

Aus dem Zentrum für Innere Medizin des Universitätsklinikum des Saarlandes
Klinik III für Innere Medizin
Direktor: Universitätsprofessor Dr. med. M. Böhm

**Klinische Effekte von HMG-CoA-Reduktase-Hemmern
bei Patienten mit dilatativer Kardiomyopathie**

Dissertation zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
der Medizinischen Fakultät
der Universität des Saarlandes
2008

vorgelegt von
Christian Tiator
geb. 14.08.1978 in Saarbrücken

Dekan: Universitätsprofessor Dr. med. M. D. Menger

Gutachter: Universitätsprofessor Dr. med. H. Abdul-Khaliq (Prüfungsvorsitzender)

 Universitätsprofessor Dr. med. U. Laufs

 Universitätsprofessor Dr. med. V. Flockerzi

Datum der Promotion: 28.04.2009

Erklärung

Ich erkläre hiermit an Eides statt, dass ich die vorliegende Arbeit ohne unzulässige Hilfe Dritter und ohne Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe. Die aus anderen Quellen direkt oder indirekt übernommenen Daten und Konzepte sind unter Angabe der Quelle gekennzeichnet.

Bei der Auswahl und Auswertung folgenden Materials hat mir Herr Priv.-Doz. Dr. med. U. Laufs, Klinik III für Innere Medizin der Universität des Saarlandes, unentgeltlich geholfen.

Weitere Personen waren an der inhaltlich-materiellen Erstellung der vorliegenden Arbeit nicht beteiligt. Insbesondere habe ich nicht die entgeltliche Hilfe von Vermittlungs- bzw. Beratungsdiensten (Promotionsberater/innen oder anderer Personen) in Anspruch genommen. Außer den Angegebenen hat niemand von mir unmittelbar oder mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen.

Die Arbeit wurde bisher weder im Inland noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form in einem anderen Verfahren zur Erlangung des Doktorgrades einer anderen Prüfungsbehörde vorgelegt.

Ich versichere an Eides statt, dass ich nach bestem Wissen die Wahrheit gesagt und nichts verschwiegen habe.

Vor Aufnahme der vorstehenden Versicherung an Eides Statt wurde ich über die Bedeutung einer eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unrichtigen oder unvollständigen eidesstattlichen Versicherung belehrt.

Würzburg, 05.02.2008

Christian Tiator

Meinen Eltern und meiner Schwester

Inhaltsverzeichnis

1.	Zusammenfassung der Arbeit (deutsch und englisch)	3
2.	Einleitung	7
2.1	Herzinsuffizienz	7
2.1.1	Definition und Einteilung	7
2.1.2	Epidemiologie	7
2.1.3	Ätiologie	8
2.1.4	Morbidität	9
2.1.5	Dilatative Kardiomyopathie	9
2.1.6	Pathophysiologie	10
2.1.7	Endotheliale Dysfunktion bei Herzinsuffizienz	11
2.2	Statine	12
2.2.1	Definition und Wirkung	12
2.2.2	Mögliche cholesterinunabhängige Effekte von Statinen	14
2.2.2.1	Zelluläre Effekte	14
2.2.2.2	Tierversuchsmodelle	15
2.2.2.3	Klinische Studien	16
2.2.2.4	Retrospektive Subgruppenanalysen	16
2.3	Fragestellung	18
3.	Material und Methoden	19
3.1	Beobachtungsgut	19
3.1.1	Prüfplan	19
3.1.2	Patientenkollektiv	19
3.1.3	Studienprotokoll	20
3.2	Patientenuntersuchung	21
3.2.1	Blutentnahme	21

3.2.2	Radionuklidventrikulographie	21
2.3	Rechtsherzkatheteruntersuchung	24
3.2.4	Spiroergometrie	26
3.2.5	6-Minuten-Gehtest	27
3.2.6	Lebensqualitätsfragebogen	29
3.3	Auswertung und Statistik	30
4.	Ergebnisse	31
4.1	Untersuchungen am Patientenkollektiv	31
4.2	Ergebnisse der Labordiagnostik	33
4.3	Ergebnisse der Radionuklidventrikulographie	34
4.4	Ergebnisse der Rechtsherzkatheteruntersuchung	35
4.5	Ergebnisse der Spiroergometrie	36
4.6	Ergebnisse des 6-Minuten-Gehtests	37
4.7	Ergebnisse des Lebensqualitätsfragebogens	38
5.	Diskussion	40
6.	Literatur	43
7.	Danksagung	53
8.	Veröffentlichungen	54
9.	Lebenslauf	55

1. Zusammenfassung

Gegenstand dieser Studie war es, die Effekte des HMG-CoA-Reduktase-Hemmers Fluvastatin bei Patienten mit dilatativer Kardiomyopathie zu testen.

Herzinsuffizienz ist ein klinisches Syndrom, welches mit einer hohen Mortalität und Morbidität einhergeht. HMG-CoA-Reduktase-Hemmer, oder Statine, reduzieren das Risiko einer koronaren Herzerkrankung. Eine retrospektive Analyse von klinischen Untersuchungen weist auf eine Verbesserung der Herzinsuffizienz unter Statingabe hin. Zudem wurden direkt zelluläre, cholesterinunabhängige Effekte von Statinen beschrieben. Weiterhin zeigen Statine in Untersuchungen am Tiermodell unmittelbare positive Effekte auf das Myokard.

Die Hypothese dieser Studie war daher die Verbesserung der myokardialen Leistung, der Belastbarkeit und der Lebensqualität von Patienten mit nicht-ischämischer Kardiomyopathie unter Therapie mit einem HMG-CoA-Reduktase-Hemmer.

Um diese zu prüfen, wurden Patienten mit dilatativer Kardiomyopathie und Herzinsuffizienz prospektiv, placebokontrolliert und doppelblind mit täglich 80 mg Fluvastatin für 6 Monate behandelt. Eine koronare Gefäßkrankheit wurde durch eine Koronarangiographie ausgeschlossen. Zu Beginn und am Ende der Untersuchung wurde die Herzfunktion mit Hilfe einer Rechtsherzkatheteruntersuchung und einer Radionuklidventrikulographie quantifiziert. Zur Bestimmung der körperlichen Belastbarkeit wurden eine Spiroergometrie und der 6-Minuten-Gehtest durchgeführt. Die Lebensqualität wurde mittels eines standardisierten Fragebogens (Minnesota Living with Heart Failure) festgelegt. Ferner wurden Blutproben entnommen, um Serumparameter zu bestimmen, anhand derer sowohl das Lipidprofil als auch Leber-, Nieren- und Muskelfunktion überprüft wurden. Alle Patienten waren mit Betablockern und ACE-Hemmern/AT1-Rezeptorantagonisten behandelt.

Ergebnisse:

Wie erwartet senkte Fluvastatin das LDL-Cholesterin, was die Compliance der Studienteilnehmer widerspiegelte. Fluvastatin 80 mg wurde sehr gut von den Patienten mit Kardiomyopathie vertragen, ohne Anzeichen auf Nebenwirkungen irgendeines Teilnehmers während der Studie. Es gab einen nichtsignifikanten Trend hin zu einer Verbesserung der linksventrikulären Funktion in der Radionuklidventrikulographie. In der Rechtsherzkatheteruntersuchung konnte keine Verbesserung der Ejektionsfraktion festgestellt werden.

Die Testung der Leistungsfähigkeit, bestimmt durch Spiroergometrie und den 6-Minuten-Gehtest, zeigte keinen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Gruppen. Das positive Resultat dieser Studie war eine signifikante Verbesserung der Lebensqualität, gemessen mit Hilfe des Minnesota Living with Heart Failure Fragebogens.

Bei den Patienten, die regelmäßig Fluvastatin einnahmen, konnte eine signifikante Steigerung der Punktzahl im Minnesota Fragebogen für Herzinsuffizienz nachgewiesen werden. Die Punktzahlen waren im Vergleich 80 ± 5 zu Beginn der Studie und 89 ± 4 nach sechsmonatiger Einnahme von Fluvastatin .

Ebenso war eine signifikante Erhöhung der Punktzahl in den Sparten Lebensqualität insgesamt (von 121 ± 5 auf 128 ± 4 Punkte), Aktivität (von 51 ± 2 auf 56 ± 1 Punkte) und Wohlbefinden (von 48 ± 3 auf 53 ± 2 Punkte) in der Verumgruppe, jedoch nicht in der Placebogruppe zu verzeichnen.

Zusammengefasst, eine hohe Dosis an Fluvastatin ist sehr gut von den Patienten mit nicht-ischämischer Kardiomyopathie und normalem Cholesterinspiegel vertragen worden. Patienten, die Fluvastatin eingenommen haben, berichten von einer Erhöhung ihrer Lebensqualität verglichen mit der Placebogruppe. Die Daten ermutigen die Effekte von Fluvastatin an einer größeren Patientengruppe mit dilatativer Kardiomyopathie zu testen.

Summary of Results

The objective of the study was to test the effects of the HMG-CoA reductase inhibitor Fluvastatin in patients with non-ischemic heart failure.

Heart failure is a clinical syndrome associated with high mortality and morbidity. HMG-CoA reductase inhibitors, or statins, reduce the risk of cardiovascular disease. Retrospective analyses of clinical trials suggest improvement of heart failure by statins. In addition, direct cellular and cholesterol-independent effects of statins have been described. Animal studies show direct beneficial effects of statins on the myocardium.

Therefore, the hypothesis of the study was an improvement of myocardial performance, exercise tolerance and quality of life in patients with non-ischemic heart failure.

To test this hypothesis, patients with dilative cardiomyopathy and heart failure NYHA II - IV were treated prospectively, placebo-controlled and double-blind with 80 mg Fluvastatin per day. The study period was 6 months. Significant coronary artery disease was excluded by coronary angiography. At the beginning and at the end of the study cardiac function was quantitated using right heart catheterization, echocardiography and radionuclidventriculography. Exercise tolerance was determined by spiroergometry and the 6-min walking test. Quality of life was assessed using standardized questionnaires (Minnesota Living with Heart Failure). Furthermore, blood samples were taken to measure serum markers of lipid profiles as well as liver, kidney and muscle function tests. Both groups were well treated with beta-blockers and ACE-inhibitors / AT1-receptor antagonists.

Results:

As expected, fluvastatin lowered LDL-cholesterol levels demonstrating the compliance of the study participants. Fluvastatin 80 mg was very well tolerated by patients with cardiomyopathy without any sign of adverse effect in any participant throughout the study. There was a non-significant trend towards an improvement of left ventricular function as determined by radionuclidventriculography. During dextroangiography no improvement of ejection fraction was observed. Exercise capacity assessed by spiroergometry and the 6-min walking test did not significantly differ between the two treatment groups. The main positive finding of the study was an improvement of quality of life as measured by the Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire.

In those patients constantly receiving Fluvastatin the score of the Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire increased significantly. The scores amounted to 80 ± 5 points in the beginning of the study and 89 ± 4 points after therapy with Fluvastatin for 6 months. Furthermore in the verum-group the scores was significantly improved in the categories „quality of life“ (121 ± 5 to 128 ± 4), „activity“ (51 ± 2 to 56 ± 1) and „well-being“ (48 ± 3 to 53 ± 2) whereas in the placebo-group no improvement was observed.

Taken together, high-dose Fluvastatin is well tolerated by patients with non-ischemic heart failure and normal cholesterol levels. Patients taking Fluvastatin reported a better quality of life compared to the placebo group. The data encourage testing the effect of Fluvastatin on left ventricular function in a larger patient population.

2. Einleitung

2.1 Herzinsuffizienz

2.1.1 Definition und Einteilung

Herzinsuffizienz ist als ein Zustand definiert, in dem das Herz nicht mehr im Stande ist, die Gewebe ausreichend mit dem für den Stoffwechsel notwendigen Sauerstoff zu versorgen. Zu den Symptomen, die die Herzinsuffizienz auszeichnen, gehören schnelle Ermüdbarkeit, Muskelschwäche sowie Dyspnoe und Flüssigkeitsretention. Die Herzinsuffizienz wird durch die New York Heart Association (NYHA) nach dem funktionellen Schweregrad in vier Grade unterteilt:

- Grad I Herzinsuffizienz ohne klinischen Symptome
- Grad II eingeschränkte Leistungsfähigkeit ab einer größeren körperlichen Belastung
- Grad III deutlich eingeschränkte Leistungsfähigkeit bei geringer körperlicher Belastung; aber nicht in Ruhe
- Grad IV Symptomatik in Ruhe

2.1.2 Epidemiologie

Die chronische Herzinsuffizienz stellt eine der häufigsten internistischen Erkrankungen in den westlichen Industrieländern dar. Die Prävalenz in Deutschland beträgt 2 % der Gesamtbevölkerung (ca. 1,6 Millionen Menschen, 1998). Bei Menschen über 80 Jahren steigt sie auf über 10 %. Die Inzidenz liegt nach der Hillingdon-Studie bei 0,13 % mit einem Anstieg von 0,002 % bei 25- bis 34-jährigen bis auf 1,16 % bei über 85-jährigen (Cowie et al. [1]). Hinzu kommt die hohe Mortalität dieses Syndroms: 50 % aller Patienten mit Herzinsuffizienz versterben innerhalb der ersten 5 Jahre nach Diagnosestellung. Abhängig vom Schweregrad der Erkrankung beträgt die Sterblichkeitsrate während des ersten Jahres für die NYHA-Stadien I und II bis 20 %. Die 1-Jahresmortalität der Betroffenen im NYHA IV Stadium mit einer linksventrikulären Ejektionfraktion von weniger als 25 % beträgt sogar bis

Sterblichkeit in Abhängigkeit vom Schweregrad der Herzinsuffizienz

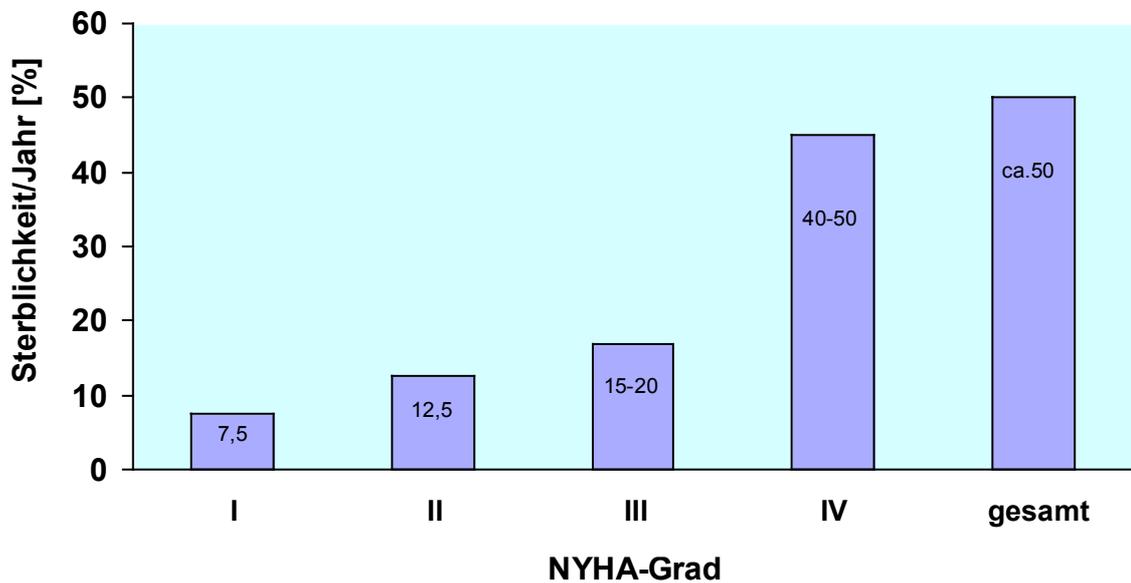


Abbildung 1 – Sterblichkeit (in Prozent) in Abhängigkeit vom Schweregrad der Herzinsuffizienz. Metaanalyse klinischer Studien (Placebo-Gruppen), modifiziert nach Massie (1997) und Boyko (1999)

zu 50 % (siehe Abbildung 1). Mit 7,5 % aller Todesfälle und 48.184 Gestorbenen absolut steht die Herzinsuffizienz an Platz drei der Todesursachen-Statistik (Statistisches Bundesamt, 2004) in Deutschland. Die durchschnittliche stationäre Aufenthaltsdauer pro Fall auf Grund von Herzinsuffizienz betrug im Jahr 2001 in der Bundesrepublik Deutschland etwa 14 Tage (AOK Krankheitsstatistik 2003). Derzeit müssen in Deutschland etwa 2,7 Mrd. Euro für die Behandlung chronisch herzinsuffizienter Patienten aufgebracht werden. Das sind annähernd 1 - 2 % der gesamten Kosten des Gesundheitssystems (Todesursachenstatistik; Statistisches Bundesamt, 2004).

2.1.3 Ätiologie

Zu den vielfältigen Ursachen der Herzinsuffizienz zählen die koronare Herzkrankheit, arterielle Hypertonie, Kardiomyopathien, hier v. a. die dilatative Kardiomyopathie, auf die im Folgenden noch näher eingegangen wird, valvuläre und kongenitale Herzkrankheit (Mitralk- oder Aortenklappenerkrankungen), aber auch Drogen und kardiotoxische Medikamente (LIP

et al. [2]). Im Vordergrund stehen die arterielle Hypertonie und die koronare Herzkrankheit, worauf laut Framingham-Studie und anderer Untersuchungen mehr als drei Viertel der Fälle von Herzinsuffizienz beruhen (HO et al. [3]; McMURRAY et al. [4]; KANNEL et al. [5]). Weiterhin sind neben einer genetischen Prädisposition Myo-, Endokarditis und Herzvitien, Diabetes mellitus, Adipositas, Nikotinabusus und die Hypercholesterinämie Risikofaktoren für Herzinsuffizienz (COWIE et al. [1]; HO et al. [6]).

2.1.4 Morbidität

Wichtig hervorzuheben ist, dass herzinsuffiziente Patienten sehr stark in ihrer Lebensqualität beeinträchtigt sind (HOBBS et al. [7]). Mit dem Fortschreiten der Insuffizienz reduziert sich die Lebensqualität weiter. Interessanterweise korreliert die linksventrikuläre Auswurffraktion bzw. die Pumpfunktion dabei nicht mit dieser. Das konnte durch die CHARM-Studie (Candesartan in Heart failure Assessment of Reduction in Mortality and morbidity) gezeigt werden, bei der die Lebensqualität, die mittels Fragebögen evaluiert wurde, bei Patienten (über 7500) mit erhaltener systolischer Funktion ebenso eingeschränkt war, wie bei Patienten mit deutlich eingeschränkter Pumpfunktion (KULBERTUS et al. [8]). Bei einer weiteren Studie, die die Ergebnisse der SOLVD-Studie (Studies of Left Ventricular Dysfunction) zugrunde gelegt hat, konnte ebenfalls keine Korrelation der Lebensqualität herzinsuffizienter Patienten mit der linksventrikulären Ejektionsfraktion, wohl aber mit der NYHA-Klassifikation, festgestellt werden (GORKIN et al. [9]).

2.1.5 Dilatative Kardiomyopathie (DCM)

Die WHO hat die dilatative Kardiomyopathie durch eine „Dilatation und eingeschränkte Kontraktion des linken Ventrikels oder beider Ventrikel charakterisiert. Sie kann idiopathisch, familiär/genetisch, viral und/oder immunologisch, alkoholisch/toxisch verursacht oder mit einer bekannten kardiovaskulären Erkrankung assoziiert sein, bei der der Grad der myokardialen Dysfunktion nicht durch die abnormale Vor- oder Nachlast oder das Ausmaß des ischämischen Schadens erklärt ist. Die Histologie ist unspezifisch. Die Erkrankung manifestiert sich meist durch eine Herzinsuffizienz, die häufig progressiv verläuft.

Arrhythmien, Thromboembolien und plötzlicher Herztod sind häufig und können zu jedem Zeitpunkt auftreten.“ (RICHARDSON et al. [10]).

Ursachen, die zu einer DCM führen, sind u. a. hypertensive Herzkrankheit, Myokarditis, Speicherkrankheiten (Hämochromatose, Sarkoidose), chronischer Alkoholabusus, neuromuskuläre Erkrankungen. In der Hälfte aller Fälle ist die Ursache nicht zu eruieren (FELKER et al. [11]). Trotz moderner Medikation, die die Prognose bereits verbessert hat, führt die DCM durch Vor- und Rückwärtsversagen noch sehr häufig zur terminalen Herzinsuffizienz. DCM stellt die häufigste Ursache für eine Herztransplantation besonders bei jüngeren Erwachsenen dar (HOSENPUD et al. [12]).

2.1.6 Pathophysiologie

Pathophysiologisch liegt der chronischen Herzinsuffizienz zumeist eine initiale Verminderung der Kontraktilität des Myokards zugrunde. Diese kann durch diffuse oder segmental betonte Kontraktionsausfälle bedingt sein. In dem Zusammenhang wird eine kardiodepressive Beladung mit Sauerstoffradikalen diskutiert. Im weiteren Verlauf werden die klinische Symptomatik und insbesondere die Prognose durch die Entwicklung einer neuroendokrinen Aktivierung bestimmt. Durch die verminderte Pumpleistung des Herzens mit Abnahme des Herzzeitvolumens und des Blutdrucks kommt es über die erhöhte kardiale Wandspannung und die Reizung von Barorezeptoren zur Aktivierung des Sympathikus mit erhöhter Ausschüttung von Adrenalin und Noradrenalin (COHN et al. [13]). Dies führt im Weiteren zur Aktivierung des Renin-Angiotensin-Systems mit erhöhten Plasmakonzentrationen von Angiotensin II und Aldosteron (FRANCIS et al. [14]; SIGURDSSON et al. [15]). Es kommt zur Freisetzung von Vasopressin und zur Aktivierung von Zytokinen und schließlich zu einer Imbalance von Stickstoffmonoxid und freien Sauerstoffradikalen. Dies mündet in eine Tachykardie und Vasokonstriktion sowie eine erhöhte Inotropie und in eine Flüssigkeitsretention, was die Erhöhung von Vor- und Nachlast nach sich zieht.

Im Einzelnen kommt es durch die erhöhte Plasmakonzentration von Katecholaminen zu einer systemischen und renalen Vasokonstriktion. Neben dem positiv inotropen und chronotropen Effekt bewirken die Katecholamine eine gesteigerte renale Natriumreabsorption und aktivieren das Renin-Angiotensin-System (FRANCIS et al. [14]). Dem dadurch gebildeten Aldosteron werden direkte Einflüsse auf Myokard und Gefäße zugesprochen. Die Ausschüttung von Vasopressin führt neben erhöhter Flüssigkeitsretention und

Widerstandserhöhung der Peripherie zu kardialen Remodeling (Umbauprozesse auf genetischer, molekularer, zellulärer und interstitieller Ebene, die sich klinisch als Änderung in Größe, Form, Funktion des Herzens nach einer Schädigung darstellen (COHN et al. [16])), was zu einer weiteren myokardialen Zellschädigung führt.

Diese Kompensationsmechanismen stabilisieren kurzfristig die Myokardfunktion, führen allerdings bei ständiger Aktivierung zu einem Fortschreiten der Herzinsuffizienz. Dies hat wiederum eine erneute Aktivierung zur Folge, ein Circulus vitiosus entsteht. Mit zunehmender Progression nehmen die Belastbarkeit sowie die Lebensqualität weiter ab.

Weiterhin kommt es zur Aktivierung von inflammatorischen Zytokinen, wie TNF- α (Tumornekrosefaktor α) und Il-6 (Interleukin 6), die von insuffizientem Myokard gebildet werden und einen negativ inotropen Effekt haben.

2.1.7 Endotheliale Dysfunktion bei Herzinsuffizienz

Ein weiteres Kennzeichen der Herzinsuffizienz ist die endotheliale Dysfunktion. Diese führt durch eine verminderte endothelzellabhängige Vasodilatation zu einer Erhöhung des peripheren Gefäßwiderstandes mit konsekutiver Minderperfusion des Gewebes. Endotheliale Dysfunktion ist durch die neuroendokrine Aktivierung und insbesondere durch die vermehrte Bereitstellung von Angiotensin II (AT) und dem damit verbundenen oxidativen Stress durch die AT-1-Rezeptor-Aktivierung bedingt. Weiterhin kommt es zur verminderten Bioverfügbarkeit von vasodilatatorisch wirksamen Substanzen, v. a. Prostazyklin und Stickstoffmonoxid (NO), teilweise durch die Downregulation der endothelialen NO-Synthase (eNOS) verursacht. Auf molekularer Ebene ist eine Dysbalance des NO und der reaktiven Sauerstoffradikale von entscheidender Bedeutung. Eine vermehrte Freisetzung freier Radikale führt zur endothelialen Dysfunktion durch die gesteigerte Metabolisation von NO. Die verminderte Vasodilatation und vermehrte Vasokonstriktion führt zur Einschränkung der Koronarperfusion und zur Erhöhung der Nachlast. Die endotheliale Dysfunktion ist ein prognostischer Faktor für Patienten mit Herzinsuffizienz (DREXLER et al. [17,18]; SORESCU et al. [19]). Siehe auch Abbildung 2.

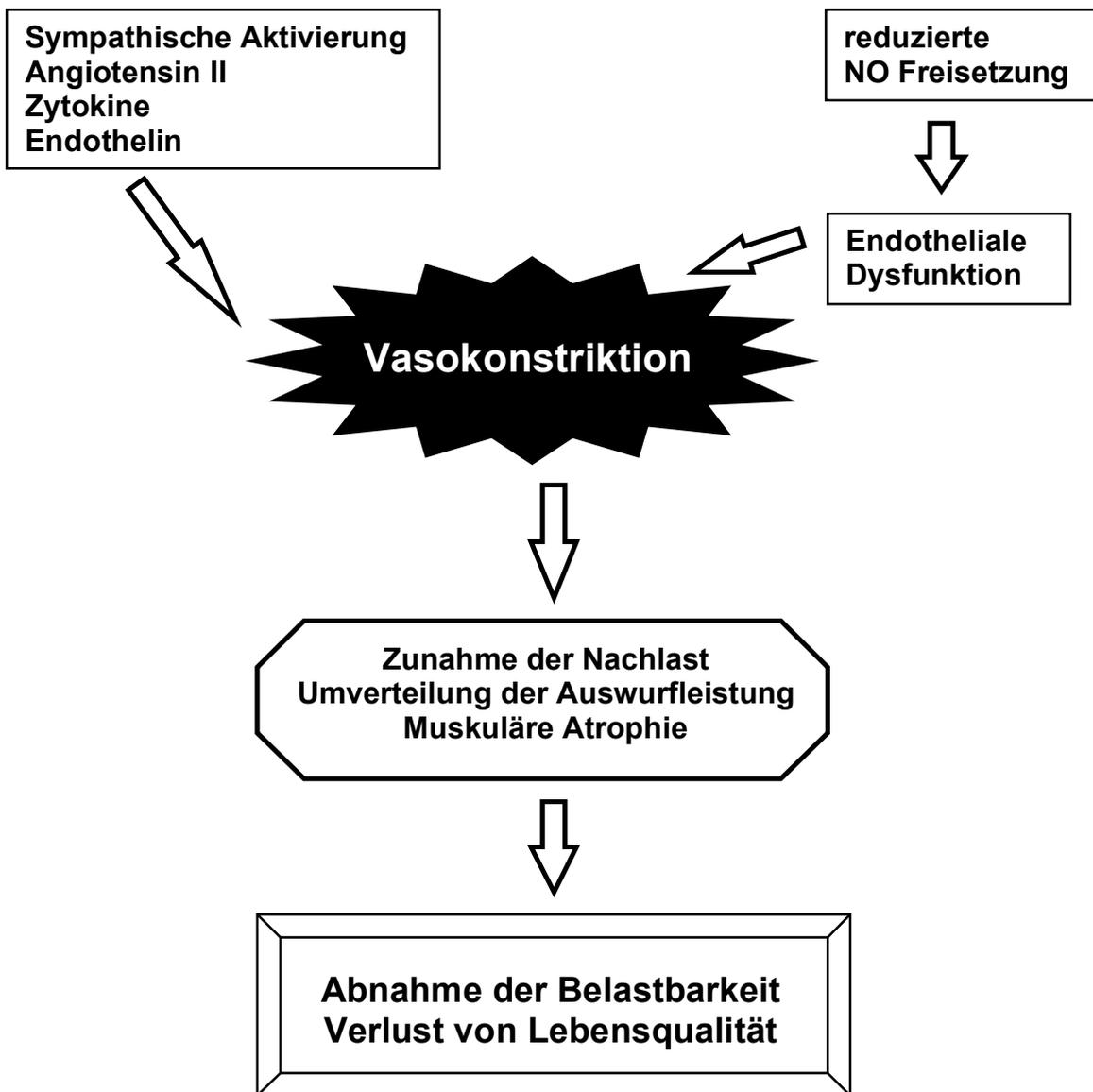


Abbildung 2 – Pathomechanismus der endothelialen Dysfunktion bei Herzinsuffizienz.

2.2 Statine

2.2.1 Definition und Wirkung

Statine sind Hemmstoffe der 3-Hydroxy-3-Methyl-Glutaryl-Coenzym-A-Reduktase. Sie hemmen kompetitiv die Synthese von L-Mevalonsäure. Dies ist der geschwindigkeitsbestimmende Schritt in der Cholesterinbiosynthese. Daraus folgen die Wirkungen der Statine, nämlich die Verminderung der Cholesterinbiosynthese und die Hochregulation der LDL-Rezeptoren (Low density lipoprotein) in der Leber zur Deckung des

Cholesterinbedarfs, was zur deutlichen Abnahme des Plasma-LDL führt (bis zu 40 %) (MA et al. [20]). Siehe Abbildung 3

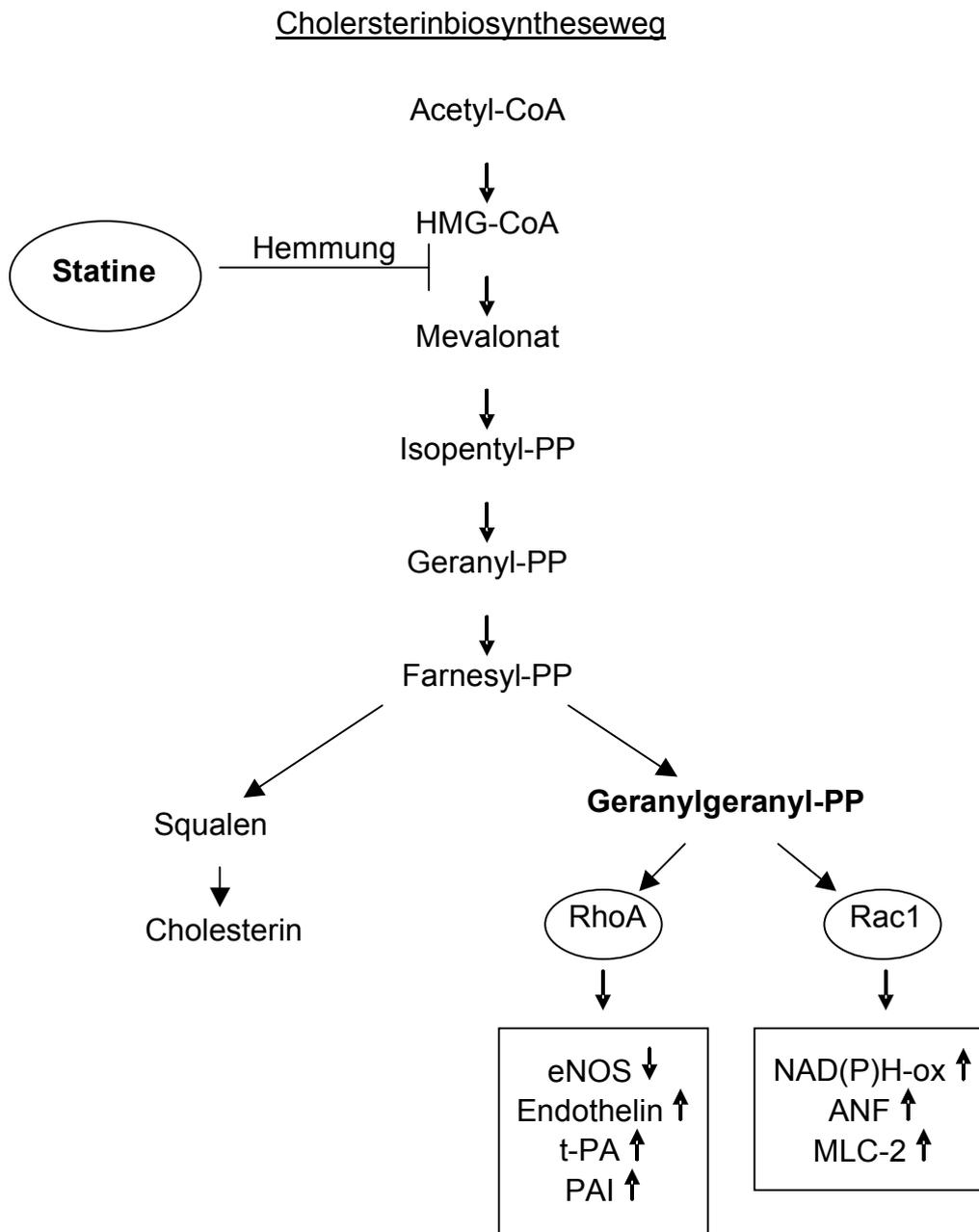


Abbildung 3 – Cholesterinbiosyntheseweg mit Angriffspunkt der Statine (ANF = atrialer natriuretischer Faktor; CoA = Coenzym A; eNOS = endotheliale Stickstoffmonoxid-Synthase; MLC-2 = myosin light chain-2; NAD(P)H-ox = Nikotinamadendenindinukleotid(phosphat)-oxidase; PAI-1 = Plasminogenaktivatorinhibitor; PP = Pyrophosphat; t-PA = tissue-type Plasminogenaktivator).

2.2.2 Mögliche cholesterinunabhängige Effekte von Statinen

Statine bewirken eine Senkung des Cholesterins und des LDL. Dieser Effekt wird als Grund dafür gesehen, dass sich die Prognose von Patienten mit koronarer Herzkrankheit und Hypercholesterinämie verbessert (Sacks et al. [21]).

Experimente an Zellkulturen und Tierversuche weisen darauf hin, dass Statine zusätzlich zu ihrer LDL-Senkung auch cholesterinunabhängige Effekte bewirken können.

Hervorgerufen werden die cholesterinunabhängigen Wirkungen der Statine durch Hemmung der HMG-CoA-Reduktase, was nicht nur zur Verminderung der Cholesterinsynthese führt, sondern auch die reduzierte Bildung von Cholesterinsynthesezwischenprodukten, wie Farnesylpyrophosphat und Geranylgeranylpyrophosphat zur Folge hat (Isoprenylderivate, vgl. Abbildung 3) (GOLDSTEIN et al. [22]).

Diese Zwischenprodukte wiederum sind wichtige Bestandteile der intrazellulären Signaltransduktionskaskade, wo sie als Anhängsel zur Modifikation verschiedener Proteine eine große Rolle spielen (WERNER et al. [23]; JACKSON et al. [24]). Im besonderen Blickpunkt steht die Familie der kleinen GTP-bindenden Proteine, wie Ras, RhoA und Rac, die als Hauptsubstrate der Isoprenylierung durch die Statinwirkung in ihrer inaktiven Form verharren, so dass die Aktivität herabgesetzt ist. Auf Grund dieser Blockierung werden zahlreiche Funktionen dieser Proteine, wie Auswirkung auf Zellteilung und Proliferation von Zellen, die in Versuchen nachgewiesen wurden, beeinflusst (LAUFS et al. [25]; LIAO et al. [26], Huges [27]).

2.2.2.1 Zelluläre Effekte

Im Myokard von Patienten mit DCM oder ICM (ischämische Kardiomyopathie) konnte man eine NAD(P)H-Oxidase (Nikotinamidadenindinukleotid(phosphat)-oxidase) vermittelte Hochregulation von ROS (reaktive oxygene species) mit Rac1-Aktivitätserhöhung nachweisen. Die Rac1-Aktivität ist mit der ROS-Produktion, die ihrerseits durch die NAD(P)H-Oxidase beeinflusst ist, assoziiert. In einer Studie mit DCM oder ICM geschädigtem Myokard konnte gezeigt werden, dass eine Therapie mit oralen HMG-CoA-Reduktasehemmern die Aktivität der Rac1-GTPase vermindert und so auch die Aktivität der Angiotensin-II-induzierte NAD(P)H-Oxidase (MAACK et al. [28]). Eine geringere Aktivität von RhoA in kultivierten Endothelzellen führt dazu, dass die Expression der NO-Synthase gesteigert wird, so dass dem Mechanismus der endothelialen Dysfunktion entgegengewirkt wird. Die Statinwirkung verhindert die Isoprenylierung von RhoA und somit die Aktivierung

(LAUFS et al. [29, 30]). Eine Verminderung der Produktion von Angiotensin-II-induzierten ROS konnte an glatten Muskelzellen aus Rattenaorta gezeigt werden, wenn diese mit Statinen inkubiert wurden. Dieser antioxidative Effekt lässt sich auf die Hemmung der Translokation von Rac1-GTPase vom Zytosol in die Zellmembran (geranylgeranylabhängig) und somit auf die verminderte Aktivierung der NAD(P)H-Oxidase zurückführen (WASSMANN et al. [31]). Des Weiteren haben Statine auf glatte Muskelzellen der Gefäße einen antiproliferativen Effekt. Sie hemmen die nukleäre Wirkung des PDGF (platelet-derived growth factor), verursacht durch das geringere Vorhandensein von Rho und Ras, auf Grund der gesenkten Isoprenolierung und der Störung der Signaltransduktion. Ebenso vermindern sie dadurch die Proliferationstendenz der ebengenannten Zellen (McGUIRE et al. [32]). Statine hemmen weiterhin die Alterung von endothelialen Progenitorzellen und stimulieren zudem deren Proliferation vermittelt durch die Regulation verschiedener Proteine des Zellzyklus (ASSMUS et al. [33]). Es konnte ebenfalls gezeigt werden, dass in einer Kultur mit Rattenkardiomyozyten die Behandlung mit Statinen zu einer verminderten Expression von ANF und MLC-2 führt, gleichfalls Rac1 und RhoA assoziiert. Das Tiermodell erbrachte das gleiche Ergebnis (LAUFS et al. [25]).

2.2.2.2 Tierversuchsmodelle

Versuche an Rattenherzen haben gezeigt, dass bei den Tieren, die mit Statinen behandelt waren, die Reperfusion nach Ischämie verbessert ist und Endothelschäden sowie Schäden des Myokards vermindert sind. Bei höheren Konzentrationen von Statinen war eine signifikante Erhöhung der eNOS mRNA und somit eine erhöhte NO-Konzentration im Vergleich zum unbehandelten Herzen zu verzeichnen. Die Zunahme von eNOS mRNA kommt durch die verlängerte Halbwertszeit zustande, was sich auf die geringere Konzentration von RhoA zurückführen lässt (DI NAPOLI et al. [34]). Die antioxidative Wirkung der Statine auf glatte Muskelzellen aus der Aorta von hypertensiven Ratten konnte auch in vivo nachgewiesen werden. Die Downregulation von ROS wird durch den hemmenden Einfluss der Statine auf die Rac-abhängige NAD(P)H-Oxidase reduziert (WASSMANN et al. [31]). Ebenso kann bei hypertensiven Ratten eine niedrigere Genexpression des AT-1-Rezeptors unter Statintherapie festgestellt werden, wodurch der vasokonstriktorische Einfluss des Angiotensin II (WASSMANN et al. [35, 36]) und die Freisetzung reaktiver Sauerstoffspezies, die durch die Aktivierung des Rezeptors verursacht wird (NICKENIG et al. [37]; GRIENDLING et al. [38]), verringert wird.

2.2.2.3 Klinische Studien

Bei ausgeprägter Herzinsuffizienz, Atherosklerose und akutem Koronarsyndrom können in Makrophagen und Monozyten proinflammatorische Zytokine (IL-1b, IL-6, TNF- α) in erhöhter Konzentration nachgewiesen werden. In einem Versuch mit Patienten konnte eine direkte, downregulierende Wirkung von Statinen auf deren Expression nachgewiesen werden (PAHAN et al. [39]; FERRO et al. [40]). In einem Versuch mit Patienten mit stabiler Angina pectoris kam es zur Verbesserung der koronaren Endothelfunktion innerhalb von 24 Stunden nach Einmalgabe eines HMG-CoA-Reduktasehemmers ohne Auswirkung auf den Cholesterinspiegel (WASSMANN et al. [41]). In einer placebokontrollierten Patientenstudie konnten weiterhin Hinweise darauf gefunden werden, dass es unter Statintherapie nicht nur zu einer Reduktion des LDL-Spiegels kommt, sondern auch zu einer Herabregulation der Plasmakonzentrationen von Troponin T, hochsensitivem CRP (c-reaktives Protein), Plasminogen Aktivator Inhibitor und TNF- α . Es konnte ebenfalls gezeigt werden, dass sich die Lebensqualität in der Statingruppe verbesserte (LAUFS et al. [42]). Zusätzlich konnte in einer weiteren Studie eine signifikante Steigerung der Belastbarkeit und eine Verbesserung der NYHA-Klasse sowie eine erhöhte Ejektionsfraktion verzeichnet werden (NODE et al. [43]).

2.2.2.4 Retrospektive Subgruppenanalysen

In retrospektiven Subgruppenanalysen zeichnen sich die positiven Wirkungen von Statinen auf Patienten mit Herzinsuffizienz ab (WOSCOPS-GROUP [44]; 4S-STUDY-GROUP [45]; KJEKSHUS et al. [46]). So konnte zum Beispiel in der 4S Studie gezeigt werden, dass Patienten in der Gruppe mit Statintherapie nach Myokardinfarkt oder Angina pectoris Beschwerden signifikant weniger eine Herzinsuffizienz entwickelten als diejenigen aus der mit Placebo behandelten Gruppe. Weiterhin wurde eine Reduktion der Mortalität festgestellt. Der positive Effekt von Simvastatin auf die Inzidenz und Mortalität der Herzinsuffizienz in der Studienpopulation der 4S-Studie ist dargestellt (4S-STUDY-GROUP [45]). Siehe hierzu Abbildung 4 und 5.

Die OP-TIMAAL-Studie (Optimal Therapy In Myocardial Infarction with the Angiotensin II Antagonist Lorsartan) zeigte, dass unter Statintherapie zusammen mit β -Blocker- und AT II-Antagonist-Gabe die Überlebenszeit nach Myokardinfarkt verlängert war und dass sich weniger Herzinsuffizienzen ausbildeten (HOGNESTAD et al. [47]).

Aus diesen Beobachtungen ergibt sich die Frage, ob Patienten mit dilatativer Kardiomyopathie von einer Behandlung mit Statinen profitieren können.

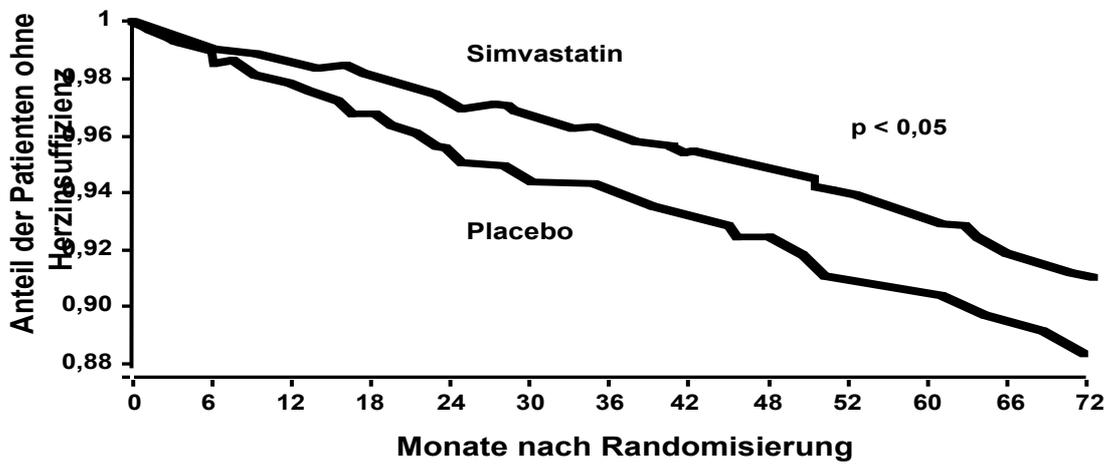


Abbildung 4 – Retrospektive Analyse der 4S-Studie. Effekt von Simvastatin auf die Inzidenz der Herzinsuffizienz

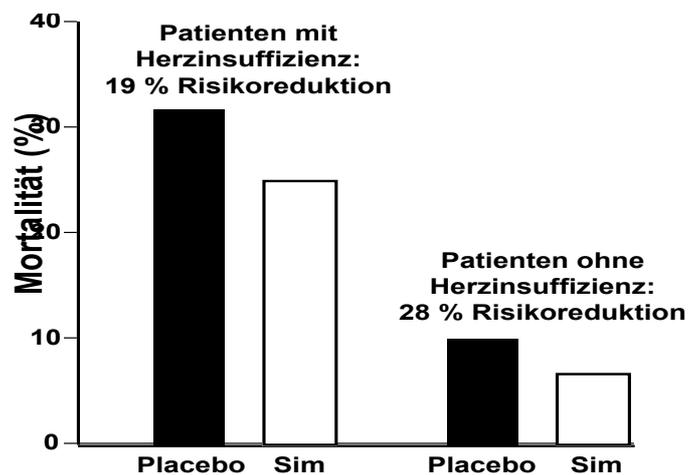


Abbildung 5 – Retrospektive Analyse der 4S-Studie. Effekt von Simvastatin auf die Mortalität der Herzinsuffizienz

2.3 Fragestellung

1. Führt die Statinbehandlung von herzinsuffizienten Patienten mit dilatativer Kardiomyopathie zu einer Verbesserung der Hämodynamik?
2. Kommt es unter der Statintherapie bei Patienten mit dilatativer Kardiomyopathie zu einer Steigerung der Leistungsfähigkeit?
3. Kann eine Verbesserung der Lebensqualität von herzinsuffizienten Patienten unter Statingabe beobachtet werden?

3. Material und Methoden

3.1 Beobachtungsgut

3.1.1 Prüfplan

Um diese Hypothesen zu überprüfen, wurde eine prospektive, randomisierte, Placebo-kontrollierte, doppelblinde, monozentrische Studie durchgeführt. Es wurden herzinsuffiziente Patienten (NYHA II-IV) für 6 Monate mit 80 mg Fluvastatin pro Tag oder mit Placebo behandelt. Sowohl Placebo als auch Verum wurden von der Firma Novartis zur Verfügung gestellt. Zu Beginn und nach 6 Monaten wurde die Hämodynamik durch eine Rechtsherzkatheteruntersuchung quantifiziert. Es wurden Herzzeitvolumen, pulmonal-kapillärer Druck und die Drucke im Pulmonalkreislauf gemessen. Zweimal erfolgten eine Spiroergometrie zur Bestimmung der Belastbarkeit sowie eine Radionuklidventrikulographie, mit der eine Aussage über die linksventrikuläre Funktion gemacht werden konnte, ebenfalls am Anfang und nach 6 Monaten. Gesamt-Cholesterin, HDL (high density lipoprotein), LDL und Triglyceride im Plasma wurden bestimmt, um eine Fettstoffwechselstörung auszuschließen. Da im Zusammenhang mit Statingabe Nebenwirkungen wie Rhabdomyolyse beschrieben worden sind, wurde bei den Patienten neben anderen Serumparametern gezielt Muskel- und Leberenzyme sowie Nierenretentionsparameter bestimmt. Dies erfolgte zu Beginn, nach drei Monaten und am Ende nach 6 Monaten Versuchslaufzeit. Um die klinische Beschwerdesymptomatik und die Lebensqualität der Patienten zu evaluieren, wurde ein Patientenfragenbogen beantwortet als auch ein standardisierter 6-Minuten-Gehtest durchgeführt.

3.1.2 Patientenkollektiv

In die Studie wurden männliche und weibliche Patienten zwischen 25 und 80 Jahren mit Herzinsuffizienz im klinischen Stadium NYHA II-IV und einer eingeschränkten linksventrikulären Funktion (LV-EF < 60 %) eingeschlossen. Bei allen Patienten wurde angiographisch das Bestehen einer koronaren Herzkrankheit ausgeschlossen und die Diagnose dilatative Kardiomyopathie gestellt. Weiterhin wurden bei den Patienten ein stabiler Diuretika-Bedarf und eine stabile Standard-Therapie mit ACE-Hemmern und β -Blockern vorausgesetzt.

Ausschlusskriterien waren:

- Akute Verschlechterung der Herzinsuffizienz
- Diabetes mellitus
- Serum-Kreatinin > 2 mg/dl
- Leberinsuffizienz
- Fettstoffwechselstörung und bestehende Behandlung mit HMG-CoA-Reduktase-Hemmern
- Schwangerschaft
- Myopathie
- Behandlung mit Erythromycin, Itraconazol oder Cyclosporin-A
- Psychiatrisch behandelte Patienten, Alkoholiker, Suchtkranke

Vor Einschluss in das Studienkollektiv wurden die Patienten über alle Untersuchungen sowie deren Ablauf und Risiken aufgeklärt. Weiterhin wurden etwaige Unverträglichkeiten und Nebenwirkungen der Studienmedikation besprochen. Die Patienten wurden ebenfalls darauf hingewiesen, dass die Studie offiziell bei der Ethikkommission des Saarlandes angemeldet und von dieser genehmigt worden war, dass für die Dauer der Studie ein Versicherungsschutz besteht und dass alle personenbezogenen Daten dem Datenschutz unterliegen.

3.1.3 Studienprotokoll

Erstuntersuchung:

Vor Beginn der Studie wurden alle oben aufgezeigten Untersuchungen durchgeführt. Die Patienten wurden morgens nüchtern unter der weiteren Einnahme der häuslichen Medikation einbestellt. Als erstes erfolgte eine Blutentnahme aus einer peripheren Vene zur Bestimmung der Elektrolyte, der Nierenretentionswerte, der Leberenzyme, der CK (Kreatinkinase) und CK-MB (Kreatinkinase-Herztyp), Lipidprofil und eines kleinen Blutbildes. Danach wurde die Hämodynamik durch eine Rechtsherzkatheteruntersuchung und eine Radionuklidventrikulographie quantifiziert. Eine Aussage über die Belastbarkeit wurde durch die Spiroergometrie sowie den 6-Minuten-Gehtest erzielt. Als letztes wurde der Lebensqualitätsfragebogen vom Patient beantwortet. Nach Abschluss dieser Diagnostik erhielten die Patienten die Medikation (Fluvastatin oder Placebo), mit deren Einnahme am gleichen Abend begonnen wurde.

Zwischenuntersuchung:

Nach drei Monaten fand die Kontrolluntersuchung statt, zu der die Patienten ebenfalls nüchtern erscheinen sollten. Es erfolgte eine Blutentnahme zur Bestimmung der oben genannten Laborparameter. Besonderes Augenmerk wurde auf die Nierenretentions- und Leberparameter sowie auf CK und CK-MB gelegt und auf mögliche Beschwerden, die in Zusammenhang mit der eventuellen Statin-Gabe stehen können, wie beispielsweise Muskelschmerzen. Zusätzlich wurde der 6-Minuten-Gehtest durchgeführt und der Fragebogen beantwortet.

Abschlussuntersuchung:

Nach drei weiteren Monaten, also 6 Monate nach Beginn der Einnahme der Studienmedikation, fand die letzte Untersuchung statt, die dem Procedere der ersten Untersuchung entsprach.

3.2 Patientenuntersuchung

3.2.1 Blutentnahme

Nach einer zwölfstündigen Nahrungs- und Alkoholkarenz wurde dem Patient Blut aus einer peripheren Vene entnommen. Die Blutentnahme erfolgte mit Hilfe eines Venofixes 0,8 x 20 mm der Firma Braun (Melsungen, BRD, REF 4048083) und eines Multiadapters der Firma Sarstedt (Nümbrecht, BRD, REF 14.1205). Zur Bestimmung der Laborparameter im Labor der Medizinischen Klinik der Universitätskliniken Homburg/Saar wurden Monovetten der Firma Sarstedt (Nümbrecht, BRD) verwendet und zwar Lithium-Heparin-Gel 4,7 ml, orange, REF 03.1631 und EDTA 2,7 ml KE, rot, REF 05.1167.

3.2.2 Radionuklidventrikulographie (RNV)

Die Radionuklidventrikulographie (Herzbinnenraumszintigraphie) wurde zur Bestimmung der linksventrikulären Ejektionsfraktion durchgeführt.

Allgemeines Untersuchungsprinzip:

Bei dieser Untersuchung werden patienteneigene Erythrozyten mit metastabilem Technetium^{99m} (^{99m}Tc) radioaktiv markiert. Anschließend werden EKG-synchronisiert szintigraphische Aufnahmen erstellt. In der vorliegenden Studie wurde eine Äquilibrium-RNV durchgeführt (Registrierung der Radioaktivität nach Verteilung der markierten Erythrozyten im Blut). Über mehrere hundert Herzzyklen wurden Zählraten herzphasengerecht in einer Bildsequenz gesammelt und als schlagendes Herz in einem einzigen repräsentativen Zyklus dargestellt. Die RNV ist eine anerkannte Methode zur objektiven und quantitativen Beurteilung der linksventrikulären Funktion, die in der Diagnostik seit vielen Jahren einen festen Platz hat und zur Therapiekontrolle bei herzinsuffizienten Patienten eingesetzt wird (STANDKE et al. [48]; ZARET und WACKERS, [49]; SAURBIER et al. [50]; MORITA und TAMAKI [51]). Ihr Vorteil besteht zum einen aus der Tatsache, dass sie eine nicht invasive Untersuchung darstellt, zum anderen zeichnet sie sich durch eine hohe Reproduzierbarkeit aus, was sie vor allem von der Echokardiographie abhebt, deren Ergebnisse sehr untersucherabhängig sind (McKILLOP et al. [52]; DARASZ et al. [53]). Im Vergleich zu anderen Untersuchungstechniken sind die Ergebnisse, die mit Hilfe der Ventrikulographie erzielt werden, außerdem sehr genau, was einen weiteren Grund dafür liefert, diese Methode zu verwenden (BELLENGER et al. [54]).

Durchführung der Untersuchung:

Vor der Radionuklidventrikulographie ist von Seiten des Patienten keine besondere Vorbereitung notwendig, die Medikation kann bestehen bleiben. Um die notwendige Bindung der Erythrozyten des Patienten mit dem ^{99m}Tc zu ermöglichen, wird dem Patienten eine gewichtsadaptierte Dosis (0,03 ml/kg Körpergewicht) an zinn- und medronathaltige Kochsalzlösung injiziert (4,0 mg Zinnfluorid und 6,8 mg Natriummedronat in pulverisierter Form in 6,0 ml isotoner Kochsalzlösung (Amerscan Stannous Agent: Kit for the preparation of stannous medronate used for the labelling of red blood cells with technetium-99m; Code N. 106; Amersham Healthcare, Nycomed Amersham plc, Amersham Place, Little Chalfont, Buckinghamshire, UK)). Das 20 Minuten später intravenös verabreichte ^{99m}Technetium-Pertechnetat wird reduziert in den Erythrozyten an das Globin gebunden. Nachdem sich die markierten Erythrozyten gleich verteilt haben, wird die an ein Computersystem angeschlossene Gammakamera (Elscint Kleinfeld-Gamma-Kamera Apex 210-M mit Polymator ESC-2; Elscint Ltd., Tel Aviv, Israel) über dem liegenden Patienten so positioniert, dass es zur optimalen Trennung des Blutpools des rechten und linken Ventrikels kommt

(Winkel von 30° bis 50° von links seitlich). Nach Ablauf der Untersuchung wird die linksventrikuläre Ejektionsfraktion durch das Computerprogramm errechnet. Die „regions of interest“ wurden manuell gelegt und die LV-EF [%] folgendermaßen bestimmt:

$$LV-EF = 100 \times (EDV - ESV) / EDV$$

(EDV: enddiastolisches Volumen, ESV: endsystolisches Volumen)

Die Patientenvorbereitung und Durchführung der Untersuchung sowie die Auswertung der Ergebnisse erfolgte durch einen Mitarbeiter der Klinik für Nuklearmedizin der Universitätskliniken des Saarlandes und in Übereinstimmung mit den Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Nuklearmedizin (DGN) für die Äquilibrium-Radionuklidventrikulographie (in Anlehnung an WITTRY et al. [55]).

Als Beispiel für eine Radionuklidventrikulographie dient Abbildung 6.

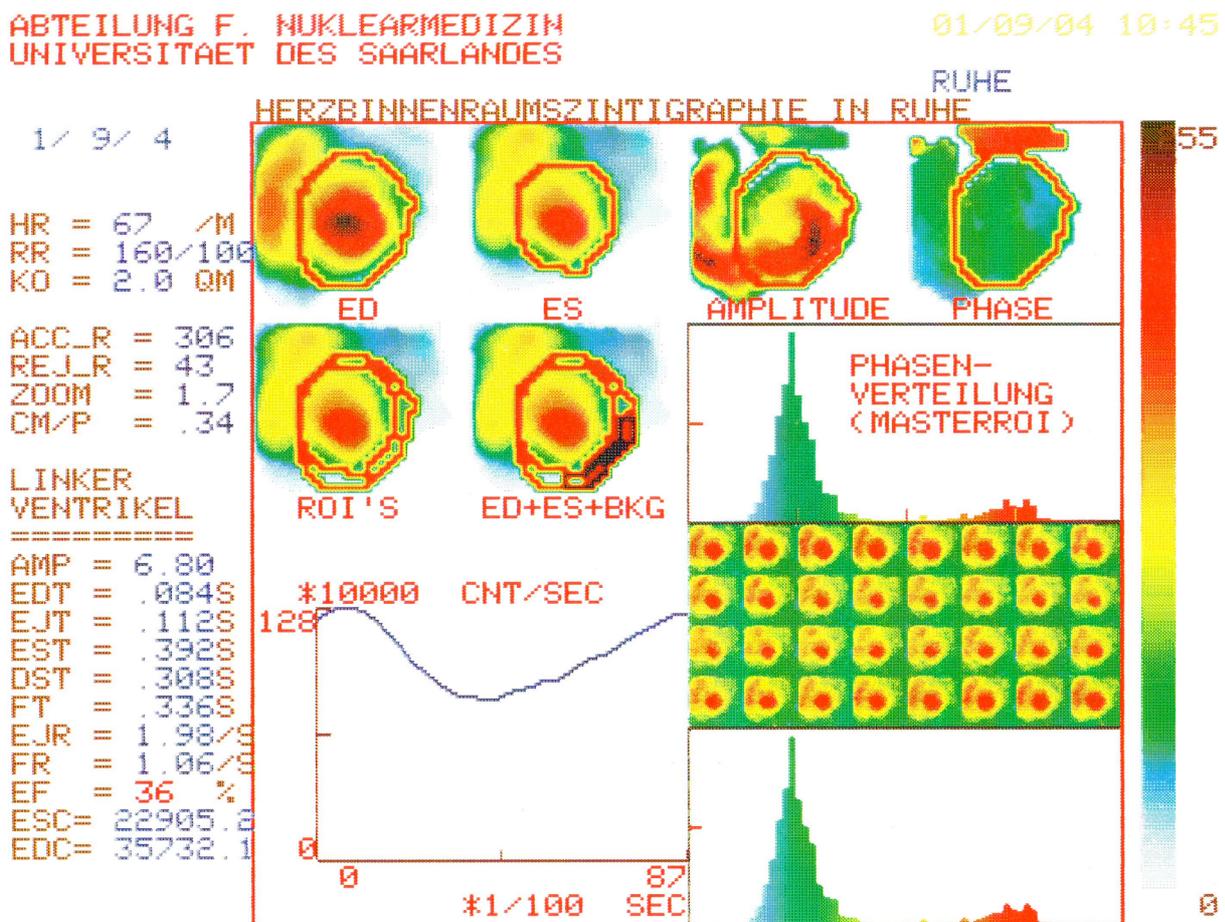


Abbildung 6 – Radionuklidventrikulographie. Ausdruck einer RNV bei einem Probanden

3.2.3 Rechtsherzkatheteruntersuchung

Vor Beginn der Medikamenteneinnahme und am Ende der Studie wurde eine Untersuchung mittels Rechtsherzkatheter (Swan-Ganz-Katheter) durchgeführt, um weitere Größen der Hämodynamik zu bestimmen. Besonderes Augenmerk wurde dabei auf das Herzzeitvolumen (HZV) gelegt.

Allgemeines Untersuchungsprinzip:

Die Rechtsherzkatheteruntersuchung erlaubt uns eine Aussage über HZV und damit über die Funktion des rechten Ventrikels und indirekt über die linksventrikuläre Funktion zu machen. Hierzu wird ein Katheter transkutan über eine periphere Vene in die Pulmonalarterie vorgeschoben. Auf dem Weg dorthin werden verschiedene Druckwerte gemessen: im rechten Vorhof, im rechten Ventrikel und in der Pulmonalarterie. Weiterhin wird der pulmonalkapilläre Verschlussdruck (Wedge-Druck) bestimmt, der auf Grund der Klappenlosigkeit des Pulmonalsystems als Annäherung des linksventrikulären enddiastolischen Druckes gilt und somit ein Parameter für die Vorlast des linken Herzens ist. Da die Druckmessungen atemabhängig variieren, werden sie endexpiratorisch durchgeführt. Zur Bestimmung des HZV wird die Thermodilutionsmethode angewandt, bei der 10 ml einer kalten (ca. 0°C), isotonischen Kochsalzlösung als Kälteindikator über den Katheter möglichst schnell zentralvenös injiziert werden. In der Folge kommt es stromabwärts zu einer Temperaturänderung, die von einem Temperaturfühler an der Spitze des Katheters registriert wird. Das HZV verhält sich umgekehrt proportional zum Temperaturabfall.

Seit der Etablierung des Rechtsherzkatheters durch H. J. C. Swan und W. Ganz Anfang der Neunzehnhundertsiebziger Jahre ist der Rechtsherzkatheter ein wichtiges und unverzichtbares Instrument in der Diagnostik von Störungen der Herzleistung, wie z. B. bei Kardiomyopathien (SWAN et al. [56]; GANZ et al. [57, 58]). Die Häufigkeit der Komplikationen beläuft sich auf ca. 0,05%, wovon wiederum fast 86% lokale Komplikationen, wie Hämatome und lokale Phlebitiden darstellen, die nicht therapiebedürftig sind (BUCHWALSKY [59]). In unserem Fall wurde der Katheter nach Abschluss der Untersuchung (ca. 30 Minuten) entfernt, so dass mit schwereren Komplikationen nicht zu rechnen war und auch keine eingetreten sind.

Durchführung der Untersuchung:

Es wurden folgende Materialien verwendet:

- Avant plus Introducer: 8 F (2,7 mm), 11 cm, 0,39 inch, Firma Cordis, Johnson & Johnson Company, Cordis Corporation, Miami, FL, USA
- Swan Ganz Thermodilution Catheter : Durchmesser 7 F, Länge 110 cm, Baxter Healthcare Corporation, Baxter Deutschland, Unterschleißheim
- CO-Set and Closed Injectate Delivery System For Cold Injectate, Baxter Healthcare Corporation, Irvine, CA, USA
- Lidoject sine 2 % Ampulle, Hexal AG, Holzkirchen, BRD

Es waren keine Vorbereitungen von Seiten des Patienten nötig, die Medikation konnte normal eingenommen werden. Zunächst wird der Bereich der Punktionsstelle (Vena basilica des rechten oder linken Arms) dreimalig mit einem alkoholischen Desinfektionsmittel desinfiziert und anschließend steril abgedeckt. Der Untersucher trägt sterile Handschuhe. Nach Ablauf der vorgeschriebenen Einwirkzeit wird eine Quaddel mit Lokalanästhetikum mit einer 25 G Nadel gesetzt, die Punktion erfolgt mit einer 22 G Punktionsnadel, über die in der Folge der flexible Führungsdraht mit J-Spitze in die Vene eingeführt. Daraufhin wird die Einstichstelle mit einem Einmalskalpell auf ca. 0,5 cm erweitert. Nach Entfernung der Punktionsnadel wird das Dilatatorset über den Führungsdraht vorgeschoben. Der Dilatator und der Führungsdraht werden nun gezogen, so dass nur noch die Schleuse als Führung für den Katheter in der Vene zurückbleibt. Nachdem der Katheter mit isotonischer Kochsalzlösung gespült und der Ballon auf Dichtigkeit überprüft worden ist, wird der Katheter unter ständiger Druckkurvenkontrolle am Monitor vorgeschoben. Das charakteristische Aussehen der Druckkurven erlaubt die genaue Lokalisation der Katheterspitze.

Der Druckwandler mit dem Verstärker wird mit dem distalen Katheterlumen verbunden und die genaue Kalibrierung des Umwandlers mit Nullabgleich wird durchgeführt. Die Messvorrichtung wird so ausgerichtet, dass sie sich auf Höhe des rechten Vorhofs befindet. Nach der Kalibrierung wird der Ballon abblasen und der Katheter wird unter ständiger Druckmessung über die Pulmonalarterie bis in einen kleineren Pulmonalarterienast vorgeschoben, wo der pulmonalkapilläre Verschlussdruck gemessen werden kann. Nach Entblocken des Ballons wird der Katheter in Pulmonalisposition belassen und der zweite Teil der Untersuchung, die Bestimmung des HZV mittels Thermodilution, beginnt. Es folgt die schnelle Injektion von 10 ml isotonischer Kochsalzlösung, deren Temperatur annähernd 0°C beträgt, in den rechten Ventrikel nahe der Einmündung der Vena cava superior. Der

Temperaturfühler am Ende des Katheters in der Pulmonalarterie misst die Temperaturänderung. Das HZV wird dann von einem Computer nach der Formel von Stewart-Hamilton wie folgt errechnet:

$$\text{HZV} = (V_i \times [T_b - T_i] \times S_i C_i \times 60 \times K) / (S_b C_b \times \int_{[0 \text{ bis } \infty]} \Delta T_b(t) dt)$$

HZV: Herzzeitvolumen

C: spezifische Temperatur

V_i: Volumen der injizierten Flüssigkeit

i: Injektat

T: Temperatur

b: Blut

S: spezifische Schwere

K: Korrekturfaktor für Temperaturabfall bis zum Messfühler

(nach HAMILTON et al.; 1948)

Die Messung wird sechsmalig durchgeführt und gemittelt.

3.2.4 Spiroergometrie

Mit der Spiroergometrie, einer nicht invasiven Messmethode, wurde die körperliche Leistungsfähigkeit zu Beginn und am Ende der Studie bestimmt.

Allgemeines Untersuchungsprinzip:

Die Spiroergometrie erlaubt die direkte Messung der Atemgase während einer aufsteigenden Belastung. So kann sowohl die Graduierung des Schweregrades einer funktionellen Beeinträchtigung als auch die Objektivierung der Auswirkung therapeutischer Interventionen auf die körperliche Leistungsfähigkeit erfolgen. Daneben kann die Progression einer Erkrankung, die die Leistungsfähigkeit beeinflusst, objektiv überwacht werden (WONISCH et al. [60]).

Die maximale Sauerstoffaufnahme (VO_2max [ml/min/kg]), die mit Hilfe der Spiroergometrie bestimmt wird, dient als probates Mittel den Leistungszustand des Patientenkollektivs abzuschätzen (FLEG et al. [61]; FLETCHER et al. [62]). Eine reduzierte VO_2max von weniger als 21 ml/min/kg geht sowohl bei Gesunden als auch bei Patienten mit Herzinsuffizienz oder KHK mit einer erhöhten Mortalität einher (MORRIS et al. [63]). Weiterhin kann die Spiroergometrie zur Differenzierung kardialer und pulmonaler Limitation bei belastungsinduzierter Dyspnoe angewendet werden (GIBBONS et al. [64]). Die kardiale Dyspnoe entsteht auf Grund einer geringen kardialen Reserve. Das heißt, die Einschränkung der maximalen Sauerstoffaufnahme und der ventilatorischen Schwelle ist durch einen

inadäquaten Sauerstofftransport in die Peripherie bedingt, die ventilatorische Reserve ist normal (REUTER et al. [65]).

Da die körperliche Leistungsfähigkeit nur mäßig mit Ruheparametern der ventrikulären Funktion korreliert (ITOH et al. [66]; FRANCIOSA et al. [67]) und auch nur ein mäßiger Zusammenhang des subjektiven Empfindens im Sinne der NYHA-Klassifikation und objektiven Parametern des Schweregrades der Erkrankung sowie der Prognose bestehen (REMME et al. [68]), zählt die direkte Messung der VO_2 max mittels Spiroergometrie zur etablierten Standarduntersuchung bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz (COHEN-SOLAL et al. [69, 70]; McELROY et al. [71]).

Durchführung der Untersuchung:

Der Patient wird auf einem speziellen Fahrrad einer kontinuierlichen Belastung ausgesetzt. Die Schwere der Belastung wird dabei durch ein computergesteuertes Rampenprogramm erhöht, in dieser Studie um 15 Watt/Minute. Zur begleitenden Messung der Atemgase atmet der Patient, dessen Nasenatmung durch eine Klammer verhindert wird, durch ein Mundstück, das über eine Messsonde mit der Raumluft verbunden ist. Mit diesem Messsystem werden Parameter wie Atemzugvolumen und Atemminutenvolumen bestimmt, weiterhin können die Sauerstoffaufnahme und die Kohlendioxidabgabe ermittelt werden. Aus diesen Größen kann neben anderen Werten die maximale Sauerstoffaufnahme berechnet werden. Als Sicherheitsmaßnahme werden zudem das EKG, die Herzfrequenz und der Blutdruck durch den Untersucher ununterbrochen kontrolliert. Die Dauer der Untersuchung beträgt meist nur zehn Minuten, woran sich eine zehnminütige Nachbetrachtung anschließt. Nach Abschluss der Untersuchung werden alle Daten in einem Computer zusammengeführt und ausgewertet.

Die wichtigsten Ergebnisse über die Leistungsfähigkeit von Herz und Lunge werden später wiedergegeben.

3.2.5 6-Minuten-Gehtest

Der 6 Minuten Gehtest lässt zusätzliche Aussagen über die Leistungsfähigkeit der Patienten zu. Er wurde an jedem der drei Untersuchungstermine durchgeführt.

Allgemeines Untersuchungsprinzip:

Der 6-Minuten-Gehtest ist ein etablierter Belastungstest, der besonders kostengünstig und ohne besondere technische Hilfsmittel durchgeführt werden kann. Dabei korreliert die Gehstrecke mit der maximalen Sauerstoffaufnahme, die ergometrisch ermittelt werden kann. Gerade bei Patienten mit fortgeschrittener Herzinsuffizienz, die auf Grund ihrer Verfassung nicht in der Lage sind z. B. die Belastung bei einer Spiroergometrie durchzuhalten, ist der 6-Minuten-Gehtest eine gute Alternative zur Bestimmung der körperlichen Belastbarkeit (ZUGCK et al. [72]; GUYATT et al. [73]). Weiterhin ermöglicht das Ergebnis des Tests eine Aussage über Mortalität und Morbidität bei Patienten mit linksventrikulärer Dysfunktion zu machen (BITTNER et al. [74]; CAHALIN et al. [75]). Zusätzlich zur Gehstrecke wird auch mit Hilfe der Borg-Skala das Anstrengungsempfinden bzw. in unserem Fall die „Atemlosigkeit“ bestimmt, sowohl vor als auch nach dem Test. Hierbei wird eine Skala von 6 bis 20 verwendet, wobei 6 „überhaupt nicht anstrengend“ und 20 „maximale Anstrengung“ bedeutet. Die Borg-Skala ist eine Schätz-Skala, deren Schätzungen linear mit der Leistung ansteigen und mit der Herzfrequenz korrelieren, es ist möglich eine Aussage über die Leistungsfähigkeit und gerade bei herzinsuffizienten Patienten auch über Lebensqualität zu machen (BORG [76, 77]).

Durchführung der Untersuchung:

Der 6-Minuten-Gehtest wurde nach einer viertelstündigen Ruhepause unter standardisierten Bedingungen durchgeführt. Vor Beginn des Gehtests wurden Herz- und Atemfrequenz sowie der Blutdruck in Ruhe bestimmt. Die Patienten wurden aufgefordert ihr Anstrengungsempfinden (anhand der empfundenen Atemlosigkeit) mittels Borg-Skala anzugeben. Danach wurde die Versuchsdurchführung noch einmal mit den Patienten durchgesprochen und darauf hingewiesen, dass sie versuchen sollen, soweit es möglich ist, für den Zeitraum der Versuchsdauer zügig zu gehen und eine möglichst große Strecke zurück zu legen. Im Falle von Erschöpfung, Dyspnoe oder Schmerzen durften die Patienten jederzeit das Tempo reduzieren oder eine Pause einlegen. Sobald es ihr Zustand innerhalb des sechsminütigen Tests wieder zugelassen hat, sollten sie weitergehen. Der Gehtest wurde immer auf demselben, ebenen, geraden Flur (Länge 30 m) und stets mit demselben Untersucher durchgeführt. Unmittelbar nach der sechsminütigen Belastung wurden erneut Herz- und Atemfrequenz und der Blutdruck bestimmt, außerdem sollten die Patienten ihre Anstrengung ein zweites Mal in mit Hilfe der Borg-Skala angeben. Die Durchführung des Gehtests entsprach den publizierten Standardkriterien (GUYATT et al. [73]).

3.2.6 Lebensqualitätsfragebogen

Der Fragebogen zur Lebensqualität wurde an den drei Untersuchungsterminen von den Patienten beantwortet.

Allgemeines Untersuchungsprinzip:

Die beiden Hauptziele bei der Therapie von Patienten mit Herzinsuffizienz bestehen einerseits darin, das Fortschreiten der Erkrankung zu verlangsamen, andererseits in der Verbesserung der Lebensqualität. Inwieweit letzteres erreicht wurde, lässt sich am besten mit Hilfe von standardisierten Fragebögen klären; besonders bewährte sich hierbei in den letzten Jahren der Minnesota Living With Heart Failure Questionnaire, der 1986 an der University of Minnesota von Jay Cohn und Thomas Rector entwickelt, zum Patent angemeldet und seitdem in zahlreichen klinischen Studien eingesetzt wurde (RECTOR und COHN [78]; PACKER et al. [79]; COHN et al. [80]). Um den Einsatz im deutschsprachigen Raum zu erleichtern, entwickelte Quittan et al. im Jahre 2001 einen Fragebogen in deutscher Sprache, der sich sehr eng an das englischsprachige Original hält, und dessen Zuverlässigkeit und Gültigkeit in einer anerkannten Studie nachgewiesen wurde, so dass dieser für den Einsatz kommender klinischer Studien empfohlen wurde (QUITTAN et al. [81]).

Der in dieser Studie verwendete Fragebogen gliedert sich in den ursprünglichen Minnesota Living With Heart Failure Questionnaire, übersetzt in die deutsche Sprache, und weiteren Fragen, mit deren Hilfe ein genaueres Profil der Lebensqualität erstellt werden kann; hierbei werden die Bereiche tägliche Aktivitäten, Wohlbefinden, soziale Aktivitäten und Beruf näher betrachtet.

Zu jeder der 55 Fragen gibt es 4 bis 6 Antwortmöglichkeiten, die jeweils mit maximal 4, 5 oder 6 Punkten bewertet werden, so dass sich eine maximal mögliche Punktzahl von 270 ergibt. Dabei korrelieren Punktzahlen und Lebensqualität positiv miteinander.

Durchführung des Tests:

Der Fragebogen wurde bei jedem Termin von Patient in Gegenwart des Untersuchers beantwortet, wodurch etwaige Unklarheiten sofort beseitigt werden konnten.

3.3 Auswertung und Statistik

Die gewonnenen Daten wurden mit Hilfe der Programme SPSS® for Windows und ONEWAY ANOVA ausgewertet. Als Signifikanzniveau wurde ein Wert $p \leq 0,05$ angenommen. Die Ergebnisse sind als Mittelwerte \pm SEM ($= (\text{Varianz}/\text{Anzahl der Werte})^{1/2}$) anzusehen.

Die klinische Studie wurde von der Ethikkommission des Saarlandes begutachtet und zugelassen.

4. Ergebnisse

4.1 Untersuchungen am Patientenkollektiv

Eingeschlossen wurden 28 Patienten. 15 Patienten haben 80 mg Fluvastatin per os und 13 ein Placebo eingenommen. Die Untersuchungen verliefen komplikationslos. Nebenwirkungen der Studienmedikation sind nicht aufgetreten.

Die spiroergometrisch gemessene Belastbarkeit wurde bei 20 Patienten bestimmt, da bei den übrigen schon im Vorhinein arthritische Beschwerden oder eine andere Schmerzsymptomatik vorlagen. Betroffen waren 5 Patienten der Verumgruppe und 3 Patienten des Placebo-Kollektivs. Siehe Tabelle 1.

	Placebo		Fluvastatin		p
	n=13		n=15		
	Mittelwert	SEM	Mittelwert	SEM	
Alter [a]	51,5	4	53,9	2	NS
Blutdruck sys [mmHg]	111,5	3,8	129,7	7,6	NS
Blutdruck dia [mmHg]	71,9	2,4	79,3	3,6	NS
Blutdruck mittel [mmHg]	85,1	2,7	96,1	4,6	NS
Herzfrequenz [1/min]	72,2	2,7	72,5	4	NS
BMI [kg/m ²]	27	1,4	29,4	1,7	NS
Medikation					
Beta-Blocker	13		14		
ACE-Hemmer oder AT1-Antagonisten	12		15		
Kalzium-Antagonisten	0		0		
Nitrate	0		0		
Diuretika	12		12		
Spirolakton	8		11		
Digitals	3		3		
Phenprocoumon	2		2		

Tabelle 1 – Patientencharakteristika und Medikation

Insgesamt nahmen 5 Frauen und 23 Männer an der Studie teil (Placebo: ♀23,1%, ♂76,9%, Verum: ♀13,3%, ♂86,7%). Das Durchschnittsalter der Patienten betrug 52 ± 4 Jahre in der Placebo- und 54 ± 2 Jahre in der Verumgruppe. Der BMI lag bei $27 \pm 1,4$ kg/m² bei den Patienten, die das Placebo einnahmen und bei $29 \pm 1,7$ kg/m² bei den mit Fluvastatin behandelten Patienten. Der Blutdruck lag im Placeboarm bei systolisch $112 \pm 2,4/72 \pm 2,7$ mmHg und im Verumkollektiv bei $130 \pm 3,6/79 \pm 4,6$ mmHg. Die Patienten waren mit β -Blocker oder ACE-Hemmer/AT1-Antagonist oder Diuretikum sowie in Kombination eingestellt. Es lag zur Untersuchung eine kompensierte Herzinsuffizienz vor.

4.2 Ergebnisse der Labordiagnostik

	Placebo				Fluvastatin				p
	vorher		nachher		vorher		nachher		
	Mittelwert	SEM	Mittelwert	SEM	Mittelwert	SEM	Mittelwert	SEM	
Cholesterin [mg/dl]	211,7	14,1	211,5	11,2	215,1	9,4	183,9	10,3	<0,001
Triglyzeride [mg/dl]	226,1	59,1	193,3	35	175,3	23,6	176,5	23,1	NS
LDL-Cholesterin [mg/dl]	120,9	9,2	128,1	11,4	140,5	8,1	101,9	8,5	<0,001
HDL-Cholesterin [mg/dl]	55,2	4	56,7	5,9	48,9	3,6	54,9	7,6	NS
ASAT [U/l]	28,3	3,9	32,3	2,6	28,9	4,3	30,6	5	NS
ALAT [U/l]	34,5	6,5	34,2	4,1	30,5	5,8	28,1	3,6	NS
CK [U/l]	135,4	31,8	132,3	18,8	79,2	10,1	122,6	19,2	NS
Kreatinin [mg/dl]	1,1	0,1	1,1	0,1	1,1	0,1	1,2	0,1	NS
Glukose [mg/dl]	117	14,4	105,9	12,1	115	9,8	120,3	9,5	NS
Natrium [mmol/l]	139,6	0,9	140,1	0,6	140,1	0,8	139,2	0,9	NS
Kalium [mmol/l]	4,3	0,2	4,3	0,1	4,4	0,1	4,2	0,1	NS
Leukozyten [10 ¹² /l]	6,8	0,8	7,3	0,9	8,7	0,7	8,4	0,9	NS
Hb [g/dl]	14,4	0,6	14,2	0,5	15,1	0,4	14,9	0,5	NS
Thrombozyten [10 ¹² /l]	233,2	13,6	224,5	13	267,3	15,3	245,1	20,5	NS

Tabelle 2 – Labordiagnostik. Laborwerte zu Beginn und nach 6 monatiger Studiendauer.

Der Nüchterncholesterinspiegel, ein Indikator für die Compliance der Patienten, lag zu Beginn der Studie bei den Placebopatienten bei $211,7 \pm 14,1$ mg/dl und am Ende bei $211,5 \pm 11,2$ mg/dl. In der Verumgruppe kam es zu einem signifikanten Abfall des Serumcholesterins von $215,1 \pm 9,4$ mg/dl auf $183,9 \pm 10,3$ mg/dl ($p \leq 0,001$). Ebenso verhielt es sich mit dem LDL-Cholesterin im Serum, welches bei den mit Fluvastatin behandelten Patienten im Verlauf signifikant von $140,5 \pm 8,1$ mg/dl auf $101,9 \pm 8,5$ mg/dl fällt ($p \leq 0,001$). Im Gegensatz dazu kommt es im Placeboarm zu keiner signifikanten Veränderung ($120,9 \pm 9,2$ mg/dl zu Beginn $128,1 \pm 11,4$ mg/dl am Ende der Studie). Die übrigen Parameter, die bestimmt wurden, um die einsetzenden Nebenwirkungen des Medikaments aufzuzeigen, wie CK, Kreatinin, Leberenzyme, veränderten sich nicht wesentlich.

4.3 Ergebnisse der Radionuklidventrikulographie

	Placebo				Fluvastatin				p
	vorher		nachher		vorher		nachher		
	Mittelwert	SEM	Mittelwert	SEM	Mittelwert	SEM	Mittelwert	SEM	
EF [%]	37,0	3,3	39,7	4,1	42,4	3,1	46,7	4,0	NS

Tabelle 3 – Radionuklidventrikulographie. Linksventrikuläre Ejektionsfraktion (EF) in der Radionuklidventrikulographie (RNV) vor und nach 6 Monaten.

Anhand der mit Radionuklidventrikulographie bestimmten Ejektionsfraktion kann eine Aussage über eine Veränderung der hämodynamischen Situation gemacht werden. Unter Statineinnahme konnte keine signifikante Zunahme der Ejektionsfraktion beobachtet werden. Jedoch lässt sich ein Trend konstatieren, eine Steigerung der Ejektionsfraktion um 4,3 % in der Verumgruppe, von 42,4 % auf 46,7 %.

4.4 Ergebnisse der Rechtsherzkatheteruntersuchung

	Placebo				Fluvastatin				p
	vorher		nachher		vorher		nachher		
	Mittelwert	SEM	Mittelwert	SEM	Mittelwert	SEM	Mittelwert	SEM	
AD mittel [mmHg]	7,8	2	7,8	0,6	5,3	0,9	9,7	1,5	NS
VD sys [mmHg]	36,1	3,2	37,4	3,2	33	2,9	36,8	3,5	NS
VD dia [mmHg]	0,7	0,7	1,4	0,9	1,3	0,7	2,3	1,2	NS
VD scdia [mmHg]	7,1	0,8	7,4	0,9	6,6	0,9	8	1,4	NS
AP sys [mmHg]	35,6	3,2	36,1	3,8	32,4	2,9	35,7	3,8	NS
AP dia [mmHg]	15,1	2	13,9	2	12	1,4	16,1	2	NS
AP mittel [mmHg]	23	2,7	23	3	18,3	2	22,3	2,5	NS
PC mittel [mmHg]	13,8	2,6	14,4	2	10	1,4	12,5	1,6	NS
HZV [l/min]	4,7	0,4	4,9	0,3	5,4	0,3	5,5	0,3	NS

Tabelle 4 – Rechtsherzkatheteruntersuchung. Druckwerte im rechten Vorhof (AD), rechten Ventrikel (VD), Pulmonalarterie (AP) und Pulmonal-kapillärer Verschlussdruck (PC) als Näherung für den enddiastolischen linksventrikulären Druck sowie das Herz-Zeit-Volumen (HZV, Messung mittels Thermodilution).

Mit Hilfe der Rechtsherzkatheterisierung wurden die Druckwerte im rechten Herzen und in der Pulmonalarterie sowie im pulmonalen Kapillargefäßbett als Annäherung an den enddiastolischen linksventrikulären Druck bestimmt. Diese Werte wurden zur Beurteilung

einer Änderung der Hämodynamik herangezogen. Weder die gemessenen Druckwerte im rechten Vorhof oder im Ventrikel, noch der mittlere Pulmonalarteriendruck oder der pulmonal-kapilläre Verschlussdruck zeigten unter Statineinnahme statistisch signifikante Unterschiede. Auch das thermodilutorisch gemessene Herzzeitvolumen wies keine signifikante Veränderung im Laufe der Studienzeit auf.

4.5 Ergebnisse der Spiroergometrie

	Placebo		Fluvastatin		Fluvastatin		Fluvastatin		p
	vorher	nachher	vorher	nachher	vorher	nachher	vorher	nachher	
	Mittelwert	SEM	Mittelwert	SEM	Mittelwert	SEM	Mittelwert	SEM	
VO₂max [ml/min]	1551	150	1643	152	1432	112	1463	123	NS
VO₂max [ml/min/kg]	19	2	20	2	17	1	17	1	NS
%-Soll-VO₂max	67	4	72	5	67	3	67	4	NS
VE/VCO₂-Slope	30	2	31	2	32	2	32	2	NS

Tabelle 5 – Spiroergometrie. Maximale Sauerstoffaufnahme bzw. maximale Sauerstoffaufnahme bezogen auf das Körpergewicht (VO₂max), maximale Sauerstoffaufnahme bezogen auf die Norm (%-Soll-VO₂max), als Parameter für die Atemeffizienz (VE/VCO₂-Slope).

Die spiroergometrisch bestimmten Parameter sollen eine Aussage über die Leistungsfähigkeit der untersuchten Patienten machen. Es konnte keine signifikante Veränderung der gemessenen Werte beobachtet werden.

4.6 Ergebnisse des 6-Minuten-Gehtests

	Placebo				Fluvastatin				p
	vorher		nachher		vorher		nachher		
	Mittelwert	SEM	Mittelwert	SEM	Mittelwert	SEM	Mittelwert	SEM	
Gehstrecke	440	35	484	30	453	13	471	15	NS
Pausenanzahl	0	0	0	0	0	0	0	0	NS
BP vor Belastung sys	112	4	116	4	130	8	135	5	NS
BP nach Belastung sys	126	2	134	3	143	4	143	3	NS
BP vor Belastung dia	72	4	74	5	79	7	83	5	NS
BP nach Belastung dia	78	3	84	3	82	3	84	4	NS
HF vor Belastung	72	3	73	4	73	4	75	4	NS
HF nach Belastung	78	4	80	5	83	5	85	6	NS
AF vor Belastung	19	1	19	1	18	1	18	1	NS
AF nach Belastung	22	1	24	1	24	1	23	1	NS
Borg vor Belastung	7	1	7	1	7	0	6	0	NS
Borg nach Belastung	10	1	10	1	10	1	10	1	NS

Tabelle 6 – 6-Minuten-Gehtest. Bestimmt wurden die Gesamtgehstrecke sowie die Pausenanzahl. Blutdruck (BP) systolisch und diastolisch vor und nach Belastung, ebenfalls die Atemfrequenz (AF) vor und nach Belastung. Im Weiteren sind noch die mittels Borgskala erreichten Punktwerte aufgeführt. Die Unterschiede zwischen Placebo- und Verumgruppe sind statistisch nicht signifikant.

Der 6-Minuten-Gehtest, mit dem die Leistungsfähigkeit der Probanden bestimmt werden sollte, lieferte keine Signifikanz in Bezug auf die Veränderung der Gehstrecke unter Fluvastatintherapie.

Ebenso verhielt es sich mit der Objektivierung der Belastung für die Probanden vor und nach dem Gehtest anhand der Borg-Skala, diese Werte waren nicht statistisch signifikant.

4.7 Ergebnisse des Lebensqualitätsfragebogens

	Placebo				Fluvastatin				p
	vorher		nachher		vorher		nachher		
	Mittelwert	SEM	Mittelwert	SEM	Mittelwert	SEM	Mittelwert	SEM	
Minnesota	78,15	5,45	82,23	4,57	80,4	4,97	88,93*	4,2	<0,05
Lebensqualität gesamt	120,38	4,97	125,54	5,56	121,2	5,41	128,33*	4,33	<0,05
tgl. Aktivitäten	52,23	1,45	52,85	1,87	51	1,83	55,53*	1,15	<0,05
Wohlbefinden	51,54	1,56	53,23	1,49	48,27	2,62	53,27*	1,73	<0,05
soz. Aktivitäten	7	0,57	7,62	0,53	6,87	0,7	7,33	0,48	NS
Beruf	9,62	3,13	11,85	3,65	15,07	3,35	12,2	3,22	NS

Tabelle 7 – Fragebogen (Minnesota Fragebogen für Herzinsuffizienz) zur Lebensqualität. Die Punktzahl für die oben aufgeführte Lebensqualität setzt sich aus den vier Bereichen Aktivität, Wohlbefinden, soziale Aktivitäten und Beruf zusammen. *= p<0.05 vs „Statin vorher“ (SPSS, ONEWAY ANOVA).

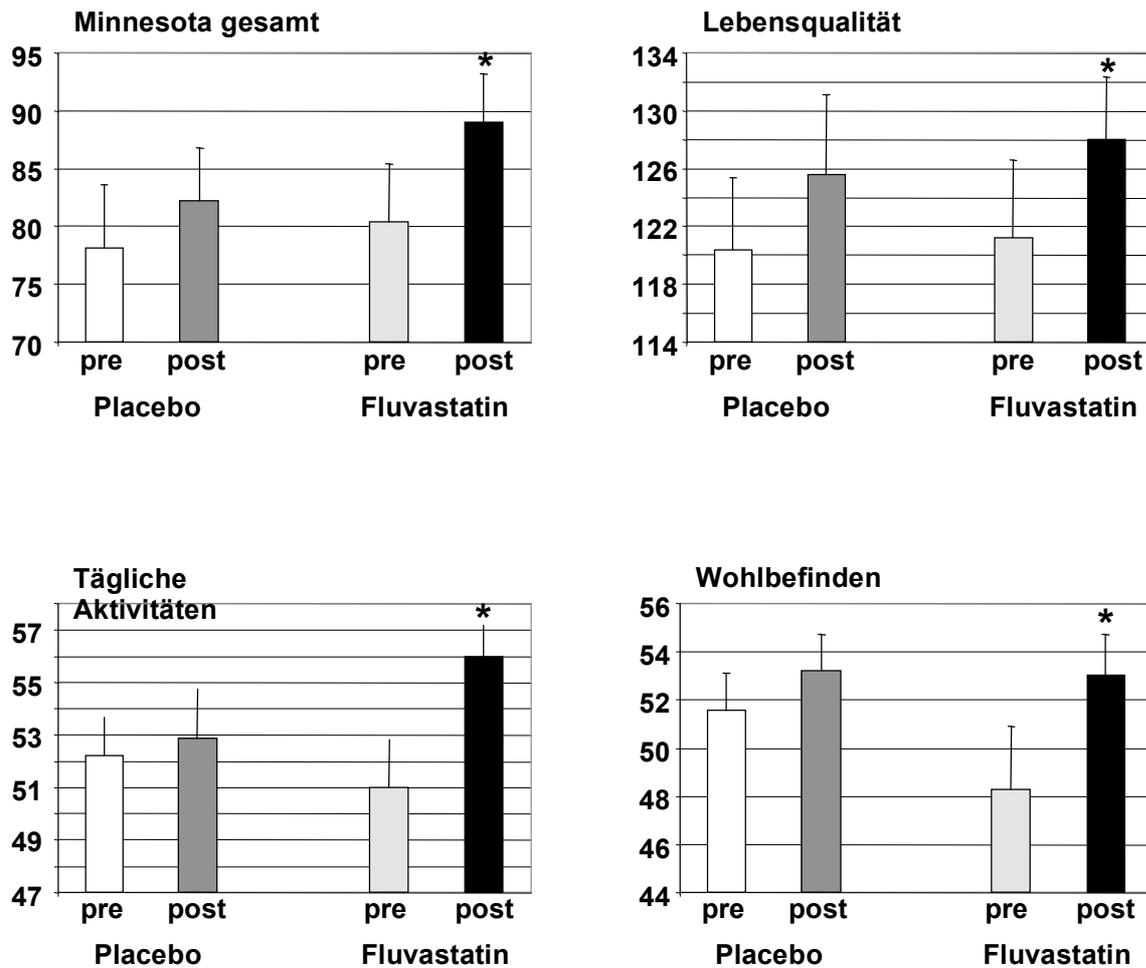


Abbildung 8 – Ergebnisse [Punktwerte] des Minnesota Fragebogens für Herzinsuffizienz zur Lebensqualität. *= $p < 0.05$ vs „Statin pre“ (SPSS, ONEWAY ANOVA)

Bei den Patienten, die regelmäßig Fluvastatin einnahmen, aber nicht in der Placebogruppe, konnte eine signifikante Verbesserung der Punktzahl im Minnesota Fragebogen für Herzinsuffizienz nachgewiesen werden. Die Punktzahlen waren im Vergleich 80 ± 5 und 89 ± 4 ($p \leq 0,05$) für die Verumgruppe.

Ebenso war eine signifikante Erhöhung der Punktzahl in den Sparten Lebensqualität insgesamt, Aktivität und Wohlbefinden in der Verumgruppe, jedoch nicht in der Placebogruppe zu verzeichnen.

Im Einzelnen stieg die Punktzahl der Aktivität von 51 ± 2 auf 56 ± 1 in der Verumgruppe (signifikant, $p \leq 0,05$). Zu Beginn der Studie wurden im Bereich Wohlbefinden in der Fluvastatingruppe 48 ± 3 Punkte erreicht und nach sechsmonatiger Fluvastatineinnahme 53 ± 2 (signifikant, $p \leq 0,05$). Insgesamt stieg die Lebensqualität von 121 ± 5 auf 128 ± 4 , was mit $\leq 0,05$ ebenfalls statistisch signifikant ist.

5. Diskussion

Herzinsuffizienz ist eine der häufigsten internistischen Erkrankungen mit einer hohen Prävalenz und einer hohen Mortalität. Durch dieses Syndrom werden hohe Kosten verursacht. Trotz weiter Fortschritte in der Therapie sind die Ergebnisse besonders für die Patienten noch nicht zufrieden stellend. Denn Herzinsuffizienz, vor allem im fortgeschrittenen Stadium, mit starker Dyspnoe bei leichter Tätigkeit oder schon in Ruhe und schneller Ermüdung bedeutet für diese eine erhebliche Einschränkung im täglichen Leben und somit der Lebensqualität.

Ziel dieser Studie war es, die Wirksamkeit von HMG-CoA-Reduktasehemmern bei Patienten, die auf Grund einer dilatativen Kardiomyopathie an einer Herzinsuffizienz leiden, in Bezug auf Verbesserung der Hämodynamik, der Leistungsfähigkeit und der Lebensqualität, zu testen.

Die erste Frage der Studie, ob es unter Statingabe zu einer Verbesserung der Hämodynamik kommt, wurde zum einen mit Hilfe der Rechtsherzkatheteruntersuchung und zum anderen mit der Radionuklidventrikulographie geprüft. Es gab keine signifikanten Unterschiede der einzelnen gemessenen Druckwerte und auch nicht der Herzzeitvolumina, die mittels Rechtsherzkatheter und Thermodilution bestimmt wurden. Diese Untersuchung unterstützt unsere Vermutung folglich nicht. Die Ejektionsfraktion, die nuklearmedizinisch gemessen wurde, zeigte zwar auch keine Signifikanz, jedoch ließ sich hier unter Fluvastatineinnahme ein positiver Trend erkennen. Es kam zu einer nicht-signifikanten Steigerung der Ejektionsfraktion von 4,3%.

Zusammenfassend konnte keine statistisch signifikante Verbesserung der Hämodynamik nachgewiesen werden.

Ob es unter Einnahme eines HMG-CoA-Reduktasehemmers zu einer Erhöhung der körperlichen Belastbarkeit bzw. Leistungsfähigkeit kommt, war die zweite Fragestellung. Auch dieses Problem wurde mit Hilfe zweier Tests beleuchtet. Der 6-Minuten-Gehtest kombiniert mit der Borg-Skala lieferte keine signifikanten Ergebnisse.

Die maximale Sauerstoffaufnahme bzw. die erreichte Prozentzahl von der maximalen Soll-Sauerstoffaufnahme, die bei Herzinsuffizienzpatienten im Vergleich zum Gesunden erniedrigt

sind und mit der körperlichen Leistungsfähigkeit korrelieren, sind im Vergleich nicht signifikant verändert.

Es konnte also unter diesen Studienbedingungen keine Verbesserung der körperlichen Leistungsfähigkeit unter Einnahme des HMG-CoA-Reduktasehemmers nachgewiesen werden.

Der letzte zu prüfende Punkt war die Frage nach der Steigerung der Lebensqualität unter der Einnahme von Statinen. Hierzu sollten die Patienten einen standardisierten Fragebogen beantworten, der die verschiedenen Bereiche Lebensqualität insgesamt sowie die Unterpunkte tägliche Aktivität, Wohlbefinden, soziale Aktivitäten und Beruf, beleuchtet. Bis auf die Teilbereiche Beruf und soziale Aktivitäten konnten signifikante Unterschiede gezeigt werden. Es kam folglich unter der Einnahme von Fluvastatin zu einer Steigerung der Lebensqualität, was für die Patienten sehr bedeutsam und positiv zu beurteilen ist. Wie oben bereits besprochen, bedeutet Herzinsuffizienz für die Erkrankten eine starke Einschränkung und eine Verminderung der Lebensqualität.

Die angewandten Methoden zur Quantifizierung der einzelnen Größen sind allesamt etabliert und werden in der Diagnostik und der Verlaufskontrolle der Herzinsuffizienz regelmäßig eingesetzt. Allerdings soll hinzugefügt sein, dass Untersuchungen, wie die Spiroergometrie und der 6-Minuten-Gehtest, sehr von der Compliance und der Motivation der Patienten abhängig sind.

Im Falle dieser Studie muss darauf hingewiesen werden, dass die Anzahl der Teilnehmer mit insgesamt 28 Patienten niedrig ist. Dies ist mitunter darauf zurückzuführen, dass die Untersuchungen nicht nur zeitintensiv, sondern auch invasiv waren. Diesbezüglich muss vor allem die RNV und insbesondere die Rechtsherzkatheteruntersuchung erwähnt werden, die sowohl zu Beginn, als auch am Ende der Studie durchgeführt werden sollten. Einige in Frage kommende Personen schreckte diese Tatsache ab an der Studie teilzunehmen. Weiterhin konnten viele Patienten wegen des Vorliegens einer koronaren Herzkrankheit auf Grund der Ausschlusskriterien nicht in die Studie aufgenommen werden.

Fluvastatin 80 mg, ein schon länger zugelassenes, relativ nebenwirkungsarmes Präparat, wurde in dieser Studie verwendet und über einen Zeitraum von 6 Monaten von den Teilnehmern, die in die Verumgruppe randomisiert waren, eingenommen. Im Zeitraum der

Studiendauer sind keine Nebenwirkungen aufgetreten, die Medikation wurde gut vertragen. Auch in Verbindung mit der Hausmedikation – die Teilnehmer waren mit ACE-Hemmern/AT1-Antagonist und/oder β -Blocker eingestellt – konnte das Auftreten von Wechselwirkungen nicht festgestellt werden. Auf Grund der cholesterinsenkenden Wirkung, konnte anhand der Bestimmung des Gesamtcholesterins und des LDL-Cholesterins im Serum im Nachhinein die Compliance der Patienten der Verumgruppe überprüft werden. Tatsächlich kam es zu einem erwarteten signifikanten Abfall beider Werte, was also rückschließen lässt, dass das Studienmedikament eingenommen wurde.

Die Ergebnisse der Studie sind durchaus miteinander vereinbar. Viele Untersuchungen und Subgruppenanalysen haben gezeigt, dass die Lebensqualität herzinsuffizienter Patienten nicht mit der linksventrikulären Ejektionsfraktion korreliert [7, 8, 9]. Auch in unserer Untersuchung konnte eine signifikante Verbesserung der Lebensqualität gezeigt werden, ohne dass sich die Ejektionsfraktion signifikant gesteigert hat.

Bei einer größeren Fallzahl könnte die Verbesserung der Ejektionsfraktion das Signifikanzniveau erreichen.

Die Ergebnisse dieser Studie sind vergleichbar mit den Ergebnissen der Pilotstudie, bei der ähnliche Tests mit Cerivastatin durchgeführt wurden [42]. Auch dort konnte eine signifikante Steigerung der Lebensqualität (mittels Minnesota Fragebogen für Herzinsuffizienz) und ein nicht-signifikanter Trend zur Verbesserung der Ejektionsfraktion in dem Verumkollektiv nachgewiesen werden.

Aussicht

Hinsichtlich der positiven Entwicklung des Wohlbefindens und der täglichen Aktivitäten im Einzelnen und der Lebensqualität im Ganzen konnte also gezeigt werden, dass herzinsuffiziente Patienten mit dilatativer Kardiomyopathie von der Einnahme von 80 mg Fluvastatin täglich profitieren. Zudem ließ sich eine tendenzielle Besserung der Hämodynamik anhand einer Steigerung der Ejektionsfraktion feststellen.

Die Ergebnisse dieser Studie sollen dazu beitragen, die Verbesserung der Behandlung herzinsuffizienter Patienten voran zu bringen. Weiterhin können die Ergebnisse anregen, dass die Wirkung von HMG-CoA-Reduktasehemmern bei Herzinsuffizienz an größeren Patientenkollektiven getestet wird.

Abzuwarten sind die Ergebnisse zweier großer Studien, die die Effekte der Statine bei Patienten mit Herzinsuffizienz ($n > 5000$) untersuchen. Das ist zum einen die CORONA-Studie (Controlled Rosuvastatin Multinational Study in Heart Failure), die über drei Jahre die Auswirkung von Statinen bei ICM testet (KJEKSHUS et al. [82]), zum anderen die GISSI-HF-Studie (Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravivenza nell'Infarto Miocardico-Heart Failure), bei der Statine mit Placebo und mehrfach ungesättigte Omega-3-Fettsäuren verglichen werden (TAVAZZI et al. [83]).

6. Literaturverzeichnis

1. Cowie MR, Wood DA, Coats AJ, Thompson SG, Poole-Wilson PA, Suresh V, Sutton GC. Incidence and aetiology of heart failure; a population-based study. *Eur Heart J*. 1999; 20:421-8
2. Lip GYH, Gibbs CR, Beevers DG. ABC of heart failure. Aetiology. *Br Med J* 2000; 320:104-7
3. Ho KK, Pinsky JL, Kannel WB, Levy D. The epidemiology of heart failure: the Framingham Study. *J Am Coll Cardiol* 1993; 22:6A–13A
4. McMurray, J. J. and Stewart, S. Epidemiology, aetiology and prognosis of heart failure. *Heart*. 2000; 83:596-602
5. Kannel WB, Belanger AJ. Epidemiology of heart failure. *Am Heart J*. 1991; 121:951-957
6. Ho KK, Anderson KM, Kannel WB, Grossman WB, Levy D. Survival after the onset of congestive heart failure in Framingham heart study subjects. *Circulation* 1993; 88:107-115
7. Hobbs FD, Kenkre JE, Roalfe AK, Davis RC, Hare R, Davies MK. Impact of heart failure and left ventricular systolic dysfunction on quality of life: a cross-sectional study comparing common chronic cardiac and medical disorders and a representative adult population. *Eur Heart J*. 2002; 23(23):1867-76
8. Kulbertus H. Clinical study of the month. The CHARM study. *Rev Med Liege* 2003; 58(10):646-52
9. Gorkin L, Norvell NK, Rosen RC, Charles E, Shumaker SA, McIntyre KM, Capone RJ, Kostis J, Niaura R, Woods P et al. Assessment of quality of life as observed from

- the baseline data of the Studies of Left Ventricular Dysfunction (SOLVD) trial quality-of-life substudy. *Am J Cardiol.* 1993; 71(12):1069-73
10. Richardson P, McKenna W, Bristow M, Maisch B, Mautner B, O'Connell J, et al.: Report of the 1995 World Health Organization/International Society and Federation of Cardiology Task Force on the Definition and Classification of cardiomyopathies. *Circulation* 1996; 93(5):841–842
 11. Felker GM, Thompson RE, Hare JM et al. Underlying causes and long-term survival in patients with initially unexplained cardiomyopathy. *N Engl J Med* 2000; 342:1077-1084
 12. Hosenpud JD, Bennett LE, Keck BM et al. The registry of the international society for heart and lung transplantation: Seventeenth official report-2000. *J Heart Lung Transplant* 2000; 19:909-931
 13. Cohn JN, Levine TB, Olivari MT et al. Plasma norepinephrine as a guide to prognosis in patients with chronic congestive heart failure. *N Engl J Med* 1984; 311:819-23
 14. Francis GS, Goldsmith SR, Levine TB et al. The neurohumoral axis in congestive heart failure. *Ann Intern Med* 1984; 101:370-77
 15. Sigurdsson A, Arntorp O, Gundersen T et al. Neurohumeral activation in patients with mild or moderately severe congestive heart failure and effects of ramipril. The Ramipril Trial Study Group. *Br Heart J* 1994; 72:422-27
 16. Cohn JN, Ferrari R, Sharpe N, on behalf of an international forum on cardiac remodeling. Cardiac remodeling – concepts and clinical implications: a consensus paper from an international Forum of Cardiac remodeling. *J Am Coll Cardiol* 2000; 35:569-82
 17. Drexler H, Hornig B. Importance of endothelial function in chronic heart failure. *J Cardiovasc Pharmacol* 1996; 27:9-12

18. Drexler H. Endothelium as a therapeutic target in heart failure. *Circulation* 1998; 2652 – 2655
19. Sorescu D, Griendling KK. Reactive oxygen species, mitochondria and NAD(P)H oxidases in the development and progression of heart failure. *Congest Heart Fail* 2002; 8:132-40
20. Ma PT, Gil G, Sudhof TC, Bilheimer DW, Goldstein JL, Brown MS. Mevinolin, an inhibitor of cholesterol synthesis, induces mRNA for low density lipoprotein receptor in livers of hamsters and rabbits. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1986; 83:8370-4
21. Sacks FM, Pfeffer MA, Moye AL, Rouleau JI, Rutherford JD, Cole TG, Brown L, Warnica JL, Arnold JM, Wun CC, Davis BR, Braunwald E. The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. Cholesterol and Recurrent Events Trial investigators. *N Engl J Med* 1996; 335:1001-1009
22. Goldstein JL, Brown MS. Regulation of the mevalonate pathway. *Nature* 1990; 343:425-30
23. Werner N, Nickenig G, Laufs U. Pleiotropic effects of HMG-CoA reductase inhibitors. *Basic Res Cardiol.* 2002; 97(2):105-16
24. Jackson SM, Ericsson J, Edwards PA. Signalling molecules derived from the cholesterol biosynthetic pathway. *Subcell Biochem* 1997; 28:1-21
25. Laufs U, Kilter H, Konkol C, Wassmann S, Böhm M, Nickenig G. Impact of HMG CoA reductase inhibition on small GTPases in the heart. *Cardiovasc Res* 2002; 53(4):911-20
26. Liao JK., Laufs U. Pleiotropic effects of statins. *Annu Rev Pharmacol Toxicol.* 2005; 45:89-118
27. Hughes DA: Control of signal transduction and morphogenesis by Ras. *Semin Cell Biol* 1995; 6:89-94

28. Maack C, Kartes T, Kilter H, Schäfers HJ, Nickenig G, Böhm M, Laufs U. Oxygen free Radical Release in Human Failing Myocardium Is Associated With Increased Activity of Rac1-GTPase and Represents a Target for Statin Treatment. *Circulation* 2003; 108:1567
29. Laufs U, La Fata V, Plutzky J, Liao JK : Upregulation of endothelial nitric oxide synthase by HMG CoA reductase inhibitors. *Circulation* 1998; 97:1129- 1135
30. Laufs U, Liao JK: Post-transcriptional regulation of endothelial nitric oxide synthase mRNA stability by RhoGTPase. *J Biol Chem* 1998; 273:24266-24271
31. Wassmann S, Laufs U, Müller K, Konkol C, Ahlbory K, Bäumer AT, Linz W, Böhm M, Nickenig G. Cellular Antioxidant Effects of Atorvastatin In Vitro and In Vivo; *Arteriosclerosis, Thrombosis and vascular Biology*. 2002; 22:300
32. McGuire TF, Qian Y, Vogt A, Hamilton AD, Sebti SM. Platelet-derived Growth Factor Receptor tyrosine phosphorylation requires protein geranylgeranylation but not farnesylation. *The Journal of Biological Chemistry*. 1996; 271(44):27402–7
33. Assmus B, Urbich C, Aicher A. et al. HMG-CoA-reductase inhibitors reduce senescence and increase proliferation of endothelial progenitor cells via regulation of cell cycle regulatory genes. *Circ Res* 2003; 92(9):1049-55
34. Di Napoli P, Taccardi AA, Grilli A et al. Chronic treatment with rosuvastatin modulates nitric oxide synthase expression and reduces ischemia/reperfusion injury in rat hearts. *Cardiovasc Res* 2005; 66(3):462-71
35. Wassmann S, Laufs U, Bäumer AT et al. Inhibition of geranylgeranylation reduces angiotensin II-mediated free radical production in vascular smooth muscle cells: involvement of angiotensin AT1 receptor expression and Rac1 GTPase. *Mol Pharmacol* 2001; 59:646-654
36. Wassmann S, Laufs U, Baumer AT et al. HMG CoA reductase inhibitors improve endothelial dysfunction in normocholesterolemic hypertension via reduced production of reactive oxygen species. *Hypertension* 2001; 37:1450-1457

37. Nickenig G, Bäumer AT, Temur Y, Kebben D, Jockenhövel F, Böhm M. Statin-Sensitive Dysregulated AT1 Receptor Function and Density in Hypercholesterolemic Men. *Circulation* 1999; 100:2131
38. Griendling KK, Minieri CA, Ollerenshaw JD, Alexander RW. Angiotensin II stimulates NADH and NADPH oxidase activity in cultured vascular smooth muscle cells. *Circulation Research* 1994; 74:1141-1148
39. Pahan K, Sheikh FG, Namboodiri AM, Singh I: Lovastatin and phenylacetate inhibit the induction of nitric oxide synthase and cytokines in rat primary astrocytes, microglia and macrophages. *J Clin Invest* 1997; 100:2671-2679
40. Ferro D, Parrotto S, Basili S, Alessandri C, Violi F: Simvastatin inhibits the monocyte expression of proinflammatory cytokines in patients with hypercholesterolemia. *J Am Coll Cardiol* 2000; 36:427-431
41. Wassmann S, Faul A, Hennen B et al. Rapid effect of 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme a reductase inhibition on coronary endothelial function. *Circ Res* 2003; 58:719-31
42. Laufs U, Wassmann S, Schackmann S, Heeschen C, Böhm M, Nickenig G. Beneficial effects of statins in patients with non-ischemic heart failure. *Z Kardiol* 2004; 93:103-8
43. Node K, Fujita M, Kitakaze M et al. Short-term statin therapy improves cardiac function and symptoms in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. *Circ* 2003; 108:839-43
44. WOSCOPS Group. *Circulation* 1998; 97:1440-5
45. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4s). *Lancet* 1994; 344:1383-1389
46. Kjekshus J, Pedersen TR, Olsson AG, Faergeman O, Pyorala K. The effects of simvastatin on the incidence of heart failure in patients with coronary heart disease. *J Card Fail.* 1997; 3(4):249-54

47. Hognestad A, Dickstein K, Myhre E et al. Effect of combined statin and beta-blocker treatment on one-year morbidity and mortality after acute myocardial infarction associated with heart failure. *Am J Cardiol* 2004; 93:603-6
48. Standke R, Hor G, Maul FD. Fully automated sectorial equilibrium radionuclide ventriculography. Proposal of a method for routine use: exercise and follow-up. 1983 *Eur J Nucl Med* 8:77–83
49. Zaret BL, Wackers FJ. Nuclear cardiology (1). *N Engl J Med*. 1993; 329(11):775-83
50. Saurbier B, Krause T, Geibel A. Nicht-invasive Untersuchungen zur Diagnose der Herzinsuffizienz: Echokardiographie, Myokardszintigraphie und Radionuklidventrikulographie. *Therapeutische Umschau* 2000; 57(5):298-304
51. Morita K, Tamaki N. Chronic heart failure assessed by nuclear medicine. *Nippon Rinsho* 2003; 61(5):789-95
52. McKillop JH, Bristow MR, Goris ML, Billingham ME, Bockemuehl K. Sensitivity and specificity of radionuclide ejection fractions in doxorubicin cardiotoxicity. *American heart journal* 1997; 106 (5):1048-56
53. Darasz KH, Underwood SR, Bayliss J, Forbat SM, Keegan J, Poole-Wilson PA, Sutton GC. Measurement of left ventricular volume after anterior myocardial infarction: comparison of magnetic resonance imaging, echocardiography, and radionuclide ventriculography. *The International Journal of Cardiac Imaging* 2002; 18(2):135-142(8)
54. Bellenger NG, Marcus NJ, Rajappan K, Yacoub M, Banner NR, Pennell DJ. Comparison of techniques for the measurement of left ventricular function following cardiac transplantation. *Journal of cardiovascular magnetic resonance: official journal of the Society for Cardiovascular Magnetic Resonance* 2002; 4 (2):255-63

55. Wittry MD, Juni JE, Royal HD, Heller GV, Port SC. Procedure guideline for equilibrium radionuclide ventriculography. Society of Nuclear Medicine. *J Nucl Med* 1997; 38:1658-61
56. Swan HJC, Ganz W, Forrester J, et al. Catheterization of the heart in man with the use of flow directed balloon-tipped catheter. *N Engl J Med* 1970;283:447
57. Ganz W, Donoso R, Marcus HS, Forrester JS, Swan HJC. A new technique for measurement of cardiac output by thermodilution in man. *Amer. J. Cardiol* 1971; 27:392-396
58. Ganz W, Swan HJC. Measurement of blood flow by thermodilution. *Am. J. Cardiol.* 1972; 29:241
59. Buchwalsky R. Einschwemmkatheter. 2. Aufl., Perimed Verlag, Erlangen, 1985
60. Wonisch M, Kraxner W, Hödl R, Watzinger N, Maier R, Hofmann P, et al. Spiroergometrie in der Kardiologie – klinische Anwendungsmöglichkeiten. *J Kardiol* 2003; 10:440–6
61. Fleg JL, Pina IL, Balady GJ, Chaitman BR, Fletcher B, Lavie C, Limacher MC, Stein RA, Williams M, Bazzarre T. Assessment of functional capacity in clinical and research applications – an advisory from the committee on exercise, rehabilitation, and prevention, council on clinical cardiology, American Heart Association. *Circulation* 2000; 102:1591–7
62. Fletcher GF, Balady G, Amsterdam EA, Chaitman B, Eckel R, Fleg J, Froelicher VF, Leon AS, Pina IL, Rodney R, Simons-Morton DG, Williams MA, Bazzarre T. Exercise standards for testing and training – a statement for healthcare professionals from the American Heart Association. *Circulation* 2001; 104:1694–740
63. Morris CK, Ueshima K, Kawaguchi T, Hideg A, Froelicher VF. The prognostic value of exercise capacity: a review of the literature. *Am Heart J* 1991; 122:1423–31

64. Gibbons RJ, Balady GJ, Beasley JW, Bricker JT, Duvernoy WF, Froelicher VF, Mark DB, Marwick TH, McCallister BD, Thompson PD, Winters WL, Yanowitz FG. ACC/AHA Guidelines for Exercise Testing: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on Exercise Testing). *J Am Coll Cardiol* 1997; 30:260–315
65. Reuter M, Waßermann K. Überprüfung der Validität von Parametern zur spiroergometrischen Differenzierung einer zirkulatorisch von einer ventilatorisch bedingten Leistungslimitierung. *Pneumologie* 1997; 51:353–8
66. Itoh H, Taniguchi K, Koike A, Doi M. Evaluation of severity of heart failure using ventilatory gas analysis. *Circulation* 1990; 81:II31–II37
67. Franciosa JA, Park M, Leviane TB. Lack of correlation between exercise capacity and indexes of resting left ventricular performance in heart failure. *Am J Cardiol* 1981; 47:33–9
68. Remme WJ, Swedberg K. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure. *Eur Heart J* 2001; 22:1527–60
69. Cohen-Solal A, Chabernaude JM, Gourgon R. Comparison of oxygen uptake during bicycle exercise in patients with chronic heart failure and in normal subjects. *J Am Coll Cardiol* 1990; 16:80–5
70. Cohen-Solal A, Zannad F, Kayanakis JG, Gueret P, Aupetit JF, Kolsy H. Multicentre study of the determination of peak oxygen uptake and ventilatory threshold during bicycle exercise in chronic heart failure. Comparison of graphical methods, interobserver variability and influence of exercise protocol. The VO₂ French Study Group. *Eur Heart J* 1991; 12:1055–63
71. McElroy PA, Janicki JS, Weber T. Cardiopulmonary exercise testing in congestive heart failure. *Am J Cardiol* 1998; 62:35A–40A

72. Zugck C, Krüger C, Dürr S, Gerber SH, Haunstetter A, Hornig K, Kübler W, Haass M. Is the 6-minute walk test a reliable substitute for peak oxygen uptake in patients with dilated cardiomyopathy? *Eur Heart J* 2000; 21:540-549
73. Guyatt GH, Sullivan MJ, Thompson PJ, Fallen EL, Pugsley SO, Taylor DW, Berman LB. The 6-minute walk – a new measure of exercise capacity in patients with chronic heart-failure. *Can. Med. Assoc. J.* 1985; 132:919
74. Bittner V; Weiner DH; Yusuf S; Rogers WJ; McIntyre KM; Bangdiwala SI; Kronenberg MW; Kostis JB; Kohn RM; Guilloffe M; et al. Prediction of mortality and morbidity with a 6-minute walk test in patients with left ventricular dysfunction. SOLVD Investigators. *The journal of the American Medical Association* 1993; 270(14):1702-7
75. Cahalin LP, Mathier MA, Semigran MJ, Dec GW, DiSalvo TG. The six-minute walk test predicts peak oxygen uptake and survival in patients with advanced heart failure. *Chest* 1996; 110(2):325-32
76. Borg G: Borg's perceived exertion and pain scales. *Human Kinetics, Champaign Il.*,1998
77. Borg G Anstrengungsempfinden und körperliche Aktivität. *Dtsch. Ärzteblatt* 2004; 101:A1016-1021
78. Rector TS, Cohn JN. Assessment of patient outcome with the Minnesota Living with Heart Failure questionnaire: reliability and validity during a randomized, double-blind, placebo-controlled trial of pimobendan. Pimobendan Multicenter Research Group. *Am Heart J.* 1992; 124(4):1017-25
79. Packer M, Colucci WS, Sackner-Bernstein JD, Liang CS, Goldscher DA, Freeman I, Kukin ML, Kinhal V, Udelson JE, Klapholz M, Gottlieb SS, Pearle D, Cody RJ, Gregory JJ, Kantrowitz NE, LeJemtel TH, Young ST, Lukas MA, Shusterman NH. Double-blind, placebo-controlled study of the effects of carvedilol in patients with

- moderate to severe heart failure. The PRECISE Trial. Prospective Randomized Evaluation of Carvedilol on Symptoms and Exercise. *Circulation*. 1996; 94(11):2793-9
80. Cohn JN, Fowler MB, Bristow MR, Colucci WS, Gilbert EM, Kinhal V, Krueger SK, Lejemtel T, Narahara KA, Packer M, Young ST, Holcslaw TL, Lukas MA. Safety and efficacy of carvedilol in severe heart failure. The U.S. Carvedilol Heart Failure Study Group. *J Card Fail*. 1997; 3(3):173-9
 81. Quittan M, Wiesinger GF, Crevenna R, Nuhr MJ, Posch M, Hulsmann M, Muller D, Pacher R, Fialka Moser V. Cross-cultural adaptation of the Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire for German-speaking patients. *J Rehabil Med* 2001; 33(4):182-6
 82. Kjekshus J, Dunselman P, Blideskog M, Eskilson C, Hjalmarson A, McMurray JV, Waagstein F, Wedel H, Wessman P, Wikstrand J; CORONA Study Group. A statin in the treatment of heart failure? Controlled rosuvastatin multinational study in heart failure (CORONA): study design and baseline characteristics. *Eur J Heart Fail*. 2005; 7(6):1059-69
 83. Tavazzi L, Tognoni G, Franzosi MG, Latini R, Maggioni AP, Marchioli R, Nicolosi GL, Porcu M; GISSI-HF Investigators. Rationale and design of the GISSI heart failure trial: a large trial to assess the effects of n-3 polyunsaturated fatty acids and rosuvastatin in symptomatic congestive heart failure. *Eur J Heart Fail*. 2004; 6(5):635-41

7. Danksagungen

Herrn Priv.-Doz. Dr. med. U. Laufs danke ich für die Überlassung des Themas, die wissenschaftliche Betreuung und die Unterstützung bei der Durchführung bei der Rechtsherzkatheteruntersuchung. Besonders möchte ich mich dafür bedanken, dass er mir immer ein wichtiger Ansprechpartner war. Seine Hilfsbereitschaft und seine Motivation waren mir oft Stütze.

Herrn Prof. Dr. med. M. Böhm danke ich für die Möglichkeit diese Arbeit an seiner Klinik durchzuführen.

Ein großer Dank an die Nuklearmedizinische Klinik in Homburg, die mir die Durchführung der Radionuklidventrikulographie ermöglichte. Eigens bedanken möchte ich mich bei dem Leiter der Klinik Prof. Dr. Dr. med. Kirsch und insbesondere bei Frau Wild sowie dem gesamten Ärzte- und MTRA-Team sowie den Sekretärinnen.

Des Weiteren gilt mein Dank dem Team der Herzinsuffizienzambulanz, ohne deren Hilfe die Durchführung der Rechtsherzkatheteruntersuchungen sehr schwer geworden wäre, besonderen Dank an Frau Dr. med. I. Kindermann, Schwester Dorothea und Frau Roth.

Bei Herrn Dr. med. M. Kindermann bedanke ich mich für die Zeit und Mühe, die er für die spiroergometrischen Untersuchungen investiert hat.

Schließlich danke ich den Doktoranden, Ärzten und Laborassistenten, die stets sehr hilfsbereit waren und die Zeit der Entstehung der Arbeit bereichert haben.

8. Veröffentlichungen

Laufs U, Wassmann S, Schackmann S, Tiator C, Böhm M, Nickenig G (2003) - Positive Effekte von Statinen bei Patienten mit dilatativer Kardiomyopathie. 47. Jahreskongress der Saarländisch-Pfälzischen Internistengesellschaft

9. Lebenslauf

Persönliche Daten

Name: Christian Martin Tiator

Geburtsdatum: 14. August 1978

Geburtsort: Saarbrücken

Schulbildung

1985 – 1989 Grundsule Deutschherrn in Saarbrücken

1989 – 1998 Marienschule in Saarbrücken

1998 –1999 Zivildienst im Klinikum Saarbrücken

Hochschulstudium

WS 1999/2000 Beginn des Studiums der Humanmedizin am
Universitätsklinikum in Homburg

04/2005 – 03/2006 Praktisches Jahr am Universitätsklinikum Homburg
(Wahlfach: Pädiatrie)

05/2006 Bestehen der Ärztlichen Prüfung und Approbation als
Arzt

Berufliche Tätigkeiten

Seit 08/2006 Assistenzarzt in der Kinderklinik am Mönchberg in Würzburg