

1. Medizinische Klinik und Poliklinik der Technischen Universität München
Klinikum rechts der Isar und
Deutsches Herzzentrum München
(Direktor: Univ. Prof. Dr. A. Schömig)

Klinische Wertigkeit von Serumspiegeln des C-reaktiven Proteins
nach koronarer Stentimplantation bei Patienten mit stabiler Angina Pectoris

Kambiz Rahbar

Vollständiger Abdruck der von der Fakultät für Medizin der Technischen
Universität München zur Erlangung des akademischen Grades eines

Doktors der Medizin

genehmigten Dissertation.

Vorsitzender: Univ.-Prof. Dr. D. Neumeier

Prüfer der Dissertation:

1. Priv.-Doz. Dr. J. Mehilli

2. Univ.-Prof. A. Kastrati

Die Dissertation wurde am 18.07.2005 bei der Technischen Universität München
eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 14.12.2005 angenommen.

„Es gibt keinen Zufall, alles hat einen Grund und eine Ursache“.

Ostad Elahi

Für meine Eltern

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis	4
Abbildung- und Tabellenverzeichnis	6
Abkürzungen:	7
1. Einleitung	8
1.1. Atherosklerose, eine inflammatorische Reaktion	8
1.2. CRP	9
1.3. CRP und koronare Herzerkrankung	10
1.4. CRP und die anti-inflammatorische Therapie	14
2. Problemstellung	17
3. Methodik	18
3.1. Studienpopulation	18
3.2. Einschlusskriterien	18
3.3. Ausschlusskriterien	18
3.4. Studiendesign	19
3.5. Blutproben und CRP- Messung	20
3.6. Stentimplantation und pharmakologische Kombinationstherapie	20
3.7. Statin-Therapie	21
3.8. Angiographische Beurteilung	21
3.8.1. Qualitative Beurteilung	21
3.8.2. Quantitative Beurteilung	23
3.9. Studienendpunkte und Definitionen	25
3.9.1. Primäre Endpunkte	25
3.9.2. Sekundäre Endpunkte	25
3.9.3. Definitionen	25
3.10. Statistische Analyse	27
4. Ergebnisse	28
4.1. Patienten-Charakteristika	28
4.2. Angiographische und prozedurale Charakteristika	29
4.3. Entlassungsmedikation	30
4.4. Klinische Ergebnisse	31
4.4.1. Frühergebnisse	31
4.4.2. Spätergebnisse	32

4.4.3. Angiographische Restenose.....	33
4.4.4. Klinische Ergebnisse und Statin-Therapie.....	34
4.5. Multivariate Analyse	35
5. Diskussion.....	38
6. Zusammenfassung.....	43
7. Literaturverzeichnis	44
8. Danksagung	52
Curriculum Vitae.....	53

Abbildung- und Tabellenverzeichnis

Abbildung 1. Struktur des CRP-Pentames.....	9
Abbildung 2. Vergleich der relativen Risikofaktoren.....	11
Abbildung 3. Relatives Risiko in Verbindung mit Lovastatin-Therapie.....	15
Abbildung 4. Studiendesign.....	19
Abbildung 5. Quantitative Koronarangiographie.....	24
Abbildung 6. Kombinierte Inzidenz von Tod oder Myokardinfarkt.....	32
Abbildung 7. Angiographische und klinische Restenose.....	33
Abbildung 8. Kumulativer Verlauf der Stenose-Diameter.....	34
Abbildung 9. Multivariate Analyse.....	37
Tabelle 1. Einteilung der Koronarläsion nach ACC/AHA.....	22
Tabelle 2. Demographische und klinische Charakteristika der Patienten.....	28
Tabelle 3. Angiographische Charakteristika.....	29
Tabelle 4. Prozedurale Charakteristika.....	30
Tabelle 5. Entlassungsmedikation.....	30
Tabelle 6. Früh- und Spätergebnisse.....	31
Tabelle 7. Cox-Regressions-Model für die primären Endpunkte.....	36

Abkürzungen:

ACC	= American College of Cardiology
ACE-Hemmer	= Angiotensin-Converting-Enzym-Hemmer
AHA	= American Heart Association
AMI	= Akutes Myokardinfarkt
Apo B	= Apolipoprotein B-100
ASS	= Acetylsalicylsäure
CRP	= C-reaktives Protein
EF	= Ejektionsfraktur
HDL/HDLC	= High density Lipoprotein Cholesterin
IL-6	= Interleukin 6
LVEF	= Linksventrikuläre Ejektionsfraktion
LDL/LDLC	= Low density Lipoprotein Cholesterin
MI	= Myokardinfarkt
MLD	= Minimal Lumen Diameter
SAA	= Serum-Amyloid A
sICAM-1	= soluble intercellular adhesion molecule-1
TC	= Total Cholesterin
TVR	= Targetvessel Revascularisation

1. Einleitung

1.1. Atherosklerose, eine inflammatorische Reaktion

Vor ca. 150 Jahren hat Virchow die inflammatorische Komponente der Atherosklerose erkannt und diese in seinen Schriften kommentiert [Virchow, 1858]. Erst in den letzten zehn Jahren wurde der Zusammenhang zwischen Atherosklerose und Inflammation wieder entdeckt.

Während der letzten Jahre wurde deutlich, dass die Inflammation eine Schlüsselrolle in der Entwicklung von Atherosklerose und ihrer klinischen Manifestation spielt. Ross et al beschreiben die Atherosklerose als eine inflammatorische Krankheit, die nicht nur durch die Akkumulation von Lipiden in der Gefäßwand resultiert. Sie spekulieren über eine Modifizierung der Entzündungskomponenten in den Arterien, um damit neue Wege der Diagnostik und Therapie bei Patienten, bei denen keine Hypercholesterinämie nachweisbar ist, zu finden [Ross, 1999]. Die Rolle der Inflammation wurde in den letzten Dekaden in Theorien, die den Atheroskleroseprozess beschrieben, bereits etabliert [Ross, 1999; Tracy, 1998].

Man hat nach einem inflammatorischen Marker gesucht, um Vorhersagen über das kardiovaskuläre Risiko treffen zu können. Nun gibt es aber einige Bedingungen für einen inflammatorischen Marker, die erfüllt sein müssen, um Vorhersagen über das kardiovaskuläre Risiko treffen zu können [Pearson et al., 2003]. Erstens muss die Messbarkeit des Markers standardisiert sein, zweitens muss der Marker statistisch unabhängig von den etablierten Risikofaktoren sein. Drittens muss der Marker eine Assoziation mit den Endpunkten der klinischen Versuche aufweisen, und sich für Generalisierung von unterschiedlichen Patientengruppen eignen. Und letztens soll der Marker kostengünstig sein (Benefit Ratio) [Chamorro, 2004].

Eine große Anzahl an potentiellen Markern sind in der Literatur genannt worden, wie z.B. Adhäsions-Moleküle, Zytokine, Fibrinogen, Serum Amyloid A, C-reaktives Protein (CRP) und Leukozyten. Der Marker, über den am meisten Informationen vorliegen, ist das C-reaktives Protein.

1.2. CRP

C-reaktives Protein (CRP) (Abb.1), das in der Leber produziert wird, hat seine Hauptfunktion in der Aktivierung des Komplementsystems. Die Hauptstimuli für die CRP-Sekretion sind Interleukin-1 und Interleukin-6 sowie eine indirekte Stimulierung durch den Tumor-Nekrosefaktor Alpha(TNF α) [Lind, 2003]. CRP gehört zu den klassischen Akut-Phase-Proteinen, und wurde im Serum von Pneumoniepatienten entdeckt. Tillet und Francis haben es erstmals im Jahr 1930 näher beschrieben. Es erhielt seine Bezeichnung durch die Fähigkeit mit dem C-Polysaccharid der Pneumokokkenkapsel zu reagieren [Tillet and Frances, 1930].

CRP ist ein Pentamer mit zwei spezifischen Bindungsstellen: Kalzium- und Phosphocholinbindungsstelle (Abb.1) [Shrive et al., 1996].

CRP zeigte sich als ein zuverlässiger, kostengünstiger und leicht messbarer Marker für das Risiko bei Patienten mit ischämischen Herzerkrankungen [Biasucci, 2001].

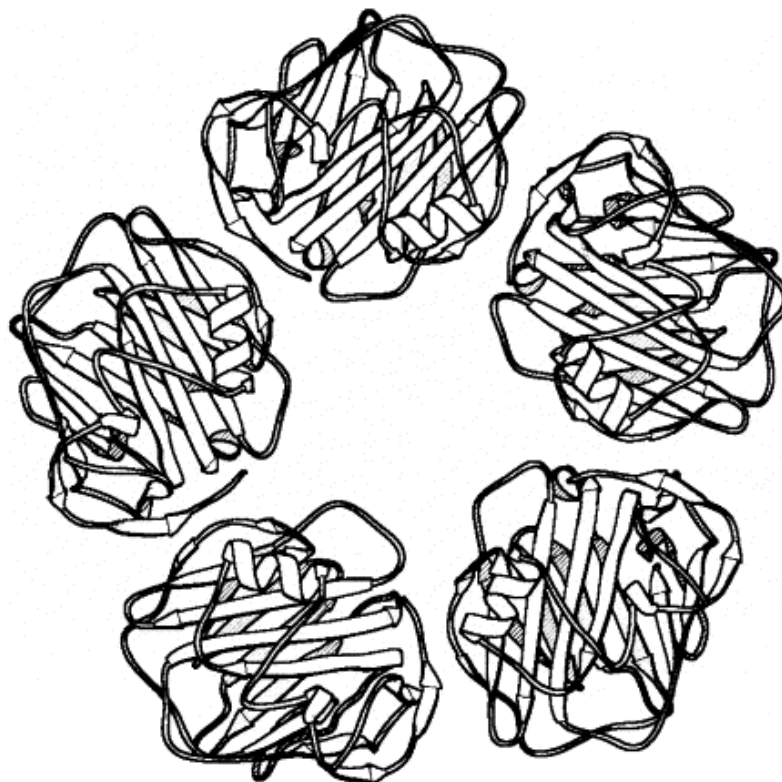


Abbildung 1. Struktur des CRP-Pentamers. Die Effektorfläche des Moleküls ist an der Spitze, während die Kalzium- und Phosphocholinbindungsstelle auf der gegenüberliegende Seite sind ("Recognition Face") [Shrive et al., 1996].

1.3. CRP und koronare Herzerkrankung

Bei normaler Leberfunktion ist die Plasma-Konzentration von CRP ein sensitiver Wert für die inflammatorische Aktivität in Körper. Die Werte von CRP korrelieren stark mit den Serumwerten von Interleukin-6 und TNF α . Bei Erwachsenen wurde beobachtet, dass erhöhte CRP-Werte mit dem Rauchen, Alter, Fettleibigkeit, Triglyzeriden, anderen Marker für kardiovaskuläre Erkrankungen und chronischen Infektionen zusammenhängen [Haverkate F. et al., 1997; [Mendall et al., 1996].

In großen Studien wie der Physician's Health Study, der Women's Health Study, der Third National Health and Nutrition Examination Survey und der Framingham Study, wurde nachgewiesen, dass Patienten mit einem CRP-Wert im Bereich der obersten Quartile im Vergleich zu Patienten mit einem CRP-Wert im Bereich der untersten Quartile ein doppelt oder dreifach erhöhtes Risiko für einen Infarkt aufweisen [Ridker, 2002].

In einer prospektiven Studie mit 28.263 gesunden Frauen zeigten Ridker et al, dass CRP ein besserer Prädiktor für ein kardiovaskuläres Risiko sei als das low-density-Lipoprotein (LDL) [Ridker et al., 2002] (Abbildung 2). Die Endpunkte der Studie waren Tod durch koronare Herzerkrankung, Myokardinfarkt oder eine koronare Revascularisation. Ein erhöhter CRP-Spiegel war von stärkerer prognostischer Wertigkeit bzgl. der Endpunkte der Studie, welcher ebenso bei den Patienten mit niedrigem Serum-LDL-Spiegel eine große Signifikanz zeigte. Die Ergebnisse dieser Studie und anderer Studien werden die Art und Weise, wie man Patienten mit Atherosklerose und ihre klinischen Syndrome in Zukunft untersucht und behandelt nachhaltig verändern [Yeh and Willerson, 2003]. Es zeigte sich, dass das hoch sensitive CRP (hs-CRP), ein Serummarker für systemische Entzündungen, der stärkste signifikante Prädiktor für spätere kardiale Ereignisse ist. Das hs-CRP, das von der Leber als Antwort auf Interleukin-6 synthetisiert und freigesetzt wird, lässt sich in besonders hohen Konzentrationen bei Patienten mit akuten Koronarsyndromen nachweisen und liefert prognostisch wichtige Informationen über Kurz- und Langzeit-Ereignissen bei Patienten mit instabiler Angina Pectoris [Liuzzo et al., 1994; Ferreiros et al., 1999].

Rohde und Ridker et al. stellten eine Verbindung zwischen erhöhtem hs-CRP-Konzentrationen bei gesunden Männern und Frauen und einem erhöhten Risiko für das Auftreten zukünftiger kardialer Ereignisse fest [Rohde et al., 1999; Ridker et al., 2000].

Die Atherosklerose ist mittlerweile als eine chronisch verlaufende Krankheit mit entzündlicher Genese akzeptiert, welche durch vaskuläre Verletzungen, durch LDL Oxidierung, Diabetes, Infektionen und etc. verursacht wird [Ross, 1999].

Um Aussagen über das kardiovaskuläre Risiko treffen zu können, wurde ein direkter Vergleich der inflammatorischen- und Lipid-Marker durchgeführt. Hierbei zeigte sich, dass CRP alle anderen Marker, inklusive LDL übertrifft [Ridker et al., 2000]. Die starke Vorhersagekraft von CRP lässt sich vermutlich durch seine Stabilität während seiner Speicherung, seine lange Halbwertszeit, das Fehlen von Tagesschwankungen und die Unbeeinflussbarkeit durch Faktoren wie Alter und Geschlecht erklären [Meier-Ewert et al., 2001].

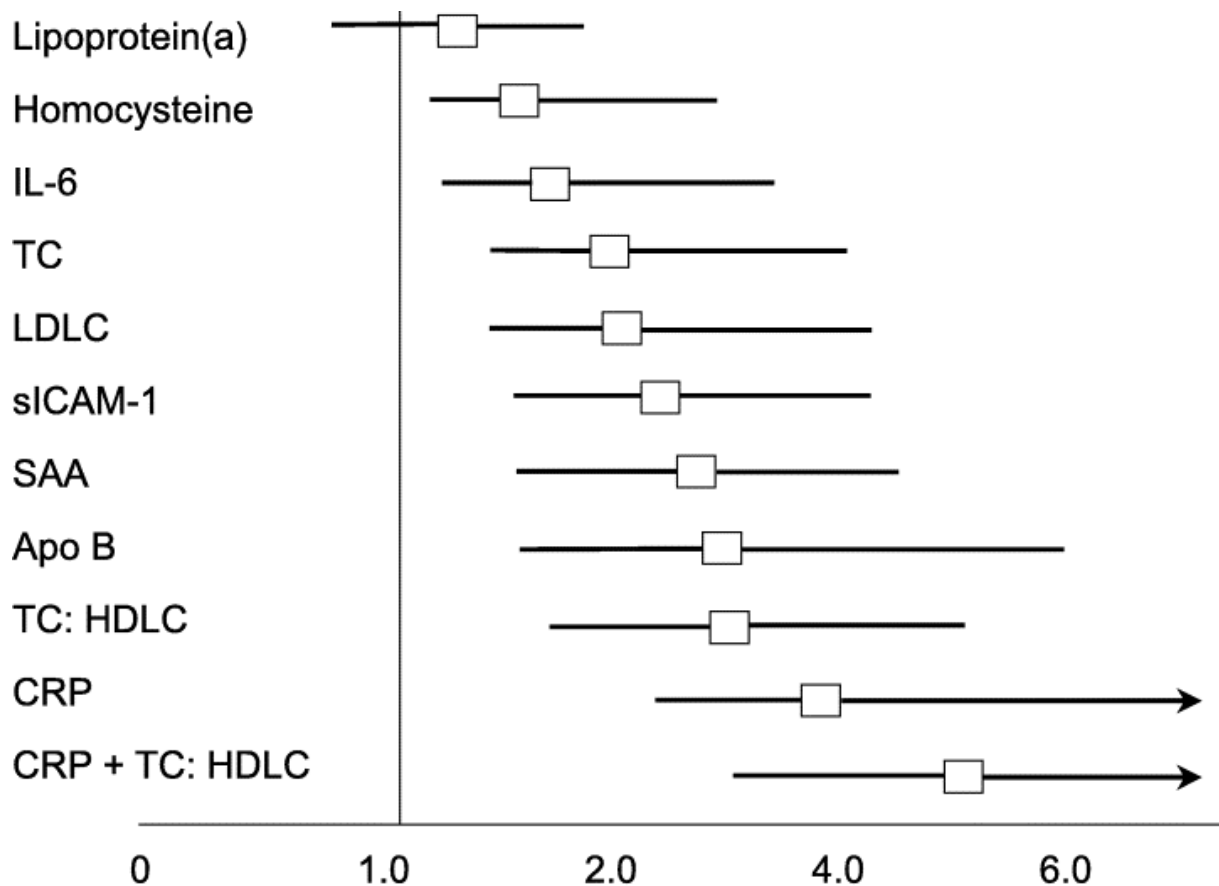


Abbildung 2. Direkter Vergleich des relativen Risikos für zukünftige kardiovaskuläre Ereignisse in Bezug auf Lipide und inflammatorische Risikofaktoren. IL-6: Interleukin 6, TC: Total Cholesterin, LDLC: Low Density Lipoprotein Cholesterin, sICAM-1: soluble intercellular adhesion molecule-1, SAA: Serum-Amyloid A, Apo B: Apolipoprotein B-100, HDLC: High Density Lipoprotein Cholesterin [Blake and Ridker, 2002].

Eine Messmethode für die Messung von hs-CRP ist in den meisten klinischen Einrichtungen etabliert. Die Frage ist nun, wann sollte man bei einem Patienten CRP bestimmen lassen? Und wie sollte man einen Patienten mit hohem CRP-Wert behandeln? Ergebnisse der Women's Health Study legen nahe, dass der CRP-Wert bzgl. der Entscheidung der primären präventiven Intervention von Wert sein könnte [Ridker et al., 2002]. Yeh et al nehmen an, dass der CRP-Wert mit den Lipid-Werten bestimmt werden sollte, um die scheinbar gesunden Männer und Frauen mit einem Risiko zur Entwicklung von kardiovaskulären Ereignissen zu identifizieren. Viele Studien haben gezeigt, dass CRP klinisch sehr nützlich sein kann, um das KHK-Risiko einzuschätzen [Yeh and Willerson, 2003].

Die Koronare Herzkrankheit hat eine sehr lange asymptotische Phase. Der Framingham Coronary Risk Score (mit Familienanamnese) [Wilson et al., 1998] ist eine getestete Risikomessung, welche nur 60-70% der kardiovaskulären Ereignisse vorhersagen kann. Dadurch ergibt sich eine hohe Zahl an Patienten mit mittlerem Risiko, die mittels anderer Methoden identifiziert werden müssen. Die zusätzliche CRP-Bestimmung zu den traditionellen Lipidtests hat das Potential, die Patienten mit erhöhtem Risiko für spätere kardiale Ereignisse zu identifizieren. Diese würden dann von einer gezielten präventiven Intervention profitieren können [Blake and Ridker, 2001; de Ferranti and Rifai, 2002]. Endotheliale Dysfunktion und Inflammation (erhöhtes CRP) sind wichtige Zeichen des vaskulären Risikos und Indikator für eine Verschlechterung der Prognose bei Patienten mit metabolischen Syndrom oder Typ 2 Diabetes [Gonzalez and Selwyn, 2003].

Ein erhöhter CRP-Wert steht in Zusammenhang mit der Inzidenz kardiovaskulärer Ereignisse bei älteren Patienten, insbesondere Patienten mit asymptomatischer Erkrankung [Tracy et al., 1997]. Tracy et al legen nahe, dass CRP und andere sensitive inflammatorische Proteine primär in einer Relation zu Veränderungen in der Plaque-morphologie mit einer möglichen Ruptur und akuter Thrombose stehen [Tracy and Bovill, 1992 and 1995].

Die Früh-Komplikationen sowie klinische Restenosen werden deutlich durch den Grad der präprozeduralen inflammatorischen Zellaktivierung beeinflusst. Der CRP-Wert ist ebenso von hoher Vorhersagekraft, was die Prognose der Patienten, die nur in einen Gefäß interveniert würden, anbetrifft. [Buffon et al., 1999; de Winter et al.,

2002]. Das erhöhte CRP ist ebenso ein Prädiktor für eine schlechte Prognose nach einer erfolgreich verlaufenen koronaren Stentimplantation. Es wird darauf hingewiesen, dass eine systematische inflammatorische Aktivität mit einer proliferativen Antwort innerhalb der implantierten Stents in Zusammenhang steht [Walter et al., 2001b].

Saadeddin et al. sprechen von der periprozeduralen Verletzung der Gefäße, und eine stärkere inflammatorische Antwort bei Patienten mit erhöhtem CRP-Wert vor der Intervention, welche nach der Intervention Okklusionen in kleinen Gefäße und/oder Mikroembolisation verursachen, die zu Troponin-Erhöhung führen können. Somit wird CRP dazu beitragen, Patienten zu identifizieren, die von einer antiinflammatorischen Therapie vor der Koronar-Intervention profitieren würden [Saadeddin and Habbab , 2003].

1.4. CRP und die anti-inflammatorische Therapie

Ridker et al. konnten zeigen, dass der basale CRP-Wert das Risiko eines zukünftigen kardialen Ereignisses vorhersagen kann. Ferner scheint eine Risikosenkung in Zusammenhang mit der Aspirin-Einnahme in direkter Relation zum CRP-Wert zu stehen. Das erhöht wiederum die Wahrscheinlichkeit, dass anti-inflammatorische Mittel die Prävention kardiovaskulärer Erkrankungen positiv beeinflussen können [Ridker et al., 1997].

Luizzo et al. berichten von einer schlechten Prognose bei Patienten mit instabiler Angina Pectoris, die bei der Aufnahme ein erhöhtes CRP und Serum Amyloid A hatten, was für eine aktive entzündliche Komponente in der Pathogenese dieses Zustandes spricht [Luizzo et al., 1994].

Li et al. sprechen vom CRP nicht nur von einem Entzündungs-Marker, sondern betonen, dass CRP eine direkte Ursache für koronare Herzerkrankung ist, und dass die Patienten im Rahmen einer sekundären und tertiären Prävention von einer Behandlung, die den CRP-Spiegel senken würde, profitieren würden [Li and Fang, 2004]. Sie fanden heraus, dass CRP die Monozyten anregt, welche dann einen Anstieg von Interleukin-6(IL-6) herbeiführen. Dies lässt sich dosisabhängig durch Simvastatin hemmen [Li and Chen, 2003].

Hoshida et al. untersuchten die Korrelation zwischen inflammatorischer und koagulatorischer Reaktion bzgl. der Restenosierung und prüften inwiefern die Therapie mit Statinen diese Korrelation beeinflusst. Sie fanden heraus, dass ein erhöhtes CRP mit einer Zunahme des Restenosierisikos bei Patienten mit stabiler Angina Pectoris (nach perkutaner Koronar-Intervention) einherging; ausgenommen war jene Gruppe von Patienten, die mit Statinen behandelt wurde [Hoshida et al., 2004].

Ebenso sprechen Ridker et al. vom CRP als einem unabhängigen vorhersagekräftigen Faktor für koronare Herzkrankheit bei gesunden Patienten sowie bei Patienten mit bereits bekannter koronarer Herzkrankheit und auch bei Patienten mit einer akuten Myokardischämie. 3-Hydroxy-3-methylglutaryl-Coenzym, ein Reduktase-Hemmer, oder auch Statine, haben neben ihrer Wirkung als Lipidsenker eine Reduktion des CRP-Spiegels zur Folge. Dies ist durch einen von der Lipidsynthesehem-

mung unabhängigen Mechanismus bedingt [Ridker, 2003]. In einer randomisierten Studie (Lovastatin vs. Placebo) zeigte sich, dass eine CRP- Bestimmung genutzt werden kann, um eine gezielte Statin-Therapie als eine primäre Prävention der kardialen Ereignisse bei Patienten mit erhöhtem CRP-Spiegel und nicht erhöhter Lipide einzusetzen (Abbildung 3) [Ridker et al., 2002]. Die Patienten mit einem niedrigen LDL-Spiegel, aber erhöhtem CRP-Spiegel, hatten im Vergleich zu Patienten mit niedrigem LDL- und CRP-Spiegel ein zweifach erhöhtes Risiko für zukünftige kardiale Ereignisse. Der Nutzen der Lovastatin-Therapie war in diese Gruppe wesentlich höher und ging mit einer Risikoreduktion ähnlich wie bei Patienten mit erhöhtem LDL-Spiegel einher.

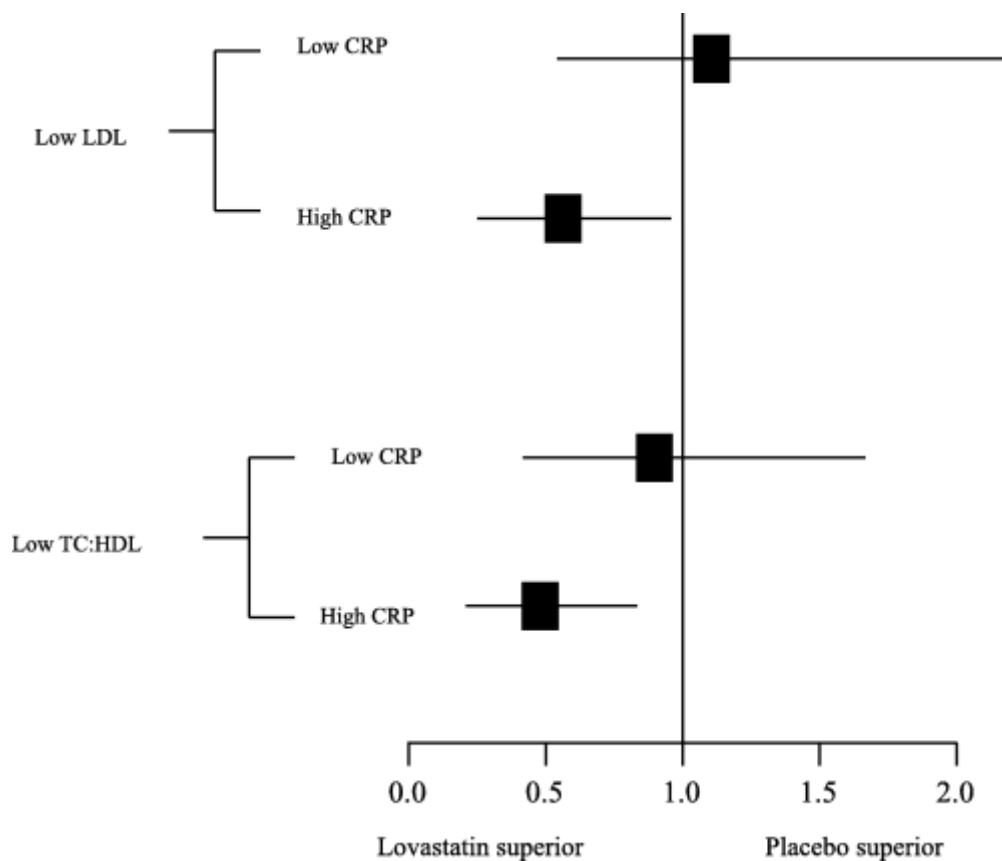


Abbildung 3. Relatives Risiko in Verbindung mit Lovastatin-Therapie entsprechend der CRP- und LDL-Spiegel. TC/HDL: Verhältnis von Gesamtcholesterin zu High Density Lipoprotein [Ridker et al., 2001].

Statin-Therapie führt zu einer signifikanten Senkung des erhöhten Risikos für größere kardiale Ereignisse bei Patienten mit erhöhtem CRP-Wert, die einen Stent implantiert bekamen. Dies weist darauf hin, dass die Statin-Therapie mit der schädigenden Wirkung der Inflammation auf beschleunigte Progression der Neointima interferiert, welche einer koronaren Stentimplantation folgt [Walter et al., 2001a]. In einer prospektiven Studie haben Albert et al. ebenso gezeigt, dass Pravastatin zu einer Reduktion von CRP führt. Diese Daten zeigen, dass Statine vermutlich eine anti-inflammatorische Wirkung besitzen [Albert et al., 2001].

Während einige Studien Patienten untersuchten, die sich einer koronaren Stentimplantation wegen instabiler Angina pectoris oder AMI unterziehen mussten, ist weniger über den prädiktiven Wert des CRP-Spiegels bei Patienten mit stabiler Angina pectoris, die sich einer koronaren Stentimplantation unterzogen, bekannt [Buffon et al., 1999; Chew et al., 2001; Liuzzo et al., 1994; Mueller et al., 2002; Walter et al., 2001b].

2. Problemstellung

In der vorliegenden Studie haben wir untersucht, ob der Serum-CRP-Spiegel bei Patienten mit stabiler Angina Pectoris, nach Stentimplantation, als prognostischer Wert fungieren kann. Dabei untersuchten wir, inwiefern der CRP-Spiegel im Serum der Patienten mit einem höheren Risiko für spätere kardiale Ereignisse zusammenhängt.

3. Methodik

3.1. Studienpopulation

Wir haben 1152 Patienten mit stabiler Angina Pectoris, die in den nativen Koronarien zwischen Mai 1999 und April 2000 am Deutschen Herzzentrum München und Klinikum Rechts der Isar der Technischen Universität München einer koronaren Stentimplantation unterzogen wurden, in die Studie aufgenommen.

3.2. Einschlusskriterien

Wir haben nur Patienten mit stabiler Angina pectoris in die Studie aufgenommen, für die die beiden folgenden Bedingungen zutrafen: In der elektiv durchgeführten angiographischen Diagnostik musste mindestens eine koronare Stenose über 70% festgestellt worden sein, und die Stenose musste durch einen koronaren Stentimplantation behoben worden sein.

3.3. Ausschlusskriterien

Patienten mit AMI oder akutem Koronarsyndrom innerhalb der letzten drei Monate vor der Intervention, Patienten mit hepatologischen, nephrologischen oder hämatologischen Störungen, Patienten mit einem bekannten Karzinom, sowie Patienten, die sich weigerten oder nicht in der Lage waren, die Einverständniserklärung zu unterschreiben, wurden von der Studie ausgeschlossen.

Auch Patienten mit einer Crescendo Angina, Ruheangina, Angina bei minimaler Anstrengung oder einer neu aufgetretenen Angina (innerhalb eines Monats) [Rutherford et al., 1988], sowie Patienten mit einer ST-Segment-Senkung im Ruhezustand und einem Troponin-T-Anstieg von über 0.09 ng/l wurden ebenfalls von der Studie ausgeschlossen.

3.4. Studiendesign

Der basale CRP-Wert wurde bei jedem Patienten vor der Intervention gemessen. Davon abhängig haben wir die Patienten in zwei Gruppen aufgeteilt. In die erste Gruppe wurden die Patienten mit einem CRP-Wert ≤ 5 mg/L und in die zweite Gruppe wurden die Patienten mit einem CRP-Wert > 5 mg/L eingeteilt.

30 Tage nach der Intervention nahmen wir erneut telefonischen Kontakt mit den Patienten oder ihren Hausärzten auf. Sechs Monate später wurden die Patienten erneut in die Klinik bestellt und reangiographiert. Zwölf Monate nach der Intervention kontaktierten wir die Patienten oder ihre Hausärzte telefonisch und erkundigten uns nach dem klinischen Verlauf.

Zum Verlauf der Studie siehe Abbildung 4.

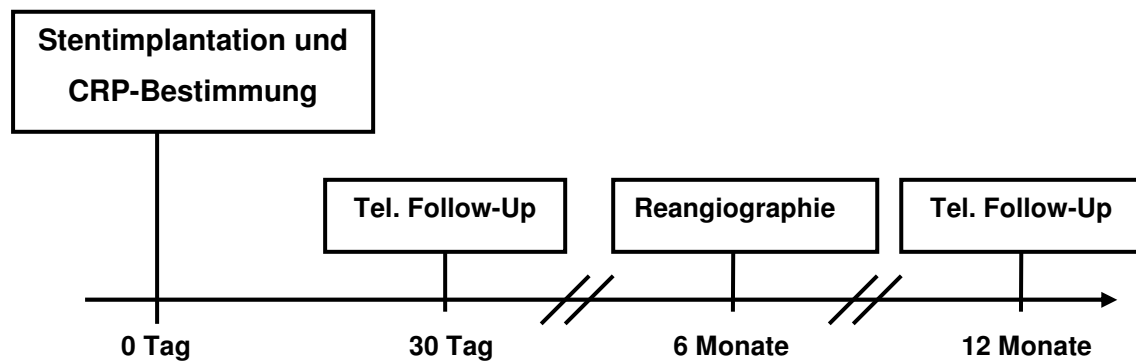


Abbildung 4. Studiendesign

3.5. Blutproben und CRP- Messung

Bei allen Patienten wurden bei der Aufnahme in der Klinik vor der Intervention Blutproben entnommen und analysiert. Die Stentimplantation wurde am Tag der Aufnahme durchgeführt. CRP-Werte wurden mit einem hoch sensitiven Test (Tina-quant CRP-HS; Roche Diagnostics GmbH), der eine analytische Empfindlichkeit von 0.03 mg/l besitzt, gemessen. Die Intra-Test-Variabilität für den unteren Messbereich liegt bei unter 10%. Ein CRP-Wert von über 5 mg/L wurde als erhöht definiert; der Wert 5 mg/L gilt damit als oberer Normalwert. Alle Werte von unter 5 mg/L wurden als innerhalb der Norm betrachtet.

3.6. Stentimplantation und pharmakologische Kombinationstherapie

Die Stentimplantation erfolgte nach dem lokalen Standard, das heißt nach Vordehnung mittels Ballonangioplastie. Es wurden nur tubuläre Stents mit bereits vormontierten Stent auf dem Ballon-Katheter eingesetzt, wie Multi-link-Stent, AVE, BX Velocity, BiodivYsio, Jostent und andere.

Die arterielle Schleuse wurde gezogen, sobald die partielle Thromboplastinzeit auf unter 60 Sekunden gefallen war. Die Punktionsstelle wurde manuell bis zur lokalen Hämostase (bis zur 30 Minuten) komprimiert und anschließend ein Druckverband angelegt [Schomig et al., 1996].

Alle Patienten bekamen entweder eine Loading-Dosis von 600 oder 300 mg Clopidogrel vor der Intervention. Während der Intervention bekamen die Patienten jeweils intra-arteriell 60 U/ pro kg Körpergewicht Heparin sowie 500 mg Aspirin i.v. injiziert. Je nach Ermessen des Operateurs bekamen die Patienten eine Bolus-Injektion 0.25 mg/ pro kg Körpergewicht Abciximab sowie anschließend eine intravenöse Infusion mit 0.125 mg/ pro kg Körpergewicht Abciximab über zwölf Stunden. Dies wurde meist bei Patienten mit einem erhöhten Risiko von postprozedural auftretenden ischämischen Komplikationen verordnet. Nach der Intervention bekamen die Patienten Clopidogrel (75mg, 2 x Tgl. für 3 Tage und anschließend 1 x Tgl. für 4 Wochen) in Kombination mit Aspirin (100 mg/d, 1 x Tgl.) für vier Wochen verordnet. Aspirin wurde für unbestimmte Zeit weiter verordnet. Weitere Medikamente wie Beta-Blocker, ACE-Hemmer oder Statine wurden je nach klinischer Indikation verordnet.

3.7. Statin-Therapie

451 (90%) der Patienten mit erhöhtem CRP und 570 (88%) der Patienten mit einem niedrigen CRP-Wert bekamen nach der Intervention Statine verordnet, mit dem Ziel der Prävention einer Restenose sowie einer Risikosenkung späterer kardialer Ereignisse.

3.8. Angiographische Beurteilung

3.8.1. Qualitative Beurteilung

Die Läsions-Komplexität wurde entsprechend der AHA/ACC-Klassifikationskriterien (Tabelle 1) der Läsionsmorphologie definiert [Ellis et al., 1990; Kastrati et al., 1999]. Ein totaler Verschluss (Okklusion) wurde als chronisch bezeichnet, wenn er älter als drei Monate war (Z.n. thorakale Schmerzen oder vorherige koronare Angiographie). Die linksventrikuläre Funktion wurde qualitativ auf Basis biplanarer Angiogramme unter Benutzung einer 7-Segment-Aufteilung gemessen.

Tabelle 1. Einteilung der Koronarläsion nach den Kriterien der ACC/AHA Gesellschaften; B1 bedeutet dabei nur ein B-Kriterium erfüllt und B2 zwei oder mehr Kriterien.

Typ A Läsion (hohe Erfolgsrate, > 85%; geringes Risiko)
<ul style="list-style-type: none">- Kurze Stenose (< 10 mm)- Konzentrisch- Gerade Koronarsegment (< 45°)- Glatte Kontur- Wenig oder kein Gefäßkalk- Kein totaler Verschluss- Keine Ostiumstenose- Keine Beteiligung größerer Äste- Kein thrombotisches Material
Typ B Läsion (mäßiger Erfolgsrate, 60-85%, mäßiges Risiko)
<ul style="list-style-type: none">- Mittellange Stenose (10-20 mm)- Exzentrisch- Mäßige Segmentkrümmung ($45^\circ < x < 90^\circ$)- Unregelmäßige Kontur- Mäßige bis schwere Gefäßverkalkung- Totaler Verschluss (< 3 Monate alt)- Ostiumstenose- Abgangsstenose- Mit thrombotischem Material
Typ C Läsion (geringe Erfolgsrate, < 60%; hohes Risiko)
<ul style="list-style-type: none">- Diffuse Stenose (10-20 mm)- Starke Gefäßkrümmung- Totaler Verschluss (> 3 Monate alt)- Hohe Verschlussgefahr eines großen Seitast- Stenose in degenerierten Venenbypass

3.8.2. Quantitative Beurteilung

Die quantitative Analyse wurde mittels CMS (Cardiovascular Measurement System, Medis Medical Imaging Systems, Nuenen, Netherlands), eines computerisierten automatischen Rand-Erkennungsalgorithmus, durchgeführt.

Die Bilder aus DICOM-Datenformaten wurden in einer Pixel-Matrix (512 x 512 x 8 bit) mit 256 unterschiedlichen Grau-Stufen digitalisiert. Die angiographischen Aufnahmen wurden geprüft und die Bilder mit dem größten pathologischen Befund vor, während und nach der Stentimplantation sowie bei der 6-Monats-Reangiographie ausgesucht. Für die Schätzung der absoluten Dimension der Koronarien wurde der Katheter für die Kalibrierung der Bilder benutzt. Das Segment mit der Zielläsion wurde nach einer durch zwei Punkte verbundenen Linie definiert. Schließlich führte das System eine automatische Randerkennung sowie eine Konturerkennung durch. Eine bessere Konturerkennung bei komplexen Läsionen wurde durch einen Feldgradienten-Transform-Algorithmus erreicht. Nach visueller Bestätigung der Aufzeichnungen des Operateurs wurden die Ergebnisse angezeigt (Abbildung 5).

Die erhaltenen Parameter waren MLD (Minimal-Lumen-Diameter), Referenz Diameter (RD, die Einschätzung der Gefäßgröße vor dem Auftreten einer Verengung), Stenosen-Diameter (DS) [$DS=(1-MLD/RD)$], Läsions-Länge (Abstand zwischen dem distalen und proximalen Ende der Läsion) und der Diameter des maximal dilatierten Ballons während der Stentimplantation.

Die quantitative linksventrikuläre Analyse wurde mit der manuellen Aufzeichnung des linksventrikulären Außenrands der enddiastolischen und endsystolischen Bilder (in RAO-30°-Projektion) durchgeführt. Beide Aufzeichnungen wurden zur Berechnung der globalen Ejektionsfraktion eingesetzt.

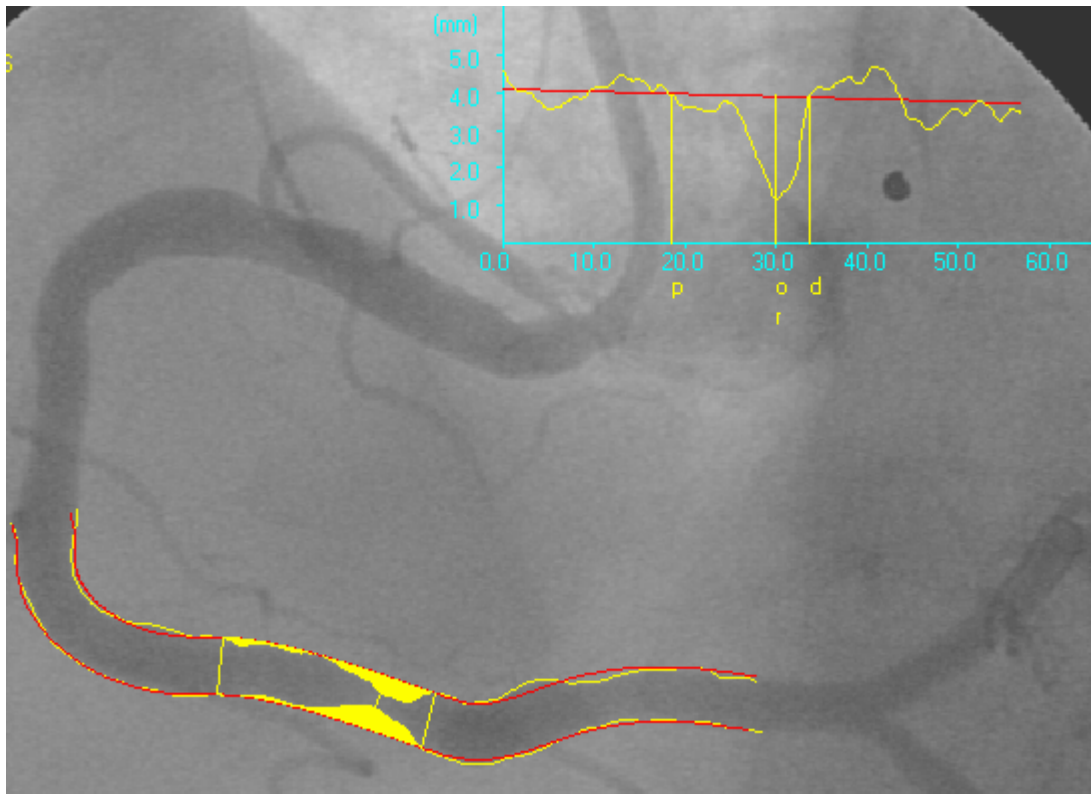
Abbildung 5. Quantitative Koronarangiographie

Die Abbildung stellt eine quantitative Bearbeitung der Koronarangiographie mittels CMS MEDIS System. Die Ziel-Läsion liegt in der rechten Koronararterie.

«o» verweist auf die Stenose (MLD);

«r» verweist auf den interpolierten Gefäß-Durchmesser;

«p» und «d» verweisen auf das distale und proximale Ende der Stenose.



3.9. Studienendpunkte und Definitionen

3.9.1. Primäre Endpunkte

Der primäre Endpunkt war eine Kombination aus Tod und Myokardinfarkt innerhalb der ersten 30 Tage und zwölf Monate.

Die Informationen über den Tod oder Myokardinfarkt wurden bei den telefonischen Interviews basierend auf während des Klinik-Aufenthaltes eingeholten Daten (Telefonnummer des Hausarztes) erhoben.

3.9.2. Sekundäre Endpunkte

Als sekundäre Endpunkte bezeichneten wir eine angiographische oder klinische Restenose. Eine Lumeneinengung $\geq 50\%$ bei der 6-Monats-Angiographie wurde als angiographische Restenose bezeichnet. Zielgefäßrevaskularisierung (TVR) wurde beim Vorhandensein einer Restenose und bei Symptomen oder Zeichen einer Ischämie bei körperlicher Belastung als klinische Restenose betrachtet.

3.9.3. Definitionen

Zur Charakterisierung unserer Studienpopulation verwendeten wir folgende Definitionen:

Stabile Angina Pectoris:

Die Diagnose der stabile Angina Pectoris wurde gestellt, wenn folgende Kriterien erfüllt waren: thorakale Schmerzen bei Belastung bzw. ein positiver Belastungstest [Armstrong and . 1998]. Die Patienten durften keine Schmerzen in Ruhe oder bei leichter Anstrengung angeben. Es durften auch keine EKG-Veränderungen sowie Enzyme nachweisbar sein.

Instabile Angina Pectoris:

Die Diagnose der instabile Angina Pectoris wurde gestellt, wenn folgende Kriterien erfüllt waren: Jede erst Angina, an Stärke und Dauer zunehmende Angina Pectoris und Angina-Pectoris-Beschwerden im Ruhezustand.

Myokardinfarkt:

Ein Myokardinfarkt wurde diagnostiziert, wenn der CK- oder CK-MB-Wert dreimal höher als der obere Normalwert war (Non-Q-Wave), oder wenn sich im postinterventionell aufgezeichneten EKG neue Q-Wellen entwickelten (Q-Wave) [The EPISTENT Investigators, 1998].

Akutes Koronarsyndrom:

Hierzu zählen alle Patienten mit einer instabilen Angina Pectoris und Patienten mit einem Myokardinfarkt mit oder ohne eine ST-Hebung im EKG.

Raucher:

Nach den WHO-Kriterien gilt als Nichtraucher, wer seit mindestens zehn Jahren nicht (mehr) regelmäßig Zigaretten geraucht hat; als Ex-Raucher, wer mindestens sechs Monate vor Studieneinschluss aufgehört hat zu rauchen, und als Raucher, wer innerhalb der letzten sechs Monate noch Zigaretten geraucht hat.

Hypercholesterinämie:

Eine Hypercholesterinämie wurde bei einem Plasmacholesterinwert über 240 mg/dl festgestellt.

Diabetes mellitus:

Die Risikogruppe der Diabetiker umfasste bei uns alle Patienten, bei denen ein Diabetes mellitus vordiagnostiziert war, die unter Insulintherapie oder Therapie mit oralen Antidiabetika standen, oder Patienten, deren Nüchtern-Blutzuckerwerte mindestens zweimal während des Krankenhausaufenthaltes über 140mg/dl erhöht waren.

3.10. Statistische Analyse

Die Daten wurden als Anteil, Prozent oder Median \pm der Standardabweichung tabellarisch dargestellt. Die Unterschiede zwischen den Gruppen (erhöhter CRP-Wert vs. normaler CRP-Wert) wurden mit dem Student-t-Test für kontinuierliche Daten und dem Chi-quadrat-Test oder Fisher-Exact-Test für kategoriale Daten beurteilt. Die Überlebens-Analyse wurde mit der Kaplan-Meier-Methode durchgeführt und mit dem Log-Rank-Test verglichen. Wir setzen eine unabhängige Beziehung zwischen einem erhöhten CRP-Wert und der Mortalität oder Myokardinfarkt durch Benutzen der Cox-Regressions-Modells, welche alle Charakteristiken, in denen die Gruppen sich unterschieden, bei $P \leq 0.1$ in die univariante Analyse, beinhaltete.

4. Ergebnisse

4.1. Patienten-Charakteristika

Von den 1152 Patienten hatten 651 (57%) vor der perkutanen transluminalen Koronarangiographie einen erhöhten CRP-Wert von größer als 5 mg/L. Der Median des CRP-Wertes lag bei 13 mg/L (25-75 Perzentile: 8.0-22.0 mg/L) in der Gruppe mit erhöhtem CRP und 0.2 mg/L (25-75 Perzentile: 0-2.0 mg/L) in der Gruppe mit normalem CRP-Wert. Die Patienten, die ein erhöhtes CRP hatten, waren älter und wiesen einen größeren Anteil an Rauchern auf. Die Patienten-Charakteristika sind in Tabelle 2 ausgeführt.

Tabelle 2. Demographische und klinische Charakteristika der Patienten

	C-reaktives Protein ≤ 5mg/L 501 Patienten	C-reaktives Protein >5 mg/L 651 Patienten	P Wert
Alter, Jahren	65±11	67±10	0.004
Frauen, n (%)	124 (25)	183 (28)	0.21
Arterielle Hypertonie, n (%)	400 (80)	543 (83)	0.12
Diabetes, n (%)	115 (23)	177 (27)	0.10
Raucher, n (%)	79 (16)	143 (22)	0.008
Cholesterin-Spiegel, mg/dl	206±49	201±47	0.06
Kreatinin, mg/dl	1.16±0.55	1.16±0.46	0.85
Z.n. Myokardinfarkt, n (%)	172 (34)	191 (29)	0.07
Z.n. Bypass-Op, n (%)	47 (9)	61 (9)	0.99

4.2. Angiographische und prozedurale Charakteristika

Die Patienten mit einem erhöhten CRP-Wert hatten im Durchschnitt eine kleinere linksventrikuläre Ejektionsfraktion als die Patienten mit normalem CRP-Wert. Sie hatten ebenso häufiger komplexe Läsionen und chronische Verschlüsse (Tabelle 3)

Die Patienten mit erhöhtem CRP hatten vor allem eine niedrigere linksventrikuläre Ejektionsfraktion und häufiger eine Restenose als die Patienten mit normalem CRP-Wert. Sie hatten ebenso hochgradigere Stenosen und einen längeren gestenteten Bereich. Ihnen wurde ebenso häufiger Abciximab verordnet als Patienten mit normalen CRP-Wert (Tabelle 5).

Tabelle 3. Angiographische Charakteristika

	C-reaktives Protein ≤ 5mg/L 501 Patienten	C-reaktives Protein >5 mg/L 651 Patienten	P- Wert
LVEF, n (%)	59.5±13.7	56.8±14.8	0.002
Mehrgefäßerkrankung, n (%)	348 (69)	474 (73)	0.21
Gefäß			0.19
LCA, n (%)	2 (1)	8 (1)	
LAD, n (%)	193 (38)	273 (42)	
RCx, n (%)	138 (27)	154 (24)	
RCA, n (%)	168 (34)	216 (33)	
Komplexe Läsionen (B2/C), n (%)	349 (70)	475 (73)	0.22
Chronischer Verschluss, n (%)	29 (6)	55 (8)	0.09
Restenosen, n (%)	28 (3)	20 (6)	0.03
Mehrgefäß-Intervention, n (%)	196 (39)	269 (41)	0.45
Läsionslänge, mm	13.3±7.1	13.5±7.7	0.55
Gefäßgröße, mm	2.98±0.48	2.95±0.49	0.28
Diameter der Stenose, %	67.6±17.9	64.8±18.3	0.01

Tabelle 4. Prozedurale Charakteristika

	C-reaktives Protein≤ 5mg/L 501 Patienten	C-reaktives Protein>5 mg/L 651 Patienten	P- Wert
Maximaler Ballon Diameter, mm	3.4±0.5	3.4±0.5	0.26
Maximaler Ballon Druck, atm	12.6±2.5	12.5±2.2	0.82
Stent Typ			0.19
MULTI-LINK ^I , %	51	54	
AVE ^{II} , %	24	21	
BX Velocity ^{III} , %	14	17	
BiodivYsio ^{IV} , %	6	5	
JOSTENT ^V , %	3	2	
andere, %	2	1	
Länge des gestenteten Bereich, mm	19.7±9.1	21.8±10.3	<0.001
Diameter der Stenose nach der Intervention, %	3.9±9.6	4.2±11.6	0.60
Abciximab Therapie, %	237 (47)	357 (55)	0.01

Die Daten geben Mittelwerte der Standard-Abweichungen und Anzahl der Patienten(%) an.

I. Guidant Vascular Intervention Group, Santa Clara, CA, USA

II. Medtronic AVE, Santa Rosa, CA, USA

III. Cordis, A Johnson&Johnson Company, Warren, NJ, USA

IV. Biocompatibles Ltd, Farnham, Surrey, UK

V. JOMED AB, Helsingborg, Sweden

4.3. Entlassungsmedikation

Ein hoher Anteil der Patienten erhielt postinterventionel, ASS, β-Blocker und ACE-Hemmer (Siehe Tabelle 6). Statine wurden gleichmäßig in ca. 90% der Fälle verordnet.

Tabelle 5. Entlassungsmedikation

Entlassungsmedikamente	C-reaktives Protein≤ 5mg/L 501 Patienten	C-reaktives Protein>5 mg/L 651 Patienten	P- Wert
Aspirin, n (%)	491 (98)	639 (98)	0.85
β-Blocker, n (%)	477 (95)	627 (96)	0.35
ACE-Hemmer, n (%)	432 (86)	573 (88)	0.37
Statine, n (%)	451 (90)	570 (88)	0.20

Die Daten geben Mittelwerte der Standard-Abweichungen und Anzahl der Patienten(%).

4.4. Klinische Ergebnisse

4.4.1. Frühergebnisse

Während der ersten 30 Tage war die Mortalitätsrate, sowie das Auftreten von Myokardinfarkt unter den Patienten mit erhöhtem CRP-Wert mehr als doppelt so hoch wie bei Patienten mit normalem CRP-Spiegel (Tabelle 7, $P=0.007$). Periprozedural bekamen 13 (4.4%) der 294 Patienten mit erhöhtem CRP und sieben (2.7%) der 264 Patienten mit normalem CRP kein Abciximab. Unter den Patienten, die periprozedural Abciximab verabreicht bekamen, hatten 29 (8.1%) der 357 Patienten mit erhöhtem CRP und acht (3.4%) der 237 Patienten mit normalem CRP-Spiegel ein ungünstiges Ereignis innerhalb der ersten 30 Tage ($P=0.02$). Bei einer größeren Anzahl an Patienten mit erhöhtem CRP wurde notfallmäßig eine Zielgefäßbrevaskularisierung (TVR) während der ersten 30 Tage durchgeführt (12 [1.8%] vs. 2 [0.4%], $P=0.03$).

Tabelle 6. Früh- und Spätergebnisse

	C-reaktives Protein \leq 5mg/L 501 Patienten	C-reaktives Protein $>$ 5 mg/L 651 Patienten	P- Wert
Ereignisse während der ersten 30 Tage:			
Tod/nicht tödlicher MI, n (%)	15 (3.0)	42 (6.5)	0.007
Tod, n (%)	1 (0.2)	3 (0.5)	0.83
Nicht fataler MI, n (%)	14 (2.8)	39 (6.0)	0.01
Q-wave, n (%)	4 (0.8)	8 (1.2)	0.48
Non-Q-wave, n (%)	10 (2.0)	31 (4.8)	0.01
Ereignisse während der 12 Monate:			
Tod/nicht tödlicher MI, n (%)	24 (4.8)	62 (9.5)	0.002
Tod, n (%)	9 (1.8)	19 (2.9)	0.22
Nicht fataler Myokardinfarkt, n (%)	15 (3.0)	43 (6.6)	0.005
Q-wave, n (%)	5 (1.0)	15 (2.3)	0.09
Non-Q-wave, n (%)	10 (2.0)	28 (4.3)	0.03

4.4.2. Spätergebnisse

Während des Follow-up-Jahres starben 19 (2.9) der Patienten mit erhöhtem CRP-Wert und neun (2%) der Patienten mit normalem CRP-Wert (Tabelle 7, $P=0.22$).

Die primären Endpunkte, Tod oder Myokardinfarkt, waren bei Patienten mit hohem CRP-Wert doppelt so häufig wie bei Patienten mit einem normalen CRP (Tabelle 7, $P= 0.002$).

Was die sekundären Endpunkte der Studie anbetrifft, wurde eine TVR bei 103 (16%) Patienten mit höherem CRP-Wert und bei 72 (14%) Patienten mit normalem CRP-Wert durchgeführt (Abbildung 7, $P=0.50$). Die unterschiedlichen Endpunkte, Tod oder Myokardinfarkt, waren bei Patienten mit hohem CRP-Wert doppelt so häufig wie bei Patienten mit einem normalen CRP-Wert (Tabelle 7, $P= 0.002$). von den insgesamt 86 Ereignissen haben sich 48 (56%) innerhalb der ersten zwei Tage nach der Intervention ereignet (Abbildung 6).

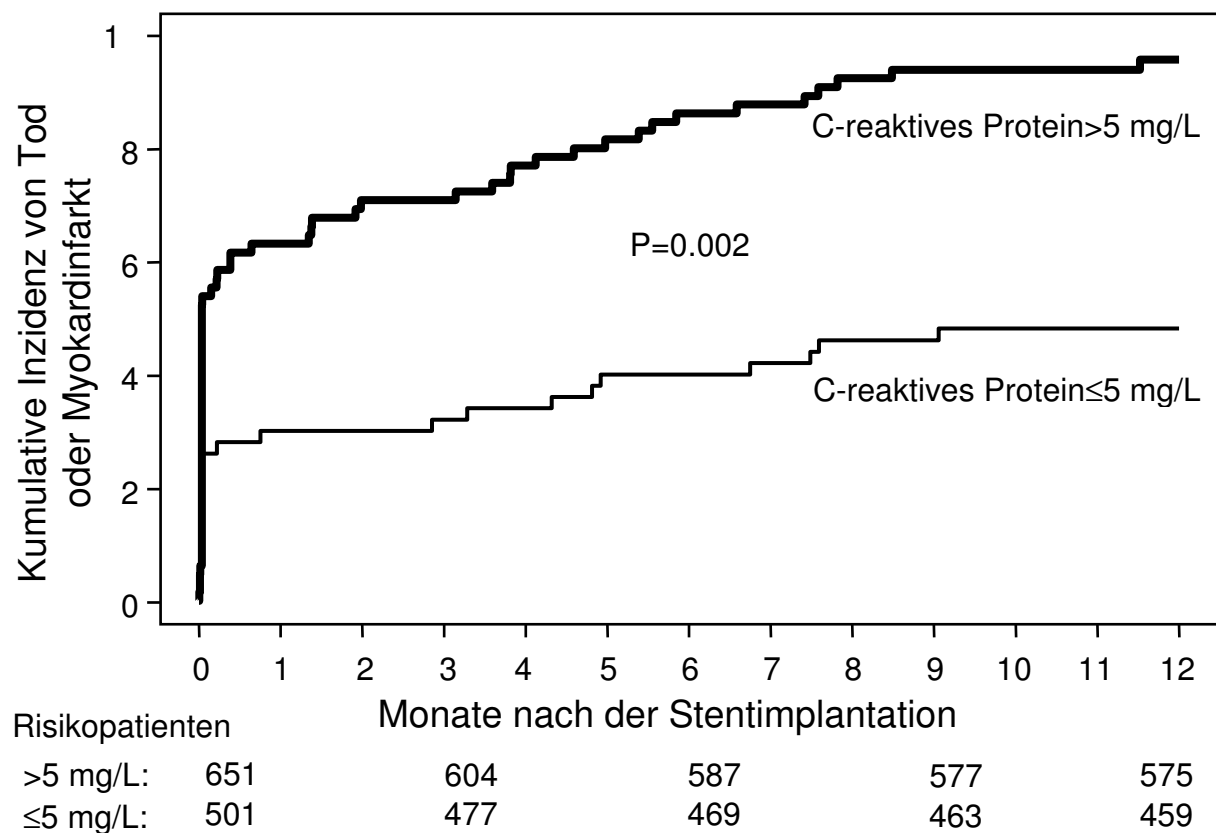


Abbildung 6. Kombinierte Inzidenz von Tod oder Myokardinfarkt.

4.4.3. Angiographische Restenose

1088 der 1152 Patienten hatten keine kardialen Ereignisse während der ersten 30 Tage nach der Intervention und waren folglich für die angiographische 6-Monats-Follow-up geeignet. Von diesen Patienten wurden 465 (77%) der 603 Patienten mit hohem CRP-Wert und 369 (76%) der 485 Patienten mit normalem CRP-Wert einer Reangiographie unterzogen ($P=0.69$). Eine Restenose wurde bei 117 (25%) der 465 Patienten mit erhöhtem CRP und 88 (24%) der 369 Patienten mit normalem CRP-Wert beobachtet ($P=0.66$) (Abbildung 7). Beide Gruppen zeigten eine ähnliche kumulative Verteilung für die Stenose-Diameter beim Follow-up (Abbildung 8).

Insgesamt zeigte sich bei signifikant hohen Frühkomplikationen (Tod und Myokardinfarkt) kein Unterschied in der Restenoserate in den durch ihren CRP-Spiegel differenzierten Patientengruppen.

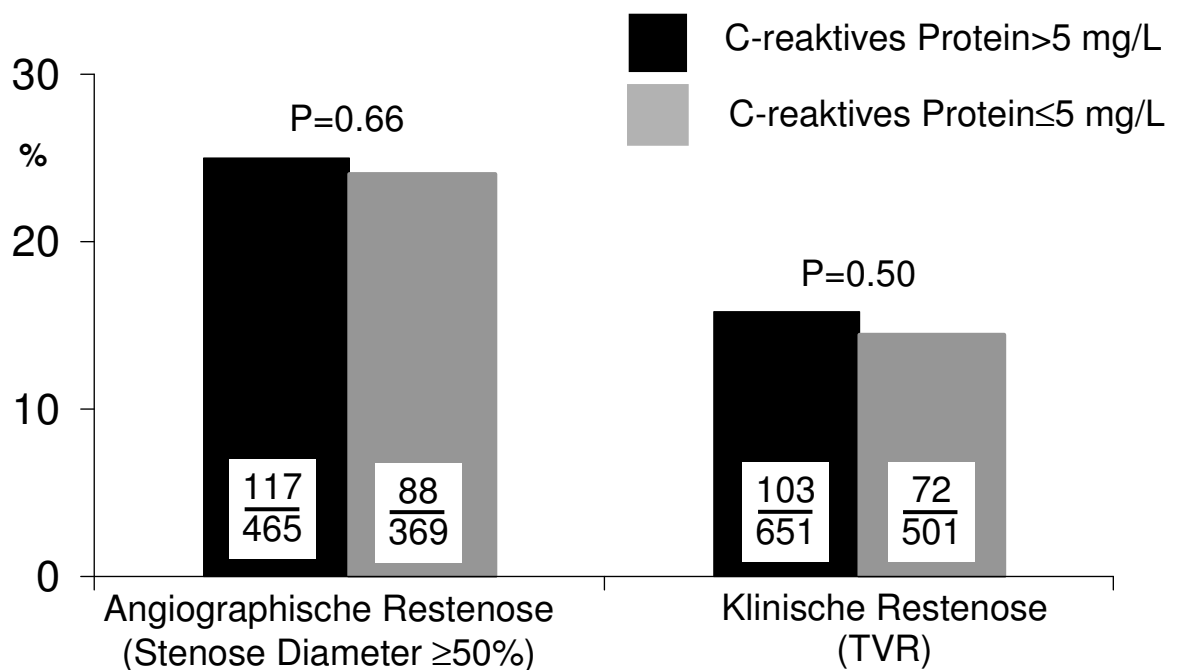


Abbildung 7. Angiographische und klinische Restenose.

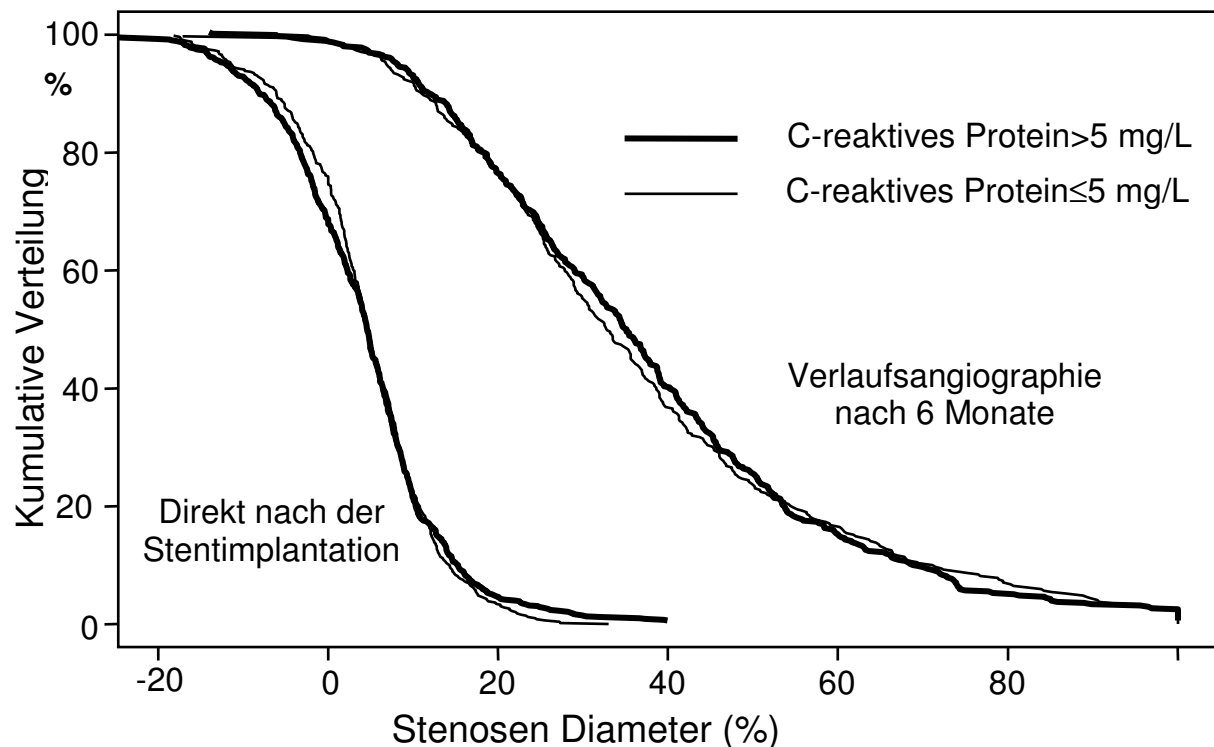


Abbildung 8. Kumulative Kurven der Stenosen-Diameter nach der Prozedur und bei der Verlaufsangiographie mit basalem CRP-Spiegel. Es sei auf das Fehlen von Unterschieden an den zwei Zeitpunkten hingewiesen.

4.4.4. Klinische Ergebnisse und Statin-Therapie

14 (17%) der 81 Patienten mit hohem CRP-Wert und einer (2%) der 50 Patienten mit normalem CRP-Wert, die bei der Entlassung keine Statine verordnet bekamen, starben oder erlitten einen Myokardinfarkt innerhalb eines Jahres nach der Intervention (P= 0.01).

48 (8.4%) der 570 Patienten mit hohem CRP-Wert und 23 (5.1%) der 451 Patienten mit normalem CRP-Wert, die Statine verordnet bekamen, hatten ebenso schlechte Ergebnisse innerhalb des ersten Jahres nach der Intervention (P=0.05).

4.5. Multivariate Analyse

Die Variablen (siehe Tabelle 2, 3 und 5), die in der univariaten Analyse ein $p < 0.1$ aufwiesen, wurden in ein multivariates Cox-Regression-Modell eingesetzt. Der präinterventionelle Serum-CRP-Spiegel zeigte sich als der stärkste Prädiktor. Diese Analyse zeigte, dass das Alter, Rauchen, Durchmesser der Stenose vor der Intervention und Verabreichung von Abciximab ebenso einen Einfluss auf den klinischen Verlauf haben (Tabelle 7, Abbildung 9).

In einem multivariaten Cox-Regressions-Modell konnte ein Zusammenhang zwischen einem erhöhten CRP-Wert vor der Stentimplantation und der Mortalitätsrate oder Infarktrate innerhalb eines Jahres festgestellt werden (Tabelle 7). In einer ähnlichen Analyse, die den CRP-Wert als eine kontinuierliche Variable annahm, ergab jede Zunahme von CRP um 5 mg/L eine Zunahme der Mortalität oder Infarktrate um 1.10 (95% Konfidenz-Intervall: 1.04 bis 1.16).

Tabelle 7. Cox-regressions- Model für die primären Endpunkte (Inklusive der Variablen und ihrer Hazard-Ratio [95% Konfidenz-Intervall])

Variablen	Hazard Ratio [95% Konfidenz Intervall]
C-reaktives Protein > 5mg/L	1.8 [1.1-2.9]
Alter (Für jeden Anstieg um 10 Jahre)	1.2 [1.0-1.6]
Diabetes	1.0 [0.6-1.6]
Aktiver Raucher	1.2 [0.7-2.1]
Cholesterin (Für jeden Anstieg um 50 mg/dL)	1.1 [0.9-1.4]
Vorheriger Myokardinfarkt	0.8 [0.5-1.3]
LVEF (für eine Zunahme um 10%)	1.1 [0.9-1.3]
Chronischer Verschluss	1.3 [0.6-2.9]
Restenose	0.3 [0.1-2.3]
Diameter der Stenose vor der Intervention (Für eine Zunahme um 10%)	1.1 [1.0-1.3]
Länge der implantierten Stents (Für jeden Anstieg um 10 mm)	1.0 [0.8-1.2]
Abciximab	1.5 [1.0-2.4]
Aspirin	1.0 [0.3-4.4]
β-Blocker	0.8 [0.3-2.0]
ACE-Hemmer	1.4 [0.7-3.0]
Statine	0.6 [0.4-1.1]

* LVEF = Linksventrikuläre Ejektionsfraktion

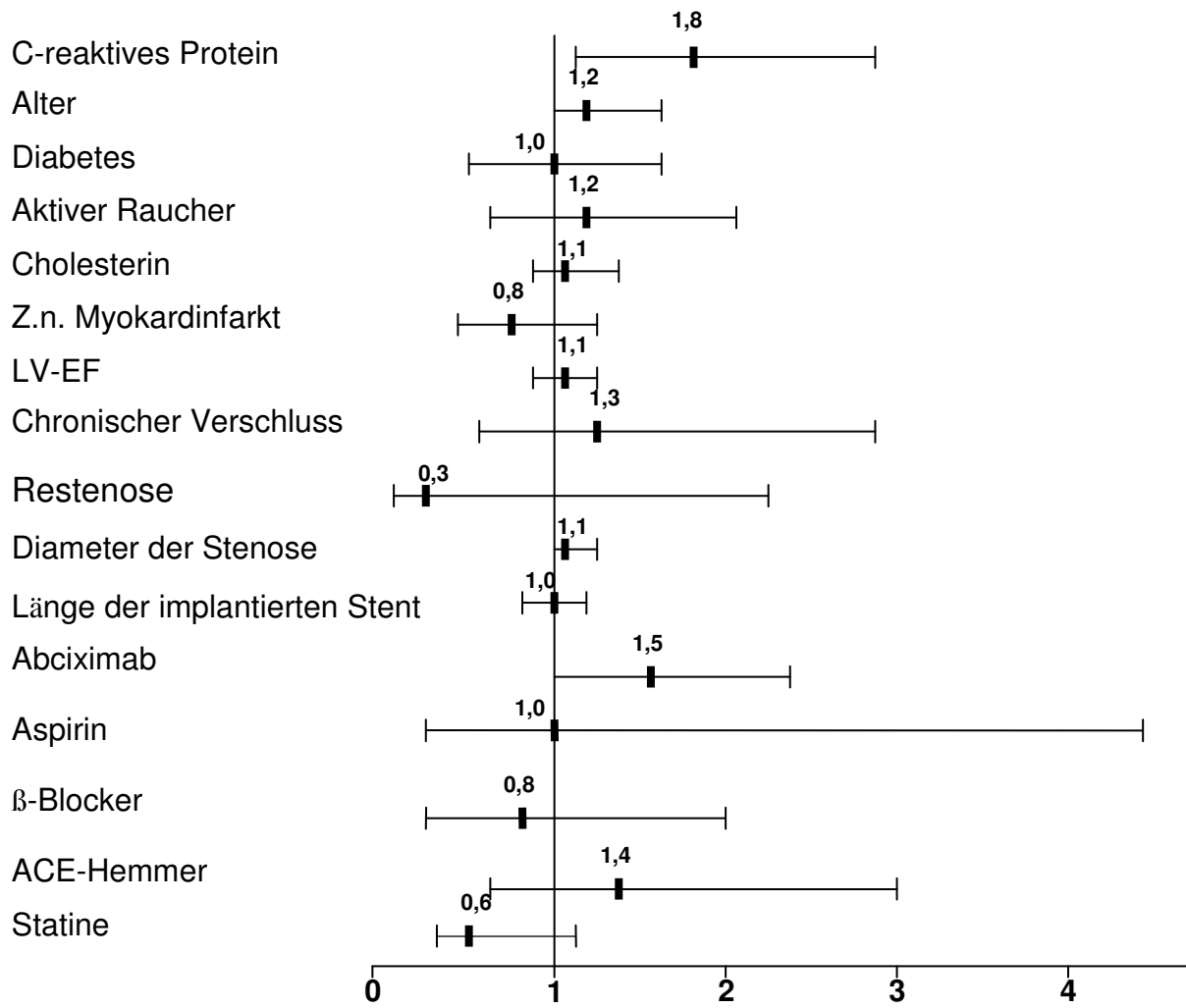


Abbildung 9. Multivariate Analyse

5. Diskussion

In der vorliegenden Studie haben wir den klinischen Verlauf von 1152 Patienten bzgl. ihrer CRP-Spiegel untersucht und haben beobachtet, dass die Patienten mit einem erhöhten CRP bzgl. der primären Endpunkte der Studie eine schlechtere Prognose hatten. Patienten mit stabiler Angina pectoris, die sich einer koronaren Stentimplantation unterzogen hatten, hatten ungünstigere Ergebnisse, wenn ihr CRP-Wert zur Zeit der Intervention über dem Normalwert lag. Das Risiko für Tod oder Myokardinfarkt war in den ersten 30 Tagen nach der Stentimplantation am größten. Da die Mehrheit der ungünstigen Ereignisse während dieser Zeit thrombotische Ursachen hat [Schuhlen et al., 1998], und weil die Wahrscheinlichkeit der Restenose nicht mit dem CRP-Wert zusammenhängt, weisen unsere Ergebnisse darauf hin, dass das schlechtere Ergebnis unter den Patienten mit erhöhtem CRP-Wert eine Folge der größeren thrombotischen Gefahr ist.

Die Patienten mit einem erhöhten CRP waren im Durchschnitt älter und wiesen nicht nur einen höheren Anteil an Hypertonikern, Diabetikern, Rauchern auf, sondern hatten signifikant häufiger eine Vorgeschichte mit Myokardinfarkt und Bypass-Operation. Somit waren diese Patienten im Durchschnitt stärker erkrankt als die Patienten mit einem normalen CRP-Wert.

Die Patienten mit erhöhtem CRP hatten auch im Schnitt eine niedrigere EF, einen deutlich größeren Anteil an Mehrgefäßerkrankungen, an komplexen Läsionen und Mehrgefäß-Interventionen als die Patienten mit normalem CRP. Die vorliegenden Daten bestätigen die bereits erwähnte Aussage, dass diese Patienten eine schlechtere Ausgangssituation und damit ein höheres Risiko hatten, die definierten Studienendpunkte zu erreichen.

De Winter et al untersuchten 501 Patienten mit stabiler koronarer Herzerkrankung, die elektiv einer perkutanen Koronar-Intervention unterzogen wurden. Als Grenzwert setzten sie einen Wert von 3 mg/L fest. Die Patienten mit einem CRP von über 3 mg/L hatten eine höhere Mortalität sowie eine höhere Infarktrate als Patienten mit einem $CRP \leq 3$ mg/L [de Winter et al., 2002]. Diese Ergebnisse stimmen mit unseren Ergebnissen überein und bestätigen, dass ein erhöhtes CRP bei den Patienten mit einer schlechteren Prognose bzgl. späterer kardialer Ereignisse einhergeht.

In unserer Studie hatten die Patienten mit einem CRP > 5 mg/L doppelt so häufig kardiale Ereignisse innerhalb der ersten 30 Tage im Vergleich zu den Patienten mit normalem CRP (6,5 % vs. 3,0 %, P= 0.007). Ebenso verhielt es sich mit der Mortalitätsrate, es starben drei Patienten der Gruppe mit höherem CRP und nur ein Patient aus der Gruppe mit normalem CRP. Dies bekräftigt, dass ein erhöhter CRP-Wert mit einer schlechteren Prognose für kardiale Ereignisse zusammenhängt. Walter et al hatten ähnliche Ergebnisse bei einer vergleichbaren Patientenpopulation festgestellt [Walter et al., 2001b].

In einer anderen Studie haben Mueller et al die Langzeitmortalität bei 1042 konsekutiven Patienten untersucht [Mueller et al., 2002]. Sie haben die Patienten in drei Gruppen unterteilt: CRP < 3mg/L, CRP = 3 – 10 mg/L und CRP ≥ 10 mg/L. Die Patienten in den beiden letzteren Gruppen hatten eine erhöhte Rate an Non Q-Wave Infarkten. Ein ähnliches Ergebnis zeigte unsere Studie, da bei Patienten mit einem CRP über 5 mg/L ein Non-Q-Wave-Infarkt deutlich öfter eintrat als bei Patienten mit einem CRP von unter 5 mg/L.

Obwohl wir eine signifikante Beziehung zwischen dem CRP-Wert (als eine kontinuierliche Variable) und dem Vorkommen von ungünstigen Ereignissen beobachteten, haben wir einen Trennpunkt benutzt (5mg/L), der bei der Schichtung des Risikos von Patienten mit stabiler Angina pectoris, die einer Stentimplantation unterzogen wurden, hilfreich sein wird. In einer neueren Untersuchung stimmte ein Wert von 5mg/l mit der 95. Perzentile für Männer im Alter von 25-34 Jahren überein [Hutchinson et al., 2000]. Dieselbe Studie zeigte, dass dieser Wert (5mg/L) sehr nah bei der 75%-Perzentilen in Deutschland und Großbritannien bei Männern und Frauen, die im selben Alter wie unsere Patienten sind, liegen. Es gibt eine Reihe an Faktoren, die mit der Erhöhung des CRP-Werts assoziiert sind, wie Rauchen, Fettleibigkeit und Insulin-Resistenz. Da dies oftmals bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit der Fall ist, ist es schwerer, generelle Vergleiche innerhalb der Erwachsenen-Bevölkerung zu erstellen [Levinson and Elin, 2002].

In unserer Studie haben wir bei Patienten mit einem erhöhten CRP weniger Restenosen festgestellt als bei Patienten mit einem normalen CRP. Beide Gruppen zeigten eine ähnliche kumulative Kurve für die Stenosendiameter bei der Verlaufsangiographie nach sechs Monaten. Im Gegensatz zu unseren Ergebnissen bezüglich der

Restenose berichteten Walter et al, dass der erhöhte CRP-Wert eine erhöhte Restenoserate mit sich bringt (nach koronarer Stentimplantation bei 276 Patienten mit stabiler sowie instabiler Angina pectoris oder AMI) [Walter et al., 2001b].

Der CRP-Wert assoziiert mit Atherogenese, Atheromentwicklung, Plaqueruptur, und Thrombose [Ridker, 2001]. Das ligandgebundene oder aggregierte humane CRP ist ein potenter Aktivator des Komplement-Systems [Mortensen, 2001].

Aktivierte Komplement-Fragmente erregen und aktivieren die Neutrophilen, Thrombosierung, und die Zell-lyse ebenso wie die Vasokonstriktion in den Koronargefäßen [Lagrand et al., 1999].

Zusätzlich kann CRP die Monozyten zur Expression von Gewebsfaktoren (GF) induzieren, welcher ein potenter Prokoagulant ist. Die CRP-induzierte Monozyten PCA (procoagulant activity) spielt eine wichtige Rolle in der Mikrozirkulation der entzündlichen und nekrotischen Gewebe, sowie im Hinblick auf die Entwicklung von disseminierter intravasaler Koagulation bei septischen Infektionen [Cermak et al., 1993].

CRP trägt auch zur endothelialen Dysfunktion bei und induziert die Expression von Zell-Adhäsions-Molekülen [Fichtlscherer et al., 2000; Pasceri et al., 2000]. Dafür erklären mehrere Mechanismen den Zusammenhang zwischen erhöhtem CRP und ein erhöhtes Thromboserisiko nach koronarer Stentimplantation.

Unterschiede im Spektrum der Patienten und die Methode zur Messung von CRP mögen unter Umständen für die unterschiedlichen Ergebnisse verantwortlich sein. Eine andere Erklärung könnte auch das oft verabreichte Statin sein, welches das Risiko einer Restenose senkt, insbesondere bei Patienten mit hohem CRP-Wert wie sich in unserer Stichprobe zeigt [Walter et al., 2001a].

In unserer Studie hatten Patienten mit einem erhöhten CRP (> 5 mg/L), die nach der Intervention keine Statine verordnet bekamen, eine deutlich höhere Infarktrate (17%) als Patienten mit einem normalen CRP (< 5 mg/L) (2%). Bei Patienten mit einem erhöhten CRP, die nach der Intervention mit Statinen therapiert wurden, war die Infarktrate mit 8,4% signifikant niedriger als bei Patienten ohne Statintherapie. Hingegen lag in der Gruppe der Patienten mit einem niedrigen CRP die Infarktrate bei den Patienten, die mit Statinen therapiert wurden, mit 5.1% höher als bei den Patienten ohne Statintherapie. Wie Ridker et al zeigen konnten, hat eine Therapie mit Statinen auch eine anti-inflammatorische Komponente und führt zu einer Reduktion des CRP-

Wertes [Ridker, 2003]. Außerdem ist eine Reduktion des Auftretens von kardialen Ereignissen zu verzeichnen. Daraus kann man folgern, dass die Patienten mit einem erhöhten CRP-Wert von einer anti-inflammatorischen Therapie mit Statinen profitieren. Ob Cholesterin-Esterase-Hemmer (Statine) zu einer Reduktion des CRPs führen, konnten wir in unserer Studie nicht zeigen, da keine Verlaufsdaten von den Patienten bzgl. ihrer CRP-Werte erhoben wurden.

Walter et al unterteilten diesbezüglich die Patienten in vier Gruppen: Patienten mit einem CRP < 0.6 mg/dl und Patienten mit einem CRP ≥ 0.6 mg/dl - jeweils mit oder ohne Statintherapie [Walter et al., 2001a]. Die Patienten mit erhöhtem CRP ohne eine Therapie mit Statinen hatten das höchste Risiko für erneut auftretende kardiale Ereignisse. Bei den Patienten, die mit Statinen therapiert wurden, gab es ein signifikant reduziertes Risiko für wiederkehrende kardiale Ereignisse unter den Patienten mit erhöhtem CRP-Wert, welche sich genauso bei den Patienten mit einem CRP > 0.6 mg/dl zeigte.

Eine Reduktion des CRP-Wertes mit Statinen wurde auch von Albert et al beschrieben, die eine randomisierte Studie mit Pravastatin vs. Placebo durchführten [Albert et al., 2001]. Es ergab sich eine Abnahme von CRP in der Gruppe, die mit Pravastatin therapiert wurde, aber es wurden keine Veränderungen bei der Placebo-Gruppe festgestellt. Diese Daten belegen, dass Statine eine anti-inflammatorische Wirkung zusätzlich zu ihrer lipidsenkenden Wirkung besitzen.

Unsere Ergebnisse könnten weitreichende therapeutische Folgen haben: Patienten mit stabiler Angina pectoris, die einer Stentimplantation unterzogen werden sollen, werden vermutlich von einer Vorbehandlung mit anti-inflammatorischen Medikamenten, wie Statinen, Aspirin, Clopidogrel, Fibrate, Angiotensin-Converting-Enzyme-Inhibitoren und Beta-Blockern profitieren. Neuere Studien fanden heraus, dass sogar eine vierwöchige Statin-Therapie den CRP-Spiegel, insbesondere bei Patienten mit erhöhtem CRP, senken kann [Ridker, 2003; Riesen et al., 2002; Walter et al., 2001a].

Weil sich die beiden Gruppen bzgl. ihrer Ausgangssituation und ihre Charakteristika stark unterscheiden, musste eine multivariate Analyse durchgeführt werden, die einen unabhängigen Einfluss des CRP-Spiegels auf den klinischen Verlauf zeigt.

Limitierend für unsere Studie ist, dass es sich nicht um eine prospektive Studie handelt. Um genauere Aussagen treffen zu können, wäre eine prospektive, randomisierte Interventionstudie (CRP-Senkung vs. Nicht-Senkung) durchzuführen.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass es sich eine ungünstige Prognose innerhalb der ersten 30 Tage bei Patienten mit stabiler Angina pectoris zeigt, die einer koronaren Stentimplantation unterzogen wurden. Unsere Ergebnisse legen nahe, dass wenn CRP bei diesen Patienten gemessen würde, dies einen Beitrag leisten könnte, um jene Patienten zu identifizieren, die einem erhöhten Risiko bzgl. späterer kardialer Ereignisse unterworfen sind. Diese Patienten würden von einer Vorbehandlungs-Strategie mit dem Ziel, die Inflammation zu hemmen, profitieren.

6. Zusammenfassung

Ziel dieser Studie war es, den prognostischen Wert eines erhöhten CRP-Serum-Spiegels bei Patienten mit stabiler Angina Pectoris, die einer koronaren Stentimplantation unterzogen wurden, zu untersuchen.

Dazu wurden 1152 Patienten mit stabiler Angina Pectoris analysiert, bei denen eine Stentimplantation durchgeführt wurde. Der CRP-Wert vor der Stentimplantation wurde mit einer hochsensitiven Methode gemessen und demnach die Patienten entsprechend in zwei Gruppen unterteilt: Eine Gruppe von 651 Patienten hatten einen erhöhten CRP-Wert (>5 mg/L) und eine Gruppe von 501 Patienten normale CRP-Werte (≤ 5 mg/L). Der primäre Endpunkt war entweder Tod oder Myokardinfarkt innerhalb eines Jahres nach der Intervention. Eine angiographische Restenose wurde eine Stenose $\geq 50\%$ bei der Follow-up bezeichnet.

Während der 1-Jahres-Nachbeobachtung sind 62 (9.5%) der 651 Patienten mit einem erhöhten CRP und 24 (4.8%) der 501 Patienten mit normalem CRP gestorben oder hatten einen Myokardinfarkt ($P=0.002$).

In einer multivariante Analyse stand das erhöhte CRP mit einer um das Doppelte erhöhten Mortalitätsrate oder Myokardinfarktrate nach koronarer Stentimplantation in Zusammenhang (Hazard Ratio= 1.8; 95%-Konfidenz-Intervall: 1.1 bis 2.9). Die Anzahl der Unterschiede der Ereignis-Rate entwickelte sich schon innerhalb der ersten 30 Tage. Auf die Restenose-Rate und TVR hatte der CRP-Spiegel keinen Einfluss.

Erhöhte präprozedurale CRP-Werte assoziieren mit einer schlechten Prognose bei Patienten mit stabiler Angina Pectoris, die einer koronaren Stentimplantation unterzogen wurden. Die Messung von CRP bei diesen Patienten kann uns helfen, jene Patienten zu identifizieren, die von einer Behandlungsstrategie zur Hemmung der Inflammation, profitieren würden.

7. Literaturverzeichnis

- Albert, M. A., Danielson, E., Rifai, N., and Ridker, P. M. (2001). Effect of statin therapy on C-reactive protein levels: The pravastatin inflammation/CRP evaluation (PRINCE): A randomized trial and cohort study. *Journal of the American Medical Association* 286(1), 64-70.
- Armstrong, P. W., and . (1998). Stable ischemic syndromes. Lippincott-Raven, Philadelphia, Pennsylvania.
- Biasucci, L. M. (2001). C-Reactive Protein and secondary prevention of coronary events. *Clinica Chimica Acta* 311(1), 49-52.
- Blake, G. J., and Ridker, P. M. (2001). Novel clinical markers of vascular wall inflammation. *Circulation Research* 89(9), 763-771.
- Blake, G. J., and Ridker, P. M. (2002). Inflammatory bio-markers and cardiovascular risk prediction. *Journal of Internal Medicine* 252(4), 283-294.
- Buffon, A., Liuzzo, G., Biasucci, L. M., Pasqualetti, P., Ramazzotti, V., Rebuffi, A. G., Crea, F., and Maseri, A. (1999). Preprocedural serum levels of C-reactive protein predict early complications and late restenosis after coronary angioplasty*1. *Journal of the American College of Cardiology* 34(5), 1512-1521.
- Cermak, J., Key, N. S., Bach, R. R., Balla, J., Jacob, H. S., and Vercellotti, G. M. (1993). C-reactive protein induces human peripheral blood monocytes to synthesize tissue factor. *Blood* 82(2), 513-520.
- Chamorro, A. (2004). Role of inflammation in Stroke and Atherothrombosis. *Cerebrovascular Disease* 17((suppl 3)), 1-5.
- Chew, D. P., Bhatt, D. L., Robbins, M. A., Penn, M. S., Schneider, J. P., Lauer, M. S., Topol, E. J., and Ellis, S. G. (2001). Incremental prognostic value of elevated

- baseline C-reactive protein among established markers of risk in percutaneous coronary intervention. *Circulation* 104(9), 992-997.
- de Ferranti, S., and Rifai, N. (2002). C-reactive protein and cardiovascular disease: a review of risk prediction and interventions. *Clinica Chimica Acta* 317(1-2), 1-15.
- de Winter, R. J., Heyde, G. S., Koch, K. T., Fischer, J., van Straalen, J. P., Bax, M., Schotborgh, C. E., Mulder, K. J., Sanders, G. T., Piek, J. J., and Tijssen, J. G. P. (2002). The prognostic value of pre-procedural plasma C-reactive protein in patients undergoing elective coronary angioplasty. *European Heart Journal* 23(12), 960-966.
- Ellis, S. G., Vandormael, M. G., Cowley, M. J., and DiSciascio, G., Deligonul, U., Topol, E.J., Bulle, T.M. (1990). Coronary morphologic and clinical determinants of procedural outcome with angioplasty for multivessel coronary disease: Implications for patient selection. *Circulation* 82(4), 1193-1202.
- Ferreiros, E. R., Boissonnet, C. P., Pizarro, R., Merletti, P. F. G., Corrado, G., Cagide, A., and Bazzino, O. O. (1999). Independent Prognostic Value of Elevated C-Reactive Protein in Unstable Angina. *Circulation* 100(19), 1958-1963.
- Fichtlscherer, S., Rosenberger, G., Walter, D. H., Breuer, S., Dimmeler, S., and Zeiher, A. M. (2000). Elevated C-reactive protein levels and impaired endothelial vasoreactivity in patients with coronary artery disease. *Circulation* 102(9), 1000-1006.
- Gonzalez MA, and Selwyn AP (2003). Endothelial Function, Inflammation, and Prognosis in Cardiovascular Disease. *American Journal of Medicine* 115(8A), 99S-106S.
- Haverkate F., Thompson SG, Pyke SD, Gallimore, J. R., and Pepys, M. B. (1997). Production of C-reactive protein and risk of coronary events in stable and un-

- stable angina. European Concerted Action on Thrombosis and Disabilities Angina Pectoris Study Group. *The Lancet* 349, 462-6.
- Hoshida S, Nishino M, Takeda T, Tanouchi J, Yamada Y, and Hori M. (2004). A persistent increase in C-reactive protein is a risk factor for restenosis in patients with stable angina who are not receiving statins. *Atherosclerosis*. 173(2), 285-290.
- Hutchinson, W. L., Koenig, W., Frohlich, M., Sund, M., Lowe, G. D., and Pepys, M. B. (2000). Immunoradiometric assay of circulating C-reactive protein: age-related values in the adult general population. *Clinical Chemistry* 46(7), 934-938.
- Kastrati, A., Schömig A., Elezi, S., Dirschinger, J., Mehilli, J., Schühlen H., and Blasi-
ni, R., Neumann F.J. (1999). Prognostic Value of the modified American Col-
lege of Cardiology/ American Heart Association stenosis morphology classifica-
tion for long term angiographic and clinical outcome after coronary stent place-
ment. *Circulation* 100(12), 1285-90.
- Lagrand, W. K., Visser, C. A., Hermens, W. T., Niessen, H. W. M., Verheugt, F. W.
A., Wolbink, G.-J., and Hack, C. E. (1999). C-reactive protein as a cardiovas-
cular risk factor more than an epiphenomenon? *Circulation* 100(1), 96-102.
- Levinson, S. S., and Elin, R. J. (2002). What is C-reactive protein telling us about
coronary artery disease? *Archives of Internal Medicine* 162(4), 389-392.
- Li, J.-J., and Chen, X.-J. (2003). Simvastatin inhibits interleukin-6 release in human
monocytes stimulated by C-reactive protein and lipopolysaccharide. *Coronary
Artery Disease* 14, 329-34.
- Li, J.-J., and Fang, C.-H. (2004). C-reactive protein is not only an inflammatory
marker but also a direct cause of cardiovascular diseases. *Medical Hypothe-
ses* 62(4), 499-506.

Lind, L. (2003). Circulating markers of inflammation and atherosclerosis. *Atherosclerosis* 169(2), 203-214.

Liuzzo, G., Biasucci, L. M., Gallimore, J. R., Grillo, R. L., Rebuzzi, A. G., Pepys, M. B., and Maseri, A. (1994). The prognostic value of C-reactive protein and serum amyloid a protein in severe unstable angina. *The New England Journal Of Medicine* 331(7), 417-424.

Meier-Ewert H K, Ridker, P. M., and Rafai N (2001). Absence of diurnal variation of C-reactive protein concentrations in healthy human subjects. *Clinical Chemistry* 47, 426-430.

Mendall, M. A., Patel, P., Ballam, L., Strachan, D., and Northfield, T. C. (1996). C reactive protein and its relation to cardiovascular risk factors: a population based cross sectional study. *BMJ (Clinical Research Ed.)* 312(7038), 1061-1065.

Mortensen, R. F. (2001). C-reactive protein, inflammation, and innate immunity. *Immunologic Research* 24(2), 163-176.

Mueller, C., Buettner, H. J., Hodgson, J. M., Marsch, S., Perruchoud, A. P., Roskamm, H., and Neumann, F.-J. (2002). Inflammation and long-term mortality after non-ST elevation acute coronary syndrome treated with a very early invasive strategy in 1042 consecutive patients. *Circulation* 105(12), 1412-1415.

Pasceri, V., Willerson, J. T., and Yeh, E. T. H. (2000). Direct proinflammatory effect of C-reactive protein on human endothelial cells. *Circulation* 102(18), 2165-2168.

Pearson, T. A., Mensah, G. A., Alexander, R. W., Anderson, J. L., Cannon, R. O., III, Criqui, M., Fadl, Y. Y., Fortmann, S. P., Hong, Y., Myers, G. L., Rifai, N., Smith, S. C., Jr, Taubert, K., Tracy, R. P., and Vinicor, F. (2003). Markers of Inflammation and Cardiovascular Disease: Application to Clinical and Public Health Practice: A Statement for Healthcare Professionals From the Centers

- for Disease Control and Prevention and the American Heart Association. *Circulation* 107(3), 499-511.
- Ridker, P. M., Cushman, M., Stampfer, M. J., Tracy, R. P., and Hennekens, C. H. (1997). Inflammation, Aspirin, and the Risk of Cardiovascular Disease in Apparently Healthy Men. *N Engl J Med* 336(14), 973-979.
- Ridker, P. M., Hennekens, C. H., and Buring, J. E. (2000). C-reactive protein and other markers of inflammation in the prediction of cardiovascular disease in women. *N Engl J Med* 342, 836-843.
- Ridker, P. M. (2001). High-sensitivity C-reactive protein: potential adjunct for global risk assessment in the primary prevention of cardiovascular disease. *Circulation* 103(13), 1813-1818.
- Ridker, P. M., Rifai, N., Clearfield, M., Downs, J. R., Weis, S. E., Miles, J. S., Gotto, A. M., Jr., and the Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study Investigators (2001). Measurement of C-Reactive Protein for the Targeting of Statin Therapy in the Primary Prevention of Acute Coronary Events. *N Engl J Med* 344(26), 1959-1965.
- Ridker, P. M. (2002). Inflammatory biomarkers, statins, and the risk of stroke. Cracking a clinical conundrum. *Circulation* 105, 499-511.
- Ridker, P. M., Rifai, N., Rose, L., Buring, J. E., and Cook, N. R. (2002). Comparison of C-Reactive Protein and Low-Density Lipoprotein Cholesterol Levels in the Prediction of First Cardiovascular Events. *N Engl J Med* 347(20), 1557-1565.
- Riesen, W. F., Engler, H., Risch, M., Korte, W., and Nosedá, G. (2002). Short-term effects of atorvastatin on C-reactive protein. *European Heart Journal* 23(10), 794-799.
- Ridker, P. M. (2003). Connecting the role of C-reactive protein and statins in cardiovascular disease. *Clinical Cardiology* 26(4 Suppl 3), III39-44.

- Rohde, L. E. P., Hennekens, C. H., and Ridker, P. M. (1999). Survey of C-reactive protein and cardiovascular risk factors in apparently healthy men. *The American Journal of Cardiology* 84(9), 1018-1022.
- Ross, R. (1999). Atherosclerosis - An inflammatory disease. *New England Journal of Medicine* 340(2), 115-126.
- Rutherford JD, Braunwald E, and Cohn, P. (1988). "Chronic ischemic heart disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine." 3rd ed. ed. W.B.Saunders Company, Pennsylvania.
- Saadeddin A.M., and Habbab M.A. (2003). Percutaneous coronary intervention in the context of systemic inflammation: more injury and worse outcome. *Medical science Monitoring* 9(8), RA 193-197.
- Schomig, A., Neumann, F.-J., Kastrati, A., Schuhlen, H., Blasini, R., Hadamitzky, M., Walter, H., Zitzmann-Roth, E.-M., Richardt, G., Alt, E., Schmitt, C., and Ulm, K. (1996). A randomized comparison of antiplatelet and anticoagulant therapy after the placement of coronary-artery stents. *New England Journal of Medicine* 334(17), 1084-1089.
- Schuhlen, H., Kastrati, A., Dirschinger, J., Hausleiter, J., Elezi, S., Wehinger, A., Pache, J., Hadamitzky, M., and Schomig, A. (1998). Intracoronary stenting and risk for major adverse cardiac events during the first month. *Circulation* 98(2), 104-111.
- Shrive A.K., Cheetham G.M.T., and Myles D.A.A., T. W. G., Volanakis, John E., Pepys, M B, Bloomer A.C., Greenhough T.J. (1996). Three dimensional structure of human C-reactive protein. *Nature Structural Biology* 3(4), 346-354.
- The EPISTENT Investigators (1998). Randomized placebo-controlled and balloon angioplasty-controlled trial to assess safety of coronary stenting with using of platlet glycoprotein-IIb/IIIa blockade. *Lancet*(352), 87-92.

- Tillet WS, and Frances T (1930). Serological reactions in pneumonia with a non-protein somatic fraction of the pneumococcus. *J Exp Med* 52, 561-71.
- Tracy, R. and Bovill, E. (1992). Thrombosis and cardiovascular risk in the elderly. *Archives of Pathology and Laboratory Medicine* 116, 1307-1312.
- Tracy, R. and Bovill, E. (1995). "Hemostasis and the risk of ischemic disease: epidemiologic evidence with emphasis on the elderly in: Califf, R., Mark D, Wagner G. Acute Coronary Care in the Thrombolytic Era." Acute Coronary Care in the Thrombolytic Era (R. Califf, Mark D, Wagner G., Ed.) Mosby-Year Book Inc., St Louis.
- Tracy, R. P. (1998). Inflammation in Cardiovascular Disease : Cart, Horse, or Both? *Circulation* 97(20), 2000-2002.
- Tracy, R. P., Lemaitre, R. N., Psaty, B. M., Ives, D. G., Evans, R. W., Cushman, M., Meilahn, E. N., and Kuller, L. H. (1997). Relationship of C-reactive protein to risk of cardiovascular disease in the elderly: Results from the Cardiovascular Health Study and the Rural Health Promotion Project. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology* 17(6), 1121-1127.
- Virchow, R. (1858). "Die Cellularpathologie in ihrer Begründung auf physiologische und pathologische Gewebelehre."
- Walter, D. H., Fichtlscherer, S., Britten, M. B., Rosin, P., Auch-Schwelk, W., Schachinger, V., and Zeiher, A. M. (2001a). Statin therapy, inflammation and recurrent coronary events in patients following coronary stent implantation. *Journal of the American College of Cardiology* 38(7), 2006-2012.
- Walter, D. H., Fichtlscherer, S., Sellwig, M., Auch-Schwelk, W., Schachinger, V., and Zeiher, A. M. (2001b). Preprocedural C-reactive protein levels and cardiovascular events after coronary stent implantation. *Journal of the American College of Cardiology* 37(3), 839-846.

Wilson PWF, D'Agostino RB, and Levy D (1998). Prediction of coronary heart disease using risk factor Categories. *Circulation* 97, 1837-847.

Yeh, E. T. H., and Willerson, J. T. (2003). Coming of Age of C-Reactive Protein: Using Inflammation Markers in Cardiology. *Circulation* 107(3), 370-371.

8. Danksagung

Zunächst möchte ich mich bei Herrn Prof. Dr. Adnan Kastrati und Frau Privat Dozentin Julinda Mehilli für die freundliche Überlassung dieser Arbeit und die ausgezeichneten Arbeitsmöglichkeiten bedanken.

Besonderen Dank gilt auch Herrn Priv. Doz. Dr. med. Jürgen Pache für seine Hilfsbereitschaft, seine konstruktive Unterstützung und ausgezeichnete Betreuung bei der Erstellung der Arbeit. Neben seiner klinischen Arbeit war er immer ein freundlicher und geduldiger Ansprechpartner für alle meine Fragen.

Bedanken möchte ich mich ebenso bei meinen Eltern und auch meinem Bruder, ohne deren Unterstützung diese Arbeit nicht möglich gewesen wäre.

Mein Dank sei auch an alle Mitarbeiter des Herzkatheters des Klinikums Rechts der Isar gerichtet, die mich während der Durchführung der Arbeit unterstützt haben.

Curriculum Vitae

Kambiz Rahbar

Geboren am 4.8.1975 in Teheran (Iran)

Schulbildung:

1981-1986	Besuch der Grundschule in Teheran
1986-1990	Besuch des Gymnasiums in Teheran
1990-1997	Besuch des Gymnasiums in Bonn (Nicolaus Cusanus Gymnasium) Allgemeine Hochschulreife

Berufsausbildung:

1997-2001	Studium der Medizin an der Ludwig-Maximilian Universität München
2001-2005	Studium der Medizin an der Technischen Universität München
März 2001	Ärztliche Vorprüfung
März 2002	1. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
März 2004	2. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
Mai 2005	3. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
Mai 2005	Approbation als Arzt

Veröffentlichungen:

Pache J., Rahbar K., Mehilli J., Dirschinger J., Hausleiter J., Schühlen H., Bollwein H., Kastrati A., **Stenting of de-Novo Lesions on Unprotected Left Main Coronary Artery: Results of a Five-Year Follow-Up Period**, ACC 2003

Pache J, Bollwein H, Rahbar K, Gawaz M, Seyfath M, **Glukose-Insulin-Kalium verbessert "Myocardial Salvage" bei Diabetikern mit akutem Myokardinfarkt und Reperfusionstherapie**, 70 Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie, Mannheim 2004. Z Kardiol 93: Suppl 3 (2004).

Nekolla S., Souvatzoglou M., Rahbar K., Henke N., Hausleiter J., Bengel F., Schwaiger M., **Integration von Funktion und Morphologie mit der Herz PET/CT Bildgebung: Erste Erfahrungen in Patienten mit chronischer und ischämischer KHK**, Gemeinsame Jahrestagung der Deutschen, Österreichischen und Schweizerischen Gesellschaften für Nuklearmedizin, Basel 2005