

**Aus der Klinik für Allgemeine Innere Medizin
(Direktor Prof. Dr. U. R. Fölsch)
im Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel
an der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel**

**DER EINFLUSS DER PERCUTANEN TRANSLUMINALEN
CORONARANGIOPLASTIE UND DER CORONARANGIOGRAPHIE
AUF DAS GERINNINGSSYSTEM:
ANALYSE DER PLASMASPIEGEL VON
FIBRINOGEN, FAKTOR VIII UND DES VON- WILLEBRAND-
FAKTORS**

**Inauguraldissertation
zur
Erlangung der Doktorwürde
der Medizinischen Fakultät
der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel**

**vorgelegt von
PATRICE MOUBAYED
aus Düsseldorf**

Kiel 2009

1. Berichterstatter:

Prof. Dr. Bruhn

2. Berichterstatter:

Prof. Dr. Lins

Tag der mündlichen Prüfung:

26. November 2009

Zum Druck genehmigt. Kiel, den

26. November 2009

gez.: Prof. Dr. Dr. I. Cascorbi

(Vorsitzender des Ausschusses für
Promotion)

Inhaltsverzeichnis:

1. Einleitung	3
1.1. Pathophysiologie der Arteriosklerose	4
1.2. Gerinnungsparameter	5
1.2.1. Faktor VIII- Aktivität	7
1.2.2. Von- Willebrand- Faktor	8
1.2.3. Fibrinogen	9
1.3. Fragestellung	11
2. Material und Methoden	13
2.1. Untersuchtes Patientengut	13
2.2. Material	14
2.2.1. Blut	14
2.2.2. Bestimmung der Gerinnungsparameter	15
2.3. Methoden	18
2.4. Percutane Transluminale Coronarangioplastie	24
2.5. Statistik	26
3. Ergebnisse	28
3.1. Patientengruppe	28
3.1.1. Plasmakonzentration der Fibrinogen Patientengruppe	29
3.2. Kontrollgruppe	34
3.2.1. Plasmakonzentration der Fibrinogen Kontrollgruppe	35
3.3. Vergleich der Fibrinogenkonzentration von Patienten und Kontrollen	41
3.4. Patientengruppe Faktor VIII- Aktivität	42
3.4.1 Faktor VIII- Aktivität im Plasma der Patientengruppe	42
3.5. Kontrollgruppe der Faktor VIII- Aktivität	48
3.5.1 Faktor VIII- Aktivität im Plasma der Kontrollgruppe	48
3.6. Vergleich der Faktor VIII- Aktivität von Patienten und Kontrollen	54
3.7. Patientengruppe betreffend den Von- Willebrand- Faktor	55

3.7.1. Plasmakonzentration des Von- Willebrand- Faktors der Patientengruppe	55
3.8. Kontrollgruppe betreffend den Von- Willebrand- Faktor	61
3.8.1 Plasmakonzentration des Von- Willebrand- Faktors der Kontrollgruppen (vWF)	61
3.9. Vergleich der Von- Willebrand- Faktor- Konzentration von Patienten und Kontrollen (vWF)	68
4. Diskussion	69
4.1. Gerinnungsfaktoren als Indikatoren einer Hyperkoagulabilität	72
4.2. Fibrinogen	73
4.3. Faktor VIII- Aktivität	75
4.4. Von- Willebrand- Faktor	77
5. Zusammenfassung	79
6. Literaturverzeichnis	82
7. Anhang	94
Danksagung	
Lebenslauf	

1. Einleitung:

Die kardiovaskulären Erkrankungen stellen heute die häufigste Todesursache in den Industriestaaten dar. So gehen 10,3% der Sterbefälle (84163 Gestorbene) zu Lasten der chronisch ischämischen Herzkrankheit, 7,5% (61736 Gestorbene) des akuten Myokardinfarktes und 5,9% (48184 Gestorbene) der Herzinsuffizienz in Deutschland (Statistisches Bundesamt 05/2005). Etwa die Hälfte der Mortalitätsursachen beruht auf Erkrankungen des Herz- und Kreislaufsystems, die auf akute oder chronische Schäden der Gefäßwand, insbesondere des Endothels der Coronargefäße zurückzuführen sind. Im Vordergrund der morphologischen Veränderungen der versorgenden Gefäße stehen die stenosierende Atherosklerose und die inzidentellen assoziierten Thrombosen bzw. thrombembolischen Ereignisse des Koronargefäßsystems und der peripheren Arterien. Der Myokardinfarkt nimmt neben dem Hirninfarkt einen zentralen Stellenwert ein (Lind, 1995; Haverkate, 1995; Luescher et al., 1996).

Erste therapeutische Ansätze wurden schon 1964 beschrieben, wobei arteriosklerotische Stenosen bzw. Atherome mit Kathetern zunehmender Kaliber passiert wurden und so die Engstelle erweitert wurde. Die percutane Dilatation von Gefäßstenosen hat die Behandlung obstruktiver Gefäßerkrankungen revolutioniert (Grüntzig et al., 1979). Aufgrund der Verbesserung von Kathetermaterial und –Technik ist es heute möglich über 90% der Stenosen primär erfolgreich zu dilatieren (Chatelain et al., 1992; Meier, 1991). Die akuten Komplikationen lassen sich meist mittels eines Stents beherrschen (Fischman et al., 1994; Serruys et al., 1994), so dass die primäre Erfolgsrate mit 90- 95% sehr zufriedenstellend ist (Schoebel et al., 1997). Leider entwickelt sich in 30- 40% der Fälle 3- 6 Monate nach der Dilatation eine Restenose (Meier, 1991). Die weiterentwickelte Technik der Ballondilatation zur Erweiterung der Stenose wurde 1979 von Grüntzig eingeführt und 1980 am Koronargefäß eingesetzt. Multiple Studien haben sich gegenwärtig mit den möglichen Komplikationen der heute angewendeten Methode der Percutanen Transluminalen Coronaren Angioplastie (PTCA) auseinandergesetzt und mit den resultierenden Risikofaktoren, mitunter der Restenosierung der koronaren Gefäße. Schon bei einer diagnostischen Katheteruntersuchung der Herzkranzgefäße kann es zu gerinnungsphysiologischen

Problemen kommen, da das Blutgerinnungssystem sehr empfindlich auf exogene Manipulation reagiert. Um Störungen der Hämostase frühzeitig zu erfassen, wurden in den letzten Jahren immunhistochemische Methoden entwickelt, mit denen es möglich ist, bereits eine latente, subklinische Aktivierung der Blutgerinnung und Fibrinolyse nachzuweisen (Biosclair et al., 1990).

1.1 Pathophysiologie der Arteriosklerose

Bereits 1852 wurde von Rokitansky die Inkrustationstheorie für die Entstehung der Arteriosklerose präsentiert (Von Rokitansky, 1852). Viel später wurde diese Theorie von Duguid (1946) modifiziert und als Ursache für die Manifestation der Arteriosklerose vorgestellt. Rokitansky nahm an, dass die Fibrinauflagerungen mit nachfolgender Organisation durch Fibroblastenproliferation und Lipidablagerung zu einer konsekutiven Intimaverdickung führen, die die Strombahn der betroffenen Gefäße einengt und eine Mangelversorgung der territorialen Versorgungsgebiete hervorruft.

Fast zeitgleich mit von Rokitansky erkannte Virchow (1856) die Bedeutung einer Okklusion von Gefäßen durch eine thrombotische Verlegung der Lichtung und entwickelte die Hypothese, dass Lipidsubstanzen (Atherom) eine Transduktion von Blutlipiden darstellen, die durch herrschende örtliche Bedingungen zur Akkumulation gelangen. Beide Theorien wurden von Ross (Ross, 1986/ 1990/ 1992) als Folgeerscheinungen von reparativen Vorgängen im Sinne einer Antwort auf Gefäßinnenwandschäden angesehen und in sein Konzept der Entstehung der Atherosklerose integriert. Letzteres entspricht dem neuesten Stand der Forschungsergebnisse.

Die progressive Koronararteriosklerose stellt die Grundlage für die klinische Manifestation der koronaren Herzkrankheit in Form der instabilen Angina pectoris bis hin zum Myokardinfarkt und zum koronaren Herztod dar (DeWood et al., 1980; Davies & Thomas, 1984; Zack et al., 1984; Fuster et al., 1992). Das morphologische Pendant der Frühveränderungen imponiert durch gelbliche Intimapolster, die durch eine Lipidanreicherung innerhalb der Intima und der subintimalen Region „fatty streaks“ zustande kommen. Sie sind rückbildungsfähig (Luescher et al., 1996) und im autoptischen Untersuchungsgut von Kindern bereits im Alter von 10 bis 14 Jahren in

50% der Fälle innerhalb der Koronararterien nachweisbar (McGill, 1984; WHO, 1985; Stary, 1989).

Diese Veränderungen gehen den intermediären Läsionen der Atherosklerose, die aus Makrophagen, Fibroblasten und glatten Muskelzellen bestehen, voraus (Faggiotto & Ross, 1984; Faggiotto et al., 1984; Rosenfeld et al., 1987 1 u. 2; Masuda & Ross, 1990 1 u. 2). Ihre weitere Progression mündet in die Plaque-Form der Atherosklerose (Ross, 1986, 1990, 1993; Burke et al., 1997).

Die progressive Koronarsklerose stellt die Grundlage für die klinische Manifestation der koronaren Herzkrankheit in Form einer instabilen Angina pectoris bis hin zum Myokardinfarkt oder akutem Herztod dar. Die Ruptur eines atherosklerotischen Plaques stellt eine der wichtigsten Komplikationen der Atherosklerose und einen wesentlichen Baustein der Koronarthrombose dar. Ein solches Ereignis bewirkt eine direkte Aktivierung des örtlichen, thrombogenen Potentials und die Bildung einer Thrombose mit konsekutivem Verschluss eines Koronararterienastes und einer akuten koronariellen Mangelversorgung (Fuster et al., 1992; Falk et al., 1995). Ein ausgewogenes Zusammenspiel von Blutgerinnung und Fibrinolyse ist die Voraussetzung für eine intakte Hämostase. Das Schicksal der Thrombosebildung hängt von dem Zustand der endogenen fibrinolytischen Faktoren ab. Partiiell stenosierende Thromben werden nach unvollständiger Lyse organisiert und in die Gefäßwand inkorporiert. Als locus minoris resistentiae tragen diese Läsionen zur weiteren Dimensionierung der Plaques bei (Fuster et al., 1992; Falk et al., 1995; Schoebel et al., 1997). Die aktuelle Hämostase des Blutes entscheidet bisweilen über Ausmaß und Ausgang der Thrombose (Schutzhuber et al., 1988; Fuster et al., 1992; Hamsten, 1993; Thompson, 1995).

1.2. Gerinnungsparameter

Das Endothel stellt die physiologische Barriere dar, die Strombahn und Blut von der eigentlichen Gefäßwand trennt. Die aktuellen Ergebnisse der molekularbiologischen Grundlagenforschung weisen auf eine große Bedeutung des Endothels bei der Interaktion zwischen Blut und Gewebe hin zur Erhaltung der Hämostase, z.B. die Gestaltung einer nicht-thrombotischen Oberfläche, die Regulation des Gefäßtonus und die Immunantwort (Blann et al., 1995; Borsum, 1991). Beispielsweise bewirkt ein

geringfügiger Schaden des Endothels eine rapide Adhäsion und Agglutination der Thrombozyten (Hekmann, 1987). Darüber hinaus synthetisieren die Endothelien einen fibrinolytischen Plasmaaktivator tPA (tissue- type plasminogen activator) und procoagulanten Plasmin- Aktivator- Inhibitor- 1 (PAI- 1) sowie Von- Willebrand- Faktor (vWF) (Blann, et al. 1995). Ein hoher Spiegel von PAI- 1 ist bei Patienten mit thrombotischen Erkrankungen, die ihrerseits mit einer Endothelschädigung einhergehen, bekannt (Hamsten et al., 1987; Loscalzo & Braunwald, 1988; Dawson & Henney, 1992; Nilsson et al., 1994).

Myreng et al. (1986) stellen keine positive Korrelation zwischen koronarer Herzerkrankung und Konzentrationen von vWF fest. Als Erklärung: nur extrem geringe Konzentrationen des von vWF protektiv sind gegen die Atherosklerose, so dass eine geringfügige Erhöhung des vWF- Spiegels ausreicht um eine Interaktion zwischen Thrombozyten und Endothelien hervorzurufen.

Im Weiteren ist der hohe Spiegel der Faktor VIII- Aktivität (F VIII) und des vWF mit dem Auftreten von Myokardinfarkten signifikant assoziiert (Jansson et al., 1991; Meade et al., 1994). In analoger Weise werden bei Patienten mit arterieller Thrombose ebenfalls erhöhte Werte beider Faktoren beobachtet (Meade et al., 1986, 1994; O'Brien, 1990; Jansson, 1991). Boneu bestätigte schon vor über 30 Jahren eine Korrelation von einem erhöhten Plasmaspiegel des vWF mit Endothelschädigungen und mit der Entstehung von Thrombosen und arteriellen Erkrankungen und verbleibt dementsprechend der bedeutendste Plasma- Marker zur Feststellung sowohl von Endothelschädigungen als auch Endotheldysfunktionen (Blann, 2006). Zum anderen sind ischämische Myokarderkrankungen bei Hämophilen äußerst selten (Rosendaal et al., 1989; Triemstra et al., 1995), wobei ein Defizit oder genetische strukturelle Defekte verantwortlich sind für die häufigsten angeborenen Blutungsleiden, namentlich Hämophilie A (Faktor VIII- Mangel, Prävalenz 10:100 000 nur männlich) und Von- Willebrand- (Jürgens) Syndrom (Prävalenz 2: 10 000 m/f) (Federici, AB. 2003). Mit den heute diagnostizierbaren milden Formen des Von- Willebrand- Jürgens- Syndrom gilt diese Erkrankung als die häufigste angeborene Gerinnungsstörung mit einer Prävalenz von ca. 1:100 (Bruhn, Fölsch, Schäfer, 2008). Umgekehrt leiden Patienten mit der Blutgruppe 0 und einem hohen

Spiegel des F VIII und vWF häufiger an einer arteriellen Thrombose im Vergleich zu den Patienten der Gruppe 0, die einen normalen F VIII- und vWF- Spiegel aufweisen (Medalie et al., 1973; Jeremic et al., 1976; Gill et al., 1987; Meade et al., 1994). F VIII scheint die entscheidende Rolle des finalen Effektors bei der Entstehung einer venösen Thrombose zu spielen (Koster et al., 1995). Hinzu kommt, dass die individuelle Variabilität des F VIII und vWF Antigens durch verschiedene Cofaktoren wie Blutgruppe, Alter, Geschlecht etc. beeinflusst werden kann (Balleisen et al., 1985; Conlan et al., 1993). Studien an Familien weisen auf genetische Einflüsse auf den individuellen Spiegel von F VIII hin (Kerr et al., 1966; Veltkamp et al., 1972; Meade et al., 1986).

1.2.1. Faktor VIII- Aktivität (F VIII)

Faktor VIII wird überwiegend als Glykoprotein (Molekulargewicht von ~300 kDa) in der Leber synthetisiert, obwohl F VIII mRNA in vielen anderen Zellen und Gewebsarten nachweisbar ist (Wion et al., 1985). Molekularbiologisch ist F VIII als Non- covalentes Heterodimer aus einer "Heavy Chain" mit einer A1- A2- B Domäne und einer "Light Chain" mit einer A3- C1- C2- Domäne aufgebaut und zirkuliert als inaktiver Profaktor im Plasma in Verbindung mit dem vWF. Die Aktivierung resultiert durch Proteolyse beider Ketten (Bhopale et al., 2003). Im zirkulierenden Blut ist er an sein Trägerprotein, den Von- Willebrand- Faktor nicht kovalent gebunden, wobei der Von- Willebrand- Faktor in ~50fachem Überschuss vorliegt. Diese Überlebenszeit des F VIII beruht auf der Bindung zum vWF, da dieser den Faktor VIII vor der Inaktivierung von Protein C schützt (Vlot et al., 1996). Kupfer(Cu) und Kalzium(Ca)- Ionen stabilisieren das Heterodimer und generieren des Weiteren die aktive Konformation. Die proteolytische Aktivierung durch Thrombin und aktivierten Faktor X trennt den Faktor VIII von seinem Trägerprotein. Die Aktivierung ist abhängig von der Interaktion beider anionischen Bindungen. Durch die Konvertierung wird das Heterodimer zum aktiven Cofaktor VIIIa (Fay, 2006). Hierdurch wird Faktor VIIIa zu einem Cofaktor des intrinsischen „Faktor Xa“- Komplexes. Dieser Komplex, bestehend aus den Serinproteasen Faktor IXa und VIIIa zusammen mit Phospholipiden und Ca⁺⁺ (Tenase-Komplex), katalysiert die Umwandlung des Faktors X in seine aktive Form Xa. Hierbei ist in Anwesenheit des aktivierten Faktors VIIIa die katalytische Wirksamkeit des Faktors IXa um mehrere Größenordnungen erhöht (Fay

1993; Fay, 2004). Ein Fehlen des Faktors VIII führt zur Hämophilie A. Das Gen von Faktor VIII ist auf der Spitze des langen Armes des X- Chromosomes lokalisiert.

1.2.2. Von- Willebrand- Faktor (vWF)

vWF wird direkt in den Endothelien der Gefäße und in Megakaryozyten gebildet (Jaffe et al., 1973; Wagner & Marder, 1983) und liegt einerseits im Blut wie oben beschrieben, zirkulierend als Komplex mit Faktor VIII vor, andererseits im Subendothel und in Thrombozyten als Granula (Weibel- Palade- bodies) gespeichert.

vWF ist ein adhäsives Glykoprotein, das hydrophobische und elektrostatische Interaktionen zwischen Thrombozyten und geschädigten Endothelien gestattet (Weiss et al., 1978; Sakariassen et al., 1979; Fay, 1993). Mit einer Größe von 500 bis 20.000 kDa ist es das größte im Plasma zu findende Protein. Seine Blutkonzentration beträgt ca. 10 µg/ml. Das Gewicht hängt von der variablen Anzahl seiner Untereinheiten ab, 270 kDa schweren Polypeptiden, bestehend aus 2050 Aminosäuren.

Nur die größten Multimere sind hämostatisch aktiv und besitzen Rezeptoren für Kollagen und Plättchen- Glykoproteine GP Ib und GP IIb/ IIIa (Furlan, 1996). Es spielt eine duale Rolle in der Koagulationskaskade. Es unterstützt zum einen die Thrombozytenadhäsion bei Traumatisierung der Gefäße, wobei Thrombozyten an den stimulierten Endothelzellen, an weiteren Thrombozyten und an dem freigelegtem Subendothel, vorzugsweise dem Kollagen, hängen bleiben. Hierbei fungiert es als Brückenprotein mit Rezeptoren für Plättchen und Kollagen. Somit agiert der vWF bei der primären Blutstillung, da er als Brücke zwischen Thrombozyt und Subendothel agiert. Der vWF bindet zuerst an Komponenten des Subendothels und es kommt zu einer Konformationsänderung. Hiernach erfolgt die Bindung an den Thrombozytenrezeptor GP Ib, was zur initialen Thrombozytenadhäsion führt. Durch Transduktion eines intrathrombozytären Signals kommt es zur Expression des Glykoproteins IIb/ IIIa auf der Thrombozytenoberfläche. Anschließend kann die Bindung des vWF an das Glykoprotein erfolgen, was zur irreversiblen Adhäsion und Aggregation führt. Der irreversible Schritt führt zur Bindung des Thrombozyten an die verletzte Gefäßwand und zur Aggregation. Die Interaktion des vWF mit dem Thrombozytenrezeptor GP IIb/ IIIa spielt besonders bei

hohen Scherkräften eine Rolle. Der Thrombozytenrezeptor GP IIb/ IIIa kann weiterhin Bindungen mit Fibrinogen, Fibronectin und Vitronectin eingehen.

Zum Anderen fungiert es als Träger- Protein für F VIII. Der Anteil des vWF am nichtkovalenten Komplex von Faktor VIII beträgt 99%. Ist seine Konzentration vermindert oder seine Interaktion mit Faktor VIII gestört, so ist die Halbwertszeit und folglich die Aktivität von Faktor VIII gravierend reduziert (Furlan, 1996; Girma et al., 1995). Es spielt somit eine Schlüsselrolle für F VIII, dessen Funktion, Synthese, Stabilisierung, Konformation und Immunogenität (Fedrici, 2003). Aufgrund der engen Assoziation zwischen vWF und Thrombogenese oder Atherogenese, ist es ein nützlicher indirekter Indikator für akute wie auch chronische endotheliale Dysfunktionen und Therapieerläufe (Lip, 1997; Blann, 1997).

Das Gen des vWF liegt auf dem kurzen Arm des Chromosomes 12.

1.2.3. Fibrinogen

Fibrinogen (Faktor I) ist aus drei Paaren gleicher Peptide aufgebaut ($A\alpha B\beta\gamma$) und hat ein Molekulargewicht von 340 kDa. Durch Abspaltung der Fibrinopeptide A und B durch Thrombin (Faktor II) jeweils vom aminoterminalen Ende des α und β Stranges entsteht das Fibrinmonomer ($(\alpha\beta\gamma)_2$). Diese Fibrinmonomere lagern sich durch nichtkovalente Bindungen zu einem Fibringitter zusammen, welches zu dem Zeitpunkt noch löslich ist. Erst nachdem Faktor XIII, ebenfalls durch Thrombin aktiviert, die Bildung kovalenter ϵ -Lysin- Bindungen in Anwesenheit von Kalzium katalysiert, kommt es zu einer irreversiblen Bindung der Fibrinmonomere und zur Stabilisierung des Fibringitters.

Darüber hinaus kommt dem Fibrinogen als Risikofaktor des Myokardinfarktes (Gilckrist & Tullock, 1952; Losner et al., 1954; McDonald & Edgill, 1957; Phear & Stirland, 1957; Ernst, 1990; Thompson et al., 1995), bei der Induktion von Atherothrombosen (Wilhelmsen et al., 1984; Stone & Thorp, 1985; Meade et al., 1986; Kannel et al., 1987; Balleisen et al., 1987; Yarnell et al., 1991; Cremer et al., 1992; Ernst et al., 1992), subklinischer Arteriosklerose und als Akute- Phase- Protein, Inflammation als essentieller Teil der Initiation und Progression der vaskulären Erkrankung (Haverkate, 2002) eine große Bedeutung zu. In einer prospektiven multizentrischen Studie bei einem

Kollektiv von 3043 Patienten mit Angina pectoris wird dargelegt, dass die Ergebnisse, die in Relation zu der Inzidenz eines nachfolgenden Myokardinfarktes festgestellt worden sind, auf hohe Konzentrationen des Fibrinogen, vWF und des C- Proteins hinweisen. Die koronariellen Komplikationen steigen insbesondere bei hohen Fibrinogenkonzentrationen. Die Komplikationsrate bleibt jedoch bei niedrigen Fibrinogenkonzentrationen trotz hohen Cholesterinspiegels gering. In einer weiteren Studie, die alle zur Verfügung stehenden prospektiven Studien beinhaltet, bestätigte sich des Weiteren in allen Altersgruppen eine log- lineare Assoziation zwischen dem Fibrinogen- Plasmaspiegel und dem Mortalitätsrisiko einer chronisch ischämischen Herzkrankheit, eines akuten Myokardinfarktes sowie anderer vaskulär bedingter Mortalitätsursachen (Danesh et al., JAMA 2005).

Einer der hauptsächlichen Faktoren des Gerinnungssystems, das Fibrin, ist abhängig vom Fibrinogen, von der Synthese von Thrombin und der Aktivität von F XIII (Drouet, Bal dit Sollier, 2005).

Fibrinogen, FI des Blutgerinnungssystems, wird in der Leber synthetisiert und ist das Substrat von Thrombin, dem letzten Enzym im Gerinnungsablauf. Es wird durch Thrombin irreversibel in das vernetzte Fibrin konvertiert und induziert zusammen mit der Thrombozytenaggregation die Hämostase nach Endothelschädigung. Außerdem spielt es eine Rolle in der Wundheilung, zellulärer Migration und Proliferation durch Interaktion mit Endothelzellen, Leukozyten und extrazellulärer Matrix (Juhan- Vague, Hans, 2003). Der Plasmaspiegel von Fibrinogen ist abhängig von einer Anzahl unterschiedlicher Faktoren und variiert aufgrund von genetischen, circadianen und saisonalen Ursachen. Des Weiteren wird es beeinflusst von Änderungen der Lebensweise, Nikotinabusus und verschiedenster Medikamente (Eber, Schumacher ,1993).

Damit erhält das Fibrinogen in der Atherothrombogenese und bei der Entstehung von kardiovaskulären Erkrankungen einen hohen Stellenwert, der kausale Einflüsse suggeriert (Phear & Stirland, 1957). Aufgrund der Korrelation des Plasma- Fibrinogen- Spiegels und der Schwere der koronaren Atherosklerose, kann das Fibrinogen als unabhängiger Indikator für die Progression der koronaren Atherosklerose gewertet werden (Handa et al., 1989).

1.3. Fragestellung

Die pathologische Erhöhung der Konzentration der Koagulationsproteine, speziell Fibrinogen und Faktor VIII, wird als kausaler Faktor bei der Manifestation der Atherosklerose angeschuldigt (Wilhelmsen et al., 1984; Meade et al., 1986; Kannel et al., 1987). Weitere Studien über Faktor VIII und vWF lassen darauf schließen, dass diese Faktoren als Determinanten für die Koronararteriosklerose bei Patienten betrachtet werden können, die nach einem ersten Myokardinfarkt mit einem hohen Risiko eines erneuten Infarktes und einer höheren Mortalität behaftet sind (Cooperberg & Teitelbaum, 1961; Egeberg, 1962; Bern et al., 1980; Rak et al., 1983; Sugrue et al., 1985; Jansson et al., 1991; Bechimol et al., 1993). Ferner wird in der Studie von Conlan et al. (1993) eine Assoziation zwischen Faktor VIII und vWF einerseits, Rasse und Diabetes andererseits postuliert.

Andere Berichte weisen auf einen großen Einfluss und einen engen Zusammenhang zwischen Fibrinogen, Faktor VIII und vWF bei Herzerkrankungen hin (Cortellaro et al., 1992; Fuster et al., 1992).

Eine in der prospektiven Studie (Northwick Park Heart Study) bereits festgestellte positive Korrelation zwischen Faktor VIII und koronarer Herzerkrankung (Meade et al., 1980) wird nach einer längeren Beobachtungsphase nicht bestätigt (Meade et al., 1986).

Im Rahmen dieser Studie und den gerinnungsphysiologischen Analysen im venösen Blut von Patienten mit bekannter koronarer Herzkrankheit soll gezeigt werden, in wie weit es zu Veränderungen im Gerinnungssystem bzw. zur Aktivierung des Gerinnungssystems kommen kann.

Hierbei werden Patienten mit einer therapeutischen Herzkatheteruntersuchung (PTCA) verglichen mit einer Kontrollgruppe, die sich ausschließlich einer diagnostischen Herzkatheteruntersuchung unterzieht.

Die PTCA stellt eine bedeutsame Technik in der Diagnostik und eine Grundlage für die konsekutive Therapie kardiovaskulärer Erkrankungen dar. Die interventionell induzierte Aktivierung des Gerinnungssystems mit folgender Gefahr einer Restenosierung oder

eines akuten thrombotischen Verschlusses soll im Folgenden anhand von Faktoren des Gerinnungssystems untersucht werden.

Die Analysen umfassen die Bestimmung von drei Parametern, die eine tragende Rolle im Zusammenspiel der Aktivierung des Gerinnungssystems einnehmen. Es geht um die Bestimmung der Faktor VIII- Aktivität, des Von- Willebrand- Faktor- Antigens und der Fibrinogen- Konzentration.

Ziel der gerinnungsphysiologischen Untersuchung ist die Erfassung möglicher o.g. Risikofaktoren einer verstärkten arteriellen Thromboseneigung und Restenosierung als Ausdruck eines akuten Gefäßschadens bei Eingriffen innerhalb des Koronargefäßsystems diagnostischer und therapeutischer Art. Dabei dienen die gerinnungsphysiologischen Untersuchungen der Diagnose erworbener quantitativer Veränderungen der Hämostase.

Hierbei sollen folgende Fragen erörtert werden:

Wie verhält sich der Blutspiegel von Fibrinogen, F VIII und vWF bei der Durchführung der PTCA, gibt es geschlechtsspezifische Unterschiede?

Welche der drei Gerinnungsfaktoren sind bei der Entstehung einer Gleichgewichtsstörung im Gerinnungssystem involviert? Spielt das Geschlecht eine besondere Rolle?

Liegt ein Zusammenwirken dieser drei Faktoren vor und lassen die Erkenntnisse dieser Studie eine präventive Strategie zur Verhinderung eines Thromboserisikos zu?

2. Material und Methoden

2.1. Untersuchtes Patientengut

Patienten, die sich einer PTCA oder einer diagnostischen Koronarangiographie in der Abteilung für Kardiologie im Zentrum Konservative Medizin I des Klinikums der Christian- Albrecht- Universität zu Kiel unterzogen haben, flossen in diese Studie mit ein. Die gesamte Analytik erfolgte in dem Zeitraum von 1999 bis 2003.

Die Patientengruppe umfasste insgesamt 95 Personen, davon waren 74 männlichen und 21 weiblichen Geschlechtes. Die Kontrollgruppe wird durch Patienten repräsentiert, die ausschließlich einer einfachen diagnostischen Coronarangiographie unterzogen worden sind. Die Alters- und Geschlechtsverteilung in der Kontrollgruppe geht weitestgehend mit der Verteilung der Vergleichsgruppe konform.

Die Kontrollgruppe umfasste insgesamt 35 Personen, davon waren 22 männlichen und 13 weiblichen Geschlechtes. Ausgewertet wurden folgende Daten:

1. Alter
2. Geschlecht
3. Korrelation der Laborwerte (Fibrinogen, VWF, FVIII) zu determinierten Zeitpunkten (Vorwert, Sofort-, 2 Stunden-, 6 Stunden- und 24 Stunden- Wert)

Während der Intervention erfolgte eine Antikoagulation mit 10 000 I.E. Heparin, wobei je nach Dauer der Untersuchung die Applikationsmenge des Heparin erhöht wurde. Des Weiteren erfolgte die Applikation von NTG in 0,2 mg Schritten. Die Indikationsstellung wurde individuell abhängig von Schwere der Erkrankung und Dauer der Untersuchung gestellt.

Bei 63 Patienten wurde ein Stent implantiert, bei 5 Patienten wurde zusätzlich eine Brachytherapie durchgeführt, bei 6 Pat. in Kombination eine IVUS, bei einem Patienten eine Lyse, bei 2 Patienten eine Atherektomie (DCA) und bei 4 Patienten eine Laserbehandlung durchgeführt. Eine isolierte Ballondilatation erfolgte bei 23 Patienten.

Bei 2 Patienten traten während der Intervention Komplikationen auf, die aber nicht zu einer Unterbrechung der Therapie bzw. Koronarangioplastie führten.

Aufgrund des schleichenden Fortschreitens der arteriosklerotisch bedingten Stenose der Koronargefäße ist vorerst meist nur ein Gefäß bzw. Gefäßstamm betroffen.

Bei 43 Patienten wurde die Intervention am Ramus interventricularis anterior (RIVA), bei 41 Patienten am RCA und bei 23 Patienten am RCX durchgeführt. 10 Patienten hatten ausgeprägte Stenosen an mehreren Gefäßstämmen, die einer Intervention bedurften, hierunter war immer der RIVA beteiligt, bei 6 Patienten in Kombination mit dem RCA und bei 4 Patienten mit dem RCX.

2.2. Material

2.2.1. Blut

I. Citratplasma: (Sarstedt Monovette 9NC)

In zwei Spritzen mit einem Gesamtvolumen von 5 ml, werden jeweils 0.5 ml Natriumcitrat- Lösung (0.106 mol/l) und 4.5 ml Venenblut vermischt und 5 Minuten bei 3500 U/min zentrifugiert. Das überstehende Plasma wurde für die Untersuchung verwendet.

Die Monovetten wurden fertig präpariert geliefert und für den Zweck der Blutgerinnungsuntersuchung im Rahmen der Arbeit verwendet.

II. EDTA- Blut: (Sarstedt Monovette KE)

Für einen Grossteil der hämatologischen Untersuchung geeignet und ist in diesem Fall für die Erstellung eines Blutbildes verwendet worden.

2.2.2. Bestimmung der Gerinnungsparameter

I. Testbesteck zur Gerinnungsfaktor VIII- Bestimmung:

1. Gerinnungsfaktor VIII- Mangelplasma (Behringwerke GmbH, Bestell- Nr. OTXW), enthält lyophilisiertes Humanplasma mit Faktor VIII- Aktivität < 1%.

Der Fibrinogengehalt liegt über 1 g/l. Die Aktivität der übrigen Gerinnungsfaktoren liegt über 40% der Norm. Das Mangelplasma enthält Mannit 20 g/l zur Stabilisierung. (Mit 1 ml dest. Wasser lösen)

2. Aqua dest.

3. Partielles Thromboplastinzeit- Reagenz (Neothromtin, Behring GmbH Bestell- Nr. OSFF), bestehend aus Phospholipid und dem Oberflächenaktivator Ellagsäure, mit Aqua dest. gelöst und für die Bestimmung der (aktivierten) partiellen Thromboplastinzeit verwendet.

4. Calciumchlorid- Lösung 0,025 mol/l (Behringwerke GmbH, Bestell- Nr. ORHO)

5. Diäthylbarbiturat- Acetat- Pufferlösung (Behringwerke GmbH, Bestell- Nr. ORHW)

6. Kontroll-Plasma N, findet Verwendung für PTT- Bestimmung (Behring GmbH, Bestell- Nr. ORKE)

7. Kontroll- Plasma P, findet Verwendung für PTT- Bestimmung (Behring GmbH, Bestell- Nr. OUPZ)

II. Fibrinogen- Bestimmung:

1. Multifibren U (Behring GmbH, Bestell- Nr. OWZG) zusammengesetzt aus:

- Thrombin vom Rind (50 IU/ml) aufzulösen in Aqua dest.
- Fibrinaggregations-verzögerndes Peptid (Gly- pro- Arg- Pro- Ala- amid, 0,15g/l)
- Calciumchlorid 1,5 g/l
- Hexadimethrimbromid 15 mg/l
- Polyethylenglycol 6000; 0,8 g/l
- Natriumchlorid 6,4 g/l

- Tris 50 mmol/l
 - Albumin vom Rind 10 g/l
 - Konservierungsmittel: Natriumazid < 1 g/l
2. Aqua dest.
 3. Fibrinogen- Standards (Behring GmbH, Bestell- Nr. OWCS) zur Kalibrierung (Eichkurve)
 4. Kaolin- Suspension (Behring GmbH, Bestell- Nr. OQAB) für Fibrintimer
 5. Kontroll- Plasma N (Behring GmbH, Bestell- Nr. ORKE)
 6. Kontroll- Plasma P (Behring GmbH, Bestell- Nr. OUPZ)

III. Von- Willebrand- Faktor- Bestimmung:

1. Asserachrom vWF (Boehringer Mannheim Bestell- Nr.1360272);
Enzymimmunologischer Test für die quantitative Bestimmung des von- Willebrand- Faktors in vitro.

Zusammensetzung:

- Mikrotitration- Streifen mit F (ab) 2 Anti vWF- Beschichtung
- Antikörper- POD- Konjugat (Anti- vWF- Peroxidase)
- o- Phenylendiamin- Substrat (2,0 mg Tabletten zu lösen in jeweils 4 ml Aqua dest.)
- Pufferkonzentrat (Albumin, Tween 20, Phosphat- Puffer; 1:10 Verdünnung mit Aqua dest.)
- Waschlösungs- Konzentrat (NaCl, Tween 20)
- vWF- Standard (Richtwert für Von- Willebrand- Faktor)
- vWF- Kontrolle
- Natriumcitrat (0,11 mol/l)
- Schwefelsäure (3 mol/l ; 25%), Salzsäure (1 mol/l)
- dest. Wasser
- Probenmaterial bestehend aus Citratplasma

IV. Bestimmung der PTT

1. Pathromtin® SL

Reagenz zur Bestimmung der aPTT in Citratplasma (Behring GmbH, Bestell- Nr. OQGS)

2. Zusammensetzung:

- Pathromtin SL: Siliciumdioxid- Partikel, pflanzliche Phosphorlipide, Natriumchlorid (2,4 g/l), Hepes (14,3 g/l), ph 7,6, Konservierungsmittel Natriumazid (< 1g/l)
- Calciumchlorid- Lösung (0,025 g/l), Bestell- Nr. ORHO
- Standard- Human-Plasma, Bestell- Nr. ORKL
- Kontroll- Plasma N, Bestell- Nr. ORKE
- Kontroll- Plasma P, Bestell- Nr. OUPZ
- Pathoplasma I und II, Bestell- Nr. OTXK und OTXL
- Koagulometer
- Pipetten
- Teströhrchen aus Plastik
- Citratplasma

V. Bestimmung der Thromboplastinzeit (TPZ) nach Quick

Eingesetzt wurde das Besteck der Firma Dade Behring (Bestell- Nr.OUHP) mit der Zusammensetzung:

1. Thromborel® S: Calciumhaltiges Human- Thromboplastin

Zusammensetzung:

- Thromboplastin aus Human- Plazenta
- Stabilisatoren
- Calciumchlorid
- Konservierungsmittel : Gentamicin (0,1 g/l), 5- Chlor- 2- methyl- 4- isothiazol- 3- on
2- Methyl- 4- isothiazol- 3- on (max. 20 mg/l)

2. Zusätzliche Materialien:

- Standard Human-Plasma (Bestell- Nr. ORKL)
- Kalibrierplasma 1- 4 (Bestell- Nr. OUUP)
- Kontroll- Plasma N und P (Bestell- Nr. ORKE und OUPZ)
- Pathoplasma® I und II (Bestell- Nr. OTXK und OTXL)

VI. Bestimmung der Thrombinzeit (TZ)

Eingesetzt wurde das Test- Thrombin- Reagenz der Firma Dade Behring (Bestell- Nr. OWHM) mit der Zusammensetzung:

1. lyophilisiert: Standardisierte Mengen Thrombin vom Rind, Albumin vom Rind
2. Pufferlösung für Test- Thrombin- Reagenz:

- HEPES (25 mmol/l), pH 7,4
- Konservierungsmittel: 5- Chlor- 2- methyl- 4-isothiazol- 3-on (6 mg/l),
2- Methyl- 4- isothiazol- 3- on (2 mg/l)

3. Zusätzliche Materialien:

- Kontroll-Plasma N (Bestell- Nr. ORKE)
- Standard- Human Plasma (Bestell- Nr. ORKL)
- Citratplasma

2.3. METHODEN

Die Untersuchung besteht aus der quantitativen Analyse der Plasmaspiegel der Faktor VIII- Aktivität, des Von- Willebrand- Faktor- Antigens und des Fibrinogens. Im folgenden Abschnitt werden die Analysemethoden der drei Tests detailliert beschrieben.

Tests:

1.1 Faktor VIII- Aktivität: "Reagenzien zur Bestimmung der Gerinnungsfaktoren VIII, IX, XI, XII" (Behringwerke AG, D-35001 Marburg)

1.2 Von- Willebrand- Faktor- Antigen: "Asserachrom vWF" (Boehringer Mannheim)

1.3 Fibrinogen: "Fibrinogen Reagent Kit" (Reagenziensatz zur Bestimmung des Fibrinogen nach der Clauss- Methode (modifiziert)) (Immuno AG Wien)

Zu 1.1 : Faktor VIII- Aktivitäts- Bestimmung:

Prinzip der Methode:

Die Faktor VIII- Aktivität wurde mittels des methodischen Prinzips der aktivierten partiellen Thromboplastinzeit (aPPT) bestimmt.

Der Mangel an einem der Faktoren des intrinsischen Systems führt zu einer verlängerten partiellen Thromboplastinzeit. Zur Einzelfaktor- Bestimmung wird die PTT einer Mischung des entsprechenden Mangelplasmas mit dem Patientenplasma gemessen. Ein Patientenplasma, dem der entsprechende Gerinnungsfaktor fehlt (Faktor VIII), ist nicht in der Lage, die Abwesenheit dieses Faktors im Mangelplasma auszugleichen, woraus eine Verlängerung der PTT resultiert. Die Aktivität des Gerinnungsfaktors in % der Norm wird über eine Bezugskurve ermittelt, die mit Verdünnungen von Standard- Human- Plasma oder einem Normalplasma- Pool in Mischung mit diesem Mangelplasma erstellt wird.

Materialien:

Für die koagulometrische Methode der Faktor VIII- Bestimmung wird des Weiteren Neothromtin, Calciumchlorid- Lösung 0,025 mol/l und Diäthyl- Barbiturat- Acetat- Pufferlösung verwendet.

1. Gerinnungsfaktor VIII- Mangelplasma (Behringwerke GmbH, Bestell- Nr. OTXW), enthält lyophilisiertes Humanplasma mit Faktor VIII- Aktivität < 1%.

Der Fibrinogengehalt liegt über 1 g/l. Die Aktivität der übrigen Gerinnungsfaktoren liegt über 40% der Norm. Das Mangelplasma enthält Mannit 20 g/l zur Stabilisierung (mit 1 ml dest. Wasser lösen).

2. Aqua dest.

3. Partielles Thromboplastinzeit- Reagenz (Neothromtin, Behring GmbH Bestell- Nr. OSFF), bestehend aus Phospholipid und dem Oberflächenaktivator Ellagsäure, mit Aqua dest. gelöst und für die Bestimmung der (aktivierten) partiellen Thromboplastinzeit verwendet.

4. Calciumchlorid- Lösung 0,025 mol/l (Behringwerke GmbH, Bestell- Nr. ORHO)

5. Diäthylbarbiturat- Acetat- Pufferlösung, pH 7,6 (Behringwerke GmbH, Bestell- Nr. ORHW)

6. Kontroll-Plasma N, findet Verwendung für PTT- Bestimmung (Behring GmbH, Bestell- Nr. ORKE)

7. Kontroll- Plasma P, findet Verwendung für PTT- Bestimmung (Behring GmbH, Bestell- Nr. OUPZ)

Probenmaterial:

Citratplasma (Sarstedt Monovette): In einer 5 ml Spritze wurden 0,5 ml Natriumcitrat- Lösung mit 4,5 ml Venenblut vermischt und 5 min. bei 3500 Umdrehungen pro Minute zentrifugiert. Das überstehende Plasma wurde für den Test verwendet.

Methodik:

Im ersten Schritt wird das -auf oben beschriebene Weise- gewonnene Citratplasma 1:5 mit Diäthyl- Barbiturat- Acetat- Puffer, pH 7,6, verdünnt und in ein auf 37°C vorgewärmtes Teströhrchen pipettiert.

100 µl dieser Lösung werden zusammen mit jeweils 100 µl Faktor- VIII- Mangelplasma und 100 µl Neothromtin (aPPT- Reagenz) bei 37°C 2 Minuten lang inkubiert. Nach Zugabe von CaCl (auf 37°C temperiert), das die Gerinnung im Teströhrchen aktiviert, wird im Koagulometer die Zeit bis zum Einsetzen der Gerinnung gemessen.

Diese ist ein direktes Maß für die Faktor- VIII- Aktivität des Patientenplasmas, da alle anderen Faktoren der Gerinnungskaskade im Überschuss vorliegen und die Faktor- VIII- Aktivität somit den einzigen, die Reaktionsgeschwindigkeiten, limitierenden Faktor im Versuchsansatz darstellt.

Die Faktor- VIII- Aktivität wird mit Hilfe einer Bezugskurve, die aus Citratplasma mit normaler Faktor- VIII- Aktivität (Standard- Human- Plasma s.o.) auf dieselbe Art anzulegen ist, in Prozent der Norm angegeben.

Referenzbereich für Faktor VIII:

70-150% der Norm

Zu 1.2: Bestimmung der Von- Willebrand- Faktor- Antigen- Konzentration mittels ELISA (enzyme- linked- immunosorbent- assay) nach dem Sandwich- Prinzip (Asserchrom vWF, Boehringer Mannheim)

Prinzip der Methode:

Das Prinzip eines Sandwich- Assays ist eine enzym- immunologische Nachweismethode und besteht aus zwei aufeinander folgenden Reaktionsschritten:

Im ersten Schritt erfolgt die Bindung des nachzuweisenden Antigens (vWF) an eine mit spezifischen Antikörpern beschichtete Oberfläche. Im zweiten Schritt bindet ein, mit einem Enzym (POD) versehener zweiter Antikörper an eine weitere antigene Determinante der Substanz. Nach Aufbringen einer Waschlösung ist dann die enzymatische Aktivität ein Maß für die Konzentration der nachzuweisenden Substanz (vWF).

Material:

1. Asserachrom vWF (Boehringer Mannheim Bestell- Nr. 1360272); Enzymimmunologischer Test für die quantitative Bestimmung des Von- Willebrand- Faktors in vitro.

Zusammensetzung:

- Mikrotitration- Streifen mit F (ab) 2 Anti vWF- Beschichtung
- Antikörper- POD- Konjugat (Anti- vWF- Peroxidase)
- o- Phenylendiamin- Substrat (2,0 mg Tabletten zu lösen in jeweils 4 ml Aqua dest.)
- Pufferkonzentrat (Albumin, Tween 20, Phosphat-Puffer; 1:10 Verdünnung mit Aqua dest.)

- Waschlösungs- Konzentrat (NaCl, Tween 20)
- vWF- Standard (Richtwert für Von- Willebrand- Faktor)
- vWF- Kontrolle
- Natriumcitrat (0,11 mol/l)
- Schwefelsäure (3 mol/l; 25%) Salzsäure (1 mol/l)
- dest. Wasser
- Probenmaterial bestehend aus Citratplasma

Probenmaterial:

Citratplasma (Sarstedt Monovette): In einer 5 ml Spritze wurden 0,5 ml Natriumcitrat-Lösung mit 4,5 ml Venenblut vermischt und 5 min. bei 3500 Umdrehungen pro Minute zentrifugiert. Das überstehende Plasma wurde für den Test verwendet.

Methodik:

Vor Beginn des Nachweises erfolgt eine Verdünnung im Verhältnis von 1:50 des gewonnenen Citratblutes mit Pufferlösung (der Puffer ist zuvor mit Aqua dest. 1:10 verdünnt worden).

In jede Vertiefung der Mikrotitrationsplatte werden 200 µl der soeben beschriebenen verdünnten Probe oder des zuvor gelösten Standards pipettiert und 2 Stunden bei 15-25°C inkubiert, während derer die Bindung des Von- Willebrand- Faktors an die antikörperbeschichtete Oberfläche der Platte erfolgt. Nach einer fünffachen Waschung mit je 250 µl Waschlösung (Konzentrat 1:20 mit Aqua dest. verdünnt) werden 200 µl des POD- Antikörper- Konjugates zugegeben, das an eine weitere antigene Determinante des im ersten Schritt gebundenen Von- Willebrand- Faktors binden soll, und weitere 2 Stunden inkubiert.

Danach erfolgt eine erneute fünffache Waschung mit der Waschlösung (s.o.).

Anschließend ohne Verzögerung werden 200 µl des chromogenen Substrates o-Phenylendiamin zugefügt und exakt 3 Minuten lang inkubiert.

Die Umsetzung des Substrates wird nach diesen 3 Minuten durch Zugabe von 50 µl Schwefelsäure (3 mol/l) gestoppt. Nach 10 Minuten weiterer Inkubation kann die

Extinktion photometrisch bei 492 nm bestimmt werden.

Die Konzentration des Von- Willebrand- Faktors kann dann, an einer auf doppelt logarithmischem Papier angelegten Eichkurve, aus den Extinktionen der Standard-Lösungen mit bekannter Konzentration abgelesen werden und wird in Prozent der Norm angegeben.

Referenzbereich:

50-160% d. Norm

Zu 1.3: Fibrinogenbestimmung nach Clauss (modifiziert):

Prinzip der Methode:

Der Nachweis von Fibrinogen im Patientenplasma erfolgt durch eine enzymatische Umsetzung des Fibrinogens zu Fibrin durch Zugabe des physiologischen Enzyms Thrombin (bovines Thrombin). Die Zeit bis zur Bildung eines Fibringerinnsels ist proportional zur Menge des vorhandenen Fibrinogens.

Material:

1. Multiibren U (Behring GmbH, Bestell- Nr. OWZG) zusammengesetzt aus:

- Thrombin vom Rind (50 IU/ml) aufzulösen in Aqua dest.
- Fibrinaggregations- verzögerndes Peptid (Gly- pro- Arg- Pro- Ala- amid, 0,15g/l)
- Calciumchlorid 1,5 g/l
- Hexadimethribromid 15 mg/l
- Polyethylenglycol 6000; 0, 8 g/l
- Natriumchlorid 6,4 g/l
- Tris 50 mmol/l
- Albumin vom Rind 10 g/l
- Konservierungsmittel: Natriumazid < 1 g/l

2. Aqua dest.

3. Fibrinogen- Standards (Behring GmbH, Bestell- Nr. OWCS) zur Kalibrierung (Eichkurve)

4. Kaolin- Suspension Behring GmbH, Bestell- Nr. OQAB) für Fibrintimer
5. Kontroll- Plasma N (Behring GmbH, Bestell- Nr. ORKE)
6. Kontroll- Plasma P (Behring GmbH, Bestell- Nr. OUPZ)

Probenmaterial:

Citratplasma (Sarstedt Monovette): In einer 5 ml Spritze wurden 0,5 ml Natriumcitrat-Lösung mit 4,5 ml Venenblut vermischt und 5 min. bei 3500 Umdrehungen pro Minute zentrifugiert. Das überstehende Plasma wurde für den Test verwendet.

Methodik:

Das Patientenplasma wird 1:10 mit Veronalpuffer verdünnt. 0,2 ml Fibrinogen- Reagenz, das Thrombin im Überschuss (= 80.I.E./ml) enthält, versetzt. Die Gerinnungszeit wird mit Hilfe eines Kugelkoagulometers gestoppt und hängt weitgehend vom Fibrinogengehalt der Probe ab.

Es besteht eine lineare Beziehung zwischen dem Logarithmus der Fibrinogenkonzentration und dem Logarithmus der gemessenen Gerinnungszeit. Die Fibrinogenkonzentration wird in g/l angegeben mit folgendem Referenzbereich:

1,8- 3,5 g/l

2.4 Percutane Transluminale Coronarangioplastie (PTCA)

Im Rahmen dieser Arbeit sollten noch die verschiedenen Verfahren der Coronarangiographie und Techniken der Coronarangioplastie, die in dieser Studie eingesetzt worden sind, erläutert werden.

Bei der Coronarangiographie wird über verschiedene arterielle Zugänge meist über die Femoralarterie, aber auch über die Armarterie, ein Schleusensystem in das arterielle Gefäßsystem eingeführt. Über dieses System wird nun ein Katheter eingeführt und bis zur gewünschten Lokalisation im Gefäßbett vorgeschoben. Dies erfolgt aufgrund der Röntgendichte des Katheters unter Durchleuchtung, so dass die genaue Position des Fremdmaterials bestimmt werden kann. Mittels des Katheters wird Kontrastmittel

(Solutrast 370) appliziert, das die Herzkranzgefäße darstellt und etwaige arteriosklerotische Veränderungen oder Stenosen darzustellen vermag.

Liegen pathologische Veränderungen vor, kann die Indikation zur Ballondilatation, der PTCA, gestellt werden. In üblicher perkutaner Punktionstechnik wird ein Führungskatheter bis zum Coronarostium vorgeschoben. Hierdurch wird ein feiner Katheter mit kollabiertem Ballon in das Coronargefäßlumen eingeführt und mit Hilfe eines dünnen Führungsdrahtes in den Bereich der Stenose positioniert. Durch das Aufblasen des Ballons wird eine Kraft auf das Atherom ausgeübt und die Stenose somit aufgedehnt.

Ist die Beseitigung der Engstelle mittels Ballondilatation nicht möglich oder liegen Kontraindikationen vor, kann man auf alternative Verfahren zurückgreifen. Hierzu zählen die direktionale Coronaratherektomie (DCA), die Laserangioplastie mittels Lichtenergie und die Stentimplantation durch oben beschriebenen Ballonkatheter.

Bei der direktionalen Coronaratherektomie (DCA) handelt es sich um ein Verfahren, das ähnlich wie die Ballondilatation durchgeführt wird, an der Katheterspitze befindet sich jedoch statt des Ballons ein rotierendes Rundmesser. Dieses ist in einer Röhre positioniert, die zu einer Seite hin offen ist und auf der anderen Seite einen Ballon trägt, der die Öffnung gegenüber gegen den arteriosklerotischen Plaque drückt. Wird das Messer vorgeschoben, wird das Atherom abgeschält und der Abrieb im distalen Anteil des Röhrchens aufgefangen. Indiziert ist diese Methode besonders bei Stenosen in Lokalisation von Gefäßabgängen sowie bei exzentrischen Atheromen.

Die Laserangioplastie wird verwendet zum Abtragen von weichem thrombotischem Material. Allerdings ist es nicht einfach, die Laserenergie exakt zu dosieren. Von Vorteil ist der Laser bei Stenosen, die mit dem Ballon nicht passiert werden können und so per Lichtenergie vorbehandelt werden können.

Als letztes Verfahren sei der Stent genannt. Dieser ist eine metallische Gefäßstütze, die über den Ballon gestülpt und durch dessen Insufflation in die Gefäßwand gedrückt wird. So können die bei der Dilatation evtl. entstandenen Risse bzw. Endothelschädigungen abgedeckt werden und das Risiko einer Wiederverengung wird reduziert. Bis zum völligen Einheilen des Stents müssen die Patienten gerinnungshemmende Medikamente einnehmen.

2.5. Statistik

Die statistischen Auswertungen wurden mit der SPSS Version 16 durchgeführt.

Generell werden zunächst alle Beobachtungen deskriptiv dargestellt. Dies beinhaltet zunächst die Angabe von Lage- und Streuungsmaßen. Dabei werden sowohl Mittelwerte (m) als auch Mediane (med) zur Schätzung von Lokalisationsparametern einer Datenverteilung verwendet. Dies gibt dann zusätzlich Aufschluss über die Schiefe einer (eingipfligen) Häufigkeitsverteilung. Zur Beschreibung der Streuung von Messwerten wird die Standardabweichung angegeben (s). Ferner wird die Spannweite (r , engl. range) durch die Darstellung minimaler (min) und maximaler Beobachtungen (max) der n Personen ersichtlich. Darüber hinaus werden Messwerte graphisch dargestellt, zur Illustration der jeweiligen Datenverteilung. Dies geschieht im Wesentlichen mit Balkendiagrammen und Boxplots.

Im Rahmen der schließenden Statistik werden nichtparametrische Methoden verwendet, um möglichst gegenüber Abweichungen von der klassischen Normalverteilungsannahme robuste Resultate zu erzielen. Bei der Wahl einer geeigneten statistischen Analysemethode muss ferner zwischen abhängigen und unabhängigen Stichproben unterschieden werden. Generell werden im Folgenden 2-seitige statistische Hypothesentests zum Vergleich von Lageparametern durchgeführt, dabei wird die asymptotische Verteilung der Teststatistik betrachtet und es werden entsprechende p -Werte verwendet. Die Untersuchungen umfassen sowohl das gesamte jeweilige Kollektiv als auch Subgruppen, wie bei einer geschlechtsspezifischen Analyse. Ferner wird das Signifikanzniveau auf 5% festgelegt.

Unabhängige Stichproben entstehen z. B. durch Messungen an unterschiedlichen Personenkollektiven. Im Rahmen dieser Arbeit werden Daten von Patienten- und Kontrollgruppen pro Messzeitpunkt mit Hilfe des Mann-Whitney U-Tests miteinander verglichen. Dieser Rangsummentest ist das verteilungsunabhängige Pendant zum klassischen t -Test, letzterer dient dem statistischen Vergleich der Lokalisationsparameter zweier normal verteilter Stichproben.

Verbundene oder abhängige Stichproben resultieren z. B. aus der Analyse von Patienten- und Kontrolldaten jeweils zu verschiedenen Zeitpunkten. Hier werden abhängige Messungen mit Hilfe des rangbasierten Friedman-Tests analysiert, einem

nichtparametrischen varianzanalytischen Verfahren zum Vergleich von mehr als zwei Lageparametern. Im Falle eines signifikanten globalen Testergebnisses werden dann paarweise Vergleiche mit dem Wilcoxon- Test für zwei verbundene Stichproben durchgeführt. In diesem Fall werden Beobachtungen aufeinander folgender Zeitpunkte miteinander verglichen, aufgrund des explorativen Charakters der Studie werden dabei p-Werte nicht auf Multiplizität adjustiert sondern deskriptiv angegeben.

3. Ergebnisse:

3.1. Patientengruppe

Die Patientengruppe umfasste insgesamt $n = 95$ Personen, davon waren 74 männlichen und 21 weiblichen Geschlechtes. Die Patienten waren im Alter von max = 80 und min = 32 Jahren ($r = 48$ Jahre) mit einem Mittelwert von $m = 59,46$ Jahren ($med = 61$ Jahre) bei einer Standardabweichung von $s = 9,72$ Jahren.

Bei geschlechtsspezifischer Betrachtung zeigt sich ein durchschnittliches Lebensalter der männlichen Patienten von $m = 57,82$ Jahren ($med = 59$ Jahre) mit einer Standardabweichung von $s = 9,77$ Jahren. Der jüngste männliche Patient war 32 Jahre alt und der älteste 79 Jahre ($r = 47$ Jahre).

Das durchschnittliche Lebensalter der Frauen war etwas höher und betrug $m = 65,24$ Jahre ($med = 64$ Jahre) mit einer Standardabweichung von $s = 7,15$ Jahren. Die jüngste Frau im Patientenkollektiv war 49 Jahre und die älteste 80 Jahre alt ($r = 31$ Jahre) (Abbildung 1).

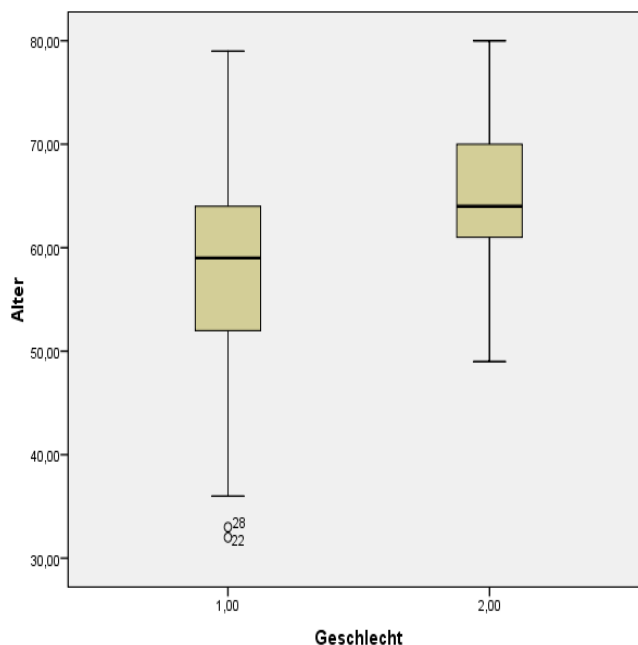


Abbildung 1: Box- Plots der geschlechtsspezifischen Altersverteilung der Patientengruppe, $x = 1$ (männlich), $x = 2$ (weiblich), $y =$ Lebensalter in Jahren

3.1.1. Plasmakonzentration von Fibrinogen der Patientengruppe

Die Fibrinogenkonzentration im venösen Blut im Vorwert und Tagesprofil der Patientengruppe zeigte Schwankungen zwischen min = 2,96 g/l (6h- Wert) und max = 3,24 g/l (24h- Wert) mit einem Unterschied von 0,28 g/l zwischen dem 6h- und 24h- Wert. Der Mittelwert lag für den Vorwert bei $m = 3,19$ g/l (med = 2,79 g/l; $s = 1,20$ g/l), für den Sofortwert bei 3,18 g/l (med = 2,97 g/l; $s = 1,11$ g/l), den 2h-Wert bei 2,98 g/l (med = 2,84 g/l; $s = 1,02$ g/l), den 6h-Wert bei 2,96 g/l (med = 2,65 g/l; $s = 1,01$ g/l) und dem 24h- Wert bei 3,23 g/l (med = 3,20 g/l; $s = 1,06$ g/l) (Tabelle 1).

Zeitpunkt	Fallzahl	Minimum	Maximum	Mittelwert	Median	Standardabweichung
Vorwert	95	1,01	8,11	3,19	2,79	1,20
Sofortwert	95	0,50	7,48	3,18	2,97	1,11
2h-Wert	95	0,50	6,05	2,98	2,84	1,02
6h-Wert	95	0,95	6,13	2,96	2,65	1,01
24h-Wert	95	0,89	7,16	3,23	3,20	1,06

Tabelle 1: Deskription Fibrinogen Patientengruppe, gesamt (g/l)

Bei der geschlechtsspezifischen Differenzierung der Patientengruppe im Vergleich war im Verlauf der Mittelwerte sämtlicher Zeitpunkte eine leichte Erhöhung der Fibrinogenkonzentration in der weiblichen Patientengruppe im Vergleich zur männlichen Patientengruppe zu beobachten. Es lagen Schwankungen der Fibrinogenkonzentration der weiblichen Patientengruppe von min = 3,05 g/l (6h- Wert) und max = 3,42 g/l (24h- Wert) vor mit einer Spannweite von $r = 0,37$ g/l.

Bei der männlichen Patientengruppe konnte allerdings im Vergleich eine geringere Spannweite bei einer Fibrinogenkonzentration von min = 2,93 g/l (2h- Wert) und max = 3,19 g/l (24h- Wert) bei $r = 0,26$ g/l beobachtet werden.

Zeitpunkt	Fallzahl	Minimum	Maximum	Mittelwert	Median	Standardabweichung
Vorwert	74	1,01	8,11	3,15	2,70	1,22
Sofortwert	74	0,50	6,64	3,16	3,03	1,07
2h-Wert	74	0,50	6,05	2,92	2,68	0,99
6h-Wert	74	0,95	6,13	2,93	2,62	1,01
24h-Wert	74	0,89	7,16	3,18	3,16	1,08

Tabelle 2: Deskription Fibrinogen Patientientengruppe, Männer (g/l)

Zeitpunkt	Fallzahl	Minimum	Maximum	Mittelwert	Median	Standardabweichung
Vorwert	21	1,29	6,00	3,30	3,25	1,15
Sofortwert	21	1,90	7,48	3,25	2,80	1,27
2h-Wert	21	0,79	5,94	3,21	2,99	1,10
6h-Wert	21	1,52	6,07	3,05	2,65	1,03
24h-Wert	21	1,30	5,29	3,42	3,47	1,02

Tabelle 3: Deskription Fibrinogen Patientientengruppe, Frauen (g/l)

Aus Tabelle 2 und 3 sowie Abbildung 2 wird ersichtlich, dass die durchschnittlichen Vorwert- Fibrinogenkonzentrationen der weiblichen Patienten etwas höher sind ($m = 3,30$ g/l, $med = 3,25$ g/l) als die der männlichen ($m = 3,15$ g/l, $med = 2,70$ g/l). Das Maximum und Minimum der Beobachtungen ist in der Gruppe der männlichen Patienten zu finden, die Streuung der Daten ist hier etwas höher (Männer: $s = 1,22$ g/l, Frauen: $s = 1,15$ g/l).

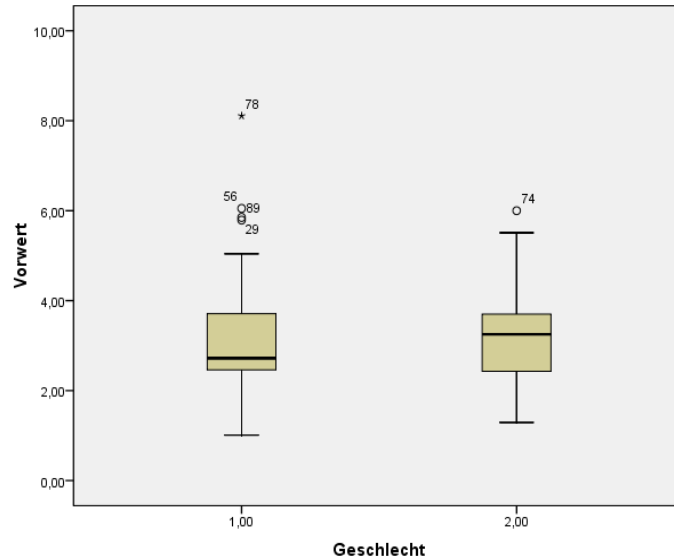


Abbildung 2: Box- Plots der geschlechtsspezifischen Vorwert- Fibrinogen- Konzentration, x = 1 (männlich), x = 2 (weiblich), y = Vorwert der Fibrinogen- Konzentration (g/l)

Bei den Sofortwerten der Fibrinogenkonzentrationen haben die Frauen zwar einen höheren durchschnittlichen Wert ($m = 3,25$ g/l), die mediane Konzentrationsmessung ist jedoch niedriger ($med = 2,80$ g/l) als die der männlichen Patienten ($m = 3,16$ g/l; $med = 3,03$ g/l). Die maximale Beobachtung ist in der Gruppe der Frauen zu finden ($max = 7,48$ g/l), der minimale Wert stammt aus der Gruppe der männlichen Patientengruppe ($min = 0,50$ g/l). Die Standardabweichungen betragen $s = 1,07$ g/l (Männer) und $s = 1,27$ g/l (Frauen) (Tabelle 2, 3; Abbildung 3).

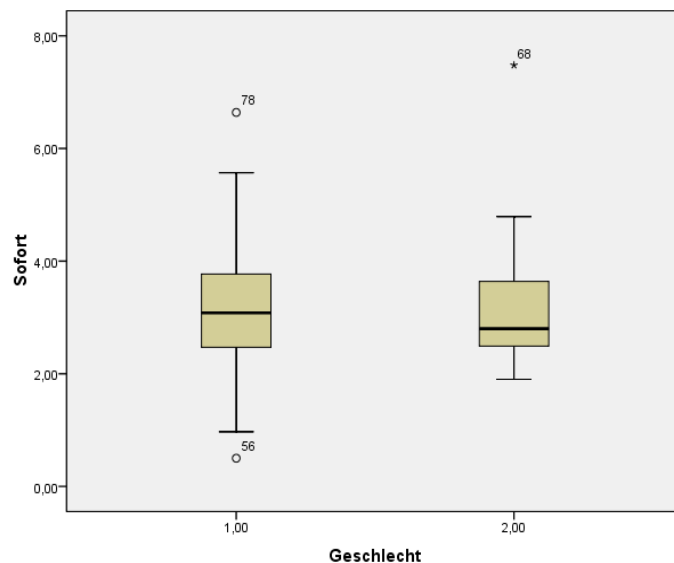


Abbildung 3: Box- Plots der geschlechtsspezifischen Sofort- Fibrinogen- Konzentration, x = 1 (männlich), x = 2 (weiblich), y = Sofortwert der Fibrinogen- Konzentration (g/l)

Die durchschnittlichen und medianen 2h- Werte der gemessenen Fibrinogenkonzentrationen sind in der Gruppe der Frauen höher ($m = 3,21$ g/l, $med = 2,99$ g/l) als die in der männlichen Patientengruppe ($m = 2,92$ g/l, $med = 2,68$ g/l). Die maximale Beobachtung findet sich in der Gruppe der Männer ($max = 6,05$ g/l) und ist geringfügig höher als der maximale 2h- Wert der weiblichen Patienten ($max = 5,94$ g/l). Die minimalen Beobachtungen sind $min = 0,50$ g/l (Männer) und $min = 0,79$ g/l (Frauen). Die Standardabweichung der Beobachtungen in der Gruppe der Männer beträgt $s = 0,99$ g/l, die in der Gruppe der Frauen $s = 1,10$ g/l (Tabelle 2, 3; Abbildung 4).

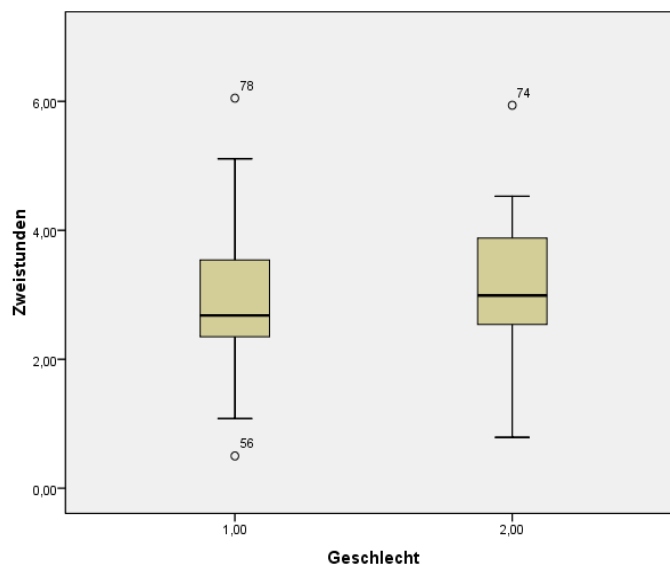


Abbildung 4: Box- Plots der geschlechtsspezifischen 2h- Fibrinogen- Konzentration, $x = 1$ (männlich), $x = 2$ (weiblich), $y = 2h$ - Wert der Fibrinogen- Konzentration (g/l)

Tabelle 2 und 3 sowie Abbildung 5 stellen dar, dass die durchschnittlichen 6h- Werte in der Gruppe der männlichen Patienten etwas geringer sind ($m = 2,93$ g/l, $med = 2,62$ g/l), als die in der Gruppe der Frauen ($m = 3,05$ g/l, $med = 2,65$ g/l). Hier ist die minimale Beobachtung $min = 1,52$ g/l, der maximale Wert beträgt $max = 6,07$ g/l. Der kleinste 6h- Wert in der männlichen Patientengruppe beträgt $min = 0,95$ g/l, die größte Messung hat einen Wert von $max = 6,13$ g/l. Die Streuung der Daten ist in den beiden Gruppen ähnlich (Männer: $s = 1,01$ g/l, Frauen: $s = 1,03$ g/l).

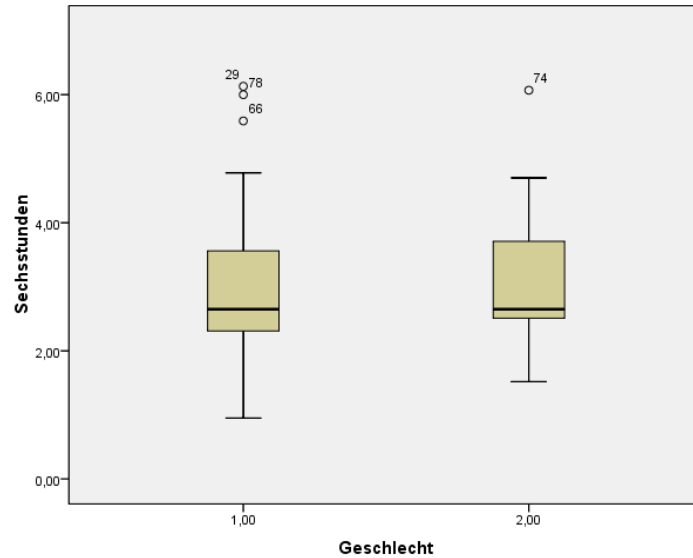


Abbildung 5: Box- Plots der geschlechtsspezifischen 6h- Fibrinogen- Konzentration, x = 1 (männlich), x = 2 (weiblich), y = 6h- Wert der Fibrinogen- Konzentration (g/l)

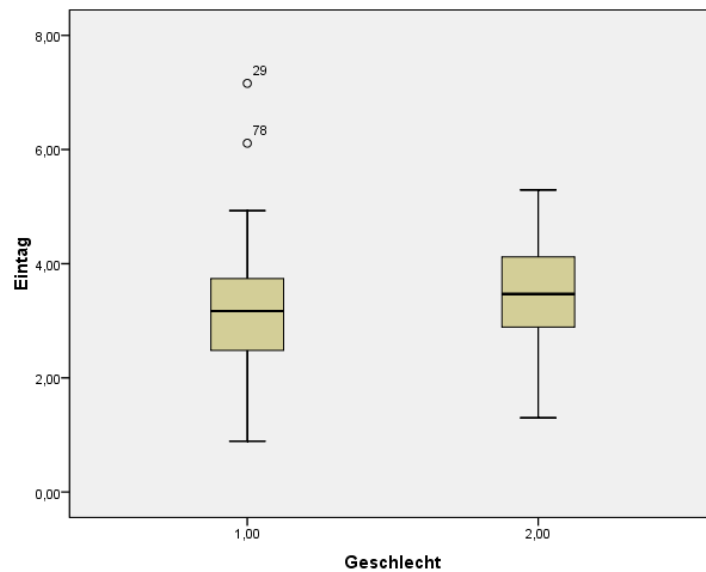


Abbildung 6: Box- Plots der geschlechtsspezifischen 24h- Fibrinogen- Konzentration, x = 1 (männlich), x = 2 (weiblich), y = 24h- Wert der Fibrinogen- Konzentration (g/l)

Tabelle 2 und 3 sowie Abbildung 6 stellen dar, dass die durchschnittlichen 24h- Werte in der Gruppe der männlichen Patienten geringer sind ($m = 3,18$ g/l, $med = 3,16$ g/l), als die in der Gruppe der Frauen ($m = 3,42$ g/l, $med = 3,47$ g/l). Hier ist die minimale Beobachtung $min = 1,30$ g/l, der maximale Wert beträgt $max = 5,29$ g/l. Der

kleinste 24h- Wert in der männlichen Patientengruppe beträgt $\min = 0,89$ g/l, die größte Messung hat einen Wert von $\max = 7,16$ g/l. Die Spannweite in der männlichen Patientengruppe ist hiermit größer und liegt bei $r = 6,27$ g/l, während die Spannweite in der Gruppe der Frauen bei $r = 3,99$ g/l liegt. Die Streuung der Daten ist in der männlichen Patientengruppe mäßig erhöht im Vergleich zur weiblichen Patientengruppe (Männer: $s = 1,08$ g/l, Frauen: $s = 1,02$ g/l).

Im Vergleich der einzelnen zeitabhängigen Werte der Fibrinogenkonzentration zwischen dem Vorwert bis zum 24h- Wert konnten signifikante Unterschiede festgestellt werden ($p < 0,0001$). Bei dem paarweisen Vergleich aufeinander folgender Zeitpunkte ergaben sich signifikante Unterschiede zwischen dem Sofort- und Zweistunden- Wert sowie dem Sechsstunden- und Eintag- Wert (jeweils $p = 0,001$).

Geschlechtsdifferenziert erwiesen sich signifikante Unterschiede für die männliche Patientengruppe für o.g. Werte, also zwischen dem Sofort- und Zweistunden- Wert sowie dem Sechsstunden- und Eintag- Wert ($p < 0,0001$ und $p = 0,004$), wobei kein signifikanter Unterschied innerhalb der weiblichen Patientengruppe vorlag ($p = 0,212$).

3.2. Kontrollgruppe

Die Kontrollgruppe umfasste insgesamt $n = 35$ Personen, davon waren 22 männlichen und 13 weiblichen Geschlechtes. Die Patienten waren im Alter von $\max = 73$ und $\min = 36$ Jahren ($r = 37$ Jahre) mit einem Mittelwert von $m = 59,11$ Jahren ($\text{med} = 58$ Jahre) bei einer Standardabweichung von $s = 8,67$ Jahren.

Bei geschlechtsspezifischer Betrachtung zeigt sich ein durchschnittliches Lebensalter der männlichen Patienten von $m = 57,77$ Jahren ($\text{med} = 56$ Jahre) mit einer Standardabweichung von $s = 9,12$ Jahren. Der jüngste männliche Patient war 36 Jahre alt und der älteste 73 Jahre ($r = 37$ Jahre).

Das durchschnittliche Lebensalter der Frauen war etwas höher und betrug $m = 61,38$ Jahre ($\text{med} = 63$ Jahre) mit einer Standardabweichung von $s = 7,63$ Jahren. Die jüngste Frau im Patientenkollektiv war 44 Jahre und die älteste 72 Jahre alt ($r = 28$ Jahre) (Abbildung 1).

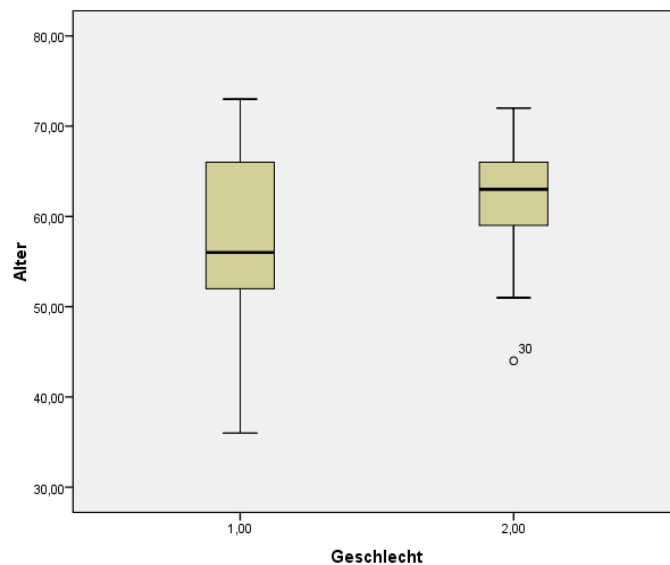


Abbildung 7 Box- Plots der geschlechtsspezifischen Altersverteilung der Kontrollgruppe
x = 1 (männlich), x = 2 (weiblich), y = Lebensalter in Jahren

3.2.1. Plasmakonzentration von Fibrinogen der Kontrollgruppe

Die Fibrinogenkonzentration im venösen Blut im Vorwert und Tagesprofil der Patientengruppe zeigte Schwankungen zwischen min = 2,69 g/l (Vorwert) und max = 3,19 g/l (Eintagwert) mit einem Unterschied von $r = 0,50$ g/l zwischen dem Vor- und dem Eintagwert.

Der Mittelwert lag für den Vorwert bei $m = 2,69$ g/l (med = 2,68 g/l; $s = 0,80$ g/l), für den Sofortwert bei 2,86 g/l (med = 2,83 g/l; $s = 0,62$ g/l), den 2h- Wert bei 2,94 g/l (med = 2,96 g/l; $s = 0,61$ g/l), den 6h- Wert bei 2,94g/l (med = 3,04 g/l; $s = 0,64$ g/l) und dem 24h- Wert bei 3,19 g/l (med = 3,28 g/l; $s = 0,54$ g/l).

(Tabelle 4)

Zeitpunkt	Fallzahl	Minimum	Maximum	Mittelwert	Median	Standardabweichung
Vorwert	35	1,05	4,28	2,69	2,68	0,80
Sofortwert	35	1,71	4,60	2,86	2,83	0,62
2h-Wert	35	1,72	4,50	2,94	2,96	0,61
6h-Wert	35	1,42	4,22	2,94	3,04	0,64
24h-Wert	35	1,58	3,98	3,19	3,28	0,54

Tabelle 4: Deskription Fibrinogen Kontrollgruppe, gesamt (g/l)

Bei der geschlechtsspezifischen Differenzierung der Kontrollgruppe im Vergleich war auch hier im Verlauf der Mittelwerte sämtlicher Zeitpunkte eine leichte Erhöhung der Fibrinogenkonzentration in der weiblichen Patientengruppe im Vergleich zur männlichen Patientengruppe zu beobachten. Es lagen Schwankungen der Fibrinogenkonzentration der weiblichen Patientengruppe von min = 3,03 (6h- Wert) und max = 3,40 g/l (24h- Wert) vor mit einer Spannweite von $r = 0,37$ g/l.

Bei der männlichen Patientengruppe konnte allerdings im Vergleich eine höhere Spannweite bei einer Fibrinogenkonzentration von min = 2,46 g/l (Vorwert) und max = 3,06 g/l (24h- Wert) bei einer Spannweite von $r = 0,6$ g/l beobachtet werden.

Zeitpunkt	Fallzahl	Minimum	Maximum	Mittelwert	Median	Standardabweichung
Vorwert	22	1,05	3,66	2,46	2,51	0,81
Sofortwert	22	1,71	3,78	2,73	2,81	0,59
2h-Wert	22	1,72	3,58	2,71	2,86	0,52
6h-Wert	22	1,78	4,22	2,89	3,06	0,63
24h-Wert	22	1,58	3,77	3,06	3,19	0,58

Tabelle 5: Deskription Fibrinogen Kontrollgruppe, Männer (g/l)

Zeitpunkt	Fallzahl	Minimum	Maximum	Mittelwert	Median	Standardabweichung
Vorwert	13	1,90	4,28	3,07	3,12	0,62
Sofortwert	13	2,24	4,60	3,07	2,99	0,62
2h-Wert	13	2,59	4,50	3,33	3,22	0,57
6h-Wert	13	1,42	4,09	3,03	3,04	0,67
24h-Wert	13	2,61	3,98	3,40	3,44	0,38

Tabelle 6: Deskription Fibrinogen Kontrollgruppe, Frauen (g/l)

„Aus Tabelle 5 und 6 sowie Abbildung 8 lässt sich erkennen, dass die durchschnittlichen Vorwert- Fibrinogenkonzentrationen der weiblichen Patienten etwas höher sind ($m = 3,07$ g/l, $med = 3,12$ g/l) als die der männlichen ($m = 2,46$ g/l, $med = 2,51$ g/l). Das Minimum der Beobachtungen ist in der Gruppe der männlichen Patienten zu finden $min = 1,05$ g/l, wobei das Maximum wiederum in der weiblichen Patientengruppe vorliegt $max = 4,28$ g/l, die Streuung der Daten ist in der Gruppe der männlichen Patienten etwas höher (Männer: $s = 0,81$ g/l, Frauen: $s = 0,62$ g/l).

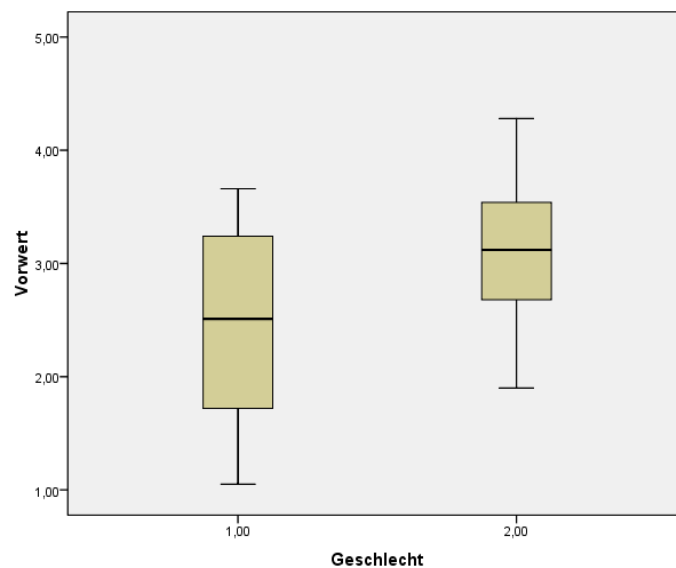


Abbildung 8: Box- Plots der geschlechtsspezifischen Vorwert- Fibrinogen-Konzentration, $x = 1$ (männlich), $x = 2$ (weiblich), $y =$ Vorwert der Fibrinogen- Konzentration (g/l)

Bei den Sofortwerten der Fibrinogenkonzentrationen haben die Frauen zwar einen höheren durchschnittlichen Wert ($m = 3,07$ g/l), die mediane Konzentrationsmessung ist allerdings auch höher ($med = 2,99$ g/l) als die der männlichen Patienten ($m = 2,73$ g/l; $med = 2,81$ g/l). Die maximale Beobachtung ist in der Gruppe der Frauen zu finden ($max = 4,60$ g/l), der minimale Wert stammt aus der männlichen Patientengruppe ($min = 1,71$ g/l). Die Standardabweichungen betragen $s = 0,59$ g/l (Männer) und $s = 0,62$ g/l (Frauen) (Tabelle 5, 6; Abbildung 9).

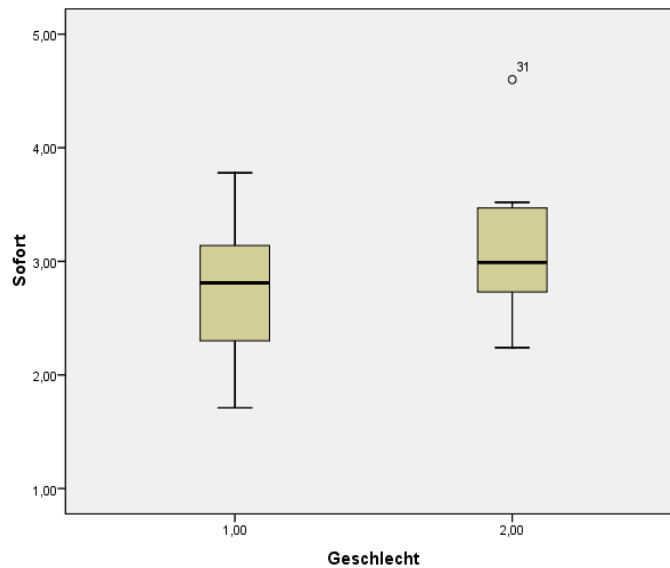


Abbildung 9: Box- Plots der geschlechtsspezifischen Sofort- Fibrinogen- Konzentration, $x = 1$ (männlich), $x = 2$ (weiblich), $y =$ Sofortwert der Fibrinogen- Konzentration (g/l)

Die durchschnittlichen und medianen 2h- Werte der gemessenen Fibrinogenkonzentrationen sind in der Gruppe der Frauen höher ($m = 3,33$ g/l, $med = 3,22$ g/l) als die in der männlichen Patientengruppe ($m = 2,71$ g/l, $med = 2,86$ g/l). Die maximale Beobachtung findet sich in der Gruppe der Frauen ($max = 4,50$ g/l) und ist höher als der maximale 2h- Wert der männlichen Patientengruppe ($max = 3,58$ g/l). Die minimalen Beobachtungen sind $min = 1,72$ g/l (Männer) und $min = 2,59$ g/l (Frauen). Die Standardabweichung der Beobachtungen in der Gruppe der Männer beträgt $s = 0,52$ g/l, die in der Gruppe der Frauen $s = 0,57$ g/l (Tabelle 5, 6; Abbildung 10).

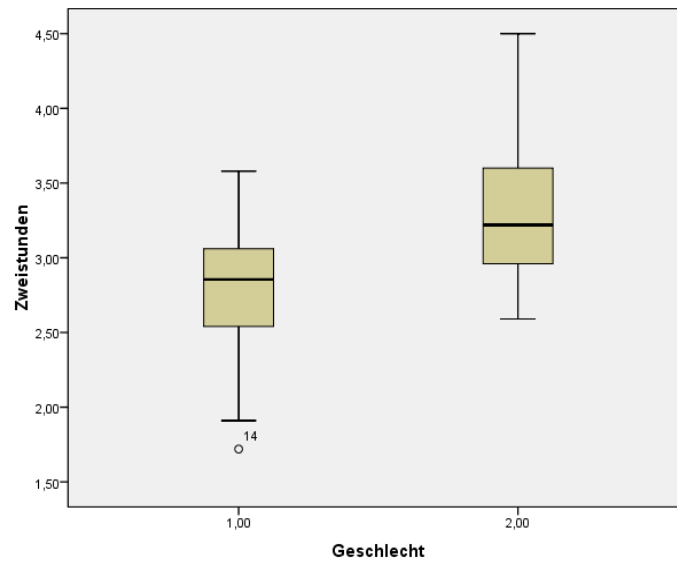


Abbildung 10: Box- Plots der geschlechtsspezifischen 2h- Fibrinogen- Konzentration, x = 1 (männlich), x = 2 (weiblich), y = 2h- Wert der Fibrinogen- Konzentration (g/l)

Tabelle 5 und 6 sowie Abbildung 11 stellen dar, dass die durchschnittlichen 6h-Werte in der Gruppe der männlichen Patienten auch weiterhin geringer sind ($m = 2,89$ g/l, $med = 3,06$ g/l), als die in der Gruppe der Frauen ($m = 3,03$ g/l, $med = 3,04$ g/l). In der Gruppe der Frauen ist die minimale Beobachtung $min = 1,42$ g/l, der maximale Wert beträgt $max = 4,09$ g/l. Der kleinste 6h- Wert in der männlichen Patientengruppe beträgt $min = 1,78$ g/l, die größte Messung hat einen Wert von $max = 4,22$ g/l. Somit ist die Streuung der Daten in den beiden Gruppen ähnlich (Männer: $s = 1,01$ g/l, Frauen: $s = 1,03$ g/l) mit einer Spannweite in der Gruppe der Männer von $r = 2,44$ g/l und der Frauen von $r = 2,67$ g/l.

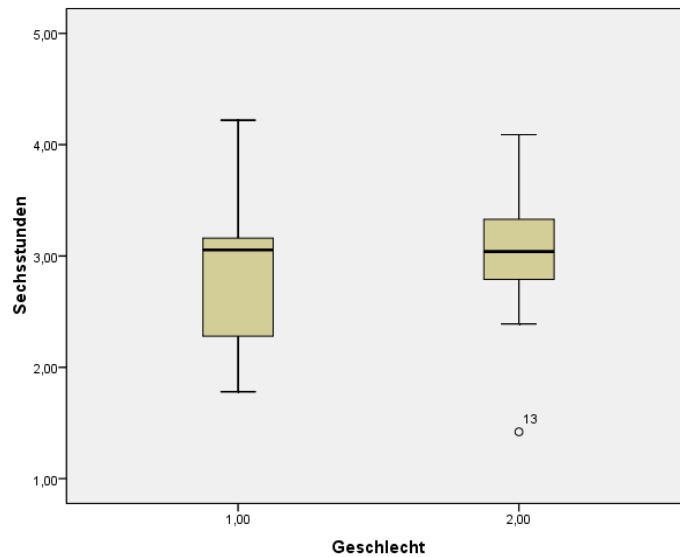


Abbildung 11: Box- Plots der geschlechtsspezifischen 6h- Fibrinogen- Konzentration, $x = 1$ (männlich), $x = 2$ (weiblich), $y = 6h$ - Wert der Fibrinogen- Konzentration (g/l)

Tabelle 5 und 6 sowie Abbildung 12 stellen dar, dass die durchschnittlichen 24h-Werte in der Gruppe der männlichen Patienten geringer sind ($m = 3,06$ g/l, $med = 3,19$ g/l), als die in der Gruppe der Frauen ($m = 3,40$ g/l, $med = 3,44$ g/l). Hier ist die minimale Beobachtung $min = 2,61$ g/l, der maximale Wert beträgt $max = 3,98$ g/l. Der kleinste 24h- Wert in der männlichen Patientengruppe beträgt $min = 1,58$ g/l, die größte Messung hat einen Wert von $max = 3,77$ g/l. Die Spannweite in der männlichen Patientengruppe ist hiermit größer und liegt bei $r = 2,19$ g/l, während die Spannweite in der Gruppe der Frauen bei $r = 1,37$ g/l liegt. Die Streuung der Daten ist in beiden Patientengruppen sehr gering (Männer: $s = 0,58$ g/l, Frauen: $s = 0,38$ g/l).

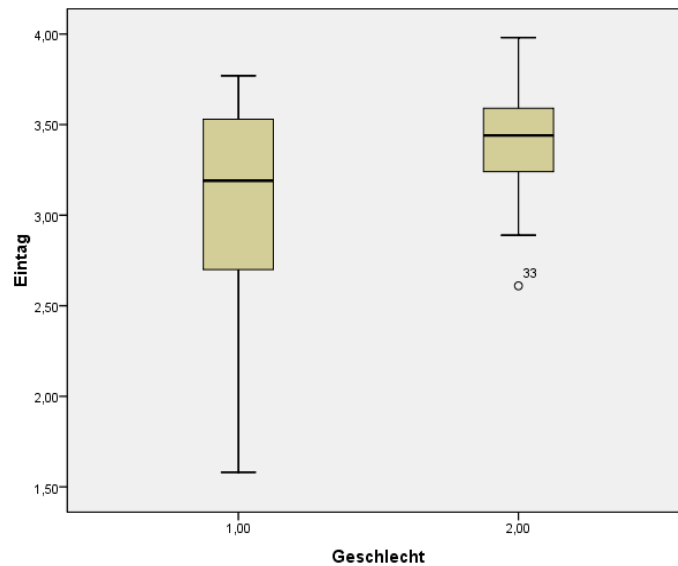


Abbildung 12: Box- Plots der geschlechtsspezifischen 24h- Fibrinogen- Konzentration, $x = 1$ (männlich), $x = 2$ (weiblich), $y = 24h$ - Wert der Fibrinogen- Konzentration (g/l)

Auch bei der Kontrollgruppe konnte ein signifikanter Unterschied zwischen dem Vorwert bis zum 24 h- Wert bezüglich der gemessenen Fibrinogenkonzentration festgestellt werden ($p < 0,0001$), wobei bei den paarweisen Vergleichen Unterschiede zwischen dem Vor- und Sofort- Wert sowie dem Sechsstunden- und Eintag- Wert auftraten ($p = 0,042$ und $p = 0,044$).

Geschlechtsdifferenziert zeigte sich ein signifikanter Unterschied der zeitabhängigen Fibrinogenkonzentration für die männliche Kontrollgruppe zwischen dem Vorwert und Sofortwert ($p = 0,008$). Auch hier lag kein signifikanter Unterschied der weiblichen Kontrollgruppe vor ($p = 0,111$).

3.3. Vergleich der Fibrinogenkonzentration von Patienten und Kontrolle

Bei dem Vergleich der Patientengruppe und der Kontrollgruppe pro Zeitpunkt konnte ebenfalls kein signifikanter Unterschied der Fibrinogenkonzentration bei den unterschiedlichen Messwerten festgestellt werden. Des Weiteren konnte bei der geschlechtsspezifischen Differenzierung nur bei der männlichen Patientengruppe und der männlichen Kontrollgruppe im Vergleich ein signifikanter Unterschied bei dem Vorwert beobachtet werden ($p = 0,021$).

3.4. Patientengruppe Faktor VIII

3.4.1 Faktor VIII- Aktivität im Plasma der Patientengruppe

Die Plasma- Aktivität im venösen Blut im Vorwert und Tagesprofil der Patientengruppe zeigte Schwankungen zwischen min = 17,09 % d. Norm (Sofortwert) und max = 82,06 % (Vorwert) mit einem Unterschied von $r = 64,97\%$.

Der Mittelwert lag für den Vorwert bei $m = 82,06\%$ ($med = 78\%$; $s = 30,85\%$), für den Sofortwert bei $17,09\%$ ($med = 10\%$; $s = 17,21\%$), den Zweistundenwert bei $37,13\%$ ($med = 35\%$; $s = 27,99\%$), den Sechsstundenwert bei $53,82\%$ ($med = 53,00\%$; $s = 28,04\%$) und dem Eintagwert bei $48,29\%$ ($med = 43,00\%$; $s = 27,25\%$).

Der initiale Abfall der F VIII Aktivität nach der PTCA ist wahrscheinlich auf den Heparin- Effekt zurückzuführen, wobei ein zusätzlich höherer Verbrauch nicht auszuschließen ist.

(Tabelle 7)

Zeitpunkt	Fallzahl	Minimum	Maximum	Mittelwert	Median	Standardabweichung
Vorwert	95	10%	159%	82,06%	78%	30,85%
Sofortwert	95	10%	131%	17,09%	10%	17,21%
2h-Wert	95	10%	172%	37,13%	35%	27,99%
6h-Wert	95	10%	136%	53,82%	53%	28,04%
24h-Wert	95	10%	135%	48,29%	43%	27,25%

Tabelle 7: Deskription Faktor VIII- Aktivität der Patientengruppe, gesamt (% d. Norm)

Bei der geschlechtsspezifischen Differenzierung der Patientengruppe im Vergleich war im Verlauf der Mittelwerte, bis auf den Vorwert, eine leichte Erhöhung der Faktor VIII- Aktivität in der männlichen Patientengruppe im Vergleich zur weiblichen Patientengruppe zu beobachten. Es lagen Schwankungen der Faktor VIII- Aktivität der männlichen Patientengruppe von min = $17,72\%$ (Sofort-Wert) und max = $81,47\%$ (Vorwert- Wert) vor mit einer Spannweite von $r = 63,75\%$.

Bei der Patientengruppe der Frauen konnte allerdings im Vergleich eine höhere Spannweite bei einer Faktor VIII- Aktivität von min = 14,90% (Sofortwert) und max = 84,14% (Vorwert) bei einer Spannweite von $r = 69,24\%$ beobachtet werden.

Zeitpunkt	Fallzahl	Minimum	Maximum	Mittelwert	Median	Standardabweichung
Vorwert	74	20	159	81,47	76	30,28
Sofortwert	74	10	131	17,72	10	18,49
2h-Wert	74	10	172	39,04	37,50	29
6h-Wert	74	10	136	55,01	53,50	29,45
24h-Wert	74	10	135	49,24	45	28,5

Tabelle 8: Deskription Faktor VIII- Aktivität der Patientengruppe Männer (% d. Norm)

Zeitpunkt	Fallzahl	Minimum	Maximum	Mittelwert	Median	Standardabweichung
Vorwert	21	10	135	84,14	80	33,49
Sofortwert	21	10	45	14,90	10	11,73
2h-Wert	21	10	87	30,38	16	23,47
6h-Wert	21	10	98	49,62	47	22,51
24h-Wert	21	10	95	44,95	44,12	22,57

Tabelle 9: Deskription Faktor VIII- Aktivität der Patientengruppe Frauen (% d. Norm)

Aus Tabelle 8 und 9 sowie Abbildung 13 lässt sich erkennen, dass die durchschnittliche Vorwert- Faktor VIII- Aktivität der weiblichen Patienten etwas höher ist ($m = 84,14\%$, $med = 80\%$) als die der männlichen ($m = 81,47\%$, $med = 76\%$). Das Minimum der Beobachtungen ist in der Gruppe der weiblichen Patienten zu finden $min = 10\%$, wobei das Maximum wiederum in der männlichen Patientengruppe vorliegt $max = 159\%$, die Streuung der Daten ist in der Gruppe der weiblichen Patienten etwas höher (Männer: $s = 30,28\%$, Frauen: $s = 33,49\%$).

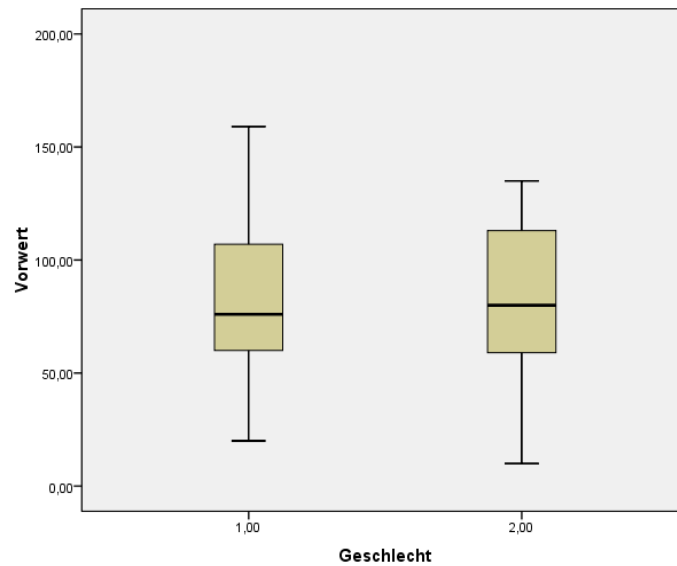


Abbildung 13: Box- Plots der geschlechtsspezifischen Vorwert- Faktor VIII- Aktivität, x = 1 (männlich), x = 2 (weiblich), y = Vorwert der F VIII- Aktivität (% d. Norm)

Bei den Sofortwerten der Faktor VIII- Aktivität haben die Männer einen höheren durchschnittlichen Wert ($m = 17,72\%$), jedoch ist in der Patientengruppe der Frauen, wie auch der Männer ein starker Abfall der Aktivität zu dem Vorwert nachweislich, offensichtlich bedingt durch Heparin-gabe während des Eingriffs (Frauen: $m = 14,90$). Die mediane Aktivitätsmessung ist allerdings in beiden Patientengruppen identisch ($med = 10\%$). Die maximale Beobachtung ist in der Gruppe der Männer zu finden ($max = 131\%$), der minimale Wert ist wiederum bei der männlichen und weiblichen Patientengruppe erneut identisch ($min = 10\%$). Die Standardabweichungen betragen $s = 18,49\%$ (Männer) und $s = 11,73\%$ (Frauen) (Tabelle 8, 9; Abbildung 14).

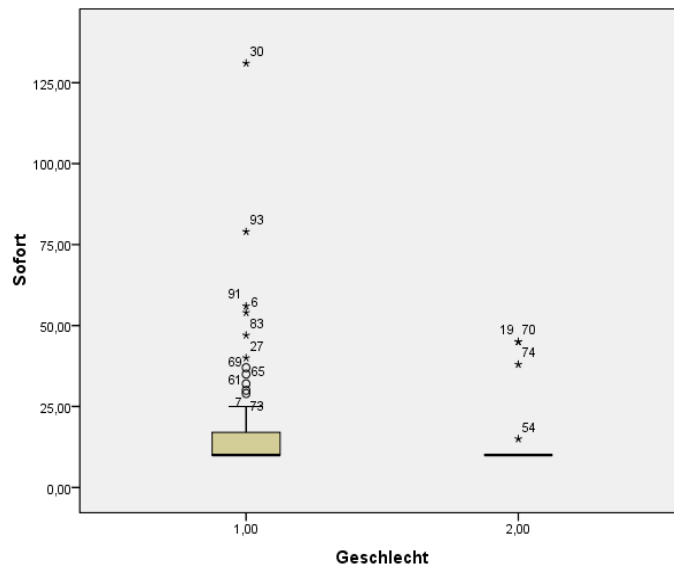


Abbildung 14: Box- Plots der geschlechtsspezifischen Sofortwert- Faktor VIII- Aktivität, x = 1 (männlich), x = 2 (weiblich), y = Sofortwert der F VIII- Aktivität (% d. Norm)

Die durchschnittlichen und medianen 2h- Werte der gemessenen Faktor VIII- Aktivitäten sind in der Gruppe der Männer höher (m = 39,04%, med = 37,50%) als die in der weiblichen Patientengruppe (m = 30,38%, med = 16%). Die maximale Beobachtung findet sich, wie auch zuvor, in der Gruppe der Männer (max = 172%) und ist deutlich höher als der maximale 2h- Wert der weiblichen Patientengruppe (max = 87%). Die minimalen Beobachtungen sind allerdings wieder identisch bei beiden Patientengruppen min = 10% (Männer/Frauen). Die Standardabweichung der Beobachtungen in der Gruppe der Männer beträgt s = 29%, die in der Gruppe der Frauen s = 23,47% (Tabelle 8, 9; Abbildung 15).

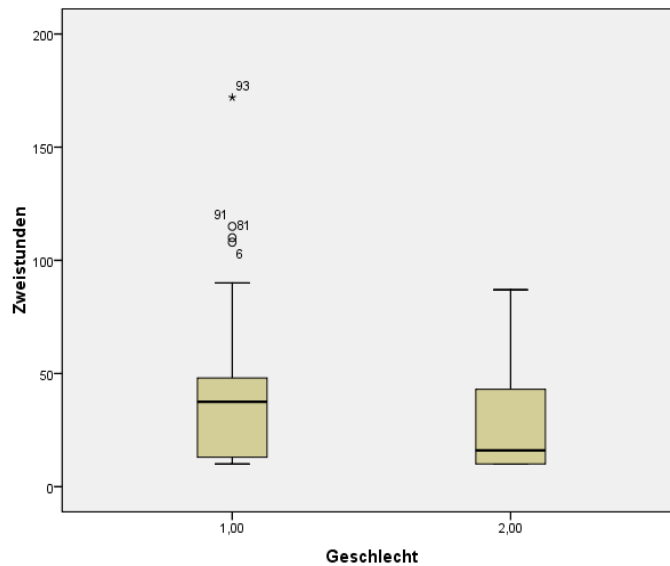


Abbildung 15: Box- Plots der geschlechtsspezifischen 2h- Wert- Faktor VIII- Aktivität, x = 1 (männlich), x = 2 (weiblich), y = 2h- Wert der F VIII- Aktivität (% d. Norm)

Tabelle 8 und 9 sowie Abbildung 16 stellen dar, dass die durchschnittlichen 6h-Werte in der Gruppe der männlichen Patienten auch weiterhin höher sind ($m = 136\%$, $med = 53,50\%$), als die in der Gruppe der Frauen ($m = 98\%$, $med = 47\%$). Des Weiteren kann erneut beobachtet werden, dass die minimale Beobachtung in beiden Patientengruppen die Untergrenze der methodischen Auswertung mit 10% d. Norm, vorliegt. Der maximale Wert beträgt $max = 136\%$ und ist in der männlichen Patientengruppe zu finden. Somit zeigt sich eine größere Streuung der Daten in der männlichen Gruppe (Männer: $s = 29,45\%$, Frauen: $s = 22,51\%$) mit einer Spannweite in der Gruppe der Männer von $r = 126\%$ und der Frauen von $r = 88\%$.

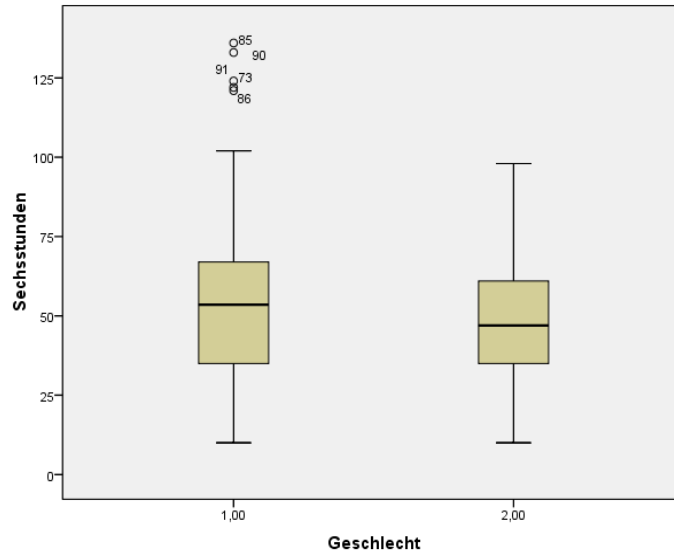


Abbildung 16: Box- Plots der geschlechtsspezifischen 6h- Wert- Faktor VIII- Aktivität, x = 1 (männlich), x = 2 (weiblich), y = 6h- Wert der F VIII- Aktivität (% d. Norm)

Tabelle 8 und 9 sowie Abbildung 17 stellen dar, dass die durchschnittlichen 24h- Werte in der Gruppe der männlichen Patienten auch höher sind (m = 49,24%, med = 45%), als die in der Gruppe der Frauen (m = 44,95%, med = 44,12%). Hier ist die minimale Beobachtung min = 10%, der maximale Wert beträgt max = 95%. Der kleinste 24h- Wert in der männlichen Patientengruppe beträgt min = 10%, die größte Messung hat einen Wert von max = 135%. Die Spannweite in der männlichen Patientengruppe ist hiermit größer und liegt bei r = 125%, während die Spannweite in der Gruppe der Frauen bei r = 85% liegt. Die Streuung der Daten in beiden Patientengruppen zeigt für die Gruppe der Männer s = 28,5% und für die Frauen s = 22,57%.

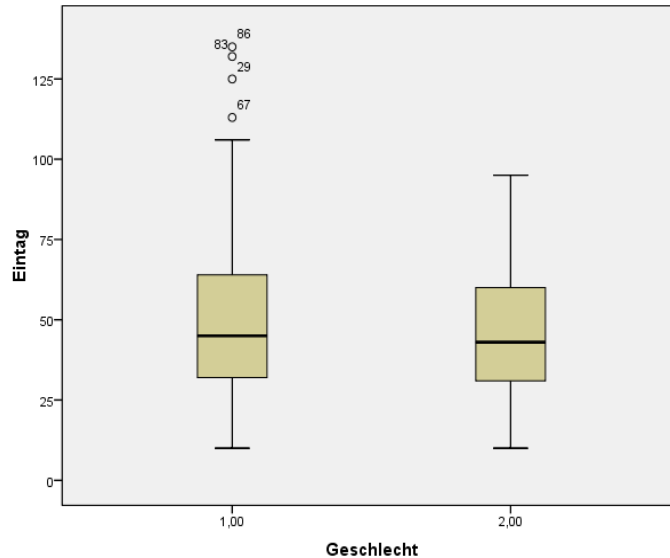


Abbildung 17: Box-Plots der geschlechtsspezifischen 24- Wert- Faktor VIII- Aktivität, x = 1 (männlich), x = 2 (weiblich), y = 24h- Wert der F VIII- Aktivität (% d. Norm)

Im Vergleich der einzelnen zeitabhängigen Werte der F VIII Aktivität zwischen dem Vorwert bis zum 24h- Wert konnten signifikante Unterschiede festgestellt werden ($p < 0,0001$). Bei dem paarweisen Vergleich aufeinander folgender Zeitpunkte ergaben sich signifikante Unterschiede zwischen dem Vor- und Sofort- Wert, Sofort- und Zweistunden- Wert, sowie dem Zweistunden- und Sechsstunden- Wert (jeweils $p < 0,0001$).

Geschlechtsdifferenziert erwiesen sich signifikante Unterschiede für die männliche Patientengruppe für o.g. Werte ($p < 0,0001$), auch im Fall der weiblichen Patientengruppe bestätigten sich signifikante Unterschiede für die o.g. Zeitpunkte bzw. Werte ($p < 0,0001$; $p < 0,0001$; $p = 0,008$).

3.5 Kontrollgruppe Faktor VIII

3.5.1 Faktor VIII- Aktivität im Plasma der Kontrollgruppe

Die Plasma- Aktivität im venösen Blut im Vorwert und Tagesprofil der Patientengruppe zeigte Schwankungen zwischen min = 87,91 % d. Norm (Sofortwert) und max = 106,46 % (Eintag) mit einem Unterschied von $r = 18,55$ %.

Der Mittelwert lag für den Vorwert bei $m = 91,09$ % (med = 89% ; $s = 32,69$ %), für den Sofortwert bei $m = 87,91$ % (med = 84 %; $s = 30,58$ %), den Zweistundenwert bei $m = 103,03$ % (med = 105 %; $s = 29$ %), den Sechsstundenwert bei $m = 101,09$ %

(med = 106 %; s = 25,28%) und dem Eintagwert bei m = 106,46 % (med = 117 %; s = 26 %).

(Tabelle 10)

Zeitpunkt	Fallzahl	Minimum	Maximum	Mittelwert	Median	Standardabweichung
Vorwert	35	38	161	91,09	89	32,69
Sofortwert	35	14	142	87,91	84	30,58
2h-Wert	35	56	159	103,03	105	29
6h-Wert	35	52	147	101,09	106	25,28
24h-Wert	35	57	148	106,46	117	26

Tabelle 10: Deskription Faktor VIII- Aktivität der Kontrollgruppe, gesamt (% d. Norm)

Bei der geschlechtsspezifischen Differenzierung der Kontrollgruppe im Vergleich war im Verlauf der Mittelwerte eine Erhöhung der Faktor VIII- Aktivität in der weiblichen Patientengruppe im Vergleich zur männlichen Patientengruppe zu beobachten. Es lagen Schwankungen der Faktor VIII- Aktivität der männlichen Patientengruppe von min = 79,09% (Vorwert) und max = 98,86% (24h- Wert) vor mit einer Spannweite von r = 19,77%.

Bei der Patientengruppe der Frauen konnte im Vergleich eine ähnliche Spannweite bei einer Faktor VIII- Aktivität von min = 102,08% (Sofortwert) und max = 123% (2h- Wert) bei einer Spannweite von r = 21,92% beobachtet werden.

Zeitpunkt	Fallzahl	Minimum	Maximum	Mittelwert	Median	Standardabweichung
Vorwert	22	38	123	79,09	77,5	25,43
Sofortwert	22	19	118	79,55	83	22,6
2h-Wert	22	56	124	91,23	98,5	20,28
6h-Wert	22	52	126	94,77	96	20
24h-Wert	22	57	130	98,86	101	22,94

Tabelle 11: Deskription Faktor VIII- Aktivität der Kontrollgruppe Männer (% d. Norm)

Zeitpunkt	Fallzahl	Minimum	Maximum	Mittelwert	Median	Standardabweichung
Vorwert	13	49	161	111,38	116	34,43
Sofortwert	13	14	142	102,08	117	37,56
2h-Wert	13	60	159	123	121	31,25
6h-Wert	13	56	147	111,77	120	30,23
24h-Wert	13	65	148	119,31	129	26,64

Tabelle 12: Deskription Faktor VIII- Aktivität der Kontrollgruppe Frauen (% d. Norm)

Aus Tabelle 11 und 12 sowie Abbildung 18 lässt sich erkennen, dass die durchschnittliche Vorwert- Faktor VIII- Aktivität der weiblichen Patienten mäßig höher ist ($m = 111,38\%$, $med = 116\%$) als die der männlichen ($m = 79,09\%$, $med = 77,5\%$). Das Minimum der Beobachtungen ist in der Gruppe der männlichen Patienten zu finden $min = 38\%$, wobei das Maximum wiederum in der weiblichen Patientengruppe vorliegt $max = 161\%$, die Streuung der Daten ist in der Gruppe der weiblichen Patienten etwas höher (Männer: $s = 25,43\%$, Frauen: $s = 34,43\%$).

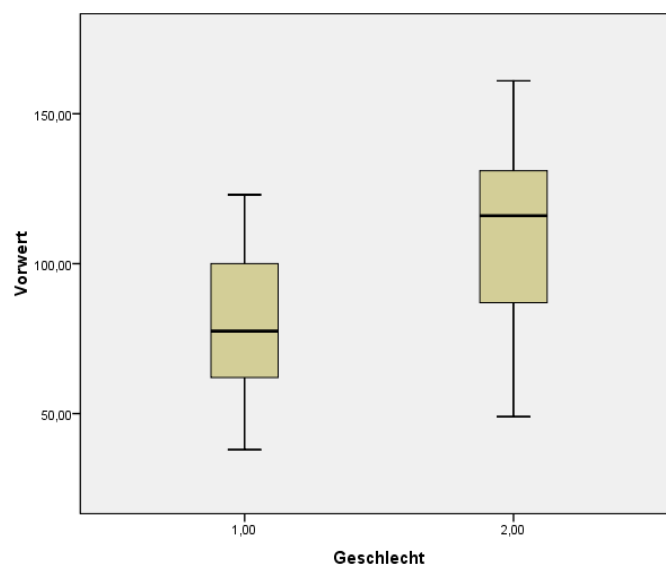


Abbildung 18: Box- Plots der geschlechtsspezifischen Vorwert- Faktor VIII- Aktivität, $x = 1$ (männlich), $x = 2$ (weiblich), $y =$ Vorwert der F VIII- Aktivität (% d. Norm)

Bei den Sofortwerten der Faktor VIII- Aktivität haben die Frauen einen höheren durchschnittlichen Wert ($m = 102,08\%$), jedoch ist in der Patientengruppe der Frauen ein geringer Abfall der Aktivität zu dem Vorwert nachweislich. Bei der männlichen Patientengruppe ist der durchschnittliche Wert kaum verändert zum Vorwert ($m = 79,55\%$). Die mediane Aktivitätsmessung ist weiterhin in der weiblichen Gruppe ($med = 117\%$) höher als in der männlichen Gruppe ($med = 83\%$). Die maximale Beobachtung ist in der Gruppe der Frauen zu finden ($max = 142\%$), der minimale Wert liegt auch in der weiblichen Patientengruppe vor ($min = 14\%$) mit einer Streuung von $s = 37,56\%$ im Vergleich zu der männlichen Patientengruppe von $s = 22,6\%$ (Tabelle 11, 12; Abbildung 19).

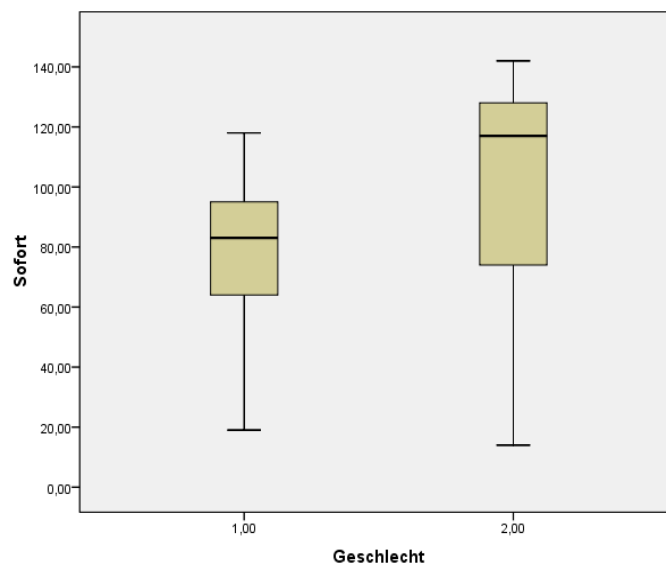


Abbildung 19: Box-Plots der geschlechtsspezifischen Sofortwert- Faktor VIII- Aktivität, $x = 1$ (männlich), $x = 2$ (weiblich), $y =$ Sofortwert der F VIII- Aktivität (% d. Norm)

Die durchschnittlichen und medianen 2h- Werte der gemessenen Faktor VIII- Aktivitäten sind in der Gruppe der Frauen höher ($m = 123\%$, $med = 121\%$) als die in der männlichen Patientengruppe ($m = 91,23\%$, $med = 98,5\%$), wobei in beiden Gruppen ein langsamer Anstieg zu erkennen ist. Die maximale Beobachtung findet sich, wie auch zuvor, in der Gruppe der Frauen ($max = 159\%$) und ist deutlich höher

als der maximale 2h- Wert der männlichen Patientengruppe (max = 124%). Die minimalen Beobachtungen sind allerdings bei beiden Patientengruppen fast identisch mit einer gering höheren Aktivität der weiblichen Patientengruppe (min = 60%) im Vergleich zu den Männern (min = 56%). Die Standardabweichung der Beobachtungen in der Gruppe der Männer beträgt $s = 20,28\%$, die in der Gruppe der Frauen $s = 31,25\%$.

(Tabelle 11, 12; Abbildung 20) .

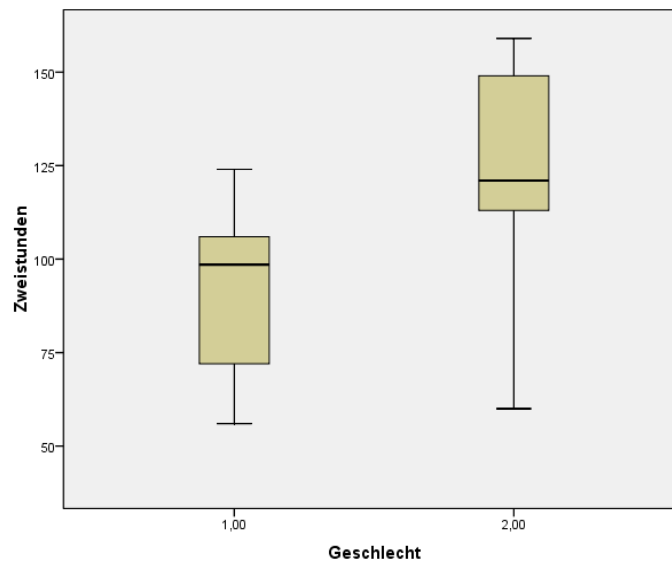


Abbildung 20: Box- Plots der geschlechtsspezifischen 2h- Wert- Faktor VIII- Aktivität, $x = 1$ (männlich), $x = 2$ (weiblich), $y = 2h$ - Wert F VIII- Aktivität (% d. Norm)

Tabelle 11 und 12 sowie Abbildung 21 stellen dar, dass die durchschnittlichen 6h- Werte in der Gruppe der weiblichen Patienten weiterhin höher sind ($m = 111,77\%$, $med = 120\%$), als die in der Gruppe der Männer ($m = 94,77\%$, $med = 96\%$). Des Weiteren liegen die minimalen Beobachtungen in der Patientengruppe der Männer ($min = 52\%$) vor. Der maximale Wert beträgt $max = 56\%$ und ist in der weiblichen Patientengruppe zu finden. Es zeigt sich eine größere Streuung der Daten in der weiblichen Gruppe (Männer: $s = 20\%$, Frauen: $s = 30,23\%$). Die Spannweite in der Gruppe der Männer beträgt $r = 74\%$ und der Frauen von $r = 91\%$.

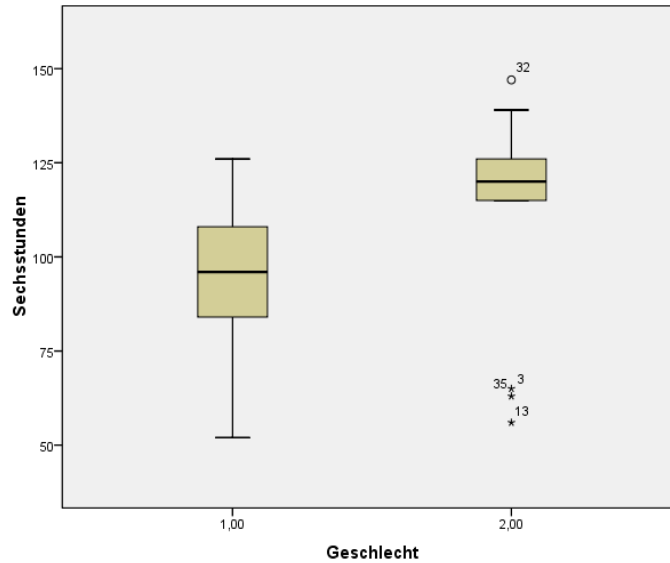


Abbildung 21: Box- Plots der geschlechtsspezifischen 6h- Wert- Faktor VIII- Aktivität, x = 1 (männlich), x = 2 (weiblich), y = 6h- Wert der F VIII- Aktivität (% d. Norm)

Tabelle 11 und 12 sowie Abbildung 22 stellen dar, dass auch die durchschnittlichen 24h- Werte in der Gruppe der weiblichen Patienten höher sind ($m = 119,31\%$, $med = 129\%$), als die in der Gruppe der Männer ($m = 98,86\%$, $med = 101\%$), wobei eine progressive Steigerung der F VIII- Aktivität in beiden Gruppen bis zum 24h- Wert zu verzeichnen ist. Hier ist die minimale Beobachtung ($min = 57\%$) in der Gruppe der männlichen Patienten, der maximale Wert beträgt $max = 148\%$ in der Gruppe der Frauen. Die Spannweite in der weiblichen Patientengruppe ist hiermit größer und liegt bei $r = 83\%$, während die Spannweite in der Gruppe der Männer bei $r = 73\%$ liegt. Die Streuung der Daten in beiden Patientengruppen zeigt für die Gruppe der Männer $s = 22,94\%$ und für die Frauen $s = 26,64\%$.

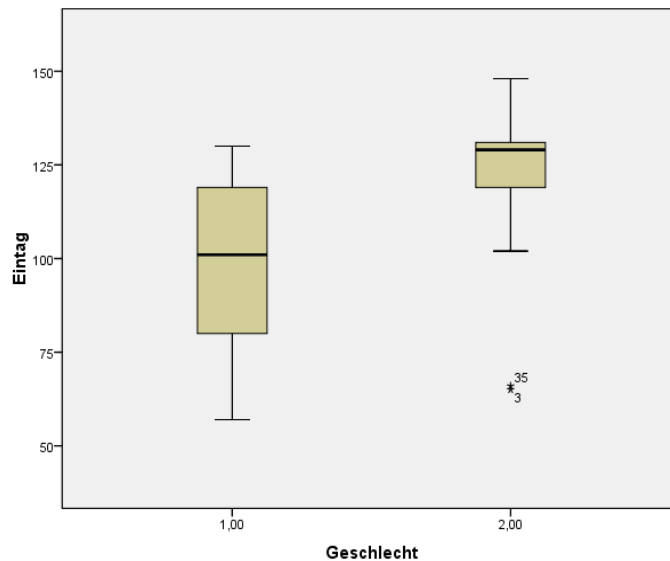


Abbildung 22: Box- Plots der geschlechtsspezifischen 24h- Wert- Faktor VIII- Aktivität, x = 1 (männlich), x = 2 (weiblich), y = 24h- Wert der F VIII- Aktivität (% d. Norm)

Im Vergleich der einzelnen zeitabhängigen Werte der F VIII Aktivität zwischen dem Vorwert bis zum 24 h- Wert konnten signifikante Unterschiede festgestellt werden ($p < 0,0001$). Bei dem paarweisen Vergleich aufeinander folgender Zeitpunkte ergaben sich signifikante Unterschiede zwischen dem Sofort- und 2h- Wert ($p < 0,0001$). Geschlechtsdifferenziert erwies sich ein signifikanter Unterschied für die männliche Patientengruppe zwischen dem Sofort- und Zweistunden- Wert ($p = 0,03$). Im Fall der weiblichen Patientengruppe konnte ebenfalls ein signifikanter Unterschied zwischen dem Sofort- und Zweistunden- Wert ($p = 0,05$) bestätigt werden.

3.6 Vergleich der Faktor VIII- Aktivität von Patienten und Kontrolle

Bei dem Vergleich der Patientengruppe und der Kontrollgruppe pro Zeitpunkt konnte ein signifikanter Unterschied der Faktor VIII- Aktivität bei den unterschiedlichen Messwerten festgestellt werden. Insgesamt konnten signifikante Unterschiede für den Sofort-, Zweistunden-, Sechsstunden- und Eintag- Wert festgestellt werden (jeweils $p < 0,0001$). Des Weiteren konnten bei der geschlechtsspezifischen Differenzierung in der männlichen Patientengruppe und der männlichen Kontrollgruppe im Vergleich signifikante Unterschiede für den Sofort-, Zweistunden-, Sechsstunden- und Eintag- Wert beobachtet werden (jeweils $p < 0,0001$).

Auch in der weiblichen Patienten- und Kontroll- Gruppe lag für alle Werte, einschließlich dem Vorwert ein signifikanter Unterschied vor ($p = 0,04$; $p < 0,0001$; $p < 0,0001$; $p < 0,0001$).

3.7 Patientengruppe Von- Willebrand- Faktor

3.7.1. Plasmakonzentration des Von- Willebrand- Faktors (vWF) der Patientengruppe

Die Plasmakonzentration im venösen Blut im Vorwert und Tagesprofil der Patientengruppe zeigte Schwankungen zwischen $\text{min} = 275,71\%$ d. Norm (Sofortwert) und $\text{max} = 308,53\%$ (24h- Wert) mit einem Unterschied von $32,82\%$.

Der Mittelwert lag für den Vorwert bei $m = 297,31\%$ ($\text{med} = 268\%$; $s = 181,77\%$), für den Sofortwert bei $m = 275,71\%$ ($\text{med} = 242\%$; $s = 147,52$), den Zweistundenwert bei $m = 281,01\%$ ($\text{med} = 241\%$; $s = 165,13$), den Sechsstundenwert bei $m = 289,52\%$ ($\text{med} = 274\%$; $s = 124,26\%$) und dem 24h-Wert bei $m = 308,53\%$ ($\text{med} = 306\%$; $s = 135,93\%$).

(Tabelle 13)

Zeitpunkt	Fallzahl	Minimum	Maximum	Mittelwert	Median	Standardabweichung
Vorwert	95	14	1412	297,31	268	181,77
Sofortwert	95	12	866	275,71	242	147,52
2h-Wert	95	12	994	281,01	241	165,13
6h-Wert	95	12	718	289,52	274	124,26
24h-Wert	95	14	844	308,53	306	135,93

Tabelle 13: Deskription des Von- Willebrand- Faktors der Patientengruppe, gesamt (% d. Norm)

Bei der geschlechtsspezifischen Differenzierung der Patientengruppe im Vergleich war im Verlauf der Mittelwerte sämtlicher Zeitpunkte ausschließlich des Vorwertes eine Erhöhung der vWF- Konzentration in der männlichen Patientengruppe im

Vergleich zur weiblichen Patientengruppe zu beobachten. Es lagen Schwankungen der vWF- Konzentration der weiblichen Patientengruppe von min = 288,81% (Sofort-Wert) und max = 313,11% (24h- Wert) vor mit einer Spannweite von $r = 24,30\%$.

Bei der männlichen Patientengruppe konnte allerdings im Vergleich eine deutlich größere Spannweite bei einer vWF- Konzentration von min = 207,05% (2h-Wert) und max = 301% (Vorwert) bei $r = 93,95\%$ beobachtet werden.

Zeitpunkt	Fallzahl	Minimum	Maximum	Mittelwert	Median	Standardabweichung
Vorwert	74	88	1412	296,26	258	189,2
Sofortwert	74	85	866	288,81	244	150,71
2h-Wert	74	64	994	302	278	171,37
6h-Wert	74	72	718	301,73	292	120,87
24h-Wert	74	78	844	313,11	308	136,23

Tabelle 14: Deskription des Von- Willebrand- Faktors der Patientengruppe: Männer (% d. Norm)

Zeitpunkt	Fallzahl	Minimum	Maximum	Mittelwert	Median	Standardabweichung
Vorwert	21	14	640	301	292	156,88
Sofortwert	21	12	578	229,52	218	128,46
2h-Wert	21	12	548	207,05	206	116,56
6h-Wert	21	12	458	246,48	218	129,42
24h-Wert	21	14	612	292,38	292	136,92

Tabelle 15: Deskription des Von- Willebrand- Faktors der Patientengruppe: Frauen (% d. Norm)

Aus Tabelle 14 und 15 sowie Abbildung 23 wird ersichtlich, dass die durchschnittlichen Vorwert- vWF- Konzentrationen der weiblichen Patienten etwas höher sind ($m = 301\%$; $med = 292\%$) als die der männlichen ($m = 296,26\%$, $med = 258\%$). Das Maximum der Beobachtungen ist in der Gruppe der männlichen Patienten zu finden ($max = 1412\%$), das Minimum in der Gruppe der Frauen ($min = 14\%$). Die Streuung der Daten ist etwas höher in der männlichen Patientengruppe (Männer: $s = 189,2\%$, Frauen: $s = 156,88\%$).

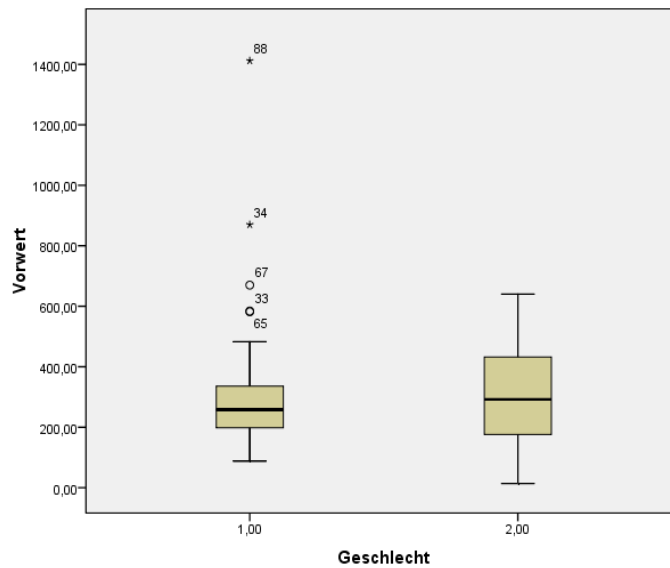


Abbildung 23: Box- Plots der geschlechtsspezifischen Vorwert- vWF -Konzentration, x = 1 (männlich), x = 2 (weiblich), y = Vorwert der vWF- Konzentration (% d. Norm)

Bei den Sofortwerten der vWF- Konzentrationen haben die Frauen einen größeren Abfall des durchschnittlichen Wertes zu verzeichnen ($m = 229,52\%$) im Vergleich zur männlichen Patientengruppe ($m = 288,81\%$) und auch die mediane Konzentrationsmessung ist niedriger ($med = 218\%$) als die der männlichen Patienten ($med = 244\%$). Ein Maximalwert ist in der Gruppe der männlichen Patienten zu finden ($max = 866\%$), der minimale Wert stammt aus der weiblichen Patientengruppe ($min = 12\%$). Die Standardabweichungen betragen $s = 150,71\%$ (Männer) und $s = 128,46\%$ (Frauen) (Tabelle 14, 15; Abbildung 24).

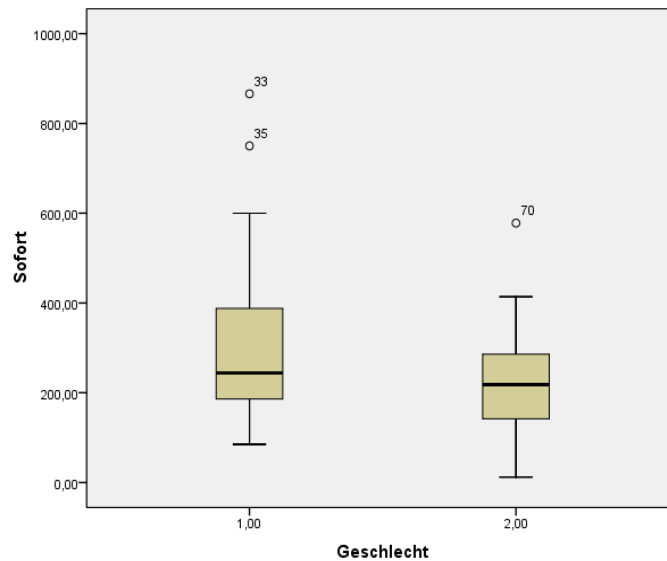


Abbildung 24: Box- Plots der geschlechtsspezifischen Sofortwert- vWF- Konzentration, $x = 1$ (männlich), $x = 2$ (weiblich), $y =$ Sofortwert der vWF- Konzentration (% d. Norm)

Die durchschnittlichen und medianen 2h- Werte der gemessenen vWF- Konzentrationen sind in der Gruppe der männlichen Patienten weiterhin höher ($m = 302\%$, $med = 278\%$) als die in der weiblichen Patientengruppe ($m = 207,05\%$, $med = 206\%$). Dabei ist ein progredienter Anstieg in der weiblichen, wie auch in der männlichen Patientengruppe zu verzeichnen. Die maximale Beobachtung findet sich in der Gruppe der Männer ($max = 994\%$) und ist deutlich höher als der maximale 2h- Wert der weiblichen Patienten ($max = 548\%$). Die minimalen Beobachtungen sind $min = 64\%$ (Männer) und $min = 12\%$ (Frauen). Die Standardabweichung der Beobachtungen in der männlichen Gruppe beträgt $s = 171,37\%$, die in der Gruppe der Frauen $s = 116,56\%$ (Tabelle 14, 15; Abbildung 25).

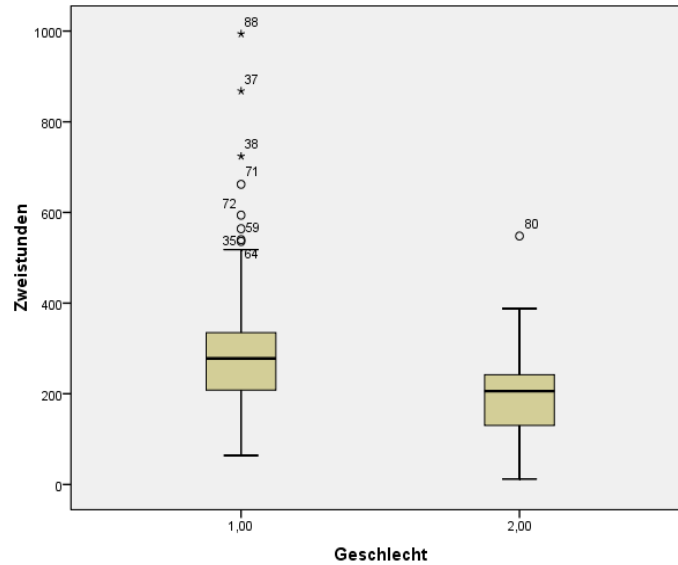


Abbildung 25: Box- Plots der geschlechtsspezifischen 2h- Wert- vWF- Konzentration, x = 1 (männlich), x = 2 (weiblich), y = 2h- Wert der vWF- Konzentration (% d. Norm)

Tabelle 14 und 15 sowie Abbildung 26 stellen dar, dass die durchschnittlichen 6h- Werte in der Gruppe der männlichen Patienten nach wie vor höher sind (m = 301,73%, med = 292%), als die in der Gruppe der Frauen (m = 246,48%, med = 218%) mit deutlich steigender Tendenz der durchschnittlichen vWF- Konzentration in der Patientengruppe der Frauen. Hier ist die minimale Beobachtung min = 12%, der maximale Wert beträgt max = 458%. Der kleinste 6h- Wert in der männlichen Patientengruppe beträgt min = 72%, die größte Messung hat einen Wert von max = 718%. Die Streuung der Daten ist in den beiden Gruppen ähnlich (Männer: s = 120%, Frauen: s = 129,42%).

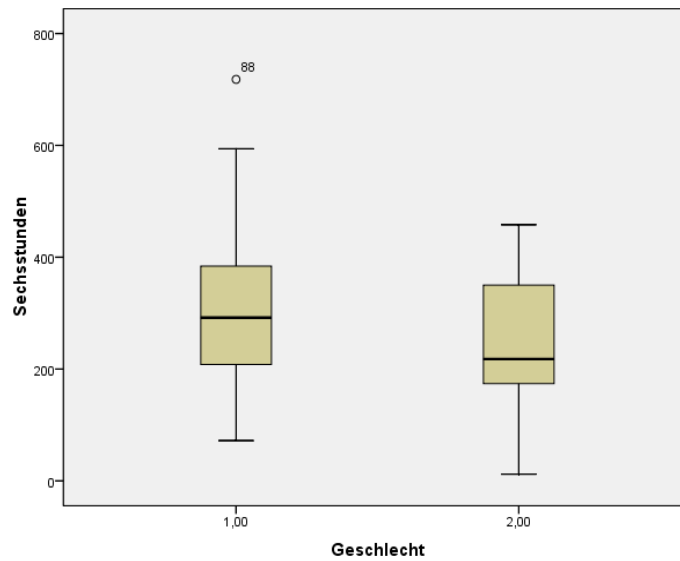


Abbildung 26: Box- Plots der geschlechtsspezifischen 6h- Wert- vWF- Konzentration, x = 1 (männlich), x = 2 (weiblich), y = 6h- Wert der vWF- Konzentration (% d. Norm)

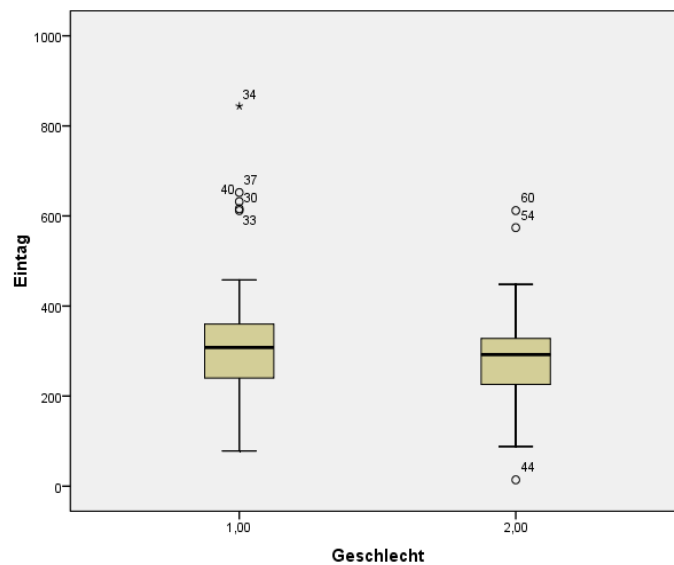


Abbildung 27: Box- Plots der geschlechtsspezifischen 24h- Wert- vWF- Konzentration, x = 1 (männlich), x = 2 (weiblich), y = 24h- Wert der vWF- Konzentration (% d. Norm)

Tabelle 14 und 15 sowie Abbildung 27 stellen dar, dass die durchschnittlichen 24h- Werte in der Gruppe der männlichen Patienten höher sind (m = 313,11%, med = 308%), als die in der Gruppe der Frauen (m = 292,38%, med = 292%), wobei ein deutlicher Anstieg der Mittelwerte der 6h- und 24h- Werte sowie der schon zuvor beschriebenen 2h- und 6h- Werte in beiden Patientengruppen zu verzeichnen ist. In

der weiblichen Patientengruppe ist die minimale Beobachtung $\min = 14\%$, der maximale Wert beträgt $\max = 612\%$. Der kleinste 24h- Wert in der männlichen Patientengruppe beträgt $\min = 78\%$, die größte Messung hat einen Wert von $\max = 844\%$. Die Spannweite in der männlichen Patientengruppe ist hiermit größer und liegt bei $r = 766\%$, während die Spannweite in der Gruppe der Frauen bei $r = 598\%$ liegt. Die Streuung der Daten ist in der männlichen und der weiblichen Patientengruppe fast identisch (Männer: $s = 136,23\%$, Frauen: $s = 136,92\%$).

Im Vergleich der einzelnen zeitabhängigen Werte der vWF- Konz. zwischen dem Vorwert bis zum 24h- Wert konnten signifikante Unterschiede festgestellt werden ($p = 0,031$). Bei dem paarweisen Vergleich aufeinander folgender Zeitpunkte ergaben sich jedoch keine signifikanten Unterschiede zwischen den einzelnen Werten.

Geschlechtsdifferenziert erwies sich kein signifikanter Unterschied zwischen Vorwert und 2h- Wert für die männliche Patientengruppe ($p = 0,384$). Im Fall der weiblichen Patientengruppe konnte durchaus insgesamt ein signifikanter Unterschied festgestellt werden ($p = 0,004$), hierbei bestätigte sich ein signifikanter Unterschied zwischen dem Vorwert und Sofortwert ($p = 0,042$).

3.8 Kontrollgruppe Von- Willebrand- Faktor

3.8.1 Plasmakonzentration des Von- Willebrand- Faktors (vWF) der Kontrollgruppe

Die Plasmakonz. des vW- Faktors im venösen Blut im Vorwert und Tagesprofil der Patientengruppe zeigte Schwankungen zwischen $\min = 245,49\%$ d. Norm (Sofortwert) und $\max = 298,03\%$ (Eintag) mit einer Spannweite von $r = 52,54\%$.

Der Mittelwert lag für den Vorwert bei $m = 253,74\%$ ($\text{med} = 242$; $s = 117,03\%$), für den Sofortwert bei $m = 245,49\%$ ($\text{med} = 228$; $s = 98,36\%$), den Zweistundenwert bei $m = 282,43\%$ ($\text{med} = 280$; $s = 119,96\%$), den Sechsstundenwert bei $m = 284,11\%$ ($\text{med} = 270$; $s = 132,31\%$) und den Eintagwert bei $m = 298,03\%$ ($\text{med} = 305$; $s = 119,39\%$).

Zeitpunkt	Fallzahl	Minimum	Maximum	Mittelwert	Median	Standardabweichung
Vorwert	35	56	458	253,74	242	117,03
Sofortwert	35	70	440	245,49	228	98,36
2h-Wert	35	87	482	282,43	280	119,96
6h-Wert	35	58	582	284,11	270	132,31
24h-Wert	35	80	481	298,03	305	119,39

Tabelle 16: Deskription des Von- Willebrand- Faktors: Kontrollgruppe, gesamt (% d. Norm)

Bei der geschlechtsspezifischen Differenzierung der Kontrollgruppe im Vergleich war im Verlauf der Mittelwerte sämtlicher Zeitpunkte ausschließlich des 24h- Wertes eine Erhöhung der vWF- Konzentration in der männlichen Patientengruppe im Vergleich zur weiblichen Patientengruppe zu beobachten. Es lagen Schwankungen der vWF- Konzentration der weiblichen Patientengruppe von min = 217,69% (Vorwert) und max = 306,31% (24h- Wert) vor mit einer Spannweite von $r = 88,62\%$.

Bei der männlichen Patientengruppe konnte im Vergleich eine deutlich geringere Spannweite bei einer vWF- Konzentration von min = 250,05% (Sofort-Wert) und max = 303,82% (2h- Wert) bei $r = 53,77\%$ beobachtet werden.

Zeitpunkt	Fallzahl	Minimum	Maximum	Mittelwert	Median	Standardabweichung
Vorwert	22	56	458	275,05	245	114,11
Sofortwert	22	70	430	250,05	228	95,4
2h-Wert	22	106	482	303,82	290	110,49
6h-Wert	22	58	582	289,23	287,5	118,57
24h-Wert	22	80	450	293,14	317,5	106,48

Tabelle 17: Deskription des Von- Willebrand- Faktors: Kontrollgruppe Männer (% d. Norm)

Zeitpunkt	Fallzahl	Minimum	Maximum	Mittelwert	Median	Standardabweichung
Vorwert	13	64	422	217,69	230	117,39
Sofortwert	13	90	440	237,77	246	106,69
2h-Wert	13	87	440	246,23	174	130,96
6h-Wert	13	72	538	275,46	270	157,7
24h-Wert	13	128	481	306,31	249	142,91

Tabelle 18: Deskription des Von- Willebrand- Faktors: Kontrollgruppe Frauen (% d. Norm)

Aus Tabelle 17 und 18 sowie Abbildung 28 wird ersichtlich, dass die durchschnittlichen Vorwert- vWF- Konzentrationen der weiblichen Patienten geringer sind ($m = 217,69\%$; $med = 230\%$) als die der männlichen ($m = 275,05\%$, $med = 245\%$). Das Maximum und auch das Minimum der Beobachtungen ist in der Gruppe der männlichen Patienten zu finden ($max = 458\%$, $min = 56\%$) mit einer geringeren Streuung ($s = 114,11\%$) im Vergleich zur der Gruppe der Frauen ($s = 117,39\%$). Das Maximum der Beobachtung in der weiblichen Patientengruppe betrug $max = 422\%$ und das Minimum $min = 64\%$.

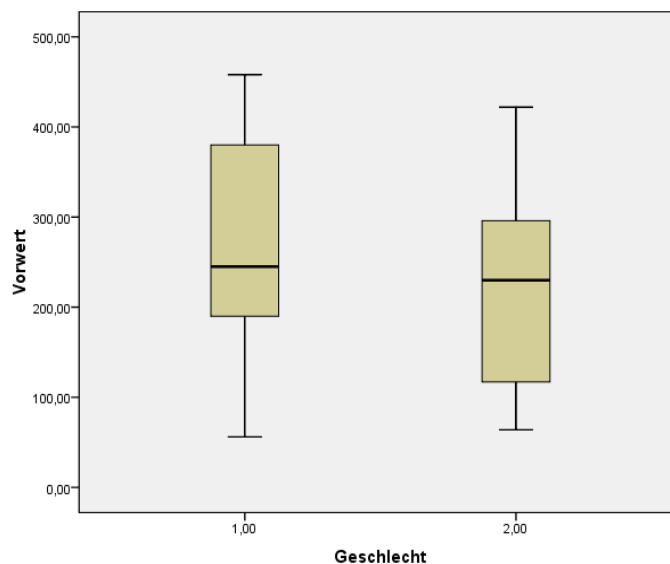


Abbildung 28: Box- Plots der geschlechtsspezifischen Vorwert- vWF- Konzentration, $x = 1$ (männlich), $x = 2$ (weiblich), $y =$ Vorwert der vWF- Konzentration (% d. Norm)

Bei den Sofortwerten der vWF- Konzentrationen haben die Männer einen Abfall des durchschnittlichen Wertes zu verzeichnen ($m = 250,05\%$) im Vergleich zur weiblichen Patientengruppe, die einen Anstieg verzeichnen kann ($m = 237,77\%$) und auch die mediane Konzentrationsmessung ist niedriger ($med = 228\%$) als die der weiblichen Patienten ($med = 246\%$). Die maximale Beobachtung ist in der Gruppe der weiblichen Patienten zu finden ($max = 440\%$), der minimale Wert stammt aus der männlichen Patientengruppe ($min = 70\%$). Die Standardabweichungen betragen $s = 95,4\%$ (Männer) und $s = 106,69\%$ (Frauen) (Tabelle 17, 18; Abbildung 29).

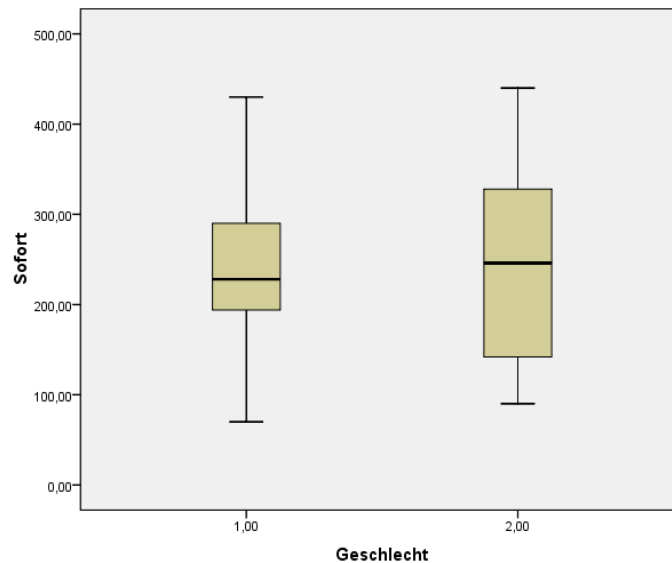


Abbildung 29: Box- Plots der geschlechtsspezifischen Sofortwert- vWF- Konzentration, x = 1 (männlich), x = 2 (weiblich), y = Sofortwert der vWF- Konzentration (% d. Norm)

Die durchschnittlichen und medianen 2h- Werte der gemessenen vWF- Konzentrationen sind in der Gruppe der Männer höher ($m = 303,82\%$, $med = 290\%$) als die in der weiblichen Patientengruppe ($m = 246,23\%$, $med = 174\%$), wobei in beiden Gruppen ein Anstieg der vWF- Konzentration zu erkennen ist. Die maximale Beobachtung findet sich in der Gruppe der Männer ($max = 482\%$) und ist gering höher als der maximale 2h- Wert der Patientengruppe der Frauen ($max = 440\%$). Die minimalen Beobachtungen sind bei der weiblichen Patientengruppe zu verzeichnen mit einer gering höheren Konzentration der männlichen Patientengruppe ($min = 106\%$) im Vergleich zu den Frauen ($min = 87\%$). Die Standardabweichung der Beobachtungen in der Gruppe der Männer beträgt $s = 110,49\%$, die in der Gruppe der Frauen $s = 130,96\%$.

(Tabelle 17, 18; Abbildung 30)

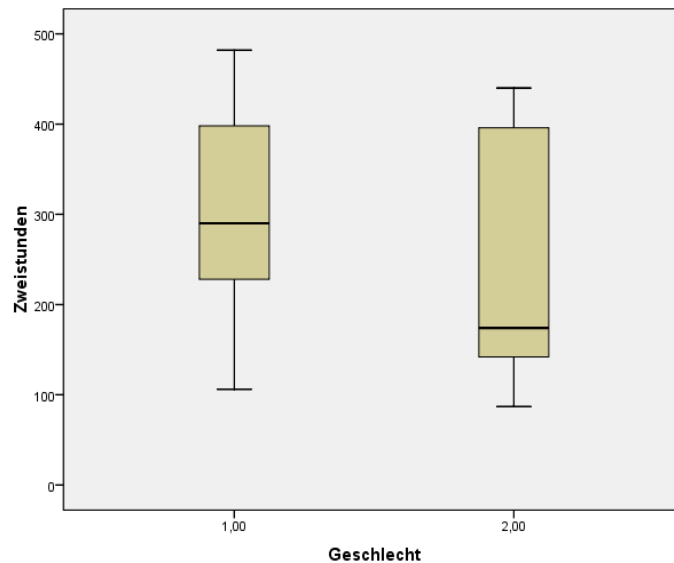


Abbildung 30: Box- Plots der geschlechtsspezifischen 2h- Wert- vWF- Konzentration, x = 1 (männlich), x = 2 (weiblich), y = 2h- Wert der vWF- Konzentration (% d. Norm)

Tabelle 17 und 18 sowie Abbildung 31 stellen dar, dass die durchschnittlichen 6h-Werte in der Gruppe der männlichen Patienten nach wie vor geringfügig höher sind (m = 289,23%, med = 287,5%), als die in der Gruppe der Frauen (m = 275,46%, med = 270%) mit weiterhin steigender Tendenz der durchschnittlichen vWF-Konzentration in beiden Patientengruppen. Die minimale und maximale Beobachtung findet sich in der männlichen Patientengruppe min = 58%, der maximale Wert beträgt max = 582%. Der kleinste 6h- Wert in der weiblichen Patientengruppe beträgt min = 72%, die größte Messung hat einen Wert von max = 538%. Die Streuung der Daten ist in der Gruppen der Frauen größer (Männer: s = 118,57%, Frauen: s = 157,7%).

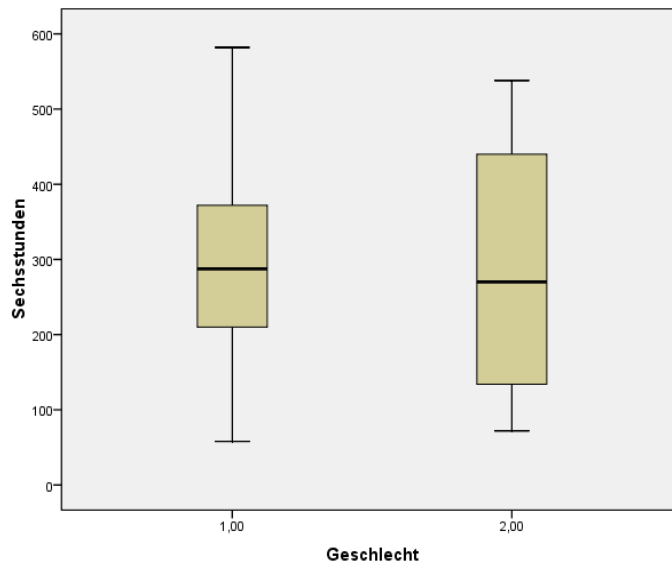


Abbildung 31: Box- Plots der geschlechtsspezifischen 6h- Wert- vWF- Konzentration, x = 1 (männlich), x = 2 (weiblich), y = 6h- Wert der vWF- Konzentration (% d. Norm)

Die durchschnittlichen 24h- Werte in der Gruppe der männlichen Patienten sind unwesentlich geringer ($m = 293,14\%$) als die in der Gruppe der Frauen ($m = 306,31\%$), wobei der Median in der Gruppe der Männer höher vorliegt ($med = 317,5\%$) als in der Gruppe der Frauen ($med = 249\%$). Hier ist die minimale Beobachtung $min = 128\%$, der maximale Wert beträgt $max = 481\%$. Der kleinste 24h- Wert in der männlichen Patientengruppe beträgt $min = 80\%$, die größte Messung hat einen Wert von $max = 450\%$. Die Spannweite in der männlichen Patientengruppe ist hiermit größer und liegt bei $r = 370\%$, während die Spannweite in der Gruppe der Frauen bei $r = 353\%$ liegt. Die Streuung der Daten ist in der männlichen Patientengruppe $s = 106,48\%$ und in der Gruppe der Frauen $s = 142,91\%$.

(Tabelle 17 und 18, Abbildung 32)

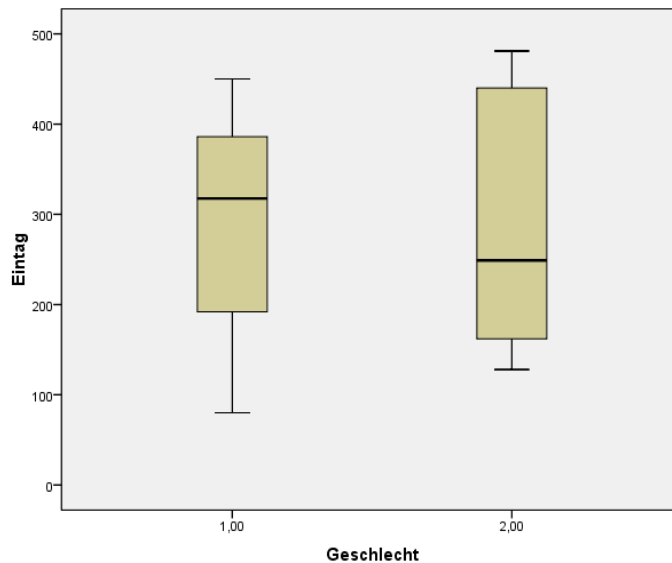


Abbildung 32: Box- Plots der geschlechtsspezifischen 24h- Wert- vWF- Konzentration, x = 1 (männlich), x = 2 (weiblich), y = 24h- Wert der vWF- Konzentration (% d. Norm)

Im Vergleich der einzelnen zeitabhängigen Werte der vWF- Konz. zwischen dem Vorwert bis zum 24 h- Wert konnten signifikante Unterschiede festgestellt werden ($p < 0,0001$). Bei dem paarweisen Vergleich aufeinander folgender Zeitpunkte ergaben sich signifikante Unterschiede zwischen dem Sofort- und Zweistunden- Wert ($p = 0,001$).

Geschlechtsdifferenziert konnte für die männliche Patientengruppe ein signifikanter Unterschied festgestellt werden ($p = 0,018$). Bei dem paarweisen Vergleich zeigte sich ein signifikanter Unterschied zwischen dem Sofort- und Zweistunden- Wert ($p = 0,001$). Im Fall der weiblichen Patientengruppe konnte ebenfalls ein signifikanter Unterschied festgestellt werden ($p = 0,003$), jedoch lag kein signifikanter Unterschied bei dem paarweisen Vergleich der Werte vor.

3.9. Vergleich der vWF- Konzentration von Patienten und Kontrolle

Bei dem Vergleich der Patientengruppe und der Kontrollgruppe pro Zeitpunkt konnte weder insgesamt, noch bei der geschlechtsspezifischen Differenzierung der männlichen und weiblichen Patientengruppe ein signifikanter Unterschied der vWF-Konzentration bei den unterschiedlichen Messwerten festgestellt werden (jeweils $p > 0,05$).

4. Diskussion

Die kardiovaskulären Erkrankungen stellen heute die häufigste Todesursache in den Industriestaaten dar. In Deutschland gehen 10,3% der Sterbefälle zu Lasten der chronisch ischämischen Herzkrankheit, 7,5% des akuten Myokardinfarktes und 5,9% der Herzinsuffizienz (Statistisches Bundesamt 2005). Letztere sind auf akute oder chronische Schäden der Gefäßwand, insbesondere des Endothels zurückzuführen. Im Vordergrund der morphologischen Veränderungen stehen die Atherosklerose und die inzidentell assoziierten Thromben bzw. thrombembolischen Ereignisse des Koronargefäßsystems und der peripheren Arterien (Lind, 1995; Haverkate, 1995; Luescher et al., 1996).

Die zunehmende Verengung der Koronargefäße führt zu einer Minderversorgung des Myocards mit Sauerstoff, die sich klinisch im Beschwerdebild einer Angina pectoris manifestiert. Die bedrohlichste Komplikation der Koronaren Herzkrankheit ist der Myocardinfarkt, in dessen Verlauf es zu einer akuten, vollständigen Okklusion einer Koronararterie kommt.

Die Ursache des Gefäßverschlusses stellt in der Regel die Ruptur eines atheromatösen Plaques dar. Durch das Einreißen der endothelialen Deckplatte kommt es zur Freisetzung der thrombogenen Gewebefaktoren und zur intravasalen Thrombose. Der Stenosegrad stellte sich gemäß der Auffassung verschiedener Studien als nicht proportional zum Risiko einer koronaren Okklusion heraus (Ambrose et al., 1998).

Die Virchowsche Trias bestimmt das Ausmaß der Thrombophilie durch Veränderungen der Gefäßwand, der Blutstromverhältnisse und der Zusammensetzung des Blutes.

Darüber hinaus weist der Aktivierungszustand des Gerinnungssystems einen entscheidenden Einfluss auf den Schweregrad der induzierten Thrombosebildung auf. Jede lokale oder systemische Störung der Blutgerinnung zieht zwangsläufig das bestehende Gleichgewicht zwischen Gerinnung und Fibrinolyse in Mitleidenschaft und erzeugt mit der Hyperkoagulabilität die örtliche Voraussetzung für die Okklusion eines Gefäßes.

Die Hyperkoagulabilität ist ein bedeutendes Signal der gestörten Funktion im gemeinsamen Zusammenwirken von Gerinnung und Fibrinolyse. Ihre Manifestation stellt gleichzeitig ein zusätzliches Risiko und einen prognostischen Faktor für den weiteren Verlauf der koronaren Herzkrankheit und des Herzinfarktes dar.

In dieser Arbeit sollen spezifische Faktoren des Gerinnungssystems zur Aufdeckung einer thrombophilen Prädisposition und zur Identifizierung präthrombotischer Zustände vor und nach der Percutanen Transluminalen Koronar- Angioplastie (PTCA) mit dem Ziel eines frühzeitigen bzw. präventiven therapeutischen Eingreifens untersucht werden. Wie bereits in anderen Studien dargestellt, ist die Restenose eine der schwerwiegendsten Komplikationen der PTCA und tritt bei ungefähr 30% bis 45% der Patienten innerhalb der ersten sechs Monate postinterventionell auf (Sugao et al., 1997; Luescher et al., 1996). Hauptsächlich erfolgen die proliferativen Veränderungen der Intima innerhalb der ersten drei Monate mit einer Plateaubildung, die nach sechs Monaten erreicht wird (Montalescot et al., 1994).

Die PTCA ruft eine tiefe mechanische Verletzung der Innenwandschichten einer Koronararterie, im Sinne einer Typ III Verletzung hervor, welche die Intima und Media der Gefäßinnenwand einbezieht und einen starken thrombogenen Stimulus auslöst. Der Prozess der Restenose, die auch als eine akzelerierte Form der Arteriosklerose bezeichnet wird, unterscheidet sich wesentlich von der progredienten Entstehung der Arteriosklerose, bei der funktionelle und strukturelle Veränderungen der Intima die Primärläsion darstellen. Häufig zieht die PTCA eine sekundäre Thrombose nach sich, ohne dass daraus ein Frühverschluss resultieren muss. In angioskopischen Untersuchungen konnte in den ersten 60 Minuten nach Intervention in ca. 90% der Fälle eine sekundäre Thrombose unterschiedlichen Ausmaßes nachgewiesen werden. Insbesondere die „Dilatation“ des thrombosierten Gefäßes als charakteristisches Korrelat der kritischen Stenose bei den akuten Koronarsyndromen führt zu einer Freisetzung von Thrombin und einer Aktivierung von Thrombozyten, die ihrerseits die proliferativen Prozesse der Restenoseentwicklung nach Angioplastie einleiten bzw. begünstigen (Schoebel et al., 1997).

Das experimentell entwickelte trimodale Konzept der Pathogenese der Restenose lässt auf drei Mechanismen schließen, die aufeinanderfolgend zum Tragen kommen (Schoebel et al., 1997; Luescher et al., 1996; Ip et al., 1991). Zuerst entsteht

überwiegend am ersten Tag die sofortige Rückstellbewegung („recoil“) der dilatierten Stenose aufgrund der hohen Gefäßelastizität und leitet vom ersten bis vierten Tag die Frühphase der Thrombusbildung im Bereich der mechanischen Verletzung ein. Daran schließt sich das progrediente Plaquewachstum aufgrund der zellulären Replikation und der Matrixsynthese in der zweiten bis zwölften Woche an.

Als Reaktion auf den örtlichen Gewebsschaden kommt es zu einer proliferativen Intimahyperplasie und einem Umbau der Gefäßwand. Wie bei der konventionellen Entstehung der Arteriosklerose wird hier von einem „Remodeling“ gesprochen.

Nach PTCA, Überdehnung der Gefäßwand und ausgeprägter Dissektion kommt es zur endothelialen Desquamation und Eröffnung subintimaler Strukturen. Daraus resultiert eine Freilegung von Kollagen und anderen potenten Initiatoren des Gerinnungssystems, die eine Aggregation von Thrombozyten an der Gefäßwand zur Folge haben (Lehmann et al., 1999). Im Weiteren kommt es zur Freisetzung von Thromboxan A₂, Serotonin, Platelet-derived Growth Factor mit resultierender Vasokonstriktion und Proliferation von Endothelzellen sowie einer Migration von Gefäßmuskelzellen. Die weitere Adhäsion von Plättchen bewirkt eine Aktivierung des Glykoprotein Ib- Rezeptors, gefolgt von der Rekrutierung weiterer Plättchen unter Expression des Glykoprotein IIb/IIIa Rezeptors. Dieser Vorgang führt zur Thrombusformation. Aus weiteren Ergebnissen experimenteller Untersuchungen konnten auch zahlreiche weitere Zytokine und Wachstumsfaktoren in der Gefäßwand nachgewiesen werden (Luescher et al., 1996).

Unter physiologischen Bedingungen entsteht zunächst nach abgelaufenem Gerinnungsprozess ein Fibringerinnsel. Letzteres stellt in seiner gefäßabdichtenden Funktion und als Matrix für die Wiederherstellung der nachfolgenden Gefäßkontinuität ein Zwischenstadium der Reparation dar. Erst durch die Aktivierung des fibrinolytischen Systems und nachfolgende Umwandlung des inaktiven Proenzym Plasminogen in die aktive Form, der Serinprotease Plasmin mit seiner fibrinabbauenden Funktion, kommt es zu einer Wiederherstellung der früheren Verhältnisse vor der Verletzung der Gefäßwand. Das Zusammenspiel zwischen Gerinnung und Fibrinolyse ist, wie eingangs geschildert, als ein dynamisches Gleichgewicht zu verstehen. Nicht das Endergebnis allein ist entscheidend, sondern auch das Verhältnis der Hämostase regulierender Parameter zueinander. In diesem Sinne besteht lokal oder auch systemisch ein Ungleichgewicht zwischen Gerinnung und Fibrinolyse, das einen Zustand der Hyperkoagulabilität aufrechterhält und mit der

Voraussetzung eines thrombophilen Prozesses die Entstehung einer Restenose nach PTCA hervorruft.

Das Ziel dieser Studie ist, durch gerinnungsphysiologische Untersuchungen nach einer möglichen Korrelation zwischen quantitativen Veränderungen von mehreren an der Gerinnung beteiligten Faktoren und der potentiellen Thrombophilie der PTCA im Vergleich mit der diagnostischen koronaren Angiographie zu suchen. Hierbei wurden die geschlechtsspezifischen Unterschiede der ermittelten Ergebnisse zwischen Frauen und Männern herausgestellt, da nach wie vor in voraus gegangenen Studien kontroverse Ergebnisse keine sichere Information ergaben. So haben Malenka et al. (1996) und Jacobs et al. (2002) ein erhöhtes Mortalitätsrisiko für Frauen und ein erhöhtes Risiko für ein negatives „Outcome“ beschrieben. Moriel et al. (2003) und Durel et al. (2005) wiederum beschrieben in folgenden klinischen Studien gleiche Erfolgsraten der PTCA von Frauen und Männern mit vergleichbaren Komplikationsraten bezüglich der Restenosierung sowie kardiologischen Früh- und Spät komplikationen.

4.1 Gerinnungsfaktoren als Indikatoren einer Hyperkoagulabilität

In der prospektiven Northwick- Park- Studie wurden erstmalig Gerinnungsparameter mit späteren kardiovaskulären Ereignissen korreliert (Meade et al., 1980). Seit dieser Veröffentlichung wurden von anderen Arbeitsgruppen: „PLAT-Study (Cortellaro et al., 1992) ARIC- Study (Folsom et al., 1997) und der JAMA- Study (Danesh et al., 2005)“, quantitative und strukturelle Veränderungen bestimmter Gerinnungsfaktoren zur Klärung der Pathogenese der Atherosklerose, der Koronaren Herzkrankung und der Risiken einer Koronarthrombose festgestellt.

Aktivitätsänderungen verschiedener hämostatischer Parameter spielen sowohl bei der Entstehung und dem Fortschreiten der koronaren Herzkrankheit als auch bei der Restenose, der „akzelerierten Form der Atherosklerose“ und dem akuten Myokardinfarkt eine gravierende Rolle. Allgemein zeigen sich eine gesteigerte Konzentration verschiedener hämostatischer Proteine, eine Überaktivität der Thrombozyten und eine gestört ablaufende Fibrinolyse.

In der PLAT- Study konnten Cortellaro et al. (1992) höhere Konzentrationen von Fibrinogen, Faktor VIII und von Willebrand Faktor Antigen im Rahmen von thrombembolischen Prozessen feststellen. Auch Folsom et al. (1996) bestätigten

eine deutliche Assoziation zwischen der koronaren Herzkrankheit und diesen drei Gerinnungsfaktoren. Des Weiteren berichteten Montalescot et al. (1995), dass Fibrinogen und Von- Willebrand- Faktor nicht nur als unabhängige Indikatoren der koronaren Herzerkrankung von großer Bedeutung sind, sondern auch als Risikofaktoren im Rahmen der Restenose nach koronarer Angioplastie in Erwägung zu ziehen sind. Wells et al. (2005) konnten, wie auch Tirado et al. (2005) eine Assoziation zwischen erhöhter Faktor VIII- Aktivität und Thrombosen nachweisen.

Vor dem Hintergrund der Fragestellung nach signifikanten Unterschieden zwischen der heute geläufigen PTCA und einer diagnostischen Katheteruntersuchung der Koronararterien konzentrierten sich die quantitativen Analysen auf die drei Gerinnungsfaktoren Fibrinogen, Faktor VIII und Von- Willebrand- Faktor.

Gemäß unserer Eingangsschilderung spielen diese drei Faktoren bei der Thrombogenese eine entscheidende Rolle.

Folglich konzentrieren sich die gerinnungsphysiologischen Untersuchungen auf diese hämostatischen Gerinnungsfaktoren zu verschiedenen Zeitpunkten vor und nach der PTCA.

Hierbei erfolgt die Auswertung zusätzlich geschlechtsdifferenziert um zu klären, ob das Geschlecht eine gravierende Rolle spielt.

Des Weiteren soll gezeigt werden, welcher der drei Gerinnungsfaktoren bei der Entstehung einer Gleichgewichtsstörung im Gerinnungssystem involviert ist, und ob signifikante Unterschiede bezüglich einer ausschließlich diagnostischen Herzkatheteruntersuchung vorliegen, um therapeutische Ansätze zur Reduktion der häufigsten Komplikation, der Restenose, differenziert anzupassen.

4.2. Fibrinogen

Wie aus Tabelle 1 und 4 ersichtlich, zeigen die Patienten im Vergleich zur Kontrollgruppe einen erhöhten Fibrinogenspiegel im Bereich der ermittelten Mittelwerte von den Blutentnahmen im Bezug auf die untersuchten Zeiten, auch vor der PTCA. Die Entwicklung der postinterventionellen Tageswerte mit akutem Abfall der Fibrinogenkonzentration direkt postinterventionell, weist im weiteren Verlauf einen progressiven Anstieg des Fibrinogenspiegels auf mit einem 24h- Wert, der den Vorwert übertrifft. Dieses Verhaltensmuster fand sich in der Patientengruppe wie auch in der Kontrollgruppe, wobei sich bestätigte, dass die Plasma- Konzentration

von Fibrinogen insbesondere prä- und direkt postinterventionell in der Patientengruppe, einen höheren Plasmaspiegel aufwies.

Ein Vergleich der ermittelten Werte für beide Geschlechter, einschließlich der Kontrollgruppe ergibt einen höheren Plasmaspiegel des Fibrinogens bei den männlichen Patienten. Hierbei ist zu bedenken, dass das durchschnittliche Lebensalter der weiblichen Patientengruppe und Kontrollgruppe höher ist. Zudem ergeben sich in der Patientengruppe signifikante Unterschiede mit einem Abfall des Fibrinogenspiegels zwischen Sofort- / 2H- Wert und einem Anstieg zwischen 6H- / Eintag- Wert. Bezogen auf das Geschlecht sind innerhalb derselben untersuchten Zeiten signifikante Unterschiede ausschließlich im männlichen Kollektiv zu finden (Tabelle 2 und 3).

Im Vergleich mit der Patientengruppe lässt sich in der Kontrollgruppe ein signifikanter Anstieg bezüglich Vor- / 2h- Wert (Abbildung 8-10) und ein signifikanter Anstieg zwischen 6h-m/ Eintag- Wert (Abbildung 11 und 12) des gemessenen Fibrinogenspiegels im Verlauf beobachten (Tabelle 4). Eine differenzierte Betrachtung beider Geschlechtsgruppen ergibt ausschließlich in der männlichen Kontrollgruppe einen signifikanten Unterschied zwischen Vor- / Sofort- Wert mit Anstieg der Fibrinogenkonzentration im Plasma (Tabelle 5 und 6).

In beiden Gruppen von Patienten und Kontrolle unterschieden sich die Vorwerte für die Plasmakonzentration von Fibrinogen, im Vergleich des männlichen Patientenguts, signifikant voneinander mit deutlich höherer Konzentration in der Patientengruppe. Bezüglich der verschiedenen Zeiten der Blutabnahmen konnten keine signifikanten Unterschiede festgestellt werden.

Diese Ergebnisse lassen darauf schließen, dass die Fibrinogenkonzentration ein hämostatisches Potential, insbesondere nach 24 Stunden darstellt. Zu diesem Zeitpunkt übersteigt die Fibrinogenkonzentration den initialen präinterventionellen Plasmaspiegel. Dies unterstützt die Auffassung der Entfaltung einer progredienten Erhöhung des Fibrinogenspiegels bei Pat. nach PTCA (Roller et al., 1999). Des Weiteren lassen die Schwankungen der Plasmakonzentration für Fibrinogen im männlichen Patientengut und dem Vergleichskollektiv darauf schließen, dass eine Gleichgewichtsstörung im Gerinnungssystem mit erhöhter thrombogener Prädisposition vorliegt (Benchimol et al., 1993). Die primär bereits bestehende höhere Fibrinogenkonzentration im Plasma unseres weiblichen Patientenkollektivs deutet

möglicherweise auf ein höheres thrombogenes Potential im Vergleich zu dem männlichen Patientengut hin (Malenka et al., 1996).

Inwieweit das Alter oder der körperliche Zustand der Patienten auf die Plasmafibrinogenkonzentration Einfluss nimmt, ist aus den bisherigen Erkenntnissen dieser Arbeit nicht schlüssig zu beantworten. Hierzu sollten weitere Multicenterstudien Aufschluss geben.

4.3. Faktor VIII- Aktivität

In Übereinstimmung mit den Berichten von Cortellaro et al. (1992; Six et al., 1990; Benchimol et al., 1993) weisen unsere Untersuchungsergebnisse einen deutlichen thrombogenen Einfluss von Faktor VIII nach einer PTCA auf. Hierbei ist ein signifikanter Abfall der F VIII- Plasma- Aktivität nach PTCA im Patientenkollektiv zu erkennen, was primär auf den Heparineffekt hinweist, aber auch für einen starken Verbrauch dieses Gerinnungsfaktors sprechen könnte (Tabelle 7). Bemerkenswert ist die Feststellung, dass die F VIII- Aktivität auch nach einem Tag nicht den Vorwert wiedererreicht, so dass von einem länger andauernden Verbrauch des F VIII ausgegangen werden muss. Daraus ist zu schlussfolgern, dass der langfristige Abfall des F VIII- Wertes mit einem hämostatischen Prozess einhergeht, der mit einem Gerinnungsfaktoren- Verbrauch assoziiert ist. Ein Vergleich der Plasma- Aktivität von F VIII der Kontrollgruppe mit jener der Patientengruppe lässt sogar einen geringfügig höheren Plasmaspiegel von F VIII bei den Individuen der Kontrollgruppe erkennen (Tabelle 7 und 10). Im Gegensatz zum Patientenkollektiv ist jedoch ein Abfall der F VIII- Aktivität nach der PTCA bei der Kontrolle nicht zu finden. Vielmehr bleibt die Plasmaaktivität von F VIII in der Kontrolle so stabil, dass sich bei der diagnostischen Herzkatheteruntersuchung ein „steady state“ des F VIII vermuten lässt. Offensichtlich ist der Verbrauch von F VIII, als hämostatischer Parameter, in der diagnostischen Herzkatheteruntersuchung so gering, dass nur ein leichter, progredienter Anstieg der F VIII- Aktivität nach einem Tag zustande kommt und dadurch ein wesentlich erhöhtes thrombogenes Risiko nicht induziert wird (Tabelle 10).

Betrachtet man die Ergebnisse von den unterschiedlichen Geschlechtern im Bezug auf die Kontrollgruppe, so sind mit einer Ausnahme keine nennenswerten Unterschiede nachzuweisen. Bei dieser Ausnahme handelt es sich um die Feststellung, dass die Aktivität von F VIII entsprechend der verschiedenen Zeiten der

Blutentnahme bei den männlichen Individuen der Kontrollgruppe geringer ausfällt. Dies stimmt auch mit den Ergebnissen von Maureen et al. (1993) überein. Darüber hinaus ergibt ein Vergleich der männlichen und weiblichen Patienten untereinander ein gleichartiges Verhaltensmuster der Plasmaaktivität von F VIII. Daraus lässt sich ableiten, dass es nach einem signifikanten initialen Abfall von F VIII postinterventionell im Rahmen der Hyperkoagulabilität nur zu einer verlangsamten Generation der Konzentration dieses Faktors kommt, die nach einem Tag noch nicht abgeschlossen ist. In diesem Zusammenhang ist ein höheres thrombogenes Risiko zu erwarten.

Bemerkenswert liegt die präinterventionelle Aktivität von F VIII bei den weiblichen Individuen des Kontrollkollektivs allgemein höher als bei allen untersuchten Individuen zusammen und des Patientenkollektivs. Bei beiden Geschlechtern der Kontrolle ist kein Abfall sondern ein langsam progressiver Anstieg der Plasmaaktivität von F VIII zu erkennen, der seinerseits nicht für einen akuten Verbrauch in der Kontrollgruppe spricht. Allerdings kann der langsame Anstieg von F VIII als eine potentielle Erhöhung der Thrombophilie bewertet werden.

Zudem zeigt sich in der Patientengruppe eine geschlechtsunabhängige hohe Signifikanz der F VIII- Aktivität ($p < 0,0001$) auch zwischen den verschiedenen Zeiten innerhalb der ersten 6 Stunden. Bei der Kontrollgruppe ist im Allgemeinen und im Bezug auf die Geschlechter eine signifikante Erhöhung der F VIII- Aktivität nur innerhalb der ersten 2 Stunden nach PTCA festzustellen.

Eine Gegenüberstellung der Patienten der PTCA- Behandlung und der Individuen der Kontrollgruppe ergibt signifikante Unterschiede der Plasmaaktivität von F VIII zu allen Zeitpunkten der Blutentnahmen nach der PTCA innerhalb der ersten 24 Stunden (Tabelle 7 und 10). Die Signifikanz der errechneten Werte gilt für beide Geschlechter. Darüber hinaus besteht zusätzlich ein signifikanter Unterschied in der FVIII- Aktivität des Ausgangswertes für das weibliche Untersuchungsgut beider Gruppen vor der Intervention (Tabelle 9 und 12).

Gemäß unserer obigen Ausführung muss F VIII als Indikator für den Zustand der Hyperkoagulabilität und als unabhängiger Parameter für das Risiko der Restenose nach PTCA in Betracht gezogen werden. Ob F VIII auch als Langzeitindikator für das Risiko thrombogener Umbauprozesse und hiermit auch der Restenose gelten kann, ist in diesem Kontext nicht zu beweisen und bleibt weiteren Studien vorbehalten. Des Weiteren stimmt der Nachweis eines höheren Plasmaspiegels im weiblichen Kollektiv

von Patienten nach PTCA und Individuen der Kontrollgruppe mit den Ergebnissen anderer Studien überein (Maureen et al., 1993) Inwieweit das Alter oder der körperliche Zustand der Patienten auf die Plasma- F VIII- Aktivität Einfluss nimmt, lässt sich nach unseren Erkenntnissen nicht beantworten. Bekanntlich spielen bei der Gestaltung der F VIII- Aktivität andere Mechanismen wie das ABO- System und eine spezifische, genetische Konstellation zusätzlich eine Rolle (Tirado et al., 2005; Baru et al., 2005).

4.4. Von- Willebrand- Faktor

In analoger Weise lässt sich bei der Interpretation der Ergebnisse betreffend den vWF ein ähnlicher Trend wie bei F VIII feststellen.

Die ermittelte Konzentration des vWF ist zu allen Zeiten der Blutentnahme, einschließlich des präinterventionellen Ausgangswertes im Vergleich zur Kontrollgruppe erhöht (Tabelle 13 und 16). Damit tragen die Patienten, die für eine PTCA- Untersuchung vorgesehen sind, bereits im Vorfeld der Behandlung offensichtlich ein erhöhtes Risiko thrombogener Komplikationen (Benchimol et al. 1993). Letzteres wird durch den nachgewiesenen initialen Abfall der postinterventionellen Werte unterstrichen. Der vorhandene, jedoch geringfügige Abfall der vWF- Konzentration bei der Kontrollgruppe bleibt offensichtlich ohne klinische Bedeutung.

Im Allgemeinen findet sich eine Signifikanz der vWF- Konzentration in den ersten 24 Stunden der untersuchten Patientengruppe. In dieser Zeit überschreitet die Plasmakonzentration letztendlich den Ausgangswert mit kontinuierlich steigender Tendenz. Dieser Trend kann bei dem paarweisen Vergleich der ermittelten Werte der aufeinanderfolgenden Zeiten nicht signifikant nachgewiesen werden. Diese Tatsache führt jedoch unweigerlich zur Steigerung eines thrombogenen Risikos (Montalescot et al., 1995; Tschopl et al., 1997; Heper et al., 2004; Lip et al., 2005).

Der signifikante initiale Abfall der vWF- Konzentration postinterventionell bei den weiblichen Patienten spricht weiterhin für ein durch den Eingriff bedingtes thrombogenes Risiko, das im Vergleich zu den männlichen Individuen höher liegt (Tabelle 14 und 15).

Darüber hinaus ist in der Kontrollgruppe auch ein globaler signifikanter Unterschied der vWF- Konzentrationswerte untereinander zu erkennen. Ein ersichtlicher Grund für die Interpretation dieses Phänomens nach Vergleich der einzelnen Werte liegt nicht vor.

Parallel dazu ist innerhalb der weiblichen Individuen der Kontrollgruppe kein signifikanter Unterschied der vWF- Konzentration bei dem paarweisen Vergleich zu finden.

Im Weiteren lässt sich bei den männlichen Patienten der Kontrollgruppe ein signifikanter Anstieg der vWF- Konzentration innerhalb der ersten 2 Stunden nach der diagnostischen Katheteruntersuchung nachweisen (Tabelle 17, Abbildung 28 – 30). In der Reihenfolge der Entnahmezeiten kommt es jedoch zu einem erneuten Abfall des vWF, so dass die errechnete primäre Signifikanz offenbar nicht aufrechterhalten werden kann. Möglicherweise sind diese Plasmaspiegel der vWF- Konzentration durch die geringe Fallzahl der Kontrollgruppe bedingt und wären bei einer größeren Kontrollgruppe nicht zum Tragen gekommen. Diesbezüglich konnten Soskin et al. (1994) ähnliche Ergebnisse mit der gleichen Schlussfolgerung vorweisen. Unter Berücksichtigung sämtlicher analysierter Datenwerte der vWF- Konzentration scheint trotz der Diskrepanzen der errechneten Signifikanz allein vor dem Hintergrund der vWF- Konzentration ein dadurch bedingtes erhöhtes thrombogenes Potential vorhanden zu sein (Heper et al., 2004; Montalescot et al., 1995).

5. Zusammenfassung

Die hohe Mortalität nach Komplikationen einer kardiovaskulären Erkrankung nimmt in der Statistik einen großen Stellenwert ein. Im Vordergrund der bekannten Ursachen stehen die Arteriosklerose und die inzidentell assoziierte thrombotische Verlegung der versorgenden Arterien, insbesondere der Koronararterien des Herzens mit den Folgen einer konsekutiven akuten bzw. chronischen Ischämie.

Die Virchow'sche Trias weist bereits auf ein Zusammenspiel verschiedener Faktoren hin, die den Zustand der Gefäßwand, die Strömungsverhältnisse und die Zusammensetzung des Blutes einschließen. Der Aktivierungszustand des Gerinnungssystems erlangt wegen seines Einflusses auf die Induktion einer Thrombosebildung eine zentrale Bedeutung. Das Gleichgewicht zwischen Fibrinolyse und Gerinnung setzt eine präzise wechselseitige Wirkung durch eine Kaskade von aktivierten Gerinnungsfaktoren und Fibrinolysefaktoren voraus, die eine Entstehung eines thrombotischen arteriellen Verschlusses verhindern. Fibrinogen, Faktor VIII und vWF stellen die wichtigsten Vertreter des Blutgerinnungssystems dar. Die darüber bestehenden Erkenntnisse und Zahlenwerte dienen mittlerweile als Parameter für die Überprüfung von Therapie- Optionen und die Überwachung des Zustandes von Patienten.

Bei der therapeutischen Applikation einer PTCA bzw. einer Katheterisierung erhebt sich wegen bekannter Komplikationen der Restenosierung die Frage, in welchem Umfang das Gerinnungssystem beteiligt ist.

Zu diesem Zweck wurde an einem Patientenkollektiv mit PTCA- Behandlung und einer weiteren Kontrollgruppe mit diagnostischer Coronarangiographie Blut zur Bestimmung des Spiegels der jeweiligen Gerinnungsfaktoren entnommen. Ziel dieser Untersuchung ist, folgende Fragen zu beantworten:

1. Welcher der drei Gerinnungsfaktoren (Fibrinogen, F- VIII, Von- Willebrand- Faktor) bei der Entstehung einer Gleichgewichtsstörung im Gerinnungssystem involviert ist bzw. eine relevante Störgröße darstellt?
2. Inwieweit das Geschlecht in den einzelnen Gruppen eine Rolle spielt?
3. Ob ein Zusammenwirken von Fibrinogen, Faktor- VIII- Aktivität und Von- Willebrand- Faktor- Konzentration besteht?
4. Lassen die gewonnenen Erkenntnisse dieser Studie eine präventive Strategie zur Verhinderung eines Thromboserisikos zu?

Zu 1. Unseren Ergebnissen zufolge sind Fibrinogenspiegel, F VIII- Aktivität und vWF- Konzentration nach einer PTCA an der Gleichgewichtsstörung beteiligt. Aufgrund der ermittelten Werte besteht Grund zur Annahme, dass der initiale Abfall der Plasmakonzentration, im Sinne einer Heparinwirkung und möglicherweise einer Verbrauchskoagulopathie, mit anschließendem Anstieg der Plasmakonzentration der untersuchten Faktoren, größtenteils über den Ausgangswert hinaus, extreme Schwankungen aufweist und damit eine erhöhte Koagulabilität bzw. den thrombotischen Prozess begünstigt, insbesondere im Hinblick auf die zweifach erhöhte Plasmakonzentration des vWF im Bezug auf den Referenzwert im Patientenkollektiv. Ein Ergebnis, das mit denen entsprechender veröffentlichter Studien übereinstimmt.

Der kontroverse Verlauf der Werte der Plasmakonzentration des vWF im Vergleich von Patienten- und Kontrollkollektiv mag an der geringen Fallzahl der Kontrollgruppe, oder an dem relativ kurzen Beobachtungszeitraum von 24 Stunden liegen.

Zu 2. Die festgestellten Besonderheiten der gewonnenen Plasmaspiegel für das weibliche Geschlecht in beiden Gruppen lassen möglicherweise auf höhere initiale Plasmaspiegel im Vergleich zum männlichen Geschlecht schließen. Dieses weist auf ein höheres Risiko eines thrombophilen Zustandes bei Frauen mit der Möglichkeit einer konsekutiven Restenose hin.

Zu 3. Da Fibrinogenspiegel, FVIII- Aktivität und vWF- Konzentration im normalen Zustand einen wesentlichen Teil des möglichen Gerinnungsablaufes repräsentieren, ist eine Interaktion dieser drei Parameter auch unter anderen pathophysiologischen Bedingungen zu erwarten. Unseres Erachtens lassen die erheblichen Schwankungen innerhalb der ersten 24 Stunden bei allen drei genannten Faktoren nach PTCA auf ein physiologisch programmiertes Zusammenwirken von Fibrinogenspiegel, F VIII- Aktivität und vWF- Konzentration schließen.

Zu 4. Im Hinblick auf eine präventive Strategie einschließlich präventiver Maßnahmen sollten die hier beobachteten Werte als unabhängige Indikatoren eines thrombophilen Zustandes gewertet werden und die entsprechende Medikation antithrombotischer Substanzen müsste den Befunden dieser Studie angepasst

werden. Eine genauere Abklärung detaillierter hämostaseologischer Zusammenhänge muss weiteren Studien vorbehalten bleiben.

6. Literaturverzeichnis

ANTONIUCCI D, VALENTI R, MIGLIORINI A, MOSCHI G, TRAPANI M, BUONAMICI P, CERISANO G, BOLOGNESE L, SANTORO GM (2002): Relation of time to treatment and mortality in patients with acute myocardial infarction undergoing primary coronary angioplasty. *Am J Cardiol*; 89:1248-1252.

BALLEISEN L, BAILEY J, EPPING PH, SCHULTE H, VAN DE LOO J (1985): Epidemiological study on factor VII, factor VIII:C and fibrinogen in an industrial population: I. Baseline data on the relation to age, gender, body weight, smoking, alcohol, pill-using and menopause. *Thromb Haemost*; 54:475-479.

BALLEISEN L, SCHULTE H, ASSMANN G, EPPING PH, VAN DE LOO J (1987): Coagulation factors and the progress of coronary heart disease. *Lancet*; 1:461.

BANERJEE AK, PEARSON J, GILLIAND EL, GOSS D, LEWIS JD, STIRLING Y, MEADE TW (1992): A six year prospective study of fibrinogen and other risk factors associated with mortality in stable claudicants. *Trombo Haemost*; 68:261-263.

BENCHIMOL D, BONNET J, BENCHIMOL H, DROUILLET F, DUPLAA C, COUFFINHAL T, DESGRAGES C, BRICAUD H (1993): Biological risk factors for restenosis after percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Int J Cardiol.*; 38(1):7-18

BERN MM, CASSANI MP, HORTON J, RAND L, DAVIS G (1980): Changes of fibrinolysis and factor VIII coagulant, antigen and ristocetin co-factor in diabetes mellitus and atherosclerosis. *Thromb Res*; 19:831-839.

BIOSCLAIR MD, LANE DA, WILDE JT, IRELAND H, PRESTON FE, OFOSU FA (1990): a comparative evaluation of assays for markers of activated coagulation and for fibrinolysis: thrombin- antithrombin complex, D- Dimer and fibrinogen/fibrin fragment E antigen. *Br J Haematolo.* 74(4): 471-9

BHOPALE G M, NANDA R K (2003): Blood coagulation factor VIII: an overview. *J.Biosci.* 28 783-789

BLANN AD (2006): Plasma von Willebrand factor, thrombosis and the endothelium: the first 30 years. *Thromb Haemost.*; 95(1):49-55

BLANN AD, DOBROTOVA M, KUBIZ P, McCOLLUM CN (1995): von Willebrand factor, soluble P-selectin, tissue plasminogen activator and plasminogen activator inhibitor in atherosclerosis. *Thromb Haemost*; 74:626-630.

BORSUM T (1991): Biochemical properties of vascular endothelial cells. *Virchows Archiv B Cell Pathol*; 60:279-286.

BRUHN HD, FÖLSCH UR, SCHÄFER H (2008): *Labormedizin*. 2. Auflage, Schattauer GmbH, Stuttgart, Germany

BURKE AP, FARB A, MALCOM GT, LIANG YH, SMIALEK J, VIRMANI R (1997): Coronary risk factors and plaque morphology in men with coronary disease who died suddenly. *N Engl J Med*; 336:1276-1282.

CHATELAIN P, MEIER B, DE LA SERNA F, MOLES V, PANDE AK, VERINE V, URBAN P (1992) : Success with coronary angioplasty as seen at demonstrations of procedure. *Lancet* 340:1111-5

CONLAN MG, FOLSOM AR, FINCH A, DAVIS CE, PAUL SORLIE, MARCUCCI G, WU KK (1993): Association of factor VIII and von Willebrand factor with age, race, sex, and risk factors for atherosclerosis. The Atherosclerosis Risk In Communities (ARIC) Study. *Thromb Haemost*; 70:380-385.

COOPERBERG AA, TEITELBAUM JI (1961): The concentration of antihemophilic globulin (AHG) in patients with coronary artery disease. *ANN Int Med*; 54:899-907.

CORTELLARO M, BOSCHETTI C, COFRANCESCO E, ZANUSSI C, CATALANO M, DE GAETANO G, GABRIELLI L, LOMBARDI B, SPECCHIA G, TAVAZZI L, TREMOLI E, DELLA VOLPE A, POLLI E (1992): The PLAT Study Group Hemostatic function in relation to atherothrombotic ischemic events in vascular disease patients. *Arterioscler Thromb*. (1992)12:1063-70

CREMER P, NAGEL D, BÖTTCHER B, SEIDEL D (1992): Fibrinogen: ein Koronarer Risikofaktor. *Diagnose Labor*; 42:28-35.

DANESH J, LEWINGTON S, THOMPSON SG (2005): Plasma fibrinogen level and the risk of major cardiovascular diseases and nonvascular mortality: an individual participant meta-analysis. *JAMA*12; 294(14):1799-809.

DAVIES MJ, THOMAS A (1984): Thrombosis and acute coronary-artery lesions in sudden cardiac ischemic death. *N Engl J Med*; 310:1137-1140.

DAWSON S, HENNEY A (1992): The status of PAI-1 as a risk factor for arterial and thrombotic disease: A review. *Atherosclerosis*; 95:105-117.

DEWOOD MA, SPORES J, NOTSKE R, MOUSER LT, BURROUGHS R, GOLDEN MS, LANG HT (1980): Prevalence of total coronary occlusion during the early hours of transmural myocardial infarction. *N Engl J Med*; 303:897-902.

DIETLEIN G, GAMMEL G (1982): Grafische Darstellung medizinischer Messgroessen nach der Ordnungsstatistik. *Statistical Software Newsletter (SSN)*; 8:130-136.

DROUET L, BAL DIT SOLLIER C (2005): Besides fibrinogen, are haemostatic, coagulation and/or fibrinolytic parameters predictors or markers of the risk of cardiovascular events? *Therapie*; 60(2):137-47

DUGUID JB (1946): Thrombosis as a factor in the pathogenesis of coronary atherosclerosis. *J Pathol Bacteriol*; 58:207-212.

DUREL N, ZANUTTINI D, LOUTFI M, BONFILS L, FARAH B, FAJADET J, BOUNHOURE JP, MARCO J (2005): Influence of sex on the prognosis of high risk acute coronary syndromes treated by early angioplasty. *Arch Mal Coeur Vaiss*; 2005 Feb; 98(2):95-9

EBER B, SCHUMACHER M (1993): Fibrinogen: its role in the hemostatic regulation in atherosclerosis. *Semin Thromb Hemost.*; 19(2):104-7

EGEBERG O (1962): Clotting factor levels in patients with coronary atherosclerosis. *Scand J Clin Lab Invest*; 14:253-258.

ERNST E (1990): Plasma fibrinogen-an independent cardiovascular risk factor. *J Intern Med*; 227:365-372.

ERNST E, RESCH KL (1993): Fibrinogen as a cardiovascular risk factor: a meta-analysis and review of the literature. *Ann Intern Med*; 118:956-963.

FAGGIOTTO A, ROSS R , HARKER L (1984): Studies of hypercholesteriolema in the nonhuman primate, I. Changes that lead to fatty streak formation. *Arteriosclerosis* 4: 323-40.

FAGGIOTTO A, ROSS R (1984): Studies of hypercholesteriolema in the nonhuman primate, II Fatty streak conversion to fibrous plaque. *Arteriosclerosis* 4:341-56.

FALK E, FERNANDEZ-ORTIZ A (1995): Role of thrombosis in atherosclerosis and its complications. *Am J Cardiol*; 75:3-11.

FAY PJ (1993): Factor VIII structure and function. *Thromb Haemost*; 70:63-7.

FAY PJ (2004): Activation of factor VIII and mechanisms of cofactor action. *Blood Rev.*; 18 (1):1-15

FAY PJ (2006): Factor VIII structure and function. *Int. J Hematol.*; 83(2):103- 8

FEDERICI AB (2003): The factor VIII/von Willebrand factor complex: basic and clinical issues. *Haematologica*; 88(6): EREP02

FISCHMAN DL, LEON MB, BAIM DS, SCHATZ RA, SAVAGE MP, PENN I, DETRE K, VELTRI L, RICCI D, NOBUYOSHI M (1994): A randomized comparison of coronary-stent placement and balloon angioplasty in the treatment of coronary artery disease. Stent Restenosis Study Investigators *N Engl J Med* 331:496-501

FOLSOM AR, WU KK, ROSAMOND WD, SHARRETT AR, Chambless LE (1997): Prospective study of hemostatic factors and incidence of coronary heart disease: the Atherosclerosis Risk In Communities (ARIS) Study. *Circulation*; 96:1102-1108

FOLSOM AR, WU KK, ROSAMOND WD, SHARRETT AR, CHAMBLESS LE (1996): Prospective study of hemostatic factors and incidence of coronary heart disease. The Atherosclerosis Risk In Communities (ARIC) Study. *Circulation* 96:1102-1108.

FURLAN M (1996): Von Willebrand factor: molecular size and functional activity. *Ann Hematol.*;72 (6):341-8

FUSTER V, BADIMON L, BADIMON JJ, CHESERBO JH (1992): The pathogenesis of coronary artery disease and the acute coronary syndromes (1). *N Engl J Med*; 326:242-250.

FUSTER V, BADIMON L, BADIMON JJ, CHESEBRO JH (1992): The pathogenesis of coronary artery disease and the acute coronary syndromes (2). *N Engl. J Med*; 326:310-318.

GILCKRIST E, TULLOCK JA (1952): Observations on the plasma fibrinogen content after myocardial infarction. *Edinburgh Med J*; 59:561-570.

GIRMA JP, RIBBA AS, MEYER (1995): Structure- Function Relationship off the A1 Domain of von Willebrand Factor. *Thromb Haemost* 1995; 74(1):156-160

GRINES CL, WESTERHAUSEN DR, GRINES LL, HANLON JT; LOGEMANN TL, NIEMELA M, WEAVER WD, GRAHAM MBOURA J, O'NEILL WW, BALESTRINI C (2002): a randomized trial of transfer for primary angioplasty versus on-site thrombolysis in patients with high-risk myocardial infarction. *J Am Coll. Cardiol.*; 39:1713-1719.

GRÜNTZIG AR, SENNING A, SIEGENTHALER WE (1979): Nonoperative dilatation of coronary-artery stenosis: percutaneous transluminal coronary angioplasty. *N Engl J Med* 301:61-8

HAMSTEN A (1993): The hemostatic system and coronary heart disease. *Thromb Res*; 70:1-38.

HAMSTEN A, BLOMBACK M, WIMAN B, SVENSSONJ, SZAMOSI A, DE FAIRE U, METTINGER L (1986): Haemostatic function in myocardial infarction. *Br. Heart J*; 55:58-66.

HAMSTEN A, DE FAIRE U, WALLDIUS G, DAHLEN G, SZAMOSI A, LANDOU C, BLOMBACK M, WIMAN B (1987): Plasminogen activator inhibitor in plasma: Risk factor for recurrent myocardial infarction. *Lancet*; 2:3-9.

HAVERKATE F, THOMPSON SG, DUCKERT F (1995): Haemostatic factors in angina pectoris, relation to gender, age and acute-phase reaction. Results of the ECAT Angina pectoris Study Group. *Thromb Haemost.*(1995) 73:561-7

HAVERKATE F (2002): Levels of haemostatic factors, arteriosclerosis and cardiovascular disease.; *Vascul Pharmacol.* 39(3):109-12

HEKMAN CM, LOSKUTOFF DJ (1987): Fibrinolytic pathway and endothelium. *Seminars Thromb Haemost*; 13:514-527.

HEPER G, MURAT SN, DURMAZ T, KALKAN F (2004): Prospective evaluation of von Willebrand factor release after multiple and single stenting. *Angiology.* 2004 Mar- Apr; 55(2):177-86

IP JH, FUSTER V, ISRAEL D, BADIMON L, BADIMON J, CHESEBRO JH (1991): The role of platelets, thrombin and hyperplasia in restenosis after coronary angioplasty. *J Am Coll Cardiol.* 1991 May; 17(6 Suppl B):77B-88B

JANSSON JH, NILSSON TK, JOHNSON O (1991): von Willebrand factor in Plasma: A novel risk factor for recurrent myocardial infarction and death. *Br Heart J*; 66:351-355.

JACOBS AK, JOHNSTON JM, HAVILAND A, BROOKS MM, KELSEY SF, HOLMES DR, FAXON DP, WILLIAMS DO, DETRE KM (2002): Improved outcomes for women undergoing contemporary percutaneous coronary intervention: A report from the National Heart, Lung and Blood Institute Dynamic Registry. *J Am Coll Cardiol*; 39:1608-14

JAFFE EA, HOYER LW, NACHMAN R (1973): Synthesis of antihemophilic factor antigen by human endothelial cells. *J Clin Invest*; 52:2757-64

JEREMIC M, WEISERT O, GEDDE-DAHL TW (1976): Factor VIII: C (AHG) levels in 1016 regular blood donors. *Scand J Clin Lab Invest*; 36:461-466.

JUHAN- VAGUE I, HANS M (2003): From Fibrinogen to Fibrin and its dissolution. *Bull Acad Natl Med*. 187(1):69-82, discussion 83-84

KAMPHUISEN WP, HOUWING- DUISTERMAAT JJ, Van HOUWELINGEN CH, EIKENBOOM JCJ, BERTINA RM, ROSENDAAL FR (1998): Familial Clustering of Factor VIII and Willebrand Factor Levels. *Thromb Haemost*; 79:323-327.

KANNEL WB, WOLF PA, CASTELLI WP, D'AGOSTINO RB (1987): Fibrinogen and risk of cardiovascular disease. The Framingham Study. *JAMA*; 258:1183-1186

KERR CB, PRESTON AE, BARR A, BIGGS R (1966): Further studies on the inheritance of factor VIII:C. *Br J Haematol*; 12:212-233

KOSTER T, BLANN AD, BRIËT E, VANDENBROUCKE JP, ROSENDAAL FR (1995): Role of clotting factor VIII: C in effect of von Willebrand factor on occurrence of deep-vein thrombosis. *Lancet* ; 345:152-5.

LEHMANN K G, GONZALES E, VAZIRI N D (1999): Systemic and translesional activation of coagulation, fibrinolytic, and inhibitory systems in candidates for coronary angioplasty: Basal state and effect of successful dilation

LIND H (1995): Thrombophilie und präthrombotische Zustände. *Behring Diagnostika*.

LIP GY, BLANN A (1997): von Willebrand factor: a marker of endothelial dysfunction in vascular disorders? *Cardiovasc Res*. 34(2):255-65

LIP GYH, FOSTER W; BLANN AD (2005): Plasma von Willebrand factor levels and surrogates of atherosclerosis. *J Thromb Haemost* 2005; 3: 659-61

LOSCALZO J, BRAUNWALD E (1988): Tissue plasminogen activator. *N Engl J Med*; 319:925-931.

LOSNER S, VOLK BW, WILLENSKY ND (1954): Fibrinogen concentration in acute myocardial infarction. *Arch Intern Med*; 93:231-238.

LÜSCHER TF, OEMAR BS, YANG Z, NOLL G (1996): Molekulare und zelluläre Mechanismen der Arteriosklerose und Restenose: Möglichkeiten der Gentherapie. *Z Kardiol*; 85:495-50.

MALENKA DJ, O'CONNOR GT, QUINTON H, WENNEBERG D, ROBB JF, SHUBROOKS S, KELLETT MA JR, HEARNE MJ, BRADLEY WA, VERLEE P (1996). Differences in outcomes between women and men associated with percutaneous transluminal coronary angioplasty. Northern New England Cardiovascular Study Group. *Circulation* 1996 Nov 1; 94 (9 Suppl): II99-104

MANCUSO DJ, TULEY EA, WESTFIELD LA, WORRALL NK, SHELTON-INLOES BB, SORACE JM, ALEVY YG, SADLER JE (1989): Structure of the Gene for human von Willebrand factor. *J Biol Chem*; 264 19514-19527.

MASUDA J, ROSS R (1990): Atherogenesis during low level hypercholesterolemia in the non human primate. I. Fatty streak formation. *Arteriosclerosis* 10:164-77.

MASUDA J, ROSS R (1990): Atherogenesis during low level hypercholesterolemia in the non human primate. II. Fatty streak conversion to fibrous plaque. *Arteriosclerosis* 10:178-87.

MCDONALD L, EDGILL M (1957): Coagulability of the blood in ischaemic heart disease. *Lancet*; 2:457-460.

MEADE TW, CHAKRABARTI R, HAINES AP, NORTH WRS, STIRLING Y, THOMPSON SG (1980): Haemostatic function and cardiovascular death: Early results of a prospective study. *Lancet*; 1:1050-1053.

MEADE TW, MELLOWS S, BROZOWIC M, MILLER GJ, CHAKRABARTI RR, NORTH WRS, HAINES AP, STIRLING Y, IMESON JD, THOMPSON SG (1986): Haemostatic function and ischaemic heart disease: principal results of the Northwick Park Study. *Lancet*; 2:533-577.

MEADE TW, COOPER JA, STIRLING Y, HOWARTH DJ, RUDDOCK V, MILLER GJ (1994): Factor VIII:C, ABO blood group and the incidence of ischaemic heart disease. *Br J Haematol*; 88:601-607.

MEDALIE JH, LEVENE C, PAPIER C, GOLDBOURT U, DREYFUSS F, ORON D, NEUFELD H, RISS E (1973): Blood groups, myocardial infarction and angina pectoris among 10,000 adult males. *N Eng J Med*; 285:1348-1353.

MEIER B (1991): Long-term results of coronary balloon angioplasty. *Annu Rev Med* 42:47-59

MONTALESCOT G, ANKRI A, VICAUT E, DROBINSKI G, GROSGOGÉAT Y, THOMAS D (1994): Fibrinogen after Coronary Angioplasty as a Risk Faktor for Restenosis. *Circulation* 1995; 92:31-38

MORIEL M, FELD S, ALMAGOR Y, BALKIN JA, KLUTSTEIN MW, MEERKIN D, ROSENMAN D, WINKLER H, TZIVONI D (2003): Results of coronary artery stenting in women versus men: a single center experience. *Isr Med Assoc J* 2003 Jun;5(6):398-402

MYRENG Y, AURSNES I, HJERMANN I, STORMORKEN H, SUND T, HELLEM A (1986): von Willebrand factor and cardiovascular risk; *Thromb Res*; 41:867-871.

NILSSON TK, BOMAN K, BJERLE P, HALLAMNS G, VON WILLEBRAND HG (1994): Factor and fibrinolytic variables are differently affected in the insulin resistance syndrome. *J Int Med*; 235:419-423.

O'BRIEN JR (1990): Blood group, von Willebrand's factor and heart disease. *Thromb Res*; 59:221.

PHEAR D, STIRLAND R (1957): The value of estimating fibrinogen and C-reactive protein levels in myocardial ischaemia. *Lancet*; 2:270-275

RAK K, BECK P, UDVARDY M, PFLIEGLER G, MISZ M, BODA Z (1983) : Plasmalevels of beta-thromboglobulin and factor VIII-related antigen in diabetic children and adults. *Thromb Res*; 29:155-162.

ROKITANSKY von C (1852): A manual of pathological anatomy. Vol. 4 Day GE.trans London: Sydenham Society, 261.

ROLLER RE, JANISCH S, CARROLL V, KVAS E, PILGER E, BINDER BR, WOIJTA J (1999): Changes in the fibrinolytic system in patients with peripheral arterial occlusive disease undergoing percutaneous transluminal angioplasty. *Thromb Res*. 1999 May 15; 94(4):241-7

ROSENDAAL FR, VAREKAMP I, SMIT C, BRÖCKER-VRIENDS HJT, VAN DIJCK H, VANDENBROUCKE JP, HERMANS J, SUURMEIJER TPBM, BRIËT E (1989) : Mortality and causes of death in Dutch haemophilics, 1973-86. *Br J Haematol* ; 71 :71-76.

ROSENFELD ME, TSUKADA T, GOWN AM, ROSS R (1987): Fatty streak initiation in Watanabe Heritable Hyperlipemic and comparably hypercholesterolemic fat-fed rabbits. *Arteriosclerosis* 7:9-23.

ROSENFELD ME, TSUKADA T, CHAIT A, BIERMANN EL, GOWN AM, ROSS R (1987): Fatty streak expansion and maturation in Watanabe Heritable Hyperlipemic and comparably hypercholesterolemic fat-fed rabbits. *Arteriosclerosis* 7:24-34.

ROSS R (1986): The pathogenesis of atherosclerosis-an update. *N Engl J Med*; 314:488-500.

ROSS AM (1992): Myocardial infarction: adjunctive antithrombotic therapy to thrombolysis. In: FUSTER V, VERSTRAETE M, eds. *Thrombosis in cardiovascular disorders*. Philadelphia: W.B. Saunders (1992): 327-341.

ROSS R (1993): The pathogenesis of atherosclerosis: a perspective for the 1990s. *Nature*; 362:801-809.

SAKARIASSEN KS, BOLHUIS PA, SIXMA JJ (1979): Human blood platelet adhesion to artery subendothelium is mediated by factor VIII-von Willebrand factor bound to the subendothelium. *Nature*; 279:636-8.

SCHMITZ-HUEBNER U, THOMPSON SG, BALLEISEN L; FECHTRUP C, GROSSE HEITMEYER W, KIRCHHOF B, MOST E, MULLER US, SEIFFERT C, SEIFFERT D, VAN DE LOO J (1988): Lack of association between haemostatic variables and the presence or the extent of coronary atherosclerosis. *Br Heart J*; 59:287-291.

SCHOEBEL FC, GRADAUS F, JAX TW, STIEGLER HM, STEIN DA, BORRIES M, KELM M, STRAUER BE, LESCHKE M (1997): Die Bedeutung der Koronarthrombose für die chronische Myokardischämie. *Z Kardiol* 86: Suppl 1:71-83

SERRUYS PW, DE JAEGERE P, KIEMENEIJ F, MACAYA C, RUTSCH W, HEYNDRIKX G, EMANUELSSON H, MARCO J, LEGRAND V, MATERNE P et al. (1994) A comparison of balloon expandable stent implantation with balloon angioplasty in patients with coronary artery disease. *Benestent.Study Group N Engl J Med* 331:489-95

SILVEIRA AMV, ELGUE G, HAMSTEN A, BLOMBÄCK M (1992): von Willebrand factor in Plasma and urine of men with premature coronary artery disease. *Thromb Haemost*; 67:161-165.

SOSKIN P, WIESEL ML, MOSSARD JM, GRUNEBAUM L, ARBOGAST R, ROUL G, BAREISS P,

SACREZ A, CHERRIER F, CAZENAVE J-P (1994): Potential thrombogenicity of coronary angioplasty compared with coronary angiography. *Blood Coagulation and Fibrinolysis* 5, 965-66

STONE MC, THORP JM (1985): Plasma fibrinogen-a major coronary risk factor. *J R Coll Gen Pract*; 35:565-569

STATISTISCHES BUNDESAMT DEUTSCHLAND- GESUNDHEITSWESEN 2004 aktualisiert am 17.11.2005

SUGAO I, TOSHIYASU T, SIGEMOTO N, SINICHIRO N, AKIRA S (1997): Postangioplasty restenosis: Platelet activation and the coagulation- fibrinolysis system as possible factors in the pathogenesis of restenosis. *Am Heart J* 1997; 133:387-92

SUGRUE DD, TRAYNER I, THOMPSON GR, VERE VJ, IMESON JD, STIRLING Y, MEADE TW (1985): Coronary artery disease and haemostatic variables in heterozygous familial hypercholesterolemia. *Br Heart J*; 53:265-268.

THOMPSON SG, KIENAST J, PYKE SDM, HAVERKATE F, VAN DE LOO JCW (1995): The European Concerted Action On Thrombosis And Disabilities Angina Factoris Study Group. *N Engl J Med*; 332:635-641.

THOMPSON SG, KIENAST J, PYKE SD, HAVERKATE F, VAN DE LOO JC (1995): Haemostatic factors and the risk of myocardial infarction or sudden death in patients with angina pectoris, European Concerted Action on Thrombosis and Disabilities Angina Pectoris Study Group. *N Engl J Med* 332:635-41

THOMPSON SG, KIENAST J, PYKE SD, HAVERKATE F, VAN DE LOO JC(1995): Hemostatic factors and the risk of myocardial infarction or sudden death in patients with angina pectoris. European Concerted Action on Thrombosis and Disabilities Angina pectoris Study Group. *N Engl J Med*.10; 333(6):389

TIMPERLEY WR, WARD JD, PRESTON FE, DUCKWORTH T, O'MALLEY BC (1976): *Diabetologia*; 12:237-243.

TIRADO I, MATEO J, SORIA JM, OLIVER A, MARTINEZ-SANCHEZ E, VALLVÉ C, BORRELL M, URRUTIA T, FONTCUBERTA J (2005): The ABO blood group genotype and factor VIII levels as independent risk factors for venous thromboembolism. *Thromb Haemost* 2005; 93: 468-74

TRIEMSTRA AHM, ROSENDAAL FR, SMIT C, VAN DER PLOEG HM, BRIËT E (1995): Mortality in patients with hemophilia. Changes in a Dutch population from 1986 to 1992 and 1973 to 1986. *Ann Intern Med*; 123:823-827.

TSCHOPL M, TSAKIRIS DA, MARBET GA, LABS KH, JAGER K (1997): Role of hemostatic risk factors for restenosis in peripheral arterial occlusive disease after transluminal angioplasty. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1997 Nov; 17(11):3208-14

VELTKAMP JJ, MAYO O, MOTULSKY AG, FRASER GR (1972): Blood coagulation factors I, II, V, VII, VIII, IX, X, XI and XII in twins. *Hum Hered*; 22:102-117.

VLOT AJ, KOPPELMAN SJ, MEIJERS JCM, DAMAS C, VAN DEN BERG H.MARIJEKE, BOUMA BN, SIXMA JJ; WILLEMS GM (1996): *Blood* 87:1809-1816.

WAGNER DD, MARDER VJ (1983): Biosynthesis of von Willebrand protein by human endothelial cells. *J Biol Chem*; 258:2065-7

WELLS P, LANGLOIS N, WEBSTER M, JAFFEY J, ANDERSON J (2005): Elevated factor VIII is a risk factor for idiopathic venous thromboembolism in Canada-is it necessary to define a new upper range for factor VIII? *Thromb Haemost* 2005; 93:842-6

WILHELMSSEN L, SVÄRDSUDD K, KORSAN-BENGTSEN K, LARSSON B, WELIN L, TIBBLIN G (1984): Fibrinogen as a risk factor for stroke and myocardial infarction. *N Engl J Med*; 311:501-505.

WION KL, KELLY D, SUMMERFIELD JA, TUDDENHAM EG, LAWN RM (1985): Distribution of factor VIII mRNA and antigen in human liver and other tissues. *Nature*; 317:726-9

YARNELL JWG, BAKER IA, SWEETNAM PM, BAINTON D, O'BRIEN JR, WHITEHEAD PJ, ELWOOD PC (1991): Fibrinogen, viscosity and white bloodcell count are major risk factors for ischemic heart disease. *Circulation*; 83:836-844.

YARNELL JWG, SWEETNAM PM, EL WOOD PC, EASTHAM R, GILMOUR RA, O'BRIEN JR, ETHERINGTON MD (1985): Haemostatic factors and ischaemic heart disease. The Caerphilly Study. *Br. Heart J*; 1985:483-487.

ZACK PM, ISCHINGER T, AKER UT, DINCER B, KENNEDY HL (1984): The occurrence of angiographically detected intracoronary Thrombus in patients with unstable angina pectoris. Am Heart J; 108: 1408-1412.

7. Anhang

Danksagung

Ganz herzlich möchte ich mich bei Herrn Prof. Dr. H.D. Bruhn für die Überlassung des Themas, die allseitige Unterstützung und für die großzügige Betreuung bei der Anfertigung der Arbeit bedanken.

Für die Einweisung in die Laborarbeiten und für die besonders hilfreiche Unterstützung danke ich den Mitarbeitern des Zentrallabors, insbesondere gilt mein Dank Frau B. Kallsen und Herrn J. Liebsch.

Ein spezieller Dank gilt meinem Vater für seine stets motivierenden Worte und Ratschläge.

Nicht zuletzt danke ich meiner Frau Silvia, für ihre unterstützende Toleranz bei der Realisierung der Doktorarbeit.

Lebenslauf

Name/Adresse: Patrice Moubayed
 Augustenstrasse 1
 23564 Lübeck

Geburtsdatum: 11. April 1974

Geburtsort: Düsseldorf

Schulische Ausbildung

1977-1980 Französische Vorschule in Düsseldorf
 1980-1984 Reventlouschule Kiel
 1984-1986 Kieler-Gelehrten-Schule
 1986-1990 International American School of Tanganijka in
 Tansania
 1990-1992 Staatlich anerkanntes Internatgymnasium
 Louisenlund
 1992 Allgemeine Hochschulreife

Tätigkeiten vor Studienbeginn

1988-1990 Gombe Stream Research Centre, Lake Tanganijka
 in Tansania: Schimpansenschutzprogramm und
 Ethologie

Studium

August 1997 Ärztliche Vorprüfung an der Georg-August-
 Universität in Göttingen
 Seit 1997 Studium an der Christian-Albrechts-Universität
 (CAU) zu Kiel
 März 1999 Erster Abschnitt der ärztlichen Prüfung an der CAU
 März 2001 Zweiter Abschnitt der ärztlichen Prüfung an der
 CAU
 Juni 2002 Dritter Abschnitt der ärztlichen Prüfung an der CAU
 (Gesamtnote: 2,33)

Famulaturen

Februar/März 1998 Orthopädie, Praxis Reichert/Ickler/Spilker in Neuss
 August 1998 Innere Medizin, I. Medizin der CAU Kiel, Klinik für
 Kardiologie
 August/September 1999 Allgemeinchirurgie, Assiut University Hospital,
 Ägypten
 September/Oktober 1999 Innere Medizin, I. Medizin der CAU Kiel

Praktisches Jahr

2001 Chirurgie, Klinik für Chirurgie der CAU Kiel
 2001 Innere Medizin, I. Medizin der CAU Kiel
 2001/2002 Hals-Nasen-Ohrenheilkunde, Kopf- und
 Halschirurgie, Klinik der CAU Kiel

Juli/ Aug. 2002

Hospitation

CCBRT Hospital Dar-es-Salaam, Tansania
Orthopädie und Wiederherstellende Chirurgie

Seit Okt. 2002

Arzt im Praktikum/ Assistenzarzt

Plastische Chirurgie/ Handchirurgie und
Intensivmedizin für Schwerbrandverletzte,
Direktor der Abteilung: Dr. Dietrich,
Bergmannsheil Krankenhaus, Gelsenkirchen

Seit März 2005

Abteilung für Hand-, Brust- und Plastische Chirurgie
Chefarzt Prof. Dr. Hoch
Klinikum Neustadt in Holstein

Zusatzqualifikationen

Englisch: In Wort und Schrift

Französisch: In Wort und Schrift

Kiswaheli: In Wort und Schrift

Hobbies

Fitness, Langstreckenlauf, Tauchen, Tennis, Klavier
spielen