilung, Kaiserin Elisabeth Spital Wien

Grundproblematik und Fragestellung: Moderne Herzschrittmachersysteme bieten die Möglichkeit, Stimulations- und Wahrnehmungspolarität voneinander separiert wahlweise unipolar oder bipolar zu programmieren. Obwohl die unipolare Stimulationspolarität in mancher Hinsicht Vorteile bietet, wird sie oftmals aufgrund der möglichen unerwünschten Stimulation von Zwerchfell oder Pektoralis nicht angewählt. In einer Erhebung an 59 österreichischen Schrittmacherzentren zeigte sich, daß auch für ventrikuläre Sonden bipolare Stimulationskonfiguration bevorzugt wird (58,9 % der Zentren). Aus diesem Grund entschlossen wir uns, bei unseren Patienten zu prüfen, wie oft und ab welcher Stimulationsenergie wahrnehmbare

Zwerchfell- oder Pektoralisstimulation bei unipolarer Ventrikelstimulation auslösbar ist und ob prädiktive Faktoren dafür erkennbar sind.

Patienten und Methodik: Von 155 konsekutiv kontrollierten Patienten konnten 80 Patienten aus technischen Gründen (für die Fragestellung ungeeignetes System, n = 51) oder aus mentalen/kognitiven (n = 29) nicht in die Studie eingeschlossen werden: Die verbleibenden 75 Patienten (31 Männer, 44 Frauen, mittleres Alter 78,3 Jahre) wurden in sitzender Position und in Linksseitenlage getestet. Unter Beibehaltung einer Impulsbreite von 0,5 ms (wenn möglich, sonst höher) wurde die Ausgangsspannung der vorerst unipolaren Ventrikelstimulation sukzessive bis zum Auftreten von (für den Patienten) wahrnehmbarer Zwerchfell-/Pektoralisstimulation bzw. bis zur Maximalspannung (modellabh., 5 bis 9,6 V) erhöht. Im Anschluß daran wurde der Versuch bei bipolarer Ventrikelstimulation wiederholt. Body mass-Index jedes Patienten und die Größe der (bei unipolarer Stimulation) elektrisch aktiven Generatoroberflächen wurden erhoben, um sie bezüglich ihres prädiktiven Wertes statistisch auswerten zu können.

Ergebnisse: Bei 49 der 75 Patienten (65,3 %) war es auch bei maximaler Stimulationsamplitude (Breite 0,5 ms) nicht möglich, mit unipolarer Ventrikelstimulation wahrnehmbares Zwerchfell- oder Pektoralisstimulation auszulösen; bei den Patienten mit positivem Testergebnis waren überwiegend höhere Energien nötig: 60 % dieser Patienten benötigten Ausgangsspannungen von 4,5 V oder höher in Linksseitenlage, 54,2 % in Sitzposition. Hingegen konnten bei 2,5 V nur mehr 4 % (Linksseitenlage) bzw. 5,3 % (Sitzposition) aller getesteten Pati-

enten eine unerwünschte Muskelstimulation wahrnehmen. Bei 88,5 % aller beeinflussbaren Patienten war aufgrund der ventrikulären Reizschwelle eine Stimulationsenergie von kleiner als 2,5 V/0,5 ms ausreichend. Bipolare Ventrikelstimulation machte ein positives Testergebnis erwartungsgemäß insgesamt selten (5,3 % aller Patienten). Hinsichtlich ihres prädiktiven Wertes erwiesen sich Body mass-Index sowie Größe der elektrisch aktiven Generatoroberfläche als statistisch nicht relevant (p = 0,17 bzw. 0,07) (Tab. 7).

Schlußfolgerung: Wahrnehmbares Zwerchfell- oder Pektoraliszucken tritt bei unipolarer Ventrikelstimulation insgesamt mit größerer Wahrscheinlichkeit als bei bipolarer Stimulation auf. Trotz allem läßt sich in unserer Untersuchung dieses Phänomen bei Stimulationsenergien, wie sie mit modernen Schrittmachersystemen erzielbar sind, selten auslösen. Die unipolare Stimulation bietet zwei nicht unwesentliche Vorteile: einerseits die einfachere Beurteilung der korrekten Ventrikelstimulation auch im Oberflächen-EKG, andererseits die größere Sicherheit durch alleinige Benützung der inneren Sondenwendel. Daher empfehlen wir die permanente Programmierung der unipolaren Stimulationskonfiguration für bipolare Ventrikelsonden. Die eher seltenen Fälle von wahrnehmbarer Zwerchfell- oder Pektoralisstimulation können durch eine kurze Eingangsuntersuchung ausgesondert werden, jedoch nicht über Body mass-Index oder elektrisch aktive Generatoroberfläche vorhergesehen werden.

Tabelle 7: Hellebart P. et al.: Zwerchfell-/Pektoraliszucken bei unipolarer Ventrikelstimulation (0,5 ms, n = 75)

	Unbeeinflussbar			Beeinflussbar		
n	49 (65,3 %)			26 (34,7 %)		
Body mass-Index	24,6			25,9		
Elektr. aktive Gen.-oberfl.	22,7 cm ²			16,3 cm ²		
Beeinflussbar	Linksseitenlage			Sitzposition		
	Max. A.	4,5 V	2,5 V	Max. A.	4,5 V	2,5 V
n	25	12	3	24	14	4
Pektoraliszucken	23	13	3	22	11	3
Zwerchfellzucken	3	2	0	3	2	1

IV-7

INTRAVENÖSE BOLUS-INJEKTION VON 450 MG AMIODARON BEI PATIENTEN MIT FORTGESCHRITTENER HERZINSUFFIZIENZ UND TACHYKARDEM VORHOFFLIMMERN

R. Hofmann, G. Wimmer, M. Grund, C. Steinwender, F. Leisch

I. Medizinische Abteilung, Allgemeines Krankenhaus Linz

Die Behandlung von tachykardem Vorhofflimmern bei kritisch kranken Patienten stellt eine Herausforderung dar. Eine rasche Kontrolle der Ventrikelfrequenz ist erforderlich, AV-Knoten-blockierende Substanzen sind oft kontraindiziert, Digitalis ist zur Akutbehandlung umstritten. Über eine Infusionstherapie mit Amiodaron liegen ermutigende Ergebnisse vor, wegen der häufigen Phlebitiden ist aber eine Applikation über einen zentralen Venenzugang erforderlich. Wir haben in einer prospektiven Studie untersucht, welche Effekte auf Herzfrequenz und Hämodynamik durch eine einmalige Injektion über eine periphere Vene erzielt werden können.

Patienten und Methodik: 40 Patienten (P) mit fortgeschrittener Herzinsuffizienz und Vorhofflimmern mit tachykarder Ventrikelaktion erhielten 450 mg Amiodaron (A) als Bolus intravenös. 22 P waren Männer, das Durchschnittsalter betrug 72 ± 12 Jahre. 22 P hatten eine ischämische Kardiomyopathie, 9 eine hypertensive, 6 eine valvuläre, 2 eine dilatative, 1 Patient ein Cor pulmonale. Die mittlere EF betrug 38 ± 12 %. Die klinische Symptomatik war 20mal eine manifeste Herzinsuffizienz, 12mal ein Lungenödem und 8mal ein kardiogener Schock. Alle Patienten wurden monitort; Herzfrequenz, Blutdruck und

klinischer Status wurden alle 5 Minuten dokumentiert. Die innerhalb von 30 Minuten erzielte Frequenzreduktion war statistisch signifikant ($p < 0,0005$) (**Abbildung 1**). In dieser Zeit kam es bei 13 P (32 %) zu einer Kardioversion. Abgesehen von 2 Fällen eines reversiblen Blutdruckabfalls traten keine Nebenwirkungen auf, eine Phlebitis wurde nicht beobachtet.

Schlussfolgerung: Durch eine Bolusinjektion von 450 mg A über eine periphere Vene ist eine unmittelbare Senkung der Ventrikelfrequenz bei herzinsuffizienten P mit tachykard geleitetem Vorhofflimmern möglich. Klinisch relevante Nebenwirkungen scheinen selten zu sein.

IV-8

EINFLUSS DER AUTONOMEN BLOCKADE AUF DIE INDUZIERBARKEIT VON TYPISCHEN AV-KNOTEN-KREISBAHNTACHYKARDIEN

O. Merl, F. Freihoff, U. Lang, W. Kaltenbrunner, K. Steinbach

III. Med. Abtlg. Wilhelminenspital, Ludwig Boltzmann-Institut für Arrhythmieforschung, Wien

Hintergrund: In welcher Weise autonome Einflüsse das Substrat für AV-Knoten Kreisbahntachykardien (AVNRT) bestimmen, ist nicht bekannt.

Zielsetzung: Ziel war der Vergleich der Induzierbarkeit von typischen AVNRTs vor und während autonomer Blockade (AB).

Patienten und Methodik: Bei 15 Ptn. mit rezidivierenden typischen AVNRTs (mitt-

leres Alter 52 ± 14 a, Frauen $n = 8$, Hypertonie $n = 4$, assoziiertes intermittierendes Vorhofflimmern $n = 2$) wurde vor Ablation eine elektrophysiologische Untersuchung unter Sedoanalgesie mit Midazolam und Fentanyl jeweils vor und während AB durchgeführt. Die AB erfolgte mit 0,04 mg/kg Atropin im Bolus i.v. gefolgt von 0,2 mg/kg Propranolol über 5 min i.v. Im Sinusrhythmus wurden die Frequenz (CL), die PQ-Zeit, die AH-Zeit, die AV-Knoten-Wenckebachpunkte (AVN-WP), die Dauer des Stimulationsfensters mit antegraden Leitung über die langsamen AV-Knoten-Anteile (Slow-Fenster) und die Induzierbarkeit der AVNRT (Ind AVNRT) bestimmt. Als Stimulationsprotokoll wurde ≥ 1 Basalzyklus mit 1 und 2 Extrastimuli vom hohen rechten Atrium bis zur effektiven Refraktärperiode (ERP) des Atriums und vom rechtsventrikulären Apex bis zur ERP des Ventrikels sowie eine fixfrequente Stimulation bis zum ante- und retrograden AVN-WP eingesetzt.

Ergebnis: Komplikationen sind keine aufgetreten. Die Ergebnisse sind in **Tabelle 8** dargestellt.

Schlussfolgerung: Unter Blockade autonomer Einflüsse wird knapp die Hälfte der Ptn. mit rezidivierenden typischen AVNRTs nicht induzierbar. Der Grund dafür könnte in einer permissiven Wirkung des autonomen Zusammenspiels auf die repetitive Leitungskapazität des AVNRT-Substrates liegen.

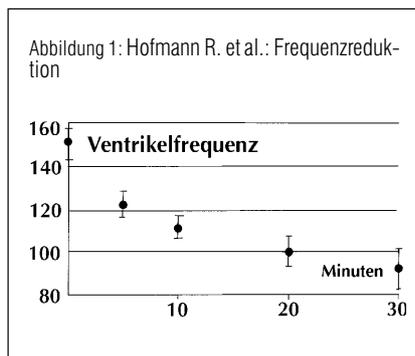


Tabelle 8: Merl O. et al.

	Vor AB	Während AB	p-Wert
Ptn.	15	15	n. a.
CL (ms)	800 ± 93	666 ± 100	0,001
PQ (ms)	154 ± 28	152 ± 21	0,762
AH (ms)	69 ± 14	69 ± 10	0,951
AVN-WP ante (Spm)	174 ± 30	167 ± 15	0,259
AVN-WP retro (Spm)	174 ± 41	174 ± 26	1
Slow-Fenster ante (ms)	92 ± 62	78 ± 37	0,335
Ind AVNRT (n Ptn./%)	15/100	8/53	n.a.

Abkürzungen: ante = antegrad, ms = Millisekunden, retro = retrograd, Spm = Schläge pro Minute

Sitzung V: Interventionelle Kardiologie

V-1

EVALUATION OF POSSIBLE MECHANISMS WHICH LEAD TO EDGE RESTENOSIS IN RADIOACTIVE STENTS. A SERIAL QCA-ANALYSIS OF THE VIENNA P-32 DOSE RESPONSE STUDY

G. Beran, P. Wexberg, M. Gyöngyösi, W. Sperker, D. Glogar

Division of Cardiology, Medical University School of Vienna, Austria

Radioactive stents have been developed to reduce restenosis after coronary interventions by decreasing both constrictive remodeling and neointimal proliferation. Despite favourable preclinical studies, the clinical success is limited by the so-called "candy-wrapper" restenosis, a renarrowing occurring at the edges of the stent, while the stent body itself remains patent. In order to evaluate the extent and possible mechanisms of the candy-wrapper restenosis, we performed serial QCA analysis and assessed the association of segmental changes with initial activity and maximal balloon/lumen (B/L)-ratio.

Methods: A group of 27 patients (24 males, 60.3 ± 12 yrs) who underwent implantation of a P-32 radioactive stent (activity ranges 6.86–20.77 μCi) were analysed by QCA. Off line analysis was performed in the projection showing the least degree of foreshortening. Each treated lesion was divided into six equal segments (prox. reference, prox. persistent, proximal stent, distal stent, distal persistent, distal reference) and the minimal lumen diameter (MLD) for each segment was measured pre- and post-intervention and at 6-month follow-up (Fup). The B/L-ratio was taken for the highest balloon diameter compared to the MLD of each segment. The qualitative QCA-data were analyzed with ANOVA.

Results: B/L-ratio at the proximal stent segment was significantly higher compared to the other 5 segments ($p < 0.001$). At Fup the late lumen loss (LLL = MLD at Fup – MLD post-procedure) was highest at the proximal persistent segment (1.05 ± 0.75 vs. 0.3 ± 0.41 ; 0.36 ± 0.4 ; 0.3 ± 0.46 ; 0.45 ± 0.57 ; 0.2 ± 0.52 mm;

$p < 0.001$ between proximal persistent and the other segments in the above mentioned order). However, no correlation between initial B/L-ratio and LLL at 6 months could be found. Stratifying patients in 3 subgroups according to initial stent activity level (low 6.86–10 μCi , middle 10–14 μCi and high 14–20.77 μCi) there were also no difference in LLL for every single segment.

Conclusion: In our patients the local changes in lesion segments could not be related to the B/L-ratio and/or the initial stent activity. Exact localization of the predilated and the stented segments, and evaluation of the target volume may be a further step towards the explanation of the stent-edge restenosis.

V-2

RADIOAKTIVE KORONARSTENTS MIT EINER AUSGANGSAKTIVITÄT BIS 24 μCi : SECHS-MONATS-ERGEBNISSE DER „VIENNA P-32 DOSE RESPONSE STUDY“

P. Wexberg, G. Beran, W. Sperker, C. Kirisits*, A. Hefner**, A. Lansky#, N. Weissman*, S. Sochor, P. Siostrzonek, D. Glogar

Abt. für Kardiologie, Univ.-Klinik für Innere Medizin II, *Univ.-Klinik für Strahlentherapie und Strahlenbiologie, Wien, **Österreichisches Forschungszentrum, Seibersdorf, und #Washington Hospital Center, Washington DC, USA

Einleitung: Radioaktive Stents zeigen eine deutliche Reduktion der In-Stent-Restenose; die gesamte Revaskularisationsrate bleibt jedoch durch eine gesteigerte Inzidenz von Peri-Stent-Stenosen („candy wrapper“) erhöht. Gegenüber bisherigen Untersuchungen mit niedrigeren Ausgangsaktivitäten (0,75–12 μCi) wurden in unserer Studie höheraktive Stents eingesetzt.

Methodik: 36 Patienten ($59,7 \pm 11,4$ Jahre) erhielten einen oder zwei radioaktive Stents zur Behandlung von *De-novo*-Läsionen ($n = 28$), In-Stent-Restenosen ($n = 6$), oder Restenosen nach PTCA ($n = 2$). Die mittlere errechnete Stentaktivität zum Zeitpunkt der Implantation war $12,77 + 4,69 \mu\text{Ci}$ (Bereich 5,36–20,77 μCi).

Ergebnisse: Alle Stents wurden erfolgreich implantiert. Drei Patienten (8,3 %) erlit-

ten innerhalb von 24 Stunden nach Implantation einen non-Q-Infarkt. Ein Patient erschien nicht zur Nachuntersuchung; unter den verbliebenen 35 verstarb ein Patient (2,9 %) nach vier Monaten an einer Stentthrombose, und bei 15 Patienten (42,9 %) war eine Revaskularisation erforderlich. Dreizehn (87,7 %) aller Revaskularisationen erfolgten aufgrund einer Peri-Stent-Restenose.

Schlußfolgerung: Radioaktive Stents verhindern die koronare In-Stent-Restenose, haben allerdings auch bei höherer Aktivität eine erhöhte Rate an Peri-Stent-Restenosen.

V-3

ANWENDUNG VON INTRAVASKULÄREM ULTRASCHALL ZUR ERMITTLUNG DER DOSIS-WIRKUNGS-BEZIEHUNG VON RADIOAKTIVEN KORONARSTENTS

P. Wexberg, C. Kirisits*, M. Gottsauner-Wolf, B. Pokrajac*, R. Pötter*, D. Glogar

Abt. für Kardiologie, Univ.-Klinik für Innere Medizin II, und *Univ.-Klinik für Strahlentherapie und Strahlenbiologie, Wien

Radioaktive Stents zeigen eine Reduktion der neointimalen Proliferation nach Gefäßverletzung in Tiermodellen, konnten jedoch in klinischen Studien die Revaskularisationsrate nicht verringern. Die Dosis-Wirkungsbeziehung in Koronargefäßen ist nach wie vor ungeklärt. Deshalb entwickelten wir ein Modell zur Berechnung der absorbierten Strahlendosis in einem definierten Gefäßvolumen (Dosis-Volumenhistogramme, DVH) und korrelierten die Ergebnisse mit der neointimalen Proliferation innerhalb von sechs Monaten.

Methodik: Bei elf Patienten wurde nach Implantation eines radioaktiven Stents ein intravaskulärer Ultraschall (IVUS) durchgeführt. Daraus wurde pro Stent für sieben definierte Positionen (fünf innerhalb des Stents und je eine 2 mm proximal und distal des Stents) die absorbierte Dosis innerhalb eines bestimmten Volumenanteils mittels eines Computeralgorithmus berechnet. Die Dosis von 10 und 90 % (DV10, DV90) sowie die mittlere Dosis des Zielvolumens (= Adventitia, definiert mit einer Dicke von 0,5 mm außerhalb der Lamina elastica externa) wurden ermittelt. Durch Multiplikation

der Plauefläche eines einzelnen Segments mit der Segmentdicke wurde das Plauevolumen errechnet. Das Plauewachstum wurde sowohl für die In-Stent- als auch für die Peri-Stent-Segmente berechnet.

Ergebnisse: Bei allen Patienten zeigte sich eine deutlich verminderte Plauezunahme bei höheren Dosen innerhalb des Stents. Diese indirekte Korrelation war signifikant für DV10 ($r = 0,72$, $p = 0,006$) und grenzwertig signifikant für DV90 ($r = 0,52$, $p = 0,051$). Der gleiche Trend zeigte sich innerhalb der Peri-Stent-Segmente für DV90 ($r = 0,44$, $p = 0,018$). Die Ausgangsaktivität der Stents korrelierte nicht mit dem Plauewachstum.

Schlussfolgerung: Die Analyse von DVH zeigt eine dosisabhängige Verminderung der Neointimabildung nach Implantation radioaktiver Stents, v. a. innerhalb der Stents.

V-4

MATRIX COMPOSITION IN THE NEOINTIMA AND THE MEDIA OF NORMOLIPIDAEMIC RABBITS AFTER INTRAVASCULAR RADIOTHERAPY

P. Wexberg, K. El-Rabadi, S. Lang*, U. Windberger**, K. Huber, M. Maurer, M. Gottsauner-Wolf

Abt. für Kardiologie, Univ.-Klinik für Innere Medizin II, *Klinisches Institut für Klinische Pathologie, und **Zentrum für Biomedizinische Forschung, Wien

Introduction: Intravascular radiotherapy (IVRT) has been shown to inhibit neointimal formation, which is a major mechanism of restenosis after balloon injury. However, previous studies have reported media fibrosis and consecutive shrinkage after high dose irradiation, whereas others reported aneurysm formation. Therefore, the aim of this study was to assess possible changes in matrix composition of both the neointima and the media exposed to ionizing radiation by a quantitative digital evaluation.

Methods: Eighteen normolipidaemic rabbits underwent balloon injury with a 3.0 mm balloon in both iliac arteries with subsequent IVRT in one randomly assigned vessel with either 15 Gy (10 arteries) and 30 Gy (8 arteries) at 0.5 mm from the intima, respectively. Four weeks

later the animals were sacrificed, and the arteries were stained with hematoxyline-eosine and Goldner's trichrome. Neointima and media areas were measured on digitized microscopic images. On trichrome stained sections the grey scale values of three randomly chosen segments within the neointima ($n = 12$) and the media ($n = 18$), respectively, depicted from black-and-white images (256 grey scale) were obtained, in order to quantify matrix.

Results: IVRT with 15 Gy reduced neointimal area from 0.16 ± 0.10 to 0.05 ± 0.06 mm ($p = 0.004$) and from 0.14 ± 0.06 to 0.03 ± 0.04 mm ($p = 0.004$) with 30 Gy without any changes in media area. However, extracellular matrix deposition as expressed by grey scale was similar in the neointima of both groups (30.55 ± 14.68 vs. 29.56 ± 10.66 , $p = n. s.$), but lower in the media of irradiated arteries (30.82 ± 9.46 vs. 45.25 ± 20.62 ; $p = 0.003$), both in the 15 Gy (30.33 ± 10.85 vs. 45.07 ± 23.20 ; $p = 0.039$) and the 30 Gy (31.45 ± 8.06 vs. 45.47 ± 18.46 ; $p = 0.044$) group.

Conclusion: IVRT is effective in reducing neointima without effecting media area. It resulted in unchanged matrix synthesis forming the neointima; however, within the medial layer irradiated vessels showed a reduced matrix deposition. These findings may explain the increase of vessel size observed in clinical studies after 6 months.

V-5

PARAMETERS OF THE TISSUE FACTOR PATHWAY WITH TWO ANTITHROMBOTIC-DRUG REGIMENS AFTER CORONARY-ARTERY STENTING

C. W. Kopp, S. Steiner, U. Priglinger*, M. Gottsauner-Wolf*, G. Maurer*, E. Minar, K. Huber*

Divisions of Angiology, and *Cardiology, 2nd Department of Medicine, General Hospital, AKH, University of Vienna

Differential rate and timing were reported for stent thrombosis with various anti-thrombotic regimens, and tissue factor (TF), the major procoagulant of the atheroma, is likely a trigger for this process.

Twenty-three consecutive, heparinized CVD-patients with stable (SA, $n = 11$) or

unstable angina (UA, $n = 12$) were randomly assigned to anticoagulant (A: coumadin, aspirin and dipyridamole, $n = 10$) or anti-platelet therapy (B: ticlopidine and aspirin, $n = 13$). Antigen levels of plasma-TF, total TFPI, and TFPI/Xa-complex were determined for six days after coronary artery stenting.

Significantly higher levels of plasma-TF were found with UA (A: 156.8 ± 17.2 pg/ml, B: 160 ± 24 pg/ml) compared to SA (A: 57.2 ± 11.7 pg/ml, $p = 0,021$, B: 70.6 ± 9.7 pg/ml, $p = 0.014$). Immediate post-procedural increase of plasma-TF was 1.6x in SA compared with 1.2x in UA. In UA a more rapid decline of plasma-TF was observed with ticlopidine and plasma-TF on day 6 was significantly lower than pre-interventional levels. Similarly, a higher baseline level of TFPI/Xa was seen in UA (7.82 ± 1.27 ng/ml) compared with SA (5.12 ± 1.61 ng/ml; $p = 0.0043$) and a more prominent post-procedural increase in SA. TFPI/Xa-complex soon declined to significantly lower levels with anti-platelet compared with anticoagulant therapy in UA. Baseline levels of total TFPI displaced by heparin were comparable in SA and UA but the decline was more rapid with anti-platelet therapy.

In summary, we find plasma-TF and TFPI/Xa increased with coronary stenting. Combined anti-platelet therapy decreases plasma-TF, TFPI/Xa and total TFPI after coronary stenting more rapidly when compared to an anticoagulant regimen suggesting reduced lesional TF/TFPI release by inhibition of platelet activation.

V-6

NONFLUOROSCOPIC CATHETER-BASED ELECTRO-ANATOMICAL MAPPING – COMPARISON WITH 201-TL-REST UPTAKE AS A BASIS OF A MULTIPARAMETRIC ASSESSMENT OF MYOCARDIAL VIABILITY

M. Gyöngyösi, H. Sochor, A. Khorsand, D. Glogar

Division of Cardiology, University Medical School of Vienna

The nonfluoroscopic, catheter-based electro-anatomical mapping (EM) system reconstructs the three-dimensional geometry of the left ventricular chamber,

with the electrophysiological information colour-coded and superimposed on heart anatomy. Thus EM is able to assess simultaneously the electrical activation and the local mechanical response of the heart.

Patients and methods: In our prospective clinical study we investigated the concordance between the resting 201-Thallium uptake (TI-upt) (as myocardial viability index) and electrical activity of the heart determined by EM. Unipolar voltage potentials and local linear shortening (LS) of the left ventricle assessed by EM of 144 myocardial segments from 12 patients (9 male, 65 ± 9 y) with previous myocardial infarction and chronic stable angina were compared with myocardial rest and late rest TI-upt. Quantitative data of TI-upt were analysed by polar map analysis of comparable 12 myocardial segments (apical, middle and basal for anterior, septal, lateral and posterior areas) as in the EM image.

Results: Significant correlation was found between segmental unipolar voltage potential values and LS ($r = 0.756$, $p < 0.0001$). Unipolar voltage values correlated with both attenuation-corrected resting and late-resting TI-upt ($r = 0.488$, $p < 0.05$ and $r = 0.549$, $p < 0.001$), but showed relevant scatter; linear shortening values correlate only with resting TI-upt ($r = 0.517$, $p < 0.005$) and thus with perfusion. Severe perfusion defects in late rest imaging were present in 30 segments (TI-upt $< 50\%$), while 67 seg-

ments showed moderate defects (TI-upt 51–75 %), 47 segments were normal (TI-upt $> 75\%$). Accordingly, unipolar voltage potentials were concordant with the severity of late-rest 201-TI perfusion defect (Fig. 2).

In conclusion, linear shortening appears to be closer related to early tracer uptake (myocardial perfusion). Unipolar voltage potentials obtained by EM correlate reasonably with standard late rest 201-TI images as viability index. Thus, EM results may be used to guide interventions, such as (P)TMR, but still requires preceding viability information by tracer techniques to optimize mapping results and decrease procedure time.

V-7

DIFFERENT PATTERN, BUT COMPARABLE INCIDENCE OF RESTENOSIS IN RADIOACTIVE VS. NON-RADIOACTIVE STENTS: A CASE-MATCH STUDY

G. Beran, M. Gyöngyösi, P. Wexberg, H. D. Glogar

Dept. of Cardiology, University of Vienna

Background: The clinical outcome of beta-emitting stents has been limited by a high incidence of peri-stent restenosis. The previous clinical radioactive stents trials have been performed in a non-randomized single-arm design without comparable control group. Therefore we compared the patients treated with radioactive stents at our institution with a case-matched control patient group from our database, who had received non-radioactive stents, in order to determine the specific radioactive effects on the pattern of restenosis and to compare the rate of follow-up interventions.

Methods: Thirty patients (27 males, 60.4 ± 11.7 yrs; stent-activity: $5.36\text{--}20.77 \mu\text{Ci}$) were originally enrolled in the Vienna P-32 Dose Response Isostent study. Two

patients failed to show up at 6 months. The matched controls to the 28 isostent pts. were selected from our stent-database ($n = 758$) using our computer assisted matching program. Nine parameters (age, gender, presence of diabetes mellitus, Type C lesion, restenotic lesion, single stent implantation, stent length, pre and postinterventional minimal lumen diameter [MLD]) were chosen as matching criteria, and a matching distance range between isostent pts. and selected controls was calculated using an algorithm. The control pts. with the smallest distance were then automatically selected. 22 of the 28 isostent pts. were well matchable with an average distance of 2.00 ± 1.03 .

For both groups each treated lesion was divided into six equal segments in the angiogram (prox. reference, prox. persistent, prox. stent, distal stent, distal persistent and distal reference) and the MLD for each segment was measured pre- and postinterventional and at 5 ± 1 months follow-up (FUP). The difference between the two groups regarding late lumen loss (LLL = MLD postintervention - MLD at FUP) in each single segment was tested with ANOVA, supplemented with paired t-test.

Results: Although the number of revascularization at follow up in both groups was comparable with 8 interventions (36.4 %) in the isostent versus 7 (31.8 %) in the control group, the location of restenosis measured by QCA was different. In the isostent group the highest LLL was found in the proximal persistent segment whereas in the control group the highest LLL was found in the two in-stent segments (Tab. 9).

Conclusion: The pronounced favourable difference in the LLL within the body of the radioactive stent seems to be directly related to the antiproliferative effect of ionizing radiation. Although restenoses in non-radioactive stents developed predominantly within the stent body, the

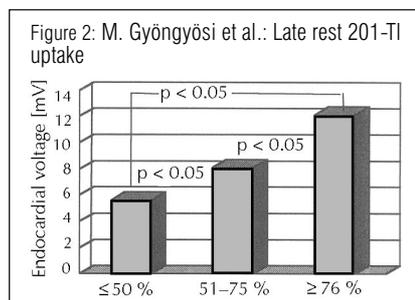


Figure 2: M. Gyöngyösi et al.: Late rest 201-TI uptake

Table 9: G. Beran et al.: Mean LLL ± SD (mm)

	Prox. ref	Prox. persistent	Prox. stent	Dist. stent	Dist. persistent	Dist. ref.
Isostent (n = 22)	0.31 ± 0.41	1.08* ± 0.74	0.37* ± 0.39	0.26** ± 0.4	0.51 ± 0.59	0.16 ± 0.54
Control (n = 22)	0.27 ± 0.28	0.53 ± 0.56	0.97 ± 0.79	0.98 ± 0.8	0.64 ± 0.66	0.20 ± 0.36

* p < 0.01, ** p < 0.001

highest LLL in the radioactive stents was found at the stent edge. It is not clear, whether this phenomenon represents a stent or radioactive specific shift in the development of restenosis, progression of atherosclerosis, or vascular radiation damage alone.

V-8

PERKUTANE KOMBINATIONSENTWICKLUNGEN BEI STENTIMPLANTATION IN DER ARTERIA CAROTIS INTERNA

C. Steinwender, K. Kerschner,
R. Hofmann, F. Leisch

I. Medizinische Abteilung, AKH, Linz

Bei 138 Patienten mit signifikanten Arteria carotis interna-(ACI-)Stenosen wurde eine perkutane Intervention mit Stentimplantation (SI) durchgeführt.

Patienten und Methodik: Bei 28 Patienten (20 %) erfolgte gleichzeitig mit der SI eine kombinierte Intervention an der kontralateralen ACI (n = 7), am aorten-nahen Abgang der ipsilateralen Arteria carotis communis (n = 1), an einer Koronararterie (n = 11), an zwei Koronararterien (n = 3), an der kontralateralen ACI und einer Koronararterie (n = 2), an einem aortokoronaren Venenbypass (n = 1), an der linken Arteria subclavia (n = 1), an der rechten Arteria iliaca (n = 2) sowie an der ipsilateralen Arteria vertebralis (n = 1).

Ergebnisse: Bei allen angegangenen Stenosen konnte ein primärer technischer Erfolg (Reststenose unter 30 %) erzielt werden. Insgesamt wurden 40 SI im Bereich der ACI durchgeführt. Bei 17 von 19 Koronararterien erfolgte eine SI und bei zwei eine alleinige Ballondilatation. Alle anderen Stenosen wurden mittels SI nach Ballonvordehnung versorgt. Der mittlere Stenosegrad der ACI wurde von 81 ± 9 % auf 5 ± 6 %, der der Koronararterien von 87 ± 8 % auf 2 ± 7 % reduziert. Im Bereich der übrigen Gefäßabschnitte wurde eine Reduktion des mittleren Stenosegrades von 86 ± 11 % auf 2 ± 2 % erzielt. Die mittlere Behandlungsdauer betrug 45 ± 16 Minuten bei einer mittleren Durchleuchtungszeit von 14 ± 6 Minuten. Der Kontrastmittelverbrauch belief sich auf 360 ± 115 ml.

Komplikationen: Als schwere Komplikation ereignete sich ein Major-Stroke (3,6 %).

An leichteren Komplikationen traten zwei transitorisch-ischämische Attacken (TIAs) sowie ein kleiner Myokardinfarkt (maximale CK-Auslenkung 290 U/l) auf.

Schlussfolgerung: Simultane Interventionen in der ACI und anderen Gefäßbereichen sind mit hohen Erfolgs- und niedrigen Komplikationsraten durchführbar. Bei selektionierten Patienten kann dieses Behandlungskonzept als Alternative zur aufwendigen Chirurgie ins Auge gefasst werden.

Sitzung VI: Experimentelle Kardiologie II

VI-1

GESCHLECHTSSPEZIFISCHE UNTERSCHIEDE IM RAHMEN DER KORONAREN HERZKRANKHEIT

W. Sperker, M. Gyöngyösi, P. Yang,
H. D. Glogar

Abteilung für Kardiologie, Universitätsklinik für Innere Medizin II, AKH Wien

Einleitung: Ziel dieser Studie war es, geschlechtsspezifische Unterschiede bezüglich der primären Risikofaktoren der Atherosklerose, der Behandlung und der Behandlungsergebnisse im Falle der koronaren Herzkrankheit (KHK) zu analysieren.

Patienten und Methodik: Wir analysierten retrospektiv die klinischen Daten und Ergebnisse der Koronarangiographien sowie deren Folgeuntersuchungen von 176 Frauen (65 ± 12 a) und 762 Männern (59 ± 11 a) aus unserer Computerdatenbank. Neben quantitativer Koronarangiographie (QCA) wurde bei 315 Patienten (53 Frauen und 252 Männer) intravaskulärer Ultraschall eingesetzt.

Ergebnisse: Bei den primären Risikofaktoren für Atherosklerose zeigte sich, daß Frauen signifikant häufiger an Diabetes mellitus (28,6 % gegenüber 18,3 %, $p = 0,024$) litten, sich aber prozentuell mehr Raucher unter den Männern fanden (40,0 % ggb. 29,0 %, $p = 0,038$). Bei Hypertonie, Hyperlipidämien, Häufigkeit stabiler oder instabiler Angina pectoris,

vorausgegangenem Infarkten oder akutem Myokardinfarkt (AMI) war kein signifikanter Unterschied feststellbar. Bei Evaluierung der qualitativen Angiographieergebnisse zeigten sich bei Frauen häufiger verkalkte Läsionen (15,9 % ggb. 8,1 %, $p = 0,032$); die Häufigkeit von Mehrgefäßerkrankungen, Typ-C-Läsionen und die Verteilung der Läsionen am Gefäßbaum waren nicht signifikant unterschiedlich. Bei den prä- und postinterventionellen QCA-Daten (minimaler Lumendurchmesser, Referenzdurchmesser, prozentuelle Durchmesserstenose) waren keine signifikanten Unterschiede zwischen den Geschlechtern feststellbar. 46,2 % der Frauen und 47,8 % der Männer (nicht signifikant) wurden mittels intrakoronarer Stents behandelt; auch bei der Stentlänge, dem Stentdurchmesser und der Anzahl der verwendeten Stents zeigte sich kein signifikanter Unterschied. Im intravaskulären Ultraschall zeigte sich ein signifikant häufigeres Auftreten von „arteriellem Remodelling“ (konstriktiv und adaptiv) bei Frauen (64,0 % ggb. 49,7 %, $p = 0,027$) und eine geringere lumen-cross-sectional-area ($4,68 \pm 2,89$ ggb. $5,55 \pm 4,10$ m², $p = 0,033$) und total-vessel-cross-sectional-area ($14,73 \pm 5,04$ ggb. $15,96 \pm 5,83$ m², $p = 0,038$) als bei Männern. Bei Männern kam es öfter zu akuter oder subakuter Stentthrombose (2,8 % ggb. 0,6 %, $p = 0,047$), die Gesamtrate an Komplikationen (neu aufgetretene Rhythmusstörungen, erneute Angina pectoris, CK-Anstieg, AMI) im Laufe des Spitalsaufenthaltes war jedoch bei Frauen höher (8,0 % ggb. 4,7 %, $p = 0,03$). Zur Restenose der primär behandelten Läsion kam es öfter bei Männern (27,2 % ggb. 20,4 %, $p = 0,017$), eine Stenose an anderer Stelle im Koronarsystem entwickelte sich öfter bei Frauen (27,6 % ggb. 13,6 %, $p = 0,002$). Keine signifikanten Unterschiede zwischen den Geschlechtern zeigten sich bezüglich der Häufigkeit von AMI und von Todesfällen sowie der gesamten MACE-Rate.

Schlussfolgerung: Trotz signifikanter Unterschiede bei Risikofaktorenverteilung, bei qualitativen und quantitativen Angiographieergebnissen, bei den Ergebnissen intravaskulärer Ultraschalluntersuchungen und bei der Art und Häufigkeit von akuten sowie subakuten Komplikationen nach interventioneller Behandlung der koronaren Herzkrankheit ergab sich eine vergleichbare Langzeitprognose für beide Geschlechter.

VI-2

DER BASALE GEFÄSSDURCHMESSER BEEINFLUSST DIE NICHTINVASIVEN TESTS DER ENDOTHELFUNKTION BEI KÖRPERLICH TRAINIERTEN GESUNDEN MÄNNERN

G. Gouya, W. Benzer*, R. Bitschnau*, H. Drexel

Vorarlberg Institute for Vascular Investigation and Treatment und *Institut für Sportmedizin, Landeskrankenhaus Feldkirch

Bekanntlich besteht eine inverse Beziehung zwischen dem Ausmaß der körperlichen Fitneß und der Inzidenz kardiovaskulärer Ereignisse. Der ursächliche Zusammenhang zwischen regelmäßigem körperlichem Training und niedrigem kardiovaskulärem Risiko ist bislang nicht geklärt. Eine Endotheldysfunktion als Erstmanifestation der Atherosklerose wurde mehrfach beschrieben. Neuere Erkenntnisse lassen vermuten, daß regelmäßiges körperliches Training diese Endotheldysfunktion verbessern kann. Ziel unserer Studie war es zu untersuchen, ob auch bei gesunden Probanden ohne kardiovaskuläre Risikofaktoren Unterschiede in der Endothelfunktion in Abhängigkeit von der körperlichen Fitneß bestehen.

Methodik: Mittels Ergospirometrie wurde die körperliche Fitneß von 17 gesunden Männern im Alter von 30 ± 7 Jahren bestimmt. Als Meßparameter wurde die maximale Sauerstoffaufnahme ($VO_2\max$ in ml/kg/min) herangezogen. Den Probanden mit einer $VO_2\max$ von > 55 ml/kg/min wurde eine sehr gute körperliche Fitneß (Gruppe A), jenen mit einer $VO_2\max$ von < 55 ml/kg/min eine weniger gute körperliche Fitneß (Gruppe B) zugesprochen. Zur Beurteilung der Endothelfunktion wurden unter Verwendung von hochauflösendem Ultraschall (10 MHz GE-Vingmed System-Five) an der rechten Arteria brachialis sowohl die flußvermittelte endothelabhängige Vasodilatation (FNM) als auch die nitroinduzierte endothelunabhängige Vasodilatation (NMD) gemessen.

Ergebnisse: Die Probanden der Gruppe A hatten einen signifikant größeren Gefäßdurchmesser als die Probanden der Gruppe B ($4,85 \pm 0,50$ mm vs. $4,29 \pm 0,41$ mm; $p < 0,03$). Die Probanden der Gruppe A wiesen in der Folge jedoch eine niedrigere % max. FMD auf als jene

der Gruppe B ($5,43 \pm 4,38$ vs. $13,08 \pm 7,01$; $p < 0,02$). Ebenso verhielt sich die % max. NMD ($9,91 \pm 8,22$ vs. $19,95 \pm 8,73$; $p < 0,04$).

Schlußfolgerung: Unsere Resultate zeigen, daß gesunde Probanden mit sehr guter körperlicher Fitneß größere basale Gefäßdurchmesser aufweisen als solche mit weniger guter körperlicher Fitneß. Weiters fanden wir in Übereinstimmung mit früheren an Patienten erhobenen Befunden auch bei gesunden Probanden ohne kardiovaskuläre Risikofaktoren eine inverse Beziehung zwischen dem basalen Gefäßdurchmesser und dem Ausmaß der FMD und NMD. Deshalb ist es nicht möglich, den Einfluß körperlicher Fitneß auf die Endothelfunktion anhand eines Vergleichskollektivs zu untersuchen. Verwertbare Resultate lassen sich nur durch eine prospektive Beurteilung vor und nach regelmäßigem körperlichem Training an ein und demselben Probanden erheben.

VI-3

SPECIFIC ASSOCIATION OF ESTROGEN RECEPTOR BETA WITH CELL CYCLE SPINDLE ASSEMBLY CHECKPOINT PROTEIN, MAD2

G. Poelzl*, Y. Kasai**, N. Mochizuki#, P. Shaul†, M. Brown††, W. Mendelsohn**

*Klin. Abteilung f. Kardiologie, Klinik f. Innere Medizin, Innsbruck; **Molecular Card. Research Institute, New England Med. Center, Boston, USA; #Dep. of Pathology, Int. Medical Center of Japan, Tokyo, Japan; †Dep. of Pediatrics, Univ. of Texas Southwestern Med. Cent., Dallas, USA; and ††Dana-Faber Cancer Institute, Boston, Harvard Medical School, USA

Introduction: Estrogen receptors are ligand-activated transcription factors that regulate gene expression and cell growth. Two estrogen receptors now have been identified, ER alpha, and more recently discovered ER beta. The physiological function of ER beta remains unclear, but evidence from vascular injury studies and from ER beta knockout mice suggests that ER beta may be involved in the regulation of cellular proliferation.

Methods and results: A direct and specific interaction between ER beta and the cell cycle mitotic spindle assembly checkpoint protein, Mad2, was identified by screening of a yeast two-hybrid sys-

tem vascular endothelial cell library with ER beta. The interaction was confirmed by GST-fusion protein-protein interaction studies. ER alpha did not interact with Mad2 in either the two-hybrid system or in protein-protein interaction experiments. Amino acids 172–213 in the hinge region of ER beta mediate binding of ER beta to the amino terminus of Mad2. Confocal microscopy demonstrates that subpopulations of ER beta and Mad2 colocalize to centromeres in prometaphase cells, suggesting that the receptor may be a component of certain mitotic spindle checkpoint assemblies in dividing cells.

Conclusion: These data identify a link between ER beta and Mad2 of potential importance to regulation of the cell cycle, and support a function of ER beta distinct from the established role of estrogen receptors as transcription factors.

VI-4

PLASMA-TUMOR-NEKROSE FAKTOR- α , ZIRKULIERENDE ZELLADHÄSIONSMOLEKÜLE UND FRÜHE KAROTIS-ÄTHEROSKLEROSE IN GESUNDEN, 50JÄHRIGEN MÄNNERN

W. Dichtl***, T. Skoog†, S. Boquist†, F. Karpe†, U. de Faire†, O. Pachinger*, J. Nilsson#, P. Eriksson†, A. Hamsten†

*Abteilung für Kardiologie, Universitätsklinik für Innere Medizin, Innsbruck; #Wallenberg-Labor Malmö, Universität Lund, Schweden; †König Gustaf V. Atherosklerose Forschungsinstitut, Karolinska Krankenhaus, Stockholm Schweden

Hintergrund: Tumor Nekrose Faktor- α (TNF- α) ist ein proinflammatorisches Zytokin, welches in der Pathogenese der Adipositas und der Insulinresistenz eine zentrale Rolle spielt. Erhöhte Plasmawerte von TNF- α werden auch in Patienten mit KHK oder mit Herzinsuffizienz gemessen. TNF- α aktiviert Interleukin-6 (IL6), welches wiederum die hepatische Produktion und Ausschüttung von Akut-Phase-Proteinen, wie das C-reaktive Protein (CRP), stimuliert. An Endothelzellen führt TNF- α zur Expressierung von Adhäsionsmolekülen.

Ziel der vorliegenden Experimente war es, TNF- α -Plasmawerte mit etablierten klinischen und metabolischen Risikofaktoren der KHK und mit gelösten Adhäsions-

sionsmolekülen (sVCAM-1, sICAM-1, sE-selectin) zu korrelieren. Weiters wurden Plasmawerte von TNF- α , sVCAM-1, sICAM-1 und sE-selectin mit der Intima-Media-Dicke (IMT) der A. carotis communis verglichen. Eine dritte Fragestellung war, ob Plasmawerte von TNF- α , sVCAM-1, sICAM-1 und sE-selectin durch postprandiale Lipidämie beeinflusst werden.

Material und Methoden: Insgesamt 96 Männer (50 a, wohnhaft im Raum Stockholm/Schweden) nahmen an der Studie teil. Diese Männer wurden von allen permanenten Bewohnern dieser Region randomisiert ausgewählt. Blutproben wurden zuerst in der Früh nach einer Fastenperiode von mind. 8 Stunden und nach dem Verzehr eines standardisierten, lipidreichen Essens (3- und 6-Stunden-Wert) genommen. Karotis-Duplex-Ultraschall-Untersuchungen wurden von 2 unabhängigen Untersuchern durchgeführt. Die Plasmawerte von TNF- α , sVCAM-1, sICAM-1 und sE-selectin wurden mittels hochsensitiven ELISAs (R & D) in zweifacher Ausführung gemessen. Triglycerid-reiche Lipoproteinfraktionen (TGLP) wurden mittels kumulativer Ultrazentrifugation aufgetrennt, und deren apo B-48 und apo B-100 Konzentrationen wurden mittels SDS-PAGE ermittelt.

Resultate: TNF- α -Plasmawerte korrelieren mit einigen etablierten (v. a. Hypertonie), vor allem aber mit neueren Risikofaktoren (sICAM, sVCAM, sE-selectin, IMT) der KHK. Von Seiten der Lipide sind vor allem apo B-100-hältige TGRL (VLDL), nicht aber apo B-48-hältige TGLP (Chylomikronen) für erhöhte TNF- α -Plasmawerte verantwortlich. Zwei Indizes der Insulinresistenz (postabsorptive Konzentration freier Fettsäuren im Plasma, Homeostasis Model Assessment), nicht aber Basalinsulin oder Proinsulin korrelieren mit TNF- α -Plasmawerten. Multi-regressions-Analysen zeigten, daß vor allem das lösliche E-Selektin (sE-selectin) hochsignifikant (unabhängig von anderen Risikofaktoren) mit Atherosklerose-neigung in den Karotiden korreliert.

Zusammenfassung: Die vorliegenden Daten unterstützen die These, daß TNF- α einen zentralen Mediator in der Atherogenese darstellt. Plasmawerte von löslichem E-Selektin korrelieren unabhängig von bekannten Risikofaktoren mit der Entwicklung von Atherosklerose in den Karotiden.

VI-5

MOUSE MODEL OF MYOCARDIAL REMODELING AFTER ISCHAEMIA: ROLE OF ICAM-1

B. Metzler, C. Schaber, J. Mair, F. Hintringer, F. Weidinger, O. Pachinger, Q. Xu*

Division of Cardiology, Dept. of Internal Medicine, University Hospital Innsbruck, and *Inst. for Biomed. Aging Res., Austrian Academy of Sciences, Innsbruck

Objective: We studied the effect of temporary myocardial ischaemia and reperfusion on the myocyte injury and ventricular remodeling in wildtype and intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1) deficient mice.

Methods: ICAM-1^{-/-} and wildtype mice were subjected to 30 min of myocardial ischaemia and subsequent reperfusion for 2 h, 1 week or 3 weeks. The evaluation of tissue damage was performed with histological sections stained with hematoxylin and eosin. Serum levels of troponin T were evaluated as an index of cardiac cellular damage. Immunohistological analysis was employed to determine cell compositions in ischaemic regions.

Results: After myocardial ischaemia (30 min) and 2-h reperfusion, elevation in serum troponin T, an index of myocyte damage, was found, and significantly reduced in ICAM-1^{-/-} mice compared with wildtype mice (42.3 \pm 21 ng/ml vs. 111.2 \pm 62 ng/ml, p < 0.05). Absence of a functional ICAM-1 gene in ICAM-1^{-/-} mice resulted in a marked prevention of reperfusion injury of previously ischaemic hearts. The damage score of the ischaemia/ reperfusion area was much lower in ICAM-1^{-/-} mice by 30 min of ischaemia and 2 hours of reperfusion compared to wildtype mice (1.4 \pm 0.54 vs. 2.4 \pm 0.47, p < 0.05). The percentage of MAC-1-positive cells in the ischaemic region and the border zone was also significantly diminished in all groups of ICAM-1^{-/-} mice.

Conclusion: Our results demonstrate the role of ICAM-1 in preventing cardiac damage after temporary ischaemia/reperfusion and provide the basic information for a novel therapeutic intervention for the treatment of ischaemia/reperfusion injury.

VI-6

ACTIVATION OF STRESS-ACTIVATED PROTEIN KINASES/C-JUN NH₂-TERMINAL PROTEIN KINASES (SAPK/JNK) IN ATHEROSCLEROTIC LESIONS COINCIDE WITH p53

B. Metzler, Y. Hu*, H. Dietrich**, Q. Xu*

Division of Cardiology, Department of Internal Medicine, *Inst. for Biomed. Aging Res., Austrian Acad. of Sciences, and **Inst. for Experimental Pathol., University of Innsbruck Medical School, Innsbruck

Hyperlipidaemia alters gene expression of arterial endothelial and smooth muscle cells (SMCs) and induces atherosclerotic lesions, in which cell proliferation and apoptosis co-exist. The signal transduction pathways that mediate these responses in the vessel wall *in vivo* have yet to be identified. Stress-activated protein kinases (SAPKs) or c-Jun NH₂-terminal protein kinases (JNKs) are thought to be crucial in transmitting transmembrane signals required for cell differentiation and apoptosis *in vitro*. In the present study, we investigated the localization and activity of SAPK/JNK in atherosclerotic lesions of cholesterol-fed rabbits. Immunofluorescence analysis revealed abundant and heterogeneous distribution of pan- and phosphorylated-SAPK/JNK, which were mainly localized in cell nuclei of the lesional cap and basal regions. Double-staining of the lesions demonstrated that a portion of α -actin⁺ SMCs and RAM11⁺ macrophages contained abundant phosphorylated-SAPK/JNK proteins. SAPK/JNK protein levels in protein extracts from atherosclerotic lesions were 2- to 3-fold higher than the vessels of chow-fed rabbits. SAPK/JNK activities were elevated 3-5-fold over the normal vessel. Interestingly, increased SAPK/JNK in lesions was co-localized or coincided with high levels of transcription factor p53 as identified by double labeling and immunoprecipitation. Abundant pro-apoptotic protein BAX and BCL-X_s were also observed. Furthermore, LDL and oxidized-LDL stimulated SAPK/JNK activation in cultured SMCs in a time- and dose-dependent manner. LDL also induced SAPK/JNK activation in vascular SMCs derived from LDL-receptor-deficient (Watanabe) rabbits, indicating a LDL-receptor-independent process. Thus, SAPK/JNK persistently hyperexpressed and activated in lesions may play a key role in mediating

cell differentiation and apoptosis during the development of atherosclerosis via activation of transcription factor p53.

VI-7

NEURAL CELL ADHESION MOLECULE (NCAM) – EXPRESSION IM CHRONISCH ISCHÄMISCHEN MYOKARD

T. Wild, N. Serbecic, M. Mehrabi*, K. Plesch*, S. Stremitzer, K. Schmid**, E. Wolner, H. D. Glogar*, R. Horvat**, R. Seitelberger

Abteilung für Herz-Thorax-Chirurgie, *Abteilung für Kardiologie und **Institut für Klinische Pathologie, AKH, Universitätskliniken, Wien

Grundlagen: Neural Cell Adhesion Molecule (NCAM = CD 56) wird derzeit mittels eines monoklonalen Antikörpers routinemäßig in der Diagnostik neuroendokriner Tumoren eingesetzt. Zahlreiche tierexperimentelle Studien berichten über eine vermehrte kardiale Expression im Myokard während der Embryonalentwicklung und im alternden Herzen. Da im ischämischen Myokard eine erhöhte Apoptoserate bereits nachgewiesen werden konnte, vermuteten wir, daß eine hohe positive TUNEL-Rate mit einer erhöhten NCAM-Expression im ischämischen humanen Myokard korreliert.

Methodik: Im Rahmen von Herztransplantationen wurden Myokardbiopsien von explantierten Herzen (21) entnommen. Der Grund der Transplantation war in 16 Fällen eine Koronare Herzkrankheit (KHK). Als Kontrollgruppe dienten 5 gesunde Herzen. Diese Biopsien wurden unmittelbar nach der Entnahme in Formaldehyd (7,5 %) fixiert und in Parafin eingebettet. Das so gewonnene Material wurde mittels TUNEL-Assay und NCAM-Antikörper untersucht. Die immunhistochemisch gefärbten Schnitte wurden mit einem Lichtmikroskop analysiert. Die Anreicherung des NCAM-Antikörpers erfolgte durch eine computergestützte, planimetrische, digitale Bildanalyse (Zeiss Axiovert 135 TV KS 400). Zur Bestimmung der Intensität des Antikörpers wurde der für diese Untersuchungen übliche Score, der von 0–4 reicht und in Estimated Units angegeben wird, verwendet. Die Auswertung des TUNEL-Assays erfolgte durch die Auszählung der positiv gefärbten Zellkerne.

Ergebnisse: Die Anreicherung des NCAM-Antikörpers beträgt in den Schnitten der KHK-Gruppe bei einer untersuchten Gewebsfläche von im Durchschnitt $6.671.006 \mu\text{m}^2$ $6,37 \pm 2,29$ %. Im darauffolgenden seriellen Schnitt sind im TUNEL-Assay $33,57 \pm 14,56$ % der Kerne positiv. In der Kontrollgruppe beträgt die Anreicherung bei einer untersuchten Gewebsfläche von $6.736.071 \mu\text{m}^2$ $2,02 \pm 0,56$ %. Im seriellen Folgeschnitt sind im TUNEL-Assay $3,12 \pm 1,26$ Kerne positiv. Die Intensität in der KHK-Gruppe erbrachte einen Score von $3,1 \pm 0,7$ und in der Kontrollgruppe einen Score von $0,9 \pm 0,4$. Die Unterschiede in beiden Gruppen bezüglich der Anreicherung, der Intensität und des TUNEL-Assays sind hochsignifikant ($p < 0,001$).

Schlussfolgerungen: Unsere Ergebnisse beweisen, daß NCAM im ischämischen Myokard vermehrt exprimiert wird. Unserer Meinung nach würde dieser Antikörper einen geeigneten immunzintigraphischen Marker darstellen. Die Bedeutung dieses transmembranösen Proteins sowohl für die Apoptoseinduktion als auch für eine Hyperproliferation von Nerven im ischämischen Myokard ist Ziel weiterer Studien.

VI-8

REGULATION OF COMPONENTS OF THE FIBRINOLYTIC SYSTEM IN HUMAN ADULT CARDIAC MYOCYTES (HACM)

K. Macfelda, C. Kaun*, G. Zorn*, U. Oberndorfer, P. Holzmann, B. Kapeller, M. Vögele-Kadletz**, U. M. Losert, G. Maurer*, K. Huber*, J. Wojta*

Center f. Biomed. Res., *Dept. Int. Med. II, and **Dept. Surg., University of Vienna

The expression of components of the fibrinolytic system in vasculature is well studied. Not much, however, is known

Table 10: Macfelda K. et al.

	t-PA	PAI-1
Control	12.03 ± 1.2	46.4 ± 4.3
IL-1 (200 U/ml)	6.9 ± 0.5	101.1 ± 15.3
IL-1 (20 U/ml)	8.0 ± 0.7	92.6 ± 12.5
IL-1 (2 U/ml)	7.3 ± 0.8	77.3 ± 8.1
IL-1 (0.2 U/ml)	10.8 ± 1.1	59.9 ± 8.7
LPS (1 µg/ml)	15.7 ± 0.5	95.3 ± 12.1

about the expression of plasminogen activators (PAs) and PA inhibitors (PAIs) in the human heart. It was therefore the aim of this study to investigate the fibrinolytic system of human adult cardiac myocytes (HACM) *in vitro*. Adult human cardiac myocytes were isolated from recipients hearts after heart transplantation by mechanical treatment and characterized by specific markers. The myocytes stained positive for actin (HHF35) and were negative for two different fibroblast-specific monoclonal antibodies (5B5, 1B10). Furthermore these cells were negative for desmin and vWF indicating the absence of smooth muscle cells or endothelial cells in our preparation. Such characterized cells were treated with interleukin (IL)-1 α (0.2–200 U/ml) or LPS (1 µg/ml) for 24 hours. Conditioned media of such treated cells and of untreated control cells were collected and PAI-1, tissue-type PA (t-PA) and urokinase-type PA (u-PA) were determined by specific ELISAs. As can be seen from the **table 10** IL-1 α and LPS increased the production of PAI-1 in these cells. t-PA expression was decreased by IL-1 whereas LPS slightly increased it. Results obtained with HACM isolated from one heart are given below (**Table 10**) in ng/10⁴ cells. HACM isolated from two other hearts gave similar results.

Thus we provide evidence that HACM produce t-PA and PAI-1 and that inflammatory mediators such as IL-1 α and LPS are involved in the regulation of their expression in cardiac myocytes.

**Sitzung VII:
Atherosklerose, Gefäßbiologie**

VII-1

THE FIBRINOGEN-LIKE DOMAIN OF TENASCIN-X PROMOTES SMOOTH MUSCLE CELL ADHESION

K. Wallner*, C. Li, P. K. Shah, B. G. Sharifi

Cedars-Sinai Medical Center, Los Angeles (*derzeit Rehabilitationszentrum der PVAng, Großgmain/Sbg.)

Recently, we have shown the newly discovered member of tenascin gene family, tenascin-X (TnX) was prominently expressed in atheroma and vein grafts. The expression was concentrated in the

media, primarily around the smooth muscle cells (SMCs). To define the role of this protein in arterial wall, we examined the interaction between the fibrinogen-like domain of Tn-X and SMCs. We found that SMCs derived from newborn rat aorta strongly adhered to the recombinant domain, whereas the adult cell counterpart adhered less effectively. The adherent cells remained round, whereas they rapidly spread on a fibronectin substrate. EDTA blocked adhesion of newborn SMCs to the fibrinogen-like domain in a concentration-dependent manner with the ED50 of 50 mM, suggesting that the interaction is cation-dependent. To define the nature of the cation, we examined the adhesion in the presence of increasing concentrations of Mg^{2+} , Mn^{2+} , and Ca^{2+} . Both Mg^{2+} and Mn^{2+} increased newborn SMCs adhesion in a concentration dependent manner, whereas Ca^{2+} cation had no effect.

To understand the relationship between the activity of the fibrinogen-like domain of TnX and tenascin-C, we measured the adhesion of newborn SMCs to the recombinant fibrinogen-like domain of tenascin-C. Ca^{2+} and Mn^{2+} promoted cell adhesion, whereas Mg^{2+} had no effect.

Our results show that the fibrinogen-like domain of TnX promotes adhesion of SMCs and that the adherent cells remain round and do not spread. Considering the lack of expression of TnX in normal mammary artery and its strong expression in the media of atheroma, we hypothesize that this protein modulates adhesion and migration of medial SMCs during atherogenesis. In addition, these results provide a basis for characterizing the receptor that mediates the interaction between TnX and SMCs.

VII-2

THE EGF-L-DOMAIN OF TENASCIN-C INDUCES APOPTOSIS IN SMOOTH MUSCLE CELLS IN A CASPASE INDEPENDENT MANNER

K. Wallner*, C. Li, P. K. Shah, B. G. Sharifi

Cedars-Sinai Medical Center, Los Angeles
(*derzeit Rehabilitationszentrum der PVAng Großgmain/Sbg.)

We have previously demonstrated that the expression of tenascin-C (TnC) correlated with infiltration of macrophages into the plaque and the histological char-

acteristic of unstable plaque. In addition, we have shown that TnC promoted expression of metalloproteinase-9 by macrophages. To determine the potential role of TnC in atheroma, we examined the effect of intact Tn molecule and its individual domains in SMC growth and viability. Using intact Tn and its recombinant domains, we found that its epidermal growth factor-like (EGF-C) domain, but not intact Tn or its other domains, completely blocked smooth muscle cell (SMC) DNA synthesis. Morphological analysis, TUNEL staining, and annexin labeling revealed that the inhibition is due to cell apoptosis. To determine whether the apoptosis is mediated by caspases, we examined the effect of the caspase inhibitor Z-VAD-fmk on EGF-C-induced cell apoptosis. The number of cell apoptosis increased with time, and Z-VAD-fmk treatment had no effect on cell apoptosis. To determine the ability of EGF-C to activate effector caspases, we monitored the activation of caspase-3, -7, and the cleavage of their substrate PARP. Western blot analysis revealed that caspases were not converted into the active form. In addition, PARP was not cleaved. The activity of the EGF-C, however, is mediated by NF- κ B transcription factor, because EGF-C treatment induced its down-regulation as measured by mobility-shift assay. These results demonstrate that the EGF-C domain of tenascin promotes apoptosis of SMCs. Taken together with its effect on the up-regulation of metalloproteinase-9, it suggest that TnC may contribute to plaque destabilization.

VII-3

CORONARY NO-REFLOW IS ASSOCIATED WITH SHEDDING OF ACTIVE TISSUE FACTOR FROM DISSECTED ATHEROSCLEROTIC PLAQUE

D. Bonderman, A. Teml, D. Glogar, K. Huber, P. Probst, Y. Nemerson, I. Lang

Abteilung für Kardiologie, Universitätsklinik für Innere Medizin II, Wien

The no-reflow phenomenon was originally described in experimental models of acute myocardial infarction as a failure to restore normal myocardial blood flow despite removal of the coronary obstruction. Since that time, no-reflow has been shown to complicate non-invasive and invasive coronary revascularization. Defined angiographically, no-reflow

manifests as an acute reduction in coronary flow (TIMI grade 0–1) in the absence of an obstructive dissection, thrombus, spasm, or high-grade residual stenosis at the target lesion. One candidate protein to cause coronary no-reflow is tissue factor (TF), a member of the cytokine-receptor superfamily and high-affinity receptor and cofactor for plasma coagulation factor VIIa. Initial experiments utilized scrapings from atherosclerotic carotid arteries and confirmed TF release under these experimental conditions (379.5 ± 209.5 pg/ml \times cm²). Differential centrifugation experiments revealed that the majority of TF antigen appeared in a 10,000x g (1989.4 ± 1301.2 pg/ml) and in a 280,000x g fraction (927.3 ± 477.7 pg/ml). In comparison, the respective supernatants contained 62.6 ± 53.9 pg/ml and 11.7 ± 19.8 pg/ml TF. To examine the role of TF in coronary no-reflow, blood was drawn via a non-side-hole guiding catheter from coronary vessels in 10 patients with no-reflow and 10 controls. TF antigen was measured with an ELISA assay. Mean TF antigen was 138 ± 144.6 pg/ml in no-reflow patients and 111.1 ± 67.5 pg/ml in controls. TF antigen increases after freeze-thawing of the samples were elevated in no-reflow patients (172.9 ± 147.4 pg/ml), compared with controls where TF levels decreased after freeze-thawing (100.3 ± 60.7 pg/ml, $p < 0.003$). TF antigen after freeze-thawing of the samples differed significantly when values during no-reflow were compared with those obtained after restoration of TIMI III flow in an individual patient (172.9 pg/ml and 73.27 ± 31.9 pg/ml, $p = 0.0129$).

Furthermore, material was recovered from 6 additional patients who underwent coronary interventions using the distal protection device PercuSurge. Fine particulate material that was recovered in 1 ml Hanks buffered solution from the PercuSurge filter showed TF activity (corresponding to 91.1 ± 62.16 pg/ml active TF) as well as TF antigen (46.1 ± 18.8 versus 62 ± 18.6 pg/ml after freeze-thawing, $p = 0.0186$). The data suggest that active TF is released from dissected atherosclerotic plaque and contributes to the coronary no-reflow phenomenon.

VII-4

INFLAMMATORISCHE TRANSKRIPTIONSFAKTOREN
IN DER ATHEROSKLEROSE

W. Dichtl^{*,*}, S. Janciauskiene[#],
P. Eriksson^{*}, A. Hanisten^{*}, J. Nilsson[#]

**Abteilung für Kardiologie, Universitäts-
klinik für Innere Medizin, Innsbruck,
#Wallenberg-Labor Malmö, Universität
Lund, Schweden, und *König Gustaf V.
Atherosklerose-Forschungsinstitut,
Karolinska Krankenhaus, Stockholm,
Schweden*

Hintergrund: Genexpressierung wird durch eine limitierte Anzahl von Transkriptionsfaktoren beeinflusst. Redox-sensitive Transkriptionsfaktoren wie Nukleärer Faktor- κ B (NF- κ B), Aktivator-Protein-1 (AP-1) und Peroxisomen-Proliferator-Aktivierende Rezeptoren (PPAR) kontrollieren die Expression von Adhäsionsmolekülen, Chemokinen und Zytokinen. Manche dieser Transkriptionsfaktoren stimulieren, andere hemmen inflammatorische Prozesse, die in allen Stadien der Atherogenese eine entscheidene Rolle spielen.

Ziel der vorliegenden Experimente war es, Interaktionen zwischen atherogenen Lipoproteinen (VLDL, oxidiertes LDL) bzw. deren Komponenten (freie Fettsäuren, Lysophosphatidylcholin, Oxysterole) und proinflammatorische Transkriptionsfaktoren (NF- κ B, AP-1) zu charakterisieren. Weiters wurden die Effekte von α 1-Antitrypsin und dessen Abbauprodukte, welche fibrilläre Strukturen bilden, auf die Expressierung von PPAR- α /PPAR- γ untersucht.

Material und Methoden: Kultivierte Endothelzellen, glatte Gefäßmuskelzellen und Monozyten/Makrophagen wurden mit verschiedenen Lipiden (VLDL, natives und oxidiertes LDL, freie Fettsäuren wie Linolsäure, Lysophosphatidylcholin) und mit verschiedenen Spaltprodukten von α 1-Antitrypsin inkubiert. Einflüsse auf die Aktivierung von NF- κ B, AP-1 und PPAR- α /PPAR- γ wurden mittels Gel-Shift-Assay (EMSA) analysiert. Die Expression von vaskulärem Zelladhäsionsmolekül-1 (VCAM-1) in Endothelzellen wurde mittels RT-PCR, Northern Blotting und Immunfluoreszenz untersucht.

Resultate: VLDL und die Linolsäure stimulieren NF- κ B in Endothelzellen, während Lysophosphatidylcholin (welches während der LDL-Oxidation aus Phos-

phatidylcholin gebildet wird) AP-1 aktiviert. Auch die Expressierung von VCAM-1 wurde durch Linolsäure, nicht aber durch Ölsäure induziert. C-36-terminales Peptid des α 1-Antitrypsin stimuliert PPAR- α und PPAR- γ in Monozyten. Inkubation mit diesem C-36-terminalen Peptid induzierte eine beschleunigte Differenzierung in Makrophagen und die Aufnahme von LDL.

Zusammenfassung: Substanzen in atherogenen Lipoproteinen (Linolsäure, Lysophosphatidylcholin) beeinflussen die Aktivierung von Transkriptionsfaktoren und dadurch die inflammatorische Aktivität in atherosklerotischen Plaques. Abbauprodukte von α 1-Antitrypsin könnten durch Aktivierung von PPAR- α /PPAR- γ den Entzündungsprozess supprimieren, allerdings (über eine PPAR- γ -abhängige Expressierung des Scavenger-Rezeptors CD-36) die Entwicklung von Schaumzellen begünstigen.

VII-5

NOVEL MECHANISMS OF ANGIOGENESIS: CARBON MONOXIDE AND NITRIC OXIDE-MEDIATED INDUCTION OF VEGF SYNTHESIS IN VASCULAR SMOOTH MUSCLE CELLS

J. Dulak^{*,*}, A. Józkwicz[#], R. Motterlini[†],
R. Foresti^{*}, C. Green^{*}, O. Pachinger^{*},
F. Weidinger^{*}

**Department of Cardiology, Innsbruck
University, Austria, #Jagiellonian
University, Krakow, Poland, and
†Northwick Park Institute for Medical
Research*

Objective: Vascular endothelial growth factor (VEGF) is synthesised by VSMC stimulated with cytokines, growth factors or hypoxia. The same treatments up-regulate haemoxygenase-1 (HO-1), which breaks down haeme to carbon monoxide (CO), iron and biliverdin, quickly metabolised to bilirubin. Under hypoxic conditions, HO-1 expression is partially dependent on the preceding induction of inducible nitric oxide synthase (iNOS). Recently we have also demonstrated that IL-1 β -mediated enhancement of VEGF synthesis by VSMC is dependent on the NO synthesis [Dulak et al. ATVB 2000; 20: 659-66]. At present, we decided to investigate the link between NO, CO and VEGF production.

Methods and Results: Stimulation of rat VSMC with IL-1 β (10 ng/ml) resulted in

generation of NO, increased HO-1 expression and strongly enhanced VEGF production. Inhibition of NO synthesis by L-NAME (2 mM) caused a significant reduction in VEGF synthesis. Inhibition of HO-1 activity by tin protoporphyrin (SnPPIX, 1-10 μ M) dose-dependently up-regulated cytokine-induced NO generation, but it concomitantly decreased VEGF synthesis, even more potently than L-NAME. Treatment with haemin (10 μ M), a HO-1 activator, enhanced basal and augmented IL-1 β -induced VEGF generation. SnPPIX and zinc deuteroporphyrin IX (another HO-1 inhibitor) abolished haemin or cytokine-induced VEGF release. Copper protoporphyrin IX (CoPPIX), which is not an inhibitor of HO, did not reduce VEGF generation. Hypoxia (24 h, 2 mm O₂) strongly up-regulated VEGF synthesis which was dose-dependently inhibited by SnPPIX, but not by L-NAME. Bilirubin did not influence VEGF production, iron inhibited VEGF synthesis while deferoxamine, an iron chelator increased VEGF synthesis. Finally, cells treated for 24 h with 1% CO gas generated significantly higher amounts of VEGF than VSMC kept in normoxic conditions.

Conclusion: These results indicate that NO plays a role only in cytokine-induced VEGF production, whereas HO-1 significantly contributes to both IL-1 β - and hypoxia-mediated VEGF synthesis. We propose that CO might be an important determinant of angiogenesis.

VII-6

LOCAL DELIVERY OF L-ARGININE AND PLASMIN
DNA USING DISPATCH BALLOON CATHETER
DURING ANGIOPLASTY OF RABBIT ILIAC ARTERY

S. Schwarzacher^{*}, J. Dulak^{*,*}, H. Hügel^{*},
H. Alber^{*}, L. Seidel^{*}, O. Pachinger^{*},
F. Weidinger^{*}

**Department of Cardiology, University of
Innsbruck, and #Institute of Molecular
Biology, Jagiellonian University, Krakow,
Poland*

Background: Restenosis of injured arteries remains a significant problem limiting the therapeutic efficiency of balloon angioplasty. Regeneration and physiological recovery of endothelium is a prerequisite for inhibition of the secondary vessel narrowing. Therefore, the local application of drugs, including therapeutic genes, may have a beneficial effect

for the process of vessel healing. L-arginine is a substrate for nitric oxide generation, and NO is required for endothelial proliferation. Additionally, NO induces the synthesis of vascular endothelial growth factor (VEGF) which is regarded as the most important tool of gene therapy based-inhibition of restenosis. In order to find the proper delivery system, we tested the efficiency of L-arginine and plasmid DNA delivery to rabbit iliac arteries, using the Dispatch Balloon infusion catheter.

Material and methods: Male New Zealand rabbits (3 kg body weight) were deeply anaesthetised and balloon injury of both iliac arteries was performed under fluoroscope guidance with a balloon catheter introduced through the carotid artery. The balloon was inflated at 8 atm 3 times for 30 sec. Afterwards, the balloon catheter was withdrawn and a Dispatch delivery catheter was introduced to the site of the injury. L-arginine (800 mg) or pSV β -gal expression plasmid (500 μ g), diluted in saline, were delivered to one of the injured vessels for 15 minutes (10 minutes at the speed 12 ml/h, followed by 5 minutes at 80 ml/h). The plasmid, containing the bacterial β -galactosidase gene, was delivered either as naked DNA, or was mixed with Tfx⁵⁰ liposomes before delivery. At different time points after injury the iliac arteries were harvested. Arterial rings were either fixed in glutaraldehyde and histochemical reaction for β -gal activity was performed, followed by deep freezing in liquid nitrogen and cutting into 5 μ m cryostat sections. Other rings (about 3 mm length) were cultured *ex vivo*, and at different time points the NO generation to the medium was determined by Griess method.

Results and discussion: Delivery of both naked plasmid and liposome-mediated transfection resulted in the expression of β -galactosidase in treated vessels. Most β -gal positive cells were detected in the intima. Their distribution seemed to be limited to certain areas in the case of delivery of naked DNA. After liposome-mediated delivery numerous positive cells were also detected in the adventitia, and some positive cells were observed in the contralateral, not treated vessels or among blood leucocytes. Local L-arginine delivery enhanced NO generation in treated iliac rings, which was diminished by NOS inhibitors. Thus,

the Dispatch balloon catheter can be applied for local drug delivery after balloon angioplasty. The most important finding of our study is the demonstration that it can be also applied for local delivery of plasmids DNA. The observed widespread distribution of the gene product after liposome delivery could potentially harm the safety of this approach. It seems, however, that even naked DNA can be efficiently delivered using Dispatch balloon catheter.

VII-7

VASCULAR ENDOTHELIAL GROWTH FACTOR SYNTHESIS IN VASCULAR SMOOTH MUSCLE CELLS IS ENHANCED BY NITRIC OXIDE AND COMPONENTS OF OXIDISED LOW DENSITY LIPOPROTEIN

J. Dulak^{##}, A. Jozkowicz[#], W. Dichtl^{*}, S. Schwarzwacher^{*}, O. Pachinger^{*}, F. Weidinger^{*}

^{*}Department of Cardiology, Innsbruck University, and [#]Jagiellonian University, Krakow, Poland (J. Dulak and A. Jozkowicz equally contributed to this work)

Objective: Oxidised LDL is the key determinant of atherosclerosis development which is accompanied by inflammatory processes in the vascular wall. VEGF and inducible nitric oxide synthase (iNOS) are expressed in atherosclerotic plaques. OxLDL has been demonstrated to inhibit NO generation, however, the reciprocal relationship between VEGF, iNOS and oxLDL is not well known. Therefore, we investigated the effect of iNOS derived NO, 7-ketocholesterol (7-Kchol), the main modified cholesterol of oxLDL, and lysophosphatidylcholine (LPC) on VEGF synthesis in VSMC.

Materials and methods: Confluent rat VSMC were exposed for 24 h to 7-Kchol (1–10 μ g/ml) or LPC (1–10 μ g/ml). Other VSMC were treated with IL-1 β (10 ng/ml) in the absence or presence of L-NAME (2 mM), a NOS inhibitor. Some cells were treated both by 7-Kchol or LPC and IL-1 β . In another set of experiments VSMC were transfected with plasmids containing luciferase reporter gene under the control of human VEGF promoter or rat iNOS promoter, and were stimulated with 7-Kchol or LPC. Finally, protein extracts from cells treated with 7-Kchol and LPC were used for gel-shift assay in order to investigate the influence of

those compounds on hypoxia-inducible factor 1 α (HIF-1 α) activity. NO generation was measured by Griess method, iNOS and VEGF gene expression was estimated by RT-PCR, and VEGF protein synthesis was determined by ELISA. The activity of luciferase was measured by chemiluminescence assay in lysates from transfected cells.

Results: 7-Kchol augmented VEGF expression, as evidenced by RT-PCR and ELISA determination of protein synthesis. In most experiments LPC was acting similarly as 7-Kchol, although at the highest concentration it was toxic. Cells treated with IL-1 β generated NO and produced significantly more VEGF than control VSMC. Inhibition of NO generation by L-NAME resulted in diminished VEGF synthesis. 7-Kchol also decreased IL-1 β -induced iNOS expression and NO generation, but VEGF synthesis was increased in cells treated with 7-Kchol and IL-1 β . LPC did not significantly influence NO generation, but together with IL-1 β it enhanced VEGF synthesis. Analysis of reporter gene expression demonstrated potent activation of VEGF promoter by 7-Kchol and LPC, as evidenced by increased luciferase activity in transfected cells treated with those compounds. 7-Kchol inhibited iNOS promoter activity, while LPC was not so effective. Finally, in preliminary experiments, both LPC and 7-Kchol augmented the activity of HIF-1 α .

Conclusions: The results demonstrate that both NO and oxidised LDL can increase VEGF synthesis in VSMC. Various components of oxLDL may, however, differentially influence NO and VEGF synthesis. Increased VEGF synthesis in the presence of both LPC and 7-Kchol seems to be dependent on HIF-1 α activation, which is also involved in NO mediated VEGF synthesis. The pro-angiogenic activity of NO and modified LDL might be of relevance for neovascularization of the plaque and its stability.

VII-8

ASYMMETRIC DIMETHYLARGININE INHIBITS VASCULAR ENDOTHELIAL GROWTH FACTOR SYNTHESIS BY CYTOKINE-STIMULATED VASCULAR SMOOTH MUSCLE CELLS

J. Dulak^{**}, A. Jozkowicz^{*}, R. Krzesz^{*}, O. Pachinger[#], F. Weidinger[#]

^{*}Jagiellonian University, Krakow, Poland, and [#]Department of Cardiology, University of Innsbruck

Background: Reciprocal relationships between nitric oxide (NO) and VEGF include the enhancement of NO release by endothelial cells stimulated with VEGF. Recently, we demonstrated that NO, produced either by: 1) iNOS in vascular smooth muscle cells (VSMC), or by 2) eNOS after its gene transfection, or 3) released from certain NO-donors, can enhance VEGF production in VSMC [Dulak et al. ATVB 2000; 20: 659–66]. Thus, we tested whether asymmetric dimethylarginine (ADMA), an endogenous NO-synthase inhibitor, can influence VEGF synthesis by cytokine-induced iNOS.

Methods: Rat confluent VSMC were stimulated with IL-1 β (5 ng/ml) for 24 hours, in the presence or absence of ADMA (0.1–3 mM) or L-NAME (2 mM). Additionally, some of such treated cells were supplemented with L-arginine (5 mM). Media were collected for measurements of NO generation (using Griess reagent), VEGF production (ELISA test) and cell viability (LDH release ELISA test). RNA was isolated and used for RT-PCR detection of iNOS, VEGF and GAPDH gene expression. Additionally, cells were stimulated as above, and the nuclear cell protein extract was isolated 6 hours later, and used for determination of AP-1 transcription binding activity in a gel-shift assay.

Results: IL-1 β -induced iNOS expression and NO generation in VSMC, which correlated with enhanced VEGF production (200–400 % of basal VEGF production, n = 9 independent experiments). Abrogation of NO generation by L-NAME resulted in 30–40 % inhibition of VEGF synthesis (n = 9). ADMA down-regulated (0.1–0.3 mM) or totally inhibited (at 1–3 mM) IL-1 β -induced NO generation. Down-regulation of VEGF synthesis by 36.4 \pm 2.3 % (n = 6) was caused by higher (1–3 mM) ADMA concentrations.

Supplementation with L-arginine partially restored NO generation, and concomitantly up-regulated VEGF production. ADMA slightly down-regulated VEGF gene expression, but its effect on IL-1 β -induced AP-1 binding was not prominent.

Conclusions: NO-mediated induction of VEGF synthesis seems to be inhibited by ADMA, an endogenous antagonist of L-arginine. Positive influence of L-arginine supplementation on endothelial function in hypercholesterolaemic animals, as well as inhibition of restenosis after angioplasty, may partially be based on stimulation of VEGF synthesis by nitric oxide.

Sitzung VIII: Diagnostik

VIII-1

ASSOCIATION OF PLASMA LEVELS OF CARDIAC TROPONIN T, TROPONIN I, MYOGLOBIN AND FIBRINOGEN WITH HIGH-RISK UNSTABLE ANGINA PECTORIS

N. Iordanova, M. Gyöngyösi, A. Anvari, G. Zorn, Th. Schindl, K. Huber

Division of Cardiology, University of Vienna Medical Center, Vienna

Fibrinogen, C-reactive protein (CRP), cardiac troponin T (cTnT) at basal conditions, troponin I (cTnI), myoglobin and creatin phosphokinase myocardial fraction (CKMB) 0 and 6 hours were determined in blood samples obtained from 155 consecutive patients (110 male, 63 \pm 11 y) with typical chest pain and related to different classes of unstable angina (UA) according to Braunwald's classification. 42 patients (34 men, 61 \pm 11 y, Group 1) exhibited high-risk UA (Braunwald classification IIC, IIIB and IIIC), while 113 patients (76 men, 64 \pm 13 y, Group 2) were classified into low- or moderate-risk UA (Braunwald classification I and II). Significantly elevated plasma levels were found for all parameters measured in patients of Group 1 as compared to Group 2: fibrinogen (365 \pm 81 vs. 322 \pm 66 mg/ml, mean \pm SD, p = 0.048), cTnT (0.299 \pm 0.584 vs. 0.010 \pm 0.059 U/l, p < 0.001), CRP (1.01 \pm 2.08 vs. 0.48 \pm 0.78, p = 0.0299), CKMB (11 \pm 18 vs 3 \pm 5 U/l, p = 0.001), cTnI (5.1 \pm 11.3 vs. 0.06 \pm 0.24 U/l, p < 0.001) at

basal conditions, control levels (at 6 hours) of CKMB (9 \pm 10 vs. 4 \pm 9 U/l, p = 0.0173), myoglobin (51.5 \pm 63.1 vs. 33.8 \pm 34.0 U/l, p = 0.0286) and cTnI (5.45 \pm 9.58 vs. 0.40 \pm 2.39 U/l, p < 0.001). Univariate linear regression analyses revealed a significant correlation between high-risk UA and cTnT, CRP, fibrinogen, CKMB, cTnI, as well as 6-hour control levels of CKMB, myoglobin and cTnI. Entering all significant parameters (p < 0.05 in univariate analyses) into a multivariate regression analysis, plasma levels of fibrinogen (p = 0.050), cTnT (p = 0.0272), cTnI (p = 0.0109), 6-hour control myoglobin (p = 0.0292) and cTnI (p < 0.001) correlated significantly with the high-risk UA group. In conclusion, elevated plasma levels of fibrinogen, cTnT and cTnI, and increased levels of myoglobin and cTnI at 6-hour control proved to be significant independent parameters for characterization of high-risk UA.

VIII-2

PLASMA LEVELS OF CARDIAC TROPONIN I AFTER PROLONGED STRENUOUS ENDURANCE EXERCISE

G. Neumayr, H. Gaenger^{*}, W. Sturm^{*}, R. Pfister, G. Mitterbauer, H. Hoertnagl

Institute of Sports Medicine and ^{*}Department of Internal Medicine, University of Innsbruck

Unaccustomed exercise can induce transient damage in skeletal muscles, but is considered not to cause cardiac injury. In the presence of skeletal muscle injury the measurement of cardiac troponins is the most reliable method for the detection of additional myocardial cell injury. We, therefore, investigated the plasma levels of cardiac troponin I (cTnI) in 38 experienced and well-trained amateur cyclists successfully participating in the Ötztaler Radmarathon 1999.

Methods: The Ötztaler Radmarathon is an extremely challenging one-day cycling race in the Alps with strains (total distance of 230 km, altitude difference of 5500 m) comparable to those of the hardest mountain stages of the Tour de France. All study participants were free of cardiovascular risk factors and without evidence for any heart disease due to case history and clinical investigation. Plasma levels of cTnI and C-reactive protein (CRP) were measured one day before, immediately after and one day after the race.

Results: The mean age of the athletes was 35 years (24–52 yrs). All of them finished the ultramarathon successfully and remained without any symptoms. All prerace samples were negative for cTnI. Immediately after competition we found a plasma elevation of cTnI in 13 athletes (34 %), ranging from 0.9–4.9 µg/l which in acute coronary syndromes usually represents moderate but significant myocardial cell injury. On the following day there was a general decline in cTnI. Although expected in the case of myocardial necrosis, plasma concentrations of CRP did not rise after exercise. Athletes, showing an exercise induced rise in cTnI, were significantly younger (33.7 vs. 36.3 yrs), faster (9.3 vs. 9.8 hrs) and had cycled more training kilometers (8000 vs. 5300 km).

Increased postexercise plasma levels of cTnI provide biochemical suspect of subclinical myocardial damage due to strenuous long-term exercise. The moderate and transient rise in cTnI, the missing postexercise increase of CRP plasma concentrations and the inconspicuous baseline characteristics of young and symptomless athletes, however, indicate that clinically important cardiac injury did not occur. On the analogy of exercise-induced skeletal muscle damage, slightly elevated cTnI plasma levels could similarly indicate functional and therefore reversible cardiac injury. Follow-up studies are required to evaluate whether moderate postexercise rises in cTnI must always be considered as a sign of subclinical cardiac injury or whether in symptomless athletes they can also be seen as a physiological and harmless consequence of a strenuous myocardial strain.

VIII-3

NOVEL COMPUTER PROGRAM TO SELECT CONTROLS AUTOMATICALLY FOR CASE-MATCHED STUDIES – PROGRAM DESCRIPTION AND SELF-CONTROL

M. Gyöngyösi, M. Ploner*, W. Sperker, P. Wexberg, P. Yang, D. Glogar

Division of Cardiology, University of Vienna Medical Center, and *Department of Medical Computer Sciences, Section of Clinical Biometrics, Vienna

The aim of the development of our novel computer program was to create a new

computer-assisted matching system, which is able to select automatically the most similar control subject to the patients. The matched patient was selected from our large database with regard to baseline clinical and angiographic characteristics influencing the patients outcome. In the next process, we determined the statistic power of the matching system in the prediction of coronary artery restenosis, revascularization and the occurrence of major adverse cardiac events (MACE) in patients receiving intracoronary stents.

Methods: To the first 425 consecutive patients from our database (Group 1) with coronary stent implantation, our new computer-based matching program selected the most similar 425 patients with stent implantation (Group 2) and the angiographic and clinical outcome of both patient groups were compared in order to test our matching-hypothesis. First, the matching parameters balancing the baseline characteristics were determined. The matching criteria included full concordance (0 otherwise 1) for dichotomous variables (gender, presence of diabetes mellitus, restenotic lesion, type C lesion and single stent implantation) and an absolute distance value (between 0 and 1) in a linear scale within \pm half standard deviation (SD) of continuous variables (pre-stent and post-stent minimal lumen diameter [MLD], age and stent length). The matching distance between the patients in Group 1 and the matched controls (Group 2) was calculated as an algorithm using the combination of the absolute differences in the nominal and continuous parameters. The most appropriate control patient was selected automatically, choosing the matched patient with the smallest distance.

Results: 417 of the 425 patients in Group 1 (98.6 %) were well matchable with an average distance of 1.31 ± 0.93 . There was a significant concordance ($p < 0.0001$) between the two patient groups with regards to gender ($r = 0.649$), diabetes mellitus ($r = 0.760$), restenotic lesion ($r = 0.777$), type C lesion ($r = 0.755$), single stent implantation ($r = 0.715$), age ($r = 0.867$), stent length ($r = 0.777$), pre-stent MLD ($r = 0.906$) and post-stent MLD ($r = 0.973$). The follow-up (FUP) %diameter stenosis of Group 1 patients correlated with that of Group 2 patients ($p < 0.05$ by linear correlation), as well as the

composite FUP revascularization and MACE ($p < 0.001$ and $p < 0.01$ by nominal logistic regression analysis). Excluding the matched pairs exhibiting distance greater than 3, 2 and 1, the sensitivity of our matching system to predict FUP results increased from average 90.3 to 91.9 %, but the specificity decreased from average 54.6 to 28.6 %.

In conclusion, our new computer-based matching program provides a quick and reliable automatic method for patient selection in case-matched studies. Stricter criteria of matching parameters increase the sensitivity but decrease the specificity of the predictive value of our matching system. Our matching program is easy to adapt for other studies examining therapeutic effects even in other disciplines of medicine.

VIII-4

KONTINUIERLICHER BLUTDRUCK, BEAT-TO-BEAT-SCHLAGVOLUMEN UND R-R-INTERVALL-MESSUNG MIT DEM TASK FORCE™-MONITOR

W. Habenbacher, J. Fortin, R. Grillenberger, I. Alkan, A. Hacker, P. Pfister, G. Gratz, F. Skrabal

Institut für Hochdruck-, Hormon- und Stoffwechselforschung, Krankenhaus der Barmherzigen Brüder, Lehrkrankenhaus der Karl-Franzens-Universität Graz

Ziel: Der Task Force™-Monitor (TFM) kombiniert die kontinuierliche Blutdruckmessung (kontBP) nach der Vascular Unloading-Methode am Finger mit der Beat-to-beat-Schlagvolumenmessung (SV) aus der Impedanzkardiographie (IKG). Der kontBP wird automatisch auf den Wert der oszillometrischen Blutdruckmessung (oszBP) korrigiert, der am kontralateralen Oberarm gemessen wird. Zusätzlich wird ein 2-Kanal-EKG aufgenommen, um das R-R-Intervall zu bestimmen. Alle Biosignale werden mit einer Frequenz von 1000 Hz abgetastet und mit einer Auflösung von 16 Bit aufgezeichnet. Folgende hämodynamische Parameter werden bestimmt: Herzrate HR = 60/R-R; SV nach der Kubicek- bzw. Sramek-Formel; Herzzeitvolumen HZV = SV*HR; totaler peripherer Widerstand TPR = kontBP/HZV. Diese für jeden Herzschlag bestimmten Werte werden verwendet, um eine Echtzeit-Darstellung der Herzraten- und Blutdruckvariabilität (autoregressives Modell 12. Ordnung) und der Barorezep-

torreflexsensitivität (BRRS) (nach der Sequenz-Methode) zu ermöglichen. Die elektronischen Sensoren (IKG, EKG, kontBP ...) verwenden keine analogen Filter, lediglich einen anti-aliasing Filter. Die analogen Filter besitzen Nachteile wie alternde Bauteile, Rauschen, Schwankungen der Temperatur und Spannungsversorgung. Alle anderen Filter, wie 50 Hz-Brumm, Signalglättung, QRS-Detektion und Artefakterkennung, werden digital implementiert. Die Modulation des IKGs durch die Atmung wird durch einen adaptiven Filter eliminiert.

Design und Methode: Der kontBP wurde mit dem FINAPRES-Gerät und dem DINAMAP verglichen (22 normale Fälle [NF] und 20 Probanden mit Bluthochdruck [HF]). Das IKG wurde mit dem Diefenbach-Kardiodynamograph verglichen (22 NF und 20 HF). Die Reproduzierbarkeit des IKGs und des Diefenbachs wurden unmittelbar nach der ersten Messung untersucht. Die QRS-Detektion wurde mit Hilfe von 24-Stunden-EKG Aufzeichnungen aus der standardisierten Datenbank MIT/BIH evaluiert.

Resultate: Die systematischen Abweichungen der kontBP- von den oszBP-Werten (Dinamap) sind kleiner als die der Finapres-Werte (systolischer BP $+4,6 \pm 3,91$ [kontBP] vs. $15,9 \pm 5,51$ [Finapres], diastolischer BP $+1,92 \pm 4,16$ vs. $16,0 \pm 3,33$; $N = 42$, $p < 0,01$). Die Korrelation zwischen dem TFM-IKG und dem Diefenbach war $r = 0,735$ ($N = 42$, $p < 0,01$), aber die Reproduzierbarkeit des Diefenbach war geringer als die Korrelation beider Geräte ($r = 0,621$, $N = 42$, $p < 0,01$). Die Reproduzierbarkeit des TFM-IKGs war $r = 0,945$ ($N = 42$, $p < 0,01$). Die QRS-Detektionsrate aller MIT/BIH Daten lag bei 98,21 % ($n = 115161$ beats, FP = 641, FN = 1415, Fehler = 2056).

Zusammenfassung: Der TFM bietet die Möglichkeit, Änderungen aller kardiovaskulären Parameter zusammen mit deren autonomer Regulation während physiologischer und pharmakologischer Untersuchungen zu beobachten und aufzuzeichnen. Die Zusammenfassung von EKG, IKG und kontBP in einem Modul garantiert einen korrekten und eindeutigen zeitlichen Zusammenhang zwischen den verschiedenen Biosignalen.

Unterstützt vom FWF Österreich. SFB 007 „Biomembrane“

VIII-5

SIGNIFICANT DIFFERENCES OF CHLAMYDIAL SEROPREVALENCE IN PATIENTS WITH FIRST AND REPEATED MYOCARDIAL INFARCTION

H. Pollak, K. Kiss*, K. Kircher*, K. Pichler*, G. Khanakah**, M. Kundi**, J. Mlczoch, G. Stanek**, W. Enenkel*

4th Medical Department, *Ludwig Boltzmann Institute for Research of Myocardial Infarction, Hospital Lainz, and **Institute of Hygiene, University of Vienna

Introduction: The role of *Chlamydia pneumoniae* in acute myocardial infarction (AMI) has been discussed for more than a decade. However, the significance of antibodies against *C. pneumoniae* and chlamydial lipopolysaccharides (LPS) in patients with first AMI compared to those with repeated AMI has never been evaluated. The present study was designed as a first step to elucidate this aspect.

Methods: A total of 205 patients (46 females, age 64.7 ± 11.7 yrs., 159 males, age 62.2 ± 11.4 yrs.) were recruited who suffered from AMI 2 months to 2 years prior to the onset of the study. 34 had experienced a repeated infarction, the remaining 171 patients had their first event. Sera were analysed for antibodies to chlamydial LPS (rELISA, Medac) and *C. pneumoniae*, *C. psittaci* and *C. trachomatis* (micro immuno fluorescence test, MIF, MRL) of the immunoglobulin classes A, G, and M.

Results: Risk factor profile corresponded well to the average CAD patient cohort. IgA, IgG and IgM antibodies to chlamydial LPS group antigen were found in 42 %, 64 %, and 3 %, respectively. With the MIF test, antibodies to the same immunoglobulin classes were found in 16 %, 85 %, and 6 %, respectively. A significantly higher proportion of patients with chlamydial LPS IgG was found in those suffering from repeated infarction (79 % vs. 56 %; $p < 0.05$). This difference was mainly due to patients with age below 65 yrs. (100 % vs. 52 % LPS IgG positive). In older patients this difference was less pronounced (70 % vs. 62 % LPS IgG positive). Considering other confounding factors (gender, smoking, hypertension, hyperlipidaemia, diabetes) presence of LPS IgG antibodies was an independent statistically significant factor ($p = 0.022$).

Conclusions: Presence of LPS IgG antibodies was found an independent risk factor of repeated myocardial infarction. The role of LPS as a chemoattractant and therefore mediator of inflammation in the human immune system could explain those findings.

VIII-6

IMPORTANCE OF INFECTION WITH CHLAMYDOPHILA PNEUMONIAE AND OTHER EUBACTERIAE VERSUS TRADITIONAL RISK FACTORS AS PREDICTORS OF ACUTE MYOCARDIAL INFARCTION IN DIFFERENT AGE GROUPS

K. Kiss, G. Stanek*, K. Kircher, M. Kundi*, W. Enenkel, H. Pollak**

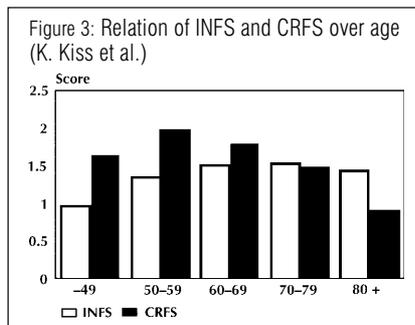
Ludwig Boltzmann Institute for Research of Myocardial Infarction, Hospital Lainz, Vienna, *Institute of Hygiene, University of Vienna, and **4th Medical Department, Hospital Lainz, Vienna

Introduction: Classical risk factors fail to fully explain the incidence of myocardial infarction (MI) and a possible role of *Chlamydomphila pneumoniae* (*C. pneumoniae*) in the process of atherosclerosis has been described. We tried to evaluate the cumulative contribution of different bacteria causing longstanding inflammatory processes on the overall risk of myocardial infarction in different age groups.

Patients and methods: 205 patients (pts, 159 male, mean age 63, range 31–89 yrs.) with prior MI between 1994–1998 were screened for antibodies against chlamydial species, *Ehrlichia*, *Bartonella henselae*, *Mycoplasma pneumoniae*, and *Helicobacter pylori*. A complete database including traditional risk factors (prior MI, diabetes mellitus, hypertension, hyperlipidaemia, and positive family history) at time of event was analysed. All sera were tested under the same conditions. Two scores were defined for classical risk factors (CRFS) and infectious agents (INFS) and correlated with age at time of infarction.

Results: A significant correlation between age, INFS and CRFS was found (fig 3). While the INFS increased from decade to decade ($p = 0.0072$), the contrary was true of the CRFS ($p = 0.0019$). In a multivariate model both scores were independent predictors of age at time of infarction.

Conclusion: Classical risk factors have a high impact on the occurrence of AMI in



younger patients, whereas older patients with AMI show a constellation of low CRFS and high INFS. The declining competence of the immune system could thus be an important cause of AMI in elderly patients with a low risk factor profile.

VIII-7

THE PROGNOSTIC VALUE OF ANTIBODY TITRE TO HEAT-SHOCK PROTEIN 65 ON CARDIOVASCULAR EVENTS IN LONG-TIME OBSERVATION

F. Hoppichler, T. Koch, A. Dzien, G. Gschwandtner, M. Lechleitner

Hospital Barmherzige Brüder Salzburg, Department of Internal Medicine, University Hospital Innsbruck

Evidence accumulates that beside established risk factors the immune system is involved in atherogenesis. A correlation of the antibody titre to heat-shock protein (hsp) was demonstrated with carotid atherosclerosis and coronary artery disease, but the prognostic values of this antibody titre for cardiovascular events remains a point of discussion. We have therefore performed a follow-up evaluation of 195 patients recruited for hsp-antibody titre determination in 1995. Determination of hsp antibody titre was performed using an enzyme linked immunosorbent assay. The occurrence of cardiovascular events was registered by the patient's histories, the diagnosis obtained during further hospitalization, and by their general practitioners.

Patients with coronary artery disease revealed significantly higher hsp-antibody titres (468.0 ± 44.2) than healthy controls (370.0 ± 22.9 , $p < 0.029$). Among the 52 men with coronary artery disease the hsp-antibody titre was significantly higher in those with future cardiovascular events (unstable angina, myocardial infarction,

re-vascularization, stroke, death) (467 ± 56.3) than in patients without events (351.0 ± 23.3 , $p < 0.049$), and might thus be of prognostic value. Patients with an increased hsp-antibody titre should thus obtain an intensive management of classical risk factors.

VIII-8

CARDIAC TROPONIN T FOR RISK STRATIFICATION IN CHRONIC HAEMODIALYSIS PATIENTS

R. Maier, G. Leitner*, T. Lang*, H. Holzer*, W. Klein

Divisions of Cardiology and *Nephrology, Department of Medicine, Karl Franzens University, Graz

Introduction: Ischaemic heart disease is difficult to assess in chronic hemodialysis patients. Only a minority of these patients presents with typical symptoms. Non-invasive tests for coronary artery disease have poor sensitivity and specificity in this population. Cardiac troponin T (cTnT) measurements with the second generation assay by Boehringer Mannheim (Mannheim, Germany), however, proved to be highly specific and sensitive to detect myocardial injury even in haemodialysis patients. Substantial elevation of cTnT levels was shown to be associated with poor prognosis.

Patients and methods: We evaluated the cTnT levels of 70 haemodialysis patients (36 males, 34 females, mean age 61 [27–85] years) and calculated one-year mortality rate, focussing especially on patients with cTnT levels $< 0.10 \mu\text{g/l}$, the upper limit of normal as recommended. Patients were divided into three groups according to their baseline cTnT levels: group A: cTnT $\leq 0.01 \mu\text{g/l}$, group B: cTnT > 0.01 and $< 0.10 \mu\text{g/l}$, and group C: cTnT $\geq 0.10 \mu\text{g/l}$. Group A comprised 13 patients (18 %, mean age 42 [30–58] years), group B 38 patients (55 %, mean age 64 [27–85] years), and group C 19 patients (27 %, mean age 65 [43–78] years).

Results: All patients had baseline CK and CK-MB values within the normal range. cTnT levels correlated with age ($r = 0.39$, $p = 0.001$). No correlation could be found between cTnT and urea, creatinine, CK-MB, myoglobin, predialysis blood pressure, adequacy of dialysis, and duration of dialysis. After 12 months 15 out

of 70 patients had died: None in group A, 9 out of 38 in group B (mortality rate 24 %), and 6 out of 19 in group C (mortality rate 32 %). Causes of death were cardiac events in 8 patients, unexplained sudden death in 2 patients, malignancies in 2 patients, sepsis in 2 patients, and intracerebral haemorrhage in 1 patient. One patient survived an uncomplicated acute myocardial infarction. Baseline cTnT level in this patient was $0.11 \mu\text{g/l}$.

Conclusion: It is well known that marked elevation of cTnT levels heralds a poor outcome. Beyond that, we suggest that elevated cTnT levels, even below the established upper reference limit, indicate an increased risk of death in chronic haemodialysis patients.

Sitzung IX: Therapie

IX-1

LANGZEITBEHANDLUNG DER PULMONALEN HYPERTONIE MIT INHALATIVEM ILOPROST UND SEIN EFFEKT AUF DIE NATRIURETISCHEN PEPTIDE

F. M. Fruhwald, A. Fahrleitner, P. Moser*, R. Maier, M. Wonisch, W. Klein

Med.-Univ. Klinik Graz und *Univ.-Klinik für Innere Medizin II, AKH Wien

Hintergrund: Die inhalative Iloprostbehandlung stellt einen neuen Weg zur Therapie des pulmonalen Hypertonus dar. In früheren Studien konnte gezeigt werden, daß sowohl Prostacyclin als auch das langwirksame Analogon Iloprost vergleichbare Wirkungen auf die pulmonale Hämodynamik haben. Die natriuretischen Peptide sind Marker für den ventrikulären Overload. Es ist bisher jedoch nicht klar, ob die inhalative Iloprostbehandlung einen Effekt auf die natriuretischen Peptide hat.

Methodik: Wir untersuchten 12 Patienten (2 männlich, 10 weiblich; Alter 47 ± 4 Jahre). Vier Patienten hatten eine primäre, 8 Patienten eine sekundäre pulmonale Hypertonie. Alle Patienten wurden mittels transthorakaler Echokardiographie, gefolgt vom Rechtsherzkatheter untersucht. Schließlich wurden ihnen $20 \mu\text{g}$ Iloprost zum Inhalieren gegeben und danach die pulmonale Hämodynamik erneut gemessen. Ein Ansprechen auf

Iloprost war definiert als mindestens 20%iger Rückgang des Pulmonaldrucks u./o. des pulmonalen Widerstandes. Jene Patienten, die ansprachen, wurden mit einer täglich zu inhalierenden Dosis von 100 µg Iloprost nach Hause entlassen und nach 1, 3 und 6 Monaten zu einer echokardiographischen Nachkontrolle einbestellt. Plasmaproben für pro-ANP (1-98) und BNP wurden vor dem invasiven Test sowie bei den ambulanten Kontrollen abgenommen.

Ergebnisse: 11 von 12 Patienten haben auf die Iloprost-Inhalation angesprochen. Es kam zu einem signifikanten Rückgang des systolischen Pulmonaldrucks von 84 ± 3 auf 69 ± 6 mmHg ($p = 0,003$), des mittleren Pulmonaldrucks von 50 ± 5 auf 43 ± 4 mmHg ($p = 0,001$) sowie des pulmonalen Widerstandsindex von 1181 ± 184 auf 900 ± 154 dyn.sec. cm^{-5} ($p = 0,007$). Während des 6monatigen Follow-up zeigte sich ein weiterer Rückgang des dopplerechokardiographisch gemessenen Pulmonaldrucks: vor Iloprost 75 ± 5 , 1 Monat 70 ± 6 , 3 Monate 65 ± 7 , 6 Monate 61 ± 11 mmHg (n. s.). Die Iloprostinhalation hatte keinen Einfluß auf die Spiegel von pro-ANP (1-98): vor Iloprost 5262 ± 1415 , 1 Monat 6163 ± 2157 , 3 Monate 6826 ± 2735 , 6 Monate 6857 ± 1575 fmol/ml (n. s.). Auch auf die BNP-Spiegel hatte Iloprost keinen Einfluß: vor Iloprost 136 ± 75 , 1 Monat 146 ± 76 , 3 Monate 138 ± 73 , 6 Monate 92 ± 40 pg/ml (n. s.). Zwei Patientinnen starben, 1 Patient setzte die Therapie ab.

Zusammenfassung: Die inhalative Iloprosttherapie führt zu einer akuten Verbesserung der pulmonalen Hämodynamik sowie zu einer weiteren Verbesserung des dopplerechokardiographisch geschätzten Pulmonaldrucks. Iloprost-inhalation hat jedoch keinen Einfluß auf die natriuretischen Peptide bei Patienten mit pulmonaler Hypertonie.

IX-2

LDL-IMMUNAPHERESIS DOES NOT INCREASE PLASMA LIPID PEROXIDATION PRODUCTS IN VIVO

N. Fakhrai, K. Derfler, K. Kostner

Departments of Cardiology and Nephrology, University of Vienna

Extracorporeal elimination of low density lipoprotein (LDL) is frequently used in drug-resistant hypercholesterolaemia.

LDL-immunoapheresis selectively removes LDL and lipoprotein (a) [Lp(a)] from plasma. Lipid peroxidation is one unwanted side effect, that occurs during extracorporeal plasma treatment. The purpose of this study was to investigate the effect of LDL-immunoapheresis on lipid peroxidation. Before and after a single LDL-immunoapheresis treatment, plasma concentrations of lipid hydroperoxides, determined with two different spectrophotometric assays, thiobarbituric acid-reacting substances (TBARS), determined spectrophotometrically and malondialdehyde (MDA), determined by an MDA-TBA/HPLC method, were measured in 13 hypercholesterolaemic patients. In addition MDA was also determined in the eluate of the apheresis column. Before treatment, plasma cholesterol and LDL cholesterol concentrations were significantly higher in patients than in healthy control subjects, as were the lipid peroxidation products. LDL-immunoapheresis treatment of the patients led to significant decreases in total cholesterol (69 ± 8 %), LDL-cholesterol (79 ± 7 %), HDL-cholesterol (35 ± 17 %), triglycerides (38 ± 21 %), apolipoprotein-B (77 ± 6 %), apolipoprotein-A1 (25 ± 5 %) and Lp(a) concentrations (76 ± 10 %). Changes in plasma lipid peroxide concentrations (17 ± 8 nmol/l before vs. 14 ± 5 nmol/l after treatment) were not significant, neither were those in TBARS (3.0 ± 2.6 µmol/l vs. 2.3 ± 1.3 µmol/l) or MDA concentrations (1.03 ± 0.17 µmol/l vs. 1.0 ± 0.20 µmol/l). Patients with high baseline values showed a decrease, whereas others did not. MDA was present (0.57 ± 0.13 µmol/l) in the eluate of the apheresis column, suggesting that, along with LDL, lipid peroxidation products are also removed.

From these results we conclude that a single LDL-immunoapheresis treatment effectively reduces LDL and Lp(a) in the absence of increases in plasma lipid peroxidation products.

IX-3

BEHANDLUNGSASSOZIIERTE VERÄNDERUNG DER GESUNDHEITSBEZOGENEN LEBENSQUALITÄT BEI PATIENTEN MIT KORONARER HERZKRANKHEIT

S. Höfer, W. Benzer, N. B. Oldridge*

Departement für Interventionelle Kardiologie, Landeskrankenhaus Feldkirch, und *Regenstrief Institute for Health Care, Indiana University, Indianapolis, IN, USA

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität (gLQ) ist ein wichtiger Endpunkt in der Bewertung therapeutischer Verfahren. Die koronare Herzkrankheit (KHK) ist eine chronische Erkrankung, die unter anderem eine Einschränkung der gLQ zur Folge hat. Besonders bedeutsam sind physische Limitationen, jedoch auch Restriktionen im emotionalen Erleben sowie in der Modalität von Sozialkontakten. Ziel dieser Studie war es, den Effekt aller drei anerkannten Behandlungsmethoden der KHK (medikamentös, PTCA, ACBP) auf „intention to treat“-Basis in bezug auf die gLQ zu überprüfen.

Methodik: 158 Patienten (78 ausschließlich medikamentös, 52 zusätzlich PTCA und 28 zusätzlich ACBP) erhielten 1 ± 0,5 Monate vor und 12 ± 4 Monate nach Therapieentscheidung einen von uns für Patienten mit KHK validierten Selbstbeurteilungsfragebogen, der das physische, emotionale und soziale Erleben gleichbedeutend mit der gLQ untersucht.

Ergebnisse: Die ausschließlich medikamentös behandelten Patienten erreichten eine relative Gesamtverbesserung der gLQ in den beschriebenen Erlebnisskalen um durchschnittlich 9,2 %, jene mit zusätzlicher PTCA um 17 % und jene mit zusätzlichem ACBP um 28,6 %. Der Zuwachs an gLQ in den einzelnen Subskalen (**Tabelle 11**) war in allen drei Behandlungsgruppen sowohl im physischen als auch im emotionalen Bereich

Tabelle 11: S. Höfer et al.

gLQJ	Behandlungsart					
	medikamentös		PTCA		ACBP	
Zuwachs	MW	±SD	MW	±SD	MW	±SD
Emotional	6,8	28	14,4	29	27,6	46
Physisch	13,1	32	23,1	39	33,3	45
Sozial	7,8	32	13,6	27	25,0	43

signifikant ($p < 0.05$). Der Zuwachs im sozialen Bereich war gerade nicht signifikant ($p = 0.06$).

Schlußfolgerung: Unsere Ergebnisse zeigen, daß auf einer „intention to treat“-Basis alle drei anerkannten Behandlungsmethoden der KHK zu einer Verbesserung der gLQ der betroffenen Patienten führen. Erwartungsgemäß war der relative Zuwachs an gLQ im fortgeschrittenen Stadium der Erkrankung mit zusätzlich notwendiger ACBP am höchsten. Daraus kann jedoch nicht ohne weiteres abgeleitet werden, daß die Durchführung einer ACBP die gLQ von Patienten mit KHK auf jeden Fall am meisten verbessert.

IX-4

KURZ- UND LANGZEITVERLAUF DER FLUSSVERMITTELTEN VASODILATION (FMD) BEI PATIENTEN UNTER STATINTHERAPIE

M. Frick, H. Alber, H. Hügel,
S. Schwarzacher, O. Pachinger,
F. Weidinger

Abteilung für Kardiologie, Universität
Innsbruck

Hintergrund: In den letzten Jahren ist zunehmend gezeigt worden, daß die flußvermittelte Vasodilatation (FMD) der Brachialarterie (BA) als ein Parameter der Endothelfunktion durch Cholesterinsenkung oder Beeinflussung anderer Risikofaktoren verbessert werden kann. Der Zeitraum dieser Risikofaktorinterventionen war zumeist auf 1–2 Monate begrenzt. Zu klären, ob die FMD auch über ein längeres Untersuchungsintervall ein stabiler Parameter ist und die kurzfristige Verbesserung der FMD unter Statintherapie auch über einen längeren Zeitraum erhalten bleibt, war Ziel dieser Studie.

Methodik: Es wurden bei 35 Patienten die FMD und NMD (nitroglyzerinver-

mittelte Vasodilatation) der BA mittels hochauflösendem Ultraschall (13 MHz) zu Studienbeginn, nach 4 und 10 Monaten bestimmt. Bei 18 Patienten mit KHK (Gruppe 1) wurde eine Statintherapie neu begonnen, während bei 17 Patienten (Gruppe 2) mit KHK ($n = 7$) oder kardialen Risikofaktoren ($n = 10$) die Medikation unverändert blieb. Das Alter (49 ± 8 vs. 52 ± 11 Jahre, ns) war in beiden Gruppen ähnlich, die Anzahl der Risikofaktoren ($2,4 \pm 0,8$ vs. $1,2 \pm 0,9$; $p < 0,001$), das Gesamtcholesterin ($223,4 \pm 48,7$ vs. $180,9 \pm 34,8$ mg/dl; $p < 0,01$), der Anteil der Raucher (61 % vs. 12 %; $p < 0,01$) und hypercholesterinämischen Patienten (100 % vs. 41 %; $p < 0,001$) waren größer in Gruppe 1.

Ergebnisse: In der Gruppe 1 verbesserte sich die FMD von $4,4 \pm 4$ % zu Studienbeginn auf $9,6 \pm 2,7$ % nach 4 Monaten und zeigte auch nach 10 Monaten Statintherapie mit $9,5 \pm 2,9$ % eine anhaltende Steigerung ($p < 0,001$). Hingegen kam es in Gruppe 2 während der gesamten 10 Monate zu keiner signifikanten Veränderung der FMD ($9,2 \pm 3,7$ % zu Studienbeginn vs. $9,4 \pm 2,6$ % nach 4 Monaten vs. $11,1 \pm 3,7$ % nach 10 Monaten; ns). Die NMD zeigte in keiner Gruppe signifikante Änderungen. Das Verhältnis FMD/NMD verbesserte sich ebenfalls in Gruppe 1 ($0,31 \pm 0,25$ zu Studienbeginn vs. $0,51 \pm 0,16$ nach 4 Monaten vs. $0,50 \pm 0,14$ nach 10 Monaten; $p < 0,02$), während in Gruppe 2 die Werte FMD/NMD konstant blieben.

Schlußfolgerung: Die FMD der BA zeigt bei Patienten unter Statintherapie eine anhaltende Verbesserung über einen Zeitraum von mindestens 10 Monaten, während die FMD bei Patienten mit stabiler Medikation unverändert bleibt. Diese Ergebnisse unterstreichen die Wertigkeit der FMD als einen Verlaufparameter, der den Langzeiteffekt der Cholesterinsenkung und anderer Risikofaktorinterventionen auf die Gefäßfunktion nichtinvasiv erfassen kann.

Tabelle 12: M. Heger et al.

	Kontrollen	CoA	HTN	Nicht-HTN	Operation < 9. Lj.	Operation \geq 9. Lj.
N	25	25	10	15	17	8
FMD (%)	$13,5 \pm 5,0$	$8,4 \pm 6,4$	$7,3 \pm 5,4$	$9,2 \pm 7,0$	$9,6 \pm 6,7$	$5,9 \pm 4,9$
HTN (N)	0	10	10	0	5	5
p-Wert (vs. KTL)	–	$< 0,01$	$< 0,005$	$< 0,05$	ns	$< 0,001$

IX-5

GESTÖRTE ENDOTHELABHÄNGIGE VASODILATION BEI PATIENTEN MIT ERFOLGREICH KORRIGIERTER COARCTATIO AORTAE

M. Heger, A. Willfort*, Th. Neunteufl,
H. Gabriel, G. Wollenek#, M. Wimmer**,
G. Maurer, H. Baumgartner

Abt. f. Kardiologie, *Abt. f. Angiologie,
Universitätsklinik für Innere Med. II,
**Universitätsklinik für Kinder- und
Jugendheilkunde und #Universitätsklinik
für Herz-Thoraxchirurgie, Wien

Trotz erfolgreicher chirurgischer Sanierung der Coarctatio aortae (CoA) findet sich bei diesen Patienten ein gehäuftes Auftreten von arterieller Hypertonie, und vorzeitige koronare Herzkrankheit sowie zerebrovaskuläre Erkrankungen bleiben ein Problem. Eine fortbestehende Herabsetzung der endothelabhängigen Vasodilatation wird als Ursache für die abnorme Blutdruckregulation und die späte Morbidität und Mortalität verdächtigt. Um diese Hypothese zu prüfen, daß die arterielle Reagibilität nicht prinzipiell bei Patienten mit Z. n. CoA gestört ist, sondern eher bei jenen, die erst relativ spät operiert wurden, untersuchten wir bei 25 Patienten nach erfolgreich korrigierter Coarctatio aortae (7 Frauen, mittleres Alter 26 ± 5 Jahre) die periphere Endothelfunktion mittels A. brachialis-Ultraschall. Insgesamt 10 Patienten wiesen in Ruhe oder unter Belastungsbedingungen eine arterielle Hypertonie auf (HTN), 17 Patienten wurden bereits vor dem 9. Lebensjahr erfolgreich korrigiert.

Wir stellten diesen Patienten 25 normotonen Kontrollen (KTL, 13 Frauen, mittleres Alter 28 ± 6 Jahre) mit vergleichbarem Risikoprofil (Nikotinabusus, BMI, Cholesterinspiegel) gegenüber. Unter Verwendung von hochauflösendem Ultraschall (7,5 MHz) wurden die Messungen in Ruhe und nach Stautest an der rechten A. brachialis durchgeführt. Flowmedierte Vasodilatation (FMD) war definiert als die prozentuelle Änderung des Gefäßdurchmessers im Vergleich zum Ausgangswert unter Ruhebedingungen.

Die FMD war für die gesamte Patientengruppe im Vergleich zu den Kontrollen signifikant reduziert (Tabelle 12). Obwohl dieser Unterschied für hypertone Patienten stärker ausgeprägt war, zeigte die FMD selbst bei normotensiven Patienten eine signifikante Reduktion. Hingegen war sie

bei Patienten, welche vor dem 9. Lebensjahr operiert worden waren, nicht signifikant unterschiedlich zu den Kontrollen, während jene, die später operiert worden waren, die gravierendste Störung der Endothelfunktion aufwiesen. Letztere hatten auch häufig eine Hypertonie.

Zusammenfassend dürfte das Fortbestehen einer eingeschränkten arteriellen Reagibilität nach Korrektur einer Coarctatio aortae in erster Linie bei solchen Patienten zu beobachten sein, die erst relativ spät operiert wurden. Bei diesen dürfte sie einen wesentlichen Beitrag zur abnormen Blutdruckregulation und der späten Morbidität und Mortalität leisten.

IX-6

NEUROHUMORALE UND HÄMODYNAMISCHE EFFEKTE DES SELEKTIVEN ENDOTHELIN-ANTAGONISTEN LU 135252 BEI SCHWERER CHRONISCHER HERZINSUFFIZIENZ ÜBER 3 WOCHEN

J. Bergler-Klein, R. Pacher, A. Bojic, R. Berger, A. Missbichler, B. Stanek

Abt. für Kardiologie, Ludwig Boltzmann-Institut für Experimentelle Endokrinologie, Universität Wien.

Ziel: Endothelin-Antagonisten stellen eine neue neurohumorale Therapieform bei Patienten mit Herzinsuffizienz dar. Die chronische Herzinsuffizienz führt zu einer überschießenden Erhöhung der Neurohormone und des Endothelins im Serum, wodurch sich die Prognose deutlich verschlechtert. In der vorliegenden Studie wurde der neue selektive Endothelin-A Rezeptor-Antagonist LU 135252 über 3 Wochen bei Patienten mit schwerer Herzinsuffizienz zusätzlich zur Standardtherapie mit ACE-Hemmern verabreicht. Ziel war es, die hämodynamischen und neurohumoralen Wirkungen von LU 135252 zu untersuchen.

Methodik: Es wurden 31 konsekutive Patienten mit fortgeschrittener Herzin-

suffizienz in eine Substudie der internationalen doppelblinden, randomisierten, placebokontrollierten Multicenterstudie mit LU 135252 eingeschlossen. Die Patienten erhielten LU 135252 (n = 23) oder Placebo (n = 8). Die mittlere linksventrikuläre Auswurfraction betrug $19 \pm 6\%$. Die Patienten wurden entsprechend den Richtlinien der Multicenterstudie jeweils einer Dosisgruppe zugeordnet (30 mg, 100 mg, 300 mg). Zu Beginn und am Ende der Studie erfolgten eine Messung der Hämodynamik mittels Rechtsherzkatheter sowie die Bestimmung von BNP mittels RIA und Big-Endothelin im Serum.

Resultate: Die hämodynamischen Parameter zeigten nach 3 Wochen nur in der LU 135252-Gruppe eine signifikante Verbesserung (Beginn vs. Ende: Cardiac Index $2,0 \pm 0,3$ vs. $2,6 \pm 0,51$ min/m², $p < 0,001$, mittlerer Pulmonalarteriendruck 35 ± 9 vs. 33 ± 8 mmHg, $p < 0,05$; arterieller Mitteldruck 80 ± 8 vs. 73 ± 8 mmHg, $p < 0,01$; Herzfrequenz 79 ± 16 vs. 71 ± 10 b/min, $p < 0,01$). BNP (**Abbildung 4**) zeigte eine signifikante Reduktion unter LU 135252 (90 ± 87 vs. 63 ± 67 fmol/ml, $p < 0,01$). Big-Endothelin ergab nach 3 Wochen keine Veränderung. In der Verum-Gruppe verstarb ein Patient aufgrund zunehmender Herzinsuffizienz, 1 Patient wurde elektiv transplantiert, 2 Patienten beendeten die Studie aufgrund von Schwindel. In der Placebo-Gruppe wurde 1 Patient wegen fehlender Compliance ausgeschlossen. Die mittlere Dosis von LU 135252 lag bei 144 ± 125 mg (30 mg: n = 8, 100 mg: n = 4, 300 mg: n = 7).

Zusammenfassend zeigte sich unter dem selektiven Endothelin-Antagonisten LU 135252 eine signifikante Verbesserung der Hämodynamik und Neurohormone.

IX-7

HERZINSUFFIZIENZ-THERAPIE IN DER PRAXIS – ERSTE ERGEBNISSE DER FAXUMFRAGE „FORUM HERZINSUFFIZIENZ 2000“

M. Porodko, D. Hubner, J. Auer, R. Berent, B. Eber

II. Interne Abteilung mit Kardiologie, Krankenhaus der Barmherzigen Schwestern vom Heiligen Kreuz, Wels

Einleitung: Im Rahmen der Aktion „Forum Herzinsuffizienz 2000“ wurde eine Faxumfrage mit dem Ziel, die derzeit in

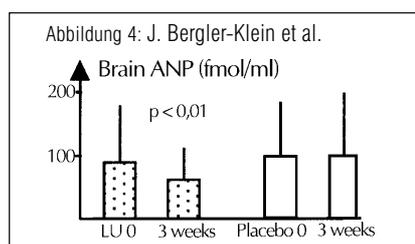
Österreich im niedergelassenen Bereich übliche medikamentöse Therapie der chronischen Herzinsuffizienz zu erheben, durchgeführt. Von insgesamt 1100 angeschriebenen niedergelassenen Ärzten für Allgemeinmedizin und Fachärzten für Innere Medizin nahmen 258, das entspricht 23 %, an der Befragung teil. Neben der Diagnosestellung und -sicherung lag neben der medikamentösen Herzinsuffizienzbehandlung der Einsatz von Thrombozytenaggregationshemmern im Blickpunkt der Untersucher.

Ergebnis: Die Diagnose wird vorwiegend mittels der klassischen Symptomentrias Dyspnoe (96 %), eingeschränkte Belastbarkeit (92 %) und Ödeme (91 %) gestellt, eine deutlich kleinere Gruppe von Medizinern stützt sich auf das Vorliegen von Arrhythmien (44 %), arterieller Hypertonie (43 %) und Angina pectoris (23 %). Gesichert wird die Verdachtsdiagnose anhand des Befundes der Echokardiographie (84 %) und des Lungenröntgens (80 %) neben der Beurteilung des EKGs (66 %), der Ergometrie (35 %) und der Lungenfunktionsprüfung (21 %).

Bezüglich der üblichen medikamentösen Therapie der chronischen Herzinsuffizienz ließ sich feststellen, daß ACE-Hemmer in den NYHA-Klassen I und II bei Fehlen bzw. Vorhandensein von Dekompensationszeichen in deutlich unterschiedlicher Häufigkeit verwendet werden. Werden sie bei Patienten mit Ödemen von 53 % der Verschreiber gewählt, so kommen sie bei Patienten ohne Ödeme bei 76 % zum Einsatz. In der Patientengruppe ohne Ödeme gelten sie in der NYHA-Klasse I bei 72 % der Mediziner als Mittel der ersten Wahl, bei Ödemen werden sie nur von 41 % in erster Linie rezeptiert. Bei den NYHA-Stadien III und IV werden sie generell von etwa 68 % rezeptiert.

Diuretika kommen beim Vorliegen von Ödemen in allen NYHA-Klassen bei etwa 70 % der Kollegen zum Einsatz; fehlt eine Flüssigkeitsretention, so findet sich eine bei steigender NYHA-Klasse zunehmende Häufigkeit der Verwendung (von NYHA-Klasse I: 5 % bis NYHA-Klasse IV: 48 %).

Betablocker werden abhängig vom Grad der Herzinsuffizienz betont bei fortgeschrittenen Stadien eingesetzt, insgesamt jedoch in geringem Ausmaß. Sie werden beim Vorliegen von Ödemen von etwa



10 %, beim Fehlen dieser von 17 %, verwendet. Kalziumantagonisten spielen in der Verschreibepaxis eine untergeordnete Rolle, 1–7 % der niedergelassenen Kollegen verwenden sie, wobei kein Unterschied in den Gruppen mit bzw. ohne Flüssigkeitsretention zu bestehen scheint.

Die Entscheidung, Herzglykoside zu verabreichen, wird vom Stadium der Herzinsuffizienz geprägt. Greifen bei NYHA I 12 % zu dieser Substanzgruppe, so sind es in Klasse II etwa 27 %, in Klasse III 71 % und bei NYHA IV 85 % der Kollegen.

Über 50 % der Ärzte setzen in den NYHA-Stadien III und IV eine Kombinationstherapie von ACE-Hemmer, Diuretikum und Herzglykosid jeweils als Einzelsubstanz ein, Fixkombinationen werden selten verabreicht. Im Hinblick auf die Dosierung von ACE-Hemmern favorisieren 58 % eine mittlere Dosis (z. B., Fosinopril 10–20 mg/die).

Thrombozytenaggregationshemmer werden bei über 50 % der Patienten angewendet, Ticlopidin wird in deutlich geringerem Umfang, nämlich von 21 % der Kollegen bei maximal 10 % der Patienten verabreicht.

Schlussfolgerung: Die international gültigen Richtlinien zur Therapie der chronischen Herzinsuffizienz scheinen in Österreich im niedergelassenen Bereich breite Akzeptanz zu finden, es dürfte jedoch ein noch größerer Prozentsatz von Patienten von der Gabe von ACE-Hemmern profitieren. Diuretika kommen bei vorliegender Flüssigkeitsretention betont in Kombination mit ACE-Hemmern zum Einsatz. Herzglykoside dienen vor allem in höheren NYHA-Stadien zur zusätzlichen Verbesserung der Herzleistung, zu Betablockern wird wohl wegen der gebotenen Vorsicht in relativ geringem Ausmaß gegriffen. Wie im internationalen Vergleich bestätigt, liegt auch in den heimischen Praxen die verabreichte ACE-Hemmerdosis nicht im empfohlenen hohen, sondern im mittleren Dosisbereich.

IX-8

EFFECTS OF ENDOTHELIN A RECEPTOR BLOCKADE ON ENDOTHELIAL FUNCTION IN PATIENTS WITH CHRONIC HEART FAILURE

R. Berger, B. Stanek, M. Hülsmann, B. Frey, S. Heher, R. Pacher, Th. Neunteufl

Department of Cardiology, University of Vienna

Background: Chronic heart failure (CHF) is associated with impaired endothelium-dependent vasodilation as well as increased basal vascular tone, in part due to elevated endothelin 1 (ET-1) plasma levels. The aim of this study was to assess whether the reduction of vascular tone due to blockade of ET_A receptors attenuates the impairment of endothelium-dependent flow-mediated vasodilation (FMD).

Methods and results: 21 heart failure patients in NYHA functional class III were randomly selected to receive either the ETA receptor blocker LU 135252 (30 mg/d, n = 7; 300 mg/d, n = 7) or a placebo (n = 7). Using high resolution ultrasound (7.5 MHz) FMD and endothelium-independent, nitroglycerin-induced dilation (NMD) of the brachial artery were assessed at baseline in 21 CHF patients and 11 controls and after treatment for 3 weeks in 21 CHF patients. FMD at baseline was impaired in 21 patients with CHF (3.2 ± 2 %) when compared to 11 controls (9.7 ± 4.9 %; p = 0.0005). After 3 weeks of treatment with LU 135252, FMD significantly improved when compared to the baseline (from 3.0 ± 2.0 to 4.9 ± 2.9 %, p = 0.04) in 14 patients but remained unchanged in the placebo group. Subgroup analysis according to different dosages revealed a significant increase of FMD compared to the baseline (from 2.4 ± 1.5 to 5.5 ± 2.4 %, p = 0.03) in low dose treated patients (30 mg/day), whereas a daily dose of 300 mg failed to increase FMD. However, improvement in the high dose group may have been masked by a reduced vasodilator capacity due to a significant increase in vessel size (from 4.8 ± 0.4 to 5.1 ± 0.7 mm, p = 0.03).

Conclusion: The results of the present study suggest that ET_A receptor blockade improves FMD in patients with chronic heart failure.

Sitzung X: Chirurgie

X-1

THE SIMPLIFICATION OF REPAIRING MITRAL VALVE BILLOWING & PROLAPSE (BARLOW): ANALYZING A SERIES OF 84 PATIENTS

R. Fasol

1. Chirurgische Abteilung (Herz-, Thorax- und Gefäßklinik), Krankenhaus Wien-Lainz

Background: Mitral repair in patients with billowing and prolapse (Barlow) may be a demanding surgical procedure. To evaluate the performance of this group of patients, using a new and simplified repair technique, addressing the essential physiologic components of repair, the clinical results of 84 consecutive patients were analyzed.

Patients and methods: 1,705 patients underwent mitral valve surgery in our hospital (Herz- und Gefäß-Klinik, Bad Neustadt) between 1994 and 6/1998. 84 patients (4.9 %) had a mitral valve billowing and prolapse syndrome (Barlow). Mitral valve repair was performed in 65 patients (77.4 %) using modified Carpentier techniques (= complete resection of the middle scallop of the posterior leaflet, a folding plasty with the remaining lateral scallops, combined with a triangular resection of the anterior leaflet) and an annuloplasty with a Carpentier-Edwards-Ring. 19 patients had to undergo mitral valve replacement (22.6 %), including 6 patients with unsuccessful initial intraoperative repair attempts and 1 patient who had emergency mitral replacement on the first postoperative day after valve repair due to SAM. Concomitant procedures included coronary artery bypass grafting (5/5.9 %) and tricuspid valve repair (5/5.9 %). Follow-up information was obtained by telephone interviews with cardiologists, family physicians and patients.

Results: There were 2 hospital deaths (2.3 %) and one late death (1.2 %). All 3 patients had mitral valve replacement operations. In the group of 65 patients undergoing mitral repair there was no hospital and no late death. Analyzing the percentages of successful mitral repair operations, the percentages increased from 65.2 % in 1994 to 93.4 % in 1996 and 100 % in 1998 – a result of our modified and simplified repair techni-

ques. Doppler echocardiography showed satisfactory mitral valve function in all patients. No residual regurgitation was found in 74 of all patients (88.1 %), mild regurgitation in 7 (8.3 %) and moderate regurgitation in 3 patients (3.6 %). At the time of follow-up, 93.0 % of all patients were in NYHA functional class I or II, all of them describing their quality of life as 'normal'. There were no late reoperations, no thromboembolic, bleeding or other complications.

Conclusion: Our data suggest that successful repair in patients with mitral billowing and prolapse (Barlow) is now possible in every single patient.

X-2

REPAIR OF RUPTURED PAPILLARY MUSCLES IN ISCHAEMIC MITRAL VALVE PATIENTS

R. Fasol

1. Chirurgische Abteilung (Herz-, Thorax- und Gefäß-Klinik), Krankenhaus Wien-Lainz

Objectives: Papillary muscle rupture is a devastating complication of ischaemic coronary disease and carries a significant mortality. Most surgeons advocate the repair, but ischaemic valves are normally replaced due to the missing reliable, simple and safe operation technique. We developed a novel surgical repair procedure for this group of high-risk patients. In this study we tested the feasibility of our new technique to repair ischaemic mitral regurgitation, when ischaemia/infarction has resulted in the rupture of a papillary muscle.

Methods: From 01/97 to 01/99, 843 patients underwent mitral surgery in our hospital (Herz- und Gefäß-Klinik, Bad Neustadt). Mitral repair was performed in 520 patients (61.7 %) and 6 of these (1.2 %) presented with a ruptured papillary muscle. A modified repair procedure, to re-implant the tip of the ruptured papillary muscle 'height- and/or length-adjusted' into a corresponding papillary muscle using a sandwiched pericardium pledged-reinforced polytetrafluoroethylene (PTFE) suture, was done. The aetiology in this group of patients was ischaemic, but concomitant coronary bypass grafting was performed in only 3 patients with 1.3 grafts/patient. Of these 6 patients 3 (50 %) were male, the mean age was 60.2 ± 12.8 years.

Results: There was no early postoperative death. Postoperative Doppler echocardiography showed satisfactory mitral valve function in all patients and a significant postoperative ventricular remodeling: the left ventricular (Lv) end-diastolic diameter decreased from preoperative 72.8 ± 3.1 mm to postoperative 54.6 ± 9.3 mm (p < 0.1 %) as well as LV systolic diameter (48.5 ± 4.9 vs. 38.4 ± 9.8 mm; p < 0.1 %) and a substantial reduction of left atrial diameter (58.8 ± 1.5 vs. 49.7 ± 4.1 mm; p < 0.1 %) was observed. Within the mean follow-up period of 8.6 ± 7.5 months (2 to 26 months) there was no late death and there was no re-operation, thromboembolic or bleeding complication. All patients were in NYHA functional class I or II at the time of follow-up.

Conclusion: Using our new method of a simple and safe papillary muscle repair procedure resulted in very good clinical results. Mitral repair – and not the replacement of the valve – should be the treatment of choice for high-risk ischaemic mitral valve patients.

X-3

2 1/2 JAHRE STENT-REVASKULARISATION A. CAROTIS (ACI): EINFLUSS DER LERNKURVE AUF DIE KOMPLIKATIONSRADE

K. Kerschner, H. Bergmann, R. Hofmann, K. Sihorsch, C. Steinwender, F. Leisch

1. Medizin. Abteilung, AKH Linz

Die perkutane stentgestützte Revaskularisation von Karotisstenosen gewinnt als therapeutisches Konzept zunehmend an Bedeutung. Zur Beurteilung einer Lernkurve werden die Ergebnisse der ersten 75 Patienten (Pat., Gruppe I [Gr. I]) mit den folgenden 63 Patienten des letzten Jahres (Gr. II) verglichen.

Gruppe I: 75 Patienten, mittleres Alter 71 ± 8 Jahre, 49 Männer, 26 Frauen
Gruppe II: 63 Patienten, mittleres Alter 71 ± 8 Jahre, 45 Männer, 18 Frauen

Klinik:

Gr. I: asympt. 2 (32 %), TIA 27 (36 %), chron. Insult 4 (5 %), unspezifische zerebr. Sympt. 20 (27 %)
Gr. II: asympt. 18 (29 %), TIA 32 (51 %), chron. Insult 5 (8 %), unspezifische zerebr. Sympt. 8 (12 %)

Tabelle 13: K. Kerschner et al.

Komplikationen:	Gruppe I	Gruppe II
Tod	1	1
Major stroke	3	1
Minor stroke	1	0
Gesamt	5 (6,6 %)	2 (3,2 %)

Angio:

Gr. I: revaskularisierte ACI-Stenosen n = 80

kontralat. Stenose > 50 %, 16 (21 %) kontralat. Verschluss 13 (17 %) Restenose nach chirurg. Endarteriektomie 4 (5 %) technischer Erfolg 79/80 (99 %)

Gr. II: revaskularisierte ACI-Stenosen n = 68

kontralat. Stenose > 50 %, 12 (19 %) kontralat. Verschluss 12 (19 %) Restenose nach chirurg. Endarteriektomie 5 (8 %) technischer Erfolg 66/68 (97 %)

Komplikationen sind der Tabelle 13 zu entnehmen.

Technik der Intervention: Bei allen Patienten der Gr. I erfolgte eine Vordehnung mit nachfolgender Implantation eines manuell montierten Stents.

Bei den letzten 33 Patienten der Gr. II erfolgte eine primäre Stentimplantation mit einem vormontierten Stent.

Zusammenfassung: Mit zunehmender Erfahrung unter Einfluß einer Lernkurve und damit verbundener technischer Modifikationen konnte trotz eines höheren Anteils an akut symptomatischen Patienten die neurologische Komplikationsrate um ca. 50 % gesenkt werden.

X-4

AKUTE AORTENDISSEKTION TYP A – TRENDS UND ERGEBNISSE AN DER HERZCHIRURGIE INNSBRUCK 1980–1999

J. Bonatti, R. Ladurner, D. Höfer, H. Hangler, H. Antretter, L. Müller

Herzchirurgie, Univ.-Klinik für Chirurgie, Innsbruck

Einleitung: Die akute Aortendissektion des Typs A nach der Stanford-Klassifikation

stellt eine akute, lebensbedrohliche Situation mit einer Spontanmortalität von etwa 2 % pro Stunde dar; eine notfallmäßige operative Versorgung ist absolut indiziert. Vor allem die transösophageale Echokardiographie und die Computertomographie haben die frühzeitige Diagnose deutlich verbessert, auch im chirurgischen, anästhesiologischen und intensivmedizinischen Management wurden Fortschritte erzielt. Ziel der vorliegenden retrospektiven Arbeit war eine Darstellung der Ergebnisse im eigenen Krankengut über einen 20jährigen Beobachtungszeitraum.

Methode: Von Jänner 1980 bis Dezember 1999 wurden an der Herzchirurgie Innsbruck 49 Patienten (34 männlich, 15 weiblich, Alter 57 [15–82] Jahre) mit einer akuten Aortendissektion Typ A operativ versorgt. Die Entwicklung der Operationszahlen über den 20jährigen Zeitraum verlief wie folgt: 1980–1984 n = 1, 1985–1989 n = 2, 1990–1994 n = 12, 1995–1999 n = 34. Bei 31 Patienten (63 %) erfolgte ein suprakoronarer Ersatz der Aorta ascendens, bei 17 Patienten (34 %) ein kombinierter Aortenklappen/Aorta ascendens-Ersatz (modifizierte Bentall-Operation), bei 1 Patienten (3 %) wurde wegen einer ausgeprägten abdominalen Organischämie (= Todesursache) nur eine offene Fensterung der Aorta abdominalis durchgeführt. In 5 Fällen (10 %) erfolgte zusätzlich zum Ersatz der Aorta ascendens ein kompletter Aortenbogensersatz. Bei 4 Eingriffen (8 %) handelte es sich um Rezidiveingriffe. Die Herz-Lungen-Maschinenzeit betrug 203 (89–671) min, die myokardiale Ischämiezeit 100 (39–321) min, die Herzkreislaufstillstandzeit in tiefer Hypothermie 32 (18–65) min.

Ergebnisse: Die Patienten verbrachten im Median 5 (1–36) Tage an der Intensivstation. Die Hospitalmortalität betrug 11/49, entsprechend 22 %. Die kumulative Überlebensrate lag nach 1 Jahr bei 76 %, nach 5 Jahren bei 69 %, nach 10 Jahren bei 69 %. Von den Variablen Alter, Geschlecht, Rezidiveingriff, suprakoronarer Aorta ascendens-Ersatz/modifizierte Bentall-Operation, zusätzlicher Aortenbogensersatz, Herz-Lungen-Maschinenzeit, myokardiale Ischämiezeit, Herzkreislaufstillstandzeit hatten in der univariaten Analyse die Faktoren suprakoronarer Aorta ascendens-Ersatz/modifizierte Bentall-Operation/andere Operationen ($p = 0,035$) sowie Herz-Lungen-Maschi-

nenzeit ($p = 0,022$) einen signifikanten Einfluß auf die Hospitalmortalität, die anderen Variablen zeigten keinen prädiktiven Wert.

Schlußfolgerung: Eine deutliche Zunahme der Operationen wegen akuter Aortendissektion Typ A war über die letzten Jahre zu verzeichnen. Die Ergebnisse liegen im Bereich internationaler Standards, sie waren im beschriebenen Krankengut abhängig von der Radikalität des operativen Vorgehens sowie von der Herz-Lungen-Maschinenzeit.

X-5

STENT-GRAFTS IN DER THERAPIE DES THORAKALEN AORTENANEURYSMAS

M. Grabenwöger, M. Ehrlich, D. Hutschala, S. Thurnher, J. Lammer, E. Wolner

Abt. f. Herz-Thoraxchirurgie u. Abt. f. Interventionelle Radiologie, Universität Wien

Hintergrund: Ziel dieser Studie war es, die Wertigkeit von endoluminalen Gefäßprothesen (i. e. Stents) in der Therapie von thorakalen Aortenaneurysmen zu überprüfen.

Patienten und Methode: Zwischen November 1996 und September 1999 wurde bei 35 Patienten ein Aneurysma der Aorta descendens mit Hilfe von endoluminalen Gefäßprothesen ausgeschaltet. Das Alter der Patienten lag zwischen 41 und 87 Jahren (Mittel: 67,4 Jahre). Die Indikation zur Operation war bei 25 Patienten ein Aneurysmadurchmesser von > 6 cm und bei 2 Patienten eine auf die thorakale Aorta beschränkte Dissektion. In 3 Fällen konnte eine gedeckte Aortenperforation in den linken Lungenunterlappen durch eine akute Stent-Graft-Implantation therapiert werden. Als vaskulärer Zugang wurde bei 11 Patienten die A. femoralis, bei 18 Patienten die A. iliaca und bei 6 Patienten die Aorta abdominalis gewählt.

Ergebnisse: Eine erfolgreiche Positionierung der Stent-Grafts gelang in allen Fällen. Zur Exklusion des Aneurysmas waren im Mittel 2,3 Stents notwendig (1–6 Stents). Um ein sicheres Absetzen des Stent-Grafts am proximalen Aneurysmahals zu gewährleisten, wurde bei 10 Patienten (28,5 %) eine Transposition der A. subclavia sin. auf die A. carotis com. sin. durchgeführt. Bei 3 Patienten

konnte ein Stent-Leak nachgewiesen werden, welches bei 2 Patienten intraoperativ durch ein Re-Stenting behoben werden konnte. Die intraoperative Letalität war 0 %, die Spitalsletalität betrug 5,7 % (2/35). Ein Patient verstarb am 2. postoperativen Tag aufgrund einer Aneurysmaruptur, die auf eine Dislokation des Stent-Grafts in den Aneurysmasack zurückzuführen war. Ein weiterer Patient verstarb am 3. postoperativen Tag an den Folgen einer stentbedingten Minderperfusion des Truncus coeliacus.

Schlußfolgerung: Die Stent-Graft-Implantation stellt eine vielversprechende und – im Vergleich zur konventionellen Operation – gering-invasive Technik in der Therapie des thorakalen Aortenaneurysmas dar. Eine genaue Definition der Ein- bzw. Ausschlußkriterien sowie eine technische Weiterentwicklung der Stent-Grafts sollte zu einer weiteren Verbesserung der Ergebnisse führen.

X-6

MINIMALINVASIVE HERZCHIRURGIE: OPERATION DER MITRALKLAPPE UND DES ASD MIT DEM HEARTPORT®-SYSTEM

M. Grabenwöger, R. Moidl, O. Chevchik, D. Hutschala, P. Mares, E. Wolner

Abt. f. Herz-Thoraxchirurgie u. Abt. f. Herz-Thorax-Gefäßchirurgische Anästhesie, Universität Wien

Hintergrund: Ziel der minimalinvasiven Herzchirurgie ist es, dem Patienten eine Operationstechnik anzubieten, die ein möglichst geringes Operationstrauma setzt. Dadurch sollen eine geringere Schmerzbelastung, eine frühere Entlassung aus dem Spital und eine schnellere Rehabilitation erreicht werden.

Patienten und Methode: Zwischen Dezember 1998 und Jänner 2000 wurden an unserer Abteilung 19 Patienten mit Hilfe des Heartport®-Systems operiert. Diese Plattform ermöglicht den Anschluß des Patienten an die Herz-Lungen-Maschine, die Okklusion der Aorta sowie eine antegrade und retrograde Kardioplegierung des Myokards, ohne den Thorax zu eröffnen. Das Alter der Patienten lag zwischen 27 und 71 Jahren (mittel: 48 Jahre). Bei 6 Patienten wurde eine Rekonstruktion der Mitralklappe, bei weiteren 6 Patienten wurde ein Mitralklappenersatz durchgeführt. Ein

ASD wurde bei 3 Patienten mittels Patchplastik, bei ebenfalls 3 Patienten durch direkte Naht verschlossen. Bei einem Patienten führten wir über eine anterolaterale Thorakotomie links eine 3fach-Bypassoperation durch.

Ergebnisse: Alle Patienten konnten in gutem Allgemeinzustand nach Hause entlassen werden. Es waren keine neurologischen Komplikationen zu beobachten. Die echokardiographischen Nachkontrollen zeigten ein sehr gutes Rekonstruktionsergebnis bzw. eine regelrechte Funktion der Mitralkappenprothesen. 1 Patient mußte aufgrund einer Trikuspidalklappeninsuffizienz und eines Rest-ASD reoperiert werden. Die Aufenthaltsdauer der Patienten auf der Intensivstation betrug im Mittel 3 Tage (1–15 Tage), auf der Normalstation betrug die Aufenthaltsdauer im Durchschnitt 7,6 Tage.

Schlußfolgerung: Die minimalinvasive videoassistierte Herzchirurgie stellt eine neue Operationstechnik dar, die in einem selektierten Patientengut mit sehr guten Ergebnissen durchgeführt werden kann.

X-7

TRIANGULÄRE PLIKATUR DES VORDEREN SEGELS: EIN CHIRURGISCHE TECHNIK BEI PATIENTEN MIT MITRALKLAPPENINSUFFIZIENZ, BEDINGT DURCH EINEN PROLAPS DES VORDEREN SEGELS

R. Seitelberger, O. Chevchik, T. Wild

Abteilung für Herz-Thorax-Chirurgie, Universitätsklinik für Chirurgie, AKH Wien

Grundlagen: Die erfolgreiche Rekonstruktion des Prolaps des vorderen Segels (PVS) bei Patienten mit Mitralklappeninsuffizienz (MI) stellte in den letzten Jahren, trotz zahlreicher operativer und technischer Verbesserungen, eine chirurgische Herausforderung dar. Berichte von verschiedenen Methoden, wie die trianguläre Resektion, Sehnenfadentransfer oder die Implantation von künstlichen Sehnenfäden, zeigten unterschiedliche Kurz- und Langzeitergebnisse. Wir haben kürzlich ein neues Prinzip zur Rekonstruktion des PVS entwickelt, das ein einfaches chirurgisches Vorgehen mit einem zufriedenstellenden postoperativen Ergebnis vereint.

Methodik: Zusätzliche pathologische Segelveränderungen wurden mit den gängigen Rekonstruktionstechniken behandelt. In allen Fällen wurde ein Baxter Physio-Ring vor der endgültigen Beurteilung des PVS implantiert. Ausgehend von der Segelbasis wurde eine fortlaufende Prolene-6.0-Naht in triangulärer Form angelegt, die zu einer Raffung des prolabierten Segels führt. Dabei wurde die Basis des Dreiecks an den Rand des Segels positioniert. Die funktionelle Effektivität der Raffung und der Verlauf der Koaptationslinien der Segelränder wurden durch linksventrikuläre Füllung getestet. Bei notwendiger Korrektur wurden Länge und/oder Breite der triangulären Plikatur variiert, bevor der Faden endgültig fixiert wurde. Das Rekonstruktionsergebnis wurde mittels Echokardiographie intraoperativ (transösophageal), respektiv 1 Woche und drei Monate postoperativ (transthorakal) kontrolliert.

Ergebnisse: Diese neue Rekonstruktionstechnik wurde bis dato bei 5 Patienten durchgeführt. Bei vier Patienten wurde eine zusätzliche Rekonstruktion des hinteren Segels und/oder der Kommissur durchgeführt. Intraoperative und postoperative Untersuchungen zeigten in vier Fällen einen MI-Grad 0 und in einem Fall einen MI-Grad 0–1.

Schlußfolgerungen: Die von uns entwickelte Methode zur Rekonstruktion des PVS liefert exzellente postoperative Ergebnisse. Jedoch ist eine größere Anzahl von Patienten und eine langfristige Nachuntersuchung notwendig, um diese Rekonstruktionstechnik als neue chirurgische Methode zu etablieren.

X-8

CHIRURGISCHE TECHNIK UND KLINISCHE ERFAHRUNGEN MIT REKONSTRUKTIVEN VERFAHREN ZUR BEHANDLUNG DER TRIKUSPIDALKLAPPEN-ENDOKARDITIS

R. Seitelberger, W. Wissner, O. Chevchik, T. Wild

Abteilung für Herz-Thorax-Chirurgie, Universitätsklinik für Chirurgie, AKH Wien

Grundlagen: Die chirurgische Behandlung der Trikuspidalklappenendokarditis hat sich in den letzten Jahren deutlich verändert. Während die komplette Exzision der Trikuspidalklappe (TK) mit und

ohne konsekutivem Klappenersatz nur bei massivsten Klappendestruktionen Verwendung findet, werden immer häufiger rekonstruktive Verfahren eingesetzt. Um den klinischen Erfolg rekonstruktiver Techniken zu evaluieren, haben wir unsere Erfahrungen damit retrospektiv analysiert.

Methodik: Im Zeitraum von 01/1998 bis 12/1999 wurden an unserer Abteilung bei 5 Patienten mit TK-Endokarditis ausschließlich rekonstruktive Verfahren eingesetzt. Alle Patienten (P) im Alter von 23 bis 35 Jahren hatten eine hämodynamisch relevante TK-Insuffizienz (Grad III–IV), bei 3 Patienten waren noch – teilweise flottierende – Vegetationen nachweisbar. Alle Operationen wurden mittels extrakorporaler Zirkulation am schlagenden Herzen durchgeführt.

Ergebnisse: Die rekonstruktiven Techniken inkludierten TK-Ringplastik bei 5 Patienten (Baxter-TK-Ring), lokales Debridement von Vegetationen bei 2 P, Teilresektionen destrukturierter Segelanteile bei 4 P, Resektion des septalen Segels und konsekutive Bikuspidalisierung der TK bei 1 P und resp. Transfer eines Sehnenfadens bei ebenfalls 1 Patienten. Bei allen Patienten wurden Mobilisierungen resp. Verschiebepplastiken unterschiedlicher Segelanteile zur Überbrückung resezierter Segelflächen durchgeführt. Unmittelbar vor Entlassung wurde bei 3 Patienten eine TK-Insuffizienz von Grad 0 und bei 2 Patienten von Grad 1 diagnostiziert. Im weiteren Follow-up (1 Monat bis 2 Jahre) ergaben sich bis dato keine Veränderungen der morphologischen und funktionellen Befunde.

Schlußfolgerungen: Zusammenfassend kann gesagt werden, daß rekonstruktive Verfahren zur Behandlung der TK-Endokarditis zu exzellenten kurz- und mittelfristigen Resultaten führen und deshalb alternativen Verfahren, wie TK-Resektion und -Ersatz, aus funktionellen Gründen sicherlich vorzuziehen sind.

AUTORENINDEX

A

Alber H (II-3, II-4, II-5, VII-6, IX-4) **259, 260, 277, 284**
Alkan I (VIII-4) **280**
Antretter H (X-4) **287**
Anvari A (VIII-1) **279**
Auer J (IX-7) **285**
Auinger A (IV-6) **267**

B

Baghestanian M (II-6, II-7) **260**
Bartel T (III-3) **262**
Baumgartner H (III-6, III-7, III-8, IX-5) **263, 264, 284**
Bayerle-Eder M (II-1) **258**
Benzner W (VI-2, IX-3) **273, 283**
Beran G (V-1, V-2, V-7) **269, 271**
Berent R (IX-7) **285**
Berger R (IX-6, IX-8) **285, 286**
Bergler-Klein J (IX-6) **285**
Bergmann H (X-3) **287**
Binder Th (III-8) **264**
Bitschnau R (VI-2) **273**
Blazek G (IV-5) **266**
Bodlaj G (II-8, III-2) **261**
Bojic A (IX-6) **285**
Bonatti J (I-7, X-4) **257, 287**
Bonderman D (VII-3) **276**
Boquist S (VI-4) **273**
Brown M (VI-3) **273**
Brussee H (IV-1) **264**

C

Chevchik O (X-6, X-7, X-8) **288, 289**
Christ G (III-8) **264**

D

D'Agostino R (I-2) **255**
de Faire U (VI-4) **273**
Derfler K (III-2, IX-2) **261, 283**
Dichtl W (VI-4, VII-4, VII-7) **273, 277, 278**
Dietrich H (VI-6) **274**
Dirnhofer St (I-7) **257**
Ditlbacher H (III-1) **261**
Dornaus C (IV-5) **266**
Drexler H (VI-2) **273**
Dulak J (II-4, VII-5, VII-6, VII-7, VII-8) **259, 277, 278, 279**
Dunzendorfer Ch (I-5) **256**
Dunzendorfer S (I-4, I-5, II-2) **256, 258**
Dzien A (VIII-7) **282**

E

Eber B (IX-7) **285**
Ehrlich M (X-5) **288**
El-Rabadi K (V-4) **270**
Ekmekcioglu C (I-8) **257**
Enekel W (VIII-5, VIII-6) **281**
Eriksson P (VI-4, VII-4) **273, 277**

F

Fahrleitner A (IX-1) **282**
Fakhrai N (IX-2) **283**
Fasol R (X-1, X-2) **286, 287**
Festa A (I-2) **255**
Foresti R (VII-5) **277**
Fortin J (VIII-4) **280**
Freihoff F (IV-8) **268**
Frey B (IX-8) **286**
Frick M (II-3, II-5, IX-4) **259, 260, 284**
Friedrich GJ (III-1, III-5) **261, 263**
Fritz E (I-3) **255**
Fruhwald FM (IX-1) **282**

G

Gabl C (III-5) **263**
Gabriel H (IX-5) **284**
Gaenzler H (VIII-2) **279**
Gamper G (III-4) **262**
Gaul G (IV-5) **266**
Gessner M (IV-5) **266**
Glogar HD (I-8, V-1, V-2, V-3, V-6, V-7, VI-1, VI-7, VII-3, VIII-3) **257, 269, 270, 271, 272, 275, 276, 280**
Gottsauner-Wolf M (V-3, V-4, V-5) **269, 270**
Gouya G (VI-2) **273**
Grabewöger M (X-5, -6) **288**
Grasser B (IV-1) **264**
Grasser S (IV-3, IV-4) **265, 266**
Gratze G (VIII-4) **280**

Green C (VII-5) **277**

Grimm M (I-8, III-6) **257, 263**
Grürlenberger R (VIII-4) **280**
Grund M (IV-7) **268**
Gruska M (IV-5) **266**
Gschnitzer H (III-5) **263**
Gschwandtner G (VIII-7) **282**
Gyöngyösi M (V-1, V-6, V-7, VI-1, VIII-1, VIII-3) **269, 270, 271, 272, 279, 280**

H

Habenbacher W (VIII-4) **280**
Hacker A (VIII-4) **280**
Haffner SM (I-2) **255**
Hamsten A (VI-4) **273**
Hangler H (X-4) **287**
Hanisten A (VII-4) **277**
Hefner A (V-2) **269**
Heger M (IX-5) **284**
Heher S (IX-8) **286**
Hellebart P (IV-6) **267**
Herold CJ (III-2) **261**
Hintringer F (VI-5) **274**
Hoertnagl H (VIII-2) **279**
Höfer D (X-4) **287**
Höfer S (IX-3) **283**
Hoffmann U (III-2) **261**
Hofmann R (IV-7, V-8, X-3) **268, 271, 287**
Holzer H (VIII-8) **282**
Holzer S (IV-3, IV-4) **265, 266**
Holzmann P (VI-8) **275**
Hoppichler F (VIII-7) **282**
Horvat R (VI-7) **275**
Howard G (I-2) **255**
Hu Y (VI-6) **274**
Huber K (II-8V-4, V-5, VI-8, VII-3, VIII-1) **261, 270, 275, 276, 279**
Huber L (III-6) **263**
Hubner D (IX-7) **285**
Hügel H (VII-6, IX-4) **277, 284**
Hülsmann M (IX-8) **287**
Husslein P (II-6) **260**
Hutschala D (X-5, X-6) **288**

I

Iordanova N (VIII-1) **279**

J

Janciauskiene S (VII-4) **277**
Józkowicz A (VII-5, VII-7, VII-8) **277, 278, 279**

K

Kainz W (IV-5) **266**
Kaltenbrunner W (IV-8) **268**
Kaneider NC (I-4, I-5, II-2) **256, 258**
Kapeller B (VI-8) **275**
Karpe F (VI-4) **273**
Kasai Y (VI-3) **273**
Kaun C (II-8, VI-8) **261, 275**
Kempfen K (IV-3, IV-4) **265, 266**
Kerschner K (V-8, X-3) **272, 287**
Khanakah G (VIII-5) **281**
Khorsand A (V-6) **270**
Kircher K (VIII-5, VIII-6) **281**
Kirisits C (V-2, V-3) **269**
Kiss K (VIII-5, VIII-6) **281**
Klein W (IV-1, VIII-8, IX-1) **264, 282**
Koch T (VIII-7) **282**
Kopp CW (V-5) **270**
Kostner K (III-2, IX-2) **261, 283**
Kraxner W (IV-1) **264**
Kress HG (II-7) **260**
Krzesz R (VII-8) **279**
Kühn P (I-1) **255**
Kundi M (VIII-5, VIII-6) **281**
Kunschitz E (IV-5) **266**

L

Ladurner R (X-4) **287**
Lammer J (X-5) **288**
Lang I (III-8, VII-3) **264, 276**
Lang S (V-4) **270**
Lang T (VIII-8) **282**
Lang U (IV-8) **268**
Lansky A (V-2) **269**
Lechleitner M (I-6, II-5, VIII-7) **257, 260, 282**
Lechleitner P (III-4) **262**
Lederer A (III-4) **262**
Leisch F (IV-7, V-8, X-3) **268, 271, 287**

Leitner G (VIII-8) **282**

Lercher A (I-7) **257**
Lercher P (IV-1) **264**
Li C (VII-1, VII-2) **275, 276**
Losert UM (VI-8) **275**
Ludescher C (II-3) **259**
Lukas P (I-6) **257**

M

Maca T (II-6, II-7) **260**
Macfelda K (VI-8) **275**
Maier R (IX-1, VIII-8) **282**
Mair J (I-7, VI-5) **257, 274**
Mall G (I-8) **257**
Mares P (X-6) **288**
Mascherbauer J (III-6, III-7) **263**
Maurer G (II-8, III-6, III-7, III-8, V-5, VI-8, IX-5) **261, 263, 264, 270, 275, 284**
Maurer M (V-4) **270**
Mehrabi MR (I-8, VI-7) **257, 275**
Meierhofer Ch (I-4, I-5, II-2) **256, 258**
Mendelsohn W (VI-3) **273**
Merl O (IV-8) **268**
Metzler B (I-6, VI-5, VI-6) **257, 274**
Milczoch J (VIII-5) **281**
Minar E (II-6, II-7, V-5) **260, 270**
Missbichler A (IX-6) **285**
Mitterbauer G (VIII-2) **279**
Mochizuki N (VI-3) **273**
Moes N (III-1) **261**
Moitl R (X-6) **288**
Mori M (I-1) **255**
Moser P (IX-1) **282**
Motterlini R (VII-5) **277**
Moukas JB (IV-6) **267**
Müller L (X-4) **287**
Müller S (III-3) **262**
Mykkänen L (I-2) **255**

N

zur Nedden D (III-1) **261**
Nemerson Y (VII-3) **276**
Nesser HJ (IV-2, IV-3, IV-4) **265, 266**
Neubauer E (III-3) **262**
Neumayr G (VIII-2) **279**
Neunteufl Th (IX-5, IX-8) **284, 286**
Nilsson J (VI-4, VII-4) **273, 277**
Nobis H (IV-5) **266**

O

Oberndorfer U (VI-8) **275**
Oldridge NB (IX-3) **283**

P

Pacher R (I-8, IX-6, IX-8) **257, 285, 286**
Pachinger O (I-6, II-3, II-4, II-5, III-1, III-3, III-5, VI-4, VI-5, VII-5, VII-6, VII-7, IX-4, VII-7, VII-8) **257, 259, 260, 261, 262, 263, 273, 274, 277, 278, 279, 284**
Pfister P (VIII-2, VIII-4) **279, 280**
Pichler K (VIII-5) **281**
Plesch K (I-8, VI-7) **257, 275**
Ploner M (VIII-3) **280**
Poelzl G (VI-3) **273**
Pokrajac B (V-3) **269**
Pollak H (VIII-5, VIII-6) **281**
Pongracz V (IV-6) **267**
Porenta G (III-8) **264**
Porodko M (IX-7) **285**
Pötter R (V-3) **269**
Priglinger U (V-5) **270**
Probst P (VII-3) **276**
Pürerfellner H (IV-2, IV-3, IV-4) **265, 266**
Puschendorf B (I-7) **257**

R

Raneburger W (III-4) **262**
Rechberger E (I-1) **255**
Reinisch Ch (I-4, I-5, II-2) **256, 258**
Reisinger J (I-1) **255**
Rezaie-Majd A (II-6, II-7) **260**
Riccabona G (III-3) **262**
Riedl B (III-4) **262**
Rosenhek R (III-7, III-8) **263, 264**
Rotman B (IV-1) **264**

S

Schaber C (VI-5) **274**
Scherthaner GH (II-6, II-7) **260**
Schima H (III-6, III-7) **263**

Schindl Th (VIII-1) **279**
Schmetterer L (II-1) **258**
Schmid D (I-3) **255**
Schmid K (VI-7) **281**
Schocke MFH (I-6) **257**
Schwarzacher S (II-3, II-4, II-5, III-5, VII-6, VII-7, IX-4) **259, 260, 263, 277, 278, 284**
Schwierz T (IV-2, IV-3, IV-4) **265, 266**
Seidel L (II-4, VII-6) **259, 277**
Seitelberger R (VI-7, X-7, X-8) **275, 289**
Serbecic N (VI-7) **275**
Shah PK (VII-1, VII-2) **275, 276**
Sharifi BG (VII-1, VII-2) **275, 276**
Shaul P (VI-3) **273**
Sihorsch K (X-3) **287**
Simon P (III-7) **263**
Siostrzonek P (V-2) **269**
Skooog T (VI-4) **273**
Skrabal F (VIII-4) **280**
Sochor H (V-6) **270**
Sochor S (V-2) **269**
Sparker W (V-1, V-2, VI-1, VIII-3) **269, 272, 280**
Spieckermann PG (I-3, I-8) **255, 257**
Stanek B (I-8, IX-6, IX-8) **257, 285, 286**
Stanek G (VIII-5, VIII-6) **281**
Steinbach K (IV-8) **268**
Steinboeck P (I-6) **257**
Steiner GE (I-8) **257**
Steiner S (V-5) **270**
Steinhuber A (I-1) **255**
Steinwender C (IV-7, V-8, X-3) **268, 272, 287**
Steurer G (I-3) **255**
Stoeger A (III-1) **261**
Stöger A (III-5) **263**
Stremitzer S (VI-7) **275**
Sturm W (VIII-2) **279**

T

Tamaddon F (I-8) **257**
Teml A (VII-3) **276**
Thalhammer (I-8) **257**
Theurl A (III-4) **262**
Thurnher S (X-5) **288**
Tiso B (IV-6) **267**
Tracy RP (I-2) **255**
Tscheliessnigg KH (IV-1) **264**

V

Vögele-Kadletz M (VI-8) **275**

W

Wallner K (VII-1, VII-2) **275, 276**
Wasler A (IV-1) **264**
Watzka St (I-7) **257**
Weidinger F (II-3, II-4, II-5, III-5, VI-5, VII-5, VII-6, VII-8, IX-4) **259, 260, 263, 274, 277, 279, 284**
Weidinger S (VII-7) **278**
Weissman N (V-2) **269**
Wexberg P (V-1, V-2, V-3, V-4, V-7, VIII-3) **269, 270, 271, 280**
Wicke L (III-2) **261**
Wiedermann CJ (I-4, I-5) **257**
Wiedermann JW (II-2) **258**
Wiesbauer F (II-8) **261**
Wild T (VI-7, X-8, X-8) **275, 289**
Wild Th (I-8) **257**
Willfort A (IX-5) **284**
Wimmer G (IV-7) **268**
Wimmer M (IX-5) **284**
Windberger U (V-4) **270**
Winter S (IV-2, IV-3, IV-4) **265, 266**
Winter T (I-1) **255**
Wisser W (X-8) **289**
Wojta J (II-8, VI-8) **261, 275**
Wolf C (I-6) **257**
Wollenek G (IX-5) **284**
Wolner E (VI-7, X-5, X-6) **275, 288**
Wolzt M (II-1) **258**
Wonisch M (IX-1) **282**

X

Xu Q (VI-5, VI-6) **282**

Y

Yang P (VI-1, VIII-3) **272, 280**

Z

Zorn G (VI-8, VIII-1) **275, 279**

Mitteilungen aus der Redaktion

Besuchen Sie unsere Rubrik

[Medizintechnik-Produkte](#)



Neues CRTD Implantat
Intica 7 HF-T QP von Biotronik



Artis pheno
Siemens Healthcare Diagnostics GmbH



Philips Azurion:
Innovative Bildgebungslösung

Aspirator 3
Labotect GmbH



InControl 1050
Labotect GmbH

e-Journal-Abo

Beziehen Sie die elektronischen Ausgaben dieser Zeitschrift hier.

Die Lieferung umfasst 4–5 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Unsere e-Journale stehen als PDF-Datei zur Verfügung und sind auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

[Bestellung e-Journal-Abo](#)

Haftungsausschluss

Die in unseren Webseiten publizierten Informationen richten sich **ausschließlich an geprüfte und autorisierte medizinische Berufsgruppen** und entbinden nicht von der ärztlichen Sorgfaltspflicht sowie von einer ausführlichen Patientenaufklärung über therapeutische Optionen und deren Wirkungen bzw. Nebenwirkungen. Die entsprechenden Angaben werden von den Autoren mit der größten Sorgfalt recherchiert und zusammengestellt. Die angegebenen Dosierungen sind im Einzelfall anhand der Fachinformationen zu überprüfen. Weder die Autoren, noch die tragenden Gesellschaften noch der Verlag übernehmen irgendwelche Haftungsansprüche.

Bitte beachten Sie auch diese Seiten:

[Impressum](#)

[Disclaimers & Copyright](#)

[Datenschutzerklärung](#)