

**Aus der Medizinischen Universitätsklinik und Poliklinik
Tübingen
Abteilung Innere Medizin III
(Schwerpunkte: Kardiologie und Kreislauferkrankungen)
Ärztlicher Direktor: Professor Dr. M. Gawaz**

**Einfluss von Parametern des Gerinnungssystems und
von „brain natriuretic peptide“ (BNP) auf die Entstehung
von In-Stent-Restenosen bei Patienten mit stabiler
koronarer Herzerkrankung-eine Pilotstudie**

**Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin**

**der Medizinischen Fakultät
der Eberhard-Karls-Universität
zu Tübingen**

**vorgelegt von
Nadja Dinkel
aus
Reutlingen**

2009

Dekan: Professor Dr. I. B. Autenrieth

1. Berichterstatter: Privatdozent Dr. M. Beyer

2. Berichterstatter: Professor Dr. H. Aebert

Meinen Eltern

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	1
1.1 Epidemiologie und Definition der koronaren Herzerkrankung	1
1.2 Klinik und Diagnostik der koronaren Herzerkrankung	2
1.3 Therapie der koronaren Herzerkrankung (KHK)	5
1.3.1 Medikamentöse Therapie	5
1.3.2 Interventionelle Therapie	5
1.4 Gerinnungs- und Fibrinolyse-System	7
1.5 „brain natriuretic peptide“ (BNP)	9
1.6 Zielsetzung	10
2 Material und Methoden	11
2.1 Patienten	11
2.2 Aufnahme in die Studie und Follow-up	12
2.3 Blutentnahme und Abnahmezeitpunkte	16
2.4 Materialien	16
2.5 Labormethoden zur Bestimmung der Gerinnungsparameter	19
2.5.1 Thrombin-Antithrombin III-Komplex (TAT)	19
2.5.2 Prothrombinfragment 1+2 (F1+2)	21
2.5.3 Plasmin-Alpha 2-Antiplasmin-Komplex (PAP)	23
2.5.4 Fibrinogen nach Clauss	25
2.5.5 D-Dimere (DD)	25
2.6 Labormethode zur Bestimmung von „brain natriuretic peptide“ (BNP)	26
2.7 Statistik	26
3 Ergebnisse	27
3.1 Patienten	27
3.1.1 Patientencharakteristika	27
3.1.2 Koronarangiographie und Stent-Implantation	30
3.2 Follow-up Untersuchungen	31
3.2.1 Rekoronarangiographie	31
3.2.2 Angina pectoris-Beschwerden und In-Stent-Restenose	32
3.2.3 Ruhe-EKG und In-Stent-Restenose	33
3.2.4 Ergometrie und In-Stent-Restenose	33
3.2.5 Echokardiographie und In-Stent-Restenose	35
3.3 Gerinnungsparameter und In-Stent-Restenose	37
3.3.1 Thrombin-Antithrombin III-Komplex (TAT)	37
3.3.2 Prothrombinfragment 1+2 (F1+2)	39
3.3.3 Plasmin-Alpha 2-Antiplasmin-Komplex	41
3.3.4 Fibrinogen-Bestimmung nach Clauss	43
3.3.5 D-Dimere (DD)	45
3.4 „brain natriuretic peptide“ (BNP) und In-Stent-Restenose	47

4	Diskussion	49
4.1	Angina pectoris-Beschwerden und In-Stent-Restenose.....	49
4.2	Ruhe-EKG und In-Stent-Restenose.....	51
4.3	Ergometrie und In-Stent-Restenose.....	53
4.4	Echokardiographie und In-Stent-Restenose.....	55
4.5	Gerinnungsparameter und In-Stent-Restenose.....	57
4.5.1	Thrombin-Antithrombin III-Komplex (TAT).....	57
4.5.2	Prothrombinfragment 1+2 (F1+2).....	59
4.5.3	Plasmin-Alpha 2-Antiplasmin-Komplex (PAP).....	61
4.5.4	Fibrinogen nach Clauss.....	63
4.5.5	D-Dimere (DD).....	65
4.6	„brain natriuretic peptide“ (BNP) und In-Stent-Restenose.....	67
5	Zusammenfassung	69
6	Abkürzungsverzeichnis	73
7	Literaturverzeichnis	74
8	Anhang	102
8.1	Normwerte der in der Studie bestimmten Parameter.....	102
8.2	Rekoronarangiographie.....	102
8.3	Angina pectoris-Beschwerden und In-Stent-Restenose.....	103
8.4	Ruhe-EKG und In-Stent-Restenose.....	104
8.5	Ergometrie und In-Stent-Restenose.....	105
8.6	Echokardiographie und In-Stent-Restenose.....	106
8.7	Gerinnungsparameter und In-Stent-Restenose.....	107
8.7.1	Thrombin-Antithrombin III-Komplex (TAT).....	107
8.7.2	Prothrombinfragment 1+2 (F1+2).....	108
8.7.3	Plasmin-Alpha 2-Antiplasmin-Komplex (PAP).....	109
8.7.4	Fibrinogen nach Clauss.....	110
8.7.5	D-Dimere (DD).....	111
8.8	„brain natriuretic peptide“ (BNP) und In-Stent-Restenose.....	112

1. Einleitung

1.1 Epidemiologie und Definition der koronaren Herzerkrankung

Obwohl die absolute Anzahl der Todesfälle durch koronare Herzerkrankung (KHK) in den letzten Jahren tendenziell abgenommen hat (165), (222), bleibt sie die führende Todesursache männlicher und weiblicher Erwachsener in den westlichen Industrieländern (84). Nach einem Bericht des statistischen Bundesamts starben im Jahr 2004 in Deutschland 152 659 Männer und Frauen infolge chronisch ischämischer Herzerkrankung (222). Die 1999 veröffentlichte „Framingham-Heart“-Studie kam zu dem Ergebnis, dass das Lebenszeitrisiko eine KHK zu entwickeln in den USA etwa 50% für Männer und 33% für Frauen beträgt (124). In Deutschland liegt die Lebenszeitprävalenz für die Entwicklung einer KHK bei 30% für Männer und bei 15% für Frauen (84).

Unter koronarer Herzerkrankung versteht man die Manifestation der Atherosklerose an den Herzkranzarterien (84), (145). Entwickeln sich mit der Zeit hämodynamisch relevante Stenosen, d.h. eine Lumeneinengung des Gefäßes >70%, so kommt es zur Koronarinsuffizienz. Darunter versteht man ein Missverhältnis zwischen Sauerstoffangebot und -bedarf im Herzmuskel. Die dadurch hervorgerufene Myokardischämie kann sich unterschiedlich manifestieren: Man unterscheidet die latente KHK mit stummer Ischämie, die vorwiegend bei Diabetikern und älteren Patienten auftritt, von der manifesten, d.h. symptomatischen KHK. Diese äußert sich meist als stabile Angina pectoris („Brustenge“) (44), (84), (145). Die Ruptur bzw. Erosion einer atherosklerotischen Koronarplaque ohne relevante Lumeneinengung kann ebenfalls ein akutes Krankheitsbild auslösen: das akute Koronarsyndrom (ACS). Dieses äußert sich bei hochgradiger Reduktion des Blutflusses als instabile Angina pectoris, bei völligem Gefäßverschluss als akuter Myokardinfarkt (28), (43), (145). Komplikationen der Myokardischämie sind Herzinsuffizienz (24), (82), Herzrhythmusstörungen (24), (168), (243)–(245), oder plötzlicher Herztod (84), (145).

1.2 Klinik und Diagnostik der koronaren Herzerkrankung

Es werden verschiedene Verlaufsformen der Angina pectoris unterschieden:

Bei der stabilen typischen Angina pectoris handelt es sich um einen regelmäßig durch bestimmte Mechanismen provozierbaren Thoraxschmerz, der in Ruhe oder nach der Gabe von Nitroglycerin wieder verschwindet. Auslöser sind unter anderem vermehrte kardiale Belastung (körperlich oder emotional), Blutdruckanstieg, Tachykardie, Kälte, oder opulente Mahlzeiten. Typischerweise aber nicht zwingend ist der Schmerz des Patienten retrosternal lokalisiert, häufig mit Ausstrahlung in die linke Schulter, den linken Arm, Kiefer, Nacken, Rücken, oder Oberbauch. Der Schmerzcharakter entspricht am ehesten einem Druck- bzw. Engegefühl, manchmal einem brennenden Schmerz. Die Symptomatik kann sich aber auch isoliert als Dyspnoe äußern. Die Schmerzdauer beträgt in der Regel nicht länger als 20 Minuten (48), (84), (145).

Von einer instabilen Angina pectoris (Präinfarktsyndrom) spricht man bei einer neu aufgetretenen bzw. Crescendo-Angina mit zunehmender Schwere, Dauer und Häufigkeit der Schmerzanfälle. Ebenso bei einem Auftreten von Angina pectoris in Ruhe sowie einem zunehmendem Bedarf an antianginösen Medikamenten infolge Wirkungsminderung. Häufig findet sich eine vegetative Begleitsymptomatik (84), (75). Bei der instabilen Angina pectoris handelt es sich um eine Entität des akuten Koronarsyndroms. Die Übergänge zwischen den einzelnen Entitäten sind fließend (75), (84), (145):

1. Instabile Angina pectoris ohne Anstieg von Troponin I oder T;
2. NSTEMI („non-ST-segment-elevation myocardial infarction“), d.h. ein Herzinfarkt ohne ST-Elevation im EKG, aber mit Troponin-I/T-Anstieg;
3. STEMI („ST-segment-elevation myocardial infarction“), d.h. ein Myokardinfarkt mit initialer ST-Elevation im EKG und Troponin-I/T-Anstieg.

Als primäre Risikofaktoren für eine Atherosklerose gelten arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus, Nikotinabusus, Hyperlipidämie, positive Familienanamnese bei erstgradig Verwandten sowie das Lebensalter. Sekundäre Risikofaktoren sind unter anderem Adipositas, Stress, körperliche Inaktivität, Glukose-toleranzstörung, Entzündungszustände, oder Thromboseneigung (48), (84), (145).

Bei 50% der Patienten mit KHK ist das Ruhe-EKG unauffällig. Im Verlauf der Erkrankung kann es zu disseminierten kleinsten Infarkten insbesondere der Herzinnenschicht kommen, mit teils unspezifischen, teils spezifischen Veränderungen im EKG. Dazu gehören ST-Strecken-Hebungen oder -Senkungen, T-Abflachungen oder –Negativierungen. Weiterhin neu aufgetretener R-Verlust oder Pardée-Q, neuer linksanteriorer Hemiblock oder Linksschenkelblock sowie Zeichen der Linksherzhypertrophie. Während eines Angina-Pectoris-Anfalls entwickelt die Hälfte der Patienten Auffälligkeiten, am häufigsten ST-Strecken-Senkungen (84), (145). Weitere Hinweise auf Ischämie, auch aufgrund von Restenosen bzw. In-Stent-Restenosen, kann eine Zunahme der QT-Zeit-Verteilung geben (69), (171), (172), (258).

Die Sensitivität des Belastungs-EKGs zur Erkennung einer KHK beträgt nach Metaanalyse mehrerer Studien etwa 70%, die Spezifität liegt bei 70-85%, der positive prädiktive Wert bei 70%. Folglich kann eine KHK durch ein negatives Belastungs-EKG nicht ausgeschlossen werden. Von einer Verwertbarkeit kann nur ausgegangen werden, wenn die alters- und geschlechtsspezifische Belastungsstufe erreicht worden ist (unter Beta-Blocker bei nur 15% der Patienten (66)). Als pathologisch gelten Angina pectoris-Beschwerden unter Belastung oder Zeichen einer Myokardischämie (horizontal, deszendierende oder träge aszendierende ST-Strecken-Senkungen, ST-Strecken-Hebungen). Außerdem werden belastungsabhängige Rhythmusstörungen, Dyspnoe sowie die Leistungsfähigkeit des Patienten anhand seines Blutdruck- und Herzfrequenzverhaltens erfasst (68), (84), (145).

Verschiedene Studien konnten Restenosen oder In-Stent-Restenosen anhand eines positiven Belastungs-EKGs erkennen (13), (20), (65), (73), (92), (115), (116), (146), (193).

Durch die Echokardiographie erfolgt bei Patienten mit KHK die Beurteilung der rechts- und linksventrikulären Funktion. Außerdem werden Wandbewegungsstörungen, Hypertrophiezeichen, Dilatationen der Herzhöhlen und Klappenvitien erfasst (27), (48). Die Erkennung von Restenosen mittels Echokardiographie, z.B. anhand von Wandbewegungsstörungen, gestaltet sich schwierig (193).

Bei der Linksherzkatheteruntersuchung erfolgt durch Druckmessungen im linken Ventrikel sowie an den Klappen eine hämodynamische Beurteilung des linken Herzens. Durch Einbringen von Kontrastmittel in die linke Herzkammer kann diese in ihrer Größe und Form sowie ihrem Kontraktionsverhalten dargestellt werden (Ventrikulographie). Durch Einbringen von Kontrastmittel in die Herzkranzgefäße (Koronarangiographie) können Stenosen definitiv nachgewiesen und lokalisiert werden. Dies ist der Goldstandard bei Verdacht auf KHK, schwerer stabiler Angina pectoris, ACS bzw. instabiler Angina pectoris, ungeklärter Herzinsuffizienz, malignen ventrikulären Herzrhythmusstörungen oder vor invasiv-therapeutischen Maßnahmen (48), (84), (145). Von einer signifikanten Stenose spricht man ab einer Lumeneinengung des Gefäßes > 50% (84).

1.3 Therapie der koronaren Herzerkrankung (KHK)

1.3.1 Medikamentöse Therapie

Therapieziele bei KHK-Patienten sind der Erhalt und die Verbesserung der Lebensqualität sowie die Reduktion der kardiovaskulären Morbidität und Mortalität. Durch die konsequente Umsetzung präventiver Maßnahmen wird die Prognose von KHK-Patienten nachweislich verbessert. An erster Stelle steht die Behandlung der kardiovaskulären Risikofaktoren (45), (63), (77), (83), (169), (219), (238), (240). Zudem spielen Thrombozytenaggregationshemmer eine wesentliche Rolle bei der Therapie der KHK. Für Acetylsalicylsäure (ASS) konnte bei Patienten mit hohem atherogenen Risiko oder stabiler Angina pectoris eine Reduktion nichttödlicher Myokardinfarkte, Schlaganfälle sowie der vaskulären als auch der gesamten Letalität belegt werden (48), (119). Auch Betarezeptorenblocker und ACE-Hemmer (Hemmung des „angiotensin-converting-enzyme“) senken die kardiovaskuläre Ereignisrate und verbessern damit die Prognose. Letzteres konnte für Nitrate und Kalziumkanalblocker nicht nachgewiesen werden. Sie werden lediglich symptomatisch eingesetzt (48). Nach Stent-Implantation wird Clopidogrel, ein ADP-Antagonist von Thrombozyten, zur Minimierung thrombotischer Komplikationen verabreicht (145).

1.3.2 Interventionelle Therapie

Neben der koronaren Bypassoperation, bei der stenosierte Gefäßsegmente überbrückt werden, kommt als interventionelle Therapie die perkutane Koronarintervention, ein Eingriff an den nativen Koronargefäßen, in Frage. Grundsätzlich sollte eine komplette Revaskularisation ischämischer Myokardareale angestrebt werden (48). Bei der perkutanen transluminalen Koronarangioplastie (PTCA) werden Stenosen mittels Ballondilatation oder durch Implantation einer Gefäßprothese (Stent) aufgedehnt.

Eine Limitation der Methode ist die Restenosierung der Gefäße. Üblicherweise bilden sich Restenosen innerhalb der ersten 3 bis 6 Monate nach Intervention. Die Restenose-Rate liegt je nach Studie zwischen 20 und 40% bei Ballondilatation. Sie konnte durch Stent-Implantation auf 20 bis 30% verringert werden, weshalb dieses Verfahren hauptsächlich eingesetzt wird (48), (84), (145). Grundsätzlich unterscheidet man zwei Arten von Stents: „bare-metal stents“, die nicht beschichtet sind und in dieser Studie verwendet wurden sowie „drug-eluting stents“, welche Medikamenten-beschichtet sind. Hier werden antiproliferative Substanzen wie das Makrolid-Antibiotikum Rapamycin (Sirolimus) und das Zytostatikum Paclitaxel verwendet, um die für die In-Stent-Restenose verantwortliche neointimale Hyperplasie durch glatte Muskelzellen zu verhindern. Das Risiko der Entstehung von In-Stent-Restenosen konnte dadurch zwar auf 0 bis 10% minimiert werden, jedoch ist das Risiko einer Stent-Thrombose aufgrund verlangsamter oder sogar ausbleibender Reendothelialisierung des Stents bei der Verwendung beschichteter Stents erhöht (36), (53), (76), (91), (99), (103), (109), (145), (154), (157), (158), (187), (190), (194), (218), (225). Neben In-Stent-Restenosen und Stent-Thrombosen stellen Dissektionen der Koronararterie mit akutem Koronarverschluss Komplikationen der Stent-Implantation dar (84). Bei Patienten mit bereits bestehender In-Stent-Restenose ist die Therapie komplex und kostenintensiv. Deshalb gewinnt die frühe Erkennung von In-Stent-Restenosen zunehmend an Bedeutung. In der Literatur konnten bereits verschiedene Marker, wie erhöhtes Plasmalipoprotein a, NT-proBNP (N-terminales „pro-brain natriuretic peptide“), Aldosteron oder CRP (C-reaktives Protein), ein Gen-Polymorphismus innerhalb des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems (RAAS) oder eine vorhergehende In-Stent-Restenose als Prädiktoren für die In-Stent-Restenose dargestellt werden. Außerdem zeigten sich höhere In-Stent-Restenoseraten bei Frauen oder Patienten mit Diabetes mellitus, bei multiplem (überlappendem) Stenting, Verwendung langer Stents im Verhältnis zur Länge der Läsion, schmalen Gefäßdurchmesser und langen Stenosen (3), (7), (18), (59), (70), (79), (91), (93), (94), (105)-(108), (140), (142), (152), (181), (186), (205), (235), (249).

1.4 Gerinnungs- und Fibrinolysesystem

Bei der Blutgerinnung handelt es sich um einen proteolytischen Prozess, an dem eine Kaskade von Gerinnungsfaktoren beteiligt ist (50), (101), (216). Man unterscheidet einen extrinsischen (Aktivierung innerhalb von Sekunden bei Gewebsschaden) und einen intrinsischen Weg (Kontaktphasenaktivierung innerhalb von Minuten) des Gerinnungssystems. Beide Wege stehen miteinander in Verbindung und führen über die schrittweise Aktivierung verschiedener Gerinnungsfaktoren zur Entstehung des Prothrombinase-Komplexes als gemeinsame Endstrecke. Dieser Komplex ist die Voraussetzung für die Umwandlung von Prothrombin zu Thrombin, welches seinerseits die Bildung von Fibrin aus Fibrinogen bewirkt. Polymerisiertes Fibrin bildet das Endprodukt der plasmatischen Gerinnung (42), (47), (72), (137), (216). Dem System entgegenwirkende Antikoagulantien sind Protein C, Antithrombin III (Heparin-Cofaktor), Fibrinogen sowie Fibrinogenspaltprodukte. Zu diesen zählen unter anderem die D-Dimere, die bei der Spaltung polymerisierten Fibrins durch Plasmin (s. u.) entstehen. Folglich lässt sich über die Bestimmung der D-Dimere indirekt eine Aussage über die Menge des entstandenen Fibrins machen (8), (47), (50), (58), (72), (130), (207), (246). Eine quantitative Aussage über die intravasale Thrombingenerierung kann ebenso durch Messung der Serumaktivität von Prothrombinfragment 1+2 (F1+2) gemacht werden. Es handelt sich hierbei um ein Spaltprodukt bei der Bildung von Thrombin aus Prothrombin (8), (26), (221). Desweiteren bekommt man durch die Bestimmung der Thrombin-Antithrombin III-Komplexe (TAT) im Plasma Aufschluss über die Thrombinaktivierung. Nachteil des sensitiven Testes ist die im Minutenbereich liegende Halbwertszeit der TAT-Komplexe, was zu erheblichen Ergebnisschwankungen führen kann (8), (89), (207).

Den ständig ablaufenden Gerinnungsvorgängen steht das fibrinolytische System entgegen. Es dient der örtlichen Begrenzung thrombotischen Geschehens sowie der Wiederauflösung thrombotischer Gefäßverschlüsse (74).

Auch beim fibrinolytischen System wird ein extrinsischer und ein intrinsischer Weg unterschieden (47), (216).

Durch die Aktivierung wird über verschiedene Zwischenschritte Plasminogen mittels limitierter Proteolyse in Plasmin umgewandelt. Plasmin spaltet Fibrin in lösliche Fibrinbruchstücke, unter anderem in D-Dimere auf. Zusätzlich blockiert es die Neubildung von Fibrin und spaltet Fibrinogen (74). Der wichtigste Inhibitor des Systems ist Plasminogenaktivatorinhibitor 1 (PAI-1) neben C1-Esterase-Inhibitor, Alpha-2-Makroglobulin und Alpha-1-Antitrypsin (74), (101), (220). Direkter Inhibitor des Plasmins ist Alpha-2-Antiplasmin. Durch Komplexbildung entsteht Plasmin-Alpha-2-Antiplasminkomplex (PAP). Anhand der Messung der PAP-Komplexe kann eine quantitative Aussage über die Plasminaktivierung gemacht werden (71), (85), (188).

Sowohl das Gerinnungs- als auch das Fibrinolysesystem unterliegen einer zirkadianen Rhythmik. Am Morgen besteht die höchste Thrombosegefahr. Ein weiterer, weniger ausgeprägter Häufigkeitsgipfel findet sich am frühen Abend (211). Auch für das Auftreten von Angina pectoris (163), stummer Myokardischämie (202), Myokardinfarkt (161) und plötzlichem Herztod (162) konnten diese tageszeitlichen Schwankungen aufgezeigt werden. Bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit oder akutem Myokardinfarkt wurden über eine Aktivierung des Kontaktphasensystems (148) erhöhte Thrombin- bzw. Fibrinogenwerte im Vergleich zu Gesunden festgestellt (126). Bei diesen Patienten besteht folglich ein hyperkoagulatorischer Zustand (86), (88), (241). Eine erniedrigte Fibrinolyse-Aktivität findet sich bei Übergewicht (4), Rauchern (138), Diabetes mellitus (62) und Hyperlipidämie (9). Auch bei Patienten mit latenter Koronarsklerose zeigen sich Veränderungen im Bereich des fibrinolytischen Systems: Neben erhöhten Plasminogenaktivatorinhibitor-Werten treten erhöhte D-Dimere sowie PAP-Komplexe auf. Diese Effekte sind beim Bestehen eines akuten Koronarsyndroms noch deutlich ausgeprägter (88), (199).

Trotzdem konnten in der Literatur bisher kaum Hinweise auf Zusammenhänge zwischen Gerinnungsparametern und In-Stent-Restenosen gefunden werden. Einzig erhöhte D-Dimer-Konzentrationen stellten sich als Prädiktoren der In-Stent-Restenose bei Patienten mit akutem Myokardinfarkt heraus (195).

1.5 „brain natriuretic peptide“ (BNP)

Das Herz als endokrines Organ synthetisiert und sezerniert drei natriuretische Peptide, unter anderem „brain natriuretic peptide“ (BNP) (200), (224). BNP und NT-proBNP sind Spaltprodukte der Vorstufe pro-BNP (98). BNP gilt als nichtinvasiver, hochsensitiver Marker zur Erkennung linksventrikulärer Dysfunktion bereits bei asymptomatischen Patienten und ist proportional zur Schwere der Funktionseinschränkung erhöht (35), (78), (136), (200), (224), (233), (254). Ebenso können erhöhte BNP-Werte einen Hinweis auf den Schweregrad der Ischämie bei koronarer Herzkrankheit geben. Da BNP vorwiegend von vitalen linksventrikulären Myokardzellen und nicht von nekrotischen Myozyten synthetisiert wird, sind die Werte bereits vor Auftreten eines Myokardinfarkts erhöht. Bei Patienten mit instabiler Angina pectoris sind die Werte signifikant höher als bei Patienten mit stabiler Angina pectoris, wofür die verminderte ventrikuläre Pumpleistung beim Präinfarktsyndrom der instabilen Angina pectoris verantwortlich gemacht wird (21), (102), (111), (182), (224), (233), (254). Ferner erwiesen sich BNP und NT-proBNP in mehreren Studien als prognostische Marker für das kardiovaskuläre Risiko bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit (2), (41), (46), (64), (81), (128), (135), (155), (156), (160), (175)-(177), (184), (198), (217), (224), (228), (250), (253) und NT-proBNP konnte als unabhängiger Prädiktor von In-Stent-Restenosen dargestellt werden (93). Über Zusammenhänge zwischen In-Stent-Restenosen und BNP fanden sich in der Literatur bisher keine Hinweise.

1.6 Zielsetzung

In den letzten Jahren gewann die perkutane transluminale Koronarangioplastie mit Stent-Implantation bei der Behandlung von relevanten Koronargefäßstenosen enorm an Bedeutung. Trotz einer primären Erfolgsrate von 90-95% und guten kurzfristigen angiographischen sowie klinischen Ergebnissen, wird die perkutane Koronarintervention durch die Bildung von In-Stent-Restenosen limitiert (48), (84), (145). Neben der Verhinderung der Restenosierung (36), (145), (154), (157), (194), (218), (225) und der Beseitigung vorhandener Restenosen (3), (84), (145), (194), stellt die Vorhersage, ob Risikofaktoren für die Entstehung von Restenosen innerhalb des Stents vorliegen, eine weitere Ansatzmöglichkeit dar (3), (7), (18), (59), (70), (79), (91), (93), (94), (105)-(108), (140), (142), (152), (181), (186), (205), (235), (249).

Wünschenswert wäre es, Patienten mit erhöhtem Risiko zur Entstehung einer In-Stent-Restenose herauszufiltern und gegebenenfalls präventiv mittels angepasster Therapie gegensteuern zu können.

Ziel dieser Studie war es, den Einfluss des Gerinnungssystems sowie des „brain natriuretic peptides“ (BNP) auf die Entstehung von In-Stent-Restenosen nach Implantation eines „bare-metal stents“ bei Patienten mit stabiler koronarer Herzkrankheit zu untersuchen. Es sollten weitere möglichst sensitive und spezifische Prädiktoren für die In-Stent-Restenose gefunden werden.

Es handelte sich bei dieser Untersuchung um eine statistisch rein beschreibende Pilotstudie. Eventuell vorhandene Signifikanzen für die Parameter, bei denen ein Zusammenhang mit der In-Stent-Restenose vermutet werden konnte, müssten in einer weiterführenden Studie an einem größeren Patientenkollektiv aufgezeigt werden.

2 Material und Methoden

2.1 Patienten

Die vorliegende Untersuchung wurde im Zeitraum von Oktober 2003 bis Juni 2005 an der Medizinischen Universitätsklinik Tübingen (Abteilung III, Ärztlicher Direktor bis September 2004: Prof. Dr. L. Seipel; Ärztlicher Direktor ab Oktober 2004: Prof. Dr. M. P. Gawaz) unter der Leitung von PD Dr. M. Beyer durchgeführt. Sie ist Teil einer Gemeinschaftsarbeit zweier Doktorandinnen.

In die klinische, prospektive Studie wurden insgesamt 16 Patienten (11 Männer, 5 Frauen) eingeschlossen, bei denen eine stabile koronare Herzkrankheit diagnostiziert wurde. Bei allen Patienten bestand nach Koronarangiographie die Indikation zur perkutanen transluminalen Koronarangioplastie mit Stent-Implantation.

Die Einschlusskriterien waren:

- Alter der Patienten (Männer und Frauen) 30-80 Jahre;
- Patienten mit koronarangiographisch nachgewiesener KHK und erfolgter Implantation eines „bare-metal stents“;
- Fähigkeit der Patienten zur Einwilligung in die Studie.

Ausschlusskriterien waren:

- Patienten mit einem Hämoglobin-Wert < 9 mg/dl;
- Patienten mit Begleiterkrankungen, die Einfluss auf die zu messenden Parameter haben könnten. Hierbei handelt es sich um:
 - rheumatologische und hämatologische Erkrankungen;
 - akute Entzündungen wie Pneumonien oder Harnwegsinfektionen;
 - akutes und chronisches Nierenversagen;
 - Tumorleiden;
 - Leberzirrhose und Einschränkung der Lebersyntheseleistung (“international normalized ratio” (INR) $> 1,5$);
 - schwangere Patientinnen.

2.2 Aufnahme in die Studie und Follow-up

Nach klinischer Diagnose der KHK wurde bei allen Patienten die Indikation zur invasiven Untersuchung gestellt. Hierzu wurden die Patienten stationär aufgenommen. Zunächst wurde eine Linksherzkatheteruntersuchung mit Ventrikulographie und Koronarangiographie durchgeführt, aus der sich jeweils die Indikation zur PTCA mit Stent-Implantation ergab. Die Patienten wurden vor der Stent-Implantation schriftlich und mündlich über die Studie aufgeklärt und gaben ihr schriftliches Einverständnis zur Teilnahme.

Das Studienprotokoll war zuvor von der Ethikkommission der Universität Tübingen genehmigt worden.

Nach erfolgter Aufklärung wurde bei jedem Patienten eine Anamnese erhoben. Schwerpunkte waren die Erfassung der aktuellen kardiovaskulären Beschwerdesymptomatik, der kardiovaskulären Risikofaktoren, Vorerkrankungen sowie der bisherigen Medikamentenverordnung. Außerdem wurde jeder Patient körperlich untersucht und es erfolgte die erste Blutabnahme vor der Stent-Implantation. Die genaue Beschreibung des Patientenkollektivs ist der Tabelle 3.1.1 Patientencharakteristika im Ergebnisteil zu entnehmen.

Vor der Herzkatheteruntersuchung erhielten alle Patienten 100 mg ASS. Bei der Linksherzkatheteruntersuchung erfolgte in der Regel die Punktion der rechten Leistenarterie. Ein arterieller Katheter wurde unter Röntgenkontrolle bis in das linke Herz vorgeschoben. Zur hämodynamischen Beurteilung erfolgten Druckmessungen im linken Ventrikel sowie an den Klappen. Anschließend wurde Kontrastmittel in die linke Herzkammer eingebracht, um diese in ihrer Größe und Form sowie ihrem Kontraktionsverhalten darstellen zu können (Ventrikulographie). Durch Einbringen von Kontrastmittel in die Herzkranzgefäße erfolgte auch deren Beurteilung in den üblichen Standardprojektionen. Wandveränderungen oder Stenosen wurden dargestellt und in Prozent angegeben (Koronarangiographie). Bei gegebener Indikation, in der Regel ab einem Stenosegrad des Gefäßes von 70%, erfolgte anschließend oder am darauf folgenden Tag die PTCA nach oben beschriebener Seldiger-Technik:

Nach der intraarteriellen Gabe von 10.000 Internationalen Einheiten (I.E.) Heparin wurden die Stenosen der Herzkranzgefäße mittels Ballondilatation aufgedehnt. Anschließend wurde ein Stent an der Engstelle des Gefäßes implantiert. Bei den eingebrachten Stents handelte es sich um unbeschichtete Stents (Zeta-, Driver-, Pixel-Stents) verschiedenen Durchmessers bzw. Länge. Zur In-Stent-Thromboseprophylaxe wurden jedem Patienten bereits im Herzkatheterlabor 300 mg Clopidogrel verabreicht. Eine Therapie mit 75 mg Clopidogrel pro Tag wurde ab dem zweiten Tag für die Dauer von 3 Monaten fortgesetzt. Direkt nach der Stent-Implantation erfolgte die zweite Blutabnahme.

Die dritte Blutentnahme erfolgte 24 Stunden nach Stent-Implantation. Bei keinem Patienten traten während der Nachbeobachtungsphase Komplikationen auf, so dass die Patienten in stabilem Zustand mit entsprechender Medikation entlassen werden konnten.

30 Tage nach Stent-Implantation fand die erste Nachsorgeuntersuchung statt. Es erfolgte eine Befragung über subjektives Befinden, Auftreten von Angina pectoris-Symptomatik, Myokardinfarkt oder zwischenzeitlich stattgehabter Intervention. Auch die aktuelle Medikamentenanamnese wurde erfasst. Es folgten eine körperliche Untersuchung des Patienten sowie die vierte Blutabnahme. Drei der sechzehn Patienten waren erneut stationär einbestellt worden, da bei ihnen elektiv ein zweiter Stent implantiert wurde. Bei ihnen erfolgten die erste Nachuntersuchung und die vierte Blutabnahme im Rahmen dieses stationären Aufenthalts. Eine Patientin entwickelte vier Tage nach dieser zweiten Stent-Implantation in die rechte Koronararterie einen subakuten In-Stent-Verschluss der rechten Koronararterie. Das Gefäß konnte im Krankenhaus Reutlingen mittels Ballondilatation erfolgreich rekanalisiert werden. Da die Evaluation einer Restenose innerhalb des zuerst implantierten Stents im Ramus interventricularis anterior planmäßig nach 6 Monaten erfolgen sollte, wurde das Ereignis nicht als vorzeitiger Endpunkt betrachtet.

Ein zweiter Nachsorgetermin fand 90 Tage nach Stent-Implantation statt. Das Vorgehen entsprach dem oben dargestellten. Es erfolgte die fünfte Blutabnahme.

Der letzte Nachsorgetermin erfolgte stationär nach weiteren 3 Monaten (entsprechend 1/2 Jahr nach Stent-Implantation). Neben der Anamnese, der körperlichen Untersuchung und der sechsten Blutabnahme wurde eine Re-koronarangiographie zur Evaluation der Restenose im Stentareal durchgeführt. Eine signifikante In-Stent-Restenose (RS) wurde als eine koronarangiographische Lumeneinengung $> 50\%$ innerhalb des Stents definiert. Koronarangiographische Lumeneinengungen $< 50\%$ innerhalb des Stents wurden als Wandveränderungen (WV) definiert. Außerdem wurde bei sämtlichen Patienten ein Ruhe- bzw. Belastungs-EKG abgeleitet sowie eine Echokardiographie durchgeführt mit dem Ziel, Zusammenhänge mit der In-Stent-Restenose darzustellen.

Zwei Patienten stimmten einer erneuten Koronarangiographie nicht zu und wurden daher lediglich ambulant für die Blutabnahme und die weiteren Untersuchungen einbestellt. Einer der Patienten erschien nicht zu den Nachuntersuchungen. Keiner der Patienten schied durch Myokardinfarkt oder Tod vorzeitig aus der Studie aus.

Abbildung 2.2: Schematische Darstellung des Studiendesigns

Patientenaufnahme und Follow-up:

Patientenaufnahme (stationärer Aufenthalt):

Linksherzkatheteruntersuchung + Koronarangiographie:

Wenn Indikation zur PTCA mit Implantation eines „bare-metal stents“ gegeben und Patienten mit der Studien-Teilnahme einverstanden:

- **Anamneseerhebung** (kardiovaskuläre Beschwerden, Risikofaktoren, Vorerkrankungen, Medikamente...);

Körperliche Untersuchung;

Blutentnahme I (vor Stent-Implantation).

PTCA + Stent-Implantation.

- **Blutentnahme II** (direkt nach Stent-Implantation)
- **Blutentnahme III** (24h nach Stent-Implantation)

Entlassung.

Follow-up (ambulant):

- **Anamneseerhebung** (erneut AP-Beschwerden, Myokardinfarkt, Re-Intervention? Medikamentenanamnese);

Körperliche Untersuchung;

Blutentnahme IV 30 Tage (1 Monat) nach Stent-Implantation.

- **Anamneseerhebung; körperliche Untersuchung;**

Blutentnahme V 90 Tage (3 Monate) nach Stent-Implantation,

- **Anamneseerhebung; körperliche Untersuchung;**

Blutentnahme VI ½ Jahr (6 Monate) nach Stent-Implantation;

Rekoronarangiographie zur Evaluation der In-Stent-Restenose;

Echokardiographie; Ruhe- bzw. Belastungs-EKG.

2.3 Blutentnahme und Abnahmezeitpunkte

Insgesamt erfolgten sechs Blutentnahmen zu folgenden Zeitpunkten:

- Zeitpunkt I: vor Stent-Implantation
- Zeitpunkt II: direkt nach Stent-Implantation
- Zeitpunkt III: 24h nach Stent-Implantation
- Zeitpunkt IV: 30 Tage (1 Monat) nach Stent-Implantation
- Zeitpunkt V: 90 Tage (3 Monate) nach Stent-Implantation
- Zeitpunkt VI: 1/2 Jahr (6 Monate) nach Stent-Implantation

Die Blutabnahme erfolgte durch Punktion einer peripheren Vene am Arm des Patienten. Es wurde versucht, Blut unter optimalen Bedingungen zu gewinnen, d.h. lange Stauungszeit und Verdünnungseffekte etc. wurden vermieden.

2.4 Materialien

Zur Blutabnahme wurden Monovetten der Firma Sarstedt, Rommelsdorf-Nürnbrecht, Deutschland verwendet.

Abgenommen wurden:

- eine orange Lithium-Heparin-Monovette 5,5 ml
- eine grüne Natrium-Citrat-Monovette 10 ml
- eine grüne Natrium-Citrat-Monovette 2,7 ml
- eine rote EDTA-Kalium-Monovette 9 ml
- zwei rote EDTA-Kalium-Monovetten 2,7 ml

Sämtliche Parameter wurden im Labor von Prof. H. M. Hoffmeister/PD Dr. M. Beyer in der Medizinischen Klinik Abteilung III bzw. im Zentrallabor der Universitätsklinik Tübingen bestimmt. Hierzu gehörten:

- Thrombozyten;
- Thrombin-Antithrombin III-Komplex (TAT);
- Prothrombinfragment 1+2 (F1+2);
- Fibrinogen nach Clauss;
- Plasmin-Alpha 2-Antiplasmin-Komplex (PAP);
- D-Dimere (DD);
- lösliches interzelluläres Adhäsionsmolekül (s-ICAM);
- lösliches vaskuläres Zell-Adhäsionsmolekül (s-VCAM);
- lösliches P-Selektin (s-P-Selektin);
- Leukozyten;
- C-reaktives Protein (CRP);
- „brain natriuretic peptide“ (BNP);
- Durchflusszytometrische Bestimmungen (FACS-Analysen).

Wie bereits erwähnt, handelte es sich bei dieser Untersuchung um eine Gemeinschaftsarbeit zweier Doktorandinnen. Die Parameter wurden untereinander aufgeteilt:

Auswertung durch die Autorin:

Thrombin-Antithrombin III-Komplex (TAT); Prothrombinfragment 1+2 (F1+2); Plasmin-Alpha 2-Antiplasmin-Komplex (PAP); D-Dimere (DD); Fibrinogen nach Clauss; „brain natriuretic peptide“ (BNP).

Auswertung durch die Kollegin:

C-reaktives Protein (CRP); Leukozyten; lösliches interzelluläres Adhäsionsmolekül (s-ICAM); lösliches vaskuläres Zell-Adhäsionsmolekül (s-VCAM); lösliches P-Selektin (s-P-Selektin); Thrombozyten; Durchflusszytometrische Analysen.

Im nachfolgenden Teil der Untersuchung werden nur die Parameter, die durch die Autorin selbst ausgewertet wurden berücksichtigt. Zur Auswertung der restlichen Parameter sei hiermit auf die im Rahmen derselben Studie erstellte Promotion von Frau Fabia Krauss verwiesen.

Die Aufbereitung der Blutproben erfolgte nach folgendem Schema:

Das Citrat-Blut der 10 ml Natrium-Citrat-Monovetten (Mischungsverhältnis von Natrium-Citrat zu Blut 1:9) wurde unmittelbar nach dem Abnehmen für 20 Minuten bei 4000 U pro Minute und maximal 20°C zentrifugiert. Anschließend wurde der Überstand (Plasma) in 1,5 ml-Eppendorf-Cups pipettiert (je 200 µl pro Cup, insgesamt 20 beschriftete Cups). Die Eppendorf-Cups wurden mit flüssigem Stickstoff schockgefroren und im Gefrierschrank bei -20°C bis zur Weiterverarbeitung gelagert. Die Weiterverarbeitung und Bestimmung der oben genannten Parameter erfolgte durch Frau S. Kazmaier.

Die Blutproben der Parameter, die im Zentrallabor des Universitätsklinikums Tübingen bestimmt wurden, wurden ohne weitere Aufbereitung dorthin geschickt.

2.5 Labormethoden zur Bestimmung der Gerinnungsparameter

2.5.1 Thrombin-Antithrombin III-Komplex (TAT)

Die quantitative Bestimmung der Thrombin-Antithrombin III-Komplexe erfolgte mit dem Enzymimmunoassay „Enzynognost TAT micro“ der Firma Dade Behring, Schwalbach, Deutschland.

Testprinzip:

Bei „Enzynognost TAT micro“ handelt es sich um ein Enzymimmunoassay nach dem Sandwich-Prinzip.

Das im Plasma der Probanden vorhandene TAT band während der ersten Inkubation an die auf der Oberfläche der Mikrotitrationsplatten fixierten Antikörper gegen Thrombin. Es folgte ein Waschvorgang. Anschließend wurden in einer zweiten Immunreaktion Peroxidase-konjugierte Antikörper gegen humanes Antithrombin III (AT III) an die freien AT III-Determinanten gebunden. Die ungebundenen Konjugate wurden durch Auswaschen entfernt. Die Umsetzung von Wasserstoffperoxid und Chromogen durch die Peroxidase wurde mittels verdünnter Schwefelsäure unterbrochen. Es erfolgte die photometrische Bestimmung der Intensität der durch die enzymatische Umsetzung entstandenen Färbung bei 492 nm. Die Farbintensität war zur Konzentration von TAT proportional.

Testreagenzien:

1. Mikrotitrationsplatten, beschichtet mit Kaninchen-Antikörpern gegen humanes Thrombin;
2. Anti-Human-AT-III, Peroxidase-konjugiert vom Kaninchen;
3. Konjugat-Puffer (Tris-Pufferlösung (50 mmol/l), Serumalbumin vom Rind);
4. TAT-Standard-Plasmen von Behring (S1 bis S4, Konzentrationsbereich 2 bis 60 µg/l);
5. Humanes TAT-Kontrollplasma;

6. Proben-Puffer (Tris-Pufferlösung (100mmol/l), Tween (10 ml/l), EDTA (37 g/l));
7. Waschlösung POD (Tween (18g/l)-haltige Phosphatpufferlösung);
8. Puffer/Substrat POD (Wasserstoffperoxid (0,3g/l) in Citrat-Pufferlösung);
9. Chromogen POD (o-Phenylendiamin-dihydrochlorid);
10. Stopplösung POD (0,5N Schwefelsäure).

Versuchsdurchführung:

Vor Testbeginn wurden sämtliche Reagenzien und Proben auf 20 bis 25°C erwärmt. Es wurden jeweils 50 µl Standard, Kontrolle oder Probe mit 50 µl Probenpuffer TAT bei 37°C für 15 min auf den Testplatten inkubiert. Nach dem Auswaschen wurden je 100 µl Konjugat-Lösung hinzugegeben und die Testplatten nochmals bei 37°C für 15 min inkubiert. Kurz vor Ende der Inkubationszeit wurden 10 ml Puffer/Substrat-Lösung in eine Chromogen-Abfüllung gegeben und unter Schütteln gelöst. Es folgte ein weiterer Waschvorgang. Danach wurden jeweils 100 µl der frisch angesetzten Chromogen-Puffer/Substrat-Lösung hinzugefügt und die Testplatten bei 20 bis 25°C lichtgeschützt für 30 min inkubiert. Nach Abstoppen der Reaktion mit je 100 µl POD-Stopplösung wurde die Extinktion bei 492 nm gegen Aqua dest. bestimmt. Alle Bestimmungen (Standards, Kontrollen, Proben) wurden im Doppelansatz durchgeführt. Nach Berechnung der Extinktionsmittelwerte des Standards wurde eine Bezugskurve auf doppelt-logarithmischem Papier erstellt. Anhand der gemessenen Extinktionen konnten aus der Bezugskurve direkt die TAT-Konzentrationen abgelesen werden. Der von der Firma Dade Behring für das Plasma Gesunder (n = 196) angegebene Referenzbereich lag bei 1,0-4,1 µg/l.

2.5.2 Prothrombinfragment 1+2 (F1+2)

Die Bestimmung des Prothrombinfragments F1+2 erfolgte mit dem Testkit „Enzynognost F1+2 micro“ der Firma Dade Behring, Schwalbach, Deutschland.

Testprinzip:

Bei „Enzynognost F1+2 micro“ handelt es sich um ein Enzymimmunoassay nach dem Sandwich-Prinzip. Es dient der in-vitro-Bestimmung des humanen Prothrombinfragments F1+2.

Zunächst wurden die im Plasma der Probanden vorhandenen F1+2-Antigene an die auf den Mikrotitrationsplatten fixierten Antikörper gegen F1+2 gebunden. Es folgte ein Auswaschvorgang. Dann wurden in einer zweiten Reaktion Peroxidase (POD)-konjugierte Antikörper gegen Human-Prothrombin an die freien F1+2 Determinanten gebunden. Die überschüssigen POD-konjugierten Antikörper wurden anschließend ausgewaschen und die durch die Peroxidase erfolgte Umsetzung von Wasserstoffperoxid und Chromogen durch Zugabe von verdünnter Schwefelsäure abgestoppt. Die Intensität der entstandenen Färbung wurde photometrisch bei 492 nm bestimmt. Sie war zur Konzentration von F1+2 proportional.

Testreagenzien:

1. Mikrotitrationsplatten, beschichtet mit Kaninchen-Antikörpern gegen humanes F1+2;
2. Anti-Prothrombin/POD-Konjugat (Anti-Humanes-Prothrombin, Peroxidase-konjugiert vom Kaninchen);
3. Konjugat-Puffer (Tween-haltige Tris-Pufferlösung, Rinderserumalbumin);
4. F1+2-Standards human (S1-S4, Konzentrationsbereich 0,04 bis 10 nmol/l);
5. F1+2-Kontroll-Plasma human;
6. Probenpuffer F1+2 (Tween-haltige Tris-Pufferlösung (90 mmol/l));
7. Waschlösung POD (Tween (18g/l)-haltige Phosphat-Pufferlösung (90 mmol/l), Kochsalz);

8. Puffer/Substrat POD (Wasserstoffperoxid (0,3 g/l) in Citrat-Pufferlösung);
9. Chromogen POD (o-Phenylendiamin-dihydrochlorid);
10. Stopplösung POD (0,5 N Schwefelsäure).

Versuchsdurchführung:

Vor der Durchführung des Tests wurden sämtliche Reagenzien und Proben auf 20 bis 25°C erwärmt. In die Vertiefungen der Mikrotitrationsplatten wurden jeweils 50µl Probenpuffer vorgelegt, anschließend 50µl des Standards, der Kontrolle oder der Probe dazu pipettiert. Es folgten eine Inkubation bei 37°C für 30 min sowie ein Auswaschvorgang. Nach der Zugabe von 100 µl Konjugat-Lösung in jede Vertiefung wurden die Mikrotitrationsplatten erneut bei 37°C für 15 min inkubiert. Kurz vor Ende der Inkubationszeit wurden 10 ml Puffer/Substrat-Lösung in eine Chromogen-Abfüllung gegeben. Es folgte ein erneuter Waschvorgang. Danach wurden je 100 µl dieser Chromogen-Puffer/Substrat-Lösung hinzugefügt und die Platten erneut bei 20 bis 25°C für 15 min lichtgeschützt inkubiert. Mit jeweils 100 µl POD-Stopplösung wurde die enzymatische Reaktion beendet. Es erfolgte die Bestimmung der Extinktion gegen Wasser bei 492 nm innerhalb einer Stunde. Es wurden Doppelbestimmungen durchgeführt. Nach Berechnung der Extinktionsmittelwerte des Standards wurde auf doppelt-logarithmischem Papier eine Bezugskurve erstellt, aus der anhand der Extinktionswerte direkt die Konzentration von F1+2 ermittelt werden konnte. Der Referenzbereich wurde aus Citrat-Blut Gesunder (n = 140) bestimmt und vom Hersteller mit 0,4–1,1 mmol/l angegeben.

2.5.3 Plasmin-Alpha 2-Antiplasmin-Komplex (PAP)

Die quantitative in-vitro-Bestimmung des Plasmin-Alpha 2-Antiplasmin-Komplexes im Plasma der Probanden erfolgte nach dem Sandwich-Prinzip mittels Enzymimmunoassay „Enzynognost PAP micro“ der Firma Dade Behring, Schwalbach, Deutschland.

Testprinzip:

Das in den Proben vorhandene PAP band während einer ersten Inkubation an die in den Vertiefungen der Mikrotitrationsplatten fixierten monoklonalen Antikörper (PAP 6) gegen PAP. Nach einem Auswaschvorgang wurden Peroxidase-konjugierte Antikörper gegen Plasminogen in einer zweiten Reaktion an die freien PAP-Determinanten gebunden. Überschüssige Enzym-konjugierte Antikörper wurden ausgewaschen. Es folgte anschließend die Bestimmung der gebundenen Enzymaktivität. Dabei wurde nach Abstoppen der Reaktion mit verdünnter Schwefelsäure die enzymatische Umsetzung von Wasserstoffperoxid und Chromogen bestimmt. Die Farbintensität war zur Konzentration von PAP proportional.

Testreagenzien:

1. Enzynognost PAP micro–Testplatten, beschichtet mit monoklonalen Antikörpern von der Maus gegen humanes PAP;
2. Anti-Plasminogen/POD-Konjugat (anti-humanes Plasminogen, Peroxidase-markiert vom Kaninchen);
3. Konjugat-Puffer (Tween-haltige Tris-Puffer-Lösung (50mmol/l), Serumalbumin vom Rind);
4. PAP-Standard-Plasmen human (S1 –S4, Konzentrationsbereich von 50-5000 µg/l);
5. PAP-Kontroll-Plasma;
6. Proben-Puffer PAP (Tris-Pufferlösung (100 mmol/l), Tween (10 ml/l), EDTA (37 g/l));

7. Waschlösung POD (Tween-haltige (18g/l) Phosphat-Pufferlösung (90 mmol/l));
8. Puffer/Substrat POD (Wasserstoffperoxid (0,3g/l) in Citrat-Pufferlösung);
9. Chromogen POD (o-Phenylendiamin-dihydrochlorid);
10. Stopplösung POD (0,5 N Schwefelsäure).

Versuchsdurchführung:

Vor Testbeginn wurden sämtliche Proben und Reagenzien auf 20 bis 25°C erwärmt. Zunächst wurden in jede Vertiefung der Mikrotitrationsplatte 50 µl Probenpuffer vorgelegt, anschließend jeweils 50 µl Standard, Kontrolle oder Probe hinzugegeben. Nach einer Inkubationszeit von 15 min bei 37°C erfolgte das Auswaschen. Anschließend wurden 100 µl Konjugat-Lösung zugegeben und erneut bei 37°C 15 min inkubiert. Kurz vor Ende der Inkubationszeit wurden in eine Chromogen-Abfüllung 10 ml Puffer/Substrat-Lösung eingefüllt und unter Schütteln aufgelöst. Nach einem weiteren Waschvorgang erfolgte das Einfüllen von je 100 µl der frisch angesetzten Chromogen-Puffer/Substrat-Lösung. Bei 20 bis 25°C wurde nun lichtgeschützt 15 min inkubiert und die Reaktion anschließend mit jeweils 100 µl der POD-Stopplösung beendet. Es folgte innerhalb der nächsten Stunde die photometrische Bestimmung der Extinktion gegen Aqua dest. bei 492 nm. Es wurden Doppelbestimmungen durchgeführt. Nach Berechnung der Extinktionsmittelwerte der Standards wurde eine Bezugskurve auf doppelt-logarithmischem Papier erstellt. Anhand der gemessenen Extinktionswerte konnten die PAP-Konzentrationen direkt aus der Bezugskurve abgelesen werden. Der Referenzbereich, bestimmt aus dem Plasma gesunder Erwachsener (n = 466), lag laut Hersteller bei 120–700 µg/l.

2.5.4 Fibrinogen nach Clauss

Die Bestimmung erfolgte mit Reagenzien der Firma Sigma-Aldrich Chemie GmbH, München, Deutschland automatisch mit dem Gerät Amelung CS 400 der Firma Trinity biotech GmbH, Lemgo, Deutschland im Zentrallabor des Universitätsklinikums Tübingen.

Testprinzip:

Bei der Methode nach Clauss wurde Citrat-Plasma mit einem großen Überschuss an Thrombin zur Gerinnung gebracht. Die Zeit bis zur Bildung eines Gerinnsels hing dabei weitgehend vom Fibringehalt der Probe ab.

Der Referenzbereich für die Bestimmung von Fibrinogen nach Clauss wurde vom Zentrallabor des Universitätsklinikums Tübingen angegeben mit 170–410 mg/dl.

2.5.5 D-Dimere (DD)

Die Bestimmung erfolgte automatisch mit dem Gerät Vidas der Firma Bio Merieux, Marcy l'Etoile, Frankreich im Zentrallabor des Universitätsklinikums Tübingen.

Testprinzip:

Zur D-Dimer-Bestimmung wurde ein quantitativer Enzymimmunoassay (ELFA: „Enzyme linked Fluorescent Assay“) nach dem Sandwich-Prinzip verwendet. Der Normalwert der D-Dimer-Konzentration lag laut Angaben des Zentrallabors der Universitätsklinik Tübingen unter 0,5 µg/ml.

2.6 Labormethode zur Bestimmung von „brain natriuretic peptide“ (BNP)

Die Bestimmung erfolgte automatisch mit dem Gerät Advia Centaur der Firma Bayer, Fernwald, Deutschland im Zentrallabor des Universitätsklinikums Tübingen.

Testprinzip:

Zur BNP-Bestimmung wurde ein Enzymimmunoassay (Chemo-Lumineszenz-Immuno-Assay) nach dem Sandwich-Prinzip verwendet. Der Referenzbereich für BNP umfasste gemäß den Angaben des Zentrallabors der Universitätsklinik Tübingen 0–100 ng/l.

2.7 Statistik

Die Beratung zur Datenbearbeitung erfolgte durch das Institut für Medizinische Informationsverarbeitung der Universität Tübingen (Geschäftsführender Direktor: Prof. Dr. H. K. Selbmann).

Die Auswertung und graphische Darstellung der vorliegenden Daten erfolgte mit Hilfe des Software-Programms Microsoft Office Excel Version 2003.

Aufgrund der geringen Fallzahlen handelte es sich um eine statistisch rein beschreibende Pilotstudie. Zusammenhänge, die aufgrund dieser Untersuchung vermutet werden konnten, müssten in fortführenden Studien an einem größeren Patientenkollektiv verifiziert und als statistisch signifikant dargestellt werden.

3 Ergebnisse

3.1 Patienten

3.1.1 Patientencharakteristika

Zur Auswertung der Ergebnisse wurden die Patienten in verschiedene Gruppen eingeteilt:

Die Patienten mit einer signifikanten In-Stent-Restenose (koronarangiographische Lumeneinengung im Stent > 50%) zum Zeitpunkt VI bildeten die Gruppe „RS“. Ferner wurden die Patienten mit Wandveränderungen (koronarangiographische Lumeneinengung im Stent < 50%) zur Gruppe „WV“ zusammengefasst. Die dritte Gruppe „kRS“ bildeten die Patienten, bei denen zum Zeitpunkt VI keine Veränderungen vorlagen (koronarangiographisch keine Wandveränderungen oder Restenose innerhalb des Stents).

Fünf Patienten erhielten mehrere Stents bei Aufnahme in die Studie bzw. zum Zeitpunkt IV während des Follow-ups. Sämtliche dieser Stents wurden für die Studie als relevant betrachtet. Die Patienten wurden, wenn eine Restenose in einem dieser Stents vorlag, in die In-Stent-Restenose-Gruppe aufgenommen. Handelte es sich lediglich um Wandveränderungen innerhalb einem der Stents, so wurden diese für die Gruppenzuordnung als relevant betrachtet. Wenn keinerlei Wandveränderungen oder Restenosen in den Stents vorlagen, wurden die Patienten der Gruppe ohne Wandveränderungen oder Restenose im Stentareal zugeordnet.

Die Gruppe der Patienten mit signifikanter In-Stent-Restenose umfasste vier Patienten, davon 3 Männer. In der Gruppe der Patienten mit Wandveränderungen befanden sich ebenfalls vier Patienten, auch hier waren drei der Patienten männlich. Die Gruppe der Patienten ohne Wandveränderungen oder Restenose im Stent bestand aus fünf Patienten, darunter eine Frau. Erfasst wurden außerdem das Alter, die kardiovaskulären Risikofaktoren sowie die Vorerkrankungen der Patienten (vgl. Tabelle 3.1.1).

	Restenose (RS)	Wandveränderungen (WV)	Keine WV oder RS (kRS)
<u>Alter (Jahre):</u>			
AMW ± SAW	63,56 ± 11,9	62,36 ± 3,96	64,6 ± 5,09
Minimum	45,45	55,81	56,38
Median	65,46	63,87	65,23
Maximum	77,85	65,89	70,59
<u>kardiovaskuläre Risikofaktoren:</u>			
Raucher	0	0	0
Nichtraucher	4 (100%)	4 (100%)	5 (100%)
Nichtraucher > 2 Jahre	2 (50%)	4 (100%)	4 (80%)
Ex-Raucher:			
Pack Years (PY)			
AMW ± SAW	41,25±25,59	6,00 ± 5,52	9,6 ± 12,08
Minimum	0	0	0
Median	47,5	4,5	1,0
Maximum	70,0	15,0	30,0
Diabetes mellitus			
-Typ I	0	0	0
-Typ II	2 (50%)	2 (50%)	0
Arterielle Hypertonie	2 (50%)	4 (100%)	5 (100%)
Hyperlipidämie	3 (75%)	4 (100%)	5 (100%)
Positive Familienanamnese	0	2 (50%)	4 (80%)
Alkoholkonsum	3 (75%)	3 (75%)	3 (75%)
<u>Vorerkrankungen:</u>			
Frühere KHK			
-1-Gefäß-KHK	0	1 (25%)	1 (20%)
-2-Gefäß-KHK	0	0	0
-3-Gefäß-KHK	0	0	0
PTCA	0	1 (25%)	0
Myokardinfarkt	0	0	1 (20%)

Herzinsuffizienz:			
-akut	0	0	0
-chronisch	0	1 (25%)	0
Rhythmusstörungen: (arrhythmisch normofrequent)	1 (25%)	0	2 (40%)
pAVK (periphere arterielle Verschlusskrankheit)	0	1 (25%)	0
Thrombose	0	1 (25%)	0
TIA (Transitorisch ischämische Attacke)	0	0	1 (20%)

Tab 3.1.1: Patientencharakteristika:

Gruppeneinteilung, Alter, Risikofaktoren und Vorerkrankungen der Patienten mit signifikanter In-Stent-Restenose (RS), Wandveränderungen (WV), bzw. ohne Wandveränderungen oder Restenose (kRS) innerhalb des Stents.

Arithmetischer Mittelwert (AMW); ± Standardabweichung (SAW); Minimum; Median; Maximum.

3.1.2 Koronarangiographie und Stent-Implantation

Zum Zeitpunkt I wurde bei allen Patienten eine Herzkatheteruntersuchung durchgeführt (vgl. Material- und Methodenteil).

Tabelle 3.1.2 stellt bei jedem Patienten die stenosierten Gefäße dar, die zum Zeitpunkt I oder IV mit Stent versorgt wurden und damit für die Studie relevant waren. Ebenso wurde das Vorliegen einer 1-, 2-, oder 3-Gefäß-KHK erfasst.

Patient	Stenosiertes Gefäß, Anzahl implantierter Stents und Zeitpunkt	Vorliegende KHK
1	RCA+Stent I	1-Gefäß-KHK
2	RIVA+Stent I	1-Gefäß-KHK
3	RIVA+Stent I	1-Gefäß-KHK
4	RCX+Stent I	1-Gefäß-KHK
5	RCA+Stent I	2-Gefäß-KHK
6	RCX+Stent I	1-Gefäß-KHK
7	RCX+Stent I; RCA+2 Stents I	3-Gefäß-KHK
8	RIVA+Stent I	1-Gefäß-KHK
9	RCA+Stent I	1-Gefäß-KHK
10	RIVA+Stent I	2-Gefäß-KHK
11	RCX+Stent I;	3-Gefäß-KHK
12	RIVA+2 Stents I	1-Gefäß-KHK
13	RIVA+Stent I; RCA+Stent IV	2-Gefäß-KHK
14	RIVA+Stent I	1-Gefäß-KHK
15	RCA+Stent I; RCX+Stent IV;	3-Gefäß-KHK
16	RIVA+Stent I; RCA+Stent IV	2-Gefäß-KHK

Tab 3.1.2: Koronarangiographie+Stent-Implantation zum Zeitpunkt I (IV)

Stenosierte Gefäße, Anzahl implantierter Stents u. Zeitpunkt (I bzw. IV). Insgesamt betroffene Gefäße (1-/2-/3-Gefäß-KHK). LCA: linke Koronararterie; RIVA: Ramus interventricularis anterior ; RCX: Ramus circumflexus; RCA: Rechte Koronararterie.

3.2 Follow-up Untersuchungen

3.2.1 Rekoronarangiographie

Sechs Monate nach Stent-Implantation wurde bei den Patienten eine Rekoronarangiographie durchgeführt. Hierbei wurde das Stentareal in denselben Standardprojektionen wie bei Aufnahme in die Studie begutachtet. Wie bereits in Kapitel 3.1.1 beschrieben, wurde eine signifikante In-Stent-Restenose diagnostiziert, wenn das Lumen innerhalb des Stents > 50% eingeengt war. Dies war bei vier Patienten der Fall. Das weitere Vorgehen bei diesen Patienten kann der Tabelle 8.2 im Anhang entnommen werden. Um Wandveränderungen handelte es sich definitionsgemäß bei einer Lumeneinengung < 50% innerhalb des Stents. Hier waren ebenfalls vier Patienten betroffen. Die Behandlung erfolgte durchweg konservativ (vgl. Tabelle 8.2 im Anhang). Die dritte Gruppe wurde von fünf Patienten ohne koronarangiographisch nachgewiesene Wandveränderungen oder Restenosen im Stentareal gebildet. Ein weiteres Vorgehen war hier nicht erforderlich (siehe. Tabelle 8.2 im Anhang).

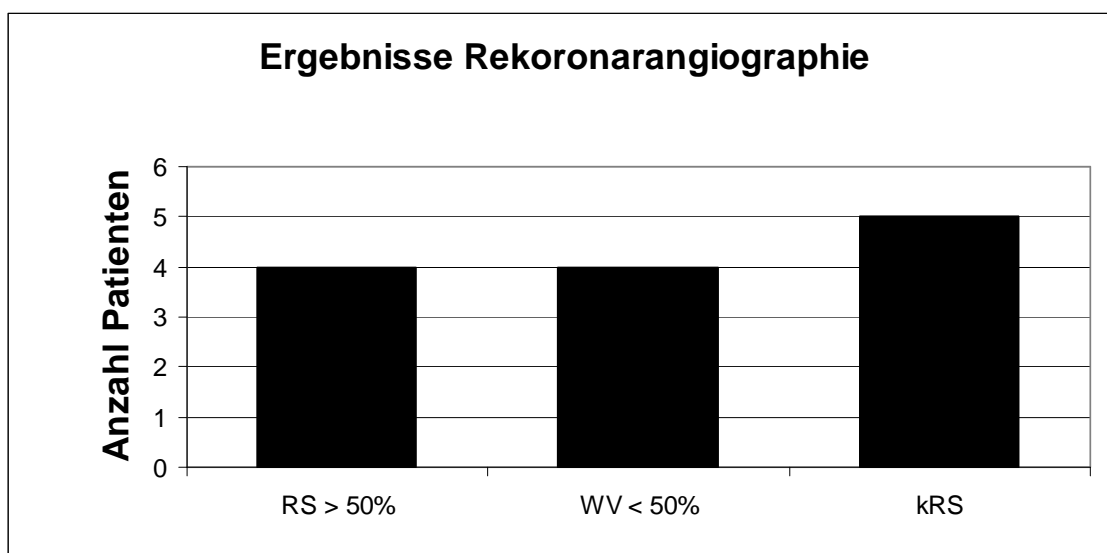


Abb. 3.2.1: Ergebnisse der Rekoronarangiographie

Erklärungen: Signifikante In-Stent-Restenose (RS) über 50%, Wandveränderungen (WV) unter 50%, bzw. keine Wandveränderungen oder Restenose (kRS) innerhalb des Stents.

3.2.2 Angina pectoris-Beschwerden und In-Stent-Restenose

Bei Einschluss in die Studie gaben alle Patienten Angina pectoris-Beschwerden unter Belastung oder auch in Ruhe an.

Während des stationären Aufenthalts nach der Stent-Implantation zeigte keiner der Patienten erneute Beschwerden.

Im Laufe des Follow-ups kam es bei mehreren Patienten abermals zum Auftreten von Angina pectoris-Symptomatik. Von den Patienten mit signifikanter In-Stent-Restenose klagten zwei über Angina pectoris unter Belastung, eine Patientin hatte Beschwerden unter Ruhebedingungen. Zum Zeitpunkt IV entwickelte sie vier Tage nach einer zweiten Stent-Implantation im Rahmen der Studie einen subakuten In-Stent-Verschluss der rechten Koronararterie, wahrscheinlich aufgrund einer In-Stent-Thrombose. Das Gefäß konnte im Krankenhaus Reutlingen mittels Ballondilatation erfolgreich rekanalisiert werden. Die Patientin klagte weder zum Zeitpunkt V noch VI über erneute Beschwerden. Einer der Patienten wies trotz signifikanter In-Stent-Restenose keine Angina pectoris-Beschwerden auf. Wandveränderungen fanden sich bei vier Patienten. Diese zeigten keinerlei Angina pectoris-Symptomatik. Fünf Patienten wiesen keine koronarangiographischen Veränderungen innerhalb des Stents auf. Trotzdem klagte ein Patient über Angina pectoris bei Belastung, eine weitere Patientin hatte Beschwerden unter Ruhebedingungen. Drei der Patienten dieser Gruppe waren beschwerdefrei (Vgl. Tabelle 8.3 im Anhang).

Zusammenfassend konnte bei unseren Untersuchungen kein eindeutiger Zusammenhang zwischen Angina pectoris-Beschwerden und signifikanter In-Stent-Restenose vermutet werden. Diese Ergebnisse bedürften jedoch der Bestätigung an einem größeren Patientenkollektiv.

3.2.3 Ruhe-EKG und In-Stent-Restenose

Nach sechs Monaten erfolgte bei allen Patienten die Ableitung eines Ruhe-EKGs. Bei keinem der Patienten, insbesondere bei keinem mit signifikanter In-Stent-Restenose, zeigten sich neu aufgetretene Ischämie-Zeichen. Wie bereits erwähnt, entwickelte eine Patientin zum Zeitpunkt IV wenige Tage nach Implantation eines zweiten Stents einen subakuten In-Stent-Verschluss in der rechten Koronararterie. Im Ruhe-EKG fanden sich passend zum Befund Pardée-Qs in den Ableitungen II, II, aVF. Auch zum Zeitpunkt VI waren diese Veränderungen noch vorhanden (Vgl. Tabelle 8.4 im Anhang).

Insgesamt konnten wir keinen Zusammenhang zwischen Ischämie-Zeichen im Ruhe-EKG und signifikanter In-Stent-Restenose darstellen. Um allgemeine Aussagen treffen zu können, müsste jedoch eine größere Patientenpopulation untersucht werden.

3.2.4 Ergometrie und In-Stent-Restenose

Am letzten Nachsorgetermin wurde bei den Patienten ein Belastungs-EKG abgeleitet. Von den Patienten mit signifikanter In-Stent-Restenose zeigte nur einer Auffälligkeiten (AP-Beschwerden, ST-Strecken-Veränderungen) in der Ergometrie, bei einem weiteren Patienten war die Ergometrie unauffällig. Bei zwei Patienten mit Wandveränderungen im Stent war das Belastungs-EKG pathologisch. Ein Patient dieser Gruppe zeigte normale Resultate. In der Gruppe der Patienten ohne Veränderungen im Stentareal fand sich bei keinem eine auffällige Ergometrie (vgl. Abbildung 3.2.4 bzw. Tabelle 8.5 im Anhang).

Die Sensitivität der Ergometrie beschreibt die Wahrscheinlichkeit, mit der Patienten mit einer In-Stent-Restenose auffällige Ergebnisse zeigen. Sie lag bei unseren Untersuchungen für die Patienten mit einer signifikanten In-Stent-Restenose bei 50%. Für die Patienten mit Wandveränderungen innerhalb des Stents war sie bei 67%.

Die Spezifität der Ergometrie gibt die Wahrscheinlichkeit an, mit der gesunde Patienten unauffällige Ergebnisse zeigen. Sie war bei den Patienten ohne Restenose oder Wandveränderungen im Stentareal 100%. Der positive Vorhersagewert, d.h. die Wahrscheinlichkeit, mit der eine signifikante In-Stent-Restenose vorlag, wenn die Ergometrie Auffälligkeiten ergab, lag für die Patienten mit einer In-Stent-Restenose bei 33%, für die Patienten mit Wandveränderungen im Stentareal bei 67%. Der negative Vorhersagewert beschreibt die Wahrscheinlichkeit, mit der keine signifikante In-Stent-Restenose vorliegt, wenn die Ergometrie unauffällig war und wurde für die Patienten ohne koronarangiographische Veränderungen im Stent mit 60% berechnet.

Zusammenfassend konnten bei diesem Patientenkollektiv keine eindeutigen Zusammenhänge zwischen Auffälligkeiten in der Ergometrie und einer signifikanten In-Stent-Restenose festgestellt werden. Allerdings zeigte keiner der Patienten ohne Wandveränderungen oder Restenose innerhalb des Stents pathologische Ergometrie-Ergebnisse. Um eine allgemeingültige Aussage treffen zu können, müsste eine weitaus größere Patientenzahl untersucht werden.

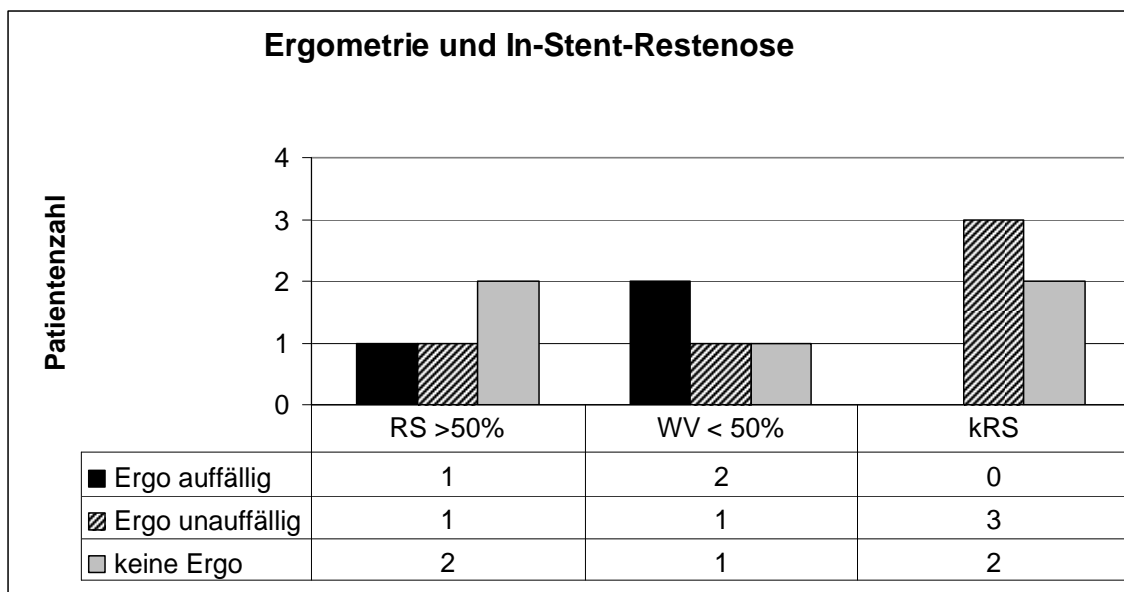


Abb. 3.2.4: Ergometrie und In-Stent-Restenose
 Zusammenhänge zwischen Auffälligkeiten in der Ergometrie (Ergo) und signifikanter In-Stent-Restenose (RS), Wandveränderungen (WV), bzw. keine Wandveränderungen oder Restenose (kRS) innerhalb des Stents.

3.2.5 Echokardiographie und In-Stent-Restenose

Zum Zeitpunkt VI wurde bei den Patienten eine Echokardiographie durchgeführt. Von den Patienten mit signifikanter In-Stent-Restenose zeigte nur eine Patientin Auffälligkeiten (Wandbewegungs- bzw. linksventrikuläre Funktionsstörungen). Bei zwei Patienten war die Echokardiographie unauffällig. Bei den Patienten mit Wandveränderungen im Stent zeigte die Hälfte eine pathologische Echokardiographie, die Ergebnisse der anderen Patienten entsprachen der Norm. In der Gruppe der Patienten ohne koronarangiographische Veränderungen im Stentareal waren die Echokardiographien von drei Patienten auffällig, zwei Patienten zeigten normale Ergebnisse (vgl. Abbildung 3.2.5 bzw. Tabelle 8.6 im Anhang).

Die Sensitivität der echokardiographischen Untersuchung für die Patienten mit einer signifikanten In-Stent-Restenose lag bei unseren Untersuchungen bei 33%. Für die Patienten mit Wandveränderungen im Stent war sie gleich 50%. Die Spezifität lag bei den Patienten, die keine Veränderungen im Stent aufwiesen bei 40%.

Der positive Vorhersagewert ergab für die Patienten mit einer signifikanten Restenose im Stent 17%, für die Patienten mit Wandveränderungen innerhalb des Stents 33%. Der negative Vorhersagewert lag bei den Patienten, die keine Veränderungen im Bereich des Stents aufwiesen bei 33%.

Zusammenfassend konnten wir bei diesem Patientenkollektiv keine eindeutigen Zusammenhänge zwischen Auffälligkeiten in der Echokardiographie und einer signifikanten In-Stent-Restenose feststellen. Auch gesunde Patienten konnten durch die Echokardiographie nicht eindeutig ermittelt werden. Um eine allgemeingültige Aussage treffen zu können, müsste ein größeres Patientenkollektiv untersucht werden.

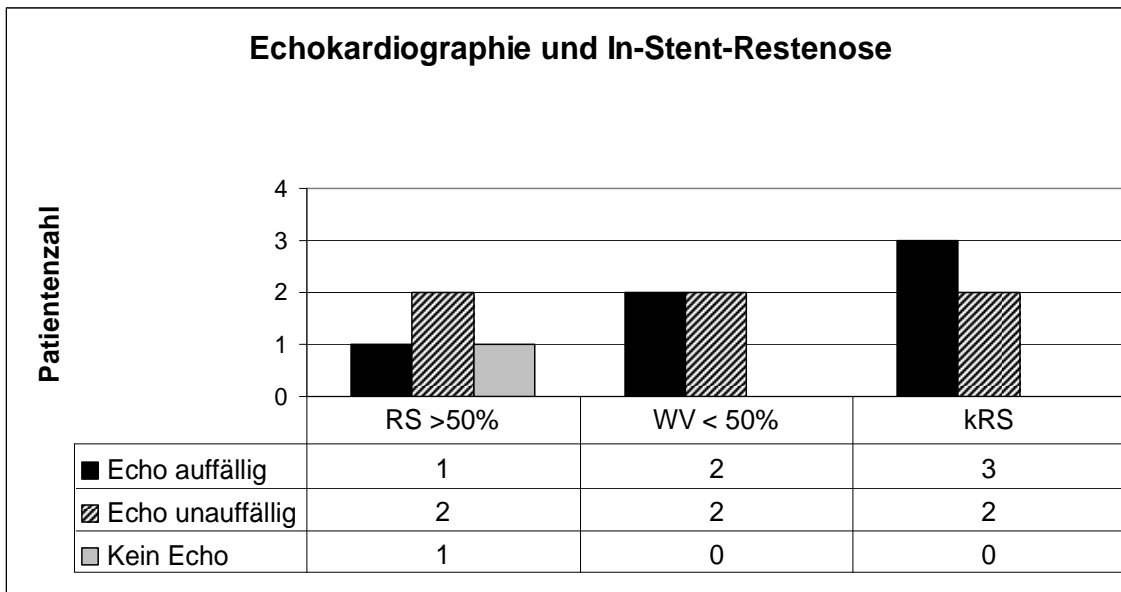


Abb. 3.2.5: Echokardiographie und In-Stent-Restenose

Zusammenhänge zwischen Auffälligkeiten in der Echokardiographie (Echo) und signifikanter In-Stent-Restenose (RS), Wandveränderungen (WV), bzw. keine Wandveränderungen oder Restenose (kRS) innerhalb des Stents.

3.3 Gerinnungsparameter und In-Stent-Restenose

3.3.1 Thrombin-Antithrombin III-Komplex (TAT)

Vor der Stent-Implantation zeigten sich bei den Patienten mit späterer In-Stent-Restenose die höchsten Konzentrationen für den Thrombin-Antithrombin III-Komplex, gefolgt von den TAT-Werten der Patienten mit Wandveränderungen im Stent. Die Werte beider Gruppen überschritten den Referenzbereich Gesunder. Die TAT-Konzentrationen der Patienten ohne Wandveränderungen oder Restenose im Stentareal waren deutlich niedriger. Sie lagen innerhalb des Normbereichs. Direkt nach der Stent-Implantation waren die TAT-Werte der Patienten mit Restenose bzw. Wandveränderungen im Stent deutlich gesunken und lagen mittlerweile ebenfalls im Referenzbereich. Die Werte der Patienten ohne Wandveränderungen oder Restenose innerhalb des Stents blieben stabil. Zum Zeitpunkt III erfolgte keine Bestimmung der TAT-Konzentrationen. Zum Zeitpunkt IV, V und VI stiegen die TAT-Konzentrationen der Patienten mit In-Stent-Restenose kontinuierlich an, überschritten den oberen Normbereich und erreichten wieder ihr Ausgangsniveau. Die Werte der Patienten mit Wandveränderungen bzw. ohne Wandveränderungen oder Restenose im Stent stiegen bis Zeitpunkt VI nur minimal an und blieben innerhalb des Referenzbereichs (vgl. Abbildung bzw. Tabelle 3.3.1).

Folglich konnten wir einen Trend zu erhöhten TAT-Komplex-Konzentrationen bei Patienten mit signifikanter In-Stent-Restenose aufzeigen. Diese Ergebnisse müssten jedoch anhand eines größeren Patientenkollektivs bestätigt werden. Minimum, 25%-Quartile, Median, 75%-Quartile und Maximum der einzelnen Gruppen zu den Zeitpunkten I, II, IV, V, VI können der Tabelle 8.7.1 im Anhang entnommen werden.

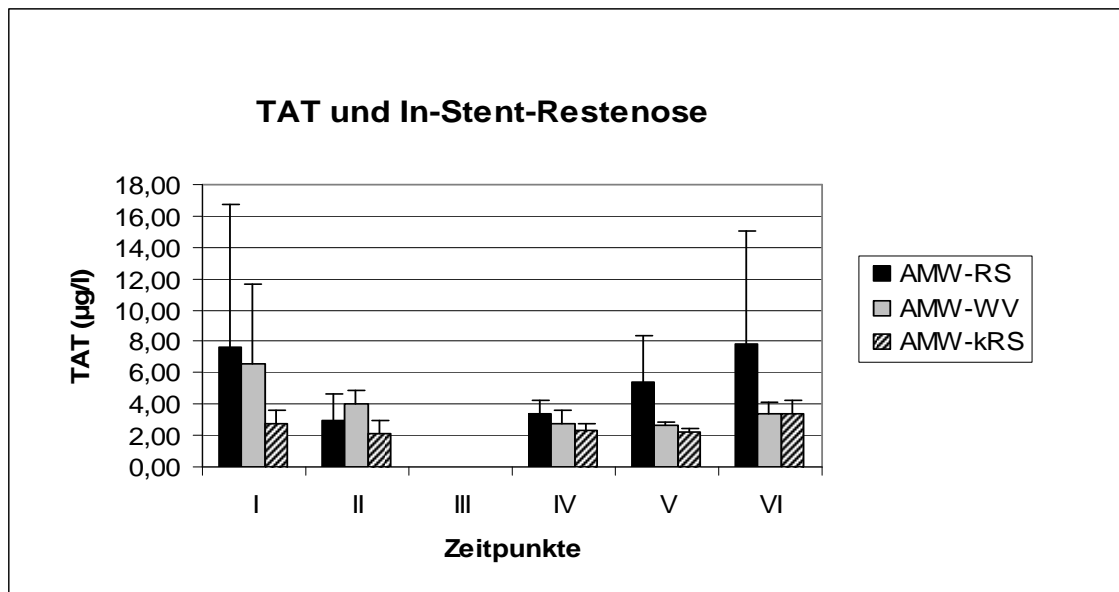


Abb. 3.3.1: TAT in $\mu\text{g/l}$ bei Patienten mit signifikanter In-Stent-Restenose (RS), Wandveränderungen (WV), bzw. ohne Wandveränderungen oder Restenose (kRS) innerhalb des Stents im zeitlichen Verlauf über 6 Monate. Arithmetischer Mittelwert (AMW); \pm Standardabweichung (SAW).

Zeitpunkt	AMW-RS	SAW-RS	AMW-WV	SAW-WV	AMW-kRS	SAW-kRS
I	7,64	$\pm 9,07$	6,60	$\pm 5,10$	2,71	$\pm 0,92$
II	3,01	$\pm 1,62$	3,99	$\pm 0,83$	2,11	$\pm 0,81$
III						
IV	3,37	$\pm 0,88$	2,75	$\pm 0,82$	2,34	$\pm 0,41$
V	5,41	$\pm 2,91$	2,67	$\pm 0,23$	2,19	$\pm 0,29$
VI	7,86	$\pm 7,13$	3,41	$\pm 0,71$	3,39	$\pm 0,88$

Tab. 3.3.1: TAT in $\mu\text{g/l}$ im zeitlichen Verlauf über 6 Monate bei Patienten mit signifikanter In-Stent-Restenose (RS), Wandveränderungen (WV), bzw. ohne Wandveränderungen oder Restenose (kRS) innerhalb des Stents. Arithmetischer Mittelwert (AMW); \pm Standardabweichung (SAW).

3.3.2 Prothrombinfragment 1+2 (F1+2)

Zum Zeitpunkt I lagen die Prothrombinfragment 1+2-Konzentrationen der Patienten mit späterer In-Stent-Restenose sowie die der Patienten ohne Wandveränderungen oder Restenose im Stent innerhalb des vorgegebenen Referenzbereichs. Sie unterschieden sich kaum. Nur die F1+2-Werte der Patienten mit späteren Wandveränderungen im Stent lagen etwas oberhalb des Normbereichs. Sie sanken direkt nach der Stent-Implantation und lagen nun ebenfalls im Referenzbereich. Die Werte der anderen Gruppen änderten sich zu diesem Zeitpunkt nur unwesentlich. Zum Zeitpunkt III erfolgten keine F1+2-Bestimmungen. Zu den Zeitpunkten IV, V und VI schwankten die Konzentrationen für das Prothrombinfragment 1+2 etwas innerhalb der einzelnen Gruppen. Zum Zeitpunkt V fanden sich die höchsten F1+2 Konzentrationen erstmalig bei den Patienten ohne Restenose oder Wandveränderungen im Stentareal. Ansonsten traten keine großen Unterschiede zwischen den Gruppen auf. Sämtliche F1+2-Werte lagen innerhalb des Normbereichs Gesunder (vgl. Abbildung bzw. Tabelle 3.3.2).

Insgesamt ließ sich nach unseren Ergebnissen kein Zusammenhang zwischen Prothrombinfragment 1+2 und dem Auftreten von signifikanten In-Stent-Restenosen vermuten. Dies müssten jedoch größere Fallzahlen bestätigen.

Minimum, 25%-Quartile, Median, 75%-Quartile und Maximum der einzelnen Gruppen zu den Zeitpunkten I, II, IV, V, VI finden sich in der Tabelle 8.7.2 im Anhang.

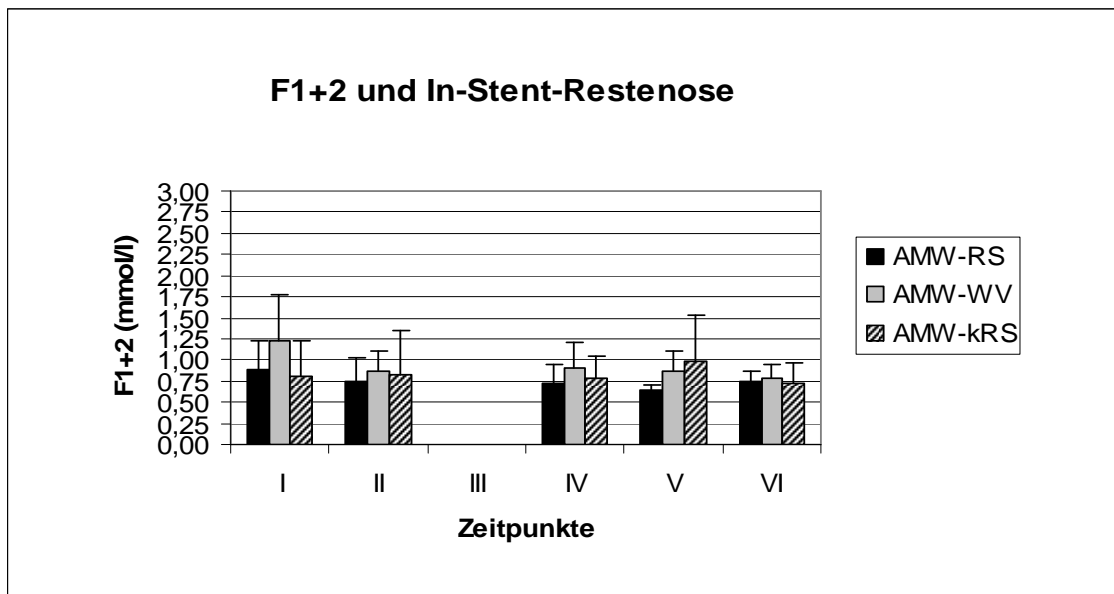


Abb. 3.3.2: F1+2 in mmol/l bei Patienten mit signifikanter In-Stent-Restenose (RS), Wandveränderungen (WV), bzw. ohne Wandveränderungen oder Restenose (kRS) innerhalb des Stents im zeitlichen Verlauf über 6 Monate. Arithmetischer Mittelwert (AMW); \pm Standardabweichung (SAW).

Zeitpunkt	AMW-RS	SAW-RS	AMW-WV	SAW-WV	AMW-kRS	SAW-kRS
I	0,89	$\pm 0,34$	1,23	$\pm 0,55$	0,80	$\pm 0,43$
II	0,75	$\pm 0,27$	0,86	$\pm 0,24$	0,82	$\pm 0,52$
III						
IV	0,72	$\pm 0,22$	0,92	$\pm 0,30$	0,79	$\pm 0,25$
V	0,64	$\pm 0,07$	0,87	$\pm 0,23$	0,98	$\pm 0,55$
VI	0,75	$\pm 0,12$	0,80	$\pm 0,15$	0,73	$\pm 0,23$

Tab. 3.3.2: F1+2 in mmol/l im zeitlichen Verlauf über 6 Monate bei Patienten mit signifikanter In-Stent-Restenose (RS), Wandveränderungen (WV), bzw. ohne Wandveränderungen oder Restenose (kRS) innerhalb des Stents. Arithmetischer Mittelwert (AMW); \pm Standardabweichung (SAW).

3.3.3 Plasmin-Alpha 2-Antiplasmin-Komplex

Zum Zeitpunkt I zeigten sich bei den Patienten mit späterer In-Stent-Restenose deutlich niedrigere Plasmin-Alpha 2-Antiplasmin-Komplex-Konzentrationen als bei den Patienten mit Wandveränderungen bzw. ohne jegliche Wandveränderungen oder Restenosen innerhalb des Stents. Die PAP-Werte aller Gruppen lagen aber innerhalb des angegebenen Referenzbereichs. Direkt nach der Stent-Implantation waren die PAP-Konzentrationen der Patienten mit Wandveränderungen bzw. ohne Wandveränderungen oder Restenosen im Stentareal gesunken, die Werte der Patienten mit In-Stent-Restenose stiegen leicht an. Zu den Zeitpunkten III und IV änderten sich die PAP-Konzentrationen der einzelnen Gruppen nur wenig. Zu den Zeitpunkten V und VI fanden sich bei den Patienten mit In-Stent-Restenose erstmals die höchsten PAP-Konzentrationen. Die PAP-Werte der Patienten mit Wandveränderungen bzw. ohne jegliche Wandveränderungen oder Restenosen im Stent dagegen, nahmen kontinuierlich ab und lagen deutlich unter dem Ausgangsniveau (vgl. Abbildung bzw. Tabelle 3.3.3).

Bei gemeinsamer Betrachtung der Patienten ohne signifikante In-Stent-Restenose (Patienten ohne Veränderungen bzw. lediglich mit Wandveränderungen im Stent) im Vergleich zu den Patienten mit signifikanter In-Stent-Restenose, lag nach unseren Untersuchungen vor allem zu den Zeitpunkten I bis IV die Vermutung nahe, dass Patienten mit signifikanter In-Stent-Restenose möglicherweise geringere PAP-Konzentrationen im Plasma aufweisen als Patienten ohne signifikante In-Stent-Restenose. Um dies zu bestätigen, wären jedoch Studien mit einer größeren Patientenpopulation notwendig.

Minimum, 25%-Quartile, Median, 75%-Quartile und Maximum der einzelnen Gruppen zu den Zeitpunkten I bis VI können in der Tabelle 8.7.3 im Anhang eingesehen werden.

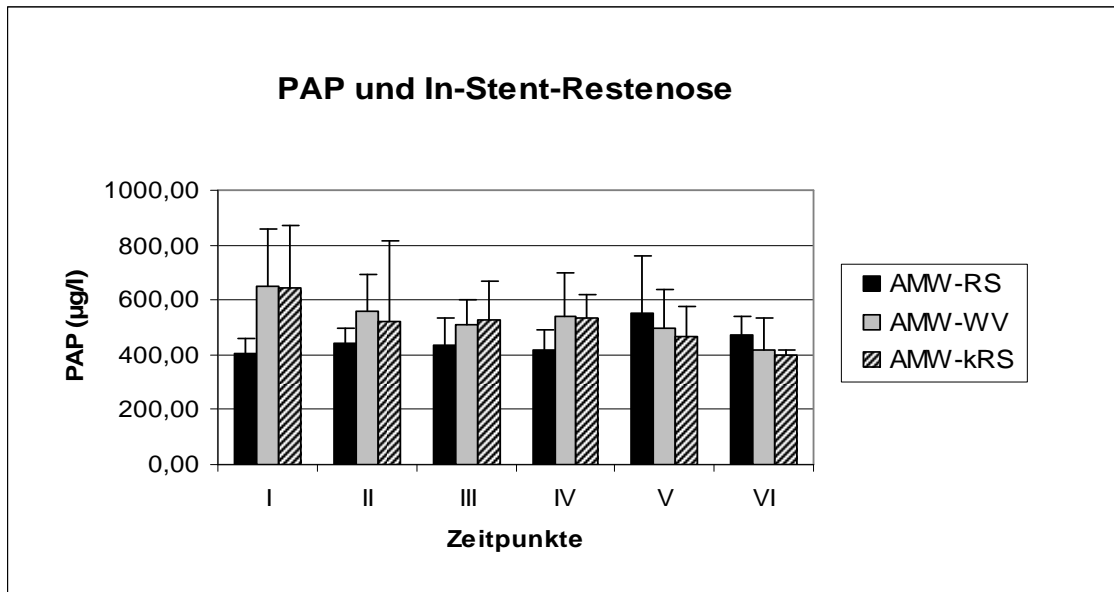


Abb. 3.3.3: PAP in $\mu\text{g/l}$ bei Patienten mit signifikanter In-Stent-Restenose (RS), Wandveränderungen (WV), bzw. ohne Wandveränderungen oder Restenose (kRS) innerhalb des Stents im zeitlichen Verlauf über 6 Monate. Arithmetischer Mittelwert (AMW); \pm Standardabweichung (SAW).

Zeitpunkt	AMW-RS	SAW-RS	AMW-WV	SAW-WV	AMW-kRS	SAW-kRS
I	406,75	$\pm 52,33$	649,50	$\pm 208,24$	644,25	$\pm 224,84$
II	442,25	$\pm 54,73$	559,50	$\pm 130,89$	523,00	$\pm 295,29$
III	436,25	$\pm 94,63$	508,00	$\pm 95,3$	527,50	$\pm 142,7$
IV	418,00	$\pm 70,00$	538,25	$\pm 161,15$	531,25	$\pm 89,64$
V	553,00	$\pm 207,00$	498,25	$\pm 136,81$	467,33	$\pm 107,62$
VI	471,50	$\pm 68,50$	415,25	$\pm 118,79$	398,33	$\pm 19,75$

Tab. 3.3.3: PAP in $\mu\text{g/l}$ im zeitlichen Verlauf über 6 Monate bei Patienten mit signifikanter In-Stent-Restenose (RS), Wandveränderungen (WV), bzw. ohne Wandveränderungen oder Restenose (kRS) innerhalb des Stents. Arithmetischer Mittelwert (AMW); \pm Standardabweichung (SAW).

3.3.4 Fibrinogen-Bestimmung nach Clauss

Vor der Stent-Implantation fanden sich bei den Patienten mit Wandveränderungen im Stent die höchsten Fibrinogen-Konzentrationen. Zwischen den Patienten mit Restenose und den Patienten ohne Wandveränderungen oder Restenose im Stentareal zeigten sich kaum Unterschiede bezüglich ihrer Fibrinogen-Werte. Direkt nach der Stent-Implantation stiegen die Fibrinogen-Werte der Patienten mit In-Stent-Restenose an, während die Werte der anderen Gruppen eher abfielen. Vierundzwanzig Stunden nach Stent-Implantation erreichten alle drei Gruppen ihr Maximum. Die höchsten Fibrinogen-Konzentrationen fanden sich bei den Patienten mit Wandveränderungen im Stent, die auch den Referenzbereich Gesunder überschritten. Die Werte der anderen Gruppen lagen innerhalb des Referenzbereichs. Zum Zeitpunkt IV waren die Fibrinogen-Konzentrationen sämtlicher Gruppen wieder deutlich gesunken. Die höchsten Werte fanden sich noch immer bei den Patienten mit Wandveränderungen im Stentareal. Sie stiegen gemeinsam mit den Werten der Patienten mit In-Stent-Restenose zu den Zeitpunkten V und VI an. Die Fibrinogen-Konzentrationen der Patienten ohne Wandveränderungen oder Restenose innerhalb des Stents dagegen nahmen zwar zum Zeitpunkt V zu, zum Zeitpunkt VI jedoch, fielen sie erneut ab (vgl. Abbildung bzw. Tabelle 3.3.4).

Zusammenfassend konnte in unserer Studie bei Betrachtung der Fibrinogen-Konzentrationen der Patienten mit signifikanter In-Stent-Restenose im Vergleich zu den Werten der anderen beiden Gruppen kein Zusammenhang zwischen Fibrinogen und signifikanter In-Stent-Restenose aufgezeigt werden. Um diese Ergebnisse zu bestätigen, müsste jedoch ein größeres Patientenkollektiv untersucht werden.

Minimum, 25%-Quartile, Median, 75%-Quartile und Maximum der mittleren Fibrinogen-Werte der einzelnen Gruppen zu den Zeitpunkten I bis VI können der Tabelle 8.7.4 im Anhang entnommen werden.

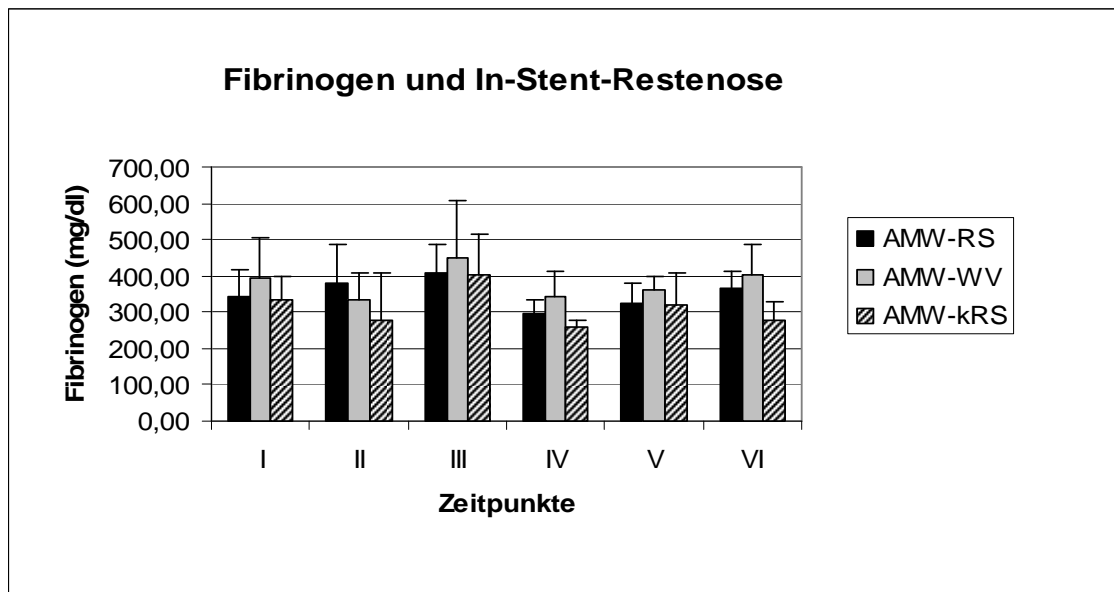


Abb. 3.3.4: Fibrinogen in mg/dl bei Patienten mit signifikanter In-Stent-Restenose (RS), Wandveränderungen (WV), bzw. ohne Wandveränderungen oder Restenose (kRS) innerhalb des Stents im zeitlichen Verlauf über 6 Monate. Arithmetischer Mittelwert (AMW); \pm Standardabweichung (SAW).

Zeitpunkt	AMW-RS	SAW-RS	AMW-WV	SAW-WV	AMW-kRS	SAW-kRS
I	344,25	$\pm 70,88$	392,67	$\pm 110,67$	332,50	$\pm 65,32$
II	379,00	$\pm 108,08$	336,00	$\pm 72,00$	278,75	$\pm 131,19$
III	409,33	$\pm 77,38$	450,50	$\pm 158,50$	402,33	$\pm 113,16$
IV	297,00	$\pm 37,21$	343,75	$\pm 67,28$	260,67	$\pm 15,80$
V	324,67	$\pm 57,71$	359,33	$\pm 41,48$	318,25	$\pm 90,06$
VI	365,67	$\pm 46,62$	401,50	$\pm 83,77$	276,33	$\pm 51,86$

Tab. 3.3.4: Fibrinogen in mg/dl im zeitlichen Verlauf über 6 Monate bei Patienten mit signifikanter In-Stent-Restenose (RS), Wandveränderungen (WV), bzw. ohne Wandveränderungen oder Restenose (kRS) innerhalb des Stents. Arithmetischer Mittelwert (AMW); \pm Standardabweichung (SAW).

3.3.5 D-Dimere (DD)

Zum Zeitpunkt I fanden sich die höchsten D-Dimer-Konzentrationen bei den Patienten mit Wandveränderungen innerhalb des Stents. Die Werte der Patienten mit Restenose bzw. ohne Wandveränderungen oder Restenose im Stentareal waren im Mittel etwas niedriger. Direkt nach der Stent-Implantation zeigten sich kaum Veränderungen. Zum Zeitpunkt III waren die D-Dimere sämtlicher Gruppen angestiegen. Sie fielen zum Zeitpunkt IV wieder ab, um zum Zeitpunkt V erneut anzusteigen. Die Patienten mit Wandveränderungen innerhalb des Stents wiesen weiterhin die höchsten Werte auf. Sie überschritten zu den Zeitpunkten III und V den Referenzbereich Gesunder. Zum Zeitpunkt VI änderten sich die D-Dimere der Patienten mit In-Stent-Restenose nicht, während die Werte der anderen beiden Gruppen zunahmen und ihr Maximum erreichten. Die D-Dimer-Konzentrationen der Patienten mit Wandveränderungen im Stentareal stiegen dabei deutlich über den Referenzbereich an und waren nahezu doppelt so hoch wie die D-Dimere der anderen beiden Gruppen (vgl. Abbildung bzw. Tabelle 3.3.5).

Zusammenfassend kamen wir zu der Vermutung, dass sich bei Patienten mit signifikanter In-Stent-Restenose nach sechs Monaten tendentiell geringere D-Dimer-Konzentrationen im Plasma finden als bei Patienten, die keine oder lediglich Wandveränderungen im Stentareal aufweisen. Es müsste jedoch eine größere Patientenzahl untersucht werden, um eventuelle Signifikanzen darstellen zu können.

Minimum, 25%-Quartile, Median, 75%-Quartile und Maximum der mittleren D-Dimer-Werte der einzelnen Gruppen zu den Zeitpunkten I bis VI sind dem Anhang, Tabelle 8.7.5. zu entnehmen.

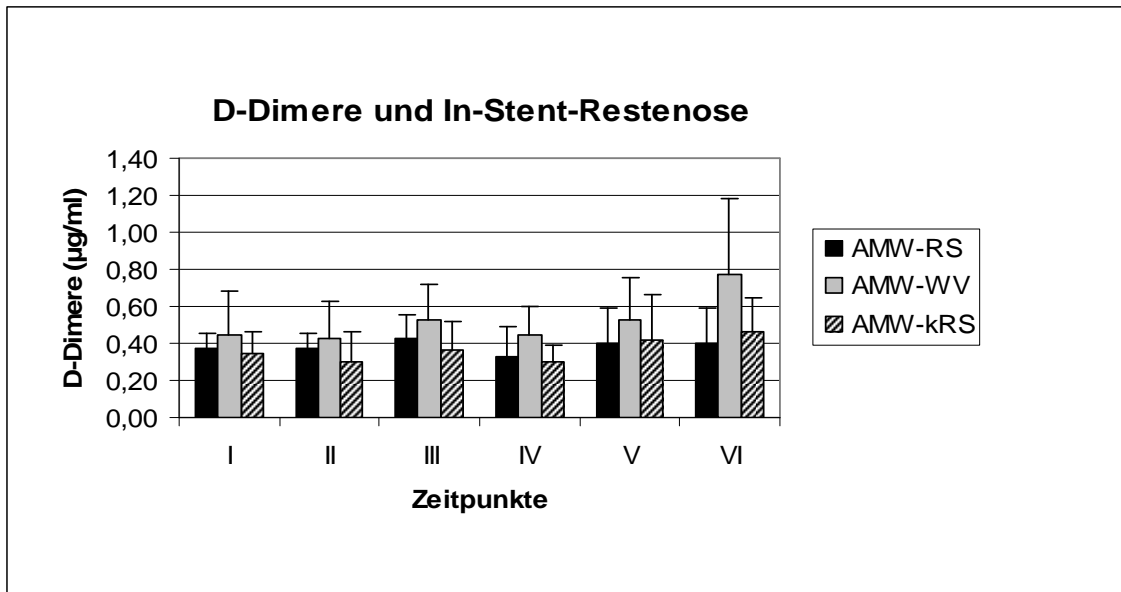


Abb. 3.3.5: D-Dimere in µg/ml bei Patienten mit signifikanter In-Stent-Restenose (RS), Wandveränderungen (WV), bzw. ohne Wandveränderungen oder Restenose (kRS) innerhalb des Stents im zeitlichen Verlauf über 6 Monate..
Arithmetischer Mittelwert (AMW); ±Standardabweichung (SAW).

Zeitpunkt	AMW-RS	SAW-RS	AMW-WV	SAW-WV	AMW-kRS	SAW-kRS
I	0,38	±0,08	0,45	±0,23	0,35	±0,11
II	0,38	±0,08	0,43	±0,20	0,30	±0,17
III	0,43	±0,13	0,53	±0,19	0,36	±0,16
IV	0,33	±0,16	0,45	±0,15	0,30	±0,09
V	0,40	±0,19	0,53	±0,23	0,42	±0,24
VI	0,40	±0,19	0,78	±0,40	0,46	±0,19

Tab. 3.3.5: D-Dimere in µg/ml im zeitlichen Verlauf über 6 Monate bei Patienten mit signifikanter In-Stent-Restenose (RS), Wandveränderungen (WV), bzw. ohne Wandveränderungen oder Restenose (kRS) innerhalb des Stents.
Arithmetischer Mittelwert (AMW); ±Standardabweichung (SAW).

3.4 „brain natriuretic peptide“ (BNP) und In-Stent-Restenose

Zum Zeitpunkt I zeigten sich bei den Patienten ohne spätere Wandveränderungen oder Restenose im Stent die höchsten BNP-Konzentrationen. Deutlich niedriger waren die Werte der Patienten mit Wandveränderungen innerhalb des Stents. Die niedrigsten Werte fanden sich bei den Patienten mit signifikanter In-Stent-Restenose. Zwar sanken die BNP-Werte der Patienten ohne Veränderungen im Stentareal zum Zeitpunkt II und III, sie waren aber noch immer deutlich höher als die BNP-Konzentrationen der anderen Gruppen. Diese zeigten kaum Unterschiede im Vergleich zur ersten Messung. Auch im weiteren Verlauf schwankten die BNP-Konzentrationen innerhalb der einzelnen Gruppen nur minimal. Noch immer fanden sich bei den Patienten mit In-Stent-Restenose die niedrigsten BNP-Konzentrationen (vgl. Abbildung bzw. Tabelle 3.4).

Zusammenfassend fand sich bei unseren Untersuchungen durchgehend ein Trend zu niedrigen BNP-Werten bei signifikanter In-Stent-Restenose. Aufgrund der geringen Fallzahl konnte jedoch keine statistische Signifikanz ermittelt werden. Hierfür wären weitere Studien mit einem größeren Patientenkollektiv notwendig.

Minimum, 25%-Quartile, Median, 75%-Quartile und Maximum der einzelnen Gruppen zu den Zeitpunkten I bis VI können der Tabelle 8.8 im Anhang entnommen werden.

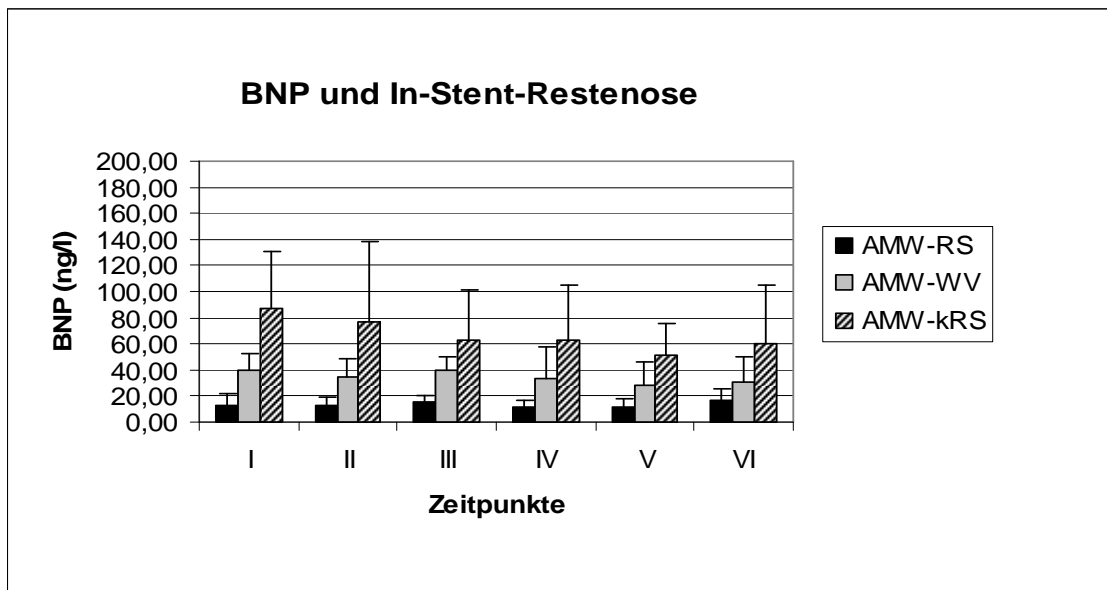


Abb. 3.4: BNP in ng/l bei Patienten mit signifikanter In-Stent-Restenose (RS), Wandveränderungen (WV), bzw. ohne Wandveränderungen oder Restenose (kRS) innerhalb des Stents im zeitlichen Verlauf über 6 Monate..
Arithmetischer Mittelwert (AMW); \pm Standardabweichung (SAW).

Zeitpunkt	AMW-RS	SAW-RS	AMW-WV	SAW-WV	AMW-kRS	SAW-kRS
I	13,25	$\pm 8,04$	40,25	$\pm 12,95$	87,33	43,49
II	12,75	$\pm 6,06$	34,00	$\pm 14,16$	77,25	60,79
III	15,00	$\pm 5,24$	39,50	$\pm 11,06$	62,50	38,72
IV	12,00	$\pm 4,97$	33,25	$\pm 24,69$	62,50	42,98
V	12,00	$\pm 6,44$	28,75	$\pm 17,15$	51,50	24,58
VI	17,00	$\pm 8,15$	31,33	$\pm 18,26$	60,50	44,96

Tab. 3.4: BNP in ng/l im zeitlichen Verlauf über 6 Monate bei Patienten mit signifikanter In-Stent-Restenose (RS), Wandveränderungen (WV), bzw. ohne Wandveränderungen oder Restenose (kRS) innerhalb des Stents.
Arithmetischer Mittelwert (AMW); \pm Standardabweichung (SAW).

4 Diskussion

Eine Limitation der perkutanen transluminalen Koronarangioplastie mit Stent-Implantation ist die Entstehung von In-Stent-Restenosen innerhalb der ersten 6 Monate (48), (84), (145). Erste Hinweise auf Zusammenhänge zwischen erhöhtem Plasmalipoprotein a, NT-proBNP, Aldosteron oder CRP und In-Stent-Restenosen konnten bereits in der Literatur aufgezeigt werden. Auch ein Gen-Polymorphismus innerhalb des RAAS oder eine vorhergehende In-Stent-Restenose konnten als Prädiktoren für die In-Stent-Restenose dargestellt werden. Außerdem zeigten sich höhere In-Stent-Restenoseraten bei Frauen, Patienten mit Diabetes mellitus, bei multiplem (überlappendem) Stenting, Verwendung langer Stents im Verhältnis zur Länge der Läsion, schmalem Gefäßdurchmesser und langen Stenosen (3), (7), (18), (59), (70), (79), (91), (93), (94), (105)-(108), (140), (142), (152), (181), (186), (205), (235), (249).

In dieser Pilotstudie wurde der Einfluss von Gerinnungsparametern und des „brain natriuretic peptides“ (BNP) auf die Entstehung von In-Stent-Restenosen nach PTCA und Implantation eines „bare-metal stents“ bei Patienten mit stabiler koronarer Herzkrankheit untersucht und soll im Folgenden diskutiert werden.

4.1 Angina pectoris-Beschwerden und In-Stent-Restenose

Während des stationären Aufenthalts nach der Stent-Implantation traten bei keinem unserer Patienten spontan erneute Angina pectoris-Beschwerden auf. Allerdings handelte es sich um Patienten mit stabiler KHK. Außerdem wurden zu diesem Zeitpunkt keine Untersuchungen unter kardialer Belastung durchgeführt. Verschiedene Studien bestätigten jedoch ebenfalls einen signifikanten Rückgang von Angina pectoris-Beschwerden nach PTCA mit Stent-Implantation durch Wiederherstellung des physiologischen Blutflusses (189), (193).

Während des sechsmonatigen Follow-ups entwickelten vier Patienten Angina pectoris-Beschwerden unter Belastung. Bei zwei dieser Patienten fand sich eine signifikante In-Stent-Restenose. Zwei Patienten hatten Beschwerden unter Ruhebedingungen. Hier zeigte eine Patientin eine subakut aufgetretene In-Stent-Thrombose. Auch bei anderen wissenschaftlichen Untersuchungen äußerte sich eine Gefäßverengung innerhalb des Stents häufig durch Wiederauftreten von Angina pectoris-Beschwerden unter Belastung bzw. in Ruhe oder in Form eines akuten Myokardinfarkts (51), (180), (185), (193), (242), (259), (261). In der Studie von Chen et al. präsentierte sich die In-Stent-Restenose bei 9,5% der Patienten in Form eines akuten Myokardinfarkts (7,3% NSTEMI, 2,2% STEMI), 26,4% der Patienten zeigten Angina pectoris-Beschwerden in Ruhe, 64,1% unter Belastung (33). Laut Bainey und Kollegen dagegen entwickelte die Mehrzahl der Patienten ein akutes Koronarsyndrom (15). Dabei zeigte sich bei Patienten mit Myokardinfarkt ein kürzeres Intervall zwischen PTCA und Auftreten der In-Stent-Restenose, ebenso häufiger diffuse In-Stent-Restenosen im Vergleich zu Patienten mit stabiler Angina pectoris oder provozierbarer Ischämie im Stresstest (167). Untersuchungen bei Patienten, bei denen eine PTCA mit oder ohne Stent-Implantation durchgeführt wurde, ergaben, dass sich In-Stent-Restenosen häufiger in Form eines akuten Koronarsyndroms äußern als Restenosen nach PTCA ohne Stent-Implantation (247), (261). Assali et al. untersuchten Patienten mit In-Stent-Restenosen und akutem Koronarsyndrom im Vergleich zu Patienten mit In-Stent-Restenosen und stabiler Angina pectoris. Hier zeigten Patienten mit akutem Koronarsyndrom häufiger Restenosen und kardiovaskuläre Ereignisse als Patienten mit stabiler Angina pectoris (11). Bei zwei unserer Patienten mit Angina pectoris-Beschwerden im Verlauf fand sich angiographisch keine Veränderung innerhalb des Stents. Laut Versaci et al. könnte hier eine verstärkte Vasoreaktivität der Koronargefäße eine Rolle spielen. Sie beobachteten bei einem Fünftel der Patienten Angina pectoris-Symptomatik direkt nach bzw. im Laufe der folgenden Monate nach PTCA und Stent-Implantation, ohne dass eine In-Stent-Restenose vorlag (242). Natürlich dürfen auch extrakardiale Beschwerden nie außer Acht gelassen werden (84).

Ein Patient zeigte eine signifikante In-Stent-Restenose, allerdings keine Beschwerden während des Follow-ups. Diese Beobachtungen wurden durch andere Forschungsgruppen bestätigt (93). Möglicherweise war hier die Blutversorgung über Kollateralen gewährleistet (84). Bei vier Patienten dieser Studie fanden sich Wandveränderungen im Stentareal bei der Rekoronarangiographie. Diese Patienten zeigten keine klinische Symptomatik. Höchstwahrscheinlich, da die Veränderungen hämodynamisch noch nicht relevant waren (84). Drei Patienten wiesen weder Beschwerden noch Wandveränderungen oder Restenosen innerhalb des Stents auf.

Wir konnten keine eindeutigen Zusammenhänge zwischen dem Auftreten von Angina pectoris-Beschwerden und signifikanten In-Stent-Restenosen im Verlauf des sechsmonatigen Follow-ups nach PTCA mit Stent-Implantation darstellen. Um allgemeingültige Aussagen treffen zu können, müsste jedoch ein größeres Patientenkollektiv untersucht werden.

4.2 Ruhe-EKG und In-Stent-Restenose

Bei keinem Patienten unserer Studie mit einer signifikanten In-Stent-Restenose konnten neu aufgetretene Ischämiezeichen im Ruhe-EKG sechs Monate nach Stent-Implantation verifiziert werden. Eventuell hätten mehr EKGs im Verlauf bzw. über 24 Stunden abgeleitet werden müssen (179). Aber auch verschiedenen Literaturangaben zufolge ist das Ruhe-EKG bei der Hälfte der Patienten mit koronarer Herzkrankheit unauffällig. Teilweise zeigten sich unspezifische EKG-Veränderungen wie T-Abflachungen oder -Negativierungen nach Ablauf kleinster disseminierter Infarkte der Herzinnenschicht (84), (145). Selbst bei Patienten mit Brustengegefühl fanden diverse Studien häufig keine bzw. nur minimale Auffälligkeiten oder Hinweise auf Ischämie im EKG (23), (29), (227). Gleichwohl kann eine koronare Stenose als Ursache des Schmerzes aufgrund dessen nicht ausgeschlossen werden (29).

Bei den Patienten, die während eines Angina pectoris-Anfalls Auffälligkeiten im EKG unter Ruhebedingungen entwickelten, ließen sich in den Studien am häufigsten ST-Strecken-Senkungen, aber auch negative T-Wellen feststellen (90), (145), (170). ST-Strecken-Senkungen stellten sich als Prädiktoren sowohl für das Vorliegen einer KHK, als auch für weitere kardiale Ereignisse bei Patienten mit instabiler koronarer Herzerkrankung heraus (1), (49). Andere Untersuchungen stellten eine Zunahme der QT-Zeit-Verteilung (maximale QT-Zeit minus minimale QT-Zeit) als Hinweis auf Ischämien, auch in Form von Restenosen bzw. In-Stent-Restenosen dar (32), (69), (171)-(173), (231), (256), (258), (260). Möglicherweise sollte diese in fortführenden Studien zusätzlich bestimmt werden. Eine Patientin entwickelte wenige Tage nach Stent-Implantation zum Zeitpunkt IV eine subakute In-Stent-Thrombose der rechten Koronararterie. Das Gefäß wurde erfolgreich rekanalisiert. Im Ruhe-EKG fanden sich Pardée-Qs in den Ableitungen II, II, aVF, die auch zum Zeitpunkt VI noch vorhanden waren. Demnach äußerte sich die In-Stent-Thrombose auch bei unserer Patientin wie in der Literatur beschrieben wie ein Myokardinfarkt im Ruhe-EKG (22), (239).

Zusammenfassend konnten wir keinen Zusammenhang zwischen Ischämiezeichen im Ruhe-EKG und In-Stent-Restenosen darstellen. Um allgemeine Aussagen treffen zu können, müsste jedoch eine größere Patientenzahl mit In-Stent-Restenose auf Veränderungen im Ruhe-EKG hin untersucht werden.

4.3 Ergometrie und In-Stent-Restenose

Obwohl sich in der Literatur Korrelationen zwischen Elektrokardiogramm-Veränderungen unter Belastung und der Lokalisation koronarer Stenosen fanden (150), ist die Exaktheit der Ergometrie zur Detektion von Stenosen limitiert. Die Sensitivität der Methode lag nach Metaanalyse mehrerer Studien etwa bei 70%, die Spezifität bei 70-85% (145). Verbesserungen, vor allem der Rückgang falsch positiver Ergebnisse von 60% auf 6%, zeigten sich hier durch Berücksichtigung des QRS-Scores (Detektion von Veränderungen der Q- R- und S-Welle) oder von QT-Strecken-Verlängerungen direkt nach Belastung zusätzlich zu vorhandenen ST-Strecken-Veränderungen (117), (147).

Nur bei der Hälfte unserer Patienten mit signifikanter In-Stent-Restenose fanden sich Auffälligkeiten bei der ergometrischen Untersuchung. Die Sensitivität lag bei 50% für Patienten mit In-Stent-Restenose, bei 67% für Patienten mit Wandveränderungen im Stentareal. Die Spezifität des Belastungs-EKGs bei den Patienten, die keine Restenose innerhalb des Stents aufwiesen war 100%. Der positive Vorhersage-Wert der Ergometrie ergab bei unseren Untersuchungen für die Patienten mit einer signifikanten In-Stent-Restenose 33%, für die Patienten mit Wandveränderungen im Stent 67%. Der negative Vorhersagewert lag bei den Patienten, die keine Restenose im Stentareal aufwiesen bei 60%. Aufgrund der kleinen Fallzahl sind diese Ergebnisse höchstwahrscheinlich zufallsbedingt. Garzon et al. verwendeten ein theoretisches Modell in ihrer Metaanalyse, um die Auswirkung einer Stent-Implantation auf die Ergometrie-Resultate nach PTCA zu erfassen. Hier zeigte sich eine Sensitivität von 46% sowie eine Spezifität von 77% für die Erkennung von In-Stent-Restenosen (65). Auch in anderen Studien gelang der Nachweis von Restenosen nach PTCA nur bedingt im Belastungs-EKG. Besonders die alleinige Berücksichtigung von ST-Strecken-Veränderungen limitierte den Einsatz der Ergometrie als nicht-invasive Screening-Methode (14), (55), (116), (146), (203). Gerade bei Patienten ohne Restenose nach PTCA wurden ST-Strecken-Senkungen während ergometrischer Belastung registriert. Es zeigten sich zu rund 47% falsch-positive Ergebnisse (13).

Als mögliche Gründe hierfür fanden sich koronare Vasospasmen sowie eine mikrovaskuläre Dysfunktion (149). Trotzdem konnten verschiedene Studien eine signifikante Abnahme der ST-Strecken-Senkungen nach erfolgreicher PTCA sowie eine positives Belastungs-EKG als unabhängigen Prädiktor von Restenosen nach PTCA herausstellen (20), (92), (193). Gemäß Literatur ließen sich Sensitivität und Spezifität des Belastungs-EKGs zur Erkennung von Restenosen durch Ermittlung der Differenz der maximalen ST-Strecken-Senkungen vor und nach PTCA bzw. durch Einbezug der QT-Zeit-Verlängerung zusätzlich zu den ST-Strecken-Veränderungen verbessern (13), (73), (115), (116). Mittels QRS-Score konnten Restenosen zu 94% nachgewiesen werden (146). In einer von Malekianpour et al. veröffentlichten Studie wurde die Restenose-Rate mittels intravaskulärem Ultraschall ermittelt. Hier ergab sich für die Ergometrie eine Sensitivität von 79% bezüglich Restenosen bei einer Spezifität von 93%, einem positiven prädiktiven Wert von 92% sowie einem negativen prädiktiven Wert von 82%. Die Studie fand folglich starke Korrelationen zwischen durch intravaskulären Ultraschall ermittelten Restenosen und ST-Strecken-Senkungen in der Ergometrie. Sie verwies auf die Limitierung der Koronarangiographie zur Erfassung der Restenosen (129). Zusammenfassend fanden sich bei unserem Patientenkollektiv keine eindeutigen Zusammenhänge zwischen Angina pectoris-Beschwerden oder ST-Strecken-Veränderungen während der Ergometrie und einer signifikanten In-Stent-Restenose. Zukünftig sollten noch zusätzliche Kriterien wie die Differenz der maximalen ST-Strecken-Senkungen vor und nach PTCA, die Verlängerung der QT-Zeit oder der QRS-Score im Verlauf untersucht werden (13), (73), (115), (116), (146). Mehr als zufriedenstellend dagegen war die Spezifität des Belastungs-EKGs, da keiner unserer Patienten ohne In-Stent-Restenose einen positiven Befund zeigte. Es müsste eine weitaus größere Patientenzahl untersucht werden, um eine allgemeingültige Aussage treffen zu können.

4.4 Echokardiographie und In-Stent-Restenose

Bei unseren Untersuchungen wies lediglich eine Patientin der In-Stent-Restenose-Gruppe Auffälligkeiten in der Echokardiographie zum Zeitpunkt IV auf. Neben einer diastolischen Funktionsstörung des linken Ventrikels zeigte sich eine septale Hypokinesie. Bei ihr fand sich ein subakut aufgetretener Stent-Verschluss der rechten Koronararterie, der den echokardiographischen Befund bei Vorlage eines Normalversorgungstyps nicht erklärte. Die Sensitivität der Echokardiographie betrug für die Patienten mit signifikanter In-Stent-Restenose 33%, für die Patienten mit Wandveränderungen innerhalb des Stentareals 50%. Die Spezifität der Methode lag bei den Patienten ohne Restenose im Stent bei 40%. Der positive Vorhersagewert ergab für die Patienten mit einer signifikanten In-Stent-Restenose einen Wert von 17%, für die Patienten mit Wandveränderungen innerhalb des Stents 33%. Der negative Vorhersagewert betrug bei den Patienten, die keine Restenose im Stent aufwiesen 33%. Aufgrund des kleinen Patientenkollektivs sind diese Ergebnisse höchstwahrscheinlich zufallsbedingt. Hinweise in der Literatur zur Erkennung von In-Stent-Restenosen nach PTCA anhand echokardiographischer Untersuchungen lagen nicht vor. Plazak et al. fanden in der Echokardiographie bei 45% der Patienten mit einer Ramus interventricularis anterior-Stenose Wandbewegungsstörungen vor PTCA. Bei 55% der Patienten fanden sich weder vor noch nach PTCA noch bei Auftreten von Restenosen Wandbewegungsstörungen (193). Aussagekräftiger für die Diagnose einer koronaren Herzerkrankung ist allerdings die Stress-Echokardiographie (27), (38), (215). Auch Restenosen im Verlauf nach PTCA ließen sich korrekt identifizieren (38), (213)-(215). Andere Studien stellten die transthorakale Doppler-Echokardiographie als geeignete Methode dar, um koronare Gefäßstenosen über die koronare Flussreserve zu erkennen, welche sich nach Stent-Implantation verbesserte (12), (40), (96), (104), (113), (123), (191), (192). Für die Erfassung von Restenosen und In-Stent-Restenosen nach PTCA ließ sich das Verfahren ebenfalls einsetzen (97), (104), (122), (192).

Zusammenfassend ließen sich bei diesem Patientenkollektiv keine Zusammenhänge zwischen Wandbewegungsstörungen oder gestörter linksventrikulärer Funktion in der Echokardiographie und einer signifikanten In-Stent-Restenose feststellen. Auch gesunde Patienten konnten durch die Echokardiographie nicht eindeutig ermittelt werden. Möglicherweise wären Untersuchungen mittels Stress- bzw. Doppler-Echokardiographie aussagekräftiger gewesen (192), (214). Um zu einem allgemeingültigen Ergebnis zu kommen, müsste eine größere Patientenzahl untersucht werden.

4.5 Gerinnungsparameter und In-Stent-Restenose

4.5.1 Thrombin-Antithrombin III-Komplex (TAT)

TAT ist ein Marker der Thrombinaktivierung. Er kennzeichnet das Bestehen eines prothrombotischen Zustands (8), (25), (89), (207), (221). Signifikant erhöhte TAT-Konzentrationen fanden sich bei Älteren, Schwangeren, Patienten mit hämatologischen Erkrankungen aber auch bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit (31), (110), (125). Ein Nachteil des Testes ist die kurze Halbwertszeit der TAT-Komplexe, was erhebliche Ergebnisschwankungen mit sich bringt (89).

Unser Ziel war es Zusammenhänge zwischen Thrombin-Antithrombin III-Komplex-Konzentrationen im Plasma und signifikanten In-Stent-Restenosen bei Patienten mit stabiler KHK darzustellen.

Vor der Stent-Implantation zeigten sich die höchsten Konzentrationen für den Thrombin-Antithrombin III-Komplex bei den Patienten mit späterer In-Stent-Restenose gefolgt von den TAT-Werten der Patienten mit Wandveränderungen im Stent. Sie überschritten den Referenzbereich Gesunder. Die TAT-Konzentrationen der Patienten ohne Wandveränderungen oder Restenose innerhalb des Stents lagen im Normbereich. Direkt nach der Stent-Implantation waren die TAT-Werte der Patienten mit Restenose bzw. Wandveränderungen innerhalb des Stents deutlich gesunken und lagen mittlerweile im Referenzbereich. Die Werte der Patienten ohne Wandveränderungen oder Restenose im Stentareal blieben stabil. Unsere Beobachtungen entsprachen damit den Ergebnissen anderer Studien: Es fand sich keine erhöhte Thrombinaktivierung während bzw. nach PTCA, so dass von einer zufriedenstellenden Thrombininhibition durch Heparin ausgegangen werden konnte (132), (196), (208). Im Verlauf des weiteren Follow-ups stiegen die TAT-Konzentrationen der Patienten mit späterer In-Stent-Restenose kontinuierlich an, überschritten den oberen Normbereich und erreichten wieder ihr hohes Ausgangsniveau.

Die Werte der Patienten ohne Veränderungen bzw. mit Wandveränderungen innerhalb des Stents stiegen bis Zeitpunkt VI nur minimal an und blieben innerhalb des Referenzbereichs. Obwohl in der Literatur Zusammenhänge zwischen erhöhten TAT-Konzentrationen und peripherer arterieller Restenose bei pAVK dargestellt werden konnten (237), gibt es bisher keine Studie, die untersuchte, ob sich TAT-Werte im Plasma als Marker für koronare In-Stent-Restenosen eignen. Manche Studien wiesen erhöhte TAT-Werte bei Patienten mit koronarer Atherosklerose im Vergleich zu Patienten mit unauffälligen Koronargefäßen nach, auch wenn sie keinen direkten Zusammenhang zwischen der Höhe der Thrombin-Antithrombin III-Komplexe und der Schwere der Atherosklerose oder Komplexität der Gefäßstenose darstellen konnten (67), (87), (110). Hoffmeister et al. untersuchten Veränderungen des Gerinnungs- bzw. Fibrinolysesystems bei Patienten mit instabiler Angina pectoris im Vergleich zu Patienten mit stabiler Angina pectoris, bzw. gesunden Kontrollen. Bei den Patienten mit instabiler Angina pectoris fanden sich initial nahezu doppelt so hohe TAT-Werte im Vergleich zu den anderen Gruppen, was auch andere Studien bestätigten (5), (86), (141), (178). Dieser hyperkoagulatorische Zustand bestand neben Veränderungen der Fibrinolyse auch über die klinische Stabilisierung hinaus, was weitere koronare Ereignisse begünstigen könnte (86). Der gleiche Pathomechanismus konnte auch bei Patienten mit akutem Myokardinfarkt nachgewiesen werden (5), (221), (230). Verschiedene Studien stellten Zusammenhänge zwischen erhöhten TAT-Konzentrationen und dem erhöhten Risiko für das Auftreten refraktärer Angina pectoris, eines Myokardinfarkts oder Tod dar (60), (153), (174). Bei Patienten mit Myokardinfarkt gingen eine große Infarktausdehnung und Komplikationen wie Reokklusion oder eine Lungenembolie mit erhöhten Thrombinmarkern, teils bereits vor klinischer Symptomatik einher (221), (230). Laut einer Studie von Hoffmeister et al. zeigte sich TAT allerdings aufgrund großer inter- und intraindividuellen Schwankungen nicht geeignet zur Prognoseabschätzung im Verlauf nach akuter instabiler Angina pectoris (89).

Zusammenfassend zeigte sich in unserer Pilotstudie ein Trend zu erhöhten TAT-Komplex-Konzentrationen bei Patienten mit signifikanter In-Stent-Restenose, obwohl die im Minutenbereich liegende Halbwertszeit sowie inter- und intraindividuelle Konzentrationsschwankungen der TAT-Komplexe die Darstellung eventueller Zusammenhänge erschwerten (89). Das Bestehen eines prothrombotischen Zustands infolge vermehrter Thrombinaktivierung, nachgewiesen durch die erhöhten TAT-Werte, wäre eine Erklärung für das Entstehen von In-Stent-Restenosen im Verlauf nach PTCA (8), (25), (89), (207), (221). Vermutet werden könnte das Bestehen eines hyperkoagulatorischen Zustands bei unseren Patienten mit signifikanter In-Stent-Restenose auch durch das Vorliegen erniedrigter PAP- bzw. D-Dimer-Konzentrationen (vgl. Diskussion 4.5.3 bzw. 4.5.5). Um eventuell vorhandene Signifikanzen statistisch nachweisen zu können, wären Studien anhand eines größeren Patientenkollektivs erforderlich.

4.5.2 Prothrombinfragment 1+2 (F1+2)

Durch die Messung der Serumaktivität von Prothrombinfragment 1+2 kann eine quantitative Aussage über die intravasale Thrombingenerierung gemacht werden. F1+2 ist folglich geeignet, um einen hyperkoagulatorischen Zustand zu beschreiben (17), (26), (89). Verschiedene Studien zeigten Zusammenhänge zwischen erhöhtem Prothrombinfragment 1+2 und erhöhtem Body Mass Index, Rauchen, Mangel an körperlichen Aktivität oder Myokardinfarkt. F1+2 konnte außerdem als prädiktiver Marker für ischämische Herzerkrankungen herausgestellt werden. (67), (110), (125), (164), (204).

Ziel unserer Studie war es, eventuelle Zusammenhänge zwischen Prothrombinfragment 1+2 und signifikanten In-Stent-Restenosen in Koronararterien darzustellen.

Zum Zeitpunkt I lagen die Werte der Patienten mit späterer In-Stent-Restenose sowie die der Patienten ohne jegliche Veränderungen im Stent innerhalb des dafür angegebenen Referenzbereichs, während die Werte der Patienten mit Wandveränderungen im Stentareal diesen überschritten. Direkt nach Stent-Implantation lagen die Werte sämtlicher Gruppen im Referenzbereich. Es zeigten sich kaum Unterschiede. Auch wir stellten somit fest, dass die Prothrombinfragment 1+2-Konzentrationen nach Intervention stabil blieben oder sogar abfielen und Heparin somit die Thrombingenerierung während der PTCA effektiv inhibierte (196). Während des Follow-ups schwankten die Konzentrationen für das Prothrombinfragment 1+2 etwas in den einzelnen Gruppen. Generell aber lagen die Werte unterhalb der Ausgangswerte. Aufgrund der ähnlichen Konzentrationen zwischen den Gruppen konnten wir keinen Zusammenhang zwischen F1+2 und signifikanter In-Stent-Restenose feststellen. In der Literatur fanden sich keine Hinweise zur Fragestellung, ob sich Prothrombinfragment 1+2 als Prädiktor für In-Stent-Restenosen in Koronararterien eignet. Signifikant erhöhte F1+2-Konzentrationen ließen sich jedoch beim Auftreten von Restenosen nach perkutaner transluminaler Angioplastie peripherer arterieller Gefäßverschlüsse bei Patienten mit symptomatischer pAVK darstellen (237). Daher wäre auch ein Zusammenhang zwischen erhöhtem Prothrombinfragment 1+2 und Restenosen bzw. In-Stent-Restenosen in Koronararterien denkbar. Diverse Studien fanden erhöhte Plasma-Konzentrationen von Prothrombinfragment 1+2 bei Patienten mit instabiler Angina pectoris oder Myokardinfarkt im Vergleich zu Patienten mit stabiler Angina pectoris bzw. gesunden Kontrollen. Sie waren somit Hinweis auf das Bestehen eines hyperkoagulativen Zustands, vor allem bei Patienten mit akutem Koronarsyndrom (5), (6), (125), (133), (143), (144). Mantel und Mitarbeiter konnten allerdings keine Unterschiede zwischen Patienten mit stabiler Angina pectoris oder akutem Koronarsyndrom bezüglich ihrer Prothrombinfragment 1+2-Konzentrationen feststellen (131).

Andere Untersuchungen zeigten, dass bei Patienten mit hohen, zum Teil auch mit niedrigen F1+2-Konzentrationen, ein erhöhtes Risiko für eine therapierefraktäre Angina pectoris, einen Myokardinfarkt oder plötzlichen Herztod bestand (10), (61), (174).

Insgesamt konnten wir keinen Zusammenhang zwischen Prothrombinfragment 1+2 und dem Auftreten von signifikanten In-Stent-Restenosen in Koronararterien feststellen. Zwar ließen sich signifikant erhöhte F1+2-Konzentrationen beim Auftreten von Restenosen nach perkutaner transluminaler Angioplastie peripherer arterieller Gefäßverschlüsse bei Patienten mit symptomatischer pAVK darstellen, allerdings ging aus der Studie nicht eindeutig hervor, ob sich die Patienten in einem klinisch akuten oder stabilen Zustand befanden (237). Möglicherweise waren die Veränderungen der Thrombingenerierung in unserer Studie weniger ausgeprägt, da es sich um Patienten mit stabiler KHK handelte (5), (6), (125), (133), (143), (144). Um eventuelle Zusammenhänge darstellen zu können, sollte ein größeres Patientenkollektiv untersucht werden.

4.5.3 Plasmin-Alpha 2-Antiplasmin-Komplex (PAP)

Durch die Messung von Plasmin-Alpha 2-Antiplasminkomplex kann eine quantitative Aussage über die Plasminaktivierung gemacht werden (71), (85), (188). Verschiedene Studien fanden hochsignifikante Plasmin-Alpha 2-Antiplasmin-Komplex-Konzentrationen bei Älteren, Patienten mit Malignomen oder koronarer Herzkrankheit (125), (209), (212).

In dieser Pilotstudie verfolgten wir das Ziel, einen Zusammenhang zwischen PAP-Komplexen und signifikanten In-Stent-Restenosen darzustellen.

Zum Zeitpunkt I zeigten sich bei den Patienten mit In-Stent-Restenose deutlich niedrigere Plasmin-Alpha 2-Antiplasmin-Komplex-Konzentrationen als bei den Patienten mit Wandveränderungen bzw. ohne Wandveränderungen oder Restenose innerhalb des Stents.

Nach der Stent-Implantation waren die PAP-Konzentrationen der Patienten mit Wandveränderungen bzw. ohne jegliche Veränderungen im Stent ebenfalls gesunken, die Werte der Patienten mit In-Stent-Restenose änderten sich kaum. Damit spiegelten die Ergebnisse unserer Pilotstudie die widersprüchliche Literatur wider. Saito et al. stellten bei Patienten mit chronischer koronarer Herzerkrankung bedeutende Erhöhungen der PAP-Werte vor PTCA fest. Einen Tag nach Intervention kam es zu einem signifikanten Abfall der PAP-Konzentrationen (209). In anderen Studien dagegen, hatte die PTCA keinerlei Auswirkung auf die PAP-Werte (208). Im Verlauf zeigten sich in unserer Studie dann erstmals geringfügig höhere PAP-Werte bei Patienten mit In-Stent-Restenose. Bei gemeinsamer Betrachtung der Patienten ohne signifikante In-Stent-Restenose (Patienten ohne Veränderungen bzw. lediglich mit Wandveränderungen im Stent) im Vergleich zu den Patienten mit signifikanter In-Stent-Restenose, vermuteten wir vor allem im frühen Verlauf tendenziell niedrigere PAP-Konzentrationen bei den Patienten mit signifikanter In-Stent-Restenose.

Zur Fragestellung, ob sich Plasmin-Alpha 2-Antiplasminkomplex-Konzentrationen im Plasma als Prädiktoren für In-Stent-Restenosen nach PTCA und Stent-Implantation bei Patienten mit stabiler koronarer Herzerkrankung eignen, lag keine Literatur vor.

Hoffmeister et al. und andere Studien zeigten, dass sich bei Patienten mit akutem Koronarsyndrom besonders ausgeprägte Veränderungen im Bereich des fibrinolytischen Systems fanden. Erhöhte PAP-Komplex-Konzentrationen markierten sowohl die akute als auch die chronische Phase über die klinische Stabilisierung der Patienten hinaus, was ein mögliches Risiko für weitere subakute koronare Ereignisse darstellte. Bei Patienten mit stabiler Angina pectoris waren die Veränderungen weniger ausgeprägt (19), (71), (88), (89).

In der Literatur waren die Angaben widersprüchlich, ob sich anhand von Veränderungen der PAP-Konzentrationen prognostische Aussagen machen lassen (19), (39), (153), (197), (212). Mehrere Studien fanden jedoch signifikant erhöhte PAP-Konzentrationen bei Patienten mit kardiovaskulären Ereignissen wie Myokardinfarkt oder plötzlichen Herztod (39), (153), (212).

Zusammenfassend vermuteten wir, dass Patienten mit signifikanter In-Stent-Restenose möglicherweise geringere PAP-Konzentrationen im Plasma aufweisen als Patienten ohne signifikante In-Stent-Restenose. Die erniedrigten PAP-Werte signalisieren eine geringere Plasminaktivierung und damit das Bestehen eines hyperkoagulativen Zustands, welcher das Entstehen von Restenosen im Stentareal begünstigen könnte (88), (209). Das Bestehen eines prothrombotischen Zustands bei den Patienten mit In-Stent-Restenose lag ja, wie bereits erwähnt, auch durch vermehrte Thrombinaktivierung, nachgewiesen durch die erhöhten TAT-Werte (8), (25), (89), (207), (221), bzw. die geringe Fibrinolyseaktivität, erkennbar an den niedrigen D-Dimer-Werten (vgl. Diskussion 4.5.5), nahe. Um diese Vermutung zu bestätigen, wären allerdings Studien mit einer größeren Patientenpopulation notwendig.

4.5.4 Fibrinogen nach Clauss

Fibrinogen spielt eine zentrale Rolle in der Gerinnungskaskade. Desweiteren handelt es sich um ein Akut-Phase-Protein (50), (56), (57). Generell finden sich erhöhte Fibrinogen-Konzentrationen bei Älteren, Rauchern, Patienten mit erhöhtem Body Mass Index oder bei Einnahme oraler Kontrazeptiva (80), (100), (138). Außerdem stellte sich erhöhtes Fibrinogen als Risikofaktor für kardiovaskuläre Erkrankungen heraus (30), (52), (56), (57), (80), (114), (151), (234).

Ziel unserer Pilotstudie war es, Zusammenhänge zwischen Fibrinogen und signifikanter In-Stent-Restenose bei Patienten mit stabiler KHK darzustellen.

Bei der von uns durchgeführten Untersuchung fanden sich sowohl vor als auch nach Stent-Implantation ähnliche Fibrinogen-Werte bei allen Gruppen. Auffällig war, dass 24 Stunden nach der Stent-Implantation sämtliche Gruppen die maximale Fibrinogen-Konzentration aufwiesen. Man könnte diesen Fibrinogenanstieg möglicherweise als inflammatorische Reaktion im Sinne einer Akute-Phase-Reaktion, hervorgerufen durch die PTCA, deuten (57), (86).

Zum Zeitpunkt IV zeigten sich eher niedrige Fibrinogen-Werte bei den Gruppen, was eventuell auf die erfolgreiche Therapie sowie das Abklingen der Inflammation zurückzuführen war (54), (57), (80), (86). Im weiteren Verlauf stiegen besonders die Fibrinogen-Konzentrationen der Patienten mit Wandveränderungen im Stent, aber auch die Werte der Patienten mit In-Stent-Restenose an. Die Werte der Patienten ohne Wandveränderungen oder Restenose im Stentareal dagegen lagen unter dem Ausgangsniveau.

In der Literatur fanden sich keine Angaben über Zusammenhänge zwischen In-Stent-Restenosen und Fibrinogen. Allerdings konnten Montalescot et al. Fibrinogen als unabhängigen Prädiktor von Restenosen nach perkutaner transluminaler Angioplastie darstellen (151). Ebenso fanden sich erhöhte Fibrinogen-Werte bei Patienten mit Restenose nach perkutaner transluminaler renaler Angioplastie (229). Neben Patienten mit stabiler koronarer Herzkrankheit zeigten besonders Patienten mit akutem Koronarsyndrom erhöhte Fibrinogen-Konzentrationen. Teilweise korrelierten die Werte sogar mit der Schwere der Arteriosklerose (5), (54), (60), (67), (80), (86), (88), (151), (226), (232), (241). Außerdem fanden sich Zusammenhänge zwischen erhöhten Fibrinogen-Werten im Plasma und vermehrten kardiovaskulären Todesursachen (37), (95), (100), (139), (226), (236), (252).

Zusammenfassend konnte in unserer Studie bei Betrachtung der Fibrinogen-Konzentrationen der Patienten mit signifikanter In-Stent-Restenose im Vergleich zu den Werten der anderen beiden Gruppen kein Zusammenhang zwischen Fibrinogen und signifikanter In-Stent-Restenose aufgezeigt werden. Eventuell, da die Veränderungen der Fibrinogen-Konzentrationen bei Patienten mit stabiler KHK weniger ausgeprägt sind (60), (86), (88), (226), (232), (241). Um diese Ergebnisse zu bestätigen, müsste ein größeres Patientenkollektiv untersucht werden.

4.5.5 D-Dimere (DD)

D-Dimere entstehen bei der Spaltung polymerisierten Fibrins durch Plasmin. Sie geben somit Auskunft über den Aktivierungsgrad der Fibrinolyse (8), (16), (207), (246). Erhöhte D-Dimer-Konzentrationen fanden sich bei Patienten über 50 Jahren, Nichtrauchern sowie bei Patienten mit ischämischer Herzerkrankung (71), (127). Zwar sind erhöhte D-Dimere nicht spezifisch für Koronarstenosen, sie spiegeln jedoch einen erhöhten Fibrinabbau aufgrund eines bestehenden hyperkoagulativen Zustands, z.B. bei Thrombusbildung, wider (86). Außerdem stellten verschiedene Studien fest, dass erhöhte D-Dimer-Konzentrationen späteren koronaren Ereignissen wie Angina pectoris oder Myokardinfarkt vorausgingen (39), (60), (61), (159), (199).

Wir verfolgten bei unseren Untersuchungen das Ziel, Zusammenhänge zwischen D-Dimeren und signifikanter In-Stent-Restenose bei Patienten mit stabiler KHK aufzuzeigen.

In unserer Studie fanden sich weder vor noch nach PTCA mit Stent-Implantation aussagekräftige Unterschiede zwischen den Gruppen bezüglich ihrer D-Dimer-Werte. Die D-Dimer-Konzentrationen lagen vor Intervention im Referenzbereich. Vermutlich, da bei unseren Patienten eine stabile KHK vorlag (61), (86), (118). 24 Stunden nach PTCA zeigten sich bei den Patienten aller Gruppen höhere D-Dimer-Konzentrationen im Vergleich zu den Werten vor der Stent-Implantation. Die gleichen Beobachtungen machten auch Ring et al. bei ihren Untersuchungen. Vor elektiver PTCA fanden sich normale D-Dimer-Konzentrationen, während es nach Intervention zum Ansteigen der D-Dimer-Werte als Hinweis auf eine aktivierte Fibrinolyse kam (201). In anderen Studien dagegen waren die D-Dimere vor und nach Intervention gleich (120), (208), oder es kam zu einem signifikanten Abfall der D-Dimere direkt nach PTCA (209). Während des Follow-ups stiegen vor allem die D-Dimer-Konzentrationen der Patienten mit Wandveränderungen innerhalb des Stents deutlich über den Referenzbereich an. Auch bei den Patienten ohne Veränderungen im Stentareal kam es zu einer Zunahme der D-Dimer-Werte. Nur die D-Dimere der Patienten mit In-Stent-Restenose stagnierten auf dem Ausgangsniveau.

Prisco et al. konnten in ihrer Studie nachweisen, dass bei Patienten mit Myokardinfarkt, die mittels PTCA mit Stent-Implantation behandelt wurden und bei denen sich im Verlauf Restenosen fanden, die D-Dimer-Konzentrationen nach PTCA signifikant höher waren als bei den Patienten ohne ischämische Komplikationen. Bei stabilen Patienten, die elektiv eine PTCA erhielten, fand sich dieser Unterschied jedoch nicht (195).

Zusammenfassend kamen wir zu der Vermutung, dass sich bei Patienten mit signifikanter In-Stent-Restenose nach sechs Monaten möglicherweise geringere D-Dimer-Konzentrationen im Plasma finden als bei Patienten ohne signifikante In-Stent-Restenose. Normalerweise steht das fibrinolytische System mit dem Gerinnungssystem in einem leicht zur Fibrinolyse tendierenden Gleichgewicht (74). Die erniedrigten D-Dimere bzw. PAP-Konzentrationen bei unseren Untersuchungen ließen allerdings eine relative „Inaktivität“ des Fibrinolysesystems vermuten (88), (209). Wie bereits in den vorherigen Abschnitten beschrieben, könnte zudem ein hyperkoagulativer Zustand bei unseren Patienten mit In-Stent-Restenose bestehen. Hinweise ergaben die erhöhten TAT- Konzentrationen bei den Nachuntersuchungen (8), (25), (89), (207), (221). Eine Verschiebung des Gleichgewichts zwischen Gerinnung und Fibrinolyse zugunsten des Gerinnungssystems wäre eine mögliche Erklärung für das Entstehen von In-Stent-Restenosen (209). Allerdings handelte es sich bei unseren Untersuchungen um ein kleines Patientenkollektiv. Diese Vermutung sollte anhand einer größeren Fallzahl bestätigt werden.

4.6 „brain natriuretic peptide“ (BNP) und In-Stent-Restenose

„Brain natriuretic peptide“ im Plasma gilt als Marker für die Erkennung linksventrikulärer Dysfunktion. Die Erhöhung der BNP-Werte zeigte sich in der Literatur proportional zur Schwere der Funktionseinschränkung (35), (78), (136), (200), (224), (233), (254). Auch bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit wurden erhöhte BNP-Konzentrationen festgestellt (21), (112), (183), (223), (257).

Ziel unserer Studie war es, mögliche Zusammenhänge zwischen BNP und signifikanter In-Stent-Restenose in Koronararterien darzustellen.

Bei den von uns durchgeführten Untersuchungen fanden sich bei den Patienten ohne In-Stent-Restenose die höchsten BNP-Werte sowohl vor als auch nach PTCA. Es folgten die Werte der Patienten mit Wandveränderungen im Stent-areal. Die niedrigsten BNP-Konzentrationen zeigten die Patienten mit In-Stent-Restenose. Die Werte aller Gruppen lagen aber im Referenzbereich. Auch während des Follow-ups schwankte das BNP nur minimal innerhalb der Gruppen. Weiterhin fanden sich die höchsten Werte bei den Patienten ohne In-Stent-Restenose. Die Patienten mit signifikanter Restenose innerhalb des Stents wiesen durchgehend die niedrigsten BNP-Konzentrationen auf.

Im Gegensatz hierzu stellte sich erhöhtes NT-proBNP in einer Studie von Hong et al. als unabhängiger Prädiktor von In-Stent-Restenosen bei stabilen Patienten mit erhaltener linksventrikulärer systolischer Funktion und normaler Troponin I-Konzentration heraus. Generell fanden sich hier höhere Werte bei Patienten mit In-Stent-Restenose speziell im Bereich des Ramus interventricularis anterior (93). Verschiedene Untersuchungen ergaben, dass erhöhte NT-proBNP- bzw. BNP-Werte geeignet waren, um relevante Koronarstenosen festzustellen, und sogar mit dem angiographisch festgelegten Stenosegrad bzw. der Schwere der koronaren Herzkrankheit korrelierten (34), (166), (183), (184), (206), (210), (251), (253), (255). In Bezug auf die Anzahl der betroffenen Gefäße fanden sich bei Patienten mit 3-Gefäß-KHK signifikant höhere BNP-Werte als Patienten mit 1- oder 2-Gefäß-KHK (182).

Außerdem wiesen Patienten mit stenosiertem Ramus interventricularis anterior höhere BNP-Konzentrationen im Vergleich zu Patienten mit Stenosen im Bereich anderer Koronararterien auf (182), (206). Desweiteren konnte gezeigt werden, dass die Beseitigung einer Koronarstenose zum Absinken der NT-proBNP-Werte führte (134), (183), (250). Andere Studien untersuchten BNP-Konzentrationen bei Patienten mit stabiler Angina pectoris im Vergleich zu Patienten mit akutem Koronarsyndrom. Dabei zeigten die Patienten mit stabiler Angina pectoris signifikant niedrigere BNP-Konzentrationen (34), (182), (183). Weber et al. betonten, dass die beim akuten Koronarsyndrom gemessenen NT-proBNP-Konzentrationen vom Intervall zwischen Symptombeginn und Blutentnahme abhängen. Die höchsten Werte zeigten sich 24-36h nach Beginn der Symptomatik (248). Auch Leroy et al. kamen bei Untersuchungen zur Kinetik des BNP zu ähnlichen Ergebnissen. Sie sahen BNP als zuverlässigen diagnostischen Marker für ein akutes Koronarsyndrom (121).

Zusammenfassend kamen wir zu der Vermutung, dass Patienten mit In-Stent-Restenose nicht zwingend erhöhte BNP-Konzentrationen aufweisen. Zudem lag bei unseren Patienten eine stabile KHK vor (34), (182), (183). Zwei Patienten zeigten eine grenzwertige linksventrikuläre Funktion, allerdings normale BNP-Konzentrationen. Trotzdem sollte die systolische Funktion des linken Ventrikels bei zukünftigen Untersuchungen stärker berücksichtigt werden, zumal die BNP-Werte laut Studien proportional zur linksventrikulären Dysfunktion ansteigen (35), (78), (136), (200), (224), (233), (254). Allerdings handelte es sich bei dieser Pilotstudie um ein kleines Patientenkollektiv. Höchstwahrscheinlich waren unsere Ergebnisse zufallsbedingt durch die Ausgangswerte, denn NT-proBNP ließ sich ja bereits als unabhängiger Prädiktor von In-Stent-Restenosen bei stabilen Patienten mit erhaltener linksventrikulärer systolischer Funktion herausstellen (93). Um allgemeingültige Aussagen treffen zu können, wären weitere Studien mit einem größeren Patientenkollektiv notwendig.

5 Zusammenfassung

Trotz kurzfristig guten angiographischen sowie klinischen Ergebnissen, wird die perkutane transluminale Koronarangioplastie mit Stent-Implantation durch die Bildung von In-Stent-Restenosen limitiert (48), (84), (145).

Ziel dieser Studie war es, den Einfluss des Gerinnungssystems sowie des „brain natriuretic peptides“ (BNP) auf die Entstehung von In-Stent-Restenosen nach PTCA und Implantation eines „bare-metal stents“ bei Patienten mit stabiler koronarer Herzkrankheit zu untersuchen. Es sollten möglichst sensitive und spezifische Prädiktoren für die In-Stent-Restenose gefunden werden.

Aufgrund der geringen Fallzahl handelte es sich statistisch um eine rein beschreibende Pilotstudie. Eventuell vorhandene statistisch signifikante Zusammenhänge zwischen Parametern des Gerinnungssystems bzw. BNP und der Entstehung von In-Stent-Restenosen müssten anhand eines größeren Patientenkollektivs bestätigt werden.

In die Studie wurden 16 Patienten aufgenommen. Bei allen war klinisch und koronarangiographisch eine KHK diagnostiziert worden. Sie waren hämodynamisch stabil und wurden elektiv mittels PTCA und Stent-Implantation behandelt. Bereits während des stationären Aufenthalts erfolgten vor bzw. nach Stent-Implantation Blutentnahmen zur Bestimmung von Gerinnungsparametern (Thrombin-Antithrombin III-Komplex (TAT), Prothrombinfragment 1+2 (F1+2), Plasmin-Alpha 2-Antiplasmin-Komplex (PAP), D-Dimere (DD), Fibrinogen nach Clauss) und „brain natriuretic peptide“ (BNP). Es folgte ein ambulantes Follow-up der Patienten, bei dem die Erfassung erneuter Angina pectoris-Beschwerden sowie die Messung oben genannter Parameter im Vordergrund standen. Nach sechs Monaten wurde zusätzlich ein Ruhe- bzw. Belastungs-EKG abgeleitet sowie eine Echokardiographie durchgeführt. Außerdem erfolgte die koronarangiographische Begutachtung des Stentareals. Erfasst wurde das Vorliegen von Restenosen (> 50%) oder Wandveränderungen (< 50%) im Stent. Somit wurden in dieser Studie drei Patientengruppen gebildet und miteinander verglichen:

Patienten mit signifikanter In-Stent-Restenose, Patienten mit Wandveränderungen im Stentareal und Patienten ohne Veränderungen innerhalb des Stents.

Die Ergebnisse dieser Pilotstudie zeigten keine eindeutigen Zusammenhänge zwischen erneuten Angina pectoris-Beschwerden und signifikanter In-Stent-Restenose im Verlauf. Nur teilweise äußerte sich eine Restenose innerhalb des Stents durch das Wiederauftreten von Angina pectoris-Beschwerden wie in der Literatur beschrieben (15), (33), (51), (180), (185), (193), (242), (259), (261). Möglicherweise war die Blutversorgung bei manchen Patienten über Kollateralen gewährleistet (84). Bei keinem Patienten unserer Studie mit einer signifikanten In-Stent-Restenose konnten neu aufgetretene Ischämiezeichen im Ruhe-EKG zum Zeitpunkt VI verifiziert werden (69), (258). Hierzu hätten eventuell mehr EKGs im Verlauf bzw. über 24 Stunden abgeleitet werden müssen (179). Andere Untersuchungen stellten eine Zunahme der QT-Zeit-Verteilung als Hinweis auf Ischämien, auch in Form von Restenosen bzw. In-Stent-Restenosen dar (32), (69), (171)-(173), (231), (256), (258), (260). Möglicherweise sollte diese in fortführenden Studien zusätzlich bestimmt werden. Aber auch Literaturangaben zufolge ist das Ruhe-EKG bei der Hälfte der Patienten mit koronarer Herzkrankheit unauffällig (84). Auch in der Ergometrie fanden sich keine eindeutigen Zusammenhänge zwischen subjektiven oder objektiven Ischämiezeichen und signifikanter In-Stent-Restenose bei unserem Patientenkollektiv. Die Sensitivität der Methode lag bei unseren Untersuchungen bei 50% für Patienten mit In-Stent-Restenose, bei 67% für Patienten mit Wandveränderungen im Stentareal. Jedoch zeigte keiner unserer Patienten ohne In-Stent-Restenose einen positiven Befund im Belastungs-EKG. Somit war die Spezifität der Ergometrie für die Patienten ohne Veränderungen im Stentareal 100%. Allerdings handelte es sich um ein kleines Patientenkollektiv. In anderen Studien gelang der Nachweis von Restenosen bzw. In-Stent-Restenosen mittels Ergometrie aber ebenfalls nur bedingt (14), (55), (65), (116), (146), (203).

Eventuell ließen sich Sensitivität und Spezifität des Belastungs-EKGs zur Erkennung von In-Stent-Restenosen durch Einbezug zusätzlicher Kriterien, wie unter anderem dem QRS-Score noch verbessern (13), (20), (73), (92), (115), (116), (146), (193). Auch in der Echokardiographie fanden sich bei diesem Patientenkollektiv keine eindeutigen Zusammenhänge zwischen Wandbewegungsstörungen oder gestörter linksventrikulärer Funktion und einer signifikanten In-Stent-Restenose, was durch andere Studien bestätigt wurde (193). Aussagekräftiger erscheint allerdings die Stress- (38), (213)-(215) bzw. Doppler-Echokardiographie (97), (104), (122), (192). Bei der Auswertung der Gerinnungsparameter kamen wir zu der Vermutung, dass bei den Patienten mit signifikanter In-Stent-Restenose ein hyperkoagulatorischer Zustand bestehen könnte. Wir fanden einen Trend zu erhöhten TAT-Komplex-Konzentrationen als Hinweis auf eine vermehrte Thrombinaktivierung. Ferner konnte das Vorliegen eines prothrombotischen Zustandes durch die Messung geringerer PAP-Konzentrationen als Ausdruck verminderter Plasminaktivierung bei Patienten mit signifikanter In-Stent-Restenose vermutet werden. Letztlich gaben tendentiell erniedrigte D-Dimer-Werte bei Patienten mit signifikanter Stenose im Stentareal Hinweise auf eine relative Inaktivität des Fibrinolyse-Systems. Das Bestehen dieses Missverhältnisses zwischen Gerinnungs- und Fibrinolyse-System zugunsten des Gerinnungssystems war möglicherweise ursächlich für das Entstehen von In-Stent-Restenosen (8), (25), (88), (89), (207), (209), (221). Natürlich sollte diese Vermutung anhand eines größeren Patientenkollektivs bestätigt werden. Wir konnten keinen Zusammenhang zwischen Prothrombinfragment 1+2 und dem Auftreten von In-Stent-Restenosen in Koronararterien feststellen. Eventuell waren die Veränderungen der Thrombingenerierung in unserer Studie weniger ausgeprägt, da es sich um Patienten mit stabiler KHK handelte (5), (6), (125), (133), (143), (144). Auch bei Betrachtung der Fibrinogen-Werte der Patienten mit signifikanter In-Stent-Restenose im Vergleich zu den Konzentrationen der anderen beiden Gruppen konnte kein Zusammenhang zwischen Fibrinogen und In-Stent-Restenose aufgezeigt werden. Möglicherweise, da sich alle Patienten in klinisch stabilem Zustand befanden (60), (86), (88), (226), (232), (241).

Außerdem kamen wir zu der Vermutung, dass Patienten mit signifikanter In-Stent-Restenose nicht zwingend erhöhte BNP-Konzentrationen aufweisen. Allerdings waren die Patienten dieser Pilotstudie klinisch stabil (34), (182), (183). Desweiteren zeigten sich bei zwei Patienten linksventrikuläre Funktionsstörungen, jedoch BNP-Werte innerhalb des Referenzbereichs. Höchstwahrscheinlich waren unsere Ergebnisse zufallsbedingt durch die Ausgangswerte und das kleine Patientenkollektiv, denn erhöhtes NT-proBNP konnte in anderen Studien bereits als unabhängiger Prädiktor von In-Stent-Restenosen dargestellt werden (93). In fortführenden Studien sollte aber eine normale Funktion des linken Ventrikels als Einschlusskriterium herangezogen werden (35), (78), (136), (200), (224), (233), (254).

Obwohl aufgrund des kleinen Patientenkollektivs keine Signifikanzen in dieser Pilotstudie aufgezeigt werden konnten, ist sie wegweisend für nachfolgende Untersuchungen mit größeren Fallzahlen. Falls sich die untersuchten Parameter, die bereits jetzt einen möglichen Zusammenhang mit der Entstehung von In-Stent-Restenosen vermuten ließen, als Prädiktoren für signifikante In-Stent-Restenosen herausstellen sollten, hätte dies bedeutende Konsequenzen für die Behandlung der betroffenen Patienten. Sie könnten herausgefiltert und aufgrund des erhöhten Risikos zur Entwicklung von In-Stent-Restenosen besonders engmaschig klinisch und bezüglich Medikamentencompliance kontrolliert werden. Eventuell sollten sie auch einer intensivierten langzeitigen antithrombozytären Therapie zugeführt werden, um präventiv der Entstehung von In-Stent-Restenosen entgegenzuwirken und dadurch weitere invasiv-therapeutische Maßnahmen zu vermeiden.

6 Abkürzungsverzeichnis

ACS:	akutes Koronarsyndrom
AP-Beschwerden:	Angina pectoris-Beschwerden
BNP:	„brain natriuretic peptide“
CRP:	C-reaktives Protein
DD:	D-Dimere
EKG:	Elektrokardiogramm
FACS:	„Fluorescence activated cell sorting“; Durchflusszytometrie
F1+2:	Prothrombinfragment 1+2
KHK:	koronare Herzkrankheit
LCA:	linke Koronararterie
NSTEMI:	„non-ST-segment-elevation myocardial infarction“
NT-proBNP:	N-terminales „pro-brain natriuretic peptide“
PAP:	Plasmin-Alpha 2-Antiplasmin-Komplex
PTCA:	perkutane transluminale Koronarangioplastie
RAAS:	Renin-Angiotensin-Aldosteron-System
RCA:	rechte Koronararterie
RCX:	Ramus circumflexus
RIVA:	Ramus interventricularis anterior
s-ICAM:	lösliches interzelluläres Adhäsionsmolekül
s-VCAM:	lösliches vaskuläres Zell-Adhäsionsmolekül
s-P-Selektin:	lösliches P-Selektin
STEMI:	„ST-segment-elevation myocardial infarction“
TAT:	Thrombin-Antithrombin III-Komplex

7 Literaturverzeichnis

1. Adamus, J., Zarebinski, M., Gil, M. (2005)
Severity of coronary artery disease in patients with acute coronary syndrome without ST segment elevation.
Pol. Merkur. Lekarski 18 (106): 372-5
2. Ahmed, W., Zafar, S., Alam, A.Y., Ahktar, N., Shah, M.A., Alpert, M.A. (2007)
Plasma levels of B-type natriuretic peptide in patients with unstable Angina pectoris or acute myocardial infarction: prognostic significance and therapeutic implications.
Angiology 58 (3): 269-74
3. Alfonso, F., Cequier, A., Zueco, J., Moris, C., Suarez, C.P., Colman, T., Esplugas, E., Perez-Vizcayno, M.J., Fernandez, C., Macaya, C. (2000)
Stenting the stent: initial results and long-term clinical and angiographic outcome of coronary stenting for patients with in-stent restenosis.
Am. J. Cardiol. 85 (3): 327-32
4. Almer, L.O., Janzon, L. (1975)
Low vascular fibrinolytic activity in obesity.
Thromb. Res. 6 (2): 171-5
5. Al-Nozha, M.M., Abdel-Gader, A.G., Arafah, M.R., Al-Maatouq, M.A., Al-Shahid, M.S., Al-Harhi, S.S., Khan, N.B., Abdullah, M.A. (2005)
Tissue factor pathway inhibitor, natural coagulation inhibitors and hemostatic activation markers in patients with acute coronary syndromes.
Saudi Med. J. 26 (6): 937-42
6. Al-Obaidi, M.K., Philippou, H., Stubbs, P.J., Adami, A., Amersey, R., Noble, M.M., Lane, D.A. (2000)
Relationships between homocysteine, factor VIIa, and thrombin generation in acute coronary syndromes.
Circulation 101 (4): 372-7
7. Amano, T., Matsubara, T., Izawa, H., Torigoe, M., Yoshida, T., Hamaguchi, Y., Ishii, H., Miura, M., Hayashi, Y., Ogawa, Y., Murohara, T. (2006)
Impact of plasma aldosterone levels for prediction of in-stent restenosis.
Am. J. Cardiol. 97 (6): 785-8
8. Ambuhl, P.M., Wuthrich, R.P., Korte, W., Schmid, L., Krapf, R. (1997)
Plasma hypercoaguability in haemodialysis patients: Impact of dialysis and anticoagulation.
Nephrol. Dial. Transplant. 12 (11): 2355-64.
9. Andersen, P., Arnesen, H., Hjermann, I. (1981)
Hyperlipoproteinaemia and reduced fibrinolytic activity in healthy coronary high-risk men.
Acta Med. Scand. 209 (3): 199-20

10. Ardissino, D., Merlini, P.A., Bauer, K.A., Galvani, M., Ottani, F., Franchi, F., Bertocchi, F., Rosenberg, R.D., Mannucci, P.M. (2003)
Coagulation activation and long-term outcome in acute coronary syndromes.
Blood 102 (8): 2731-5
11. Assali, A.R., Moustapha, A., Sdringola, S., Denktas, A.E., Willerson, J.T., Holmes, D.R., Jr., Smalling, R.W. (2006)
Acute coronary syndrome may occur with in-stent restenosis and is associated with adverse outcomes (the PRESTO trial).
Am. J. Cardiol. 98 (6): 729-33
12. Auriti, A., Pristipino, C., Cianfrocca, C., Granatelli, A., Guido, V., Pelliccia, F., Greco, S., Richichi, G., Santini, M. (2007)
Distal left circumflex coronary artery flow reserve recorded by transthoracic Doppler echocardiography: a comparison with Doppler-wire.
Cardiovasc. Ultrasound 5: 22
13. Aytemir, K., Ozer, N., Aksöyek, S., Ozkutlu, H., Oto, A., Ozmen, F. (1999)
QT dispersion plus ST-segment depression: a new predictor of restenosis after successful percutaneous transluminal coronary angioplasty.
Clin. Cardiol. 22 (6): 409-12
14. Babapulle, M.N., Diodati, J.G., Blankenship, J.C., Huynh, T., Cugno, S., Puri, R., Nguyen, P.A., Eisenberg, M.J. (2007)
Utility of routine exercise treadmill testing early after percutaneous coronary intervention.
BMC Cardiovasc. Disord. 7: 12
15. Baine, K.R., Norris, C.M., Graham, M.M., Ghali, W.A., Knudtson, M.L., Welsh, R.C. For the APPROACH investigators. (2007)
Clinical in-stent restenosis with bare metal stents: Is it truly a benign phenomenon?
Int. J. Cardiol. -Abstract PubMed ohne nähere Angaben
16. Barakett, N., Ouaddour, A., Lahidheb, D., Smiri, Z., Mhenni, H., Azzouzi, F., Hajlaoui, N., Salah, O., Fehri, W., Rahal, N., Haouala, H. (2004)
Role of fibrin D-dimer in acute coronary syndrome. (Prospective study of 22 cases).
Tunis Med. 82 Suppl. 1: 132-5
17. Bauer, K.A., Rosenberg, R.D. (1987)
The pathophysiology of the prethrombotic state in humans: insights gained from studies using markers of hemostatic system activation.
Blood 70 (2): 343-50
18. Bateurs, C., Huber, E., Prat, A., Bougrimi, K., Van Belle, E., McFadden, E.P., Amouyel, P., Lablanche, J.M., Bertrand, M. (1998)
Predictors of Restenosis after coronary stent implantation.
J. Am. Coll. Cardiol. 31 (6): 1291-8
19. Bayés-Genis, A., Guindo, J., Oliver, A., Badimon, L., Fiol, M., Mateo, J., Souto, J.C., Dominguez, J.M., Fontcuberta, J., Bayés de Luna, A. (1999)
Elevated levels of Plasmin-alpha2 antiplasmin complexes in unstable angina.
Thromb. Haemost. 81 (6): 865-8

20. Bengtson, J.R., Mark, D.B., Honan, M.B., Rendall, D.S., Hinohara, T., Stack, R.S., Hlatky, M.A., Califf, R.M., Lee, K.L., Pryor, D.B. (1990)
Detection of restenosis after elective percutaneous transluminal coronary angioplasty using the exercise treadmill test.
Am. J. Cardiol. 65 (1): 28-34
21. Bergeron, S., Moller, J.E., Bailey, K.R., Chen, H. H., Burnett, J.C., Pellikka, P.A. (2006)
Exertional changes in circulating cardiac natriuretic peptides in patients with suggested coronary artery disease.
J. Am. Soc. Echocardiogr. 19 (6): 772-6
22. Bertrand, O.F., Rodés-Cabau, J., Poirier, P. (2004)
Very late in-stent-restenosis (five years) presenting as an ST elevation acute myocardial infarction.
Can. J. Cardiol. 20 (14): 1481-3
23. Bialostozky, D. (2004)
Chest pain syndrome in normal or non-diagnostic conventional ECG at the emergency service. Assessment with myocardial perfusion (SPECT) and ventricular function (Gated-SPECT).
Arch. Cardiol. Mex. 74 Suppl. 1: 18-31
24. Bigger, J.T., Jr., Fleiss, J.L., Kleiger, R., Miller, J.P., Rolnitzky, L.M. (1984)
The relationship among ventricular arrhythmias, left ventricular dysfunction, and mortality in the 2 years after myocardial infarction.
Circulation 69 (2): 250-8
25. Boisclair, M.D., Lane, D.A., Wilde, J.T., Ireland, H., Preston, F.E., Ofosu, F.A. (1990)
A comparative evaluation of assays for markers of activated coagulation and/or fibrinolysis: thrombin-antithrombin complex, D-dimer and fibrinogen/fibrin fragment E antigen.
Br. J. Haematol. 74 (4): 471-9
26. Boisclair, M.D., Lane, D.A., Philippou, H., Esnouf, M.P., Sheikh, S., Hunt, B., Smith, K.J. (1993)
Mechanisms of thrombin generation during surgery and cardiopulmonary bypass.
Blood 82 (11): 3350-7
27. Braun, J., Dormann, A. (2001)
Klinikeitfaden Innere Medizin.
8. Auflage, Urban & Fischer Verlag, München, Jena
28. Braunwald, E. (1998)
Unstable Angina: an etiologic approach to management.
Circulation 98 (21): 2219-22
29. Candell-Riera, J., Oller-Martinez, G., de Leon, G., Castell-Conesa, J., Aguadé-Bruix S. (2007)
Yield of early rest and stress myocardial perfusion single-photon emission computer tomography and electrocardiographic exercise test in patients with atypical chest pain, nondiagnostic electrocardiogram, and negative biochemical markers in the emergency department.
Am. J. Cardiol. 99 (12): 1662-6

30. Canseco-Avila, L.M., Jerjes-Sanchez, C., Ortiz-Lopez, R., Rojas-Martinez, A., Guzman-Ramirez, D. (2006)
Fibrinogen. Cardiovascular risk factor or marker?
Arch. Cardiol. Mex. 76 Suppl. 4: 158-72
31. Carvalho de Sousa, J., Azevedo, J., Soria, C., Barros, F., Ribeiro, C., Parreira, F., Caen, J.P. (1988)
Factor VII hyperactivity in acute myocardial thrombosis. A relation to the coagulation activation.
Thromb. Res. 51 (2): 165-73
32. Chander, S., Kumar, R., Jorapur, V., Desai, N., Rao, M., Yeragani, V.K. (2005)
Effect of mechanical coronary reperfusion on QT dispersion in acute coronary syndrome.
Indian Heart J. 57 (3): 233-6
33. Chen, M.S., John, J.M., Chew, D.P., Lee, D.S., Ellis, S.G., Bhatt, D.L. (2006)
Bare metal stent restenosis is not a benign clinical entity.
Am. Heart J. 151 (6): 1260-4
34. Choi, E.Y., Kwon, H.M., Yoon, Y.W., Kim, D., Kim, H.S. (2004)
Assessment of extent of myocardial ischemia in patients with non-ST-elevation acute coronary syndrome using serum B-type natriuretic peptide level.
Yonsei Med. J. 45 (2): 255-62
35. Clerico, A., Iervasi, G., Del Chicca, M.G., Emdin, M., Maffei, S., Nannipieri, M., Sabatino, L., Forini, F., Manfredi, C., Donato, L. (1998)
Circulating levels of cardiac natriuretic peptides (ANP and BNP) measured by highly sensitive and specific immunoradiometric assays in normal subjects and in patients with different degrees of heart failure.
J. Endocrinol. Invest. 21 (3): 170-9
36. Colombo, A., Drzewiecki, J., Banning, A., Grube, E., Hauptmann, K., Silber, S., Dudek, D., Fort, S., Schiele, F., Zmudka, K., Guagliumi, G., Russell, M.E.; TAXUS-II Study Group. (2003)
Randomized study to assess the effectiveness of slow- and moderate-release polymer-based Paclitaxel-eluting stents for coronary artery lesions.
Circulation 108 (7): 788-794
37. Crawford, V.L., Mc Nerlan, S.E., Stout, R.W. (2003)
Seasonal changes in platelets, fibrinogen and factor VII in elderly people.
Age Ageing. 32 (6): 661-5
38. Crouse, L.J., Beauchamp, G.D., Kramer, P.H. (1991)
Exercise echocardiography follow-up in percutaneous transluminal coronary angioplasty.
Am. J. Card. Imaging 5 (2): 113-21

39. Cushman, M., Lemaitre, R.N., Kuller, L.H., Psaty, B.M., Macy, E.M., Sharrett, A.R., Tracy, R.P. (1999)
Fibrinolytic activation markers predict myocardial infarction in the elderly.
The Cardiovascular Health Study.
Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. 19 (3): 493-8
40. Daimon, M., Watanabe, H., Yamagishi, H., Muro, T., Akioka, K., Hirata, K., Takeuchi, K., Yoshikawa, J. (2001)
Physiologic assessment of coronary artery stenosis by coronary flow reserve measurements with transthoracic Doppler echocardiography: comparison with exercise thallium-201 single piston emission computed tomography.
J. Am. Coll. Cardiol. 37 (5): 1310-15
41. Darbar, D., Davidson, N.C., Gillespie, N., Choy, A.M., Lang, C.C., Shyr, Y., McNeill, G.P., Pringle, T.H., Struthers, A.D. (1996)
Diagnostic value of B-type natriuretic peptide concentrations in patients with acute myocardial infarction.
Am. J. Cardiol. 78 (3): 284-7
42. Davie, E.W., Ratnoff, O.D. (1964)
Waterfall sequence for intrinsic blood clotting.
Science 145: 1310-12
43. Davies, M.J. (2000)
The pathophysiology of acute coronary syndromes.
Heart 83 (3): 361-6
44. Davies, S.W. (2001)
Clinical presentation and diagnosis of coronary artery disease: stable angina.
Br. Med. Bull. 59 (17): 17-27
45. De Lorgeril, M., Salen, P., Martin, J.L., Monjaud, I., Delaye, J., Mamelle, N. (1999)
Mediterranean diet, traditional risk factors, and the rate of cardiovascular complications after myocardial infarction: final report of the Lyon Diet Heart Study.
Circulation 99 (6): 779-85
46. Deo, R., de Lemos, J.A. (2003)
B-type natriuretic peptide in ischemic heart disease.
Curr. Cardiol. Rep. 5 (4): 271-7
47. Deutsch, E. (1989)
Blutgerinnung und Fibrinolyse.
Fibrinolyse 1: 3-7
48. Deutsche Gesellschaft für Kardiologie (DGK)
Herz- und Kreislaufforschung (2003)
Leitlinie zur Diagnose und Behandlung der chronischen koronaren Herzerkrankung.
Z. Kardiol. 92: 501-521

49. Diderholm, E., Andrén, B., Frostfeldt, G., Genberg, M., Jernberg, T., Lagerqvist, B., Lindahl, B., Wallentin, L., 2nd. (2002)
ST depression in ECG at entry indicates severe coronary lesions and large benefits of an early invasive treatment strategy in unstable coronary artery disease; the FRISC II ECG substudy. The Fast Revascularisation during InStability in Coronary artery disease.
Eur. Heart J. 23 (1): 41-9
50. Dörner, K. (2006)
Klinische Chemie und Hämatologie
6. Auflage, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, New York
51. Doven, O., Ozcan, T.I., Cicek, D., Camsari, A., Akkus, N., Aytacoglu, B.N., Ozeren, M., Camdeviren, H., Cin, V.G. (2006)
Angiographic and clinical outcome following Paclitaxel-eluting stent (taxus) implantation.
Int. Heart J. 47 (1): 1-12
52. Drouet, L., Bal Dit Sollier, C. (2002)
Fibrinogen: factor and marker of cardiovascular risk.
J. Mal. Vasc. 27 (3): 143-56
53. Eberli, F.R., Roffi, M. (2007)
Nachbehandlung nach medikamentös beschichteten Stents.
Herz 32: 301-6
54. ECAT Angina pectoris study: baseline associations of haemostatic factors with extent of coronary arteriosclerosis and other coronary risk factors in 3000 patients with Angina pectoris undergoing coronary angiography. (1993)
Eur. Heart J. 14 (1): 8-17
55. Efrati, S., Cantor, A., Goldfarb, B., Ilia, R. (2003)
The predictive value of exercise QRS duration changes for post-PTCA coronary events.
Ann. Noninvasive Electrocardiol. 8 (1): 60-7
56. Ernst, E. (1990)
Plasma fibrinogen- an independent cardiovascular risk factor.
J. Intern. Med. 227 (6): 365-72
57. Ernst, E. (1993)
Fibrinogen as a cardiovascular risk factor- interrelationship with infections and inflammation.
Eur. Heart J. 14 Suppl. K: 82-7
58. Esmon, N.L., Owen, W.G., Esmon, C.T. (1982)
Isolation of a membrane-bound cofactor for thrombin-catalyzed activation of protein C.
J. Biol. Chem. 257 (2): 859-64
59. Farb, A., Weber, D.K., Kolodgie, F.D., Burke, A.P. Virmani, R. (2002)
Morphological predictors of restenosis after coronary stenting in humans.
Circulation 105 (25): 2974-2980

60. Figueras, J., Monasterio, Y., Lidon, R.M., Nieto, E., Soler-Soler, J. (2000)
Thrombin formation and fibrinolytic activity in patients with acute myocardial infarction or unstable angina: in-hospital course and relationship with recurrent angina at rest.
J. Am. Coll. Cardiol. 36 (7): 2036-2043
61. Fiotti, N., Di Chiara, A., Altamura, N., Miccio, M., Fioretti, P., Guarnieri, G., Giansante, C. (2002)
Coagulation indicators in chronic stable effort angina and unstable angina: relationship with acute phase reactants and clinical outcome.
Blood Coagul. Fibrinolysis 13 (3): 247-55
62. Fuller, J.H., Keen, H., Jarrett, R.J., Omer, T., Meade, T.W., Chakrabarti, R., North, W.R., Stirling, Y. (1979)
Haemostatic variables associated with diabetes and its complications.
Br. Med. J. 2 (6169): 964-6
63. Gaede, P., Vedel, P., Larsen, N., Jensen, G.V., Parving, H.H., Pedersen, O. (2003)
Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes.
N. Engl. J. Med. 348 (5): 383-93
64. Galvani, M., Ferrini, D., Ottani, F. (2004)
Natriuretic peptides for risk stratification of patients with acute coronary syndromes.
Eur. J. Heart Fail. 6 (3): 327-33
65. Garzon, P.P., Eisenberg, M.J. (2001)
Functional testing for the detection of restenosis after percutaneous transluminal coronary angioplasty: a meta-analysis.
Can. J. Cardiol. 17 (1): 41-8
66. Gauri, A.J., Raxwall, V.K., Roux, L., Fearon, W.F., Froelicher, V.F. (2001)
Effects of chronotropic incompetence and beta-blocker use on the exercise treadmill test in men.
Am. Heart J. 142 (1): 136-41
67. Giannitsis, E., Siemens, H.J., Mitusch, R., Tettenborn, I., Wiegand, U., Schmücker, G., Sheikhzadeh, A., Stierle, U. (1999)
Prothrombin fragments F1+2, thrombin-antithrombin III complexes, fibrin monomeres and fibrinogen in patients with coronary artery atherosclerosis.
Int. J. Cardiol. 68 (3): 269-74
68. Gibbons, R.J., Balady, G.J., Bricker, J.T., Chaitman, B.R., Fletcher, G.F., Froelicher, V.F., Mark, D.B., Mc Callister, B.D., Mooss, A.N., O'Reilly, M.G., Winters, W.L., Jr., Antman, E.M., Alpert, J.S., Faxon, D.P., Fuster, V., Gregoratos, G., Hiratzka, L.F., Jacobs, A.K., Russell, R.O., Smith, S.C., Jr. (2002)
Guideline update for exercise testing: summary article: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Update the 1997 Exercise Testing Guidelines).
Circulation 106 (14): 1883-92

69. Göldeli, O., Kirimli, O., Aslan, O., Badak, O., Güneri, S. (1999)
Value of QT dispersion in diagnosis of restenosis after intracoronary stent implantation.
Int. J. Cardiol. 72 (1): 13-17
70. Goldberg, S.L., Loussararian, A., De Gregorio, J., Di Mario, C., Albiero, R., Colombo, A. (2001)
Predictors of diffuse and aggressive intra-stent-restenosis.
J. Am. Coll. Cardiol. 37 (4): 1019-25
71. Grabarczyk, E., Wodynska, T., Kotschy, M. (2004)
Fibrinolysis parameters: plasmin-alpha2 antiplasmin complexes (PAP) and D-dimers in acute coronary syndromes without ST segment elevation.
Pol. Merkur. Lekarski 17 (102): 555-7
72. Gram, J. (1990)
The hemostatic balance in groups of thrombosis-prone patients.
Dan. Med. Bull. 37 (3): 210-234
73. Grygier, M., Lesiak, M., Podzerek, T., Kowal, J., Mitkowski, P., Pyda, M., Skorupski, W., Grajek, S., Cieslinski, A. (2006)
QT interval dispersion as a new marker of restenosis after percutaneous transluminal coronary angioplasty of isolated single-vessel coronary artery stenosis.
Cardiology 106 (2): 89-97
74. Gulba, D.C. (1999)
Thrombolyse und antithrombotische Therapie in der Kardiologie.
Georg Thieme Verlag Stuttgart, New York
75. Hamm, C.W., Braunwald, E. (2000)
A classification of unstable angina revisited.
Circulation 102 (1): 118-22
76. Harper, R., W. (2007)
Drug eluting coronary stents-a note of caution.
MJA 186: 253-255
77. Haskell, W.L., Alderman, E.L., Fair, J.M., Maron, D.J., Mackey, S.F., Superko, H.R., Williams, P.T., Johnstone, I.M., Champagne, M.A., Krauss, R.M., et al. (1994)
Effects of intensive multiple risk factor reduction on coronary atherosclerosis and clinical cardiac events in men and women with coronary artery disease. The Stanford Coronary Risk Intervention Project (SCRIP).
Circulation 89 (3): 975-90
78. Haug, C., Metzeler, A., Kochs, M., Hombach, V., Grünert, A. (1993)
Plasma brain natriuretic peptide and atrial natriuretic peptide concentrations correlate with left ventricular end-diastolic pressure.
Clin. Cardiol. 16 (7): 553-7
79. Hausleiter, J., Kastrati, A., Mehilli, J., Schuhlen, H., Pache, J., Dotzer, F., Dirschinger, J., Schomig, A. (2002)
Predictive factors for early cardiac events and angiographic restenosis after coronary stent placement in small coronary arteries.
J. Am. Coll. Cardiol. 40 (5): 882-9

80. Haverkate, F., Thompson, S.G., van de Loo, J.C. (1992)
The relationship between hemostatic tests and cardiovascular risk factors in patients with Angina pectoris. European Concerted Action on Thrombosis and Disabilities (ECAT) Angina pectoris Group.
Ann. Epidemiol. 2 (4): 521-4
81. Heeschen, C., Hamm, C.W., Mitrovic, V., Lantelme, N.H., White, H.D., Platelet Receptor Inhibition in Ischemic Syndrome Management (PRISM) Investigators (2004)
N-terminal pro-B-type natriuretic peptide levels for dynamic risk stratification of patients with acute coronary syndromes.
Circulation 110 (20): 3206-12
82. Hellermann, J.P., Jacobsen, S.J., Gersh, B.J., Rodeheffer, R.J., Reeder, G.S., Roger, V.L. (2002)
Heart failure after myocardial infarction: a review.
Am. J. Med. 113 (4): 324-30
83. Hermanson, B., Omenn, G.S., Kronmal, R.A. Gersh, B.J. (1988)
Beneficial six-year outcome of smoking cessation in older men and women with coronary artery disease. Results from the CASS registry.
N. Engl. J. Med. 319 (21): 1365-9
84. Herold, G. (2004)
Innere Medizin
Herausgeber Dr. med. Gerd Herold, Köln, Deutschland
85. Hinterhuber, G., Böhler, K., Kittler, H., Quehenberger, P. (2006)
Extended monitoring of hemostatic activation after varicose vein surgery under general anesthesia.
Dermatol. Surg. 32 (5): 632-9
86. Hoffmeister, H.M., Jur, M., Wendel, H.P., Heller, W., Seipel, L. (1995)
Alterations of coagulation and fibrinolytic and kallikrein-kinin systems in the acute and postacute phases in patients with unstable angina pectoris.
Circulation 91 (10): 2520-7
87. Hoffmeister, H.M., Jur, M., Helber, U., Fischer, M., Heller, W., Seipel, L. (1999a)
Correlation between coronary morphology and molecular markers of fibrinolysis in unstable Angina pectoris.
Atherosclerosis 144 (1): 151-7
88. Hoffmeister, H.M., Heller, W., Seipel, L. (1999b)
Blood coagulation and fibrinolysis in arteriosclerosis.
Z. Kardiol. 88 (5): 315-23
89. Hoffmeister, H.M., Beyer, M.E., Helber, U., Ehlers, R. Szabo, S., Kazmaier, S., Wendel, H.P., Weller, W. (1999c)
Serummarker bei akuten Koronarsyndromen.
J. Kardiol. 6: 135-39

90. Holmvang, L., Clemmensen, P., Lindahl, B., Lagerqvist, B., Venge, P., Wagner, G., Wallentin, L., Grande, P. (2003)
Quantitative analysis of the admission electrocardiogram identifies patients with unstable coronary artery disease who benefit the most from early invasive treatment.
J. Am. Coll. Cardiol. 41 (6): 905-15
91. Hombach, V., Waltenberger, J., Voisard, R., Hoher, M. (1995)
Recurrent stenosis following coronary angioplasty. Clinical, cell biological and molecular aspects.
Z. Kardiol. 84 (1): 5-21
92. Honan, M.B., Bengtson, J.R., Pryor, D.B., Rendall, D.S., Stack, R.S., Hinohara, T., Skelton, T.N., Califf, R.M., Hlatky, M.A., Mark, D.B. (1989)
Exercise treadmill testing is a poor predictor of anatomic restenosis after angioplasty for acute myocardial infarction.
Circulation 80 (6): 1585-94
93. Hong, S.N., Ahn, Y., Yoon, N.S., Lee, K.H., Kim, Y.S., Hwang, S.H., Lee, S.R., Kim, K.H., Park, H.W., Hong, Y.J., Kim, J.H., Jeong, M.H., Cho, J.G., Park, J.C., Kang, J.C. (2007)
Usefulness of serum N-terminal pro-brain natriuretic peptide to predict in-stent restenosis in patients with preserved left ventricular function and normal troponin I levels.
Am. J. Cardiol. 99 (8): 1051-4
94. Hong, Y.J., Jeong, M.H., Lim, S.Y., Lee, S.R., Hong, S.N., Kim, K.H., Sohn, I.S., Park, H.W., Kim, J.H., Kim, W., Ahn, Y., Cho, J.G., Park, J.C., Kang, J.C. (2006)
Relation of soft plaque and elevated preprocedural high-sensitivity C-reactive protein levels to incidence of in-stent restenosis after successful coronary artery stenting.
Am. J. Cardiol. 98 (3): 341-5
95. Horan, J.T., Francis, C.W., Falsey, A.R., Kolassa, J., Smith, B.H., Hall, W.J. (2001)
Prothrombotic changes in hemostatic parameters and C-reactive protein in the elderly with winter acute respiratory tract infections.
Thromb. Haemost. 85 (2): 245-9
96. Hozumi, T., Yoshida, K., Akasaka, T., Asami, Y., Ogata, Y., Takagi, T., Kaji, S., Kawamoto, T., Ueda, Y., Morioka, S. (1998)
Noninvasive assessment of coronary flow velocity and coronary flow velocity reserve in the left anterior descending coronary artery by Doppler echocardiography: comparison with invasive technique.
J. Am. Coll. Cardiol. 32 (5): 1251-9
97. Hozumi, T., Yoshida, K., Akasaka, T., Asami, Y., Kanzaki, Y., Ueda, Y., Yamamuro, A., Takagi, T., Yoshikawa, J (2000)
Value of acceleration flow and the prestenotic to stenotic coronary flow velocity ratio by transthoracic color Doppler echocardiography in non-invasive diagnosis of restenosis after percutaneous transluminal coronary angioplasty.
J. Am. Coll. Cardiol. 35 (1): 164-8

98. Hunt, P.J., Espiner, E.A., Nicholls, M.G., Richards, A.M., Yandle, T.G. (1997)
The role of the circulation in processing pro-brain natriuretic peptide (proBNP) to amino-terminal BNP and BNP 32.
Peptides 18 (10): 1475-81
99. Inoue, T., Sohma, R., Miyazaki, T., Iwasaki, Y., Yaguchi, I., Morooka, S. (2000)
Comparison of activation process of platelets and neutrophils after coronary stent implantation versus balloon angioplasty for stable Angina pectoris.
Am. J. Cardiol. 86: 1057-1062
100. Iso, H., Folsom, A.R., Wu, K.K., Finch, A., Munger, R.G., Sato, S., Shimamoto, T., Terao, A., Komachi, Y. (1989)
Hemostatic variables in Japanese and Caucasian men. Plasma fibrinogen, factor VIIc, factor VIIIc, and von Willebrand factor and their relations to cardiovascular disease risk factors.
Am. J. Epidemiol. 130 (5): 925-34
101. Jaenecke, J. (1991)
Antikoagulantien- und Fibrinolysetherapie.
4. Auflage, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, New York
102. Jarai, R., Wojta, J., Huber, K. (2005)
Circulating B-type natriuretic peptides in patients with acute coronary syndromes. Pathophysiological, prognostical and therapeutical considerations.
Thromb. Haemost. 94 (5): 926-32
103. Kaiser, C., Pfisterer, M. (2007)
Erhöhtes Risiko für Stentthrombosen bei DES?
Herz 32: 296-300
104. Kaji, S., Akasaka, T., Yoshida, K. (2001)
Noninvasive coronary imaging.
J. Cardiol. 37 Suppl. 1: 51-6
105. Kamitani, T., Taniguchi, T., Miyai, N., Kawasaki, T., Kawasaki, S., Sugihara, H. (2005)
Association between plasma lipoprotein (a) concentration and restenosis after stent implantation.
Circ. J. 69: 644-649
106. Kastrati, A., Schomig, A., Elezi, S., Schühlen, H., Dirschinger, J., Hadamitzky, M., Wehinger, A., Hausleiter, J., Walter, H., Neumann, F.J. (1997)
Predictive factors of restenosis after coronary stent placement.
J. Am. Coll. Cardiol. 30 (6): 1428-36
107. Kastrati, A., Elezi, S., Dirschinger, J., Hadamitzky, M., Neumann, F.J., Schöming, A. (1999)
Influence of lesion length on restenosis after coronary stent placement.
Am. J. Cardiol. 83: 1617-1622

108. Kastrati, A., Koch, W., Berger, P.B., Mehilli, J., Stephenson, K., Neumann, F.J., von Beckerath, N., Bottinger, C., Duff, G.W., Schomig, (2000)
Protective role against restenosis from an interleukin-1 receptor antagonist gene polymorphism in patients treated with coronary stenting.
J. Am. Coll. Cardiol. 36 (7): 2168-73.
109. Kibos, A., Campeanu, A., Tintoiu, I. (2007)
Pathophysiology of coronary artery in-stent restenosis.
Acute Card Care 9 (2): 111-9
110. Kienast, J., Thompson, S.G., Raskino, C., Pelzer, H., Fechtrop, C., Ostermann, H., van de Loo, J. (1993)
Prothrombin activation fragment 1+2 and thrombin Antithrombin III complexes in patients with Angina pectoris: relation to the presence and severity of coronary atherosclerosis.
Thromb. Haemost. 70 (4): 550-3
111. Kikuta, K., Yasue, H., Yoshimura, M., Morita, E., Sumida, H., Kato, H., Kugiyama, K., Ogawa, H., Okumura, K., Ogawa, Y., Nakao, K. (1996)
Increased plasma levels of B-type natriuretic peptide in patients with unstable angina.
Am. Heart J. 132 (1 Pt 1): 101-7
112. Kim, B.S., Lee, H.J., Shin, H.S., Yoon, J.H., Lee, H.Y., Kim, B.J., Sung, K.C., Kang, J.H., Lee, M.H., Park, J.R. (2006)
Presence and severity of coronary artery disease and changes in B-type natriuretic peptide levels in patients with a normal systolic function.
Transl. Res. 148 (4): 188-95
113. Kim, S.M., Shim, W.J., Lim, H.E., Hwang, G.S., Song, W.H., Lim, D.S., Kim, Y.H., Seo, H.S., Oh D.J., Ro, Y.M. (2000)
Assessment of coronary flow reserve with transthoracic Doppler echocardiography: comparison with intracoronary Doppler method.
J. Korean Med. Sci. 15 (2): 139-45
114. Koenig, W. (2003)
Fibrin(ogen) in cardiovascular disease: an update.
Thromb. Haemost. 89(4): 601-9
115. Koide, Y., Yotsukura, M., Ando, H., Yoshino, H., Ishikawa, K. (1997)
Accuracy of treadmill exercise electrocardiography in detecting restenosis following single-vessel percutaneous transluminal coronary angioplasty.
Am. J. Cardiol. 80 (10): 1282-6
116. Koide, Y., Yotsukura, M., Tajino, K., Yoshino, H., Ishikawa, K. (1999)
Use of QT dispersion measured on treadmill exercise electrocardiograms for detecting restenosis after percutaneous transluminal coronary angioplasty.
Clin. Cardiol. 22 (10): 639-48
117. Koide, Y., Yotsukura, M., Yoshino, H., Ishikawa, K. (2001)
A new coronary artery disease index of treadmill exercise electrocardiograms based on the step-up diagnostic method.
Am. J. Cardiol. 87 (2): 142-7

118. Kruskal, J.B., Commerford, P.J., Franks, J.J., Kirsch, R.E. (1987)
Fibrin and fibrinogen-related antigens in patients with stable and unstable coronary artery disease.
N. Engl. J. Med. 317 (22): 1361-1365
119. Kübler, W (2002)
Secondary and primary prevention of coronary heart disease: platelet aggregation inhibitors and anticoagulants.
Z. Kardiol. 91 Suppl. 2: 40-8
120. Lehmann, K.G., Gonzales, E., Tri, B.D., Vaziri, N.D. (1999)
Systemic and translesional activation of coagulation, fibrinolytic, and inhibitory systems in candidates for coronary angioplasty: basal state and effect of successful dilatation.
Am. Heart J. 137 (2): 274-83
121. Leroy, G., Uzan, L., Bugugnani, M.J., Boukhsibi, F., Phung, H., Meddane, M., Weingrod, M., Stoltz, J.P., Halphen, C., Haiat, R. (2003)
The value of repeated determinations of brain natriuretic peptide for the diagnosis of unstable angina.
Arch. Mal. Coeur Vaiss. 96 (4): 305-10
122. Lethen, H., Tries, H.P., Brechtken, J., Kersting, S., Lambertz, H. (2003a)
Comparison of transthoracic Doppler echocardiography to intracoronary Doppler guidewire measurements for assessment of coronary flow reserve in the left anterior descending artery for detection of restenosis after coronary angioplasty.
Am. J. Cardiol. 91 (4): 412-17
123. Lethen, H., Tries, H.P., Kersting, S., Lambertz, H. (2003b)
Validation of noninvasive assessment of coronary flow velocity reserve in the right coronary artery. A comparison of transthoracic echocardiographic results with intracoronary Doppler flow wire measurements.
Eur. Heart J. 24 (17): 1567-75
124. Lloyd-Jones, D.M., Larson, M.G., Beiser, A., Levy, D. (1999)
Lifetime risk of developing coronary heart disease.
The Lancet 353 (9147): 89-92
125. Lopez, Y., Paloma, M.J., Rifon, J., Cuesta, B., Paramo, J.A. (1999)
Measurement of prethrombotic markers in the assessment of acquired hypercoagulable states.
Thromb. Res. 93 (2): 71-8
126. Lowe, G.D., Drummond, M.M., Lorimer, A.R., Hutton, I., Forbes, C.D., Prentice, C.R., Barbenel, J.C. (1980)
Relation between extent of coronary artery disease and blood viscosity.
Br. Med. J. 280 (6215): 673-4
127. Lowe, G.D., Rumley, A., Sweetnam, P.M., Yarnell, J.W., Rumley, J. (2001)
Fibrin D-dimer, markers of coagulation activation and the risk of major ischaemic heart disease in the caerphilly study.
Thromb. Haemost. 86 (3): 822-7

128. März, W., Tiran, B., Seelhorst, U., Wellnitz, B., Bauersachs, J., Winkelmann, B.R., Boehm, B.O., LURIC Study Team (2007)
N-terminal pro-B-type natriuretic peptide predicts total and cardiovascular mortality in individuals with or without stable coronary artery disease: the Ludwigshafen Risk and Cardiovascular Health Study.
Clin. Chem. 53 (6): 1075- 83
129. Malekianpour, M., Rodés, J., Coté, G., Juneau, M., Bonan, R., Lespérance, J., Couturier, A., Tardif, J.C. (1999)
Value of exercise electrocardiography in the detection of restenosis after coronary angioplasty in patients with one-vessel disease.
Am. J. Cardiol. 84 (3): 258-63
130. Mann, K.G., Kalafatis, M. (2003)
Factor V: a combination of Dr Jekyll and Mr Hyde.
Blood 101 (1): 20-30
131. Manten, A., de Winter, R.J., Minnema, M.C., ten Cate, H., Lijmer, J.G., Adams, R., Peters, R.J., van Deyenter, S.J. (1998)
Procoagulant and proinflammatory activity in acute coronary syndromes.
Cardiovasc. Res. 40 (2): 389-95
132. Marin-Blazquez, M.D., Zuazu-Jausoro, I., Rivera, J., Sanchez, I., Valdes, M., Vicente, V. (1998)
Markers of hemostatic activation in the coronary sinus versus peripheral circulation in coronary artery disease. Effects of percutaneous transluminal coronary angioplasty.
Med. Clin. (Barc.) 111 (15): 578-9
133. Martinez-Sales, V., Vila, V., Reganon, E., Goberna, M.A., Ferrando, F., Palencia, M.A., Aznar, J. (1998)
Elevated thrombotic activity after myocardial infarction: A 2-year follow-up study.
Haemostasis 28 (6): 301-6
134. Mc Clure, S.J., Gall, S., Schechter, C.B., Kearney, M., Zaman, A.G. (2007)
Percutaneous coronary revascularization reduces plasma N-terminal pro-B-type natriuretic peptide concentration in stable coronary artery disease.
J. Am. Coll. Cardiol 49 (25): 2394-7
135. Mc Cullough, P.A., Omland, T., Maisel, A.S. (2003)
B-type natriuretic peptides: a diagnostic breakthrough for clinicians.
Rev. Cardiovasc. Med. 4 (2): 72-80
136. Mc Donagh, T.A., Robb, S.D., Murdoch, D.R., Morton, J.J., Ford, I., Morrison, C.E., Tunstall-Pedoe, H., Mc Murray, J.J.V., Dargie, H.J. (1997)
Biochemical detection of left-ventricular systolic dysfunction.
Lancet 351 (9099): 9-13
137. Mc Farlane, R.G. (1964)
An enzyme cascade in the blood-clotting mechanism and its function as a biochemical amplifier.
Nature 202: 498-9

138. Meade, T.W., Chakrabarti, R., Haines, A.P., North, W.R., Stirling, Y. (1979)
 Characteristics affecting fibrinolytic activity and plasma fibrinogen Concentrations.
 Br. Med. J. 1 (6157): 153-6
139. Meade, T.W., North, W.R., Chakrabarti, R., Stirling, Y., Haines, A.P., Thompson, S.G., Brozovié, M. (1980)
 Haemostatic function and cardiovascular death: early results of a prospective study.
 Lancet 1 (8177): 1050-4
140. Meade, T.W., Mellows, S., Brozovic, M., Miller, G.J., Chakrabarti, R.R., North, W.R., Haines, A.P., Stirling, Y., Imeson, J.D., Thompson, S.G. (1986)
 Haemostatic function and ischaemic heart disease: principal results of the Northwick Park Heart Study.
 Lancet 2 (8506): 533-7
141. Meo, A., Quaranta, G., Liuzzo, G., Cuculo, A., Summaria, F., van de Greef, W., Kluft, C., Biasucci, L.M., Maseri, A. (1998)
 Clinical presentation of unstable angina may influence the formation of thrombin during spontaneous episodes of ischemia.
 Cardiologia 43 (5): 493-7
142. Mercado, N., Boersma, E., Wijns, W., Gersh, B.J., Morillo, C.A., de Valk, V., van Es, G.A., Grobbee, D.E., Serruys, P.W. (2001)
 Clinical and quantitative coronary angiographic predictors of coronary restenosis: a comparative analysis from the balloon-to-stent era.
 J. Am. Coll. Cardiol. 38 (3): 645-52
143. Merlini, P.A., Bauer, K.A., Oltrona, L., Ardissimo, D., Cattaneo, M., Belli, C., Mannucci, P.M., Rosenberg, R.D. (1994)
 Persistent activation of coagulation mechanism in unstable angina and myocardial infarction.
 Circulation 90 (1): 61-8
144. Merlini, P.A., Ardissimo, D., Oltrona, L., Broccolino, M., Coppola, R., Mannucci, P.M. (1995)
 Heightened thrombin formation but normal plasma levels of activated factor VII in patients with acute coronary syndromes.
 Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. 15 (10): 1675-9
145. Mewis, C., Riessen, R., Spyridopoulos, I. (2004)
 Kardiologie compact
 1.Auflage, Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart, New York
146. Michaelides, A.P., Psomadaki, Z.D., Andrikopoulos, G.K., Aigyptiadou, M.N., Dilaveris, P.E., Richter, D.J., Kartalis, A., Stefanadis, C.I., Toutouzas, P.K. (2003)
 A QRS score versus ST-segment changes during exercise testing: which is the most reliable ischaemic marker after myocardial revascularisation?
 Coron. Artery Dis. 14 (8): 527-32

147. Michaelides, A.P., Furlas, C.A., Chatzistamatiou, E.I., Andrikopoulos, G.K., Soulis, D., Psomadaki, Z.D., Stefanadis, C.I. (2007)
QRS score improves diagnostic ability of treadmill exercise testing in women.
Coron. Artery Dis. 18 (4): 313-8
148. Miller, G.J., Esnouf, M.P., Burgess, A.I., Cooper, J.A., Mitchell, J.P. (1997)
Risk of coronary heart disease and activation of factor XII in middle-aged men.
Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. 17 (10): 2103-6
149. Mitsugi, M., Kaneko, H., Yamaki, T., Kunii, H., Maruyama, Y. (2007)
Correlation between exercise electrocardiography test and coronary flow reserve in patients without organic coronary artery stenosis.
J. Cardiol. 49 (3): 109-114
150. Mitu, F., Mitu, M. (2006)
Role of the exercise test in the assessment of left ventricular performance in ischemic heart disease.
Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat. Iasi 110 (3): 499-504
151. Montalescot, G., Ankri, A., Vicaut, E., Drobinski, G., Grosgeat, Y., Thomas, D. (1995)
Fibrinogen after coronary angioplasty as a risk factor for restenosis.
Circulation 92 (1): 31-8
152. Morales, F.J., Martinez-Romero, P., Lozano, J., Oneto, J., Lopez-Sinoga, M., Martinez-Garcia, M., Martinez-Morentin, E., Gonzalez-Perez, P. (2007)
Previous restenosis as a prognostic indicator in new conventional stent implantation at a different location.
Rev. Esp. Cardiol 60 (4): 384-91
153. Morange, P.E., Bickel, C., Nicaud, V., Schnabel, R., Rupprecht, H.J., Peetz, D., Lackner, K.J., Cambien, F., Blankenberg, S., Tiret, L., AtheroGeneInvestigators. (2006)
Haemostatic factors and the risk of cardiovascular death in patients with coronary artery disease: the AtheroGene study.
Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. 26 (12): 2793-9
154. Morice, M.C., Serruys, P.W., Sousa, J.E. Fajadet, J., Ban Hayashi, E., Perin, M., Colombo, A., Schuler, G., Barragan, P., Guagliumi, G., Molnar, F., Falotico, R.; RAVEL Study Group. (2002)
A randomized comparison of a sirolimus-eluting stent with a standard stent for coronary revascularization.
N. Engl. Med. 346 (23): 1773-1780
155. Morita, E., Yasue, H., Yoshimura, M., Ogawa, H., Jougasaki, M., Matsumura, T., Mukoyama, M., Nakao, K. (1993)
Increased plasma levels of brain natriuretic peptide in patients with acute myocardial infarction.
Circulation 88 (1): 82-91

156. Morrow, D.A., de Lemos, J.A., Sabatine, M.S., Murphy, S.A., Demopoulos, L.A., Di Battiste, P.M., Mc Cabe, C.H., Gibson, C.M., Cannon, C.P., Braunwald, E. (2003)
Evaluation of B-type natriuretic peptide for risk assessment in unstable angina/non-ST-elevation myocardial infarction: B-type natriuretic peptide and prognosis in TACTICS-TIMI 18.
J. Am. Coll. Cardiol. 41 (8): 1264-72
157. Moses, J.W., Leon, M.B., Popma, J.J., Fitzgerald, P.J., Holmes, D.R., O'Shaughnessy, C., Caputo, R.P., Kereiakes, D.J., Williams, D.O., Teirstein, P.S., Jaeger, J.L., Kuntz, R.E.; SIRIUS Investigators. (2003)
Sirolimus-eluting stents versus standard stents in patients with stenosis in an native coronary artery.
N. Engl. Med. 349 (14): 1315-23
158. Moses, J.W., Mehran, R., Nikolsky, E., Lasala, J.M., Corey, W., Albin, G., Hirsch, C., Leon, M.B., Russell, M.E., Ellis, S.G., Stone, G.W. (2005)
Outcomes with the Paclitaxel-eluting stent in patients with acute coronary syndromes: analysis from the TAXUS-IV trial.
J. Am. Coll. Cardiol. 45 (8): 1165-71
159. Moss, A.J., Goldstein, R.E., Marder, V.J., Sparks, C.E., Oakes, D., Greenberg, H., Weiss, H.J., Zareba, W., Brown, M.W., Liang, C.S., Lichstein, E., Little, W.C., Gillespie, J.A., Van Voorhees, L., Krone, R.J., Bodenheimer, M.M., Hochman, J., Dwyer, E.M., Arora, R., Marcus, F.I., Watelet, L.F., Case, R.B. (1999)
Thrombogenic factors and recurrent coronary events.
Circulation 99 (19): 2517-22
160. Motwani, J.G., Mc Alpine, H., Kennedy, N., Struthers, A.D. (1993)
Plasma brain natriuretic peptide as an indicator for angiotensin-converting-enzyme inhibition after myocardial infarction.
Lancet 341 (8853):1124-5
161. Muller, J.E., Stone, P.H., Turi, Z.G., Rutherford, J.D., Czeisler, C.A., Parker, C., Poole, W.K., Passamani, E., Roberts, R., Robertson, T. et al. (1985)
Circadian variation in the frequency of onset of acute myocardial infarction.
N. Engl. J. Med. 313 (21): 1315-22
162. Muller, J.E., Ludmer, P.L., Willich, S.N., Tofler, G.H., Aylmer, G., Klangos, I., Stone, P.H. (1987)
Circadian variation in the frequency of sudden cardiac death.
Circulation 75 (1): 131-8
163. Nademanee, K., Intrachot, V., Josephson, M.A., Singh, B.N. (1987)
Circadian variation in occurrence of transient overt and silent myocardial ischemia in chronic stable angina and comparison with Prinzmetal angina in men.
Am. J. Cardiol. 60 (7): 494-8

164. Nagashima, J., Musha, H., Takada, H., Matsumoto, N., Fujimaki, R., Ishige, N., Aono, J., Murayama, M. (2007)
Influence of physical fitness and smoking on the coagulation system in hypertensive patients: effect on prothrombin fragment F1+2.
Intern. Med. 46 (13): 933-6
165. National Institutes of Health. National Heart Lung and Blood Institute (2004)
Morbidity and Mortality: 2004 chart book on cardiovascular, lung and blood diseases.
166. Navarro Estrada, J.L., Rubinstein, F., Bahit, M.C., Rolandi, F., Perez de Arenaza, D., Gabay, J.M., Alvarez, J., Sarmiento, R., Rojas Matas C., Szejfman, C., Tettamanzi, A., de Miguel, R., Guzman, L.; PACS Investigators. (2006)
NT-pro brain natriuretic peptide predicts complexity and severity of the coronary lesions in patients with non-ST-elevation acute coronary syndromes.
Am. Heart J. 151 (5): 1093-7
167. Nayak, A.K., Kawamura, A., Nesto, R.W., Davis, G., Jarbeau, J., Pyne, C.T., Gossman, D.E., Piemonte, T.C., Riskalla, N., Chauhan, M.S. (2006)
Myocardial infarction as a presentation of clinical in-stent restenosis.
Circ. J. 70 (8): 1026-9
168. Newby, K.H., Thompson, T., Stebbins, A., Topol, E.J., Califf, R.M., Natale, A. (1998)
Sustained ventricular arrhythmias in patients receiving thrombolytic therapy: incidence and outcomes. The GUSTO Investigators.
Circulation 98 (23): 2567-73
169. Niebauer, J., Hambrecht, R., Velich, T., Hauer, K., Marburger, C., Kalberer, B., Weiss, C., von Hodenberg, E., Schlierf, G., Schuler, G., Zimmermann, R., Kubler, W. (1997)
Attenuated progression of coronary artery disease after 6 years of multifactorial risk intervention: role of physical exercise.
Circulation 96 (8): 2534-41
170. Nikus, K.C., Eskola, M.J., Sclarovsky, S. (2006)
Electrocardiographic presentations of left main or severe triple vessel disease in acute coronary syndromes- an overview.
J. Electrocardiol. 39 Suppl. 4: 68-72
171. Nowinski, K., Jensen, S., Lundahl, G., Bergfeldt, L. (2000)
Changes in ventricular repolarization during percutaneous transluminal coronary angioplasty in humans assessed by QT interval, QT dispersion and T vector loop morphology.
J. Intern. Med. 248 (2): 126-36
172. Okishige, K., Yamashita, K., Yoshinaga, H., Azegami, K., Satoh, T., Goseki, Y., Fujii, S., Ohira, H., Satake, S. (1996)
Electrophysiologic effects of ischemic preconditioning on QT dispersion during coronary angioplasty.
J. Am. Coll. Cardiol. 28 (1): 70-3

173. Okmen, E., Sanli, A., Uyarel, H., Dayi, S., Tartan, Z., Cam, N. (2006)
Impacts of glycoprotein IIb/IIIa inhibition on QT dispersion after successful percutaneous coronary intervention.
Angiology 57 (3): 273-81
174. Oldgren, J., Linder, R., Grip, L., Siegbahn, A., Wallentin, L. (2001)
Coagulation activity and clinical outcome in unstable coronary artery disease.
Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. 21 (6): 1059-64
175. Omland, T., Aakvaag, A., Bonarjee, V.V., Caidahl, K., Lie, R.T., Nilsen, D.W., Sundsfjord, J.A., Dickstein, K. (1996)
Plasma brain natriuretic peptide as an indicator of left ventricular systolic function and long-term survival after acute myocardial infarction. Comparison with plasma atrial natriuretic peptide and N-terminal proatrial natriuretic peptide.
Circulation 93 (11): 1963-9
176. Omland, T., Persson, A., Ng, L., O'Brien, R., Karlsson, T., Herlitz, J., Hartford, M., Caidahl, K. (2002)
N-terminal pro-B-type natriuretic peptide and long-term mortality in acute coronary syndromes.
Circulation 106 (23): 2913-8
177. Omland, T., Sabatine, M.S., Jablonski, K.A., Rice, M.M., Hsia, J., Wergeland, R., Landaas, S., Rouleau, J.L., Domanski, M.J., Hall, C., Pfeffer, M.A., Braunwald, E.; PEACE Investigators (2007)
Prognostic value of B-type natriuretic peptides in patients with stable coronary artery disease: the PEACE Trial.
J. Am. Coll. Cardiol. 50 (3): 205-14
178. Oshima, S., Uchida, K., Yasu, T., Uno, K., Nonogi, H., Haze, K. (1991)
Transient increase of plasma lipoprotein(a) in patients with unstable Angina pectoris. Does lipoprotein(a) alter fibrinolysis?
Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. 11: 1772-1777
179. Owens, C.G., Adgey, A.A. (2006)
Electrocardiographic diagnosis of non-ST-segment elevation acute coronary syndromes: current concepts for the physician.
J. Electrocardiol. 39 (3): 271-4
180. Ozcan, T., Cin, V.G., Yurtdas, M., Akcay, B., Seyis, S., Acele, A., Cicek, D., Camsari, A., Akkus, N., Doven, O. (2006)
Angiographic and clinical outcome following sirolimus-eluting stent (cypher) implantation.
Int. Heart J. 48 (1): 11-23
181. Pache, J., Kastrati, A., Mehilli, J., Schühlen, H., Dotzer, F., Hausleiter, J., Fleckenstein, M., Neumann, F.J., Sattelberger, U., Schmitt, C., Müller, M., Dirschinger, J., Schomig, A. (2003)
Intracoronary stenting and angiographic results: strut thickness effect on restenosis outcome (ISAR-STEREO-2) trial.
J. Am. Coll. Cardiol. 41 (8): 1283-8

182. Palazzuoli, A., Gennari, L., Calabria, P., Yuatrini, I., Vecchiato, L., De Paola, V., Campagna, M.S., Palazzuoli, V., Nuti, R. (2005)
Relation of plasma brain natriuretic peptide levels in non-ST-elevation coronary disease and preserved systolic function to number of narrowed coronary arteries.
Am. J. Cardiol. 96 (12): 1705-10
183. Palazzuoli, A., Poldermans, D., Capobianco, S., Giannotti, G., Iovine, F., Campagna, M.S., Calabro, A., Bagaglia, S., Nuti, R. (2006a)
Rise and fall of B-type natriuretic peptide levels in patients with coronary artery disease and normal left ventricular function after cardiac revascularization.
Coron. Artery Dis. 17 (5): 419-23
184. Palazzuoli, A., Deckers, J., Calabro, A., Campagna, M.S., Nuti, R., Pastorelli, M., Pasqui, A.L., Bruni, F., Auteri, A., Puccetti, L. (2006b)
Brain natriuretic peptide and other risk markers for outcome assessment in patients with non-ST-elevation coronary syndromes and preserved systolic function.
Am. J. Cardiol. 98 (10): 1322-8
185. Parczewska, T., Wysoczanski, T., Wrabec, K. (2003)
Repeated coronary angioplasty due to restenosis and disease progression- a case report.
Kardiol. Pol. 58 (1): 42-4
186. Park, S.J., Shim, W.H., Ho, D.S., Raizner, A.E., Park, S.W., Hong, M.K., Lee, C.W., Choi, D., Jang, Y., Lam, R., Weissman, N.J., Mintz, G.S. (2003)
A Paclitaxel-eluting stent for the prevention of coronary restenosis.
N. Engl. Med. 348: 1537-45
187. Pasceri, V., Patti, G., Speciale, G., Pristipino, C., Richichi, G., Di Sciascio, G. (2007)
Meta-analysis of clinical trials on use of drug-eluting stents for treatment of acute myocardial infarction.
Am. Heart J. 153: 749-54
188. Pedersen, O.D., Gram, J., Jespersen, J. (1995)
Plasminogen activator inhibitor type-1 determines plasmin formation in patients with ischaemic heart disease.
Thromb. Haemost. 73 (5): 835-840
189. Peszek-Przybyla, E., Buszman, P., Bialkowska, B., Zurakowski, L., Banasiewicz-Szkrobka, I., Debinski, M., Tendera, M. (2006)
Stent implantation for the unprotected left main coronary artery. The long-term outcome of 62 patients.
Kardiol. Pol. 64 (1): 1-6

190. Pfisterer, M., Brunner-La Rocca, H.P., Buser, P.T., Rickenbacher, P., Hunziker, P., Mueller, C., Jeger, R., Bader, F., Osswald, S., Kaiser, C.; BASKET-LATE Investigators. (2006)
Late clinical events after clopidogrel discontinuation may limit the benefit of drug-eluting stents: an observational study of drug-eluting versus bare-metal stents.
J. Am. Coll. Cardiol. 48 (12): 2584-91
191. Pizzuto, F., Voci, P., Mariano, E., Puddu, P.E., Sardella, G., Nigri, A. (2001)
Assessment of flow velocity reserve by transthoracic Doppler echocardiography and venous adenosine infusion before and after left anterior descending coronary artery stenting.
J. Am. Coll. Cardiol. 38 (1): 155-62
192. Pizzuto, F., Voci, P., Mariano, E., Puddu, P.E., Chiavari, P.A., Romeo, F. (2003)
Noninvasive coronary flow reserve assessed by transthoracic coronary Doppler ultrasound in patients with left anterior descending coronary artery stents.
Am. J. Cardiol. 91 (5): 522-6
193. Plazak, W., Tracz, W., Kablak-Ziembicka, A., Krochin, M. (2004)
The use of tissue Doppler imaging for the diagnosis of restenosis after percutaneous coronary revascularisation.
Przegl. Lek. 61 (6): 695-9
194. Positionspapier der deutschen Gesellschaft für Kardiologie zum Einsatz von beschichteten Stents (DES) bei perkutanen Koronarinterventionen bei Patienten mit koronarer Herzerkrankung. (2004)
Z. Kardiol. 93: 416-422
195. Prisco, D., Antonucci, E., Fedi, S., Margheri, M., Giglioli, C., Comeglio, M., Lombardi, A., Chioccioli, M., Abbate, R., Gensini, G.F. (2001)
D-dimer increase after percutaneous transluminal angioplasty and clinical recurrence after primary revascularization in acute myocardial infarction? A pilot study.
Clin. Exp. Med. 1 (4): 219-24
196. Ragosta, M., Karve, M., Brezynski, D., Humphries, J., Sanders, J.M., Sarembock, I.J., Gimple, L.W., Powers, E.R. (1999)
Effectiveness of heparin in preventing thrombin generation and thrombin activity in patients undergoing coronary intervention.
Am. Heart J. 137 (2): 250-7
197. Redondo, M., Carroll, V.A., Mauron, T., Biasiutti, F.D., Binder, B.R., Lämmle, B., Wuillemin, W.A. (2001)
Hemostatic and fibrinolytic parameters in survivors of myocardial infarction: a low plasma level of Plasmin-alpha2-antiplasmin complex is an independent predictor of coronary re-events.
Blood Coagul. Fibrinolysis 12 (1): 17-24

198. Richards, A.M., Nicholls, M.G., Yandle, T.G., Ikram, H., Espiner, E.A., Turner, J.G., Buttimore, R.C., Lainchbury, J.G., Elliott, J.M., Frampton, C., Crozier, I.G., Smyth, D.W. (1999)
Neuroendocrine prediction of left ventricular function and heart failure after acute myocardial infarction. The Christchurch Cardioendocrine Research Group.
Heart 81 (2): 114-20
199. Ridker, P.M., Hennekens, C.H., Cerskus, A., Stampfer, M.J. (1994)
Plasma concentration of cross-linked fibrin degradation product (D-dimer) and the risk of future myocardial infarction among apparently healthy men.
Circulation 90 (5): 2236-40
200. Riegger, G.A., Muders, F., Luchner, A. (1996)
Neurohumoral regulation in heart failure.
Z. Kardiol. 85 Suppl. 6: 205-10
201. Ring, M.E., Vecchione, J.J., Fiore, L.D., Ruocco, N.A., Jacobs, A.K., Deykin, D., Ryan, T.J., Faxon, D.P. (1991)
Detection of intracoronary fibrin degradation after coronary balloon angioplasty.
Am. J. Cardiol. 67 (16): 1330-4
202. Rocco, M.B., Barry, J., Campbell, S. (1987)
Circadian variation of transient myocardial ischemia in patients with coronary artery disease.
Circulation 75 (1): 395-400
203. Roth, A., Miller, H.I., Keren, G., Soffer, B., Kerbel, S., Sheps, D., Laniado, S., Eshchar, Y. (1994)
Detection of restenosis following percutaneous coronary angioplasty in single-vessel coronary artery disease: the value of clinical assessment and exercise tolerance testing.
Cardiology 84 (2): 106-13
204. Rugman, F.P., Jenkins, J.A., Duguid, J.K., Maggs, P.B., Hay, C.R. (1994)
Prothrombin fragment F1+2: correlations with cardiovascular risk factors.
Blood Coagul. Fibrinolysis 5 (3): 335-40
205. Ryu, S.K., Cho, E.Y., Park, H.Y., Im, E.K., Jang, Y.S., Shin, G.J., Shim, W.H., Cho, S.Y. (2002)
Renin-Angiotensin-Aldosterone System (RAAS) Gene Polymorphism as a risk factor of coronary in-stent-restenosis.
Yonsei Medical Journal 43 (4): 461-472
206. Sadanandan, S., Cannon, C.P., Chekuri, K., Murphy, S.A., Dibattiste, P.M., Morrow, D.A., de Lemos, J.A., Braunwald, E., Gibson, C.M. (2004)
Association of elevated B-type natriuretic peptide levels with angiographic findings among patients with unstable angina and non-ST-segment elevation myocardial infarction.
J. Am. Coll. Cardiol. 44 (3):564-8

207. Sagripanti, A., Cupisti, A., Baicchi, U., Ferdeghini, M., Morelli, E., Barsotti, G. (1993)
Plasma parameters of the prothrombotic state in chronic uremia.
Nephron 63 (3): 273-8
208. Saito, M., Nakabayashi, T., Iuchi, K., Ishikawa, T., Kaseno, K., Yoshida, T., Asakura, H., Matsuda, T. (1993)
Effects of direct percutaneous transluminal coronary angioplasty treatment of acute myocardial infarction on plasma levels of haemostatic and fibrinolytic factors.
Blood Coagul. Fibrinolysis 4 (5): 801-4
209. Saito, Y., Wada, H., Yamamuro, M., Inoue, A., Shimura, M., Hiyoyama, K., Gabazza, E.C., Isaka, N., Shiku, H., Takeya, H., Suzuki, K., Kumeda, K., Kato, H., Nakano, T. (1999)
Changes of plasma hemostatic markers during percutaneous transluminal coronary angioplasty in patients with chronic coronary artery disease.
Am. J. Hematol. 61 (4): 238-42
210. Sakai, H., Tsutamoto, T., Ishikawa, C., Tanaka, T., Fujii, M., Yamamoto, T., Takashima, H., Horie, M. (2007)
Direct comparison of brain natriuretic peptide (BNP) and N-terminal pro-BNP secretion and extent of coronary artery stenosis in patients with stable coronary artery disease.
Circ. J. 71 (4): 499-505
211. Sakata, K., Hoshino, T., Yoshida, H., Ono, N., Ohtani, S., Yokoyama, S., Mori, N., Kaburagi, T., Kurata, C., Urano, T. et al. (1992)
Circadian fluctuations of tissue plasminogen activator antigen and plasminogen activator inhibitor-1 antigens in vasospastic angina.
Am. Heart J. 124 (4): 854-60
212. Sakkinen, P.A., Cushman, M., Psaty, B.M., Rodriguez, B., Boineau, R., Kuller, L.H., Tracy, R.P. (1999)
Relationship of plasmin generation to cardiovascular disease risk factors in elderly men and women.
Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. 19 (3): 499-504
213. Scherhag, A., Pflieger, S., Schreckenberger, A., Simonis, B., Staedt, U., Heene, D.L. (1996)
Value of dipyridamole-atropine stress echocardiography for detection of patients with restenosis after PTCA.
Z. Kardiol. 85 (8): 570-9
214. Scherhag, A., Pflieger, S., Haase, K.K., Sueselbeck, T., Borggrefe, M. (2005)
Diagnostic value of stress echocardiography for the detection of restenosis after PTCA.
Int. J. Cardiol. 98 (2): 191-7
215. Scherhag, A.W., Pflieger, S., Schreckenberger, A.B., Grüttner, J., Voelker, W., Staedt, U., Heene, D.L. (1997)
Detection of patients with restenosis after PTCA by dipyridamole-atropine-stress-echocardiography.
Int. J. Card. Imaging 13 (2): 115-23

216. Schmidt, R.F., Thews, G., Lang, F. (2000)
Physiologie des Menschen
28. Auflage, Springer Verlag, Berlin Heidelberg, New York
217. Schnabel, R., Lubos, E., Rupprecht, H.J., Espinola-Klein, C., Bickel, C., Lackner, K.J., Cambien, F., Tiret, L., Münzel, T., Blankenberg, S. (2006)
B-type natriuretic peptide and the risk of cardiovascular events and death in patients with stable angina: results from the AtheroGene study.
J. Am. Coll. Cardiol. 47 (3): 552-8
218. Schofer, J., Schlüter, M., Gershlick, A.H., Wijns, W., Garcia, E., Schampaert, E., Breithardt, G.; E-SIRIUS Investigators. (2003)
Sirolimus-eluting stents for treatment of patients with long atherosclerotic lesions in small coronary arteries: double-blind, randomised controlled trial (E-SIRIUS).
Lancet 362 (9390): 1093-1099
219. Sdringola, S., Nakagawa, K., Nakagawa, Y., Yusuf, S.W., Boccalandro, F., Mullani, N., Haynie, M., Hess, M.J., Gould, K.L. (2003)
Combined intense lifestyle and pharmacologic lipid treatment further reduce coronary events and myocardial perfusion abnormalities compared with usual-care cholesterol lowering drugs in coronary artery disease.
J. Am. Coll. Cardiol. 41 (2): 263-72
220. Seifried, E. (1992)
Fibrinolyse und Thrombolytika.
Internist 33 (4): 197-205
221. Seitz, R., Egbring, C., Wagner, C., Dati, F. (1990)
Thrombin-Antithrombin-III-Komplex (TAT): Ein Marker für intravasale Gerinnungsaktivierung.
Internist 31 (1): 69-74
222. Statistisches Bundesamt, Wiesbaden (2005)
GESUNDHEITSWESEN Todesursachen in Deutschland 2004.
Statistisches Bundesamt Fachserie 12 / Reihe 4
223. Staub, D., Nusbaumer, C., Zellweger, M.J., Jonas, N., Wild, D., Pfisterer, M.E., Mueller-Brand, J., Perruchoud, A.P., Mueller, C. (2006)
Use of B-type natriuretic peptide in the detection of myocardial ischemia.
Am. Heart J. 151 (6): 1223-30
224. Stein, B.C., Levin, R.I. (1998)
Natriuretic peptides: physiology, therapeutic potential and risk stratification in ischemic heart disease.
Am. Heart J. 135 (5 Pt 1): 914-23
225. Stone, G.W., Ellis, S.G., Cox, D.A., Hermiller, J., O'Shaughnessy, C., Mann, J.T., Turco, M., Caputo, R., Bergin, P., Greenberg, J., Popma, J.J., Russell, M.E.; TAXIS-IV Investigators. (2003)
A polymer-based Paclitaxel-eluting stent in patients with coronary artery disease.
N. Engl. Med. 350 (3): 221-231

226. Stout, R.W., Crawford, V. (1991)
Seasonal variations in fibrinogen concentrations among elderly people.
Lancet 338 (8758): 9-13
227. Stowers, S.A., Eisenstein, E.L., Th Wackers, F.J., Berman, D.S.,
Blackshear, J.L., Jones, A.D., Jr., Szymanski, T.J., Jr., Lam, L.C., Simons,
T.A., Natale, D., Paige, K.A., Wagner, G.S. (2000)
An economic analysis of an aggressive diagnostic strategy with single
photon emission computed tomography myocardial perfusion imaging and
early exercise stress testing in emergency department patients who
present with chest pain but nondiagnostic electrocardiograms: results from
a randomized trial.
Ann. Emerg. Med. 35 (1): 17-25
228. Sun, T., Wang, L., Zhang, Y. (2006)
Prognostic value of B-type natriuretic peptide in patients with acute
coronary syndromes.
Arch. Med. Res. 37 (4): 502-5
229. Symonides, B., Januszewicz, A., Rowinski, O., Januszewicz, M.,
Chodakowska, J., Berent, H., Kuczynaska, K., Szmigielski, C., Malek, G.,
Januszewicz, W. (1999)
Plasma fibrinogen as a risk factor for restenosis after percutaneous
transluminal renal angioplasty in patients with atherosclerotic renal artery
stenosis.
J. Cardiovasc. Risk. 6 (4): 269-72
230. Szczeklik, A., Dropinski, J., Radwan, J., Krzanowski, M. (1992)
Persistent generation of thrombin after acute myocardial infarction.
Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. 12 : 548-553
231. Takase, B., Tujimoto, T., Kitamura, K., Hamabe, A., Uehata, A., Kazusige,
I., Satomura, K., Ohsuzu, F., Kurita, A. (2001)
Angioplasty decreases prolonged QT dispersion in patients with angina
pectoris but not in patients with prior myocardial infarction.
Clin. Cardiol. 24 (2): 127-31
232. Tanaka, M., Suzuki, A. (1994)
Hemostatic abnormalities in acute myocardial infarction as detected by
specific blood markers.
Thromb. Res. 76 (3): 289-98
233. Tanaka, T., Hasegawa, K., Fujita, M., Tamaki, S.I., Yamazato, A.,
Kihara, Y., Nohara, R., Sasayama, S. (1998)
Marked elevation of brain natriuretic peptide levels in pericardial fluid is
closely associated with left ventricular dysfunction.
J. Am. Coll. Cardiol. 31 (2): 399-403
234. Thompson, S.G., Kienast, J., Pyke, S.D., Haverkate, F., van de Loo, J.C.
(1995)
Hemostatic factors and the risk of myocardial infarction or sudden death in
patients with Angina pectoris. European Concerted Action on Thrombosis
and Disabilities Angina pectoris Study Group.
N. Engl. J. Med. 332 (10): 635-41

235. Trabattoni, D., Fabbiocchi, F., Montorsi, P., Calligaris, G., Galli, S., Ravagnani, P., De Martini, S., Teruzzi, G., Bartorelli, A.L. (2005) Angiographic patterns of in-stent-restenosis in men and women. *Ital. Heart J.* 6 (2): 138-42
236. Tracy, R.P., Arnold, A.M., Ettinger, W., Fried, L., Meilahn, E., Savage, P. (1999) The relationship of fibrinogen and factors VII and VIII to incident cardiovascular disease and death in the elderly: results from the cardiovascular health study. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 19 (7): 1776-83
237. Tschopl, M., Tsakiris, D.A., Marbet, G.A., Labs, K.H., Jäger, K. (1997) Role of hemostatic risk factors for restenosis in peripheral arterial occlusive disease after transluminal angioplasty. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 17 (11): 3208-14
238. Turner, R.C., Millns, H., Neil, H.A., Stratton, I.M., Manley, S.E., Matthews, D.R., Holman, R.R. (1998) Risk factors for coronary artery disease in non-insulindependent diabetes mellitus: United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS: 23). *BMJ.* 316 (7134): 823-8
239. Umemura, S., Tsuka, Y., Nakamura, S., Tsuka, M., Kitamura, T., Yoshida, S., Sugiura, T., Baden, M., Iwasaka, T. (2005) Acute myocardial infarction due to late stent thrombosis seventeen months after stent implantation: a case report. *J. Cardiol.* 45 (5): 205-11
240. Van den Hoogen, P.C., Feskens, E.J., Nagelkerke, N.J., Menotti, A., Nissinen, A., Kromhout, D. (2000) The relation between blood pressure and mortality due to coronary heart disease among men in different parts of the world. Seven countries study Research Group. *N. Eng. J. Med.* 342 (1): 1-8
241. Vaziri, N.D., Kennedy, S.C., Kennedy, D., Gonzales, E. (1992) Coagulation, fibrinolytic and inhibitory proteins in acute myocardial infarction and Angina pectoris. *Am. J. Med.* 93 (6): 651-7
242. Versaci, F., Gaspardone, A., Tomai, F., Proietti, I., Crea, F., Chiariello, L., Gioffrè, P.A. (2002) Chest pain after coronary artery stent implantation. *Am. J. Cardiol.* 89 (5): 500-4
243. Volpi, A., Cavalli, A., Franzosi, M.G., Maggioni, A., Mauri, F., Santoro, E., Tognoni, G. (1989) One year prognosis of primary ventricular fibrillation complicating acute myocardial infarction. The GISSI investigators. *Am. J. Cardiol.* 63 (17): 1174-8

244. Volpi, A., Cavalli, A., Santoro, E., Tognoni, G. (1990)
Incidence and prognosis of secondary ventricular fibrillation in acute myocardial infarction. Evidence for a protective effect of thrombolytic therapy. The GISSI investigators.
Circulation 82 (4): 1279-88
245. Volpi, A., Cavalli, A., Turato, R., Barlera, S., Santoro, E., Negri, E. (2001)
Incidence and short-term prognosis of late sustained ventricular tachycardia after myocardial infarction. Results of the GISSI -3-group.
Am. Heart J. 142 (1): 87-92
246. Walker, J.B., Nesheim, M.E. (1999)
The molecular weights, mass distribution, chain composition and structure of soluble fibrin degradation products released from a fibrin clot perfused with plasmin.
J. Biol. Chem. 274 (8): 5201-12
247. Walters, D.L., Harding, S.A., Walsh, C.R., Wong, P., Pomerantsev, E., Jang, I.K. (2002)
Acute coronary syndrome is a common clinical presentation of in-stent restenosis.
Am. J. Cardiol. 89 (5): 491-4
248. Weber, M., Kleine, C., Keil, E., Rau, M., Berkowitsch, A., Elsaesser, A., Mitrovic, V., Hamm, C. (2006)
Release pattern of N-terminal pro B-type natriuretic peptide (NT-proBNP) in acute coronary syndromes.
Clin. Res. Cardiol. 95 (5): 270-80
249. West, N.E.J., Ruygrok, P.N., Disco, C.M.C., Webster, M.W.I., Lindeboom, W.K., O'Neill, W.W., Mercado, N.F., Serruys, P.W. (2004)
Clinical and angiographic predictors of restenosis after stent deployment in diabetic patients.
Circulation 109: 867-873.
250. Windhausen, F., Hirsch, A., Sanders, G.T., Cornel, J.H., Fischer, J., van Straalen, J.P., Tijssen, J.G., Verheugt, F.W., de Winter, R.J.; Invasive versus Conservative Treatment in Unstable coronary Syndromes investigators. (2007)
N-terminal pro-brain natriuretic peptide for additional risk stratification in patients with non-ST-elevation acute coronary syndrome and an elevated Troponin T: an Invasive versus Conservative Treatment in Unstable coronary Syndromes (ICTUS) substudy.
Am. Heart J. 153 (4): 485-92
251. Wolber, T., Maeder, M., Rickli, H., Riesen, W., Binggeli, C., Duru, F., Ammann, P. (2007)
N-terminal pro-brain natriuretic peptide used for the prediction of coronary artery stenosis.
Eur. J. Clin. Invest. 37 (1): 18-25

252. Woodhouse, P.R., Khaw, K.T., Plummer, M., Foley, A., Meade, T.W. (1994)
Seasonal variations of plasma fibrinogen and factor VII activity in the elderly: winter infections and death from cardiovascular disease.
Lancet 343 (8895): 435-9
253. Yamamoto, T., Sato, N., Yasutake, M., Takagi, H., Morita, N., Akutsu, K., Fujii, M., Fujita, N., Tanaka, K., Takano, T. (2006)
B-type natriuretic peptide as an integrated risk marker in non-STelevation acute coronary syndromes.
Int. J. Cardiol. 111 (2): 224-30254.
254. Yasue, H., Yoshimura, M., Sumida, H., Kikuta, K., Kugiyama, K., Jougasaki, M., Ogawa, H., Okumura, K., Mukoyama, M., Nakao, K. (1994)
Localization and mechanism of secretion of B-type natriuretic peptide in comparison with those of A-type natriuretic peptide in normal subjects and patients with heart failure.
Circulation 90 (1): 195-203
255. Yesil, M., Postaci, N., Arikan, E., Ceylan, O., Bayata, S., Köseoglu, M. (2006)
Can we predict the severity of coronary artery disease in patients with stable angina using NT-proBNP?
Anadolu. Kardiyol. Derg. 6 (3): 235-8
256. Yesilbursa, D., Serdar, A., Aydinlar, A. (1999)
Effect of successful coronary angioplasty and stent implantation on QT dispersion.
Coron. Artery Dis. 10 (5): 335-7
257. Yildirim, A., Kaynar, G., Gülmez, O., Aydinalp, A., Ozin, B., (2007)
Is it possible to increase the diagnostic value of exercise electrocardiography by post-exercise B-type natriuretic peptide levels?
Acta Cardiol. 62 (1): 39-45
258. Yunus, A., Gillis, A.M., Traboulsi, M., Duff, H.J., Wyse, D.G., Knudtson, M.L., Mitchell, L.B. (1997)
Effect of coronary angioplasty on precordial QT dispersion.
Am. J. Cardiol. 79 (10): 1339-42
259. Zahn, R., Hamm, C.W., Zeymer, U., Schneider, S., Nienaber, C.A., Richardt, G., Kelm, M., Leyenson, B., Bonzel, T., Tebbe, U., Schöbel, W.A., Sabin, G., Senges, J. (2004)
"Real life" use of Sirolimus-eluting coronary stents in Germany. Results from the prospective multi-centre German Cypher Registry.
Z. Kardiol. 93 (4): 287-94
260. Zhang, Y., Qi, S.S., Shen, X.Q., Zhou, S.H. (2001)
Effects of percutaneous transluminal coronary angioplasty and stenting on QT dispersion in patients with coronary heart disease.
Hunan Yi Ke Da Xue Xue Bao 26 (2): 171-2
261. Zhang, Y.Z., Mao, J.M., Guo, L.J., Zhang, F.C., Niu, J., Li, H.Y. (2003)
Acute coronary syndrome is a common clinical manifestation of in-stent restenosis.
Zhonghua Nei Ke Za Zhi 42 (7): 470-2

8 Anhang

8.1 Normwerte der in der Studie bestimmten Parameter

Parameter	Referenzbereich	
Thrombin-Antithrombin III-Komplex (TAT)	1,0-4,1 µg/l	Firma Dade Behring, Schwalbach, Deutschland
Prothrombinfragment 1+2 (F1+2)	0,4–1,1 mmol/l	Firma Dade Behring, Schwalbach, Deutschland
Plasmin-Alpha 2-Antiplasmin-Komplex (PAP)	120–700 µg/l	Firma Dade Behring, Schwalbach, Deutschland
Fibrinogen nach Clauss	170–410 mg/dl	Zentrallabor Universitätsklinik Tübingen
D-Dimere (DD)	< 0,5 µg/ml	Zentrallabor Universitätsklinik Tübingen
„brain natriuretic peptide“ (BNP)	0–100 ng/l	Zentrallabor Universitätsklinik Tübingen

8.2 Rekoronarangiographie

Patient Nr.	Befund im Stentareal bei der Rekoronarangiographie
1	95% ige In-Stent-Restenose RCA: Implantation eines medikamentenbeschichteten Stents (Cypher®).
2	Wandveränderungen mit 20% iger Lumeneinengung im RIVA-Stent.
3	Keine Wandveränderungen oder Restenose im RIVA-Stent.
4	55% ige In-Stent-Restenose RCX: konservative Therapie.
5	Keine Wandveränderungen oder Restenose im RCA-Stent.
6	Wandveränderungen mit 30% iger Lumeneinengung im RCX-Stent.
7	Wandveränderungen mit 25% iger Lumeneinengung im RCX-Stent; keine Wandveränderungen oder Restenose in den RCA-Stents.
8	Keine Wandveränderungen oder Restenose im RIVA-Stent.
9	Wandveränderungen mit 40% iger Lumeneinengung im RCA-Stent.
10	Keine Rekoronarangiographie.
11	Keine Wandveränderungen oder Restenose im RCX-Stent.
12	Keine Rekoronarangiographie.
13	100% iger subakuter Stentverschluss RCA Zeitpunkt IV: Ballondilatation; "befriedigendes Langzeitergebnis" im RIVA-Stent.
14	Keine Wandveränderungen oder Restenose im RIVA-Stent.
15	Keine Rekoronarangiographie.
16	Wandveränderungen mit 40-50% iger Lumeneinengung im RIVA-Stent; 55% ige In-Stent-Restenose RCA: konservative Therapie.

Tab. 8.2: Ergebnisse der Rekoronarangiographie

Prozentangaben (%) der In-Stent-Restenosen bzw. Wandveränderungen und weiteres Vorgehen. RIVA: Ramus interventricularis anterior; RCX: Ramus circumflexus; RCA: rechte Koronararterie.

8.3 Angina pectoris-Beschwerden und In-Stent-Restenose

Patient Nr.	AP unter Belastung	AP in Ruhe	RS > 50%	WV < 50%	kRS	Vorzeitige Re-Intervention
1	1	0	1	0	0	0
2	0	0	0	1	0	0
3	1	0	0	0	1	0
4	0	0	1	0	0	0
5	0	0	0	0	1	0
6	0	0	0	1	0	0
7	0	0	0	1	0	0
8	1	1	0	0	1	0
9	0	0	0	1	0	0
10	0	0				0
11	0	0	0	0	1	0
12	1	0				0
13	1	1	1	0	0	1
14	0	0	0	0	1	0
15	0	0				0
16	1	0	1	0	0	0

Tab. 8.3: Angina pectoris-Beschwerden und In-Stent-Restenose

Wiederauftreten von Angina pectoris (AP)-Beschwerden im Verlauf der Nachuntersuchungen bei Patienten mit signifikanter Restenose (RS), Wandveränderungen (WV), bzw. ohne Wandveränderungen oder Restenose (kRS) im Stentareal. Erklärung: 1 = vorhanden/aufgetreten, vorzeitige Re-Intervention; 0 = nicht vorhanden/nicht aufgetreten, keine vorzeitige Re-Intervention.

8.4 Ruhe-EKG und In-Stent-Restenose

Patient-Nr.	ST-Hebung	T-Negativierung	alter Infarkt	RS >50%	WV <50%	kRS
1	0	0	0	1	0	0
2	0	0	0	0	1	0
3	0	0	1	0	0	1
4				1	0	0
5	0	0	0	0	0	1
6	0	0	0	0	1	0
7	0	0	0	0	1	0
8	0	0	0	0	0	1
9	0	0	0	0	1	0
10						
11			0	0	0	1
12			1			
13	0		1	1	0	0
14	0	0	0	0	0	1
15	0	0	0			
16	0	0	0	1	0	0

Tab. 8.4: Ruhe-EKG und In-Stent-Restenose

ST-Hebungen, T-Negativierungen oder alte Infarktzeichen im Ruhe-EKG zum Zeitpunkt VI bei Patienten mit signifikanter Restenose (RS), Wandveränderungen (WV), bzw. ohne Wandveränderungen oder Restenose (kRS) im Stentareal. Erklärungen: 1 = vorhanden/aufgetreten; 0 = nicht vorhanden /nicht aufgetreten.

8.5 Ergometrie und In-Stent-Restenose

Patient Nr.	Ergo AP	Ergo ST-Veränd.	RS > 50%	WV < 50%	kRS
1	1	1	1	0	0
2	0	1	0	1	0
3	0	0	0	0	1
4	0	0	1	0	0
5	0	0	0	0	1
6			0	1	0
7	0	0	0	1	0
8			0	0	1
9	0	1	0	1	0
10					
11	0	0	0	0	1
12	0	1			
13			1	0	0
14			0	0	1
15					
16			1	0	0

Tab. 8.5: Ergometrie und In-Stent-Restenose

Angina pectoris-Beschwerden (Ergo AP), bzw. ST-Strecken-Veränderungen (Ergo ST-Veränd.) in der Ergometrie zum Zeitpunkt VI bei Patienten mit signifikanter Restenose (RS), Wandveränderungen (WV), bzw. ohne Wandveränderungen oder Restenose (kRS) im Stentareal. Erklärungen: 1 = vorhanden /aufgetreten; 0 = nicht vorhanden /nicht aufgetreten.

8.6 Echokardiographie und In-Stent-Restenose

Patient Nr.	Syst. LV-Funkt.	WBS	RS > 50%	WV < 50%	kRS
1	0	0	1	0	0
2	0	0	0	1	0
3	1	1	0	0	1
4	0	0	1	0	0
5	0	0	0	0	1
6	0	0	0	1	0
7	0	1	0	1	0
8	0	1	0	0	1
9	1	1	0	1	0
10					
11	0	1	0	0	1
12	0	0			
13	0	1	1	0	0
14	0	0	0	0	1
15	0				
16			1	0	0

Tab. 8.6: Echokardiographie und In-Stent-Restenose

Systolische linksventrikuläre Funktion (Syst. LV-Funkt.), bzw. Wandbewegungsstörungen (WBS) in der Echokardiographie zum Zeitpunkt VI bei Patienten mit signifikanter Restenose (RS), Wandveränderungen (WV), bzw. ohne Wandveränderungen oder Restenose (kRS) im Stentareal. Erklärungen: 1 = auffällig/pathologisch, vorhanden/aufgetreten; 0 = unauffällig/nicht pathologisch, nicht vorhanden/nicht aufgetreten.

8.7 Gerinnungsparameter und In-Stent-Restenose

8.7.1 Thrombin-Antithrombin III-Komplex (TAT)

TAT (µg/l)	Zeitpunkt	RS > 50%	WV < 50%	kRS
AMW	I	7,64	6,60	2,71
SAW	I	±9,07	±5,10	±0,92
Minimum	I	2,22	2,60	1,98
25 % Quartil	I	2,27	2,93	2,02
Median	I	2,50	4,30	2,41
75 % Quartil	I	7,88	7,97	2,66
Maximum	I	23,34	15,21	4,48
AMW	II	3,01	3,99	2,11
SAW	II	±1,62	±0,83	±0,81
Minimum	II	1,33	2,89	1,09
25 % Quartil	II	1,83	3,55	1,44
Median	II	2,57	4,21	2,00
75 % Quartil	II	3,75	4,55	2,74
Maximum	II	5,59	4,88	3,30
AMW	III			
SAW	III			
Minimum	III			
25 % Quartil	III			
Median	III			
75 % Quartil	III			
Maximum	III			
AMW	IV	3,37	2,75	2,34
SAW	IV	±0,88	±0,82	±0,41
Minimum	IV	2,50	1,87	1,73
25 % Quartil	IV	2,77	2,08	1,99
Median	IV	3,03	2,57	2,51
75 % Quartil	IV	3,80	3,24	2,64
Maximum	IV	4,57	3,97	2,83
AMW	V	5,41	2,67	2,19
SAW	V	±2,91	±0,23	±0,29
Minimum	V	2,62	2,46	1,82
25 % Quartil	V	3,40	2,48	1,87
Median	V	4,17	2,60	2,31
75 % Quartil	V	6,80	2,79	2,47
Maximum	V	9,43	3,03	2,49
AMW	VI	7,86	3,41	3,39
SAW	VI	±7,13	±0,71	±0,88
Minimum	VI	2,04	2,70	2,52
25 % Quartil	VI	2,55	2,70	2,81
Median	VI	4,80	3,35	3,28
75 % Quartil	VI	10,11	4,06	3,29
Maximum	VI	19,79	4,22	5,05

Tab 8.7.1: Beschreibende Statistik TAT

TAT in µg/l zu den Zeitpunkten I-VI bei Patienten mit signifikanter Restenose (RS), Wandveränderungen (WV), bzw. ohne Wandveränderungen oder Restenose (kRS) im Stentareal. Erklärungen: AMW = Arithmetischer Mittelwert; SAW = ±Standardabweichung; Minimum; 25 % Quartile; Median; 75 % Quartile; Maximum.

8.7.2 Prothrombinfragment 1+2 (F1+2)

F1+2 (mmol/l)	Zeitpunkt	RS > 50%	WV < 50%	kRS
AMW	I	0,89	1,23	0,80
SAW	I	±0,34	±0,55	±0,43
Minimum	I	0,46	0,54	0,37
25 % Quartil	I	0,63	0,76	0,39
Median	I	0,88	1,28	0,76
75 % Quartil	I	1,14	1,75	0,98
Maximum	I	1,32	1,81	1,52
AMW	II	0,75	0,86	0,82
SAW	II	±0,27	±0,24	±0,52
Minimum	II	0,51	0,58	0,26
25 % Quartil	II	0,53	0,72	0,53
Median	II	0,65	0,85	0,54
75 % Quartil	II	0,87	1,01	1,06
Maximum	II	1,19	1,16	1,73
AMW	III			
SAW	III			
Minimum	III			
25 % Quartil	III			
Median	III			
75 % Quartil	III			
Maximum	III			
AMW	IV	0,72	0,92	0,79
SAW	IV	±0,22	±0,30	±0,25
Minimum	IV	0,41	0,60	0,46
25 % Quartil	IV	0,64	0,64	0,65
Median	IV	0,86	0,88	0,69
75 % Quartil	IV	0,88	1,16	1,00
Maximum	IV	0,90	1,30	1,16
AMW	V	0,64	0,87	0,98
SAW	V	±0,07	±0,23	±0,55
Minimum	V	0,54	0,52	0,57
25 % Quartil	V	0,61	0,78	0,65
Median	V	0,68	0,92	0,76
75 % Quartil	V	0,69	1,01	0,86
Maximum	V	0,70	1,14	2,07
AMW	VI	0,75	0,80	0,73
SAW	VI	±0,12	±0,15	±0,23
Minimum	VI	0,60	0,67	0,27
25 % Quartil	VI	0,69	0,72	0,77
Median	VI	0,73	0,73	0,84
75 % Quartil	VI	0,79	0,81	0,85
Maximum	VI	0,94	1,05	0,91

Tab 8.7.2: Beschreibende Statistik F1+2

F 1+2 in mmol/l zu den Zeitpunkten I-VI bei Patienten mit signifikanter Restenose (RS), Wandveränderungen (WV), bzw. ohne Wandveränderungen oder Restenose (kRS) im Stentareal. Erklärungen: AMW = Arithmetischer Mittelwert; SAW = ±Standardabweichung; Minimum; 25 % Quartile; Median; 75 % Quartile; Maximum.

8.7.3 Plasmin-Alpha 2-Antiplasmin-Komplex (PAP)

PAP (µg/l)	Zeitpunkt	RS > 50%	WV < 50%	kRS
AMW	I	406,75	649,50	644,25
SAW	I	±52,33	±208,24	±224,84
Minimum	I	333,00	398,00	361,00
25 % Quartil	I	387,75	473,00	465,25
Median	I	406,50	647,00	644,00
75 % Quartil	I	425,50	823,50	823,00
Maximum	I	481,00	906,00	928,00
AMW	II	442,25	559,50	523,00
SAW	II	±54,73	±130,89	±295,29
Minimum	II	357,00	345,00	217,00
25 % Quartil	II	420,75	525,75	299,50
Median	II	452,00	597,00	444,00
75 % Quartil	II	473,50	630,75	667,50
Maximum	II	508,00	699,00	987,00
AMW	III	436,25	508,00	527,50
SAW	III	±94,63	±95,30	±142,70
Minimum	III	338,00	356,00	295,00
25 % Quartil	III	353,75	477,50	487,00
Median	III	417,00	529,00	566,50
75 % Quartil	III	499,50	559,50	607,00
Maximum	III	573,00	618,00	682,00
AMW	IV	418,00	538,25	531,25
SAW	IV	±70,00	±161,15	±89,64
Minimum	IV	348,00	312,00	399,00
25 % Quartil	IV	383,00	428,25	474,00
Median	IV	418,00	556,50	553,00
75 % Quartil	IV	453,00	666,50	610,25
Maximum	IV	488,00	728,00	620,00
AMW	V	553,00	498,25	467,33
SAW	V	±207,00	±136,81	±107,62
Minimum	V	346,00	311,00	352,00
25 % Quartil	V	449,50	407,75	395,50
Median	V	553,00	502,50	439,00
75 % Quartil	V	656,50	593,00	525,00
Maximum	V	760,00	677,00	611,00
AMW	VI	471,50	415,25	398,33
SAW	VI	±68,50	±118,79	±19,75
Minimum	VI	403,00	292,00	371,00
25 % Quartil	VI	437,25	330,25	389,00
Median	VI	471,50	382,00	407,00
75 % Quartil	VI	505,75	467,00	412,00
Maximum	VI	540,00	605,00	417,00

Tab 8.7.3: Beschreibende Statistik PAP

PAP in µg/l zu den Zeitpunkten I-VI bei Patienten mit signifikanter Restenose (RS), Wandveränderungen (WV), bzw. ohne Wandveränderungen oder Restenose (kRS) im Stentareal. Erklärungen: AMW = Arithmetischer Mittelwert; SAW = ±Standardabweichung; Minimum; 25 % Quartile; Median; 75 % Quartile; Maximum.

8.7.4 Fibrinogen nach Clauss

Fibrinogen (mg/dl)	Zeitpunkt	RS > 50%	WV < 50%	kRS
AMW	I	344,25	392,67	332,50
SAW	I	±70,88	±110,67	±65,32
Minimum	I	273,00	259,00	264,00
25 % Quartil	I	273,75	324,00	278,25
Median	I	341,50	389,00	318,00
75 % Quartil	I	412,00	459,50	372,25
Maximum	I	421,00	530,00	430,00
AMW	II	379,00	336,00	278,75
SAW	II	±108,08	±72,00	±131,19
Minimum	II	283,00	264,00	140,00
25 % Quartil	II	303,50	300,00	173,75
Median	II	324,00	336,00	248,50
75 % Quartil	II	427,00	372,00	353,50
Maximum	II	530,00	408,00	478,00
AMW	III	409,33	450,50	402,33
SAW	III	±77,38	±158,50	±113,16
Minimum	III	300,00	292,00	261,00
25 % Quartil	III	380,00	371,25	334,50
Median	III	460,00	450,50	408,00
75 % Quartil	III	464,00	529,75	473,00
Maximum	III	468,00	609,00	538,00
AMW	IV	297,00	343,75	260,67
SAW	IV	±37,21	±67,28	±15,80
Minimum	IV	245,00	270,00	249,00
25 % Quartil	IV	280,50	286,50	249,50
Median	IV	316,00	333,00	250,00
75 % Quartil	IV	323,00	390,25	266,50
Maximum	IV	330,00	439,00	283,00
AMW	V	324,67	359,33	318,25
SAW	V	±57,71	±41,48	±90,06
Minimum	V	249,00	330,00	245,00
25 % Quartil	V	292,50	330,00	262,25
Median	V	336,00	330,00	278,00
75 % Quartil	V	362,50	374,00	334,00
Maximum	V	389,00	418,00	472,00
AMW	VI	365,67	401,50	276,33
SAW	VI	±46,62	±83,77	±51,86
Minimum	VI	321,00	284,00	227,00
25 % Quartil	VI	333,50	341,75	240,50
Median	VI	346,00	416,50	254,00
75 % Quartil	VI	388,00	476,25	301,00
Maximum	VI	430,00	489,00	348,00

Tab 8.7.4: Beschreibende Statistik Fibrinogen

Fibrinogen in mg/dl zu den Zeitpunkten I-VI bei Patienten mit signifikanter Restenose (RS), Wandveränderungen (WV), bzw. ohne Wandveränderungen oder Restenose (kRS) im Stentareal. Erklärungen: AMW = Arithmetischer Mittelwert; SAW = ±Standardabweichung; Minimum; 25 % Quartile; Median; 75 % Quartile; Maximum.

8.7.5 D-Dimere (DD)

D-Dimere (µg/ml)	Zeitpunkt	RS > 50%	WV < 50%	kRS
AMW	I	0,38	0,45	0,35
SAW	I	±0,08	±0,23	±0,11
Minimum	I	0,30	0,10	0,20
25 % Quartil	I	0,30	0,33	0,28
Median	I	0,35	0,50	0,35
75 % Quartil	I	0,43	0,63	0,43
Maximum	I	0,50	0,70	0,50
AMW	II	0,38	0,43	0,30
SAW	II	±0,08	±0,20	±0,17
Minimum	II	0,30	0,10	0,10
25 % Quartil	II	0,30	0,33	0,20
Median	II	0,35	0,50	0,20
75 % Quartil	II	0,43	0,60	0,50
Maximum	II	0,50	0,60	0,50
AMW	III	0,43	0,53	0,36
SAW	III	±0,13	±0,19	±0,16
Minimum	III	0,30	0,20	0,20
25 % Quartil	III	0,30	0,50	0,20
Median	III	0,40	0,60	0,30
75 % Quartil	III	0,53	0,63	0,50
Maximum	III	0,60	0,70	0,60
AMW	IV	0,33	0,45	0,30
SAW	IV	±0,16	±0,15	±0,09
Minimum	IV	0,20	0,30	0,20
25 % Quartil	IV	0,20	0,30	0,20
Median	IV	0,25	0,45	0,30
75 % Quartil	IV	0,38	0,60	0,40
Maximum	IV	0,60	0,60	0,40
AMW	V	0,40	0,53	0,42
SAW	V	±0,19	±0,23	±0,24
Minimum	V	0,20	0,30	0,20
25 % Quartil	V	0,28	0,30	0,20
Median	V	0,35	0,50	0,30
75 % Quartil	V	0,48	0,73	0,60
Maximum	V	0,70	0,80	0,80
AMW	VI	0,40	0,78	0,46
SAW	VI	±0,19	±0,40	±0,19
Minimum	VI	0,20	0,30	0,20
25 % Quartil	VI	0,28	0,53	0,30
Median	VI	0,35	0,70	0,50
75 % Quartil	VI	0,48	0,95	0,60
Maximum	VI	0,70	1,40	0,70

Tab 8.7.5: Beschreibende Statistik D-Dimere

D-Dimere in µg/ml bei Patienten mit signifikanter Restenose (RS), Wandveränderungen (WV), bzw. ohne Wandveränderungen oder Restenose (kRS) im Stentareal. Erklärungen: AMW = Arithmetischer Mittelwert; SAW = ±Standardabweichung; Minimum; 25 % Quartile; Median; 75 % Quartile; Maximum.

8.8 „brain natriuretic peptide“ (BNP) und In-Stent-Restenose

BNP (ng/l)	Zeitpunkt	RS > 50%	WV < 50%	kRS
AMW	I	13,25	40,25	87,33
SAW	I	±8,04	±12,95	±43,49
Minimum	I	4,00	25,00	26,00
25 % Quartil	I	8,50	28,75	70,00
Median	I	11,50	40,50	114,00
75 % Quartil	I	16,25	52,00	118,00
Maximum	I	26,00	55,00	122,00
AMW	II	12,75	34,00	77,25
SAW	II	±6,06	±14,16	±60,79
Minimum	II	4,00	14,00	20,00
25 % Quartil	II	10,00	28,25	25,25
Median	II	13,00	34,00	59,00
75 % Quartil	II	15,75	39,75	111,00
Maximum	II	21,00	54,00	171,00
AMW	III	15,00	39,50	62,50
SAW	III	±5,24	±11,06	±38,72
Minimum	III	11,00	23,00	20,00
25 % Quartil	III	11,75	32,75	26,75
Median	III	12,50	42,00	60,00
75 % Quartil	III	15,75	48,75	95,75
Maximum	III	24,00	51,00	110,00
AMW	IV	12,00	33,25	62,50
SAW	IV	±4,97	±24,69	±42,98
Minimum	IV	5,00	18,00	16,00
25 % Quartil	IV	10,00	18,75	23,50
Median	IV	15,00	19,50	57,50
75 % Quartil	IV	15,50	34,00	96,50
Maximum	IV	16,00	76,00	119,00
AMW	V	12,00	28,75	51,50
SAW	V	±6,44	±17,15	±24,58
Minimum	V	2,00	12,00	25,00
25 % Quartil	V	8,75	14,25	28,00
Median	V	13,50	24,00	51,50
75 % Quartil	V	16,75	38,50	75,00
Maximum	V	19,00	55,00	78,00
AMW	VI	17,00	31,33	60,50
SAW	VI	±8,15	±18,26	±44,96
Minimum	VI	4,00	16,00	21,00
25 % Quartil	VI	13,75	18,50	25,50
Median	VI	19,00	21,00	43,50
75 % Quartil	VI	22,25	39,00	78,50
Maximum	VI	26,00	57,00	134,00

Tab 8.8: Beschreibende Statistik BNP

BNP in ng/l bei Patienten mit signifikanter Restenose (RS), Wandveränderungen (WV), bzw. ohne Wandveränderungen oder Restenose (kRS) im Stentareal. Erklärungen: AMW = Arithmetischer Mittelwert; SAW = ±Standardabweichung; Minimum; 25 % Quartile; Median; 75 % Quartile; Maximum.

Danksagung

Mein ganz besonderer Dank gilt Herrn PD Dr. M. Beyer, Chefarzt der Medizinischen Klinik II des Klinikums Kirchheim-Nürtingen, für die freundliche Überlassung des Themas.

Ebenso möchte ich mich bei Frau Dr. R. Busch und Herrn Dr. Th. Walter besonders herzlich für die gute Betreuung während des klinischen Teils der Studie bedanken. Mein ganz besonderer Dank gilt Frau Dr. R. Busch für die weitere Betreuung und v.a. Korrektur der Arbeit. Außerdem bedanke ich mich herzlich bei Frau S. Kazmaier, die nicht nur die Analysen der Blutproben durchführte, sondern auch sonst Ansprechpartnerin im Labor und immer wieder eine große Hilfe war.

Ein großes Dankeschön an meine Kollegin Fabia Krauss für die Aufgabenteilung während des klinischen Teils der Arbeit und die gegenseitige Motivation während der letzten Jahre.

Danke auch an die Ärzte und das Pflegepersonal der 7 Ost Wochenklinik, der Station 3 Süd und der kardiologischen Ambulanz der Medizinischen Klinik Tübingen. Schließlich möchte ich mich an dieser Stelle bei den Patienten bedanken, die sich bereit erklärt haben an der Studie teilzunehmen.

Außerdem von ganzem Herzen Danke an meine Mutter für die Ermöglichung meines Studiums und die liebevolle Unterstützung während der letzten Jahre. Ein Dankeschön an meine Familie, besonders an meine Großeltern, für ihr Interesse und Verständnis.

Zum Abschluss danke ich all meinen Freunden, die mir in den letzten Jahren während des Studiums mit Rat und Tat zur Seite standen. Besonders erwähnt werden sollen Frau Sabine Müller für den fortwährenden ehrlichen Meinungsaustausch und die großzügige Unterstützung bei Fragen zu meiner Promotion, Frau Sarah Grieb für ihren unermüdlichen Beistand und die aufbauenden Worte während der Promotion und des gesamten Studiums und Frau Julia Weißbach für die geduldige Fehlersuche in der Arbeit und die konstruktiven Verbesserungsvorschläge. Außerdem Danke an Herrn Jochen Wurster, Herrn Armin Kull sowie Frau Kathrin Walz bei Problemen „rund um den PC“.