

Aus dem Universitätsklinikum Münster  
Leibniz-Institut für Arterioskleroseforschung  
Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. G. Assmann

# **D-Dimere und Schweregrad der koronaren Herzkrankheit bei Myokardinfarktpatienten**

**INAUGURAL - DISSERTATION**

**zur**

**Erlangung des doctor medicinae**

**der Medizinischen Fakultät**

**der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster**

**vorgelegt von Brunner, Horst Josef Michael  
aus Amberg**

**2006**

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Westfälischen Wilhelms-  
Universität Münster

Dekan: Univ.-Prof. Dr. med. H. Jürgens

1. Berichterstatter: Univ.-Prof. Dr. G. Assmann

2. Berichterstatter: Prof. Dr. R. Junker

Tag der mündlichen Prüfung: 13.06.2006

Aus dem Universitätsklinikum Münster  
Leibniz-Institut für Arterioskleroseforschung  
Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. G. Assmann

1. Berichterstatter: Univ.-Prof. Dr. med. G. Assmann

2. Berichterstatter: Prof. Dr. med. R. Junker

## **ZUSAMMENFASSUNG**

### **D-Dimere und Schweregrad der koronaren Herzkrankheit bei Myokardinfarktpatienten**

Brunner, Horst Josef Michael

In der hier vorliegenden Arbeit wird das Verhalten der D-Dimere in einem Kollektiv von Patienten, die einen Myokardinfarkt erlitten hatten, beschrieben. Bei den D-Dimeren handelt es sich um ein Abbauprodukt des quervernetzten Fibrins. Sie sind also primär das Ergebnis eines Reorganisationsvorganges, der nach einer Gerinnungsaktivierung auftritt. Der Einsatz dieses Parameters zur Diagnose, Graduierung und Verlaufsbeobachtung von krankhaften Prozessen reicht von lokalisierten Gefäßproblemen bis hin zu komplexen Systemerkrankungen.

Hier konnte gezeigt werden, dass die D-Dimere bei Myokardinfarktpatienten in erhöhter Konzentration vorliegen. Darüber hinaus ließ sich belegen, dass das Ausmaß der koronaren Gefäßsklerose mit der D-Dimer-Erhöhung korreliert. Auch im Rahmen einer koronaren Herzkrankheit scheint also das Ausmaß der atherosklerotischen Veränderungen die Höhe des D-Dimer-Spiegels zu bestimmen. Die mehrfach beschriebene gegenseitige Abhängigkeit von D-Dimeren und Alter, Geschlecht und Lipidmetabolismus konnte in dieser Arbeit auch an Herzinfarktpatienten bestätigt werden. Eine weitere Erkenntnis dieser Untersuchung stellt das gegenläufige Verhalten von D-Dimeren und Pumpleistung des Herzens dar.

Die hier gewonnenen Daten belegen, dass bei Patienten mit Myokardinfarkt eine erhöhte fibrinolytische Aktivität nachweisbar ist. Obwohl die Höhe der D-Dimere mit dem Grad der koronaren Herzkrankheit korreliert, ist ein routinemäßiger Einsatz der D-Dimere im Rahmen kardialer Erkrankungen, auf Grund der geringen Spezifität und der breiten individuellen Streuung, gegenwärtig kaum möglich. Die isolierte Betrachtung der D-Dimere kann somit bei Herzinfarktpatienten Hinweise auf den Status des Gerinnungssystems geben. Relevanz als Prädiktor zur Einschätzung des atherogenen Risikos kommt den D-Dimeren jedoch nur im Zusammenspiel mit anderen Markern der Atherosklerose zu.

Tag der mündlichen Prüfung: 13.06.2006

# D-Dimere und Schweregrad der koronaren Herzkrankheit bei Myokardinfarktpatienten

<b><u>Zusammenfassung</u></b>	1
<b><u>I. Einleitung</u></b>	3
1.1 Entstehung von D-Dimeren unter physiologischen und pathophysiologischen Bedingungen	3
1.1.1 Die Bildung von Fibrin aus Fibrinogen	3
1.1.2 Fibrin- und Fibrinogenolyse	5
1.1.2.1 Primäre Hyperfibrinolyse	6
1.1.2.2 Sekundäre Hyperfibrinolyse	7
1.2 D-Dimere bei Atherosklerose	9
1.2.1 D-Dimere in der Diagnostik und als Verlaufsparemeter bei verschiedenen atherosklerotischen, thrombotischen und thromboembolischen Erkrankungen	9
<b><u>II. Problemstellung</u></b>	15
2.1 Das Verhalten der D-Dimere bei Post-Infarkt-Patienten	15
<b><u>III. Material und Methoden</u></b>	16
3.1 Patienten und Kontrollkollektiv	16
3.1.1 Gesamtkollektiv von Patienten mit KHK und/oder Myokardinfarkt	17
3.1.2 Untersuchungskollektiv - Patienten mit Myokardinfarkt (mit und ohne KHK) ohne sonstige nachweisbare atherosklerotische Erkrankungen	17
3.1.3 Teilkollektive	17
3.1.3.1 Patienten mit KHK ohne Myokardinfarkt und ohne sonstige atherosklerotische Begleiterkrankungen	17
3.1.3.2 Patienten mit KHK und/oder Myokardinfarkt und paVK	18

3.1.3.3 Patienten mit KHK und/oder Myokardinfarkt und CVK	18
3.1.3.4 Patienten mit KHK und/oder Myokardinfarkt und Aortenaneurysma	18
3.1.4 Kontrollkollektiv ohne KHK und ohne Myokardinfarkt	19
3.2 Untersuchungstechniken (Invasiv und Nicht-Invasiv)	19
3.3 Laborchemische Nachweismethoden	21
3.3.1 Blutentnahme	21
3.3.2 Methoden	22
3.3.2.1. Nachweismethoden	22
3.4 Statistische Methoden	25
<b><u>IV. Ergebnisse</u></b>	26
4.1 Charakteristika der Patienten	26
4.1.1 Gesamtkollektiv von Patienten mit KHK und/oder Myokardinfarkt	26
4.1.2 Untersuchungskollektiv - Patienten mit Myokardinfarkt (mit und ohne KHK) ohne sonstige nachweisbare atherosklerotische Erkrankungen	30
4.1.3 Teilkollektive	35
4.1.3.1 Patienten mit KHK ohne Myokardinfarkt und ohne sonstige atherosklerotische Begleiterkrankungen	35
4.1.3.2 Patienten mit KHK und/oder Myokardinfarkt und paVK	37
4.1.3.3 Patienten mit KHK und/oder Myokardinfarkt und CVK	37
4.1.3.4 Patienten mit KHK und/oder Myokardinfarkt und Aortenaneurysma	40
4.1.4 Kontrollkollektiv ohne KHK und ohne Myokardinfarkt	42
4.2 D-Dimer-Konzentration in Abhängigkeit von verschiedenen labor- chemischen und klinischen Parametern bei Postinfarktpatienten	45
4.2.1 Alter und Geschlecht	45
4.2.2 Anzahl der betroffenen Koronarien/Auswurfleistung des Herzens	48
4.2.2.1 Vergleich Kontrollen gegen Patienten mit Infarkt ohne KHK, Patienten mit Infarkt mit 1-GE, 2-GE und 3-GE	48
4.2.2.2 Vergleich Patienten mit Infarkt mit 1-GE gegen Patienten mit Infarkt mit 2-GE und 3-GE	50
4.2.2.3 D-Dimere und sinkende Ejektionsfraktion	51
4.2.3 Kardiovaskuläre Risikofaktoren	53

4.2.4 Lipidmetabolismus	54
4.2.5 Gerinnungssystem / Entzündungsparameter	55
<b><u>V. Diskussion</u></b>	58
<b><u>VI. Literaturverzeichnis</u></b>	65
<b><u>VII. Abkürzungsverzeichnis</u></b>	71
<b><u>VIII. Danksagung</u></b>	74
<b><u>IX. Lebenslauf</u></b>	75

## **Zusammenfassung**

In der hier vorliegenden Arbeit wird das Verhalten einer speziellen Gruppe von Fibrindegradationsprodukten, den D-Dimeren, in einem Kollektiv von Patienten, die einen Myokardinfarkt erlitten hatten, beschrieben. Bei den D-Dimeren handelt es sich um ein Abbauprodukt des quervernetzten Fibrins. Sie sind also primär das Ergebnis eines Reorganisationsvorganges, der nach einer Gerinnungsaktivierung auftritt. Der Einsatz dieses Parameters zur Diagnose, Graduierung und Verlaufsbeobachtung von krankhaften Prozessen reicht von lokalisierten Gefäßproblemen, arteriell wie venös, bis hin zu komplexen Systemerkrankungen, wie der disseminierten intravasalen Gerinnung (DIC). Bei Krankheitsbildern wie der tiefen Beinvenenthrombose oder der Lungenembolie hat die Bestimmung der D-Dimere Einzug in die klinische Routinediagnostik gefunden.

Gegenstand dieser Arbeit war es zu untersuchen, ob Patienten, welche einen Myokardinfarkt erlitten hatten, eine Erhöhung der D-Dimere aufweisen. Die Fragestellung wurde auf Patienten mit Myokardinfarkt - mit und ohne koronare Herzkrankheit (KHK) - ohne zusätzliche Manifestationen der Atherosklerose beschränkt. Diese Einschränkung wurde vorgenommen, um die Verzerrung der Ergebnisse durch eine periphere arterielle Verschlusskrankheit (paVK), eine cerebrovaskuläre Erkrankung (CVK) oder eine Aortensklerose, soweit mit den eingesetzten technischen Mitteln realisierbar, auszuschließen. Auch die vorgenannten Erkrankungen beeinflussen den D-Dimer-Spiegel und erschweren deshalb die isolierte Betrachtung einer, von den anatomischen Dimensionen relativ kleinen Gefäßregion.

Es konnte gezeigt werden, dass die D-Dimere bei Myokardinfarktpatienten in erhöhter Konzentration vorliegen. Darüber hinaus ließ sich belegen, dass das Ausmaß der koronaren Gefäßsklerose, bezeichnet nach Anzahl betroffener Gefäße, mit der D-Dimer-Erhöhung korreliert. Auch im Rahmen einer koronaren Herzkrankheit scheint also das Ausmaß der atherosklerotischen Veränderungen die Höhe des D-Dimer-Spiegels zu bestimmen. Die mehrfach beschriebene gegenseitige Abhängigkeit von D-Dimeren und Alter, Geschlecht und Lipidmetabolismus konnte in dieser Arbeit auch an Herzinfarktpatienten belegt werden.



Eine weitere Erkenntnis dieser Untersuchung stellt das gegenläufige Verhalten von D-Dimeren und Pumpleistung des Herzens dar. Eine sinkende Ejektionsfraktion (EF) scheint demnach eine Aktivierung der intravasalen Gerinnung mit konsekutiver Fibrinolyse hervorzurufen.

Die hier gewonnenen Daten belegen, dass bei Patienten mit Myokardinfarkt eine erhöhte fibrinolytische Aktivität durch die Erhöhung des Serumspiegels von Fibrinabbauprodukten, hier speziell der D-Dimere, nachweisbar ist. Obwohl die Höhe der D-Dimere mit dem Grad der koronaren Herzkrankheit korreliert, scheint ein routinemäßiger Einsatz der D-Dimere im Rahmen kardialer Erkrankungen, auf Grund der geringen Spezifität und der breiten individuellen Streuung, gegenwärtig kaum möglich. Gerade die geringe Spezifität erschwert die Anwendung der D-Dimere. Ein möglicher, zum Teil auch schon beschrittener Ausweg ist der Versuch, in weiterführenden Untersuchungen Konstellationen mit anderen Laborparametern aufzuzeigen, um so einen Bezug zu speziellen Krankheitsbildern herzustellen.

Die isolierte Betrachtung der D-Dimere kann somit bei Herzinfarktpatienten Hinweise auf den Status des Gerinnungssystems geben. Relevanz als Prädiktor zur Einschätzung des atherogenen Risikos kommt den D-Dimeren jedoch nur im Zusammenspiel mit anderen Markern der Atherosklerose zu.

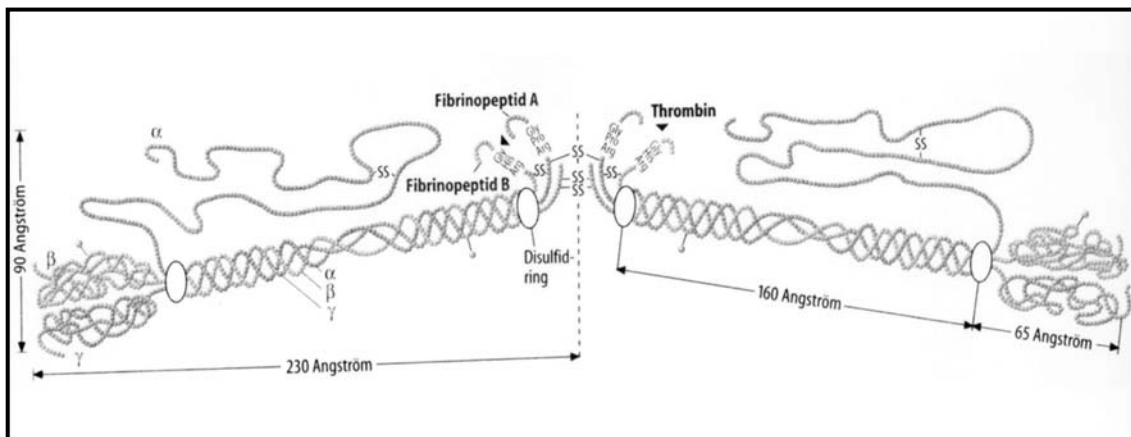
# I. Einleitung

## 1.1 Entstehung von D-Dimeren unter physiologischen und pathophysiologischen Bedingungen

### 1.1.1 Die Bildung von Fibrin aus Fibrinogen

Das dimere Fibrinogen-Molekül (MG 340000) wird in der Leber gebildet und besteht aus zwei identischen Untereinheiten, welche sich aus je drei Polypeptidketten zusammensetzen, die mit  $\alpha$ ,  $\beta$  und  $\gamma$  bezeichnet werden (Abbildung 1).

**Abbildung 1**

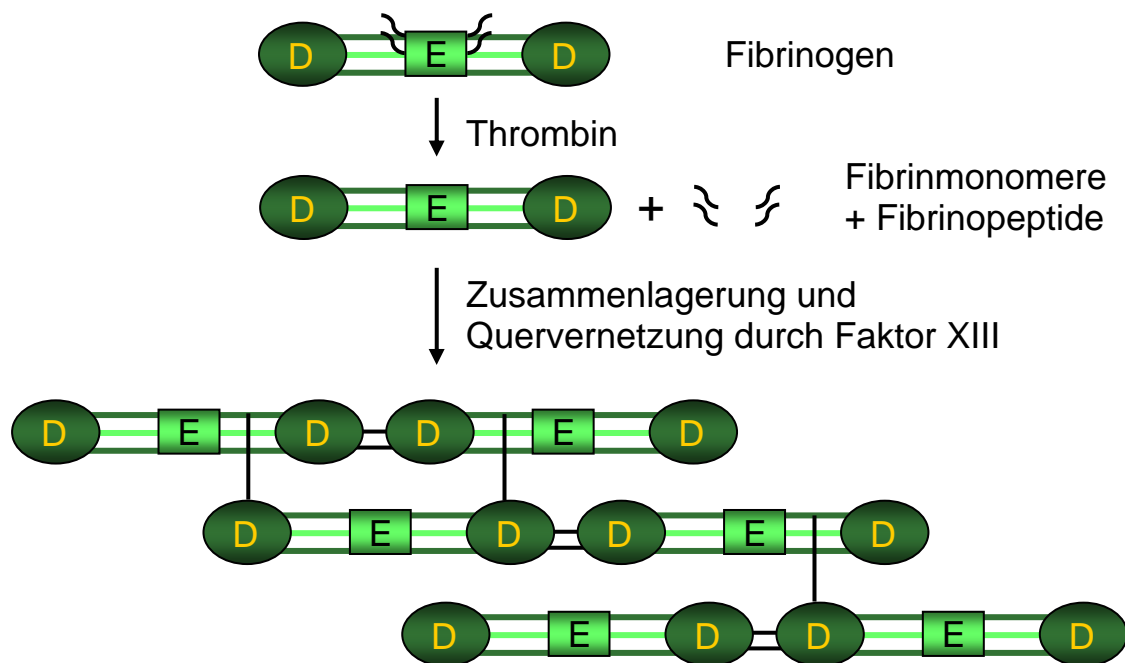


**Abbildung 1: Darstellung des Fibrinogen-Moleküls**

Nach Trennung der beiden Untereinheiten werden unter dem Einfluss der aktivierten Peptidase Thrombin von den beiden  $\alpha$ -Ketten die Fibrinopeptide A durch Spaltung von Arginyl-Glycin-Bindungen abgespalten. Das verbleibende Fibrinogen-Molekül, auch Des-AA-Fibrinogen genannt (= Fibrin I), kann mit sich selbst über Wasserstoffbrücken nichtpräzipitierende flächige Aggregate bilden. Darüber hinaus kann Fibrin I über den gleichen Mechanismus auch mit plasmininduzierten Fibrinogen-Spaltprodukten und mit Fibrinogen lösliche Komplexe bilden. Diese löslichen Verbindungen des Des-AA-Fibrinogen werden als Fibrinmonomere bezeichnet. Während der vorbeschriebenen Vorgänge unterliegt das Fibrin I einer Konformationsänderung. Bindungsregionen für „tissue-plasminogen-activator“ (t-PA) werden auf den  $\alpha$ - und  $\gamma$ -Ketten freigelegt, wodurch sich sowohl Affinität als auch Aktivierungsrate des Plasminogens erhöhen, ein Regulationsmechanismus im Sinne

eines negativen „feedback“, welcher eine überschießende Fibrinbildung durch eine gegenregulatorische Steigerung der Plasminbildung antagonisieren soll. Ebenfalls unter dem Einfluss von Thrombin werden in einem zweiten Schritt die Fibrinopeptide B von den Fibrin I-Molekülen abgespalten, es entsteht Des-AABB-Fibrin (= Fibrin II). Fibrin II ist in der Lage, spontan Aggregate zu bilden, elektrostatische Kräfte bewirken eine längs-parallele Aneinanderlagerung der Fibrinmonomere. Schließlich verbindet die von Thrombin aktivierte Transglutaminase Faktor XIIIa, die sich vor allem im Zytosol von Thrombozyten und im Blut-Plasma findet, zunächst die  $\gamma$ -Ketten, anschließend auch die  $\alpha$ -Ketten der Fibrinmonomere durch eine peptidartige und somit kovalente Bindung, es ist ein quervernetztes Fibrindimer entstanden. Die Anlagerung weiterer Fibrinmonomere nach dem geschilderten Mechanismus führt schließlich zur Bildung eines unlöslichen Fibrinpolymers (Abbildung 2).

**Abbildung 2**



**Abbildung 2:** Schematische Darstellung der Fibrinbildung: E = zentrale E-Domäne; D = D-Fragment

### 1.1.2 Fibrin- und Fibrinogenolyse

Bei den Fibrin- bzw. Fibrinogen-Spaltprodukten unterscheidet man zum einen die Fibrinogenolyse, das heißt die Inaktivierung von Fibrinogenmolekülen bevor eine Umwandlung in die aktive Form, dem Fibrin, stattgefunden hat - ein Vorgang, der die Aktivität des fibrinolytischen Systems anzeigt und physiologischerweise zur Hemmung der Gerinnungsneigung und somit zum Gleichgewicht zwischen koagulatorischer und fibrinolytischer Aktivität beiträgt. Dieser Vorgang kann, wie im Folgenden skizziert, pathologische Ausmaße annehmen und wird als primäre Hyperfibrinolyse bezeichnet. Zum anderen unterscheidet man die Fibrinolyse, ein Prozess, der die Spaltung von quervernetzten Fibrinmolekülen, mit anderen Worten den Abbau eines manifesten Thrombus, beschreibt, und somit im Rahmen der physiologischen Wundheilung eine wichtige Rolle spielt (Abbildung 3). Als sekundäre oder reaktive Hyperfibrinolyse bezeichnet man folglich einen Zustand gesteigerter fibrinolytischer Aktivität, der beispielsweise im Gefolge einer Thrombose auftritt. Darüber hinaus fallen unter die Begriffe Fibrinogenolyse und Fibrinolyse auch Spaltvorgänge von Intermediärprodukten des Fibrins, wie nichtquervernetztes Fibrin (=Fibrin I) oder Fibrinogen-Fibrin-Komplexe.

Eine entscheidende Rolle bei der Proteolyse von Fibrinogen und Fibrin spielt die Serinprotease Plasmin. Plasmin ist ein Glykoprotein mit einem Molekulargewicht von 92000 und liegt in seiner inaktiven Form als Plasminogen vor. Zu den körpereigenen Plasminogenaktivatoren, die das Plasminogen in seine aktive Form überführen, gehören beispielsweise der ubiquitär in den Endothelien vorhandene t-PA oder die Urokinase der Nierentubuluszellen. Daneben kennt man auch synthetische Plasminogen-Aktivatoren, wie die Streptokinase, die, wie auch die beiden Erstgenannten, therapeutische Anwendung bei der Thrombolyse gefunden hat. In Abhängigkeit davon, ob quervernetztes oder nichtquervernetztes Fibrin, Fibrinogen oder Fibrin-Fibrinogen-Komplexe durch Plasmin abgebaut werden, entstehen unterschiedliche Fibrin-Degradationsprodukte (FDP). Als Endprodukte werden aus einem Fibrinogen- bzw. Fibrinmolekül jeweils zwei so genannte D-Fragmente und ein E-Fragment gebildet, da die beiden Seitenarme des symmetrischen Fibrinogenmoleküls als D-Fragmente oder auch D-Domänen bezeichnet werden, während der zentrale Bereich E-Domäne genannt wird (Abbildung 2). Wirkt Plasmin auf quervernetztes Fibrin, so entstehen neben D- und E-Fragmenten D-Dimere (DD), Bruchstücke, welche zwei D-Fragmente enthalten, die durch kovalente Verknüpfung

der  $\gamma$ -Ketten miteinander verbunden sind. Die Spaltung des Fibrins führt jedoch nicht zwangsläufig zum D-Dimer. Viele Bruchstücke enthalten neben den D-Dimeren noch andere Fragmente des Fibrins, zum Beispiel das so genannte YD-Fragment (=DD/E-Fragment, Y=D/E) welches neben einem D-Dimer noch ein E-Fragment enthält, das YY-Fragment (=DD/EE) aus zwei DE-Fragmenten, oder das XY-Fragment (X=DED=Fibrinmonomer), um nur einige zu nennen (Abbildung 3). Die D-Dimere stellen somit keine homogene Gruppe dar, sondern sind als Sammelbegriff für Spaltprodukte von quervernetztem Fibrin zu betrachten, deren Gemeinsamkeit zwei kovalent verknüpfte D-Fragmente, das D-Dimer, bilden (Francis et al., 1982). Allen Fibrindegradationsprodukten gemein sind antikoagulatorische Eigenschaften. Zum einen wirken sie als Polymerisationsinhibitoren, indem sie Polymerisationsregionen des Fibrins besetzen und so die Aneinanderlagerung der Fibrinmonomere verhindern. Zum anderen sind sie in der Lage, die Thrombozytenaggregation durch Besetzen der Bindungsstelle des Fibrinogens am Thrombozyten zu hemmen. Mit diesen gerinnungshemmenden Eigenschaften erfüllen die Fibrinabbauprodukte eine wichtige physiologische Aufgabe, der thrombosierende Prozess kann so in seiner Ausdehnung limitiert und lokal begrenzt werden.

Der Nachweis dieser Fibrin(ogen)-Degradationsprodukte kann deshalb Hinweise auf den Aktivierungszustand des Gerinnungs- und Fibrinolysesystemes liefern, und bietet darüber hinaus, wie weiter unten an Hand verschiedener Krankheiten noch erörtert wird, die Möglichkeit, Krankheitsprozesse, die mit der Bildung solcher Abbauprodukte verbunden sind, zu diagnostizieren bzw. in ihrem Verlauf zu beobachten.

#### 1.1.2.1 Primäre Hyperfibrinolyse

Ein gesteigerter Umsatz von Fibrinogen-Spaltprodukten, bei welchem noch keine Quervernetzung stattgefunden hat, tritt in seiner Reinform zum Beispiel bei Prostata-, Urogenital- oder Bronchialkarzinomen als so genannte schleichende primäre Hyperfibrinolyse auf, schleichend deshalb, weil in diesen Fällen die Neusynthese zur Kompensation des Verbrauches ausreicht. Die rein primäre Hyperfibrinolyse ist eine eher seltene Erkrankung (Kirchhof et al., 1990) und kann auch bei Gewebeschädigungen, die mit hohem Zellumsatz einhergehen, chirurgischen Eingriffen etwa oder geburtshilflichen Komplikationen, wie Abort oder vorzeitige Plazentalösung, auftreten. Bei solchen Ereignissen werden gewebeständige Plasminogenaktivatoren freigesetzt, welche, wie oben beschrieben, über die

Steigerung der Plasminaktivität Fibrinogen deaktivieren. Besonders hervorzuheben sind wegen ihres hohen Gehaltes gewebeständiger Plasminogenaktivatoren in diesem Zusammenhang die Organe Lunge, Pankreas, Prostata, Herz und Uterus. Auch Hämolyse oder maligne Tumoren, die mit ausgedehntem nekrotischem Zerfall einhergehen, können durch ihren hohen Zellumsatz eine primäre Hyperfibrinolyse auslösen. Aus der Freisetzung von Plasminogenaktivatoren mit unphysiologisch gesteigerter Spaltung von Fibrinogen resultiert letztlich ein Fibrinogenmangel und folglich eine Verschiebung des Fließgleichgewichtes innerhalb des Gerinnungssystems hin zu einer gesteigerten Blutungsneigung.

#### 1.1.2.2 Sekundäre Hyperfibrinolyse

Bei der Fibrinolyse handelt es sich um einen physiologischen Prozess, der nach manifester Thrombosierung eines Wundherdes den Abbau von quervernetztem Fibrin in Fibrinbruchstücke unterschiedlicher Größe beschreibt. Eine gesteigerte Fibrinolyse, auch sekundäre oder reaktive Hyperfibrinolyse genannt, findet sich bei Erkrankungen, die mit thrombosierenden Prozessen einhergehen, wie zum Beispiel Beinvenenthrombosen mit oder ohne konsekutive Lungenembolie. Hier genießt die Bestimmung der Fibrinabbauprodukte, der D-Dimere, mittlerweile einen hohen Stellenwert in der Routinediagnostik, aber auch bei arteriellen Gefäßverschlüssen lassen sich die Fibrindegradationsprodukte nachweisen.

Häufiger als eine primäre Hyperfibrinolyse findet sich im Rahmen einer DIC eine sekundäre Hyperfibrinolyse, da neben der Freisetzung von Plasminogenaktivatoren auch Prothrombinaktivatoren im Zusammenhang mit den oben erwähnten Erkrankungen in großem Umfang freigesetzt werden können. Neben den bereits genannten Erkrankungen, wie chirurgische Manipulationen, geburtshilfliche Komplikationen, Hämolyse oder Tumorleiden, die mit der Einschwemmung von Prothrombinaktivatoren in die Blutbahn einhergehen, können auch Bakterientoxine oder der Kontakt mit körperfremden Oberflächen, wie eine vorübergehende extrakorporale Zirkulation, eine Aktivierung des Gerinnungssystems mit Bildung disseminierter Mikrothromben in der Endstrombahn auslösen. Es resultiert, neben einer schwerwiegenden Störung der Mikrozirkulation mit der Entwicklung eines Schockzustandes, ein Mangel an Gerinnungsfaktoren, da diese durch die diffuse Thrombosierung verbraucht werden (Verbrauchskoagulopathie) und somit eine gesteigerte Blutungsneigung. Der Nachweis von Fibrindegradationsprodukten, speziell

Abbildung 3

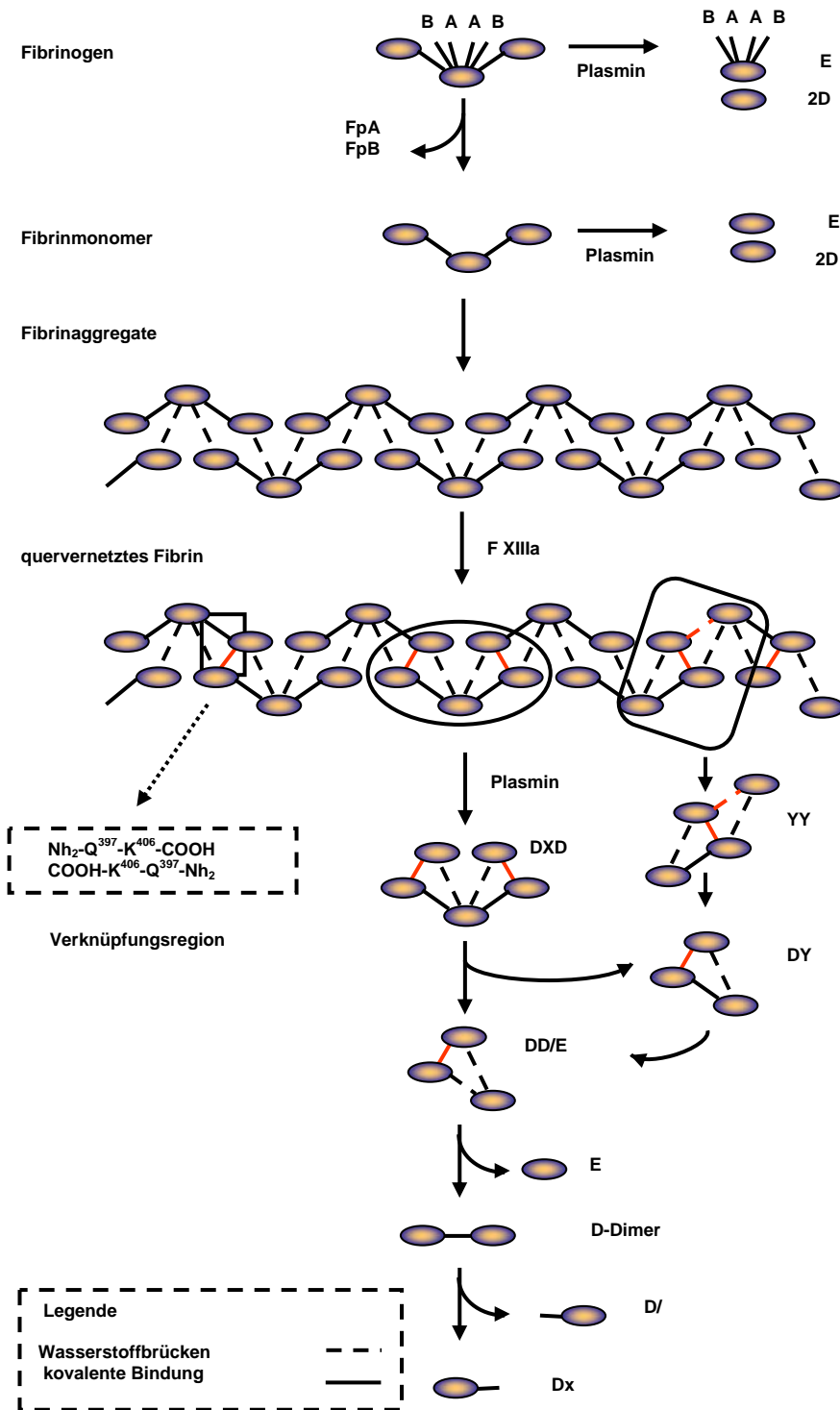


Abbildung 3: Schematische Darstellung der Fibrinbildung sowie der Fibrinolyse

der D-Dimere, gehört heute bei Diagnose und Verlaufsbeobachtung der Verbrauchs-koagulopathie zum Routinestandard (Francis et al., 1982; Murray et. al., 1996; Dati et. al., 1997; Matsumoto et. al., 2005).

## **1.2 D-Dimere bei Atherosklerose**

### **1.2.1 D-Dimere in der Diagnostik und als Verlaufsparemeter bei verschiedenen atherosklerotischen, thrombotischen und thromboembolischen Erkrankungen**

Seit die physiologischen Zusammenhänge der Blutgerinnung, speziell der Fibrinpolymerisation und der Fibrinolyse, weitgehend verstanden sind, wurde bei einer Vielzahl von Krankheitsbildern versucht, das Fibrin(ogen) und seine Abbauprodukte als Marker in der Diagnostik manifester Erkrankungen, als Verlaufsparemeter zur Rekonvaleszenz- und Therapiekontrolle oder auch als prognostischen Faktor einzusetzen. Große Beachtung wird den D-Dimeren deshalb bei den, seitens der Krankheitsinzidenz zahlreichen Erkrankungen des Gefäßbereiches, sowohl des venösen, besonders aber des arteriellen Gefäßsystemes, entgegengebracht. In erster Linie sei hier, auch im Hinblick auf die vorliegende Arbeit, die Atherosklerose genannt. Pathogenetisch kommt es initial zu pathologischen Lipideinlagerung in die Arterienwand. Von den im Blut zirkulierenden Lipoproteinen (Chylomikronen, „very low density lipoproteins“ = VLDL, „low density lipoproteins“ = LDL, „high density lipoproteins“ = HDL) können nur LDL und HDL auf Grund Ihres geringen Durchmessers die Endothelschranke durchdringen. Anschließend werden sie teilweise von den Gefäßwandmyozyten aufgenommen, zum Teil verbleiben sie im Interstitium der Gefäßwand. Eine chemische Modifikation (oxLDL = oxidiertes LDL) löst die Phagozytose durch Makrophagen aus, welche unter fortschreitender intrazellulärer Lipidbeladung ein lichtmikroskopisch erkennbares schaumiges Zytoplasma entwickeln. Diese so genannten „Schaumzellen“ sammeln sich in der Intima zunächst diffus, schließlich herdförmig, was morphologisch als Lipidplaque imponiert. In den Makrophagen erfolgt die Aufspaltung der Lipoproteine, wobei eines der Spaltprodukte das Cholesterin darstellt, welches von den Makrophagen nicht weiterverarbeitet werden kann. Sofern der Abtransport des Cholesterins durch HDL nicht zustande kommt, bildet das überschüssige Cholesterin Kristalle, welche schließlich die Membransysteme der Makrophagen sprengen. So entsteht ein Nekroseherd, umgeben



von vitalen makrophagozytären Schaumzellen, welcher „Atherom“ oder stabiler atherosklerotischer Plaque genannt wird. Im Weiteren kann es zur Ruptur mit Plaque-Einblutung und so zur Gerinnselbildung mit entsprechender Aktivierung der Gerinnungskaskade kommen. Auf dieses atherosklerotische Ulkus kann sich schließlich ein Thrombus aufpfropfen und so zum partiellen oder vollständigen Gefäßverschluss führen.

An Hand von Untersuchungen an Präparaten der Aortenwand konnte gezeigt werden, dass Fibrin bereits in den atherosklerotischen Plaques der Aortenintima nachweisbar ist (Smith et. al., 1994). Die Hypothese, dass Gerinnungs- und Fibrinolyseverhalten, also auch die D-Dimere, bei Atherosklerose entsprechend dem Pathomechanismus mit Fibrinablagerungen in den Gefäßwänden nachweisbare Änderungen im Sinne einer Aktivitätssteigerung aufweisen müssten, konnte auch bei Patienten mit paVK (De Buyzere et. al., 1993; Lee et al., 1995; Smith et. al. 2000) und bei Patienten, die sowohl an paVK als auch an CVK leiden, belegt werden (Heinrich et al., 1995). Dagegen wird die Frage, ob die D-Dimer-Konzentration im Verhältnis zum Ausmaß der Atherosklerose ansteigt, gegenwärtig noch kontrovers diskutiert, wie auch die nachfolgende Darlegung der Untersuchungsergebnisse noch ausführlich zeigen wird.

Auf dem Sektor der kardialen Erkrankungen gelang der Nachweis erhöhter Konzentrationen von Abbauprodukten des quervernetzten Fibrins, vor allem von Mono- und Dimeren im Blut von Patienten nach akutem Myokardinfarkt (Francis et al., 1987; Tanaka et al., 1994). Diese Ergebnisse wurden als weitere Bestätigung der oben beschriebenen Theorie einer, auf einer atherosklerotischen Plaqueruptur beruhenden Thrombose, welche den letzten Schritt zum manifesten Herzinfarkt darstellt, mit konsekutiv gesteigerter fibrinolytischer Aktivität interpretiert. Ein Unterschied zwischen transmuralen und nicht-transmuralen Infarzierungen fand sich nicht. Ähnliche Resultate erbrachten Untersuchungen an Patienten mit instabiler Angina pectoris (Kruskal et al., 1987; Fiotti et. al., 2002) vor bzw. ohne Infarkt sowie an Patienten mit akutem Koronarsyndrom (Al-Nohza et. al., 2005). Entsprechend wurden die D-Dimere auf ihren prädiktiven Wert bei koronarer Herzkrankheit untersucht. Ridker et. al. (1994) konnten in einer prospektiven Studie nachweisen, dass in einem Kollektiv bestehend aus gesunden Männern, jene mit erhöhten basalen D-Dimeren ein zweifach erhöhtes Risiko für einen späteren Herzinfarkt innerhalb eines Beobachtungszeitraumes von fünf Jahren aufwiesen. In einer Arbeit, welcher das Datenmaterial der Caerphilly Studie zugrunde gelegt wurde, zeigte die Gruppe mit den höchsten basalen D-Dimer-

Konzentrationen sogar ein um den Faktor 3,5 erhöhtes relatives Risiko für die Entwicklung einer schweren ischämischen Herzerkrankung, ebenfalls innerhalb eines Zeitraumes von fünf Jahren (Lowe et. al., 1998).

Erwartungsgemäß konnte auch bei Patienten mit manifestem Herzinfarkt im Zuge einer thrombolytischen Therapie ein massiver Anstieg der Fibrinospaltprodukte beobachtet werden, Rückschlüsse auf Erfolg oder Misserfolg der Lyse ließen die Ergebnisse jedoch nicht zu (Brenner et. al., 1989). Es wurde deshalb die Hypothese formuliert, der größte Teil der hier gemessenen D-Dimere stamme, in Anbetracht der geringen Masse eines Koronarthrombus, aus plasmatischen Fibrin-Polymeren, einer Anwendung in diesem Bereich scheinen, nach Ansicht der Autoren, somit enge Grenzen gesetzt.

Des Weiteren konnten an Patienten mit linksventrikulärem Aneurysma erhöhte D-Dimer-Konzentrationen festgestellt werden, Ausdruck eines veränderten Strömungsverhaltens in diesem Bereich mit der Gefahr der Thrombusbildung und anschließender Thromboembolie (Lip et. al., 1995). In der gleichen Arbeit wurde die Möglichkeit, die Wirksamkeit von Cumarinpräparaten an der Absenkung der D-Dimere zu beurteilen, mit Erfolg demonstriert. In einer kürzlich vorgestellten Arbeit wurde darüber hinaus vorgeschlagen, zur Differenzierung zwischen Myokardinfarkt und akuter Aortendissektion, zwei Krankheiten, welche sich in ihrer klinischen Symptomatik sehr ähnlich sein können, neben klinischen Parametern die Bestimmung der D-Dimere heranzuziehen (Hazui et. al., 2005).

Auch bei Erkrankungen des venösen Gefäßsystemes hat die Bestimmung der D-Dimere mittlerweile Eingang in die Routinediagnostik des klinischen Alltages gefunden. Bei der Verdachtsdiagnose tiefe Beinvenenthrombose (TBVT) sind erhöhte D-Dimere, welche die gesteigerte fibrinolytische Aktivität nach dem thrombotischen Verschluss des venösen Gefäßes anzeigen (Speiser et al., 1990), nicht beweisend für eine Thrombose. Wie mehrfach beschrieben kann der Nachweis erhöhter D-Dimer-Konzentrationen jedoch klären helfen, welche Patienten einer weitergehenden Diagnostik zuzuführen sind. Da eine Beinvenenthrombose bei normalen D-Dimer-Werten mit hoher Wahrscheinlichkeit von 95% oder darüber, abhängig vom verwendeten Testsystem, auszuschließen ist, wird es von den meisten Autoren befürwortet, nur im Falle eines positiven Resultates wegen der zum Teil niedrigen Spezifität der verschiedenen Nachweisverfahren eine Doppleruntersuchung oder eine Phlebographie durchzuführen (Khaira et al., 1998; Legnani et al., 1999). Es wurden aber auch schon erfolgreiche Versuche unternommen, D-Dimere als einzigen

Parameter in der Diagnostik der TBVT einzusetzen, wobei dieses Vorgehen, auch nach Meinung des Autors, noch genauerer Überprüfung in größeren klinischen Studien bedarf, bevor es in die klinische Routine übernommen werden sollte (Stevens et. al., 2005). Auch bei Patienten mit Lungenembolie fanden sich erhöhte D-Dimer-Konzentrationen (Bounameaux et. al., 1991; De Moerloose et. al., 1998; Hogg et. al., 2005), analog zur TBVT sollte nach übereinstimmender Meinung der zitierten Autoren die D-Dimer-Messung gegenwärtig jedoch in erster Linie als Ausschlusskriterium betrachtet werden, so dass bei einer unauffälligen Messung eine weiterführende Diagnostik nicht mehr erforderlich scheint.

Die Untersuchungen an Patienten mit DIC gehörten mit zu den ersten Versuchen, Fibrindegradationsprodukte in der Diagnostik und zur Verlaufsbeurteilung einer Erkrankung nutzbar zu machen. Es konnte gezeigt werden, dass es neben einem Abfall von Gerinnungsfaktoren (Verbrauchskoagulopathie), besonders des Fibrinogens, des Antithrombins und der Faktoren V und VIII, zu einem Anstieg von Fibrinmonomeren und Fibrinopeptid A und zu einer Erhöhung der Abbauprodukte von quervernetztem Fibrin, besonders des D-Dimer-Anteiles, kommt. Ausgelöst durch verschiedene Grundkrankheiten, wie Operationen, geburtshilfliche Komplikationen, Sepsis oder Hämolysen verschiedenster Genese, aber auch durch Kontaktaktivierung mit körperfremden Oberflächen, kommt es zur intravasalen Aktivierung des Gerinnungssystems. Entweder, wie im Falle von Operationen oder Traumata über das extrinsische System mit Faktor VII-Aktivierung durch Gewebethromboplastin, oder, wie zum Beispiel bei der extrakorporalen Zirkulation, über das intrinsische System, an dessen Anfang die Aktivierung des Faktor XII steht. Es resultiert, unabhängig von der auslösenden Ursache, die Bildung disseminierter Mikrothromben in der Endstrombahn, somit eine Verschlechterung der Organperfusion bis hin zum Untergang der betroffenen Organsysteme. Der eben geschilderte pathologische Vorgang äußert sich auch in einer komplementären Steigerung der fibrinolytischen Aktivität, wobei der Nachweis von D-Dimeren die sekundäre Fibrinolyse von durch Faktor XIII quervernetztem Fibrin beweist (Lane et. al., 1978; Carr et. al., 1989). Höhe und Konstellation der verschiedenen Gerinnungsparameter einschließlich der D-Dimere sind heute Grundlagen bei Diagnostik und Therapie der DIC.

Tumorleiden können das Koagulations- und Fibrinolyseverhalten des Blutes ebenfalls beeinflussen. Auf die zunehmende invasive Gewebeerstörung durch den Tumor

reagiert der Organismus bei vielen infiltrativen Tumoren im Sinne einer Wundheilungsreaktion mit der Einbettung in ein Fibrinnetz (Costantini et. al., 1993). Die zunehmende Ausdehnung und Metastasierung des Tumors äußert sich deshalb auch durch einen gesteigerten Fibrin(ogen)-Metabolismus. An Patientinnen mit Brustkrebs konnte zum Beispiel nachgewiesen werden, dass neben dem Anstieg des D-Dimer-Spiegels positive Korrelationen zwischen D-Dimeren und dem Verlauf der Tumormarker CA 15-3 und CEA bestehen (Mitter et. al., 1991). In einer anderen Arbeit fand sich eine positive Korrelation zwischen D-Dimer-Spiegel, der Tumormasse des Mamma-Karzinoms sowie der Anzahl der Metastasen (Dirix et. al., 2002). Abgeleitet wurde zudem ein Zusammenhang zwischen Höhe der D-Dimere sowie der Wachstumskinetik des Tumors.

D-Dimere können somit als unspezifischer Aktivitätsmarker bei Tumoren eingesetzt werden, wie auch die Studien an Patienten mit Bronchialkarzinomen gezeigt haben. Es fanden sich stark erhöhte D-Dimer-Werte, wobei sich die Patienten der Gruppe „extensive disease und Metastasen“ gegenüber der Gruppe „limited disease“ an Hand nochmals erhöhter D-Dimer-Spiegel abgrenzen ließen (Gabazza et. al., 1993). Auch die histologische Unterscheidung in kleinzelliges bzw. nicht-kleinzelliges Karzinom scheint im Falle des Bronchialkarzinoms, entsprechend unterschiedlichen Malignitätsgraden, Einfluss auf das Ausmaß der Gerinnungs- und Fibrinolyseaktivität auszuüben (Seitz et al., 1993). Dementsprechend konnten ausgehend von den Gerinnungsparametern Rückschlüsse auf das Ansprechverhalten gegenüber Chemotherapeutika gezogen werden.

Im Rahmen chronisch-entzündlicher Erkrankungen konnten gleichfalls Veränderungen des Fibrinstoffwechsels nachgewiesen werden. Bei systemischer Sklerodermie, einer Erkrankung, die mit obliterierender Angiopathie einhergeht und so indirekt Einfluss auf das Gerinnungsverhalten des Blutes nimmt, fand sich eine Erhöhung von Fibrin-Monomeren, D-Monomeren sowie der D-Dimere (Falanga et. al., 1991). An Patienten mit rheumatoider Arthritis ließ sich eine Erhöhung von D-Dimeren sowie anderen Fibrindegradationsprodukten zeigen, wobei der Anstieg bemerkenswerterweise mit der entzündlichen Aktivität der Erkrankung korreliert (Nakashima et. al., 1998). Die D-Dimere verhielten sich in diesem Fall wie ein unspezifischer Entzündungsmarker.

Nicht nur pathologische Ereignisse haben Einfluss auf den D-Dimer-Spiegel, auch physiologischerweise zeigen D-Dimere eine breite Variation in verschiedenen

Individuen. So weiß man, dass mit zunehmendem Alter die Höhe der nachweisbaren D-Dimere steigt, eine Tatsache, die die Aussagekraft vieler früher Arbeiten einschränkt, da der Altersfaktor erst in jüngerer Zeit Eingang in die statistischen Auswertungen gefunden hat. Es wurde der Verdacht geäußert, dass es sich hierbei um einen Indikator einer zunehmenden, generalisierten Atherosklerose im Alter handeln könnte. Diese Hypothese wird durch die Ergebnisse der ARIC-Studie, die einen Anstieg der D-Dimere sowie verschiedener anderer Fibrinolyse-Parameter mit zunehmender Atherosklerose belegen, gestützt (Salomaa et. al., 1995). Eine weitere Möglichkeit für den Anstieg wird in der zunehmenden Immobilität im Alter gesehen. Eine Untersuchung an älteren Patienten mit und ohne Atherosklerose konnte belegen, dass Immobilisierung selbst bei atherosklerotisch erkrankten Menschen eine zusätzliche Steigerung der D-Dimere bewirkt (Kario et. al., 1991).

Auch ein geschlechtsspezifischer Unterschied konnte nachgewiesen werden. Frauen haben bei gleicher Altersstruktur höhere D-Dimer-Spiegel als Männer, ein mehrfach an gesunden Probanden gesicherter Umstand, der bislang kaum hinreichend geklärt ist.

Der Einsatz der D-Dimer-Bestimmung ist deshalb, auf Grund des begrenzten und teilweise widersprüchlichen Datenmaterials noch beschränkt, die nachfolgende Arbeit soll zur weiteren Klärung und besseren Einordnung dieses Fibrinspaltproduktes dienen.

## **II. Problemstellung**

### **2.1 Das Verhalten der D-Dimere bei Post-Infarkt-Patienten**

Nach den oben kurz skizzierten Erkenntnissen, die bisher über die Spaltprodukte des Fibrins, speziell der D-Dimere, gewonnen wurden, und den beispielhaft erörterten Anwendungen und Anwendungsversuchen, wird in der vorliegenden Arbeit die Frage nach dem Verhalten der D-Dimere bei Herzinfarkt-Patienten untersucht. Es soll hier eine isolierte Betrachtung von Infarkt-Patienten vorgenommen werden. Deshalb wurden Patienten, die neben dem Infarkt noch andere atherosklerotischen Erkrankungen aufwiesen, nicht in das zu untersuchende Kollektiv aufgenommen. Die erste Frage, die im folgenden bearbeitet wurde, war, ob sich in diesem Kollektiv Auffälligkeiten bei den D-Dimeren gegenüber Kontroll-Probanden finden ließen.

Sollte dies der Fall sein, so stellt sich im Folgenden die Frage, ob ein Zusammenhang zwischen Ausmaß der koronaren Herzkrankheit und der D-Dimer-Erhöhung hergestellt werden kann.

Darüber hinaus soll die Möglichkeit von Abhängigkeiten zwischen den D-Dimeren und verschiedenen, noch näher zu definierenden, klinischen und laborchemischen Parametern geklärt werden und, falls vorhanden, ihre Konsequenzen in Bezug auf die Diagnostik der KHK diskutiert werden.

### **III. Material und Methoden**

#### **3.1 Patienten und Kontrollkollektiv**

Untersucht wurden 1387 Patienten einer kardialen Rehabilitationseinrichtung (LVA-Klinik Salzetal, Bad Salzuflen, Deutschland). Maßgebliche Einschlusskriterien für die Teilnahme an der vorliegenden Studie waren angiographisch gesicherte, hämodynamisch relevante koronare Ein-, Zwei- oder Drei-Gefäßerkrankung (1-GE, 2-GE, 3-GE) mit und ohne Myokardinfarkt. Patienten mit Myokardinfarkt ohne nachweisbare hämodynamisch relevante Koronarsklerose wurden ebenfalls in das Patientenkollektiv aufgenommen. Zusätzlich vorhandene atherosklerotische Veränderungen anderer anatomischer Regionen im Sinne einer paVK, einer CVK, eines kardialen oder Aortenaneurysmas oder von Kombinationen dieser Erkrankungen wurden mit den im Folgenden beschriebenen diagnostischen Methoden erfasst und zur Definition der Teilkollektive verwendet. Bei dem dieser Arbeit zugrunde liegenden, zahlenmäßig größten Teilkollektiv handelt es sich um die Gruppe von Patienten, die, mit oder ohne koronare Herzerkrankung, einen Myokardinfarkt erlitten hatten und bei welchen eine, mit den eingesetzten diagnostischen Methoden eruierbare atherosklerotische Erkrankung anderer Gefäßregionen ausgeschlossen werden konnte. Die für die Analysen verwendeten Blutproben wurden 4 bis 6 Wochen nach Infarkt gewonnen. Patienten, die unter Therapie mit Vitamin-K-Antagonisten standen, wurden wegen der veränderten Gerinnungsparameter ausgeschlossen. Medikamente, welche den Lipid-Stoffwechsel beeinflussen wurden 2 Wochen vor Blutentnahme abgesetzt. Restriktionen bezüglich antidiabetischer, antihypertensiver sowie thrombozytenaggregationshemmender Medikation bestanden nicht.

Die Darstellung der übrigen Teilkollektive beschränkt sich auf eine deskriptive Darstellung des Patientengutes sowie der erhobenen Befunde. Die Gruppe der Patienten, bei welchen, isoliert oder in Kombination mit anderen Erkrankungen, ein Aneurysma des Herzens oder der Aorta nachgewiesen werden konnte, wird getrennt behandelt und erscheint nur im Teilkollektiv „Aneurysma“. Von einer Einbeziehung der Aneurysmapatienten in andere Teilkollektive musste aus Gründen, auf die später noch detailliert eingegangen wird, abgesehen werden.

### 3.1.1. Gesamtkollektiv von Patienten mit KHK und/oder Myokardinfarkt (Tabelle 1)

Das Gesamtkollektiv umfasste 1387 Patienten, 1077 Männer, was einem prozentualen Anteil von 77,6% entspricht, und 310 Frauen, gleich 22,4%, mit einem Durchschnittsalter von 50,4 Jahren bei den Männern (Standardabweichung  $SD\pm 9,9$ ), und 57,2 Jahren ( $SD\pm 9,2$ ) bei den Frauen.

### 3.1.2 Untersuchungskollektiv - Patienten mit Myokardinfarkt (mit und ohne KHK) ohne sonstige nachweisbare atherosklerotische Erkrankungen (Tabelle 2)

Zur Untersuchung des Verhaltens der D-Dimere bei Patienten mit Myokardinfarkt wurden 942 Patienten, 742 Männer, gleich 78,8% und 200 Frauen, gleich 21,2%, mit mindestens einem gesicherten Herzinfarkt aus dem vorbeschriebenen Gesamtkollektiv ausgewählt. Um den mehrfach beschriebenen Einfluss atherosklerotischer Erkrankungen anderer anatomischer Regionen auf die gemessenen D-Dimer-Werte auszuschließen, wurden Patienten, die neben einem manifesten Herzinfarkt eine, mit den im Folgenden beschriebenen Untersuchungsmethoden fassbare pAVK, eine CVK, ein Aortenaneurysma oder Kombinationen dieser Krankheitsbilder aufwiesen, nicht in das zu untersuchende Kollektiv aufgenommen. Koronarsklerose fand sich bei den meisten Infarktpatienten, war aber keine Voraussetzung für die Berücksichtigung in der nachfolgenden Auswertung. Ein Teil der untersuchten Patienten hatte den Infarkt ohne nachweisbare Koronarsklerose erlitten. Das Durchschnittsalter der Männer in dieser Gruppe lag mit 49,0 Jahren ( $SD\pm 9,8$ ) etwa sieben Jahre unter dem der Frauen mit 56,4 Jahren ( $SD\pm 8,9$ ). Eine vergleichbare Situation fand sich bei der Betrachtung der Altersstrukturen zum Zeitpunkt des ersten Infarktes. Der durchschnittliche männliche Patient war hier mit 48,9 Jahren ( $SD\pm 9,6$ ) ebenfalls etwa sieben Jahre jünger als die weibliche Patientin, bei der sich der Erstinfarkt mit 55,6 Jahren ( $SD\pm 9,2$ ) manifestierte.

### 3.1.3 Teilkollektive

#### 3.1.3.1 Patienten mit KHK ohne Myokardinfarkt und ohne sonstige atherosklerotische Begleiterkrankungen (Tabelle 3)

In diesem Teilkollektiv wurden 81 Patienten, bestehend aus 59 Männern, entsprechend 72,8%, und 22 Frauen, 27,2%, zusammengefasst, bei welchen sich eine KHK



nachweisen ließ, ohne dass diese Gefäßerkrankung bisher zu einer Infarzierung geführt hatte. Atherosklerose einer anderen Gefäßregion, im Sinne einer paVK oder einer CVK, konnte bei diesen Patienten ausgeschlossen werden.

#### 3.1.3.2 Patienten mit KHK und/oder Myokardinfarkt und paVK (Tabelle 4)

Die Patienten dieser Gruppe wurden nach dem Vorliegen einer paVK zusammengefasst, wobei auch atherosklerotische Begleiterkrankungen im Sinne einer CVK, einer koronaren Herzkrankheit mit und ohne Myokardinfarkt, aber auch Myokardinfarkt ohne nachweisbare Koronarsklerose vorhanden sein durften. Insgesamt konnten 282 Patienten unter diesem Punkt zusammengeschlossen werden, 217 Männer, gleich 77,0% und 65 Frauen, entsprechend 23,0%.

#### 3.1.3.3 Patienten mit KHK und/oder Myokardinfarkt und CVK (Tabelle 5)

Die Patienten dieser Gruppe wurden primär vom Standpunkt einer CVK betrachtet, bestehende Begleiterkrankungen umfassen natürlich die KHK mit und ohne Infarkt sowie Myokardinfarkt ohne KHK. Ein Teil der hier behandelten Patienten, nämlich die 56 Patienten, welche sowohl eine CVK, als auch eine paVK aufwiesen, deckt sich mit der entsprechenden Patientengruppe des Punktes 3.1.3.3. Da die Gewichtung in dieser Gruppe auf „cerebrovaskuläre Erkrankung“ liegt, schließt eine umfassende Darstellung die Patienten mit der vorgenannten Krankheitskombination auch an dieser Stelle mit ein. Insgesamt waren 109 Patienten betroffen, 69 Männer und 40 Frauen, also eine prozentuale Verteilung von 63,3% gegen 36,7%.

#### 3.1.3.4 Patienten mit KHK und/oder Myokardinfarkt und Aortenaneurysma (Tabelle 6)

Die Gruppe der Patienten mit KHK und/oder Myokardinfarkt und Aortenaneurysma bildet mit 24 Patienten, 23 Männern und einer Frau, die kleinste Untergruppe. Die Auffälligkeiten der Aneurysmapatienten machen es jedoch erforderlich, diese Patienten als gesonderte Gruppe zumindest zu erwähnen, da gerade eine, mit einem Aneurysma verbundene Gefäßerkrankung mit einer außergewöhnlichen Erhöhung der D-Dimere verbunden zu sein scheint. Sowohl bei Männern als auch bei Frauen fanden sich D-Dimer-Werte, die etwa das Doppelte des Grenzwertes betrug, die entsprechenden

Zahlenangaben sind Tabelle 6 zu entnehmen. Die übrigen klinischen und Laborwerte lagen weitestgehend innerhalb des durch die anderen Gruppen gesteckten Rahmens.

#### 3.1.4 Kontrollkollektiv ohne KHK und ohne Myokardinfarkt (Tabelle 7)

Im Kontrollkollektiv wurden 461 Probanden, 325 Männer, das entspricht einem Anteil von 70,5%, mit einem Durchschnittsalter von 51,2 Jahren ( $SD\pm 8,3$ ), und 136 Frauen, entsprechend ein Anteil von 29,5%, Durchschnittsalter 54,6 Jahre ( $SD\pm 7,7$ ) zusammengefasst. Sowohl KHK als auch Myokardinfarkt wurden mit den beschriebenen Methoden ausgeschlossen.

### **3.2 Untersuchungstechniken (Invasiv und Nicht-Invasiv)**

Zur Beurteilung des vaskulären Status wurden nachfolgende Untersuchungen bei allen Teilnehmern, Patienten und Kontrollen, durchgeführt:

#### Blutdruckmessung

Die Messung des Blutdruckes erfolgte entsprechend der unblutigen Methode nach Riva-Rocci unter Ruhebedingungen. Bei Werten von 160/90 mmHg oder darüber wurde, auch bei Fehlen einer diesbezüglichen Anamnese, vom Vorliegen einer arteriellen Hypertonie ausgegangen, wenn diese Werte bei drei Messungen in Folge nachweisbar waren. Neben den Patienten, die im Rahmen der studienassoziierten Untersuchung hypertone Blutdruckwerte aufwiesen, wurden auch Patienten mit anamnestisch bekannter Hypertonie und zum Untersuchungszeitpunkt normotonen Blutdruckwerten zur Gruppe der Hypertonie-Patienten gerechnet.

#### Doppler-Sonographie der extrakraniellen hirnversorgenden Gefäße

Die extrakraniellen hirnversorgenden Gefäße der Zervikalregion, namentlich Arteriae carotae communes sowie Arteriae carotae internae et externae, wurden per farbkodierter „continuous-wave“ Doppler-Sonographie (cw-Doppler) mit einer Frequenz von 7,5 Mhz untersucht. Von einer hämodynamisch relevanten atherosklerotischen Veränderung musste bei einem Stenosegrad von mehr als 50% des Gefäßdurchmessers ausgegangen werden. Den Nachweis von Plaques in den Gefäßwänden ohne signifikante Stenose betrachtete man als Frühstadium einer

Atherosklerose der arteriellen Halsgefäße, Intimaverdickungen von weniger als 1 mm hingegen wurde kein pathologischer Wert bemessen (Widder et. al., 1991; Kriessmann et. al., 1990).

#### Sonographische Darstellung der Pars abdominalis der Aorta

Die sonographische Darstellung der Pars abdominalis der Aorta erfolgte mittels 3,5 MHz-Technik. Der Befund eines Aortenaneurysmas wurde, mit oder ohne Thrombosierung, bei einem Gefäßdurchmesser von mehr als 30 mm erhoben und, ebenso wie Plaquebildung in der Aortenwand, als Manifestationen einer Atherosklerose gewertet (Lüning et. al., 1989).

#### Oszillographie der arteriellen Gefäße der unteren Extremitäten

Die großen arteriellen Gefäße der unteren Extremität wurden per Oszillographie sowohl unter Ruhe-, wie auch unter Belastungsbedingungen beurteilt. Ein pathologischer Befund wurde im Falle des Ruheoszillogrammes bei einer einseitigen, nach distal fortgesetzten Verkleinerung der Oszillationen um mehr als 30% mit oder ohne klinische Symptomatik im Sinne einer Claudicatio erhoben. Zur Abklärung einer belastungsabhängigen Durchblutungsstörung der unteren Extremität erfolgte nach Routinebelastung, 40-mal Zehenstand und 20 Kniebeugen, die Durchführung eines Oszillogrammes. Als pathologisch wurde eine eindeutige Seitendifferenz, das völlige Verschwinden der Oszillationen oder eine Reduktion von mindestens 50% über mehr als 30 Sekunden, ein- oder auch beidseitig, betrachtet. Bei einem pathologischen Belastungsozillogramm ohne Claudicatio musste von einem frühen Stadium der paVK ausgegangen werden (Schoop et. al., 1988).

#### Belastungs-Elektrokardiogramm (EKG) durch Fahrrad-Ergometrie

Zur Einschätzung des Koronarstatus erfolgte zunächst bei jedem Teilnehmer die Durchführung eines Belastungs-EKGs durch Fahrrad-Ergometrie. Die Beurteilung des Belastungs-EKGs folgte den Bewertungskriterien von Schamroth und Kaltenbach (Schamroth et al., 1988; Kaltenbach et al., 1980). Als wichtigste, auf eine belastungsabhängige Koronarinsuffizienz hindeutende, pathologische Befunde wurden definiert: ST-Strecken-Veränderungen, im Sinne von horizontalen oder descendierenden ST-Strecken-Senkungen von mindestens 0,1 mV in den Extremitätenableitungen bzw. mindestens 0,2 mV in den Brustwandableitungen sowie ST-Strecken-Elevationen von mindestens 0,1 mV, jeweils gegenüber den

Ausgangsbefunden unter Ruhebedingungen. Wichtigste Abbruchkriterien waren, ebenfalls in Anlehnung an die vorgenannten Autoren: vorbeschriebene ST-Strecken-Veränderungen, Angina-pectoris, Überleitungsstörungen, Vorhofflimmern bzw. -flattern, polytope Extrasystolen oder ventrikuläre Tachykardien, inadäquater Blutdruckanstieg über 250 mmHg systolisch bzw. 120 mmHg diastolisch oder hypotone Reaktion auf Belastung. Bei den Kontrollen wurde zur hinreichenden Beurteilbarkeit 80% der altersbezogenen maximalen Herzfrequenz von 220/min abzüglich Lebensalter gefordert.

### Koronarangiographie

Die Koronarangiographie wurde in Untersuchungstechnik nach Judkins mit femoralem oder nach Sones mit brachialem Zugang durchgeführt. Untersucht wurden der Hauptstamm der linken Koronararterie, der Ramus interventricularis anterior (RIVA), der Ramus circumflexus (RCX) sowie die Arteria coronaria dextra (ACD) einschließlich der jeweils zugehörigen, hämodynamisch relevanten Nebenäste. Von einer Koronararteriosklerose wurde ausgegangen, wenn eine Reduktion des Durchmessers von mindestens 50% an mindestens einem Punkt festgestellt werden konnte. Die Bezeichnung des Ausmaßes der koronaren Herzkrankheit folgt der gängigen Nomenklatur von 1-GE über 2-GE bis 3-GE (Lichtlen et. al., 1990).

### Echokardiographie

Die Bestimmung der linksventrikulären EF erfolgte mittels zweidimensionaler Echokardiographie (5 MHz). Die Planimetrie des linken Ventrikels in der apikalen Vierkammerebene endsystolisch sowie enddiastolisch erlaubt die Bestimmung der entsprechenden Volumina sowie der hieraus resultierenden EF (Köhler et al., 1992).

## **3.3 Laborchemische Nachweismethoden**

### 3.3.1 Blutentnahme

Die Abnahme der Blutproben erfolgte unter Nüchtern-Bedingungen nach mindestens zwölfstündigem Fasten. Um den Einfluss von Lipidsenkern auszuschalten, erfolgten die Blutabnahmen nach einer Karenz von 24 Stunden. Zur Plasmagewinnung wurden die hierfür vorgesehenen Blutproben mit 3,13% Natrium-Citrat-Lösung im Verhältnis

1:10 gemischt und anschließend 15 Minuten bei 2500 x g zentrifugiert. Serum wurde aus Vollblut nach Eintritt der Gerinnung durch zehnmütiges Zentrifugieren bei 3000 x g gewonnen. Unmittelbar nach Aliquotierung erfolgte das Einfrieren der so vorbehandelten Proben bei -70°C. Die weiteren Analysen wurden innerhalb von drei Monaten nach dem Einfrieren vorgenommen.

### 3.3.2 Methoden

#### 3.3.2.1 Nachweismethoden

Zur Bestimmung der Serumkonzentrationen von Glucose, Cholesterin und Triglyceriden wurde ein Autoanalyser (Roche/Hitachi) eingesetzt. Cholesterin und Triglyceride wurden enzymatisch bestimmt.

##### Cholesterinbestimmung:

Beim Cholesterin wurde die Technik von Roeschlau und Allain angewendet (Allain et al., 1974). Von den primär vorhandenen Cholesterinestern werden in einer Vorbereitungsreaktion die Fettsäuren von der Cholesterinesterase abgespalten, das freie Cholesterin wird im nächsten Schritt durch die Cholesterinoxidase zu Cholestenon und Wasserstoffperoxid ( $H_2O_2$ ) oxidiert. In der anschließenden Indikatorreaktion wird das entstehende  $H_2O_2$  mit Aminophenazon und Phenol zur Reaktion gebracht, es entsteht der rote Farbstoff Benzochinonimin. Da der entstehende Farbstoff zur ursprünglich vorhandenen Menge  $H_2O_2$  proportional ist, kann so auf Grund der photometrisch gemessenen Extinktion des Benzochinonimin die  $H_2O_2$ -Konzentration ermittelt werden.

##### Glucose:

Die Bestimmung der Glucose erfolgte durch die Glucose-Dehydrogenase-Methode. Glucose wird durch die Glucose-Dehydrogenase oxidiert, es entsteht Gluconolacton. Durch den bei diesem Vorgang freiwerdenden Wasserstoff wird NAD zu  $NADH + H^+$  reduziert.  $NADH + H^+$  wird photometrisch quantifiziert.

##### Triglyceridbestimmung:

Die Triglyceridbestimmung erfolgte nach der von Wahlefeld beschriebenen Methode (Wahlefeld et al., 1974), bei der in einer Vorbereitungsreaktion die Triglyceride durch

Lipoproteinlipase in Glycerin und freie Fettsäuren gespalten werden. Im nächsten Schritt wird Glycerin zusammen mit Adenosintriphosphat (ATP) unter der katalytischen Wirkung der Glycerokinase in Glycerin-3-phosphat und Adenosindiphosphat (ADP) umgewandelt. Das entstandene Glycerin-3-phosphat wird im letzten Schritt durch Glycerinphosphatoxidase in Dihydroxyacetonphosphat und  $H_2O_2$  gespalten. Die Indikatorreaktion erfolgt nach der, bei der Cholesterinbestimmung beschriebenen  $H_2O_2$ -Quantifizierung.

Bestimmung der Serum-Lipoproteine:

Die HDL-Fraktion wurde nach der Präzipitationsmethode mit Polyethylenglycol (PEG),  $\alpha$ -Cyclodextrinsulfat und Dextransulfat ermittelt, die auf dem Prinzip beruht, dass VLDL, LDL und Chylomikronen in Anwesenheit von Magnesiumionen mit  $\alpha$ -Cyclodextrin-Sulfat und Dextransulfat wasserlösliche Komplexe bilden, an denen die Polyethylenglycol-modifizierten Enzyme PEG-Cholesterinesterase und PEG-Cholesterinoxidase kaum katalytische Aktivität entwickeln können. Als Reaktionspartner bleibt somit hauptsächlich das HDL-Cholesterin, die weiteren Reaktionsschritte verlaufen in Analogie zur oben beschriebenen Gesamt-Cholesterinbestimmung (Boehringer Mannheim).

Die Apo A-1 tragende HDL-Fraktion wurde per Elektro-immundiffusions-Essay (Sebia) von der Apo A-2 tragenden abgetrennt und gemessen.

Zur Ermittlung des LDL-Cholesterin-Anteiles wurde die Friedewald-Formel herangezogen:  $[LDL\text{-Cholesterin} = \text{Gesamtcholesterin} - (\text{HDL-Cholesterin} + \text{Triglyceride} / 5) \text{ (mg/dl)}]$ .

Fibrinogenbestimmung:

Bei der Fibrinogenbestimmung fand die Methode nach Clauss Anwendung. Citratblut wird hierbei mit Thrombin im Überschuss vermischt, nach Zugabe von Calciumionen die Zeit bis zum Eintritt der Gerinnung gemessen und anhand von Eichkurven der Fibrinogengehalt bestimmt (Multifibren, Behringwerke Marburg, Germany).

Bestimmung von D-Dimeren, C-reaktivem Protein (CRP) und Prothrombinfragment

F 1+2:

D-Dimere, CRP und Prothrombinfragment F 1+2 wurden per Enzym-Immunoassay nach dem Sandwichprinzip bestimmt. In einer ersten Reaktion wird hierbei die in der Serum-Probe (im Falle von D-Dimeren und Prothrombinfragment F 1+2 Plasma-Probe)

enthaltene, zu bestimmende Substanz von, auf einem Trägermedium befestigten, spezifischen Antikörpern gebunden. Nach dem Auswaschen ungebundener Serumbestandteile wird ein zweiter, mit Peroxidase (POD) konjugierter Antikörper zu den vorhandenen Antigen-Antikörper-Komplexen gegeben, welcher an eine andere antigene Determinante der nachzuweisenden Substanz bindet. Nach Auswaschen der nicht-gebundenen POD-konjugierten Antikörper kann nach Zugabe von  $H_2O_2$  und einem Chromogen die gebundene POD-Aktivität photometrisch bestimmt werden. Im Falle der D-Dimere wurden mit  $F(ab)_2$ -Anti-D-Dimer-Antikörper-beschichtete Mikrotitrationsstreifen und Anti-FDP-D-Peroxidase-Antikörper verwendet. Als Chromogen kam o-Phenylendiamin zum Einsatz (Asserachrom D-Dimer, Boehringer Mannheim). Beim Prothrombinfragment F 1+2 kamen Anti-Human-F1+2-Kaninchen-Antikörper sowie POD-konjugierte Kaninchen-Anti-Human-Prothrombin-Antikörper sowie als Chromogen ebenfalls o-Phenylendiamin zur Anwendung (Enzygnost F 1+2 micro, Behringwerke Marburg). CRP wurde mit Anti-Human-CRP-Kaninchen-Antikörper, POD-konjugierten Anti-Human-CRP-Antikörper und Tetrametyl-benzidin als Chromogen nachgewiesen (Eurogenetics).

Bestimmung des Plasminogens und des Plasminogen-Aktivator-Inhibitors (PAI):

Plasminogen wurde mit einem chromogenen Test bestimmt. Nach der Komplexbildung mit Streptokinase hydrolysiert der entstandene Streptokinase-Plasmin-Komplex ein dem Testansatz zugegebenes chromogenes Substrat (D-Norvalyl-Cyclohexylalanyl-lysyl-p-nitroanilid). Die Extinktionszunahme des gebildeten Farbstoffes ist der im Ansatz enthaltenen Plasminogenaktivität direkt proportional (Berichrom Plasminogen, Behringwerke Marburg; Messung mit Cobas Bio/Roche).

Zur PAI-Messung wurde der in den Proben enthaltene PAI zunächst mit einer definierten Menge Urokinase inaktiviert. Die bei dieser Reaktion nicht verbrauchte Urokinase wird im nächsten Schritt zur Umwandlung von Plasminogen in Plasmin eingesetzt. Die Menge des entstandenen Plasmins wird, wie bei der Plasminogenbestimmung, über die Spaltung des chromogenen Plasminsubstrates D-Norvalyl-cyclohexylalanyl-lysyl-p-nitroanilid bestimmt (Berichrom PAI, Behringwerke Marburg; Messung mit Behring Chromotimer).

### **3.4 Statistische Methoden**

Es erfolgte eine explorative Analyse der Daten mit dem Statistik-Paket SPSS 10.0 für WINDOWS (Microsoft). Zur Deskription wurden bei diskreten Variablen die prozentualen Häufigkeiten, bei stetigen Variablen Mittelwert und Standardabweichung angegeben. Bei Variablen, die nicht der Normalverteilung folgen, wurden Median und Spannbreite angegeben. Vergleiche zwischen Subgruppen wurden bei diskreten Variablen mit dem Chi-Quadrat-Test durchgeführt. Bei stetigen Variablen kamen ausschließlich parametrische Tests zum Einsatz, gegebenenfalls nach Transformation (Logarithmierung), um eine bessere Annäherung an die Normalverteilung zu erreichen. Vergleiche wurden mit dem t-Test geprüft, zur Korrelationsanalyse wurde der Pearson Korrelationskoeffizient benutzt. Zur Adjustierung insbesondere des Alters wurden Partialkorrelationen berechnet. Bei allen statistischen Tests wurde das Signifikanzniveau auf 0,05 für die zweiseitige Fragestellung festgesetzt. Die multiple Testsituation wurde dabei nicht berücksichtigt.



## **IV. Ergebnisse**

### **4.1 Charakteristika der Patienten**

#### **4.1.1 Gesamtkollektiv von Patienten mit KHK und/oder Myokardinfarkt (Tabelle 1)**

##### **Kardiovaskuläre Pathomorphologie, assoziierte atherosklerotische Krankheiten**

Bezogen auf die isoliert betrachteten Krankheitsbilder zeigte sich bei den 1387 Patienten des Gesamtkollektives folgende Verteilung: eine KHK ohne Infarkt fand sich bei 124 Patienten, entsprechend 9,0% der Gesamtteilnehmer, davon 91 Männer und 33 Frauen. KHK mit Myokardinfarkt zeigten 1196 Patienten (86,2%), verteilt auf 934 Männer und 262 Frauen. Bei einer kleinen Gruppe von 52 Männern und 15 Frauen, insgesamt 67 Patienten (4,8%), konnte ein Myokardinfarkt ohne angiographisch erkennbare Koronarsklerose gesichert werden. Die Altersstruktur der Herzinfarktpatienten lässt erkennen, dass sich der Erstinfarkt bei Männern mit 49,9 Jahren ( $SD\pm 9,6$ ) im Mittel sechs Jahre früher als bei Frauen, die im Alter von durchschnittlich 56,0 Jahren ( $SD\pm 9,2$ ) von einer myokardialen Ischämie betroffen sind, manifestiert. Dieser Trend ist auch bei isolierter Betrachtung der Herzinfarktpatienten erkennbar.

Bei der Beurteilung der KHK nach Anzahl der betroffenen Gefäße fand sich eine 1-GE bei 552 Patienten (39,8%), davon 424 männlich und 128 weiblich, eine 2-GE bei 418 Patienten (30,2%), 327 männlichen und 91 weiblichen, sowie eine 3-GE bei 350 Patienten (25,3%), 274 Männern und 76 Frauen.

Die EF schließlich betrug bei Männern gemittelte 60,7% ( $SD\pm 12,6$ ) und bei Frauen 64,2% ( $SD\pm 13,2$ ), die normale EF wurde mit 66,0% ( $SD\pm 6$ ) angenommen.

Die Untersuchung anderer Gefäßregionen erbrachte 232 Patienten (16,7%), die an einer paVK leiden, verteilt auf 186 Männer und 46 Frauen. Eine CVK wiesen 34 Männer und 21 Frauen auf, insgesamt 55 Patienten (4,0%). Bei 42 Männern und 20 Frauen, also 62 Teilnehmern (4,4%) konnte sowohl eine paVK als auch eine CVK festgestellt werden.

**Tabelle 1**

Parameter	Männer	Frauen	Total
Anzahl <sup>1</sup>	1077 (77,6%)	310 (22,4%)	1387 (100%)
Patientenalter (Jahre) <sup>3</sup>	50,4 ± 9,9	57,2 ± 9,2	
Erstinfarktalter (Jahre) <sup>3</sup>	49,9 ± 9,6	56,0 ± 9,2	
KHK o. Infarkt <sup>1/2</sup> :	91 (6,6% / 8,4%)	33 (2,4% / 10,6%)	124 (9,0%)
KHK m. Infarkt <sup>1/2</sup> :	934 (67,3% / 86,7%)	262 (18,9% / 84,5%)	1196 (86,2%)
Infarkt o. KHK <sup>1/2</sup> :	52 (3,7% / 4,8%)	15 (1,1% / 4,8%)	67 (4,8%)
KHK (mit/ohne Infarkt) <sup>1/2</sup>			
1-GE	424 (30,6% / 39,4%)	128 (9,2% / 41,3%)	552 (39,8%)
2-GE	327 (23,6% / 30,4%)	91 (6,6% / 29,4%)	418 (30,2%)
3-GE	274 (19,8% / 25,4%)	76 (5,5% / 24,5%)	350 (25,3%)
paVK / CVK <sup>1/2</sup> :			
- keine paVK/keine CVK	815 (58,8% / 75,7%)	223 (16,1% / 71,9%)	1038 (74,9%)
- paVK	186 (13,4% / 17,3%)	46 (3,3% / 14,8%)	232 (16,7%)
- CVK	34 (2,5% / 3,2%)	21 (1,5% / 6,8%)	55 (4,0%)
- paVK + CVK	42 (3,0% / 3,9%)	20 (1,4% / 6,5%)	62 (4,4%)
BMI (kg/m <sup>2</sup> ) <sup>3</sup>	26,9 ± 3,1	26,9 ± 3,8	
Diabetes mellitus <sup>1/2</sup>	115 (8,3% / 10,7%)	72 (5,2% / 23,2%)	187 (13,5%)
Arterielle Hypertonie <sup>1/2</sup>	526 (37,9% / 48,8%)	195 (14,0% / 62,9%)	721 (51,9%)
RR syst. (mmHg) <sup>3</sup>	127,0 ± 15,9	133,8 ± 19,3	
RR diast. (mmHg) <sup>3</sup>	80,9 ± 8,2	81,3 ± 9,6	
Nikotinkonsum <sup>1/2</sup> :			
- Nichtraucher	110 (7,9% / 10,2%)	132 (9,5% / 42,6%)	242 (17,4%)
- Exraucher	266 (19,2% / 24,7%)	36 (2,6% / 11,6%)	302 (21,8%)
- Raucher	700 (50,5% / 65,1%)	142 (10,2% / 45,8%)	842 (60,7%)
Ges-Cholesterin (mg/dl) <sup>3</sup>	228,3 ± 44,5	239,5 ± 42,6	
HDL-Cholesterin (mg/dl) <sup>3</sup>	36,6 ± 9,2	43,3 ± 12,0	
LDL-Cholesterin (mg/dl) <sup>3</sup>	162,7 ± 39,2	170,4 ± 38,7	
Triglyceride (mg/dl) <sup>4</sup>	123,0 (37,0–862,0)	115,0 (42,0–485,0)	
Lp(a) (mg/dl) <sup>4</sup>	11,0 (0–215,0)	14,0 (0–144,0)	
Apo AI (mg/dl) <sup>3</sup>	114,8 ± 18,8	126,6 ± 20,8	
Apo AII (mg/dl) <sup>3</sup>	32,2 ± 6,6	31,4 ± 5,6	
Apo B (mg/dl) <sup>3</sup>	92,0 ± 20,1	92,4 ± 18,1	
Fibrinogen (mg/dl) <sup>3</sup>	308,4 ± 72,0	326,9 ± 68,3	
F 1+2 (nmol/l) <sup>4</sup>	0,9 (0-10)	1,1 (0-10)	
PAI (U/ml) <sup>4</sup>	2,5 (0-26)	2,7 (0-13)	
Plasminogen (%) <sup>3</sup>	96,5 ± 19,3	99,7 ± 15,9	
CRP (mg/dl) <sup>4</sup>	0,3 (0-11)	0,3 (0-17)	
D-Dimer (ng/ml) <sup>4</sup>	358,0 (55,0–1540,0)	474,4 (140,0–1540,0)	
EF (%) <sup>3</sup>	60,7 ± 12,6	64,2 ± 13,2	
Medikamente <sup>1/2</sup> :			
- keine Medikamente	35 (2,5% / 3,2%)	9 (0,6% / 2,9%)	44 (3,1%)
- Lipidsenker	7 (0,5% / 0,6%)	3 (0,2% / 1,0%)	10 (0,7%)
- ASS	813 (58,6% / 75,5%)	227 (16,4% / 73,2%)	1040 (75,0%)
- Lipidsenker+ ASS	222 (16,0% / 20,6%)	71 (5,1% / 22,9%)	293 (21,1%)

In Tabelle 1 ist das Gesamtkollektiv von Patienten mit KHK und/oder Myokardinfarkt dargestellt.

<sup>1</sup>Prozentangaben bezogen auf das in Tabelle 1 beschriebene Kollektiv

<sup>2</sup>Prozentangaben bezogen auf das Geschlecht des in Tabelle 1 beschriebenen Kollektives

<sup>3</sup>Angabe von arithmetischem Mittelwert und Standardabweichung

<sup>4</sup>Angabe von Median und Spannweite

## Risikofaktoren

Die Berechnung des body-mass-index (BMI) ergab bei den Männern mit  $26,9 \text{ kg/m}^2$  ( $SD \pm 3,1$ ) und den Frauen mit  $26,9 \text{ kg/m}^2$  ( $SD \pm 3,8$ ), bei einer BMI-Norm von 20-25  $\text{kg/m}^2$  für Männer und 19-24  $\text{kg/m}^2$  für Frauen (Hahn et. al., 1998) erhöhte Durchschnittswerte für beide Geschlechter.

Manifester Diabetes mellitus war, bei einer Gesamtanzahl von 187 Erkrankten (13,5%), bei 115 Männer und 72 Frauen bekannt. Ausgehend von einer Prävalenz von ca. 5% in der Gesamtbevölkerung (Herold et. al., 2005), fand sich ein hoher Anteil von Diabetikern bei den untersuchten kardiovaskulär Erkrankten. Ebenfalls bemerkenswert die Geschlechtsverteilung, unter den männlichen Patienten finden sich 10,7% Diabetiker, bei den weiblichen 23,2%.

Arterielle Hypertonie konnte, anamnestisch oder im Zuge der studienbezogenen Untersuchungen, bei 721 Patienten als gesichert angenommen werden, der prozentuale Anteil der Hypertoniker liegt also bei 51,9%. Bei einer Prävalenz von ca. 25% der Gesamtbevölkerung in dieser Altersgruppe (Herold et al., 2005) deutet sich bereits hier, wie beim Diabetes mellitus, der mehrfach beschriebene Zusammenhang der koronaren Herzerkrankung mit dieser Erkrankung an. Die Trennung dieser Gruppe nach Geschlecht ergab 526 männliche, entsprechend 48,8% der männlichen Patienten, sowie 195 weibliche Hypertonie-Patienten, entsprechend 62,9% der weiblichen Patienten.

Der Nikotinkonsum wurde in drei Kategorien erfasst, Nichtraucher, Exraucher und aktuelle Raucher, wobei die Majorität der kardiovaskulär Erkrankten erwartungsgemäß den Rauchern und Ex-Rauchern zuzurechnen ist, auf die Gesamtheit bezogen handelte es sich um 1144 Patienten, ein Prozentsatz von immerhin 82,5%. Des Weiteren zeigte sich auch in diesem Kollektiv der Trend, dass das Rauchen unter den Männern größere Verbreitung gefunden hat, als bei den Frauen. Die Zahlen im Einzelnen: unter 242 Nichtrauchern (17,4%) befanden sich 110 Männer, was bei den männlichen Teilnehmern einem Anteil von lediglich 10,2% entsprach, während sich in der weiblichen Teilnehmergruppe mit 132 Nichtraucherinnen ein geschlechtsbezogener Anteil von 42,6% fand. Das kardiovaskulär gesunde Kontrollkollektiv zeigte bei diesem Punkt mit 38,0% der Männer und 71,3% der Frauen eine Nichtraucherquote von 47,8%. Entsprechend hoch der Anteil der Männer bei den insgesamt 842 Rauchern (60,7%) der Patientengruppe mit 700 aktuellen Nikotinkonsumenten, somit 65,1% der Männer. Die Frauen waren in dieser Gruppe mit 142 Patientinnen, gleich 45,8% der weiblichen Teilnehmer, vertreten. Das Kontrollkollektiv bietet hier 21,6% Raucher bei

den Männern, 13,2% bei den Frauen, insgesamt also nur 19,1% Raucher. Die Gruppe der 302 Exraucher bei den Patienten (21,8%) verteilten sich auf 266 Männer (24,7%) und 36 Frauen (11,6%), Kontrollgruppe Männer 40,4%, Frauen 15,4%.

#### Fettstoffwechsel, Lipoproteine, Apolipoproteine, Gerinnung, Entzündungsparameter

Die Bestimmung des Gesamtcholesterins ergab, ausgehend von derzeit gültigen Empfehlungen von <180 mg/dl für KHK-Patienten (Hahn et al., 1998), sowohl bei den Männern, mit einem Durchschnittswert von 228,3 mg/dl (SD±44,5), als auch bei den Frauen mit 239,5 mg/dl (SD±42,6) überhöhte Werte. Gleiches gilt für LDL mit 162,7 mg/dl (SD±39,2) bei Männern und 170,4 mg/dl (SD±38,7) bei Frauen bei, für KHK-Patienten empfohlenen, Werten von <100 mg/dl. Die Forderung von >35 mg/dl für Männer und >45 mg/dl für Frauen beim HDL wurde von Männer mit 36,6 mg/dl (SD±9,2) und Frauen mit 43,3 mg/dl (SD±12,0) ebenfalls nur unzureichend erfüllt.

Da die Messwerte von Triglyceriden, Lp (a), PAI, Prothrombinfragment F 1+2 und CRP statistisch nicht normalverteilt sind, erfolgt jeweils die Angabe von Median und Spannweite. Die Triglyceride befanden sich hier bei Männern mit 123,0 mg/dl (37,0-862,0) und Frauen mit 115,0 mg/dl (42,0-485,0) überwiegend innerhalb des empfohlenen Bereiches. Lp (a) wurde mit 11,0 mg/dl (0-215,0) für Männer und 14,0 mg/dl (0-144,0) für Frauen gemessen.

Die Quantifizierung von PAI erfolgte in arbiträren Einheiten (U/ml, Herstellerangabe), die Messwerte lagen bei den Männern bei 2,5 U/ml (0-26) und bei den Frauen bei 2,7 U/ml (0-13). Prothrombinfragment F 1+2 bei Männern 0,9 nmol/l (0-10) und 1,1 nmol/l (0-10). Das CRP wurde bei Männern mit 0,3 mg/dl (0-11) und bei Frauen mit 0,3 mg/dl (0-17) noch innerhalb der Norm-Grenzen bestimmt.

Die Bestimmung der Apolipoproteine Apo AI, Apo AII und Apo B erbrachte für das Apo AI 114,8 mg/dl (SD±18,8) bei Männern und 126,6 mg/dl (SD±20,8) bei Frauen, Apo AII 32,2 mg/dl (SD±6,6), und 31,4 mg/dl (SD±5,6), sowie Apo B mit 92,0 mg/dl (SD±20,1), und 92,4 mg/dl (SD±18,1). Die Fibrinogenwerte bewegten sich mit durchschnittlich 308,4 mg/dl (SD±72,0) bei Männern und 326,9 mg/dl (SD±68,3) bei Frauen im oberen Bereich der Norm. Die Plasminogenaktivität befand sich mit 96,5% (SD±19,3) und 99,7% (SD±15,9) innerhalb des Referenzbereiches.

Da es sich bei den D-Dimer-Werten ebenfalls nicht um eine normalverteilte Größe handelt, ist ebenfalls jeweils der Median und die Spannbreite angegeben, bei Männern hier 358,0 ng/ml (55,0-1540,0), bei den Frauen 474,4 ng/ml (140,0-1540,0).

### Medikamente

Die 1387 Patienten konnten nach Medikamenteneinnahme in die folgenden Untergruppen eingeordnet werden: ohne Medikamente kamen lediglich 44 Patienten, das entspricht einer Quote von 3,1% des Gesamtkollektives, 35 Männer und 9 Frauen, aus. Von 10 Patienten, gleich 0,7%, verteilt auf 7 Männer und 3 Frauen, wurde ein Lipidsenker ohne zusätzliche Medikamente eingenommen. Bei 75,0% oder 1040 Patienten war die Medikation mit einem Thrombozytenaggregationshemmer, in diesem Fall Acetylsalicylsäure (ASS), erforderlich, 813 Männer und 227 Frauen waren hiervon betroffen. Die Kombination von Lipidsenker und ASS war bei 293 Patienten (21,1%), 222 Männern und 71 Frauen, Therapie der Wahl.

### 4.1.2 Untersuchungskollektiv - Patienten mit Myokardinfarkt (mit und ohne KHK) ohne sonstige nachweisbare atherosklerotische Erkrankungen (Tabelle 2)

#### Kardiovaskuläre Pathomorphologie

Koronarsklerose als Ursache für das infarzierende Ereignis fand sich bei 882 Patienten der insgesamt 942 Patienten, gleich 93,6%, verteilt auf 695 Männer, ein Anteil von 93,7% der betroffenen Männer und 187 Frauen, ein annähernd gleicher Anteil von 93,5% unter den betroffenen Frauen. Eine kleine Gruppe von 47 Männern, das entspricht den übrigen 6,3% der männlichen Patienten und 13 Frauen, gleich 6,5%, insgesamt also 60 Patienten oder 6,4% aller Patienten dieses Kollektives, hatten den Infarkt erlitten, ohne dass in der anschließenden Koronarangiographie eine stenosierende Erkrankung der Koronarien nachgewiesen werden konnte. Die Unterteilung der Patienten mit nachgewiesener Koronarsklerose nach Anzahl befallener Gefäße ergab folgendes Bild: auf koronare 1-GE entfielen 411 Patienten, gleich 43,6%, auf 2-GE 278 Patienten, gleich 29,5% und auf 3-GE 193 Patienten, entsprechend 20,5%. Eine Differenzierung nach Geschlecht ergab nur geringe Unterschiede hinsichtlich prozentualer Verteilung: 1-GE zeigten 321 Männer und 90 Frauen, ein Anteil von 43,3% unter den männlichen und 45,0% unter den weiblichen Patienten. 2-GE boten 224 Männer und 54 Frauen, somit leiden 30,2% der männlichen und 27,0% der weiblichen Teilnehmer an dieser Form der koronaren Herzkrankheit.

**Tabelle 2**

Parameter	Männer	Frauen	Total
Anzahl <sup>1</sup>	742 (78,8%)	200 (21,2%)	942 (100,0%)
Patientenalter (Jahre) <sup>3</sup>	49,0 ± 9,8	56,4 ± 8,9	
Erstinfarktalter (Jahre) <sup>3</sup>	48,9 ± 9,6	55,6 ± 9,2	
Infarkt o. KHK <sup>1/2</sup> :	47 (5,0% / 6,3%)	13 (1,4% / 6,5%)	60 (6,4%)
Infarkt m. KHK <sup>1/2</sup> :	695 (73,8% / 93,7%)	187 (19,9% / 93,5%)	882 (93,6%)
1-GE	321 (34,1% / 43,3%)	90 (9,6% / 45,0%)	411 (43,6%)
2-GE	224 (23,8% / 30,2%)	54 (5,7% / 27,0%)	278 (29,5%)
3-GE	150 (15,9% / 20,2%)	43 (4,6% / 21,5%)	193 (20,5%)
Gesamt:	742 (78,8% / 100%)	200 (21,2% / 100,0%)	942 (100,0%)
BMI (kg/m <sup>2</sup> ) <sup>3</sup>	27,0 ± 3,0	27,2 ± 4,1	
Diabetes mellitus <sup>1/2</sup>	65 (6,9% / 8,8%)	45 (4,8% / 22,5%)	110 (11,7%)
Arterielle Hypertonie <sup>1/2</sup>	346 (36,7% / 46,7%)	118 (12,6% / 59,0%)	464 (49,3%)
RR syst. (mmHg) <sup>3</sup>	125,8 ± 15,2	131,6 ± 18,7	
RR diast. (mmHg) <sup>3</sup>	80,8 ± 8,1	80,8 ± 9,1	
Nikotinkonsum <sup>1/2</sup> :			
- Nichtraucher	86 (9,1% / 11,6%)	92 (9,8% / 46,0%)	178 (18,9%)
- Exraucher	179 (19,0% / 24,2%)	18 (1,9% / 9,0%)	197 (20,9%)
- Raucher	476 (50,6% / 64,2%)	90 (9,6% / 45,0%)	566 (60,1%)
Ges-Cholesterin (mg/dl) <sup>3</sup>	228,8 ± 45,0	235,6 ± 43,1	
HDL-Cholesterin (mg/dl) <sup>3</sup>	36,6 ± 9,0	43,7 ± 12,4	
LDL-Cholesterin (mg/dl) <sup>3</sup>	163,7 ± 39,8	165,9 ± 38,9	
Triglyceride (mg/dl) <sup>4</sup>	122,0 (37,0-862,0)	112,0 (49,0 - 485,0)	
Lp(a) (mg/dl) <sup>4</sup>	11,0 (0-215,0)	13,0 (0-144,0)	
Apo AI (mg/dl) <sup>3</sup>	114,7 ± 18,7	128,1 ± 21,0	
Apo AII (mg/dl) <sup>3</sup>	32,3 ± 6,5	31,6 ± 5,9	
Apo B (mg/dl) <sup>3</sup>	91,9 ± 20,0	90,6 ± 17,8	
Fibrinogen (mg/dl) <sup>3</sup>	303,8 ± 71,1	323,5 ± 63,7	
F 1+2 (nmol/l) <sup>4</sup>	0,9 (0-10)	1,0 (0-25)	
PAI (U/ml) <sup>4</sup>	2,5 (0-18)	2,7 (0-13)	
Plasminogen (%) <sup>3</sup>	96,0 ± 19,8	98,9 ± 17,4	
CRP (mg/dl) <sup>4</sup>	0,3 (0-5)	0,3 (0-12)	
D-Dimer (ng/ml) <sup>4</sup>	335,7 (55,0-1524,0)	440,0 (140,0-1540,0)	
EF (%) <sup>3</sup>	60,9 ± 12,0	63,3 ± 13,6	
Medikamente <sup>1/2</sup> :			
- keine Medikamente	24 (2,5% / 3,2%)	7 (0,7% / 3,5%)	31 (3,3%)
- Lipidsenker	4 (0,4% / 0,5%)	1 (0,1% / 0,5%)	5 (0,5%)
- ASS	559 (59,3% / 75,3%)	147 (15,6% / 73,5%)	706 (74,9%)
- Lipidsenker + ASS	155 (16,5% / 20,9%)	45 (4,8% / 22,5%)	200 (21,2%)

**Tabelle 2 zeigt das untersuchte Kollektiv: Patienten mit Myokardinfarkt (mit und ohne KHK) ohne sonstige nachweisbare atherosklerotische Erkrankungen**

<sup>1</sup>Prozentangaben bezogen auf das in Tabelle 2 beschriebene Kollektiv

<sup>2</sup>Prozentangaben bezogen auf das Geschlecht des in Tabelle 2 beschriebenen Kollektivs

<sup>3</sup>Angabe von arithmetischem Mittelwert und Standardabweichung

<sup>4</sup>Angabe von Median und Spannweite

Eine 3-GE schließlich konnte bei 150 Männern oder 20,2% aller Männer und 43 Frauen oder 21,5% aller Frauen diagnostiziert werden.

Die EF erreichte bei Männern im Mittel 60,9% (SD±12,0), bei Frauen 63,3% (SD±13,6),

### Risikofaktoren

Die Erstellung des BMI ergab bei den Männern mit gemittelten 27,0 kg/m<sup>2</sup> (SD±3,0) bei empfohlenen 20-25 kg/m<sup>2</sup> erhöhte Werte, deutlicher noch das Ausmaß der Erhöhung bei den Frauen mit einem errechneten Durchschnittswert von 27,2 kg/m<sup>2</sup> (SD±4,1) bei empfohlenen 19-24 kg/m<sup>2</sup>.

Auch bei isolierter Betrachtung der Infarktpatienten bestätigte sich die bereits erwähnte Häufung hinsichtlich des Diabetes mellitus in dieser Krankheitsentität. Mit 110 Patienten oder 11,7% lag der Wert deutlich über dem Auftreten dieser Erkrankung in der Gesamtbevölkerung von 5% (Herold et. al., 2005), als Vergleichswert seien hier die 2,8% Diabetiker der Kontrollgruppe angeführt. Auch die Geschlechtsverteilung folgt dem, im Punkt 4.1.1 angesprochenen, mit 45 Patientinnen oder 22,5% der weiblichen Mitglieder dieser Gruppe ist der Diabetes unter den Frauen auffallend häufiger anzutreffen als bei den Männern mit 65 Patienten oder 8,8% der männlichen Herzinfarktpatienten.

Bei fast der Hälfte der Patienten, nämlich 49,3% oder 464 Patienten, ließ sich eine arterielle Hypertonie feststellen. Das hier untersuchte Infarkt Kollektiv enthält gegenüber der Gesamtbevölkerung also fast die doppelte Anzahl von Hypertonikern, ausgehend von einer Hypertonie-Prävalenz von ca. 25% in der Bevölkerung (Herold et. al., 2005), die Kontrollgruppe lieferte hier 32,4%. Auch die arterielle Hypertonie war, wie der Diabetes, innerhalb der weiblichen Gruppe mit 59,0% oder 118 Patientinnen häufiger vertreten als innerhalb der männlichen, wo 46,7% oder 346 Patienten diese Erkrankung aufwiesen.

Hinsichtlich der Rauchgewohnheiten ergab sich das erwartete Bild, wie für das Gesamtkollektiv gilt auch für die isolierte Betrachtung der Herzinfarktpatienten, dass die Mehrheit den Rauchern und Ex-Rauchern zugerechnet werden muss, hier immerhin 763 Patienten, entsprechend einem Prozentsatz von 81,0%. So bezeichneten sich, auf ihr Verhalten hinsichtlich des Nikotinkonsums befragt, 566 Teilnehmer oder 60,1% als aktuelle Raucher, bei den kardiovaskulär gesunden Kontrollen gleichen Alters fanden sich hier lediglich 19,1%. Der Anteil von Rauchern unter den Männern liegt mit 64,2% oder 476 Rauchern deutlich über dem Anteil von Raucherinnen. Unter den Frauen fanden sich 45,0% oder 90 Raucherinnen. Dementsprechend gering die Anzahl von Nichtraucher in der Infarktgruppe mit 18,9% oder 178 Nichtrauchern, lediglich 11,6% oder 86 Männer konnten sich dieser Gruppe

zuordnen, aber immerhin 46,0% oder 92 Frauen. Ein erwartungsgemäß hoher Anteil von insgesamt 47,8% Nichtrauchern fand sich hingegen bei den Kontrollen. Als Ex-Raucher bezeichneten sich 197 Patienten oder 20,9%, verteilt auf 179 Männer, gleich 24,2%, und 18 Frauen, gleich 9,0%. Bei den Kontrollen konnten 33,0% der Teilnehmer dieser Gruppe zugeordnet werden.

#### Fettstoffwechsel, Lipoproteine, Apolipoproteine, Gerinnung, Entzündungsparameter

Die Cholesterinwerte bewegten sich mit 228,8 mg/dl (SD±45,0) sowohl bei den Männern, als auch bei den Frauen mit 235,6 mg/dl (SD±43,1) über dem für KHK-Patienten empfohlenen Maximalwert von 180 mg/dl. Der mittlere LDL-Cholesterin-Anteil lag mit 163,7 mg/dl (SD±39,8) für Männer und 165,9 mg/dl (SD±38,9) für Frauen bei beiden Geschlechtern deutlich über der, für kardiovaskulär vorbelastete Patienten, empfohlenen Grenze von höchstens 100 mg/dl. Die Werte des HDL-Cholesterin-Anteils gruppierten sich bei Männern mit 36,6 mg/dl (SD±9,0) und Frauen mit 43,7 mg/dl (SD±12,4) um die untere Grenze des jeweiligen geschlechtsbezogenen Normbereiches.

Die Triglyceride befanden sich mit 122,0 mg/dl (37,0-862,0) für Männer und 112,0 (49,0-485,0) für Frauen mehrheitlich innerhalb des Referenzbereiches. Bei den Lipoproteinen wurde für das Lp (a) bei Männern 11,0 mg/dl (0-215,0) und bei Frauen 13,0 mg/dl (0-144,0) ermittelt.

Die Quantifizierung von PAI erfolgte, wie schon erwähnt, in arbiträren Einheiten nach Herstellerangaben, die Messung lieferte bei Männern mit 2,5 U/ml (0-18) und bei Frauen mit 2,7 U/ml (0-13) Normalwerte. Die Messung des Prothrombinfragment F 1+2 erbrachte 0,9 nmol/l (0-10) bei Männern und 1,0 nmol/l (0-25) bei Frauen. Das CRP wurde mit 0,3 mg/dl (0-5) für Männer und 0,3 mg/dl (0-12) für Frauen bei beiden Geschlechtern auf einheitlichem Niveau bestimmt.

Auch die Messungen für die Apolipoproteine Apo AI, Apo AII und Apo B erbrachte bei Männern und Frauen keine Auffälligkeiten: Apo AI mit 114,7 mg/dl (SD±18,7) bei Männern und 128,1 mg/dl (SD±21,0) bei Frauen, Apo AII mit 32,3 mg/dl (SD±6,5) und 31,6 mg/dl (SD±5,9), sowie beim Apo B mit 91,9 mg/dl (SD±20,0), und 90,6 mg/dl (SD±17,8). Die Fibrinogenwerte lagen mit 303,8 mg/dl (SD±71,1) bei den männlichen und 323,5 mg/dl (SD±63,7) bei den weiblichen Patienten im oberen Normbereich, die



Plasminogenaktivität konnte mit 96,0% (SD±19,8) und 98,9% (SD±17,4) bei beiden Geschlechtern als regelrecht betrachtet werden.

Die Höhe der D-Dimere wurde bei Männern mit 335,7 mg/dl, bei Frauen mit 440,0 mg/dl ermittelt, die detaillierte Beschreibung des Verhaltens der D-Dimere ist dem Punkt 4.2 zu entnehmen.

#### Medikamente

Nur bei einer kleinen Gruppe von 31 Patienten oder 3,3%, verteilt auf 24 Männer und 7 Frauen, konnte ganz auf eine Medikation verzichtet werden. Bei 5 Patienten oder 0,5%, 4 Männern und einer Frau, war die Gabe eines Lipidsenkens erforderlich. Eine Mehrheit von 706 Patienten, gleich 74,9%, davon 559 Männer und 147 Frauen, war mit der Applikation eines Thrombozytenaggregationshemmers therapiert. Die Einnahme von Thrombozytenaggregationshemmern und Lipidsenkern war für 200 Patienten oder 21,2%, 155 Männer und 45 Frauen, Therapie der Wahl.

### 4.1.3 Teilkollektive

#### 4.1.3.1 Patienten mit KHK ohne Myokardinfarkt und ohne sonstige atherosklerotische Begleiterkrankungen (Tabelle 3)

Vergleicht man die Patienten dieses Teilkollektives mit dem Untersuchungskollektiv, fallen drei wesentliche Unterschiede auf. Erstens enthält diese Gruppe einen größeren Anteil von Nicht- bzw. Ex-Rauchern; interessanterweise bleibt dieser Unterschied auch im Vergleich mit den übrigen Gruppen bestehen. Der Ausprägungsgrad der Atherosklerose steht auch nach den hier vorliegenden Daten in direktem Zusammenhang mit dem Nikotinkonsum. Nur im Kontrollkollektiv fanden sich weniger Nicht- und Ex-Raucher, ein weiteres Indiz für die atherogene Potenz des Rauchens.

Zum Zweiten wurde hier eine uneingeschränkte EF beobachtet. Dies ist vermutlich auf den noch nicht eingetretenen Infarkt und die zumeist im Gefolge des Infarktes auftretende Reduktion der EF zurückzuführen.

Drittens findet sich in diesem Teilkollektiv eine deutliche Erhöhung der D-Dimere gegenüber dem Untersuchungskollektiv. An dieser Stelle sollte erwähnt werden, dass die Patienten dieser Gruppe zwar keinen Infarkt erlitten hatten, jedoch der prozentuale Anteil von Patienten mit 2-GE und 3-GE in dieser Gruppe höher war, als im Untersuchungskollektiv der Herzinfarktpatienten, wo die 1-GE häufiger vertreten war. Möglicherweise liegt auch hier ein Hinweis auf höhere D-Dimere bei Mehrgefäßerkrankung vor, da ja auch diese Patienten keine sonstigen atherosklerotischen Erkrankungen aufwiesen.

**Tabelle 3**

Parameter	Männer	Frauen	Total
Anzahl <sup>1</sup>	59 (72,8%)	22 (27,2%)	81 (100%)
Patientenalter (Jahre) <sup>3</sup>	50,8 ± 9,4	59,8 ± 8,2	
KHK (ohne Infarkt) <sup>1/2</sup> :			
1-GE	20 (24,7% / 33,9%)	6 (7,4 / 27,3%)	26 (32,1%)
2-GE	21 (25,9% / 35,6%)	8 (9,9% / 36,4%)	29 (35,8%)
3-GE	18 (22,2 / 30,5%)	8 (9,9% / 36,4%)	26 (32,1%)
BMI (kg/m <sup>2</sup> ) <sup>3</sup>	27,6 ± 3,4	27,4 ± 3,0	
Diabetes mellitus <sup>1/2</sup>	4 (4,9 / 6,8%)	6 (7,4% / 27,3%)	10 (12,3%)
Arterielle Hypertonie <sup>1/2</sup>	33 (40,7% / 55,9%)	17 (21,0 / 77,3%)	50 (61,7%)
RR syst. (mmHg) <sup>3</sup>	130,7 ± 14,4	137,6 ± 19,5	
RR diast. (mmHg) <sup>3</sup>	82,8 ± 8,8	83,3 ± 8,9	
Nikotinkonsum <sup>1/2</sup> :			
- Nichtraucher	9 (11,1% / 15,3%)	15 (18,5% / 68,2%)	24 (29,6%)
- Exraucher	17 (21,0 / 28,8%)	4 ( 4,9% / 18,2%)	21 (25,9%)
- Raucher	33 (40,7% / 55,9%)	3 ( 3,7% / 13,6%%)	36 (44,4%)
Ges-Cholesterin (mg/dl) <sup>3</sup>	221,3 ± 41,1	254,0 ± 39,5	
HDL-Cholesterin (mg/dl) <sup>3</sup>	38,3 ± 8,8	41,5 ± 9,2	
LDL-Cholesterin (mg/dl) <sup>3</sup>	152,5 ± 36,3	187,5 ± 36,5	
Triglyceride (mg/dl) <sup>4</sup>	122,0 (60,0-686,0)	1115,5 (65,0-291,0)	
Lp(a) (mg/dl) <sup>4</sup>	9,0 (0-111,0)	10,5 (0-72,0)	
Apo AI (mg/dl) <sup>3</sup>	120,8 ± 20,2	124,1 ± 17,5	
Apo AII (mg/dl) <sup>3</sup>	32,8 ± 8,1	30,1 ± 3,6	
Apo B (mg/dl) <sup>3</sup>	91,0 ± 17,1	95,0 ± 18,0	
Fibrinogen (mg/dl) <sup>3</sup>	311,2 ± 74,0	325,0 ± 63,8	
F 1+2 (nmol/l) <sup>4</sup>	0,9 (0-2)	1,0 (0-2)	
PAI (U/ml) <sup>4</sup>	2,3 (0-26)	2,7 (1-10)	
Plasminogen (%) <sup>3</sup>	101,9 ± 10,5	101,1 ± 10,2	
CRP (mg/dl) <sup>4</sup>	0,3 (0-5)	0,3 (0-1)	
D-Dimer (ng/ml) <sup>4</sup>	474,4 (131,0-1433,0)	591,2 (197,0-1267,0)	
EF (%) <sup>3</sup>	71,0 ± 11,5	72,9 ± 7,7	
Medikamente <sup>1/2</sup> :			
- keine Medikamente	1 (1,2% / 1,7%)	---	1 (1,2%)
- ASS	45 (55,6% / 76,3%)	15 (18,5% / 68,2%)	60 (74,1%)
- Lipidsenker+ ASS	13 (16,0% / 22,0%)	7 (8,6% / 31,8%)	20 (24,7%)

**Tabelle 3 beschreibt die Gruppe der Patienten mit KHK ohne Myokardinfarkt und ohne sonstige atherosklerotische Begleiterkrankungen**

<sup>1</sup>Prozentangaben bezogen auf das in Tabelle 3 beschriebene Kollektiv

<sup>2</sup>Prozentangaben bezogen auf das Geschlecht des in Tabelle 3 beschriebenen Kollektives

<sup>3</sup>Angabe von arithmetischem Mittelwert und Standardabweichung

<sup>4</sup>Angabe von Median und Spannweite

#### 4.1.3.2 Patienten mit KHK und/oder Myokardinfarkt und paVK (Tabelle 4)

Neben der auch in dieser Gruppe hohen Anzahl von Rauchern, fast 70%, fällt auf, dass der Anteil von Patienten, die unter Diabetes mellitus und/oder arterieller Hypertonie leiden, zunimmt, hier bereits 17,4% Diabetiker und 54,6% Hypertoniker. Weitere, von den anderen Gruppen abweichende Auffälligkeiten, waren bei den bestimmten Parametern dieser Gruppe nicht nachzuweisen.

#### 4.1.3.3. Patienten mit KHK und/oder Myokardinfarkt und CVK (Tabelle 5)

Auffällig hier, die gegenüber den anderen Gruppen weiter zunehmende Zahl an Diabetikern und Hypertonie-Patienten. Die übrigen klinischen sowie Laborparameter wiesen auch hier keine wesentlichen Abweichungen gegenüber den anderen Gruppen auf. Ausnahme sind auch hier die D-Dimere, welche, verglichen mit den vorgeschriebenen Gruppen, möglicherweise im Rahmen der zunehmenden Generalisierung des atherosklerotischen Krankheitsbildes nochmals erhöht waren.

**Tabelle 4**

Parameter	Männer	Frauen	Total
Anzahl <sup>1</sup>	217 (77,0%)	65 (23,0%)	282 (100,0%)
Patientenalter (Jahre) <sup>3</sup>	53,0 ± 9,1	57,1 ± 10,6	
Erstinfarktalter (Jahre) <sup>3</sup>	51,6 ± 8,7	55,9 ± 9,5	
paVK / CVK <sup>1/2</sup> :			
- paVK	180 (63,8% / 82,9%)	46 (16,3% / 70,8%)	226 (80,1%)
- paVK + CVK	37 (13,1% / 17,1%)	19 (6,7% / 29,2%)	56 (19,9%)
KHK o. Infarkt <sup>1/2</sup> :	22 (7,8% / 10,1%)	8 (2,8% / 12,3%)	30 (10,6%)
KHK m. Infarkt <sup>1/2</sup> :	190 (67,4% / 87,6%)	56 (19,9% / 86,2%)	246 (87,2%)
Infarkt o. KHK <sup>1/2</sup> :	5 (1,8% / 2,3%)	1 (0,4% / 1,5%)	6 (2,1%)
KHK (mit/ohne Infarkt) <sup>1/2</sup> :			
1-GE	67 (23,8% / 30,9%)	26 (9,2% / 40,0%)	93 (33,0%)
2-GE	65 (23,0% / 30,0%)	21 (7,4% / 32,3%)	86 (30,5%)
3-GE	80 (28,4% / 36,9%)	17 (6,0% / 26,2%)	97 (34,4%)
BMI (kg/m <sup>2</sup> ) <sup>3</sup>	26,6 ± 3,1	26,1 ± 3,0	
Diabetes mellitus <sup>1/2</sup>	34 (12,1% / 15,7%)	15 (5,3% / 23,1%)	49 (17,4%)
Arterielle Hypertonie <sup>1/2</sup>	111 (39,4% / 51,2%)	43 (15,3% / 66,1%)	154 (54,6%)
RR syst. (mmHg) <sup>3</sup>	128,4 ± 16,9	136,2 ± 20,2	
RR diast. (mmHg) <sup>3</sup>	80,0 ± 8,0	81,4 ± 11,5	
Nikotinkonsum <sup>1/2</sup> :			
- Nichtraucher	8 (2,8% / 3,7%)	16 (5,7% / 24,6%)	24 (8,5%)
- Exraucher	52 (18,4% / 24,0%)	9 (3,2% / 13,8%)	61 (21,6%)
- Raucher	157 (55,7% / 72,4%)	40 (14,2% / 61,5%)	197 (69,9%)
Ges-Cholesterin (mg/dl) <sup>3</sup>	229,1 ± 42,4	242,4 ± 39,8	
HDL-Cholesterin (mg/dl) <sup>3</sup>	36,0 ± 8,8	41,8 ± 9,9	
LDL-Cholesterin (mg/dl) <sup>3</sup>	162,4 ± 36,6	175,3 ± 35,6	
Triglyceride (mg/dl) <sup>4</sup>	128,0 (49,0-479,0)	120,5 (42,0-268,0)	
Lp(a) (mg/dl) <sup>4</sup>	12,0 (0-147,0)	21,0 (0-117,0)	
Apo AI (mg/dl) <sup>3</sup>	113,8 ± 18,4	120,6 ± 16,6	
Apo AII (mg/dl) <sup>3</sup>	32,0 ± 6,8	31,2 ± 4,8	
Apo B (mg/dl) <sup>3</sup>	92,6 ± 20,2	96,0 ± 18,4	
Fibrinogen (mg/dl) <sup>3</sup>	318,1 ± 72,0	328,9 ± 79,3	
F 1+2 (nmol/l) <sup>4</sup>	0,9 (0-10)	1,1 (0-10)	
PAI (U/ml) <sup>4</sup>	2,5 (0-10)	2,9 (0-12)	
Plasminogen (%) <sup>3</sup>	97,5 ± 18,2	101,8 ± 11,3	
CRP (mg/dl) <sup>4</sup>	0,3 (0-11)	0,4 (0-17)	
D-Dimer (ng/ml) <sup>4</sup>	421,1 (102,0-1540,0)	525,2 (165,0-1420,0)	
EF (%) <sup>3</sup>	58,6 ± 12,9	65,5 ± 13,1	
Medikamente <sup>1/2</sup> :			
- keine Medikamente	9 (3,2% / 4,1%)	2 (0,7% / 3,1%)	11 (3,9%)
- Lipidsenker	3 (1,1% / 1,4%)	2 (0,7% / 3,1%)	5 (1,8%)
- ASS	157 (55,7% / 72,4%)	47 (16,7% / 72,3%)	204 (72,3%)
- Lipidsenker + ASS	48 (17,0% / 22,1%)	14 (5,0% / 21,5%)	62 (22,0%)

In Tabelle 4 sind Patienten mit KHK und/oder Myokardinfarkt und zusätzlicher paVK dargestellt

<sup>1</sup>Prozentangaben bezogen auf das in Tabelle 4 beschriebene Kollektiv

<sup>2</sup>Prozentangaben bezogen auf das Geschlecht des in Tabelle 4 beschriebenen Kollektives

<sup>3</sup>Angabe von arithmetischem Mittelwert und Standardabweichung

<sup>4</sup>Angabe von Median und Spannweite

**Tabelle 5**

Parameter	Männer	Frauen	Total
Anzahl <sup>1</sup>	69 (63,3%)	40 (36,7%)	109 (100%)
Patientenalter (Jahre) <sup>3</sup>	57,6 ± 9,3	61,3 ± 7,7	
Erstinfarktalter (Jahre) <sup>3</sup>	56,7 ± 9,2	58,8 ± 8,3	
CVK / paVK <sup>1/2</sup> :			
- CVK	32 (29,4% / 46,4%)	21 (19,3% / 52,5%)	53 (48,6%)
- CVK + paVK	37 (33,9% / 53,6%)	19 (17,4% / 47,5%)	56 (51,4%)
KHK o. Infarkt <sup>1/2</sup> :	12 (11,0% / 17,4%)	4 (3,7 / 10,0%)	16 (14,7%)
KHK m. Infarkt <sup>1/2</sup> :	57 (52,3% / 82,6%)	35 (32,1% / 87,5%)	92 (84,4%)
Infarkt o. KHK <sup>1/2</sup> :	---	1 (0,9% / 2,5%)	1 (0,9%)
KHK (mit u. ohne Infarkt) <sup>1/2</sup> :			
1-GE	19 (17,4% / 27,5%)	14 (12,8% / 35,0%)	33 (30,3%)
2-GE	19 (17,4% / 27,5%)	14 (12,8% / 35,0%)	33 (30,3%)
3-GE	31 (28,4% / 44,9%)	11 (10,1% / 27,5%)	42 (38,5%)
BMI (kg/m <sup>2</sup> ) <sup>3</sup>	26,5 ± 3,3	25,5 ± 2,9	
Diabetes mellitus <sup>1/2</sup>	11 (10,1% / 15,9%)	11 (10,1% / 27,5%)	22 (20,2%)
Arterielle Hypertonie <sup>1/2</sup>	47 (43,1% / 68,1%)	30 (27,5% / 75,0%)	77 (70,6%)
RR syst. (mmHg) <sup>3</sup>	138,7 ± 16,9	142,9 ± 18,8	
RR diast. (mmHg) <sup>3</sup>	84,0 ± 8,8	81,6 ± 9,4	
Nikotinkonsum <sup>1/2</sup> :			
- Nichtraucher	6 (5,5% / 8,7%)	14 (12,8% / 35,0%)	20 (18,4%)
- Exraucher	24 (22,0% / 34,8%)	10 (9,2% / 25,0%)	34 (31,2%)
- Raucher	39 (35,8% / 56,5%)	16 (14,7% / 40,0%)	55 (50,5%)
Ges-Cholesterin (mg/dl) <sup>3</sup>	221,5 ± 40,0	247,8 ± 41,7	
HDL-Cholesterin (mg/dl) <sup>3</sup>	39,0 ± 12,2	44,3 ± 14,2	
LDL-Cholesterin (mg/dl) <sup>3</sup>	155,9 ± 34,7	178,1 ± 38,8	
Triglyceride (mg/dl) <sup>4</sup>	109,0 (39,0-458,0)	123,0 (42,0-255,0)	
Lp(a) (mg/dl) <sup>4</sup>	10,0 (0-126,0)	15,0 (0-105,0)	
Apo AI (mg/dl) <sup>3</sup>	116,0 ± 20,0	127,4 ± 26,2	
Apo AII (mg/dl) <sup>3</sup>	31,4 ± 7,3	30,4 ± 5,5	
Apo B (mg/dl) <sup>3</sup>	88,2 ± 18,9	96,9 ± 18,2	
Fibrinogen (mg/dl) <sup>3</sup>	329,9 ± 74,9	350,5 ± 75,6	
F 1+2 (nmol/l) <sup>4</sup>	0,9 (0-6)	1,2 (1-4)	
PAI (U/ml) <sup>4</sup>	2,4 (0-13)	2,7 (0-12)	
Plasminogen (%) <sup>3</sup>	95,0 ± 22,4	101,0 ± 15,2	
CRP (mg/dl) <sup>4</sup>	0,3 (0-4)	0,3 (0-4)	
D-Dimer (ng/ml) <sup>4</sup>	513,3 (118,0-1241,0)	600,2 (192,0-1420,0)	
EF (%) <sup>3</sup>	62,3 ± 14,0	62,0 ± 11,7	
Medikamenteneinnahme <sup>1/2</sup> :			
- keine Medikamente	3 (2,8% / 4,3%)	1 (0,9% / 2,5%)	4 (3,7%)
- Lipidsenker	---	1 (0,9% / 2,5%)	1 (0,9%)
- ASS	57 (52,3% / 82,6%)	29 (26,6% / 72,5%)	86 (78,9%)
- Lipids.+ ASS	9 (8,3% / 13,0%)	9 (8,3% / 22,5%)	18 (16,5%)

**Tabelle 5 zeigt Patienten mit KHK und/oder Myokardinfarkt und CVK**

<sup>1</sup>Prozentangaben bezogen auf das in Tabelle 5 beschriebene Kollektiv

<sup>2</sup>Prozentangaben bezogen auf das Geschlecht des in Tabelle 5 beschriebenen Kollektives

<sup>3</sup>Angabe von arithmetischem Mittelwert und Standardabweichung

<sup>4</sup>Angabe von Median und Spannweite

#### 4.1.3.4 Patienten mit KHK und/oder Myokardinfarkt und Aortenaneurysma (Tabelle 6)

Das kleinste Teilkollektiv, 24 Patienten mit KHK und/oder Myokardinfarkt und Aortenaneurysma verhält sich bezüglich der erhobenen klinischen und laborchemischen Daten nicht wesentlich anders als die bereits beschriebenen. Es verdient jedoch auf Grund des auffälligen Verhaltens der D-Dimere gesonderte Erwähnung. Wie bereits oben angedeutet, betragen die D-Dimer-Spiegel mit 907,4 ng/ml (259,0-1458,0) bei Männern und 864,8 ng/ml bei der Frau etwa das Doppelte der Werte, die in den anderen Gruppen gemessen wurden. Eine Bestätigung der mehrfach beschriebenen gesteigerten koagulatorischen und fibrinolytischen Aktivität, welche durch die pathologischen Veränderungen der aneurysmatisch veränderten Gefäßwand hervorgerufen wird und beim Aortenaneurysma, allein schon auf Grund der Größenverhältnisse besonders deutlich ausfällt. Da eine Verzerrung der Ergebnisse, speziell in der Untersuchungs-Gruppe der Herzinfarktpatienten, durch die oben angesprochenen Messungen vermieden werden sollte, wurde auf eine Einbeziehung der Aneurysmapatienten in andere Gruppen verzichtet.

**Tabelle 6**

Parameter	Männer	Frauen	Total
Anzahl <sup>1</sup>	23 (95,8%)	1 (4,2%)	24 (100%)
Patientenalter (Jahre) <sup>3</sup>	58,3 ± 7,8	58	
Erstinfarktalter (Jahre) <sup>3</sup>	58,7 ± 8,6	---	
KHK o. Infarkt <sup>1/2</sup> :	3 (12,5% / 13,0%)	---	3 (12,5%)
KHK m. Infarkt <sup>1/2</sup> :	20 (83,3% / 87,0%)	1 (4,2% / 100%)	21 (87,5%)
KHK (mit u. ohne Infarkt) <sup>1/2</sup> :			
1-GE	6 (25,0% / 26,1%)	---	6 (25,0%)
2-GE	6 (25,0% / 26,1%)	---	6 (25,0%)
3-GE	11 (45,8 / 47,8%)	1 (4,2% / 100%)	12 (50,0%)
paVK / CVK <sup>1/2</sup> :			
- keine paVK / keine CVK	14 (58,3% / 60,9%)	1 (4,2% / 100%)	15 (62,5%)
- paVK	6 (25,0% / 26,1%)	---	6 (25,0%)
- CVK	2 (8,3% / 8,7%)	---	2 (8,3%)
- paVK + CVK	1 (4,2% / 4,3%)	---	1 (4,2%)
BMI (kg/m <sup>2</sup> ) <sup>3</sup>	26,6 ± 2,8	34,7	
Diabetes mellitus <sup>1/2</sup>	5 (20,8 / 21,7%)	---	5 (20,8%)
Arterielle Hypertonie <sup>1/2</sup>	11 (45,8% / 47,6%)	1 (4,2% / 100%)	12 (50,0%)
RR syst. (mmHg) <sup>3</sup>	125,7 ± 20,6	165,0	
RR diast. (mmHg) <sup>3</sup>	81,8 ± 8,3	108,3	
Nikotinkonsum <sup>1/2</sup> :			
- Nichtraucher	1 (4,2% / 4,3%)	---	1 (4,2%)
- Exraucher	2 (8,3% / 8,7%)	---	2 (8,3%)
- Raucher	20 (83,3% / 87,0%)	1 (4,2% / 100%)	21 (87,5%)
Ges-Cholesterin (mg/dl) <sup>3</sup>	231,9 ± 57,8	270,0	
HDL-Cholesterin (mg/dl) <sup>3</sup>	32,0 ± 6,0	41,0	
LDL-Cholesterin (mg/dl) <sup>3</sup>	169,4 ± 53,0	195,0	
Triglyceride (mg/dl) <sup>4</sup>	147,0 (71,0-332,0)	170,0	
Lp(a) (mg/dl) <sup>4</sup>	9,0 (0-114,0)	3,0	
Apo AI (mg/dl) <sup>3</sup>	103,6 ± 12,0	135,0	
Apo AII (mg/dl) <sup>3</sup>	28,1 ± 5,0	37,0	
Apo B (mg/dl) <sup>3</sup>	93,0 ± 25,9	113,0	
Fibrinogen (mg/dl) <sup>3</sup>	333,0 ± 85,1	348,0	
F 1+2 (nmol/l) <sup>4</sup>	1,1 (1-3)	1,3	
PAI (U/ml) <sup>4</sup>	2,1 (0-14)	3,3	
Plasminogen (%) <sup>3</sup>	92,7 ± 20,9	111,1	
CRP (mg/dl) <sup>4</sup>	0,3 (0-2)	---	
D-Dimer (ng/ml) <sup>4</sup>	907,4 (259,0-1458,0)	864,8	
EF (%) <sup>3</sup>	59,0 ± 15,6	---	
Medikamente <sup>1/2</sup> :			
- ASS	21 (87,5% / 91,3%)	---	21 (87,5%)
- Lipidsenker + ASS	2 (8,3% / 8,7%)	1 (4,2% / 100%)	3 (12,5%)

**In Tabelle 6 sind Patienten aufgeführt, bei welchen neben KHK und/oder Myokardinfarkt auch ein Aortenaneurysma nachgewiesen werden konnte.**

<sup>1</sup>Prozentangaben bezogen auf das in Tabelle 6 beschriebene Kollektiv

<sup>2</sup>Prozentangaben bezogen auf das Geschlecht des in Tabelle 6 beschriebenen Kollektives

<sup>3</sup>Angabe von arithmetischem Mittelwert und Standardabweichung

<sup>4</sup>Angabe von Median und Spannweite



#### 4.1.4 Kontrollkollektiv ohne KHK und ohne Myokardinfarkt (Tabelle 7)

**Tabelle 7**

Parameter	Männer	Frauen	Total
Anzahl <sup>1</sup>	325 (70,5%)	136 (29,5%)	461 (100%)
Patientenalter (Jahre) <sup>3</sup>	51,2 ± 8,3	54,6 ± 7,7	
KHK / paVK / CVK <sup>1/2</sup> : - keine KHK / paVK / CVK - paVK	317 (68,8% / 97,5%) 8 (1,7% / 2,5%)	134 (29,1% / 98,5%) 2 (0,4% / 1,5%)	451 (97,8%) 10 (2,2%)
BMI (kg/m <sup>2</sup> ) <sup>3</sup>	26,7 ± 3,2	25,6 ± 4,0	
Diabetes mellitus <sup>1/2</sup>	11 (2,4% / 3,4%)	2 (0,4% / 1,5%)	13 (2,8%)
Arterielle Hypertonie <sup>1/2</sup>	108 (23,4% / 33,4%)	41 (8,9% / 30,2%)	149 (32,4%)
RR syst. (mmHg) <sup>3</sup>	131,1 ± 16,0	127,4 ± 18,1	
RR diast. (mmHg) <sup>3</sup>	85,0 ± 9,2	83,6 ± 10,0	
Nikotinkonsum <sup>1/2</sup> : - Nichtraucher - Exraucher - Raucher	123 (26,7% / 38,0%) 131 (28,5% / 40,4%) 70 (15,2% / 21,6%)	97 (21,1% / 71,3%) 21 (4,6% / 15,4%) 18 (3,9% / 13,2%)	220 (47,8%) 152 (33,0%) 88 (19,1%)
Ges-Cholesterin (mg/dl) <sup>3</sup>	231,4 ± 44,3	230,6 ± 42,6	
HDL-Cholesterin (mg/dl) <sup>3</sup>	47,2 ± 10,9	59,8 ± 14,9	
LDL-Cholesterin (mg/dl) <sup>3</sup>	158,8 ± 40,9	150,7 ± 39,9	
Triglyceride (mg/dl) <sup>4</sup>	109,0 (38,0-493,0)	87,0 (40,0-909,0)	
Lp(a) (mg/dl) <sup>4</sup>	11,0 (0-135,0)	13,0 (0-106,0)	
Apo AI (mg/dl) <sup>3</sup>	137,7 ± 20,9	158,7 ± 26,6	
Apo AII (mg/dl) <sup>3</sup>	39,9 ± 7,2	40,0 ± 6,7	
Apo B (mg/dl) <sup>3</sup>	92,9 ± 23,4	86,0 ± 17,1	
Fibrinogen (mg/dl) <sup>3</sup>	265,7 ± 51,3	269,2 ± 43,9	
F 1+2 (nmol/l) <sup>4</sup>	1,0 (0-10)	1,3 (0-10)	
PAI (U/ml) <sup>4</sup>	2,3 (0-20)	1,8 (0-10)	
Plasminogen (%) <sup>3</sup>	100,1 ± 10,8	104,9 ± 12,7	
D-Dimer (ng/ml) <sup>4</sup>	308,2 (95,0-1496,0)	373,7 (177,0-1282,0)	
Medikamente <sup>1/2</sup> : - keine Medikamente - Lipidsenker - ASS	317 (68,8% / 97,5%) 4 (0,9% / 1,2%) 4 (0,9% / 1,2%)	135 (29,3% / 99,3%) --- 1 (0,2% / 0,7%)	452 (98,0%) 4 (0,9%) 5 (1,1%)

**Tabelle 7 erläutert die Zusammensetzung des Kontrollkollektivs, in welchem nur Probanden ohne KHK und ohne Myokardinfarkt eingeschlossen wurden.**

<sup>1</sup>Prozentangaben bezogen auf das in Tabelle 7 beschriebene Kollektiv

<sup>2</sup>Prozentangaben bezogen auf das Geschlecht des in Tabelle 7 beschriebenen Kollektivs

<sup>3</sup>Angabe von arithmetischem Mittelwert und Standardabweichung

<sup>4</sup>Angabe von Median und Spannweite

#### Atherosklerotische und kardiale Krankheitsbilder innerhalb des Kontrollkollektivs

Unter den 461 Probanden des Kontrollkollektivs befanden sich insgesamt 451 Teilnehmer, davon 317 Männer und 134 Frauen, bei welchen sich weder eine KHK,

noch eine paVK, noch eine CVK nachweisen ließ. Bei 10 Probanden oder 2,2%, 8 Männern und 2 Frauen, fand sich eine paVK ohne assoziierte KHK oder CVK.

### Risikofaktoren

Der BMI belief sich bei Männern auf  $26,7 \text{ kg/m}^2$  ( $SD \pm 3,2$ ) und bei Frauen auf  $25,6 \text{ kg/m}^2$  ( $SD \pm 4,0$ ), also auch in der Kontrollgruppe für beide Geschlechter erhöhte Werte gegenüber den derzeit gültigen Empfehlungen.

Die Prävalenz des Diabetes innerhalb des Kontrollkollektives lag mit 2,8%, gleich 13 Teilnehmern, 11 Männern oder 3,4% der männlichen Teilnehmer und 2 Frauen, gleich 1,5% der weiblichen Teilnehmerinnen, etwas unter der Prävalenz in der Gesamtbevölkerung in dieser Altersgruppe.

Eine gesicherte arterielle Hypertonie lag bei 149 Probanden, gleich 32,4%, vor, verteilt auf 108 Männer, gleich 33,4% der männlichen, und 41 Frauen, gleich 30,2% der weiblichen Probanden.

Auch in der Kontrollgruppe fanden sich aktive Raucher, die Quote lag mit 88 von 460 Probanden oder 19,1% deutlich unter der Raucherquote der koronar, peripher-arteriell oder cerebrovaskulär Erkrankten. Dementsprechend hoch ist der Anteil von Nichtrauchern mit 220 Probanden oder 47,8%. Bei geschlechtsbezogener Betrachtung scheinen die Männer bei den Rauchern auch in diesem Kollektiv mit 70 Rauchern, entsprechend 21,6% der Männer, gegenüber den Frauen mit 18 Raucherinnen, 13,2% der Frauen, überrepräsentiert. Passend dazu das gegenläufige Bild bei den Nichtrauchern, in dieser Gruppe ist der Anteil nichtrauchender Frauen mit 71,3% oder 97 Probandinnen gegenüber den Männern mit 38,0% oder 123 Probanden fast doppelt so hoch. Die Anzahl der Exraucher betrug 152, gleich 33,0%, männlicher Anteil von 131 Probanden oder 40,4%, weiblicher Anteil von 21 Probandinnen oder 15,4%.

### Fettstoffwechsel, Lipoproteine, Apolipoproteine, Gerinnung

Auch in der Kontrollgruppe lag der durchschnittliche Gesamtcholesterinwert mit  $231,4 \text{ mg/dl}$  ( $SD \pm 44,3$ ) bei den Männern und  $230,6 \text{ mg/dl}$  ( $SD \pm 42,6$ ) bei den Frauen über den Referenzbereichen. Eine ähnliche Situation fand sich bei der LDL-Cholesterin-Fraktion mit  $158,8 \text{ mg/dl}$  ( $SD \pm 40,9$ ) bei Männern und  $150,7 \text{ mg/dl}$  ( $SD \pm 39,9$ ) bei Frauen, allerdings fiel das Ausmaß der Erhöhung geringer aus als in den Patientengruppen. Der mittlere HDL-Cholesterin-Wert befand sich im Gegensatz hierzu bei den Männern mit  $47,2 \text{ mg/dl}$  ( $SD \pm 10,9$ ) als auch bei den Frauen mit  $59,8 \text{ mg/dl}$  ( $SD \pm 14,9$ ) innerhalb

der empfohlenen Normwerte, ebenso wie die Triglyceridwerte mit 109,0 mg/dl (38,0-493,0) für Männer und 87,0 mg/dl (40,0-909,0) für Frauen.

Die Lp (a)-Werte wurden mit 11,0 mg/dl (0-135,0) für Männer und 13,0 mg/dl (0-106,0) für Frauen bestimmt.

PAI war bei Männern mit 2,3 U/ml (0-20) und Frauen mit 1,8 U/ml (0-10) unauffällig, Prothrombinfragment F1+2 mit Werten von 1,0 nmol/l (0-10) für Männer hochnormal, mit 1,3 nmol/l (0-10) bei den Frauen bereits über dem Referenzbereich.

Apolipoprotein Apo AI bewegte sich mit 137,7 mg/dl (SD±20,9) und 158,7 mg/dl (SD±26,6) ebenso wie das Apo AII mit 39,9 mg/dl (SD±7,2) und 40,0 mg/dl (SD±6,7) an der oberen Normgrenze, das Niveau der Apo B-Werte entsprach mit gemittelten 92,9 mg/dl (SD±23,4) und 86,0 mg/dl (SD±17,1) den empfohlenen Referenzbereichen.

Auch Fibrinogenspiegel und Plasminogenaktivität lagen innerhalb der empfohlenen Normbereiche, das Fibrinogen lieferte bei Männern 265,7 mg/dl (SD±51,3) und bei Frauen 269,2 mg/dl (SD±43,9), Plasminogenaktivität 100,1% (SD±10,8%) und 104,9% (SD±12,7).

Die Höhe der D-Dimere war mit 308,2 ng/ml (95,0-1496,0) und 373,7 ng/ml (177,0-1282,0) bei den Männern niedriger als bei den Frauen. Für beide Geschlechter gilt jedoch: die Kontrollgruppe lieferte, verglichen mit allen Patientengruppen die niedrigsten D-Dimer-Werte.

### Medikamente

Der überwiegende Teil des Kontrollkollektives, nämlich 98% oder 452 Probanden, davon 317 Männer und 135 Frauen, war zum Zeitpunkt der Datenerhebung nicht auf Medikamente angewiesen. Bei 4 männlichen Teilnehmern, gleich 0,9%, war die Applikation eines Lipidsenkens erforderlich, die Restgruppe von 5 Probanden, entsprechend 1,1%, bestehend aus 4 Männern und einer Frau, mussten mit ASS therapiert werden.

## **4.2 D-Dimer-Konzentration in Abhängigkeit von verschiedenen laborchemischen und klinischen Parametern bei Postinfarktpatienten**

### **4.2.1 Alter und Geschlecht**

Wie schon bei der Beschreibung dieser Patientengruppe angedeutet, lag das Durchschnittsalter des männlichen Patienten, vergleichbare klinische und diagnostische Befunde vorausgesetzt, bei der primären Manifestation des Infarktes 6,5 Jahre unter dem des weiblichen Infarkt-Patienten.

Bei der Analyse der Daten bezüglich des Alters wurden bei Patienten und Kontrollen Altersgruppen gebildet (unter 40 Jahre, 40-49 Jahre, 50-59 Jahre, über 60 Jahre) und entsprechend verglichen. Der mehrfach beschriebene Zusammenhang zwischen D-Dimeren und Alter (Kario et al., 1992) konnte bei den hier untersuchten Infarkt-Patienten sowohl bei den Männern, als auch bei den Frauen bestätigt werden (Tabellen 8, 9 und 10; Graphik 1 und 2). In der Patientengruppe konnte bei der Gegenüberstellung von Patienten unter 40 Jahren mit Patienten über 60 Jahre (Tabelle 9; Graphik 1) bei den Männern ein Anstieg der D-Dimere von 70,2%, bei den Frauen von 60,3% verzeichnet werden. Ebenso eindrucksvoll waren diesbezüglich die Daten der Kontrollgruppe, wo atherosklerotische Erkrankungen mit den hier eingesetzten Untersuchungsmethoden ausgeschlossen werden konnten. Beim Vergleich männlicher Kontroll-Probanden unter 40 Jahren mit über 60-jährigen (Tabelle 10, Graphik 2) ergab sich für dieses Intervall ein Anstieg der D-Dimere von 74,9%, bei den Frauen betrug die Steigerung bei der Gegenüberstellung der beiden Altersgruppen 76,4%. Die hier erhobenen Befunde widersprechen primär somit der Vermutung, der D-Dimer-Anstieg im Alter sei Ausdruck eines präklinischen, asymptomatischen und generalisierten Frühstadiums der Atherosklerose (Salomaa et. al., 1995), wobei natürlich die begrenzte Sensitivität der hier eingesetzten nicht-invasiven Methoden zu berücksichtigen bleibt.

Interessanterweise findet sich bei einem detaillierten Vergleich verschiedener Altersgruppen mit den unter 40-jährigen bei den männlichen Patienten bereits bei den 40-49-jährigen ein signifikanter Anstieg (Tabelle 8 und 9; Graphik 1). In den Gruppen 50-59 Jahre und über 60 Jahre lassen sich hier hochsignifikante Korrelationen herstellen, in den beiden zuletzt genannten Altersstufen bestätigt sich dieser Sachverhalt auch bei den männlichen Kontrollen (Tabelle 8 und 10; Graphik 2). Sowohl

bei den weiblichen Patienten als auch bei den weiblichen Kontrollen findet sich, ausgehend von den unter 40-jährigen, ein statistisch signifikanter Anstieg nur in der Gruppe der über 60-jährigen (Tabellen 8, 9 und 10; Graphik 1 und 2).

**Tabelle 8**

vorgenommener Vergleich	Patienten		Kontrollen	
	Männer	Frauen	Männer	Frauen
Altersgruppen	p	p	p	p
<40 ⇒ 40-49	<b>0,006</b>	0,155	0,158	0,603
<40 ⇒ 50-59	<b>&lt; 0,001</b>	0,106	<b>&lt; 0,001</b>	0,282
<40 ⇒ >60	<b>&lt; 0,001</b>	<b>0,007</b>	<b>&lt; 0,001</b>	<b>0,044</b>

In Tabelle 8 sind die Signifikanzen der Korrelationen zwischen Alter und steigenden D-Dimerkonzentrationen dargestellt. Verglichen wurden verschiedene Altersstufen, jeweils bezogen auf die Gruppe der unter 40-jährigen.

**Tabelle 9**

Geschlecht	Altersgruppe	Median	N	Spannbreite
Männer	<40	272,0	142	79,0 – 1381,0
	40-49	299,8	228	57,0 – 1524,0
	50-59	366,9	266	76,0 – 1458,0
	>60	463,1	106	55,0 – 1198,0
	Total	335,7	742	55,0 – 1524,0
Frauen	<40	316,0	9	181,0 – 619,0
	40-49	376,4	35	179,0 – 1455,0
	50-59	400,0	72	159,0 – 1448,0
	>60	506,5	84	140,0 – 1540,0
	Total	440,0	200	140,0 – 1540,0

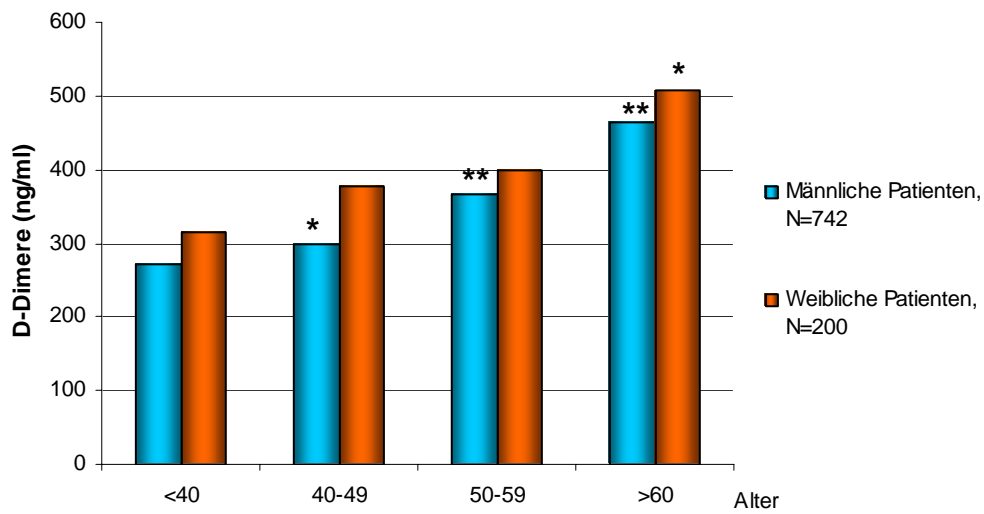
Tabelle 9 zeigt den geschlechtsspezifischen Anstieg der D-Dimere bei zunehmendem Alter in der Patientengruppe. Angabe der D-Dimere in ng/ml. N = Anzahl der Patienten

**Tabelle 10**

Geschlecht	Altersgruppe	Mittelwert	N	Spannbreite
Männer	<40	235,7	34	119,0 – 859,0
	40-49	272,6	85	127,0 – 858,0
	50-59	316,7	164	95,0 – 1256,0
	>60	412,3	42	186,0 – 1496,0
	Total	308,2	325	95,0 – 1496,0
Frauen	<40	276,2	3	213,0 – 443,0
	40-49	322,0	28	177,0 – 876,0
	50-59	369,5	78	182,0 – 1282,0
	>60	487,1	27	232,0 – 1126,0
	Total	373,7	136	177,0 – 1282,0

Tabelle 10 zeigt den geschlechtsspezifischen Anstieg der D-Dimere bei zunehmendem Alter in der Kontrollgruppe. Angabe der D-Dimere in ng/ml. N = Anzahl der Probanden

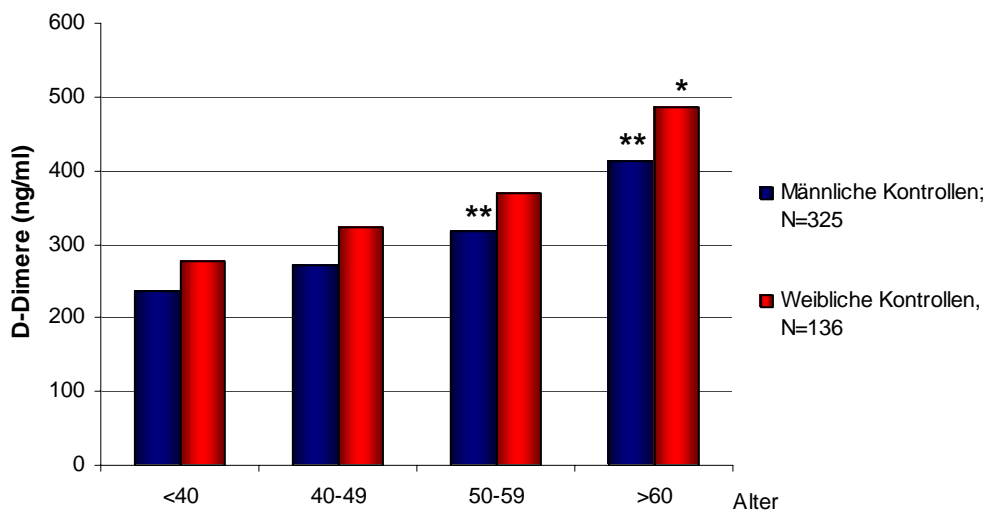
**Graphik 1**



\* p < 0,05; \*\* p < 0,005

Graphik 1 zeigt die Altersabhängigkeit der D-Dimerkonzentration in der Patientengruppe. Verglichen wurden Patienten unter 40 Jahren gegen Patienten von 40-49 Jahren, 50-59 Jahren und über 60 Jahren.

**Graphik 2**



\* p < 0,05; \*\* p < 0,005

Graphik 2 zeigt die Altersabhängigkeit der D-Dimerkonzentration in der Kontrollgruppe. Verglichen wurden Probanden der Kontrollgruppe unter 40 Jahren gegen Probanden von 40-49 Jahren, 50-59 Jahren und über 60 Jahren.

Da der Faktor Alter also, wie oben ausgeführt, ganz wesentlichen Einfluss auf die Entwicklung des D-Dimer-Spiegels im Blut des Einzelnen nimmt, wurden die folgenden Korrelationen als Partial-Korrelationen unter Berücksichtigung der Altersprogression bestimmt.

Erwartungsgemäß fanden sich höhere D-Dimer-Spiegel beim weiblichen Geschlecht, diese Erhöhung war bei allen weiblichen Teilnehmern, unabhängig vom klinischen Zustandsbild, also auch bei den gesunden Probandinnen der Kontrollgruppe, im jeweiligen altersbezogenen Vergleich mit dem männlichen Geschlecht, nachweisbar, wie Graphik 1 und 2 zu entnehmen ist. Auf die Gesamtheit der Patienten bezogen fand sich bei den Frauen ein, gegenüber den Männern, um 31,1% höherer D-Dimer-Spiegel, bei den Kontrollen lag dieser Wert bei 21,3%.

#### 4.2.2 Anzahl der betroffenen Koronarien / Auswurfleistung des Herzens

Betrachtet man Herzinfarktpatienten ohne KHK, mit 1-GE, 2-GE und 3-GE als Subpopulationen und vergleicht die D-Dimer-Spiegel untereinander, so zeigen sich ansteigende Dimer-Werte mit zunehmender Schwere der koronaren Herzkrankheit bei beiden Geschlechtern. Zur Quantifizierung werden in einem ersten Schritt jeweils zwei Untergruppen, beginnend bei den Herzinfarktpatienten ohne KHK bis hin zur 3-GE mit den Probanden der Kontrollgruppe verglichen und die Differenz per t-Test auf ihre statistische Signifikanz überprüft. In einem zweiten Schritt erfolgt der Vergleich von Patienten mit 1-GE gegen Patienten mit 2-GE und 3-GE um einen eventuellen Anstieg auch innerhalb dieser Gruppen zu dokumentieren.

##### 4.2.2.1 Vergleich Kontrollen gegen Patienten mit Infarkt ohne KHK, Patienten mit Infarkt mit 1-GE, 2-GE und 3-GE (Tabelle 11 und 12, Graphik 3)

Auffällig hier die ungewöhnlich hohen D-Dimer-Spiegel bei den Infarkt-Patientinnen ohne KHK, eventuell ein Hinweis auf eine pathologische Gerinnungsaktivierung als Ursache für den Infarkt, möglicherweise entstehen diese erhöhten D-Dimere aber auch im Rahmen eines postthrombotischen Prozesses nach dem Infarkt.

Die Gegenüberstellung von Herzinfarktpatienten ohne KHK und Kontrollen liefert einen statistisch signifikanten D-Dimer-Anstieg bei den Frauen ( $p=0,023$ ), bei den Männern war keine signifikante Steigerung zu verzeichnen. Bei den an koronarer 1-GE leidenden Patienten war gegenüber den Kontrollen kein signifikanter Anstieg der D-Dimere zu verzeichnen. Bei den an 2-GE leidenden Patienten fand sich hingegen bei Frauen ein Anstieg um 32,9% ( $p=0,001$ ), bei Männern um 8,9% ( $p=0,003$ ). Die Gruppe der Patienten mit 3-GE lieferte hier die höchsten D-Dimer-Spiegel, bei Männern betrug die Steigerung 38,2% gegenüber den Kontrollprobanden, bei Frauen 61,3%. Die bei beiden Geschlechtern errechnete Signifikanz ( $p<0,001$ ) beweist den Zusammenhang zwischen Ausprägung der KHK und den D-Dimeren in dieser Gruppe.

**Tabelle 11**

	Männer		Frauen	
	D-Dimere <sup>1</sup> (ng/ml)	N	D-Dimere <sup>1</sup> (ng/ml)	N
Keine KHK	346,4 (57,0 - 1272,0)	47	456,9 (268,0 - 1455,0)	13
1-GE	301,9 (76,0 - 1274,0)	321	375,5 (159,0 - 1540,0)	90
2-GE	335,6 (81,0 - 1381,0)	224	496,5 (140,0 - 1280,0)	54
3-GE	426,0 (55,0 - 1524,0)	150	602,9 (179,0 - 1540,0)	43
Gesamt	335,7 (55,0 - 1524,0)	742	440,0 (140,0 - 1540,0)	200
Kontrollen	308,2 (95,0 - 1426,0)	325	373,7 (177,0 - 1282,0)	136

Tabelle 11 beschreibt den Zusammenhang zwischen D-Dimerkonzentration und Ausprägung der KHK

<sup>1</sup> Angabe von Median und Spannweite. N = Anzahl der Patienten

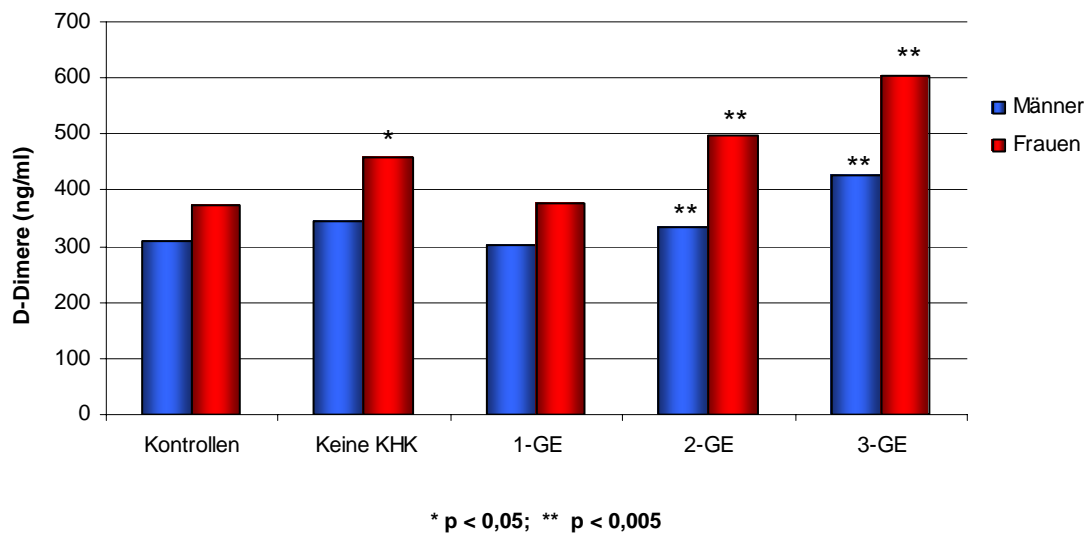
**Tabelle 12**

vorgenommener Vergleich	Männer	Frauen
	p	p
Kontrollen ⇒ keine KHK	0,180	<b>0,023</b>
Kontrollen ⇒ 1-GE	0,109	0,994
Kontrollen ⇒ 2-GE	<b>0,003</b>	<b>0,001</b>
Kontrollen ⇒ 3-GE	<b>&lt;0,001</b>	<b>&lt;0,001</b>

In Tabelle 12 sind die signifikanten Korrelationen zwischen Kontrollen und Infarkt-Patienten ohne KHK bzw. Infarkt-Patienten mit KHK unterschiedlicher Ausprägung dargestellt



**Graphik 3**



Graphik 3 beschreibt den Zusammenhang zwischen der D-Dimerkonzentration und der Ausprägung der KHK. Verglichen werden Kontrollen gegen Patienten mit Infarkt ohne KHK, Patienten mit Infarkt und 1-GE, 2-GE und 3-GE.

#### 4.2.2.2 Vergleich Patienten mit Infarkt mit 1-GE gegen Patienten mit Infarkt mit 2-GE und 3-GE (Tabelle 11 und 13, Graphik 4)

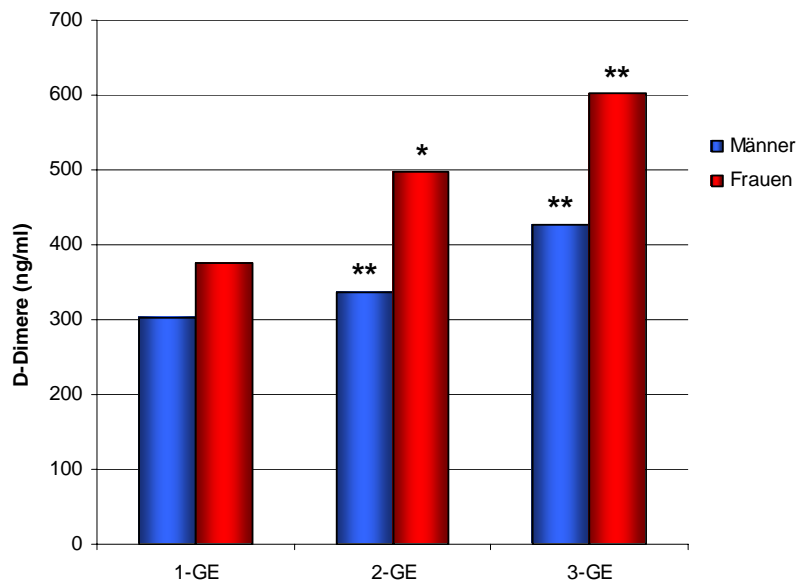
Besonders interessant gestaltet sich das Verhalten der D-Dimere beim Vergleich der KHK-Patienten untereinander. Auch innerhalb dieser Gruppe lässt sich ein signifikanter Anstieg der D-Dimere, beginnend bei der 1-GE über 2-GE zur 3-GE nachweisen. Vergleicht man Patienten mit 1-GE mit Patienten mit 2-GE, so kann im hier untersuchten Kollektiv ein signifikanter Anstieg bei den Frauen ( $p=0,008$ ) ermittelt werden, bei den Männern ist die Steigerung sogar hochsignifikant ( $p<0,001$ ). Noch eindrucksvoller gestaltet sich der Anstieg beim Vergleich 1-GE gegen 3-GE, hier findet sich bei beiden Geschlechtern ein hochsignifikanter Anstieg ( $p<0,001$ ). Die Dynamik der D-Dimere ist also nicht nur ein Indiz für die Anwesenheit einer KHK, auch die Progression der KHK spiegelt sich also offensichtlich in der Höhe der D-Dimere wider.

**Tabelle 13**

vorgenommener Vergleich	Männer	Frauen
	p	p
1-GE ⇒ 2-GE	<b>&lt;0,001</b>	<b>0,008</b>
1-GE ⇒ 3-GE	<b>&lt;0,001</b>	<b>&lt;0,001</b>

In Tabelle 13 sind die signifikanten Korrelationen beim Vergleich von Patienten mit KHK unterschiedlicher Ausprägung dargestellt

**Graphik 4**



\* p < 0,05; \*\* p < 0,005

Graphik 4 beschreibt den Zusammenhang zwischen der D-Dimerkonzentration und der Ausprägung der KHK. Verglichen wurden Patienten mit Infarkt mit 1-GE gegen Patienten mit 2-GE und 3-GE.

#### 4.2.2.3 D-Dimere und sinkende Ejektionsfraktion (Tabelle 14 und 15; Graphik 5)

In der Patientengruppe konnte zudem ein Zusammenhang zwischen sinkender EF und steigenden D-Dimer-Spiegeln (Tabelle 15) nachgewiesen werden. Die graphische Darstellung von steigendem D-Dimer-Spiegel bei sinkender Auswurfleistung des Herzens ist in Graphik 5 dargestellt. Statistische Signifikanz erreichte die Erhöhung jedoch nur bei den Männern (Tabelle 14, Graphik 5).

**Tabelle 14**

vorgenommener Vergleich	Männer	Frauen
EF-Gruppen	p	p
50-59% ⇒ < 50%	<b>0,029</b>	0,901
60-69% ⇒ < 50%	<b>0,048</b>	0,721
> 70% ⇒ < 50%	<b>0,005</b>	0,310

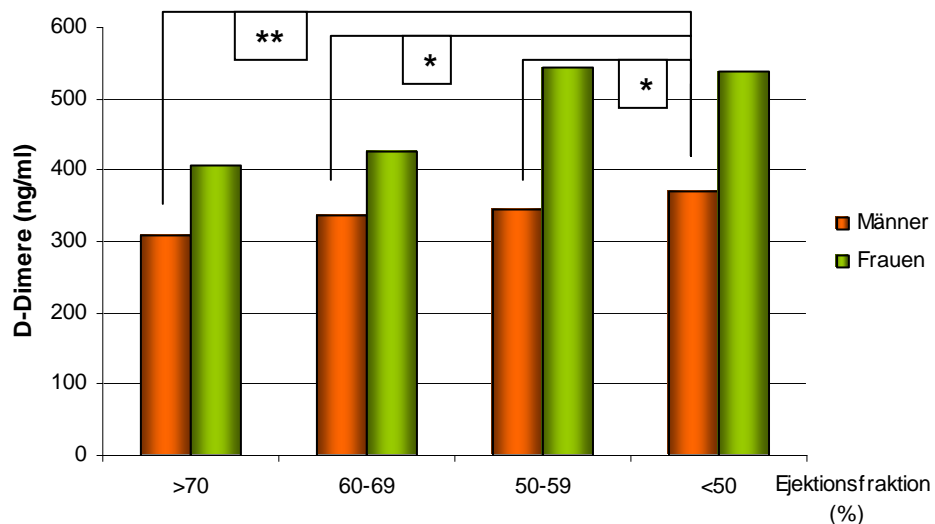
Tabelle 14 beschreibt die Signifikanz der angegebenen Vergleiche

**Tabelle 15**

Geschlecht	EF (%)	Median	N	Spannbreite
Männer	>70	309,2	134	108,0 – 1524,0
	60-69	337,5	139	83,0 – 1381,0
	50-59	346,0	120	79,0 – 1280,0
	<50	370,9	83	119,0 – 1458,0
Frauen	>70	407,6	50	159,0 – 1540,0
	60-69	427,0	32	192,0 – 1540,0
	50-59	544,0	27	189,0 – 1280,0
	<50	539,7	15	195,0 – 1455,0

In Tabelle 12 ist der Zusammenhang zwischen sinkender EF und steigenden D-Dimeren dargestellt. N = Anzahl der Patienten

**Graphik 5**



\* p < 0,05; \*\* p < 0,005

Graphik 5 stellt den Zusammenhang von steigender D-Dimerkonzentration bei sinkender EF dar. Verglichen werden Patienten mit eingeschränkter linksventrikulärer Funktion (EF < 50%) gegen Patienten mit EF zwischen 50-59%, 60-60% sowie > 70%

#### 4.2.3 Kardiovaskuläre Risikofaktoren

Der BMI lag sowohl bei den Patienten mit  $27,0 \text{ kg/m}^2$  ( $SD \pm 3,0$ ) bei Männern und  $27,2 \text{ kg/m}^2$  ( $SD \pm 4,1$ ) bei Frauen, als auch in der Kontrollgruppe mit  $26,7 \text{ kg/m}^2$  ( $SD \pm 3,2$ ) bei Männern und  $25,6 \text{ kg/m}^2$  ( $SD \pm 4,0$ ) bei Frauen bei beiden Geschlechtern über der Norm. Eine signifikante Korrelation mit den D-Dimeren ergab sich in der Patientengruppe (Tabelle 16) nur bei den Männern ( $r=0,080$ ;  $p=0,031$ ), in der Kontrollgruppe (Tabelle 17) fand sich hingegen bei den Frauen eine signifikante Korrelation ( $r=0,180$ ;  $p=0,040$ ).

Die Häufigkeit des Diabetes mellitus in der hier einbezogenen Kontrollgruppe entsprach mit 2,8% etwa der Diabetes-Prävalenz von geschätzten 3% in der Gesamtbevölkerung, die Patientengruppe zeigte demgegenüber mit 11,7% etwa den vierfachen Anteil von Diabetes-Patienten. Bemerkenswert auch die geschlechtsbezogene Betrachtung, vergleicht man männliche und weibliche Patientengruppe isoliert, so liegt der Anteil der Diabetikerinnen unter den weiblichen Patienten mit 22,5% um den Faktor 2,5 über dem Anteil bei den männlichen Patienten mit lediglich 8,8%. Eine signifikante Korrelation zwischen Glucosespiegel und den D-Dimeren fand sich jedoch ausschließlich für das männliche Geschlecht ( $r=0,091$ ;  $p=0,015$ ), bei den Frauen zeigten diese beiden Parameter keine gegenseitige Abhängigkeit. In der Kontrollgruppe ergab sich hier weder für Männer, noch für Frauen ein statistisch relevanter Zusammenhang.

Eine arterielle Hypertonie musste, anamnestisch oder im Zuge der durchgeführten Diagnostik, bei fast der Hälfte der Patienten, nämlich 49,3%, diagnostiziert werden, auch hier war das weibliche Geschlecht mit 59,0%, gegen 46,7% der Männer, deutlich überrepräsentiert. In der Kontrollgruppe betrug der Anteil der Hypertoniker lediglich 32,4%, was innerhalb der Männer mit 33,4% und der Frauen mit 30,2% jeweils etwa ein Drittel betraf. Eine signifikante Korrelation von systolischem Blutdruck mit den D-Dimeren fand sich weder bei den Patienten, noch im Kontrollkollektiv.

Auch der Nikotinkonsum war bei den Patienten mit 60,1% deutlich häufiger anzutreffen als bei den Kontroll-Probanden, wo lediglich 19,1% den Rauchern zugerechnet werden konnten. Ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen den D-Dimeren und dem Rauchen, ausgedrückt in der Anzahl gerauchter Zigaretten pro Tag, konnte für beide Geschlechter, sowohl in der Patienten-, als auch im Kontrollkollektiv, nicht nachgewiesen werden.

#### 4.2.4 Lipidmetabolismus

Sowohl bei den Patienten als auch bei den Kontrollen lag das Gesamt-Cholesterin deutlich über den Empfehlungen, das Ausmaß der Erhöhung erreichte bei den Patienten mit 228,8 mg/dl (SD±45,0) für Männer und 235,6 mg/dl (SD±43,1) für Frauen, bei den Kontrollen mit 231,4 mg/dl (SD±44,3) für Männer und 230,6 mg/dl (SD±42,6) für Frauen, auch im Geschlechtervergleich, ein relativ einheitliches Niveau. Ein Zusammenhang mit den D-Dimeren ergab sich in der Patientengruppe nicht. Im Kontrollkollektiv fand sich eine negative, statistisch signifikante Korrelation bei den Männern ( $r = -0,127$ ;  $p = 0,023$ ).

Während sich die HDL-Cholesterin-Werte in der Herzinfarktgruppe mit 36,6 mg/dl (SD±9,0) bei Männern und 43,7 mg/dl (SD±12,4) für Frauen um die untere Normgrenze bewegten, lag das HDL des Kontrollkollektives mit 47,2 mg/dl (SD±10,9) bei Männern und 59,8 mg/dl (SD±14,9) bei Frauen innerhalb der Norm. Die Frauen zeigten in beiden Kollektiven die höheren Werte. Eine negative Korrelation des HDL mit den D-Dimeren erbrachte die Untersuchung bei den Frauen ( $r = -0,238$ ;  $p = 0,001$ ), während die Korrelationen bei den männlichen Patienten und beiden Geschlechtern innerhalb des Kontrollkollektives keine Signifikanz erreichten.

Das LDL-Cholesterin war sowohl im Patienten- als auch im Kontrollkollektiv erhöht, die Herzinfarktpatienten lagen mit 163,7 mg/dl (SD±39,8) bei den Männern und 165,9 mg/dl (SD±38,9) bei den Frauen über den Kontrollen, wo 158,8 mg/dl (SD±40,9) bei Männern und 150,7 mg/dl (SD±39,9) bei Frauen gemessen wurden. Eine signifikante Korrelation zu den D-Dimeren konnte nicht nachgewiesen werden.

Die Triglycerid-Werte lagen im Patientenkollektiv mit 122,0 mg/dl (37,0-862,0) bei Männern und 112,0 mg/dl (49,0-485,0) bei Frauen und im Kontrollkollektiv mit 109,0 mg/dl (38,0-493,0) bei Männern und 87,0 mg/dl (40,0-909,0) bei Frauen innerhalb des Referenzbereiches, wobei die Männer in beiden Gruppen tendenziell höhere Werte erreichten als die Frauen. In diesem Fall ergab sich eine negative, signifikante Korrelation nur bei den Männern der Kontrollgruppe ( $r = -0,143$ ;  $p = 0,010$ ).

Beim Lp (a) erbrachten die Messungen in Patientengruppe und Kontrollkollektiv ein einheitliches Niveau, eine statistisch signifikante Korrelation zwischen D-Dimeren und dem Lp (a) fand sich nicht.

Die Durchschnittswerte der Apolipoproteinfraktionen Apo AI, Apo AII und Apo B befanden sich bei Patienten und Kontrollprobanden beider Geschlechter innerhalb der entsprechenden Referenzbereiche. Beim Apo AI hatte die Patientengruppe mit 114,7

mg/dl (SD±18,7) bei den männlichen und 128,1 mg/dl (SD±21,0) bei den weiblichen Teilnehmern jedoch niedrigere Messergebnisse als die Kontrollgruppe mit 137,7 mg/dl (SD±20,9) bei Männern und 158,7 mg/dl (SD±26,6) bei Frauen. Ein Zusammenhang des Apo AI mit den D-Dimeren fand sich nur bei den Frauen in Form einer negativen Korrelation nach Alterskorrektur bei den Patientinnen ( $r = -0,166$ ;  $p = 0,020$ ), sowie bei den Probandinnen der Kontrollgruppe ( $r = -0,181$ ;  $p = 0,036$ ).

Auch beim Apo AII lagen die Werte mit 39,9 mg/dl (SD±7,2) bei Männern und 40,0 mg/dl (SD±6,7) bei Frauen in der Kontrollgruppe höher als bei den Patienten mit 32,3 mg/dl (SD±6,5) bei Männern und 31,6 mg/dl (SD±5,9) bei Frauen. Hochsignifikante, negative Korrelationen des Apo AII ließen sich sowohl bei den Männern ( $r = -0,161$ ;  $p < 0,001$ ) als auch bei den Frauen ( $r = -0,239$ ;  $p = 0,001$ ) nachweisen. Bei den Männern der Kontrollgruppe ( $r = -0,129$ ;  $p = 0,020$ ) fand sich eine ähnliche Situation, die Frauen dieses Kollektives lieferten keine signifikante Korrelation.

Beim Apo B schließlich, bewegten sich die Messungen in Patienten- und Kontrollgruppe auf einem relativ einheitlichen Niveau, männliche Patienten 91,9 mg/dl (SD±20,0), weibliche Patienten 90,6 mg/dl (SD±17,8) und männliche Kontrollprobanden 92,9 mg/dl (SD±23,4), weibliche Kontrollprobanden 86,0 mg/dl (SD±17,1). Eine aussagekräftige Korrelation ergab sich bei nur bei den Frauen der Patientengruppe ( $r = 0,23$ ;  $p = 0,001$ ).

#### 4.2.5 Gerinnungssystem / Entzündungsparameter

Die Patientengruppe hatte bezüglich des Fibrinogens mit 303,8 mg/dl (SD±71,1) bei Männern und 323,5 mg/dl (SD±63,7) bei Frauen deutlich höhere Werte als das Kontrollkollektiv mit 265,7 mg/dl (SD±51,3) bei Männern und 269,2 mg/dl (SD±43,9) bei Frauen geboten. Während sich innerhalb der Kontrollen keine Geschlechtsdifferenz nachweisen ließ, zeigten die weiblichen Patienten gegenüber den männlichen höhere Fibrinogenwerte, ohne jedoch den zulässigen Schwellenwert zu überschreiten. Bei beiden Geschlechtern gruppierten sich die durchschnittlichen Fibrinogenwerte um die obere Grenze des Normbereiches. Sowohl in der Patienten- als auch in der Kontrollgruppe fanden sich hochsignifikante Korrelationen zu den D-Dimeren bei beiden Geschlechtern (Männer:  $r = 0,308$ ;  $p < 0,001$ ; Frauen:  $r = 0,405$ ;  $p < 0,001$ ), Kontrollgruppe: Männer ( $r = 0,367$ ;  $p < 0,001$ ), Frauen ( $r = 0,300$ ;  $p < 0,001$ ).

Die Plasminogenaktivität war mit 96,0% (SD±19,8) bei Männern und 98,9% (SD±17,4) bei Frauen in der Patientengruppe, und 100,1% (SD±10,8) bei Männern und 104,9% (SD±12,7) bei Frauen in der Kontrollgruppe in beiden Kollektiven regelrecht. Signifikanz erreichten die Korrelationen zwischen Plasminogen und D-Dimeren nur bei den männlichen Patienten ( $r=0,099$ ;  $p=0,007$ ). Bei den Kontrollen zeigte sich dieser Zusammenhang in statistisch signifikanter Größe ebenfalls nur bei den Männern ( $r=0,122$ ;  $p=0,028$ ).

Die PAI-Spiegel blieben bei den Patienten bei 2,5 U/ml (0-18), bei den Patientinnen bei 2,7 U/ml (0-13), sowie bei den männlichen Kontrollen bei 2,3 U/ml (0-20), bei den weiblichen bei 1,8 U/ml (0-10) und somit im Normbereich. Eine, das Signifikanzniveau erreichende Korrelation konnte weder für die Patienten, noch für das Kontrollkollektiv bestimmt werden.

Während die Prothrombinfragmente F 1+2 bei den männlichen Patienten mit 0,9 nmol/l (0-10), bei den männlichen Kontrollen mit 1,0 nmol/l (0-10) sowie bei den Patientinnen mit 1,0 nmol/l (0-25) grenzwertig hoch lagen, befanden sich die Werte bei den Kontrollprobandinnen mit 1,3 nmol/l (0-10) knapp über dem oberen Grenzwert. Während jedoch die negativen Korrelationen der Kontrollprobandinnen kein signifikantes Niveau erreichten, zeigte sich bei den Patientinnen eine signifikante Korrelation ( $r=0,450$ ;  $p<0,001$ ). Für die Männer ließ sich diese Verknüpfung bei Patienten und Kontrollen nachweisen (Patienten:  $r=0,220$ ;  $p<0,001$ ; Kontrollen:  $r=0,165$ ;  $p=0,003$ ).

Für das CRP konnten innerhalb der Patientengruppe, bei Männern mit 0,3 mg/dl (0-5), und Frauen mit 0,3 mg/dl (0-12) unauffällige Werte festgestellt werden. Signifikante Korrelationen zu den D-Dimeren fanden sich bei Männern ( $r=0,294$ ;  $p<0,001$ ) und Frauen ( $r=0,345$ ;  $p=0,001$ ).

Tabelle 16

Parameter	Männer		Frauen	
	r	p	r	p
Erstinfarktalter	-0,062	0,137	-0,135	0,092
<b>BMI</b>	<b>0,080</b>	<b>0,031*</b>	0,125	0,078
<b>Blutglucose</b>	<b>0,091</b>	<b>0,015*</b>	0,078	0,278
RR systolisch	0,011	0,776	-0,051	0,472
RR diastolisch	0,006	0,862	-0,096	0,175
Zigaretten / Tag	0,009	0,822	-0,023	0,811
Gesamt-Cholesterin	-0,054	0,151	0,043	0,550
<b>HDL-Cholesterin</b>	-0,041	0,269	<b>-0,238</b>	<b>0,001**</b>
LDL-Cholesterin	-0,056	0,135	0,093	0,198
Triglyceride	-0,016	0,677	0,103	0,153
Lp(a)	0,071	0,055	0,060	0,407
<b>Apo AI</b>	-0,067	0,070	<b>-0,166</b>	<b>0,020*</b>
<b>Apo AII</b>	<b>-0,161</b>	<b>&lt;0,001**</b>	<b>-0,239</b>	<b>0,001**</b>
<b>Apo B</b>	0,014	0,715	<b>0,230</b>	<b>0,001**</b>
<b>Fibrinogen</b>	<b>0,308</b>	<b>&lt;0,001**</b>	<b>0,405</b>	<b>&lt;0,001**</b>
<b>F 1+2</b>	<b>0,220</b>	<b>&lt;0,001**</b>	<b>0,450</b>	<b>&lt;0,001**</b>
PAI	0,012	0,758	0,072	0,313
<b>Plasminogen</b>	<b>0,099</b>	<b>0,007*</b>	0,091	0,203
<b>CRP</b>	<b>0,294</b>	<b>&lt;0,001**</b>	<b>0,345</b>	<b>0,001**</b>

Tabelle 16 stellt die alterskorrigierten Partial-Korrelationen verschiedener klinischer und laborchemischer Parameter bei Postinfarktpatienten dar. \* =  $p < 0,05$  / \*\* =  $p < 0,005$

Tabelle 17

Parameter	Männer		Frauen	
	r	p	r	p
<b>BMI</b>	0,030	0,597	<b>0,180</b>	<b>0,040*</b>
Blutglucose	-0,066	0,240	-0,096	0,270
RR systolisch	0,031	0,574	0,014	0,874
RR diastolisch	0,017	0,760	0,054	0,537
Zigaretten / Tag	-0,012	0,872	0,234	0,157
<b>Gesamt-Cholesterin</b>	<b>-0,127</b>	<b>0,023*</b>	-0,014	0,875
HDL-Cholesterin	0,004	0,944	-0,167	0,054
LDL-Cholesterin	-0,090	0,108	0,069	0,426
<b>Triglyceride</b>	<b>-0,143</b>	<b>0,010*</b>	0,066	0,444
Lp(a)	-0,005	0,928	0,069	0,434
<b>Apo AI</b>	-0,036	0,518	<b>-0,181</b>	<b>0,036*</b>
<b>Apo AII</b>	<b>-0,129</b>	<b>0,020*</b>	-0,156	0,071
Apo B	-0,102	0,066	0,125	0,148
<b>Fibrinogen</b>	<b>0,367</b>	<b>&lt;0,001**</b>	<b>0,300</b>	<b>&lt;0,001**</b>
<b>F 1+2</b>	<b>0,165</b>	<b>0,003**</b>	-0,041	0,634
PAI	-0,077	0,167	0,040	0,645
<b>Plasminogen</b>	<b>0,122</b>	<b>0,028*</b>	0,088	0,311

Tabelle 17 stellt die alterskorrigierten Partial-Korrelationen verschiedener klinischer und laborchemischer Parameter in der Kontrollgruppe dar. \* =  $p < 0,05$  / \*\* =  $p < 0,005$



## V. Diskussion

D-Dimere sind ein primäres Degradationsprodukt des quervernetzten Fibrins und somit ein direktes Maß der Fibrinbildung und der fibrinolytischen Aktivität. Konsequenterweise wurde bei verschiedensten gefäßassoziierten Erkrankungen versucht, Fibrinabbauprodukte zur Diagnostik, Quantifizierung oder Verlaufsbeobachtung einzusetzen. Der D-Dimer-Spiegel kann ein Hinweis auf das Vorliegen von atherosklerotischen und thrombotischen Gefäßveränderungen sein. Je nach Ausmaß und Größe des betroffenen Areals ist die fibrinolytische Aktivität, ausgedrückt in der Höhe der D-Dimere, ein Indikator für eine gesteigerte Gerinnung, wie bei paVK mehrfach gezeigt, wobei berücksichtigt werden sollte, dass in den erwähnten Arbeiten (Lassila et. al. 1993; Lee et. al., 1995; De Buyzere et. al., 1993; Smith et. al., 1993) keine Berücksichtigung der Altersprogression vorgenommen wurde.

In der vorliegenden Arbeit wurde das Verhalten des D-Dimer-Spiegels bei Post-Infarkt-Patienten auf einen möglichen Zusammenhang mit verschiedenen klinischen und laborchemischen Parametern untersucht. Von insgesamt 1387 Herzinfarkt-Patienten wurden diejenigen 942 Patienten ausgewählt, welche, außer einem nachgewiesenen Herzinfarkt mit oder ohne KHK, keine nachweisbaren atherosklerotischen Erkrankungen anderer anatomischer Regionen wie paVK, CVK oder kardiales bzw. aortales Aneurysma, aufwiesen. Diese Einschränkung wurde vorgenommen, um den Einfluss anderer Erkrankungen auf den D-Dimer-Spiegel auszuschließen und so eine möglichst isolierte Betrachtung der Herzinfarktpatienten zu ermöglichen. Bei den Patienten mit atherosklerotischen Begleiterkrankungen einer oder mehrerer Regionen wurde deshalb auf eine Auswertung verzichtet.

Bezüglich Alter und Geschlecht bestätigen die hier erhobenen Daten die in den Arbeiten von Lee (Lee et al., 1995), Kario (Kario et al., 1991), Curries (Curries et al., 1994) und Giansante (Giansante et al., 1994) vorbeschriebene Geschlechtsdifferenz, die Frauen haben in allen Altersgruppen die höheren absoluten D-Dimer-Spiegel. Der ebenfalls von den vorgenannten Autoren erwähnte generelle Anstieg der D-Dimere mit zunehmendem Alter fand sich auch in unserem Datenmaterial wieder. Sowohl die Geschlechtsspezifität als auch die Altersprogression waren bei Patienten wie auch bei den Kontrollen nachweisbar. Die bei Frauen gegenüber Männern erhöhten D-Dimere

ließen sich in allen Altersgruppen, sowohl bei Patienten als auch bei Kontrollen nachweisen. In der Patientengruppe waren die Werte der Frauen, bei der Gesamtbewertung ohne Differenzierung der Altersgruppen, um durchschnittlich 31,1% höher als die der Männer, in der Kontrollgruppe lag dieser Wert bei 21,3%. Möglicherweise ist die erhöhte D-Dimer-Konzentration bei Frauen auch auf den Einfluss des Östrogens zurückzuführen. Wie von verschiedenen Autoren beschrieben, korreliert der Östrogenspiegel mit dem Anstieg verschiedener Gerinnungsparameter (Wiegratz et. al., 2004). Der Hormonstatus kann jedoch diesbezüglich nur ein Faktor sein, da die Reduktion des Östrogenspiegels in der Postmenopause nicht mit einer Reduktion der D-Dimere einhergeht. Die Zunahme der D-Dimere mit steigendem Alter war bei beiden Geschlechtern vorhanden. Vergleicht man bei den Patienten die Gruppe der 40- mit den 60-jährigen, so ergibt sich bei Frauen ein Anstieg von 60,3%, bei den Männern von 70,2%. Hervorzuheben in diesem Zusammenhang der bemerkenswerte Anstieg in der Kontrollgruppe, bei den Frauen stiegen die Werte in diesem Intervall um 76,4%, bei den Männern um 74,9%. Dieser Anstieg wird häufig auf eine höhere Prävalenz einer generalisierten Atherosklerose, auch in klinisch unauffälligen Patienten, in höherem Alter zurückgeführt. Um die Möglichkeit einer bisher unentdeckten atherosklerotischen Erkrankung auszuschließen wurden die oben ausführlich beschriebenen Untersuchungsmethoden, Farb-Doppler-Sonographie der extrakraniellen hirnversorgenden Gefäße, Sonographie der Aorta abdominalis sowie Belastungs-Oszillogramm, angewandt. Teilnehmer, die in diesen Untersuchungen pathologische Befunde aufwiesen, wurden weder in die hier entscheidende Gruppe der nur an Herzinfarkt erkrankten Patienten, noch in die Kontroll-Gruppe aufgenommen. Natürlich bleibt die begrenzte Sensitivität der hier eingesetzten nicht-invasiven Methoden zu berücksichtigen, dennoch darf zumindest bezweifelt werden, dass der hier nachgewiesene Anstieg der D-Dimere innerhalb dieses Altersintervalles auf eine, möglicherweise frühe Manifestation der Atherosklerose zurückzuführen ist. Gerade die Kontrollen belegen in diesem Zusammenhang den bekannten, bisher nicht geklärten Zusammenhang zwischen Alter und D-Dimeren, unabhängig von atherosklerotischen Erkrankungen. Auf Grund der Tatsache, dass das Alter Einfluss auf die Höhe der D-Dimere nimmt (Tabelle 8, 9 und 10; Graphik 1 und 2), wurden die Auswertungen in dieser Arbeit alterskorrigiert vorgenommen.

Ein Zusammenhang zwischen den D-Dimeren und dem Ausmaß der koronaren Herzkrankheit ist bereits vermutet und auch von verschiedenen Autoren belegt worden

(Heinrich et al., 1995; Kruskal et al., 1987; Francis et al., 1987; Marder et al., 1999), wobei einschränkend hinzugefügt werden muss, dass in den vorgenannten Arbeiten auch Patienten mit paVK und CVK eingeschlossen waren.

Vor allem sollte in der vorliegenden Arbeit deshalb die Frage bearbeitet werden, ob sich mit zunehmender Ausprägung der koronaren Herzkrankheit bei Patienten ohne atherosklerotische Begleiterkrankung, ausgedrückt in der Anzahl der betroffenen koronaren Gefäße, ein nennenswerter Anstieg der D-Dimere erkennen lässt. Besonderes Interesse galt deshalb der Gegenüberstellung von Patienten mit unterschiedlich ausgeprägter KHK ohne atherosklerotische Begleiterkrankung und den Kontrollprobanden. Beim Vergleich von Kontrollen und Infarktpatienten ohne KHK fanden sich auffällig hohe D-Dimer-Spiegel bei den Frauen, hier ließ sich auch ein statistisch signifikanter Anstieg der D-Dimere dokumentieren. Eventuell sind diese hohen D-Dimer-Spiegel bei Frauen mit Infarkt ohne KHK ein Hinweis auf eine pathologische Gerinnungsaktivierung als Ursache für den Infarkt, möglicherweise entstehen diese erhöhten D-Dimere aber auch im Rahmen eines postthrombotischen Prozesses nach dem Infarkt.

Der Vergleich zwischen Kontrollen und Patienten mit 1-GE erbrachte keine signifikante Steigerung, bei Patienten mit 2-GE hingegen konnten jedoch sowohl bei den Männern als auch bei den Frauen signifikante, bei Patienten mit 3-GE hochsignifikante Steigerungen der D-Dimere verzeichnet werden.

Noch interessanter gestaltete sich der Vergleich der KHK-Patienten untereinander. Ausgehend von Patienten mit 1-GE konnte zur 2-GE bei beiden Geschlechtern ein signifikanter Anstieg der D-Dimere beobachtet werden, während von 2-GE zur 3-GE (Daten nicht gezeigt) nur bei den Männern ein statistisch relevanter Unterschied erkennbar war. Von 1-GE zur 3-GE schließlich fand sich für beide Geschlechter ein hochsignifikanter Anstieg. Die vorliegenden Daten erlauben somit die Schlussfolgerung, dass ein unmittelbarer Zusammenhang zwischen der Höhe der D-Dimere und dem Ausprägungsgrad der KHK besteht.

Im Gegensatz zu den Ergebnissen von Lip (Lip et al., 1995) fand sich im hier untersuchten Kollektiv ein Zusammenhang zwischen D-Dimeren und der EF des Herzens. Zumindest bei den männlichen Patienten konnten beim Vergleich linksventrikulärer Funktionseinschränkung unterschiedlicher Ausprägung signifikante Korrelationen bestimmt werden. Die D-Dimere steigen also mit sinkender Auswurfleistung des Herzens. Bei den Arbeiten von Lip ist jedoch zu bedenken, dass

die jeweiligen Gesamt-Kollektive mit 112 bzw. 106 Patienten relativ klein waren und nach Untergruppierung lediglich 30 bzw. 34 Patienten mit linksventrikulärer Dysfunktion bei koronarer Herzkrankheit ohne sonstige atherosklerotische Begleiterkrankungen verblieben. Die hier zugrunde liegenden Zahlen wurden bei 476 Männern und 124 Frauen ermittelt, die Bandbreite der EF erstreckte sich von 70% und darüber bis 50% und weniger. Bei den Männern ergab sich für dieses Intervall sinkender Auswurfleistung ein D-Dimer-Anstieg von 19,6%. Die fehlende Signifikanz der ebenfalls vorhandenen D-Dimer-Steigerung bei den Frauen mag eventuell mit dem höheren Basalspiegel zusammenhängen. Ergänzend sei hinzugefügt, dass bei weiter sinkender EF, nochmals ein drastischer Anstieg der D-Dimere beobachtet werden konnte. Auf eine Auswertung dieses Materials wurde hier wegen zu geringer Patientenzahlen verzichtet. Festzuhalten bleibt, dass sinkende Auswurfleistung des Herzens mit einer gesteigerten Gerinnungsaktivität des Blutes in Folge verminderter Blutflussgeschwindigkeit bis hin zur Stase einhergeht, welche konsequenterweise eine gesteigerte Fibrinolyse nach sich zieht. Die Hämodynamik des Herzens scheint demzufolge eine wichtige Rolle bei der Aktivierung des Fibrins einzunehmen, wie auch von der Thrombusbildung im Rahmen des Vorhofflimmerns bekannt (Lip et al, 1996). Von Patienten mit deutlich reduzierter EF (unter 40%) weiß man, dass eine antikoagulatorische Medikation erforderlich ist, da die verminderte Auswurfleistung der linken Herzkammer die Bildung von Thromben begünstigt (Klein et. al., 2003).

Auffallend hoch war der Anteil von Diabetikern und Hypertonikern in der Patientengruppe. Während bei den Kontroll-Probanden die Häufigkeit beider Erkrankungen in etwa der Prävalenz in der Gesamtbevölkerung entsprach, war demgegenüber der Diabetes mellitus bei den Herzinfarktpatienten viermal häufiger anzutreffen, eine arterielle Hypertonie fand sich bei der Hälfte der Infarkt-Patienten, was einer um den Faktor 2,5 gesteigerten Häufung entspricht. Eine Korrelation steigender Dimere zu steigendem Blutglucose-Spiegel konnte beim Diabetes lediglich bei den Männern nachgewiesen werden, dieses Ergebnis deckt sich mit den Untersuchungen der Arbeit von Heinrich (Heinrich et al., 1995).

Im Gegensatz zu den Ergebnissen von Salomaa (Salomaa et al., 1995) im Rahmen der ARIC-Studie, in der ein hochsignifikanter Zusammenhang zwischen systolischem Blutdruck und D-Dimer-Spiegel gefunden wurde, war bei den hier untersuchten Patienten eine Verbindung zwischen diesen beiden Parametern bei beiden Geschlechtern nicht nachweisbar.

Bezüglich des Lipidmetabolismus reflektieren die hier untersuchten Patienten die typische Risiko-Konstellation mit erhöhten Gesamt-Cholesterin-Werten, wobei die HDL-Fraktion des Cholesterins erniedrigt und die LDL-Fraktion erhöht war. Interaktionen dieser Parameter mit den D-Dimeren sind vorbeschrieben, so fand Heinrich (Heinrich et al., 1995) an männlichen Patienten mit KHK mit oder ohne zusätzliche paVK oder CVK eine signifikante, negative Korrelation der D-Dimere mit dem Gesamt-Cholesterin, dem LDL-Cholesterin und den Triglyceriden. In dem hier vorliegenden Datenmaterial konnten ebenfalls für Gesamt-Cholesterin, LDL-Cholesterin und die Triglyceride signifikante, negative Korrelationen mit den D-Dimeren bei Männern hergestellt werden, diese Beziehungen hatten jedoch, im Gegensatz zur vorgenannten Arbeit, nach Alterskorrektur keinen Bestand. Lediglich die negative Korrelation des HDL-Cholesterin bei den weiblichen Patienten blieb auch nach Altersberücksichtigung erhalten.

Bei den durchschnittlichen Serumspiegeln der Apolipoproteine ließen sich beim Apo AI in der Kontrollgruppe höhere Werte messen als bei den Patienten, entsprechend einem geringeren atherogenen Risiko der Kontrollen, wie unten noch ausführlich erläutert. Beim Apo AII lag die Patientengruppe über den Kontroll-Probanden, für das Apo B konnten keine auffälligen Differenzen zwischen diesen beiden Gruppen festgestellt werden. Interessanterweise ließen sich Korrelationen zu den D-Dimeren herstellen: bei den Partial-Korrelationen fand sich eine signifikante, negative Korrelation zum Apo AI bei den Frauen, für das Apo AII ergaben sich für beide Geschlechter hochsignifikante, negative Korrelationen, beim Apo B war, ebenfalls nur bei den Frauen, eine positive Korrelation nachweisbar. Ein Zusammenhang, der möglicherweise durch Ihre Rolle bei der Interaktion von Lipoproteinen mit den entsprechenden Rezeptoren erklärt wird. Als Bestandteile von VLDL, LDL und HDL nehmen sie direkten Einfluss auf das atherogene Risiko, wobei den Apolipoproteinen Apo AI und AII, die hauptsächlich als Bestandteile des HDL auftreten, ein antiatherogenes Potential (Connelly et al., 1999; Sirtori et al., 1999) zugeschrieben wird, während hohe Apo B-Spiegel, ein Apolipoprotein, welches überwiegend in VLDL und LDL vorkommt, mit einem gesteigerten atherogenen Risiko vergesellschaftet sind (Connelly et al., 1999; Tsuji et al., 1999). Somit kommt offensichtlich dem Verhalten der Apolipoproteine auf die Entwicklung einer Atherosklerose eine entscheidende Rolle zu und, wenn man die

Aktivierung der Fibrinolyse auch als Indikator einer atherosklerotischen Gefäßalteration akzeptiert, indirekt auch auf den D-Dimer-Spiegel.

Der Fibrinogen-Spiegel lag bei beiden Geschlechtern der Patientengruppe höher als bei den Kontrollen, die hier vorliegenden Daten bestätigen erneut das hinreichend belegte Risikopotential eines hohen Fibrinogenspiegels für die Entwicklung bzw. Progression einer koronaren Herzkrankheit (Wilhelmsen et al., 1984; Heinrich et al., 1994; Tanaka et al., 1994; Meade et al., 1986). Die Beziehung zwischen D-Dimeren und Fibrinogen ließ sich in Form hochsignifikanter, positiver Korrelationen auch an den hier behandelten Herzinfarktpatienten beiderlei Geschlechts nachvollziehen.

Für das Prothrombinfragment F1+2, einem Fragment, welches bei der Aktivierung von Prothrombin zu Thrombin freigesetzt wird und als Marker einer aktivierten Gerinnung anzusehen ist, ließen sich in der Patientengruppe bei beiden Geschlechtern signifikante Korrelationen zu den D-Dimeren herstellen, ein Hinweis auf die gesteigerte Bildung und reaktive Spaltung von Fibrin in dieser Patientengruppe.

Des Weiteren stützen die hier erhobenen Daten die Beobachtung, Atherosklerose sei auch ein inflammatorischer Prozess, wie von Tataru (Tataru et al., 2000), Berk (Berk et al., 1990) oder Ridker (Ridker et al., 1998) beschrieben. Bei beiden Geschlechtern fanden sich hochsignifikante positive Korrelationen des CRP mit den D-Dimeren. Auf eine Steigerung der Gerinnungsaktivität bei entzündlichen Erkrankungen wurde bereits im Rahmen der Einleitung hingewiesen, die hier gewonnenen Daten bekräftigen die entzündliche Komponente des atherosklerotischen Prozesses an den Koronarien.

Die D-Dimere sind ein Abbauprodukt des quervernetzten Fibrins, welches auch physiologischerweise im Blut vorkommt. Die KHK, als eine Manifestationsform der Atherosklerose, ist wie diese mit erhöhten D-Dimeren im Blut vergesellschaftet. Es ließen sich, in Analogie dazu, signifikante Korrelationen von Fibrinogen, CRP, Prothrombinfragment F 1+2 zur D-Dimer-Konzentration herstellen. Hieraus lässt sich auch in dem hier untersuchten Kollektiv eine erhöhte Koagulations- und Fibrinolyseaktivität ableiten. Die initialen Endothelschädigungen, möglicherweise im Rahmen eines Diabetes oder von Lipideinlagerung bei Störungen des Cholesterinstoffwechsels, verursachen eine Akut-Phase-Reaktion mit Erhöhung von CRP und Fibrinogen. So entsteht eine Verschiebung des Gerinnungsstatus, welche die Bildung von Thromben begünstigt und eine reaktive Fibrinolyse nach sich zieht. Für

diesen Mechanismus sprechen die hier ermittelten Korrelationen der D-Dimere zum Blutglucosespiegel, dem CRP und den Prothrombinfragmenten F1+2, sowie die negativen Korrelationen zum Apolipoprotein A. Dieser bei der Atherosklerose diskutierte Pathomechanismus eines multifaktoriellen Geschehens scheint auch für den hier untersuchten Patienten mit isolierter KHK zu gelten.

Zusammenfassend kann also gesagt werden, dass an Hand des Verhaltens der D-Dimere bei Infarkt-Patienten ohne sonstige atherosklerotische Erkrankungen Rückschlüsse auf das Ausmaß der KHK gezogen werden können. Die Wechselwirkungen zwischen D-Dimeren und anderen klinischen und Laborparametern, wie EF, Fibrinogen, Apolipoproteinen, Prothrombinfragment F 1+2 und CRP, liefern darüber hinaus Hinweise auf den Status des Gerinnungssystems. Wie jedoch die Relevanz der D-Dimere als Prädiktor zur Einschätzung des atherogenen Risikos im Einzelfall zu bewerten ist, und welche Marker-Kombinationen für den klinischen Einsatz geeignet sind, müssen weitere Arbeiten zu dieser Problematik zeigen.

## **VI. Literaturverzeichnis**

Allain CC, Poon L, Chan C, Richmond W, Fu P (1974) Enzymatic determination of total serum cholesterol. Clin Chem 20: 470-475

Al-Nohza MM, Abdel-Gader AG, Arafah MR, Al-Maatouq MA, Al-Shahid MS, Al-Harhi SS, Khan NB, Abdullah MA (2005) Tissue factor pathway inhibitor, natural coagulation inhibitors and hemostatic activation markers in patients with acute coronary syndrome. Saudi Med J 26: 937-42

Berk BC, Weintraub WS, Alexander RW (1990) C-reactive protein is elevated in 'active' coronary artery disease. Am J Cardiol 65: 168-172

Bounameaux H, Cirafici P, De Moerloose P, Schneider P, Slosman D, Reber G, Unger P (1991) Measurement of D-dimer in plasma as diagnostic aid in suspected pulmonary embolism. Lancet 337: 196-200

Brenner B, Francis C, Fitzpatrick P, Rothbard R, Cox C, Hackworthy R, Anderson J, Sorensen S, Marder V (1989) Relation of plasma D-dimer concentrations coronary artery reperfusion before and after thrombolytic treatment in patients with acute myocardial infarction. Am J Cardiol 63: 1179-1184

Carr J, McKinney M, McDonagh J (1989) Diagnosis of disseminated intravascular coagulation. Role of D-dimer. Am J Clin Pathol 91: 280-287

Connelly P, Poapst M, Davignon J, Lussier-Cacan S, Reeder B, Lessard R, Hegele R, Csima A (1999) Reference values of plasma apolipoproteins AI und B, and association with nonlipid risk factor populations of two Canadian provinces: Quebec and Saskatchewan. Can J Cardiol 15: 409-418

Constantini V, Zacharski L (1993) Fibrin and cancer. Thromb Hemost 69: 406-414

Curries M, Rao M, Blazer D, Cohen H (1994) Age and functional correlations of markers of coagulation and inflammation in the elderly: functional implications of elevated crosslinked fibrin degradation products. J Am Geriatr Soc 42: 738-742

Dati F, Pelzer H, Wagner C (1997) Laboratory tests for markers of activation of coagulation and fibrinolysis. J Lab Med 21: 314-322

De Buyzere M, Philippe J, Duprez D, Baele G, Clement D (1993) Coagulation system activation and increase of D-dimer levels in peripheral arterial occlusive disease. Am J Hemat 43: 91-94

De Moerloose P, Michiels J, Bounameaux H (1998) The place of D-dimer testing in an integrated approach of patients suspected of pulmonary embolism. Semin Thromb Hemost 24: 409-412



- Falanga V, Kruskal J, Franks J (1991) Fibrin and fibrinogen-related antigens in systemic sclerosis. *J Am Acad Dermatol* 25: 771-775
- 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: 247-55
- Francis C, Marder V (1982) A molecular model of plasminic degradation of cross-linked fibrin. *Semin Thromb Hemostas* 8: 25-35
- Francis W, Connaghan D, Scott W, Marder V (1987) Increased plasma concentration of cross-linked fibrin polymers in acute myocardial infarction. *Circulation* 75: 1170-1177
- Gabazza E, Taguchi O, Yamakami T, Machishi M, Ibata H, Suzuki S (1993) Evaluating prethrombotic state in lung cancer using molecular markers. *Chest* 103: 196-200
- Giansante C, Fiotti N, Cattin L, Da Col P, Calabrese S (1994) Fibrinogen, D-dimer and TAT-Complexes in a Random Population Sample: Relationships with other Cardiovascular Risk Factors. *Thromb Haemost* 71: 581-586
- Glück C, Glück H, Tracy T, Speirs J, McCray C, Stroop D (1993) Relationship between lipoprotein(a), lipids, apolipoproteins, basal and stimulated fibrinolytic regulators, and D-dimer. *Metabolism* 42: 236-246
- Hahn M (1998) *Innere Medizin*, Thieme-Verlag Stuttgart, 2.Aufl.
- Hazui H, Fukumoto H, Negoro N, Hoshiga M, Muraoka H, Nishimoto M, Morita H, Hanafusa T (2005) Simple and useful tests for discriminating between acute aortic dissection of the ascending aorta and acute myocardial infarction in the emergency setting. *Circ J* 69: 677-82
- Heinrich J, Balleisen L, Schulte H, Assmann G, Van-De-Loo J (1994) Fibrinogen and factor VII in the prediction of coronary risk. Results from the PROCAM study in healthy men. *Arterioscler Thromb* 14: 54-59
- Heinrich J, Sandkamp M, Kokott R, Schulte H, Assmann G (1991) Relationship of lipoprotein(a) to variables of coagulation and fibrinolysis in a healthy population. *Clin Chem* 37: 1950-1954
- Heinrich J, Schulte H, Schönfeld R, Köhler E, Assmann G (1995) Association of variables of coagulation, fibrinolysis and acute-phase with atherosclerosis in coronary and peripheral arteries and those arteries supplying the brain. *Thromb Haemost* 73: 374-379
- Herold G (2005) *Innere Medizin*, G. Herold-Verlag, Köln
- Junker R, Heinrich J, Ulbrich H, Schulte H, Schönfeld R, Köhler E, Assmann G (1998) Relationship between plasma viscosity and the severity of coronary heart disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 18:

870-875

Kaltenbach M (1980) Vom Belastungs-EKG zur Koronarangiographie, Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, New York

Kario K, Matsuo T, Kobayashi H (1991) Which factors affect high D-dimer levels in the elderly? *Thromb Res* 62: 501-508

Khaira H, Mann J (1998) Plasma D-dimer measurement in patients with suspected DVT - a means of avoiding unnecessary venography. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 15: 235-238

Kirchhof B (1990) Gerinnungsstörungen, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

Klein I, O'Connor CM, Gattis WA, Zampino M, de Luca L, Vitarelli A, Fedele F, Gheorghiade M (2003) Pharmacologic therapy for patients with chronic heart failure and reduced systolic function: review of trials and practical considerations. *Am J Cardiol* 91: 18F-40F

Köhler E, Tataru M (1992) Ein- und zweidimensionale Echokardiographie mit Dopplertechnik, Enke Verlag Stuttgart, 5. Auflage

Kriessmann A, Bollinger A, Keller H (1990) Praxis der Doppler-Sonographie, Thieme-Verlag, Stuttgart-New York, 2.Aufl.

Kruskal J, Commerford P, Franks J, Kirsch R (1987) Fibrin and fibrinogen-related antigens in patients with stable and unstable coronary artery disease. *N Eng J Med* 317: 1361-1365

Lane D, Preston F, VanRoss M, Kakkar V (1978) Characterization of serum fibrinogen and fibrin fragments produced during disseminated intravascular coagulation. *Br J Haematol* 40: 609-615

Lassila R, Peltonen S, Lepantalo M, Saarinen O, Kauhanen P, Manninen V (1993) Severity of peripheral atherosclerosis is associated with fibrinogen and degradation of cross-linked fibrin. *Arterioscler Thromb* 13: 1738-1742

Lee A, Fowkes R, Lowe G, Rumley A (1995) Fibrin D-Dimer, haemostatic factors and peripheral arterial disease. *Thromb Haemost* 74: 828-832

Legnani C, Pancani C, Palareti G, Guazzaloca G, Coccheri S (1999) Contribution of a new, rapid, quantitative and automated method for D-dimer measurement to exclude deep vein thrombosis in symptomatic outpatients. *Blood Coagul Fibrinolysis* 10: 69-74

Lichtlen P (1990) Koronarangiographie, Perimed-Verlag Erlangen, 2.Aufl.

Lip G, Lowe G, Metcalfe M, Rumley A, Dunn F (1995) Effects of warfarin therapy on plasma fibrinogen, von

Willebrand factor, and fibrin D-dimer in left ventricular dysfunction secondary to coronary artery disease with and without aneurysm. *Am J Cardiol* 76:453-458

Lip G, Lowe G, Metcalfe M, Rumley A, Dunn F (1995) Is diastolic dysfunction associated with thrombogenesis? A study of circulating markers of a prothrombotic state in patients with coronary artery disease. *Int J Cardiol* 50: 31-42

Lip G, Lowe G, Rumley A, Dunn F (1996) Fibrinogen and fibrin D-dimer-levels in paroxysmal atrial fibrillation: evidence for intermediate elevated levels of intravascular thrombogenesis. *Am Heart J* 131: 724-730

Lowe G, Yarnell J, Sweetnam P, Rumley A, Thomas H, Elwood P (1998) Fibrin D-Dimer, tissue plasminogen activator, and the risk of major ischaemic heart disease in the Caerphilly Study. *Thromb Haemost* 79: 129-133

Lüning M, Felix R (1989) Komplexe bildgebende Diagnostik Abdomen, Thieme-Verlag Leipzig, 1.Aufl.

Marder V, Zareba W, Horan J, Moss A, Kanouse J (1999) Automated latex agglutination and ELISA testing yield equivalent D-dimer results in patients with recent myocardial infarction. *Thromb Haemost* 82: 1412-1416

Matsumoto T, Wada H, Nobori T, Nakatani K, Onishi K, Nishikawa M, Shiku H, Kazahaya Y, Sawai T, Koike K, Matsuda M (2005) Elevated plasma levels of fibrin degradation products by granulocyte-derived elastase in patients with disseminated intravascular coagulation. *Clin Appl Thromb Hemost* 11: 391-400

Meade T, Mellows S, Brozovic M, Miller G, Chakrabarti R, North W, Haines A, Stirling Y, Imeson J, Thompson S (1986) Haemostatic function and ischaemic heart disease: principal results of the Northwick Park Heart Study. *Lancet* 2: 533-537

Mitter C, Zielinski C (1991) Plasma levels of D-dimer: a crosslinked fibrin-degradation product in female breast cancer. *J Can Res Clin Oncol* 117: 259-262

Murray K, Granner D (1996) *Harper's Biochemistry*, 24th Edition, Appleton & Lange

Nakashima M, Aoyagi T, Aratake K, Kawabe Y, Eguchi K (1998) The levels of FDP, FDP-E and D-dimer in patients with rheumatoid arthritis. *Ryumachi* 38: 793-800

Ridker M, Hennekens C, Cerskus A, Stampfer M (1994) Plasma concentration of cross-linked fibrin degradation product (d-dimer) and the risk of future myocardial infarction among apparently healthy men. *Circulation* 90: 2236-2240

Ridker P, Buring J, Shih J, Matias M, Hennekens C (1998) Prospective study of C-reactive protein and the risk of future cardiovascular events among apparently healthy women. *Circulation* 98: 731-733

Salomaa V, Stinson V, Kark J, Folsom A, Davis C (1995) Association of Fibrinolytic Parameters with early Atherosclerosis. The ARIC Study. *Circulation* 91: 284-290

Schamroth L (1988) EKG bei koronarer Herzkrankheit, Thieme-Verlag, Stuttgart

Schoop W (1988) Praktische Angiologie, Thieme-Verlag, Stuttgart, New-York

Seitz R, Rappe N, Kraus M, Immel A, Wolf M, Maasberg M, Egbring R, Pfab R, Havemann K (1993) Activation of coagulation and fibrinolysis in patients with lung cancer: relation to tumour stage and prognosis. *Blood Coagul Fibrinolysis* 4: 249-254

Silbernagl S, Despopoulos A (1991) Taschenatlas der Physiologie; Thieme Verlag Stuttgart, 4.Aufl.

Sirtori C, Calabresi L, Franceschini G (1999) Recombinant apolipoproteins for the treatment of vascular disease. *Atherosclerosis* 142: 29-40

Smith E (1986) Fibrinogen, fibrin fibrin degradation products in relation to atherosclerosis. *Clin Haematol* 15: 355-370

Smith E (1994) Fibrin deposition and fibrin degradation products in atherosclerotic plaque. *Thromb Res* 75: 329-335

Smith F, Lowe G, Fowkes F, Rumley A, Donnan P, Housley E (1993) Smoking, haemostatic factors and lipid peroxides in a population case control study of peripheral arterial disease. *Atherosclerosis* 102: 155-162

Smith FB, Lee AJ, Hau CM, Rumley A, Lowe GD, Fowkes FG (2000) Plasma fibrinogen, haemostatic factors and prediction of peripheral arterial disease in the Edinburgh Artery Study. *Blood Coagul Fibrinolysis* 11: 43-50

Speiser W, Mallek R, Koppensteiner R, Stumpflen A, Kapiotis S, Minar E, Ehringer H, Lechner K (1990) D-dimer and TAT measurement in patients with deep venous thrombosis: utility in diagnosis and judgement of anticoagulant treatment effectiveness. *ThrombHemost* 64: 196-201

Tanaka M, Suzuki A.(1994) Hemostatic abnormalities in acute myocardial infarction as detected by specific blood markers. *Thromb Res* 76: 289-298

Tataru M.-C, Heinrich J, Junker R (2000) C-reactive protein and the severity of atherosclerosis in myocardial infarction patients with stable angina. *Eur Heart J* 21: 1000-1008

Thomas L (1992) Labor und Diagnose, Medizinische Verlagsgesellschaft, Stuttgart

Tsuji A, Ikeda N, Nakamura T (1999) Plasma lipids, lipoproteins and apolipoproteins and sudden cardiac

death. *Int J Legal Med* 112: 151-154

Wahlefeld AW, Bergmeyer HU (1974) *Methods of Enzymatic Analysis*, 2nd English ed. New York, NY:Academic Press Inc, 1831

Weintraub W, Harrison D (2000) C-reactive Protein, inflammation and atherosclerosis: Do we really understand it yet? *Eur Heart J* 21:958-960

Widder B (1991) *Doppler- und Duplex-Sonographie der hirnersorgenden Arterien*, Springer-Verlag

Wiegratz I, Lee JH, Kutschera E, Winkler UH, Kuhl H (2004) Effect of four oral contraceptives on hemostatic parameters. *Contraception* 70; 97-106

Wilhelmsen L, Svardsudd K, Korsan-Bengtson K, Larsson B, Welin L, Tibblin G (1984) Fibrinogen as a risk factor for stroke and myocardial infarction. *N Eng J Med* 311: 501-505

Yamamuzi K, Ojiro M, Okumura H, Aikou T (1998) An activated state of blood coagulation and fibrinolysis in patients with abdominal aortic aneurysm. *Am J Surg* 175: 297-301

## VII. Abkürzungsverzeichnis

1-GE	koronare Ein-Gefäßerkrankung
2-GE	koronare Zwei-Gefäßerkrankung
3-GE	koronare Drei-Gefäßerkrankung
ACD	Arteria coronaria dextra
ADP	Adenosindiphosphat
Anti-FDP-D	Antikörper, welche gegen das Fibrindegradationsprodukt D (D-Fragment) gerichtet sind
Apo A	Apolipoprotein A
Apo B	Apolipoprotein B
ASS	Acetylsalicylsäure
ATP	Adenosintriphosphat
BMI	body-mass-index
CA 15-3	Tumormarker, vor allem bei Mamma-Karzinom
CEA	Carcino-embryonales Antigen (Tumormarker)
CRP	C-reaktives Protein
DD	D-Dimer: Gruppe von Fibrinspaltprodukten, unterschiedlicher Größe, welche aus mindestens zwei kovalent verknüpften D-Fragmenten zusammengesetzt sind. Darüber hinaus können weitere Fibrinbruchstücke an diese zentrale Gruppe angelagert sein (Siehe E-, X-, Y-Fragment)
D-Fragment	Die Seitenarme des Fibrinogenmoleküls werden als D-Fragmente bezeichnet.
DIC	Disseminierte intravasale Gerinnung
EF	Ejektionsfraktion
E-Fragment	Zentrale Domäne des Fibrinogenmoleküls

EKG	Elektro-Kardiogramm
F (ab) <sub>2</sub>	Antigenbindendes Fragment des Antikörpers
FDP	Fibrin-Degradations-Produkte
g	Erdbeschleunigung (9,81 m/s <sup>2</sup> )
H <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	Wasserstoffperoxid
HDL	High density lipoprotein
KHK	Koronare Herzkrankheit
LDL	Low density lipoprotein
Lp (a)	Lipoprotein a
MG	Molekular-Gewicht
mg/dl	Milligramm pro Deziliter
Mhz	Megahertz
mmHg	Druckmaß: Millimeter Quecksilbersäule
mPa·s	Milli-Pascal-Sekunden
mV	Milli-Volt
ng/ml	Nanogramm pro Milliliter
PAI	Plasminogen-Aktivator-Inhibitor
paVk	peripher-arterielle Verschlusskrankheit
PEG	Polyethylenglycol
POD	Peroxidase
RCX	Ramus circumflexus
Ref.	Referenzwert / -bereich
RIVA	Ramus interventricularis anterior
SD	Standard-Deviation (Standardabweichung)
ST-Strecke	Für die Beurteilung von ischämischen Veränderungen entscheidender Aufzeichnungsteil im EKG
TAT-III	Thrombin-Anti-Thrombin-III-Komplex
TBVT	Tiefe Beinvenenthrombose
t-PA	tissue-plasminogen-activator
U/ml	Units pro Milliliter
VLDL	Very low density lipoprotein
X-Fragment	Abbauprodukt, welches bei der Spaltung

	des quervernetzten Fibrins entsteht und aus zwei D- und einem E-Fragment besteht.
XY-Fragment	Abbauprodukt, welches bei der Spaltung des quervernetzten Fibrins entsteht und aus einem X- (=DED) und einem Y- (=D/E) Fragment besteht, somit ein DED/DE-Fragment.
YD-Fragment	Abbauprodukt, welches bei der Spaltung des quervernetzten Fibrins entsteht und aus einem Y- (=D/E) und einem D-Fragment besteht, somit ein DD/E-Fragment
Y-Fragment	Abbauprodukt, welches bei der Spaltung des quervernetzten Fibrins entsteht und aus einem D- und einem E-Fragment besteht.
YY-Fragment	Abbauprodukt, welches bei der Spaltung des quervernetzten Fibrins entsteht und aus zwei Y- (=D/E) Fragmenten besteht, somit ein DD/EE-Fragment



## **VIII. Danksagung**

Mein Dank gilt in erster Linie Herrn Prof. Dr. med. Ralf Junker, der sich in allen Phasen dieser Arbeit als geduldiger und überaus kompetenter Ratgeber erwiesen hat.

Herrn Dr. Helmut Schulte und seinen Mitarbeitern danke ich für ihre stets unkomplizierte und produktive Kooperation, welche ganz maßgeblich zur Entstehung der vorliegenden Arbeit beigetragen hat.

Herrn Prof. Dr. med. Gerd Assmann danke ich für die Betreuung und Gutachter-Tätigkeit.

Mein besonderer Dank gilt darüber hinaus Fr. Dr. med. Mira-Christine Köhler, die die Entstehung dieser Arbeit erst ermöglicht hat. Mit ihrem Ideenreichtum und ihrer engagierten Betreuung war sie mir immer Hilfe und Vorbild.

Danken möchte ich auch Herrn Priv.-Doz. Dr. med. Rainer Schmitt für die Motivation und die gewährten Freiräume, vor allem in der Endphase der Arbeit, welche die Vollendung erst denkbar machten.

Ein besonders herzlicher Dank gilt meiner Frau Cornelia. Ohne ihre Unterstützung und ihre schier endlose Geduld wäre ein Zustandekommen dieser Arbeit nicht möglich gewesen.

## **IX. Lebenslauf**

### **Persönliche Daten:**

Name: Brunner  
Vorname: Horst Josef Michael  
Geburtsdatum/-ort: 04.10.1963 / Amberg  
Familienstand: verheiratet (seit 21.09.2001)

### **Ärztliche Tätigkeiten:**

Tätigkeit als Assistenzarzt

Seit 01.01.2003

Tätigkeit als Assistenzarzt in der Abteilung für diagnostische Radiologie des Rhön-Klinikum/Bad Neustadt, Chefarzt PD Dr. Schmitt

10.05.2000 – 31.12.2002

Tätigkeit als Assistenzarzt in der kardiologischen Abteilung des Rhön-Klinikum/Bad Neustadt, Chefärzte PD Dr. B. Schumacher und Prof. Dr. S. Kerber

01.08.1999 - 09.05.2000

Beteiligung an der Betreuung und Durchführung der Procardis-Studie, die u. a. am Leibniz-Institut der Universität Münster unter Leitung von Prof. Dr. G. Assmann und der kardiologischen Abteilung des Rhön-Klinikums/Bad Neustadt (Studien-Leitung am Rhön-Klinikum Fr. Dr. M. Tataru) durchgeführt wird

Arzt im Praktikum

01.01.1998 - 30.06.1999

Elisabeth-Krankenhaus Bad Kissingen, Innere Abteilung, Chefarzt Dr. F. Schwanghart

### **Promotion:**

Seit 2/2000 Promotionsarbeit an der

Thema: D-Dimere und Schweregrad der

Universität Münster

koronaren Herzkrankheit bei  
Myokardinfarktpatienten

**Hochschulbildung:**

Oktober 1990

Beginn des Studiums der Human-  
medizin an der Julius-Maximilians-  
Universität Würzburg

September 1992

Ärztliche Vorprüfung

März 1994

Erster Abschnitt der ärztlichen Prüfung

März 1996

Zweiter Abschnitt der ärztlichen Prüfung

Mai 1997

Dritter Abschnitt der ärztlichen Prüfung

**Wissenschaftliche Vorträge:**

09.10.2004 Tagung der sächsischen  
und bayerischen radiologischen  
Gesellschaft / Weimar

Thema: MR-tomographische Be-  
stimmung der Myokardvitalität mit Hilfe  
eines modifizierten Dobutamin- und  
Late-enhancement-Protokolls

14.10.2005 Bayerischer Röntgen-  
kongress / Nürnberg-Amberg

Thema: Funktionelle MR-Bildgebung bei  
Herzklappenerkrankungen

**Famulaturen:**

August 1993

Klinikum St. Marien Amberg, Chirurgie

August 1994

Pathologisches Institut der Universität  
Würzburg, Autopsiepathologie

August 1995

Abteilung für Röntgendiagnostik der  
chirurgischen Universitätsklinik  
Würzburg

September 1995

Juliusspital Würzburg, Innere Medizin

**Praktisches Jahr:**

April-August 1996

Juliusspital Würzburg, Innere Medizin

August-Dezember 1996

Chirurgische Universitätsklinik Würzburg

Dezember 1996 - März 1997

Pathologisches Institut der Universität  
Würzburg

**Wehr-/Zivildienst:**

März 1989- Oktober 1990

Zivildienst beim Rettungsdienst des Bayerischen Roten Kreuzes, Kreisverband Amberg-Sulzbach

**Schulbildung:**

1970-1974

Dreifaltigkeits-Grundschule Amberg

1974-1981

Gregor-Mendel-Gymnasium Amberg

Abschluss: qualifizierender Hauptschulabschluss

1981-1984

Lehre als Einzelhandelskaufmann bei Fa. K.Milde, Ford-Kfz-Vertretung, Gebenbach/Opf.

1983-1985

Besuch der vorbereitenden Abendschule zum Erwerb der Fachschulreife (entsprechend dem mittleren Bildungsabschluss der Realschulen)

1985-1986

Einjähriger Vollzeitunterricht an der Berufsaufbauschule Sulzbach-Rosenberg; Abschluss: Fachschulreife

1986-1988

Berufsoberschule Ingolstadt

Abschluss: allgemeine Hochschulreife

Ort, Datum

Unterschrift