

Aus der Medizinischen Klinik und Poliklinik  
Klinik für Nephrologie und Rheumatologie  
der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

Direktor: Universitätsprofessor Dr. med. B. Grabensee

**Hämostaseologische und fibrinolytische Risikofaktoren  
bei Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz und  
koronarer Herzkrankheit**

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin

Der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

vorgelegt von

Regina Gehrman

2000

Als Inauguraldissertation gedruckt mit  
Genehmigung der Medizinischen Fakultät der  
Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

gez.: Univ.-Prof. Dr. med. Dieter Häussinger  
Dekan

Referentin: Priv.-Doz. Dr. Ivens

Koreferent: Priv.-Doz. Dr. Schoebel

Elektronische Fassung im Katalog der Universitäts- und Landesbibliothek  
der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf:

<http://www.ulb.uni-duesseldorf.de/diss/med/2001/gehrmann.html>

Meinen Eltern

---

## INHALT

|  |    |
|--|----|
| Inhalt .....   | 4  |
| 1 Einleitung .....   | 7  |
| 2 Patienten, Material und Methoden.....  | 13 |
| 2.1 Untersuchungskollektiv (Gruppe 1): Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz ..... | 13 |
| 2.2 Vergleichskollektiv (Gruppe 2): Nierengesunde Kontrollen.....                        | 14 |
| 2.3 Studiendesign .....  | 15 |
| 2.4 Definition des konventionellen kardiologischen Risikoprofils .....                   | 15 |
| 2.4.1 Hypercholesterinämie .....   | 15 |
| 2.4.2 Hypertriglyceridämie .....   | 16 |
| 2.4.3 Hyperlipidämie .....   | 16 |
| 2.4.4 Diabetes mellitus.....   | 16 |
| 2.4.5 Arterielle Hypertonie.....   | 16 |
| 2.4.6 Nikotinkonsum.....   | 17 |
| 2.5 Erhebung des Herzkranzgefäßstatus .....  | 17 |
| 2.5.1 Koronarangiographie .....  | 17 |
| 2.5.2 Bewertung des Schweregrades der koronaren Herzerkrankung.....                      | 17 |
| 2.6 Labordiagnostik.....   | 18 |
| 2.6.1 Hämostaseologie .....  | 20 |
| 2.6.1.1 Prothrombinfragmente 1 und 2.....  | 20 |
| 2.6.1.2 Fibrinogen .....   | 20 |
| 2.6.2 Parameter der endogenen Fibrinolyse .....  | 21 |
| 2.6.2.1 Tissue-Plasminogen-Aktivator (t-PA) .....  | 21 |
| 2.6.2.2 Plasminogen-Aktivator-Inhibitor (PAI) .....                                      | 22 |
| 2.6.2.3 Plasmin- $\alpha_2$ -Antiplasmin-Komplex (PAP).....                              | 22 |
| 2.6.3 Rheologische Parameter.....  | 23 |
| 2.6.3.1 Plasmaviskosität.....  | 23 |
| 2.6.3.2 Erythrocytenaggregation .....  | 23 |
| 2.6.3.3 Hämatokrit.....  | 24 |

---

|   |    |
|---|----|
| 2.6.4 Lipidparameter.....                                       | 24 |
| 2.6.4.1 Cholesterin.....  | 24 |
| 2.6.4.2 HDL-Cholesterin.....                                    | 25 |
| 2.6.4.3 LDL-Cholesterin.....                                    | 25 |
| 2.6.4.4 Triglyceride.....                                       | 25 |
| 2.6.4.5 Lipoprotein(a) (Lp(a)).....                             | 26 |
| 2.6.5 Sonstige Parameter.....                                   | 27 |
| 2.6.5.1 HbA <sub>1c</sub> .....                                 | 27 |
| 2.6.5.2 CRP.....  | 27 |
| 2.6.5.3 Parathormon.....  | 28 |
| 2.6.5.4 Gesamteiweiß.....                                       | 28 |
| 2.6.5.5 Hämoglobin.....   | 29 |
| 2.7 Body-Mass-Index.....  | 29 |
| 2.8 Statistische Verfahren.....                                 | 29 |
| 3 Ergebnisse.....   | 32 |
| 3.1 Patienten.....  | 32 |
| 3.2 Charakterisierung des Untersuchungskollektivs.....          | 33 |
| 3.3 Anamnestisch ermittelte konventionelle Risikofaktoren.....  | 34 |
| 3.4 Laborchemisch ermittelte konventionelle Risikofaktoren..... | 36 |
| 3.4.1 Lipidparameter.....                                       | 36 |
| 3.4.2 Andere laborchemisch ermittelte Risikofaktoren.....       | 37 |
| 3.5 Hämostaseologische Parameter.....                           | 38 |
| 3.6 Parameter der endogenen Fibrinolyse.....                    | 40 |
| 3.7 Rheologische Parameter.....                                 | 43 |
| 3.8 Multivariatanalyse.....                                     | 44 |
| 3.9 Korrelationsrechnung.....                                   | 45 |
| 4 Diskussion.....   | 47 |
| 4.1 Grundlagen.....   | 47 |
| 4.2 Konventionelle Risikofaktoren.....                          | 48 |
| 4.3 Hämostaseologisch-Fibrinolytische-Aktivität.....            | 51 |
| 4.4 Korrelationen.....  | 55 |
| 4.5 Ausblick.....   | 56 |
| 5 Zusammenfassung und Schlußfolgerungen.....                    | 59 |

---

|   |    |
|---|----|
| 6 Anhang.....                               | 61 |
| 6.1 Literatur.....                          | 61 |
| 6.2 Tabellen und Abbildungsverzeichnis..... | 71 |
| 6.3 Abkürzungsverzeichnis.....              | 72 |
| 6.4 Lebenslauf .....                        | 73 |

---

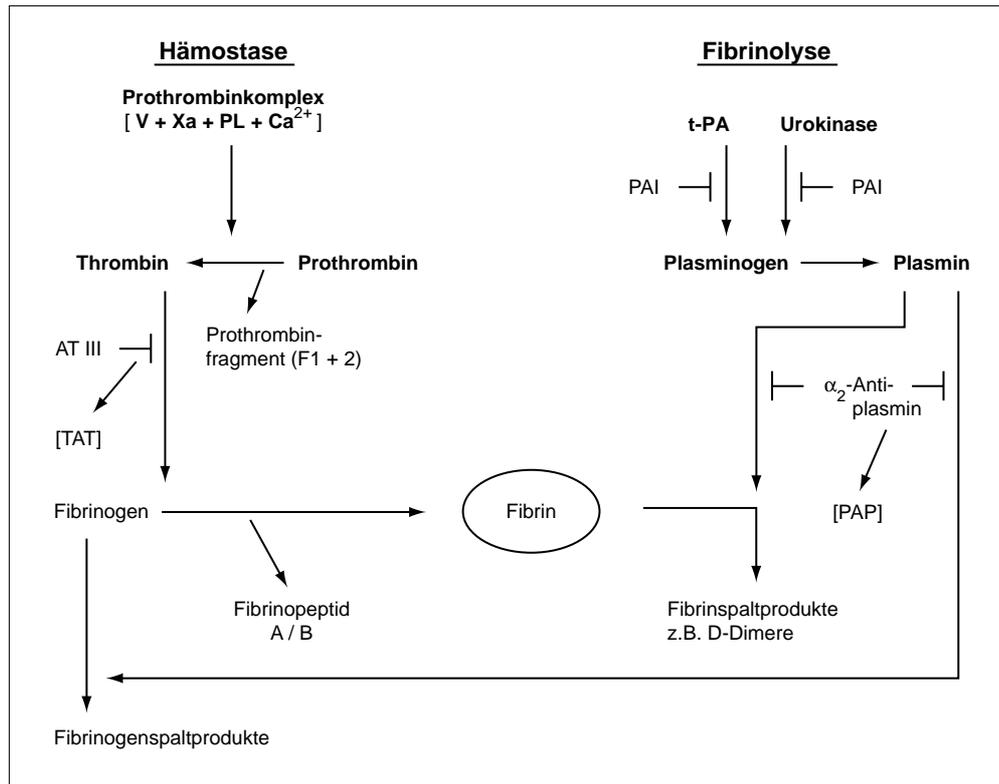
## 1 EINLEITUNG

Verbesserungen im Bereich des Dialyseverfahrens und die erfolgreiche Behandlung der Begleitanämie mit Hilfe der Erythropoetintherapie ließen die Lebenserwartung der chronisch niereninsuffizienten Patienten im Laufe der letzten Jahre steigen. Waren noch zu Beginn der Dialyse Einführung technische Probleme, Sepsisgefahr und Herzversagen durch Überwässerung die bedeutendsten lebenslimitierenden Faktoren, so ist mittlerweile unbestritten, daß atherosklerotisch bedingte kardiovaskuläre Komplikationen die Todesursachenstatistik der terminal niereninsuffizienten Patienten anführen (Raine et al. 1992, Brown et al. 1994, Herzog et al. 1998). Daraus ergibt sich fast zwangsläufig die Frage nach den dafür verantwortlichen Ursachen.

In einer Vielzahl von Studien konnte gezeigt werden, daß im Kollektiv der terminal niereninsuffizienten Patienten eine Kumulation von etablierten atherogenen Risikofaktoren nachweisbar ist (Degoulet et al. 1982, King et al. 1992, Jungers et al. 1997). So ist bei der Mehrzahl dieser Patienten eine arterielle Hypertonie (Herrara-Acosta 1982) und eine Hyperlipidämie, im Sinne einer Hypertriglyceridämie mit nur unwesentlich erhöhten Gesamt- und LDL-Cholesterin-Werten, aber erniedrigten HDL-Cholesterin-Werten sowie einem erhöhten Lp(a), vorhanden (Cramp 1982, Hahn et al. 1983, Appel 1991). Des weiteren bleibt zu berücksichtigen, daß sich unter diesen Patienten mehr Diabetiker finden (etwa 20 bis 25% der terminal niereninsuffizienten Patienten leiden an einer diabetischen Nephropathie) als in einem repräsentativen Querschnitt der übrigen Bevölkerung (Deckert 1994, Zimmermann et al. 1997). Damit seien nur drei Faktoren genannt, die bereits jeder für sich nachweislich mit einem erhöhten Atheroskleroserisiko korreliert sind und die in der Gruppe der terminal niereninsuffizienten Patienten häufig gepaart miteinander auftreten. Offen bleibt dabei weiterhin, ob die Übersterblichkeit der terminal niereninsuffizienten Patienten allein

aufgrund der ungünstigen Konstellation bereits etablierter atherogener Risikofaktoren bedingt ist oder ob nicht andere, bis jetzt noch unzureichend untersuchte Faktoren einen Einfluß auf Atheroskleroseentstehung und -progredienz ausüben.

Das Ziel der hier vorgelegten klinischen Studie soll die Beurteilung des Einflusses der hämostaseologischen Risikofaktoren auf die Koronarsklerose sein, deren Bedeutung für das Auftreten akuter Koronarsyndrome (im Sinne eines Myokardinfarktes und instabiler Angina-pectoris-Episoden) als erwiesen gelten (Hamsten et al. 1984, Merlini et al. 1994, Thompson et al. 1995). Welche Bedeutung den hämostaseologischen Faktoren in Bezug auf Entstehung und Progression der koronaren Herzkrankheit dabei zukommt, ist immer noch weitgehend ungeklärt (Willich 1992, Hamsten 1993, Hamsten 1995). Als erwiesen gilt, daß Patienten mit angiographisch gesicherter koronarer Herzkrankheit (KHK) und wiederholten Angina-pectoris-Episoden erhöhte Konzentrationen gerinnungsphysiologisch aktiver Plasmaproteine aufweisen (Olofsson et al. 1989, Merlini et al. 1994, Hoffmeister et al. 1995). Zur Verdeutlichung des Zusammenspiels dieser einzelnen Faktoren soll der folgende Exkurs beitragen. Abbildung 1 veranschaulicht dabei die Funktion und Interaktion der plasmatischen Gerinnungsfaktoren und -inhibitoren im Rahmen des Gerinnungsprozesses zusammen mit dem Megakariozyten-, Thrombozyten- und Gefäßsystem.



**Abbildung 1:** Interaktionen von Hämostase und Fibrinolyse. PL = Plättchen-Phospholipid, TAT = Thrombin-Antithrombin III-Komplex, AT III = Antithrombin III, PAI = Plasminogen-Aktivator-Inhibitor, t-PA = tissue-Plasminogen-Aktivator, PAP = Plasmin- $\alpha_2$ -Antiplasminkomplex,  $\longrightarrow$  = aktiviert bzw. resultiert,  $\dashv$  = blockiert; (modifiziert aus [Schoebel et al. 1997])

Der Gewebe-Plasminogen-Aktivator (t-PA) ist eine wichtige aus dem Endothel stammende Serin-Protease, die Plasminogen zu Plasmin aktiviert und damit fibrinolytische bzw. antithrombotische Eigenschaften besitzt. Der wichtigste Inhibitor von t-PA und u-PA ist der Plasminogen-Aktivator-Inhibitor (PAI), dem eine regulierende Funktion bei der Aktivierung des Fibrinolyse-Systems zukommt. Proteolytisch wirksames Plasmin spaltet Fibrin und Fibrinogen. Der direkte Nachweis der Plasminbildung ist möglich durch die Bestimmung des Plasmin- $\alpha_2$ -Antiplasminkomplexes (PAP). Ein hoher Plasmin- $\alpha_2$ -Antiplasminspiegel lässt auf eine hohe Plasminbildung rückschließen und ist damit ein Indikator für eine hohe fibrinolytische Aktivität. Neben den Plasmaproteinen der Fibrinolyse lassen auch die Konzentrationen der prokoagulatorisch wirksamen Gerinnungsfaktoren eine Interpretation der Gerinnungssituation zu. So kann die Hämostaseaktivierung auf der Ebene der Thrombingeneration durch Messung der dabei

entstehenden Prothrombinfragmente 1 und 2 (F 1 + 2) erfaßt werden. Die Bedeutung des Fibrinogens als Risikofaktor für Entstehung und Progression der koronaren Herzkrankheit ist in vielen Studien bereits verifiziert worden (Wilhelmsen et al. 1984, Meade et al. 1986, Kannel et al. 1990, Ernst et al. 1993, Montalescot et al. 1998), und sein Risikopotential wird in etwa mit dem des Cholesterins gleichgesetzt (Meade et al. 1986). Fibrinogen wirkt auf mehrfache Weise thrombosebegünstigend. So verschlechtern erhöhte Fibrinogen-Konzentrationen durch Zunahme der Blutviskosität die Fließeigenschaften des Blutes (Rheologie) und damit auch den koronaren Blutfluß im Sinne einer Strömungsverlangsamung (Leschke et al. 1988). Weiterhin konnte dem Fibrinogen eine thrombozytenaggregationsfördernde Wirkung nachgewiesen werden (Meade et al. 1985). Sowohl die Strömungsverlangsamung als auch die Förderung der Thrombozytenaggregation können in der Folge subklinische Koronarthrombosen bedingen, die ihrerseits wiederum zur Inkorporation von Fibrinogen bzw. Fibrin in die Gefäßwand beitragen und damit die arteriosklerotische Plaquebildung fördern. Daneben ist aber auch eine konzentrationsabhängige Permeation von Fibrinogen beschrieben (Smith et al. 1976).

Die Einordnung der Bedeutung dieser bei koronar herzkranken Patienten nachweisbaren hämostaseologischen Veränderungen (Hoffmeister et al. 1999) fällt aus mehreren Gründen schwer. Eine zentrale Frage, die dabei immer wieder diskutiert wird, ist die nach der Ursache und der Wirkung. Bedingt die vorhandene Koronarsklerose die Verschiebung des Gerinnungsprofils, oder ist nicht eher das Ungleichgewicht der Hämostase verantwortlich für die Entstehung der Koronarsklerose? Auch erschwert die hohe interindividuelle Variabilität der einzelnen gerinnungsphysiologischen Faktoren eine sichere Bewertung ihres Einflusses auf den Krankheitsverlauf. Darüber hinaus bleibt zu berücksichtigen, daß es sich bei einzelnen Gerinnungsfaktoren auch um Faktoren einer Akut-Phase-Reaktion handelt (Fibrinogen und PAI), die bei (latenten) inflammatorischen Zuständen, wie zum Beispiel im Rahmen einer Plaqueruptur, nachweisbar sind und thrombogen wirksam werden können.

Bei der Betrachtung des gerinnungsphysiologischen Profils terminal niereninsuffizienter Patienten fallen gegenüber nierengesunden Patienten deutliche Unterschiede auf. Als ein klinisches, rein deskriptives Phänomen stehen sich bei

diesen Patienten spontane Blutungsereignisse und thrombembolische Episoden scheinbar widersprüchlich gegenüber (Lindner et al. 1974, Gordge et al. 1988, Mezzano et al. 1996). Objektiv nachweisbar ist, daß sich die rheologischen Eigenschaften des Blutes durch die renale Anämie und den dadurch bedingten erniedrigten Hämatokritwert von denen der nierengesunden Patienten unterscheidet (McMohan et al. 1992). Die durch die Urämie bedingte Anhäufung von Stoffwechselprodukten interagiert mit den Plasmabestandteilen und hat auch Auswirkungen auf die Gerinnung (Di Minno et al. 1985, Siatkovskii et al. 1989, Komarnicki et al. 1990). In vorausgegangenen Studien konnte eine Störung der Thrombozytenaggregationsfähigkeit bei dialysepflichtigen Patienten nachgewiesen werden (Gordge et al. 1988, Remuzzi et al. 1982). Auch konnte eine verminderte fibrinolytische Aktivität bei Patienten mit Diabetes mellitus nachgewiesen werden, was bei der Größe des Anteils der Patienten mit Diabetes mellitus im Kollektiv der terminal niereninsuffizienten Patienten berücksichtigt werden muß (ECAT Angina pectoris study group 1993).

Das Ziel dieser klinischen Studie war es zu untersuchen, wie sich die Gerinnungssituation zwischen terminal niereninsuffizienten Patienten mit einer angiographisch gesicherten koronaren Herzkrankheit und nierengesunden Patienten mit einer angiographisch gesicherten koronaren Herzkrankheit unterscheidet. Es sollte dabei untersucht werden, ob sich in der Gruppe der terminal niereninsuffizienten Patienten eine Verschiebung des hämostaseologischen Gleichgewichtes in Richtung Hämostase nachweisen läßt. Dies wäre mit einer erhöhten Koagulationsneigung (erhöhte Fibrinogen- und F 1 + 2-Konzentrationen) sowie einer herabgesetzten fibrinolytischen Aktivität (erhöhte PAI-Konzentrationen, erniedrigte t-PA-Konzentrationen und erniedrigte PAP-Konzentrationen) verbunden und würde somit dazu beitragen, die Schwere der koronaren Herzerkrankung bei diesen Patienten zu erklären. Zudem könnte eine solche Imbalance des Gerinnungssystems dazu beitragen, die rasche Progression der koronaren Herzerkrankung in diesem Patientenkollektiv zu verstehen. Die Bestimmung des Akut-Phase-Proteins CRP erfolgte in diesem Zusammenhang mit der Absicht, eine möglicherweise inflammatorisch bedingte Veränderung des Gerinnungsprofils zu erkennen. Darüber hinaus sollte eine Beurteilung des konventionellen Risikopro-

filis mit den bereits etablierten Risikofaktoren für eine koronare Herzkrankheit zwischen nierengesunden und terminal niereninsuffizienten Patienten erfolgen.

---

## 2 PATIENTEN, MATERIAL UND METHODEN

### 2.1 UNTERSUCHUNGSKOLLEKTIV (GRUPPE 1): PATIENTEN MIT TERMINALER NIERENINSUFFIZIENZ

Im Rahmen dieser prospektiven Studie wurden 30 terminal niereninsuffiziente Männer im Alter zwischen 41 und 81 Jahren untersucht, die sich im Zeitraum zwischen April 1997 und Juli 1998 in der medizinischen Klinik der HHU-Düsseldorf (Klinik für Nephrologie und Rheumatologie) befanden. Voraussetzung zur Aufnahme in die Studie war eine mündliche Einverständniserklärung der Patienten. Bei allen Patienten bestand eine terminale Niereninsuffizienz, die mit einer seit mindestens 3 Monaten bestehenden Dialysepflichtigkeit verbunden war. Die Art des Dialyseverfahrens (Hämodialyse (n = 25) oder Peritonealdialyse (n = 5)) blieb dabei unberücksichtigt. Voraussetzung für die Aufnahme in die Studie war eine bei den Patienten elektiv durchgeführte Koronarangiographie, um so das Vorliegen der koronaren Herzerkrankung (KHK) morphologisch zu sichern. Die Indikationen für die Durchführung der Koronarangiographie verteilten sich wie folgt: Bei n = 14 Patienten erfolgte die Koronarangiographie im Rahmen einer Routinekontrolle (bei Zustand nach Myokardinfarkt, vorausgegangener Koronarangiographie mit pathologischem Befund oder Zustand nach PTCA), bei n = 1 Patient wies ein anderes Untersuchungsverfahren (Ergometrie, Myokardszintigraphie, Streßechokardiographie) einen Verdachtsmoment für das Vorliegen einer KHK auf, bei n = 3 Patienten lag eine Beschwerdezunahme in Form von Angina pectoris bei bekannter KHK vor, bei n = 2 Patienten fanden sich Beschwerden im Sinne einer Angina-pectoris-Symptomatik, bei denen bislang keine KHK bekannt war, bei n = 4 Patienten mit bekannter KHK erfolgte die Koronarangiographie vor Nierentransplantation, und bei n = 6 Patienten, bei denen eine KHK bislang nicht diagnostiziert wurde, erfolgte die Koronarangiographie im Rahmen der Vorbereitungen für eine Nierentransplantation. Ausgeschlossen wurden Patienten mit einem akuten Myokardinfarkt innerhalb der

letzten 2 Monate. Ebenso führte eine maligne Grunderkrankung sowie das Vorliegen einer chronisch entzündlichen Erkrankung zum Ausschluß. Zur Kontrolle des Einflusses von Medikamenten auf die hämostaseologischen Meßergebnisse blieben Patienten unberücksichtigt, die zum Zeitpunkt der Untersuchung Heparin in therapeutischer Dosierung (aPTT > 60 sec.) erhielten. Eine Behandlung mit Thrombozytenaggregationshemmern konnte aus therapeutischen Gründen nicht grundsätzlich ausgeschlossen werden. In diesem Sinne wurden zum Zeitpunkt der Untersuchung n = 19 Patienten mit Acetylsalicylsäure in einer Dosierung von 100 mg pro Tag behandelt.

## 2.2 VERGLEICHSKOLLEKTIV (GRUPPE 2): NIERENGESUNDE KONTROLLEN

Das Vergleichskollektiv bestand aus 60 nierengesunden Männern im Alter zwischen 46 und 68 Jahren, die sich im Zeitraum von Februar 1995 bis Oktober 1995 einer elektiven Koronarangiographie an der HHU Düsseldorf unterzogen (Klinik für Kardiologie, Pneumologie und Angiologie). Auch im Vergleichskollektiv war die mündliche Einverständniserklärung der Patienten Voraussetzung zur Aufnahme in die Studie. Die Indikationen für die Koronarangiographie verteilten sich dabei wie folgt: Bei n = 37 Patienten erfolgte die Koronarangiographie im Rahmen einer Routinekontrolle (bei Zustand nach Myokardinfarkt, vorausgegangener Koronarangiographie mit pathologischem Befund oder Zustand nach PTCA), bei n = 7 Patienten wies ein anderes Untersuchungsverfahren (Ergometrie, Myokardszintigraphie, Streßchokardiographie) einen Verdachtsmoment für das Vorliegen einer KHK auf, bei n = 15 Patienten lag eine Beschwerdezunahme in Form von Angina pectoris bei bekannter KHK vor, und bei n = 1 Patient fanden sich Beschwerden im Sinne einer Angina-pectoris-Symptomatik, bei dem bislang keine KHK bekannt war. Voraussetzung zum Einschluß in die Studie war ein Creatinin Serumwert von < 1,1 mg/dl, bei dem eine intakte Nierenfunktion unterstellt wurde. Auch in dieser Gruppe führte das Vorhandensein maligner Grunderkrankungen und chronisch entzündlicher Erkrankungen zum Studienausschluß. Der Einfluß von Medikamenten insbesondere auf die hämo-

staseologischen Parameter wurde analog zur Untersuchungsgruppe berücksichtigt. Eine Behandlung mit Thrombozytenaggregationshemmern erfolgte bei n = 55 der Patienten zum Zeitpunkt der Untersuchung.

### 2.3 STUDIENDESIGN

Das Konzept der Studie sah vor, daß den 30 terminal niereninsuffizienten Männern mit bestehender koronarangiographisch gesicherter KHK 60 nierengesunde männliche Patienten mit ebenfalls koronarangiographisch gesicherter KHK zugeordnet werden sollten. Dieses Matching erfolgte entsprechend der Anzahl der betroffenen Herzkranzgefäße im Sinne einer 1-, 2- oder 3-Gefäß-Erkrankung. Des weiteren sollte bei der Zuordnung der Patienten berücksichtigt werden, daß der prozentuale Anteil von Patienten mit Diabetes mellitus in beiden Kollektiven gleich groß war und sich das Alter der Patienten nicht signifikant voneinander unterschied.

### 2.4 DEFINITION DES KONVENTIONELLEN KARDIOLOGISCHEN RISIKOPROFILS

In Anlehnung an etablierte Untersuchungen der letzten Jahre wurden die Normalwerte bzw. die mit einem Risiko behafteten Werte wie folgt definiert:

#### 2.4.1 HYPERCHOLESTERINÄMIE

Von einer Hypercholesterinämie wurde ausgegangen, wenn der im Rahmen der Untersuchung gemessene Gesamtcholesterinwert 200 mg/dl überschritten hatte (gemäß den Richtlinien der Study Group European Atherosclerosis So-

ciety 1988) bzw. bei zum Zeitpunkt der Untersuchung bestehender lipidsenkender Medikation.

#### 2.4.2 HYPERTRIGLYCERIDÄMIE

Analog zur Definition der Hypercholesterinämie wurde von einer Hypertriglyceridämie ausgegangen bei gemessenen Triglycerid-Konzentration  $> 200 \text{ mg/dl}$  (National Cholesterol Education Program Expert Panel 1988, Cremer et al. 1990).

#### 2.4.3 HYPERLIPIDÄMIE

Eine Hyperlipidämie wurde demgemäß unterstellt, wenn entweder eine Hypercholesterinämie oder /und eine Hypertriglyceridämie entsprechend der o.g. Definitionen vorlagen.

#### 2.4.4 DIABETES MELLITUS

Bei positiven anamnestischen Angaben und /oder antidiabetischer Therapie wurde der Patient dem Kollektiv der Diabetiker zugeordnet.

#### 2.4.5 ARTERIELLE HYPERTONIE

Bei einem Ruheblutdruck von  $> 140 \text{ mmHg}$  systolisch bzw.  $> 90 \text{ mmHg}$  diastolisch wurde von einer arteriellen Hypertonie ausgegangen (entsprechend den WHO Kriterien). Auch entsprechende anamnestische Angaben und /oder eine antihypertensive Medikation führten zur Zuordnung zum Kollektiv der Patienten mit Hypertonie.

#### 2.4.6 NIKOTINKONSUM

Bei der Beurteilung der Rauchgewohnheiten im Sinne eines Nikotin- bzw. Ex-Nikotinkonsums stützt sich diese Untersuchung ausschließlich auf anamnestische Angaben.

#### 2.5 ERHEBUNG DES HERZKRANZGEFÄßSTATUS

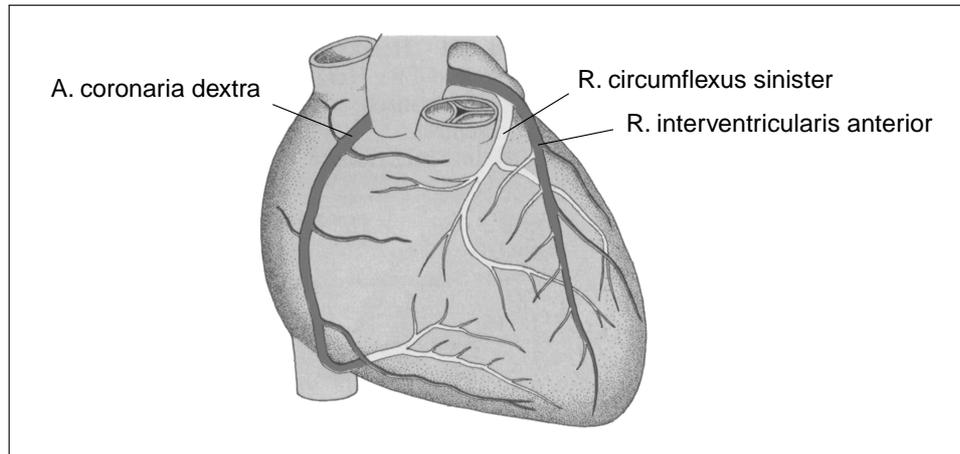
##### 2.5.1 KORONARANGIOGRAPHIE

Voraussetzung für die Studienteilnahme war, daß sich alle Patienten einer elektiven Koronarangiographie mit Darstellung der Herzkranzgefäße unterzogen. Dementsprechend wurde eine Darstellung der Herzkranzgefäße in verschiedenen Standardprojektionen durchgeführt. Es wurden mindestens 6 cineangiographische Projektionen der linken Herzkranzarterie (linksanteriorer Schrägdurchmesser: 90° und 60°, rechtsanteriorer Schrägdurchmesser 30° und 60°, die letzte Projektion noch zusätzlich in kranialer bzw. kaudaler Anwinkelung um 15°) und 4 Projektionen der rechten Herzkranzarterie (linksanteriorer Schrägdurchmesser: 90° und 60°, rechtsanteriorer Schrägdurchmesser 30° und 60°) aufgezeichnet.

##### 2.5.2 BEWERTUNG DES SCHWEREGRADES DER KORONAREN HERZERKRANKUNG

Eine koronare Herzerkrankung lag vor, wenn bei einem Patienten an 1, 2 oder allen 3 großen Herzkranzarterien (Ramus interventricularis anterior, Arteria coronaria dextra, Ramus circumflexus sinister) eine hämodynamisch relevante Stenose von > 50% nachweisbar war. Je nach Anzahl der betroffenen Herz-

kranzgefäße erfolgte die Zuordnung der Patienten in die Gruppe der 1-Gefäß-, 2-Gefäß- bzw. 3-Gefäß-KHK-Erkrankten.



**Abbildung 2:** Darstellung der Herzkranzarterien (ausgeglichener Versorgungstyp); (modifiziert aus: Sobotta, Atlas der Anatomie des Menschen, 20. Auflage, Urban & Schwarzenberg)

## 2.6 LABORDIAGNOSTIK

Die Blutabnahme erfolgte jeweils am Tag der invasiven Diagnostik, d.h. vor Koronarangiographie und vor erneuter Dialyse. Nachdem die Patienten mündlich ihr Einverständnis zur Blutabnahme erteilt hatten, erfolgte diese unter standardisierten Bedingungen zwischen 7 und 8 Uhr morgens am nüchternen, liegenden Patienten. Dabei wurde eine Cubitalvene, die mit maximal 40 mmHg gestaut worden war (bei Hämodialysepatienten wurde der Arm punktiert, der nicht mit einem Shunt versehen war), mit Hilfe einer Butterflykanüle (2,1 mm Durchmesser) punktiert. Die Bestimmung aller gemessenen Laborparameter erfolgte in Zusammenarbeit mit dem Institut für klinische Chemie und Laboratoriumsdiagnostik der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf (Kommissarischer Direktor: Universitätsprofessor Dr. med. H. Reinauer). Der Laborteil dieser Studie wurde von Frau Dr. med. C. Boogen mitbetreut.

Für die Serumparameter Gesamtcholesterin, HDL-Cholesterin, LDL-Cholesterin, Triglyceride, C-reaktives-Protein und Gesamteiweiß wurden Vacutainer-röhrchen (Becton-Dickinson, Heidelberg) mit Polyester-Trenngel verwendet. Für die Parameter der Hämostase (Fibrinogen, tissue-Plasminogen-Aktivator, Plasminogen-Aktivator-Inhibitor, Plasminogen- $\alpha_2$ -Antiplasmin, Prothrombinfragmente 1 und 2) wurden siliconisierte Vacutainer-röhrchen aus Glas mit gepuffer-tem 0,129 M (3,8%)  $\text{Na}_2$ -Citrat (Mischungsverhältnis 9 Volumenanteile Blut und 1 Volumenanteil Antikoagulans) verwendet, die bereits vor der Blutabnahme auf 4° Celsius vorgekühlt waren. Es erfolgte ein Zentrifugationsschritt für 15 Minuten mit 2000 g bei 4° Celsius (Zentrifuge Hettich Roxita/RP; Hettich-Zentrifugen, Tuttlingen). Anschließend wurde der Plasmaüberstand abpipettiert und nochmals 15 Minuten bei 2000 g zentrifugiert. Das plättchenfreie Plasma (PFP) wurde auf Polypropylenröhrchen (1,25 ml; Saarstedt, Nürnberg) verteilt und bei -80° Celsius bis zur Analyse tiefgefroren. Die Bestimmung der Plasmaviskosität erfolgte aus EDTA-Plasma. Die Erythrocytenzahl wurde aus EDTA-antikoagulier-tem Vollblut bestimmt. Beide Messungen erfolgten innerhalb von 4 Stunden nach der Blutabnahme. Die Parathormon-Konzentration wurde aus EDTA-Plasma ermittelt. Für die Bestimmung von HbA<sub>1c</sub> und die Ermittlung des Blutbildes wurde EDTA-antikoagulier-tes Vollblut verwendet. Für alle entnommenen Blutproben gilt, daß sie innerhalb von 30 Minuten nach der Blutabnahme weiterverarbeitet wurden. Die Analyse erfolgte entweder (Blutbild, Fettstoffwech-selparameter, Fibrinogen, Gesamteiweiß, Parathormon, HbA<sub>1c</sub>, CRP) direkt nach der Blutabnahme oder unmittelbar vor Durchführung der entsprechenden Analyse (aus dem tiefgefrorenen Serum oder Plasma) nach Auftauen der Probe in einem 37° Celsius warmen Wasserbad und anschließendem Durchmischen (Vortex; Saarstedt, Nürnberg).

## 2.6.1 HÄMOSTASEOLOGIE

### 2.6.1.1 PROTHROMBINFRAGMENTE 1 UND 2

Bei der Entstehung von Thrombin aus Prothrombin werden in äquivalenten Mengen Prothrombinfragmente 1 und 2 gebildet. Folglich wird durch die Bestimmung der entstandenen Fragmente die Quantifizierung des tatsächlich entstandenen Thrombins möglich. Die Messung der Prothrombinfragmente 1 und 2 erfolgte mit Hilfe eines Enzymimmunoassays nach dem Sandwich-Prinzip (Enzygnost F 1 + 2 micro, Behring, Marburg). Bei der Bestimmung bindet sich das in der Probe vorhandene F 1 + 2-Antigen an Antikörper gegen F 1 + 2, die an der Oberfläche der Mikrotitrationsplatte fixiert sind. Nach einer definierten Inkubationszeit wird das nicht gebundene Probenmaterial ausgewaschen. In dem folgenden Schritt werden Peroxidase-konjugierte Antikörper gegen Human-Prothrombin an die freien F 1 + 2-Determinanten gebunden. In einem weiteren Waschschritt werden die überschüssigen Enzym-konjugierten Antikörper ausgewaschen, um anschließend die gebundene Enzymaktivität zu bestimmen. Durch Zusatz von Chromogen wird durch die an den Antikörper gegen Human-Prothrombin gebundene Peroxidase eine Farbreaktion erzeugt, deren Intensität proportional zur Konzentration von F 1 + 2 in der Probe ist und photometrisch bestimmt wird. Der Referenzbereich liegt zwischen 0,4 - 1,1 nmol/l mit einem Median von 0,7 nmol/l (Bruhn et al. 1992).

### 2.6.1.2 FIBRINOGEN

Die Bestimmung des Fibrinogens erfolgte nach der von Clauss 1957 beschriebenen Methode, die als eine Variante der Thrombinzeitbestimmung anzusehen ist. Dabei macht man sich die Tatsache zunutze, daß unter standardisierten Bedingungen durch Zugabe eines großen Überschusses an Thrombin die Bildungsgeschwindigkeit eines Fibringerinnsels proportional zu der in der Probe

vorhandenen Fibrinogen-Konzentration ist. Der Referenzbereich beträgt 180 bis 350 mg/dl.

## 2.6.2 PARAMETER DER ENDOGENEN FIBRINOLYSE

### 2.6.2.1 TISSUE-PLASMINOGEN-AKTIVATOR (T-PA)

Der Tissue-Plasminogen-Aktivator spielt eine wichtige Rolle im Rahmen der Fibrinolyse als Initiator für die Umwandlung von Plasminogen zu Plasmin. Die Bestimmung des t-PA aus dem Patientenplasma wurde mit Hilfe eines Einzschritt-ELISA nach dem Sandwich-Prinzip durchgeführt (Thrombognostika t-PA, Organon Technika, Eppelheim, Deutschland). Bei diesem Enzymimmunoassay wird die Probe (Patientenplasma) mit einem Konjugat, bestehend aus Peroxidase-konjugierten Ziegenantikörpern gegen t-PA-Antigen, versetzt. In der daran anschließenden Testphase wird eine Mikrotitrationsplatte, auf deren Oberfläche monoklonale Antikörper gegen „tissue-Plasminogen-Aktivator-Antigen“ fixiert sind, mit dem „Proben-Konjugat-Gemisch“ inkubiert. Während dieser Inkubationsphase bilden sich Komplexe zwischen den Antikörpern gegen „tissue-Plasminogen-Aktivator-Antigen“ und dem enzymmarkierten tissue-Plasminogen-Aktivator der Patientenprobe. Nach Ablauf der Inkubationszeit wird in einem folgenden Waschschrift das nicht gebundenen t-PA-Antigen ausgewaschen und anschließend die gebundene Enzymaktivität bestimmt. Die enzymatische Umsetzung von Wasserstoffperoxid und Chromogen (Tetramethylbenzidine) wird durch den Zusatz von 1 mol/l Schwefelsäure gestoppt. Mittels photometrischer Bestimmung der Farbintensität bei 450 nm Wellenlänge kann die Konzentration von tissue-Plasminogen-Aktivator ermittelt werden, die sich proportional zur Farbintensität verhält. Der Referenzbereich liegt zwischen 1,7 - 37,2 ng/ml.

### 2.6.2.2 PLASMINOGEN-AKTIVATOR-INHIBITOR (PAI)

Die Bestimmung der Plasminogen-Aktivator-Inhibitor-Konzentration (PAI-I) aus Plasma erfolgte mit Hilfe der chromogenen Substratmethode (Be-richrom PAI, Behring, Marburg (Stief et al. 1988)). Das Prinzip dieser Methode beruht auf der Tatsache, daß das in der Probe vorhandene PAI vorgelegte Urokinase inaktiviert. Nach erfolgter Inaktivierung wird die Restaktivität der Urokinase über die Umwandlung von Plasminogen in Plasmin bestimmt. In einem weiteren Reaktionsschritt wird das entstandene Plasmin über die Spaltung eines chromogenen Substrats (HD-Norvanil-cyclohexyl-alanyl-lysyl-p-nitroanilid) bei 405 nm gemessen. Die Nachweisgrenze des Tests liegt bei 0,5 U/ml. Der Referenzbereich beträgt 0,3 bis 3,5 U/ml.

### 2.6.2.3 PLASMIN- $\alpha_2$ -ANTIPLASMIN-KOMPLEX (PAP)

Im Plasma wird Plasmin von seinem Inhibitor,  $\alpha_2$ -Antiplasmin, durch Bildung des Plasmin- $\alpha_2$ -Antiplasminkomplexes (PAP) inaktiviert. Somit ist die Konzentration von PAP im Plasma ein Maß für die aktuelle Aktivität des fibrinolytischen Systems. Bestimmt wurde der Plasmin- $\alpha_2$ -Antiplasmin-Komplex mit Hilfe eines Enzymimmunoassays nach dem Sandwichprinzip (Enzygnost PAP micro, Behring, Marburg). Bei diesem Enzymimmunoassay bindet sich während der ersten Inkubation das in der Probe befindliche Plasmin- $\alpha_2$ -Antiplasmin an die monoklonalen Antikörper gegen Plasmin- $\alpha_2$ -Antiplasmin, die an der Oberfläche der Mikrotitrationsplatte fixiert sind. Nach Auswaschen des ungebundenen PAP werden in einer zweiten Reaktion Peroxidase-konjugierte Antikörper gegen Plasminogen an die freien Plasmin- $\alpha_2$ -Antiplasmin-Determinanten gebunden. Die ungebundenen enzymkonjugierten Plasmin- $\alpha_2$ -Antiplasmin-Komplexe werden ausgewaschen und im Anschluß die gebundene Enzymaktivität bestimmt. Durch Zugabe von Schwefelsäure (1 mol/l) wird die enzymatische Umsetzung von Wasserstoffperoxid und Chromogen unterbrochen. Die Konzentration von Plasmin- $\alpha_2$ -Antiplasmin wird ermittelt durch photometrische Bestimmung der Farbintensität bei 492 nm Wellenlänge, die sich proportional zur Plas-

min- $\alpha_2$ -Antiplasmin-Konzentration verhält. Der Referenzbereich beträgt 80 bis 470  $\mu\text{g/l}$ .

## 2.6.3 RHEOLOGISCHE PARAMETER

### 2.6.3.1 PLASMAVISKOSITÄT

Die Bestimmung der Plasnaviskosität erfolgte mit Hilfe eines Kapillarschlauchviskosimeters (Firma Rheomed, Aachen). Durch Ermittlung der Zeit, die eine Flüssigkeit bei 37° Celsius benötigt, um durch einen Polyethylenschlauch mit bekanntem Innendurchmesser zu fließen, ist es möglich, Rückschlüsse auf die Viskosität dieser Flüssigkeit zu ziehen. Dabei ist die Durchflußzeit durch den normierten Schlauchabschnitt um so länger, je viskoser die Flüssigkeit ist.

### 2.6.3.2 ERYTHROCYTENAGGREGATION

Die Erythrocytenaggregation wurde mit Hilfe der Methode von Schmid-Schönbein (Volger et al. 1975) unter Verwendung des Erythrocyten-Aggregometers von der Firma Myrenne, Roetgen, ermittelt. Bei dieser Methode handelt es sich um die Ausnutzung des Phänomens, daß kleinere Erythrocytenaggregate in einer Blutprobe Licht streuen. Dies wiederum ist abhängig von den Schergraden, denen die Erythrocytenaggregate ausgesetzt sind. Bei niedrigen Schergraden nimmt die Lichttransmission infolge größerer Plasmafreiräume zwischen den Aggregaten zu. Die Lichttransmission wird als Maß der Bildung von Erythrocytenaggregaten einer Blutprobe nach Scherstop und Aggregatbildung gemessen. Die Erythrocytenaggregation wird bei nativem Hämatokrit bei einer Scherung von  $600\text{ s}^{-1}$  nach Scherstop (M) und bei einem niedrigen Schergrad von  $3\text{ s}^{-1}$  (M1) gemessen.

### 2.6.3.3 HÄMATOKRIT

Als Hämatokrit wird der prozentuale Volumenanteil der Erythrocyten im Blut bezeichnet. Die Bestimmung erfolgt unter Verwendung eines automatischen Blutzellzählgerätes, wobei der Hämatokrit aus der Erythrocytenzahl und dem mittleren Zellvolumen ("mean corpuscular volume = MCV") errechnet wird. Das Volumen der Leukocyten wird dabei nicht berücksichtigt. Der Referenzbereich ist alters- und geschlechtsabhängig und liegt für erwachsene Männer zwischen 36 und 48,2% und für erwachsene Frauen zwischen 34,7 und 44,7% (Thomas 1998).

### 2.6.4 LIPIDPARAMETER

#### 2.6.4.1 CHOLESTERIN

Mit Hilfe der Cholesterin CHOD-PAP-Methode (Trinder 1969) (Boehringer Mannheim, Germany) wurde das Gesamtcholesterin aus dem Serum bestimmt. Dem Test liegt ein enzymatisches Farbprinzip zugrunde; im gleichen Maße, wie Cholesterin in der Probe vorhanden ist, bildet sich durch Zusatz von Cholesterin-Esterase und Cholesterin-Oxidase Wasserstoffperoxid. In einem weiteren Reaktionsschritt entsteht aus dem  $H_2O_2$  unter der katalytischen Wirkung von Peroxidase ein Farbstoff, dessen Intensität photometrisch bestimmt wird und der Cholesterin-Konzentration in der Probe direkt proportional ist. Gemäß den Empfehlungen der Europäischen Atherosklerose-Gesellschaft ("Strategies for the prevention of coronary heart disease: A policy statement of the European Atherosclerosis Society" (EAS) 1987) sind Serumcholesterinwerte  $> 200$  mg/dl (5,2 mmol/l) mit einem erhöhten Risiko für eine koronare Herzkrankheit verbunden.

#### 2.6.4.2 HDL-CHOLESTERIN

Die Bestimmung des HDL-Cholesterins erfolgte mit Hilfe der Fällungsmethode. Dabei wurden Apolipoprotein-B-haltige Lipoproteine, wie VLDL- und LDL-Cholesterin, mit einer Kombination aus Polyanionen und Phosphorwolframat/MgCl<sub>2</sub> ausgefällt. Im Anschluß an die Abtrennung von VLDL- und LDL-Cholesterin wurde nach konventioneller Zentrifugation HDL-Cholesterin nach der CHOD-PAP-Methode (Abbell 1952) im Überstand bestimmt. Als Richtwerte wurden 55 mg/dl (1,45 mmol/l) für Männer und 65 mg/dl (1,68 mmol/l) für Frauen angenommen (Assman 1990).

#### 2.6.4.3 LDL-CHOLESTERIN

Die Konzentration des LDL-Cholesterins im Serum läßt sich berechnen, indem man die Differenz zwischen dem Gesamtcholesterin und dem Cholesterin im Überstand (VLDL- und HDL-Cholesterin) nach der Fällung von LDL-Cholesterin mit Polyvinylsulfat und Dextransulfat ermittelt. Der für das LDL-Cholesterin veranschlagte Referenzbereich wird mit < 155 mg/dl (3,9 mmol/l) angegeben. Gemäß den EAS-Empfehlungen gelten LDL-Werte < 155 mg/dl als ideal (es besteht kein Risiko für die Entwicklung einer Atherosklerose), Werte zwischen 155 und 190 mg/dl beinhalten ein mäßiges Risiko und Werte > 190 mg/dl ein hohes Risiko.

#### 2.6.4.4 TRIGLYCERIDE

Bei der Bestimmung der Triglycerid-Konzentration im Serum wurde ein enzymatischer Farbttest (Boehringer Mannheim, Germany) angewandt. Durch enzymatische Spaltung der Triglyceride mit Hilfe von Lipase und Esterase wird Glycerin freigesetzt. Bei der Phosphorylierung dieses Glycerins mit Adenosin-tri-Phosphat (ATP) entsteht eine äquivalente Menge an Adenosin-di-Phosphat (ADP). In dem folgenden Reaktionsschritt wird ADP mit Hilfe von Phospho-Enol-Pyruvat und Pyruvatkinase wieder zu ATP umgesetzt. Das dabei gleichzei-

tig anfallende Pyruvat wird mit  $\text{NADH} + \text{H}^+$  unter Zugabe von Lactat-Dehydrogenase zu Lactat und  $\text{NAD}^+$  umgesetzt. Gemessen wird die Extinktionsabnahme bei einer Wellenlänge von 365 nm, bei der NADH ein Absorptionsmaximum aufweist. Es gelten altersabhängige Grenzwerte von 200 mg/dl (2,3 mmol/l) gemäß dem National Cholesterol Education Program Expert Panel 1988.

#### 2.6.4.5 LIPOPROTEIN(A) (LP(A))

Lp(a) besteht aus zwei unterschiedlichen Komponenten, dem LDL-Lipoprotein und einem Glykoprotein, welche durch eine Disulfidbrücke miteinander verbunden sind. Insbesondere der Glykoproteinanteil (Apolipoprotein(a)) hat eine hohe strukturmorphologische Ähnlichkeit mit Plasminogen. Durch sein Vorhandensein kann Apolipoprotein(a) die Wirkung von Plasminogen im Sinne einer kompetitiven Hemmung abschwächen und damit potentiell atherogen wirken. Die Bestimmung von Lp(a) erfolgt mittels eines Immunoradioassays (N Latex Lp(a) Reagenz (Behring Diagnostics GmbH)). Bei diesem Liganden-Immunoassay bindet sich das im Patientenserum befindliche Lp(a) an radiomarkierte Antikörper gegen Lp(a), die auf einer Mikrotiterplatte fixiert sind. Durch die quantitative Bestimmung des radiomarkierten Liganden nach Ablauf der Antigen-Antikörper-Reaktion läßt sich die Lp(a)-Konzentration mit Hilfe einer Standardkurve in der Probe ermitteln. Die Serum-Konzentrationen von Lp(a) bei gesunden Personen weist eine asymmetrische Verteilung auf und kann 100 mg/dl übersteigen. Konzentrationen  $> 30$  mg/dl sind mit einem erhöhten Arteriosklerosierisiko korreliert (Houlston et al. 1988, Loscalzo et al. 1990).

## 2.6.5 SONSTIGE PARAMETER

### 2.6.5.1 HbA<sub>1c</sub>

Als HbA<sub>1c</sub> bezeichnet man die glykierte Form des Hämoglobins. Im Gegensatz zum HbA<sub>1</sub>, welches eine Reihe von glykierten Varianten des nichtmodifizierten Erwachsenenhäemoglobins (HbA<sub>0</sub>) darstellt, handelt es sich beim HbA<sub>1c</sub> um die spezifische Bindung von Glukose an das N-terminale Valin der  $\beta$ -Kette des Hämoglobins. HbA<sub>1c</sub> entsteht durch eine nichtenzymatische Reaktion zwischen Glukose und Hämoglobin in den Erythrozyten, wobei das Ausmaß der HbA<sub>1c</sub>-Bildung von der umgebenden Blutglukose-Konzentration abhängig ist. Die Glykierungsreaktion des Hämoglobins läuft in zwei Reaktionsschritten ab (1. Glukose + Hämoglobin  $\rightarrow$  Schiff'sche Base oder Aldimin = labile Form und 2. Aldimin  $\rightarrow$  Ketoamin durch „Amadori-Umlagerung“ = stabile Form), wobei der 2. Reaktionsschritt irreversibel ist. Folglich ist der HbA<sub>1c</sub>-Wert ein Parameter, der Rückschlüsse auf die mittleren Blutzucker-Konzentrationen der vorangegangenen 6 bis 8 Wochen (durchschnittliche Erythrozytenlebensdauer) zulässt.

Die Bestimmung erfolgt mit Hilfe der Hochleistungs-Flüssigkeitschromatographie (HPLC). Der Referenzbereich liegt zwischen 4,4 und 5,7% des Gesamthämoglobins (Humfeld et al. 1984).

### 2.6.5.2 CRP

Beim C-reaktiven Protein (CRP) handelt es sich um ein Akut-Phase-Protein. Der angewandte Test zum Nachweis des CRP beruht auf dem Prinzip eines immunologischen Agglutinationsprozesses (CRP, Boehringer Mannheim). Dabei reagieren die in der Patientenprobe vorhandenen CRP-Antigene mit hinzugefügten CRP-Antikörpern unter Ausbildung eines Antigen-Antikörper-Komplexes und agglutinieren. Die anschließende Messung erfolgt turbidimetrisch, d.h. die durch die Agglutination hervorgerufene Trübung wird ermittelt (dabei wird Licht durch den Probenansatz geschickt und die verbleibende Lichtintensität ge-

messen, die sich wiederum umgekehrt proportional zur in der Probe vorhandenen CRP-Konzentration verhält). Mit Hilfe einer (durch mitgeführte Standardseren) angefertigten Standardkurve wird die ermittelte Lichtintensität in die CRP-Konzentrationen umgerechnet, die in der Probe vorhanden sind. Der Referenzbereich ist  $< 0,5$  mg/dl, d.h. Konzentrationen  $< 1$  mg/dl schließen viele akut entzündliche Reaktionen aus. Werte zwischen 1 und  $< 5$  mg/dl treten bei leichten bis mäßigen entzündlichen Prozessen auf. Werte  $> 5$  mg/dl lassen eine hohe und ausgedehnte Entzündungsaktivität vermuten.

#### 2.6.5.3 PARATHORMON

Zur Bestimmung des Parathormons im Patientenplasma wurde ein Chemilumineszenz Immunoassay verwendet (PTH-Intakt-Immulite, DPC Biermann GmbH). Bei dieser bestimmten Unterform eines Immunoassays bilden intaktes PTH aus der Patientenprobe, der festphasengekoppelte Antikörper und ein zweiter mit alkalischer Phosphatase markierter polyklonaler PTH-Antikörper einen Sandwichkomplex aus. Mit Hilfe einer speziellen Zentrifugalwaschtechnik werden ungebundene Komponenten entfernt. Während der nächsten Inkubationszeit wird zugegebenes Chemilumineszenz-Substrat vom gebundenen Enzym umgesetzt. Die dadurch ausgelöste Lichtemission ist der PTH(1-84)-Konzentration in der Probe direkt proportional. Als Referenzbereich gilt eine Konzentration von 1,1 - 5,8 pmol/l, die in einer Studie des Herstellers, basierend auf der Korrelation zum DPC Coat-A-Count PTH intakt IRMA, ermittelt wurden.

#### 2.6.5.4 GESAMTEIWEIß

Die Bestimmung des Gesamteiweißes erfolgte nach der Biuretmethode. Prinzip dieser Methode ist die Anlagerung von Kupferionen an Peptidbindungen von Proteinen und Peptiden im alkalischen Milieu. Es kommt zu einer Violett-färbung, deren Intensität sich linear zu der Zahl der Peptidbindungen und damit zu der Protein-Konzentration verhält. Der Referenzbereich für Erwachsene beträgt 6,6 - 8,7 g/dl (Josephson und Gyllenswärd 1957).

#### 2.6.5.5 HÄMOGLOBIN

Die Ermittlung der Hämoglobin-Konzentration erfolgte mit Hilfe der Natriumlaurylsulfat-Hämoglobinmethode (SLS-HGB; Sysmex GmbH). Dabei wird das Hämoglobin mit Hilfe eines Sulfolysers aus den Erythrozyten freigesetzt und durch Zugabe von Natriumlaurylsulfat in SLS-Hämoglobin transformiert. Mittels einer Lichtquelle ermittelt man (bei einer spezifischen Wellenlänge von 555 nm) die Absorption des SLS-Hämoglobins, wobei die Hämoglobin-Konzentration sich umgekehrt proportional zum durchgelassenen Licht verhält. Als Referenzwerte gelten Konzentrationen von 14,0 - 17,5 g/dl für Männer und 12,3 - 15,3 g/dl für Frauen (Thomas 1998).

#### 2.7 BODY-MASS-INDEX

Die Errechnung des Body-Mass-Index, der zur Abschätzung einer Adipositas herangezogen werden kann, erfolgt, indem das Körpergewicht (kg) durch das Quadrat der Körpergröße (m) geteilt wird. Dabei gelten Werte  $< 26$  als nicht pathologisch, Werte  $> 26$  werden als Adipositas definiert und Werte  $> 30$  entsprechen einer Adipositas per magna.

#### 2.8 STATISTISCHE VERFAHREN

Die Berechnung der Odds Ratios (OR) erfolgte in Zusammenarbeit mit dem Institut für Statistik in der Medizin der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf (Leitung: Universitätsprofessor Dr. J. Mau) unter Zuhilfenahme des Computerprogrammes SAS (Statistical Analysis Systems), Version 6.12. Bei der Ermittlung der OR erfolgte die Schichtung der Stichprobe nach Ausprägung des Krankheitsstatus (terminal niereninsuffizient (Gruppe 1) und nierengesund

(Gruppe 2)), wie für Fall-Kontroll-Studien üblich. Für jeden Risikofaktor wurde eine 4-Felder-Tafel nach folgendem Muster konzipiert:

|                          | Risikofaktor*<br>vorhanden | Risikofaktor*<br>nicht vorhanden |
|--------------------------|----------------------------|----------------------------------|
| term. NI<br>(Gruppe 1)   | <b>a</b>                   | <b>b</b>                         |
| nierenges.<br>(Gruppe 2) | <b>c</b>                   | <b>d</b>                         |

\*Ob der Risikofaktor als „vorhanden“ oder „nicht vorhanden“ definiert wurde, ist anhand der Cut-off-Werte ersichtlich.

Die Berechnung der OR erfolgte mit dem Quotienten:

$$OR = \frac{a \cdot d}{b \cdot c}$$

Wenn die 1 nicht im 95% Konfidenzintervall enthalten war, wurde das Ergebnis als signifikant angesehen. Für die Berechnung der Odds Ratios wurden folgende Cut-Off-Werte definiert:

|                        |                        |
|------------------------|------------------------|
| Body-Mass-Index:       | < 25 kg/m <sup>2</sup> |
| Arterielle Hypertonie: | < 140/90 mmHg          |
| HbA <sub>1c</sub> :    | 4,3 - 6,1%             |
| Gesamtcholesterin:     | < 200 mg/dl            |
| Triglyceride:          | < 200 mg/dl            |
| LDL-Cholesterin:       | < 150 mg/dl            |
| HDL-Cholesterin:       | > 55 mg/dl             |
| Lp(a):                 | < 30 mg/dl             |
| CRP:                   | < 0,3 mg/dl            |

|                               |                           |
|-------------------------------|---------------------------|
| Fibrinogen:                   | 180 - 350 mg/dl           |
| Prothrombinfragmente 1 und 2: | 0,4 - 1,1 nmol/l          |
| PAI:                          | 0,3 - 3,5 U/ml            |
| t-PA:                         | 1 - 12 $\mu$ g/ml         |
| PAP:                          | 80 - 470 $\mu$ g/l        |
| Plasmaviskosität:             | 1,17 - 1,37 mPas          |
| Erythrozytenaggregation M:    | 2,7 - 9,5                 |
| Erythrozytenaggregation M1:   | 3,7 - 11,3                |
| Hämoglobin:                   | 14 - 17,5 mg/dl           |
| Thrombozyten:                 | 150 - 400 x 1000/ $\mu$ l |
| Hämatokrit:                   | 42 - 50%                  |

An der Multivariatanalyse, die mit Hilfe der logistischen Regression durchgeführt wurde (Altman 1991), war das Institut für Statistik in der Medizin beteiligt. Signifikante Unterschiede wurden angenommen bei einer Irrtumswahrscheinlichkeit von 5% oder weniger ( $p < 0,05$ ). Die Berechnung der Korrelationskoeffizienten nach Pearson erfolgte computergestützt mit dem statistischen Programm SPSS (Statistical Program for Social Sciences), Version 6.1.2. Dabei galt es, den Zusammenhang verschiedener Variablen untereinander zu untersuchen. Waren die Korrelationskoeffizienten  $> 0,6$  bzw.  $< -0,6$ , wurde eine Korrelation zwischen beiden untersuchten Parametern unterstellt.

Ebenfalls mit Unterstützung des Computerprogrammes SPSS wurden die p-Werte mit dem U-Test nach Mann und Whitney für intervall- und rational-skalierte Daten ermittelt. Dabei wurde analog zur Multivariatanalyse bei p-Werten  $< 0,05$  ein signifikanter Zusammenhang angenommen.

---

## 3 ERGEBNISSE

### 3.1 PATIENTEN

In dieser Studie wurden die insgesamt  $n = 90$  untersuchten Patienten in ein Untersuchungskollektiv (Gruppe 1) bestehend aus  $n = 30$  terminal niereninsuffizienten Patienten mit morphologisch gesicherter KHK (Koronarangiographie) und ein Vergleichskollektiv (Gruppe 2) bestehend aus  $n = 60$  nierengesunden Patienten mit ebenfalls morphologisch gesicherter KHK (Koronarangiographie) unterteilt. Dabei wurde jedem niereninsuffizienten Patienten zwei nierengesunde Patienten entsprechend der Anzahl der betroffenen Herzkranzgefäße (1-, 2- bzw. 3-Gefäß-Erkrankung) zugeordnet. Es ergab sich eine Verteilung von  $n = 8$  bzw. 16 Patienten mit 1-Gefäß-KHK,  $n = 6$  bzw. 12 mit 2-Gefäß-KHK und  $n = 16$  bzw. 32 mit 3-Gefäß-KHK. Beide Gruppen wiesen ein vergleichbares Altersprofil mit einem Mittelwert von 56 bzw. 59 Jahren auf ( $p = 0,108$ ). Die Anzahl der Diabetiker war in beiden Gruppen prozentual gleich groß und betrug 30% ( $n = 9$  bzw. 18 Patienten). Bei den nierengesunden Patienten betrug der mittlere Creatininwert  $1,04 \pm 0,13$  mg/dl. Bezüglich des Gewichtes fiel auf, daß die nierengesunden Patienten signifikant schwerer waren als die niereninsuffizienten Patienten ( $82 \pm 12$  kg gegenüber  $73 \pm 11$  kg; OR = 0,141; [95%-Konfidenzintervall: 0,052/0,385];  $p < 0,001$ ).

|   | <b>Gruppe 1:</b><br>Patienten mit<br>term. NI<br>(n = 30) | <b>Gruppe 2:</b><br>Patienten<br>ohne term. NI<br>(n = 60) | OR    | Konfidenz-<br>intervall<br>(95%) | p      |
|---|---|--|-------|----------------------------------|--------|
| Größe<br>[cm]                           | 173 ± 6   | 174 ± 6  | -     | -                                | 0,479  |
| Gewicht<br>[kg]                         | 73 ± 11   | 82 ± 12  | -     | -                                | <0,001 |
| Body-Mass-Index<br>[kg/m <sup>2</sup> ] | 24,5 ± 3,8  | 27,3 ± 3,5   | 0,141 | 0,052/0,385                      | <0,001 |

**Tabelle 1:** Adipositas Index. Gegenüberstellung von Größe, Gewicht und Body-Mass-Index der terminal niereninsuffizienten Patienten gegenüber den nierengesunden Patienten. Die Berechnung von p erfolgte mit dem U-Test nach Mann und Whitney. Ebenfalls wurde die OR berechnet.

### 3.2 CHARAKTERISIERUNG DES UNTERSUCHUNGSKOLLEKTIVS

Von den insgesamt 30 Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz des Untersuchungskollektivs war bei n = 5 Patienten bereits einmal erfolglos eine Niere transplantiert worden. Die durchschnittliche Dialysedauer betrug  $43,5 \pm 36,9$  Monate. Dabei betrug die Anzahl der Hämodialysepatienten n = 25 und die der Peritonealdialysepatienten n = 5. Zur Beurteilung der gemessenen Hämoglobin-Konzentrationen ( $10,47 \pm 1,60$  mg/dl) ist zu ergänzen, daß von den insgesamt 30 Patienten zum Zeitpunkt der Untersuchung n = 12 Patienten mit Erythropoetin behandelt wurden. Die Ursachen für die terminale Niereninsuffizienz teilten sich wie folgt auf: n = 6 Patienten litten an einer Glomerulonephritis, n = 6 Patienten wiesen eine diabetische Nephropathie auf, n = 4 Patienten hatten Zysten-nieren, n = 1 Patient büßte seine Nierenfunktion aufgrund eines chronischen Medikamentenabusus ein und bei n = 13 Patienten trafen andere Ursachen zu (M. Wegener (n = 1), Schrumpfnieren (n = 2), Amyloidose (n = 1), unbekannt (n = 9)).

|                                  | Term. NI Pat.<br>gesamt<br>(n = 30) | Term. NI Pat.<br>1-Gefäß-KHK<br>(n = 8) | Term. NI Pat.<br>2-Gefäß-KHK<br>(n = 6) | Term. NI Pat.<br>3-Gefäß-KHK<br>(n = 16) |
|----------------------------------|-------------------------------------|---|---|--|
| Z. n. Transplantation<br>[n]/[%] | 5/16,67                             | 1/3,33                                  | 0/0                                     | 4/13,33                                  |
| Dialysedauer<br>[Monate]         | 43,5 ± 36,9                         | 37,9 ± 34,0                             | 39,2 ± 34,2                             | 47,9 ± 40,8                              |
| Gesamteiweiß<br>[mg/dl]          | 6,88 ± 0,76                         | 6,96 ± 0,58                             | 6,78 ± 0,81                             | 6,89 ± 0,86                              |
| Hämoglobin<br>[mg/dl]            | 10,74 ± 1,60                        | 10,42 ± 1,30                            | 9,87 ± 1,50                             | 10,71 ± 1,80                             |
| Parathormon<br>[pmol/l]          | 25,85 ± 41,89                       | 22,0 ± 20,9                             | 16,5 ± 10,3                             | 31,4 ± 56,3                              |

**Tabelle 2:** Definition des Untersuchungskollektivs. Dargestellt werden die Parameter, die das Kollektiv der terminal niereninsuffizienten Patienten besonders kennzeichnen (sowohl zusammenfassend für alle n = 30 terminal niereninsuffiziente Patienten als auch untergliedert nach terminal niereninsuffizienten Patienten mit 1-, 2- bzw. 3-Gefäß-KHK).

### 3.3 ANAMNESTISCH ERMITTELTE KONVENTIONELLE RISIKOFAKTOREN

Anamnestisch wurden anhand eines Fragebogens Angaben zum Alter, zur arteriellen Hypertonie, zur Hyperlipidämie, zu den Rauchgewohnheiten sowie dem Gewicht und einem möglicherweise vorhandenen Diabetes mellitus ermittelt. Die statistische Auswertung ergab diesbezüglich signifikante Unterschiede betreffend die **arterielle Hypertonie** (Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz wiesen in 100% der Fälle einen Hypertonus auf gegenüber 69,5% der nierengesunden Patienten; OR = 0,037; [95%-Konfidenzintervall: 0,002 / 0,634]; **p < 0,001**) und die **Hyperlipidämie** (die Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz wiesen in 56,7% der Fälle eine Hyperlipidämie auf, gegenüber 78,3% der nie-

renge-sunden Patienten<sup>1</sup>; OR = 7,368; [95%-Konfidenzintervall: 2,067/26,263]; **p < 0,001**). In Bezug auf die Kriterien Alter, Nikotinabusus und Ex-Nikotinabusus ließen sich in beiden untersuchten Gruppen keine signifikanten Unterschiede aufzeigen.

|                              | <b>Gruppe 1:</b><br>Patienten mit<br>term. NI<br>(n = 30) | <b>Gruppe 2:</b><br>Patienten ohne<br>term. NI<br>(n = 60) | OR    | Konfidenz-<br>intervall<br>(95%) | p      |
|------------------------------|---|--|-------|----------------------------------|--------|
| Alter<br>[Jahre]             | 56 ± 11   | 59 ± 5   | -     | -                                | 0,108  |
| Arterielle Hypertonie<br>[%] | 100   | 69,5   | 0,037 | 0,002/0,634                      | <0,001 |
| Hyperlipidämie<br>[%]        | 56,7  | 78,3   | 7,368 | 2,067/26,263                     | <0,001 |
| Nikotinabusus<br>[%]         | 23,3  | 13,6   | 0,515 | 0,167/1,592                      | 0,247  |
| Ex-Nikotinabusus<br>[%]      | 50  | 71,7   | 2,867 | 0,914/8,988                      | 0,066  |
| Diabetes Mellitus<br>[%]     | 30  | 30   | 1,024 | 0,393/2,669                      | 0,961  |

**Tabelle 3:** Anamnestisch ermittelte Risikofaktoren. Es zeigen sich signifikante Unterschiede betreffend die arterielle Hypertonie und die Hyperlipidämie. Die Berechnung von p erfolgte mit dem U-Test nach Mann und Whitney. Darüber hinaus wurde die OR berechnet.

<sup>1</sup> Dabei ist zu berücksichtigen, daß von den insgesamt 30 niereninsuffizienten Patienten n = 12 mit einem Lipidsenker behandelt wurden und von den 60 nierengesunden Patienten n = 21 eine lipidsenkende Medikation einnahmen.

---

### 3.4 LABORCHEMISCH ERMITTELTE KONVENTIONELLE RISIKOFAKTOREN

#### 3.4.1 LIPIDPARAMETER

Die Auswertung der Messungen für die Parameter des Lipidstoffwechsels ergab im Kollektiv der terminal niereninsuffizienten Patienten für das Gesamtcholesterin Werte von  $212 \pm 55$  mg/dl, für das LDL-Cholesterin Werte von  $142 \pm 42$  mg/dl, für das HDL-Cholesterin Werte von  $40 \pm 16$  mg/dl, für die Triglyceride Werte von  $221 \pm 141$  mg/dl und für das Lp(a) Werte von  $42,0 \pm 49,4$  mg/dl. Es wurden von den 30 Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz insgesamt  $n = 12$  zum Untersuchungszeitpunkt mit Lipidsenkern behandelt. Im Kollektiv der nierengesunden Patienten beliefen sich die Werte des Gesamtcholesterins auf  $227 \pm 43$  mg/dl, für das LDL-Cholesterin auf  $158 \pm 39$  mg/dl, für das HDL-Cholesterin auf  $44 \pm 14$  mg/dl, für die Triglyceride auf  $209 \pm 155$  mg/dl und für das Lp(a) auf  $22,3 \pm 27,1$  mg/dl. Zum Untersuchungszeitpunkt erfolgte eine lipidsenkende Therapie bei  $n = 21$  der insgesamt 60 nierengesunden Patienten. Mit Hilfe der angewandten statistischen Verfahren ließen sich somit signifikante Unterschiede betreffend das **LDL-Cholesterin** (OR = 0,386; [95%-Konfidenzintervall: 0,157/0,949]; **p = 0,036**), das **Lp(a)** (OR = 2,692; [95%-Konfidenzintervall: 1,067/6,793]; **p < 0,01**) sowie grenzwertig signifikante Unterschiede betreffend das **HDL-Cholesterin** (OR = 0,152; [95%-Konfidenzintervall: 0,491/4,717]; **p = 0,050**) ermitteln. Alle übrigen Lipidparameter wiesen keine signifikanten Unterschiede auf.

|                              | <b>Gruppe 1:</b><br>Patienten mit<br>term. NI<br>(n = 30) | <b>Gruppe 2:</b><br>Patienten ohne<br>term. NI<br>(n = 60) | OR    | Konfidenz-<br>intervall<br>(95%) | p     |
|------------------------------|---|--|-------|----------------------------------|-------|
| Gesamtcholesterin<br>[mg/dl] | 212 ± 55  | 227 ± 43   | 0,362 | 0,140/0,933                      | 0,103 |
| HDL-Cholesterin<br>[mg/dl]   | 40 ± 16   | 44 ± 14  | 0,152 | 0,491/4,717                      | 0,050 |
| LDL-Cholesterin<br>[mg/dl]   | 142 ± 42  | 158 ± 39   | 0,386 | 0,157/0,949                      | 0,036 |
| Triglyceride<br>[mg/dl]      | 221 ± 141   | 209 ± 155  | 1,147 | 0,472/2,787                      | 0,558 |
| Lp(a)<br>[mg/dl]             | 42,5 ± 39,4   | 22,3 ± 27,1  | 2,692 | 1,067/6,793                      | <0,01 |

**Tabelle 4:** Laborchemisch ermittelte Risikofaktoren: Fettstoffwechsel. Es lassen sich signifikante Unterschiede betreffend das LDL-Cholesterin und das Lp(a) zeigen sowie ein grenzwertig signifikanter Unterschied bzgl. des HDL-Cholesterins. Berechnet wurde die OR, darüber hinaus der p-Wert.

### 3.4.2 ANDERE LABORCHEMISCH ERMITTELTE RISIKOFAKTOREN

Als Parameter des Glucosestoffwechsels beliefen sich die gemessenen Werte des glykierten Hämoglobins (HbA<sub>1c</sub>) in beiden Kollektiven auf vergleichbare Werte (terminal niereninsuffiziente Patienten: 6,2 ± 1,1% gegenüber nierengesunden Patienten: 6,2 ± 1,3%).

Der Wert für das C-reaktive-Protein als unspezifischer Parameter einer akuten Entzündungsreaktion betrug im Untersuchungskollektiv 1,5 ± 2,3 md/dl und im Vergleichskollektiv 0,4 ± 0,6 mg/dl. Der Unterschied des **CRP** zwischen beiden Kollektiven ist mit einer OR = 0,311; [95%-Konfidenzintervall: 0,124/0,780]; **p < 0,001** als statistisch signifikant anzusehen.

|                          | <b>Gruppe 1:</b><br>Patienten mit<br>term. NI<br>(n = 30) | <b>Gruppe 2:</b><br>Patienten ohne<br>term. NI<br>(n = 60) | OR    | Konfidenz-<br>intervall<br>(95%) | p      |
|--------------------------|---|--|-------|----------------------------------|--------|
| HbA <sub>1c</sub><br>[%] | 6,2 ± 1,1   | 6,2 ± 1,3  | 0,983 | 0,395/2,450                      | 0,723  |
| CRP<br>[mg/dl]           | 1,5 ± 2,3   | 0,4 ± 0,6  | 0,311 | 0,124/0,780                      | <0,001 |

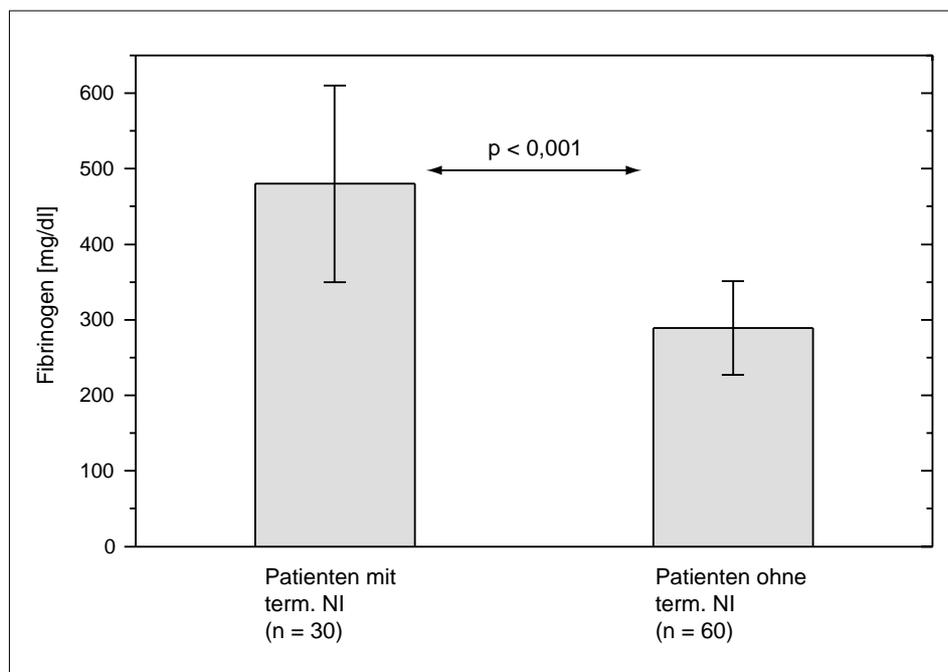
**Tabelle 5:** Laborchemisch ermittelte Risikofaktoren: HbA<sub>1c</sub> und CRP. Der Unterschied zwischen beiden Gruppen das CRP betreffend, ist statistisch signifikant. Die Berechnung von p erfolgte mit dem U-Test nach Mann und Whitney. Ebenfalls wurde die OR ermittelt.

### 3.5 HÄMOSTASEOLOGISCHE PARAMETER

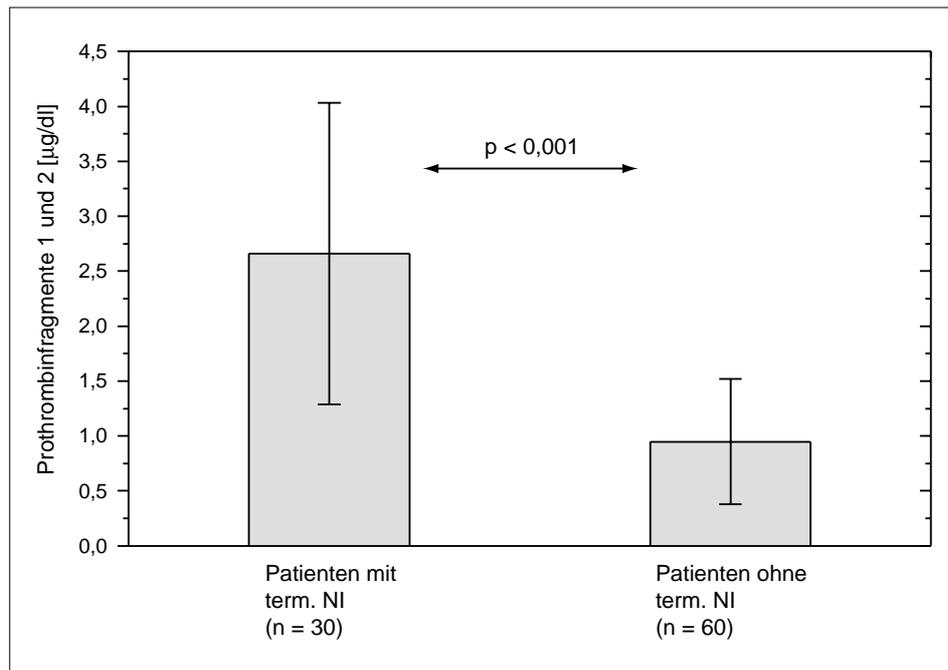
Bei der Messung der hämostaseologischen Parameter ließen sich im Kollektiv der terminal niereninsuffiziente Patienten Werte von  $2,66 \pm 1,37 \mu\text{g/dl}$  für die Prothrombinfragmente 1 und 2 und für das Fibrinogen Werte von  $480 \pm 130 \text{ mg/dl}$  ermitteln. Im Vergleich dazu betragen im Kollektiv der nierengesunden Patienten die Werte für die Prothrombinfragmente 1 und 2  $0,95 \pm 5,7 \mu\text{g/dl}$  und für das Fibrinogen  $289 \pm 62 \text{ mg/dl}$ . Daraus resultiert ein statistisch hochsignifikanter Unterschied, sowohl betreffend die **Prothrombinfragmente 1 und 2** (OR = 13,143; [95%-Konfidenzintervall: 4,570/37,798]; **p < 0,001**) als auch für das **Fibrinogen** (OR = 37,857; [95%-Konfidenzintervall: 10,931/131,116]; **p < 0,001**).

|                       | <b>Gruppe 1:</b><br>Patienten mit<br>term. NI<br>(n = 30) | <b>Gruppe 2:</b><br>Patienten ohne<br>term. NI<br>(n = 60) | OR     | Konfidenz-<br>intervall<br>(95%) | p       |
|-----------------------|---|--|--------|----------------------------------|---------|
| Fibrinogen<br>[mg/dl] | 480 ± 130   | 289 ± 62   | 37,857 | 10,931/131,116                   | < 0,001 |
| F 1 + 2<br>[µg/dl]    | 2,66 ± 1,37   | 0,95 ± 5,70  | 13,143 | 4,570/37,798                     | < 0,001 |

**Tabelle 6:** Hämostaseologische Parameter: Fibrinogen und F 1 + 2. Die Berechnung von p mit Hilfe des Mann-Whitney-U-Tests ergab für beide Parameter hochsignifikante Unterschiede. Gleiches gilt für die berechnete OR.



**Abbildung 3:** Fibrinogen. Die terminal niereninsuffizienten Patienten weisen einen signifikant erhöhten Fibrinogenspiegel gegenüber den nierengesunden Patienten auf.



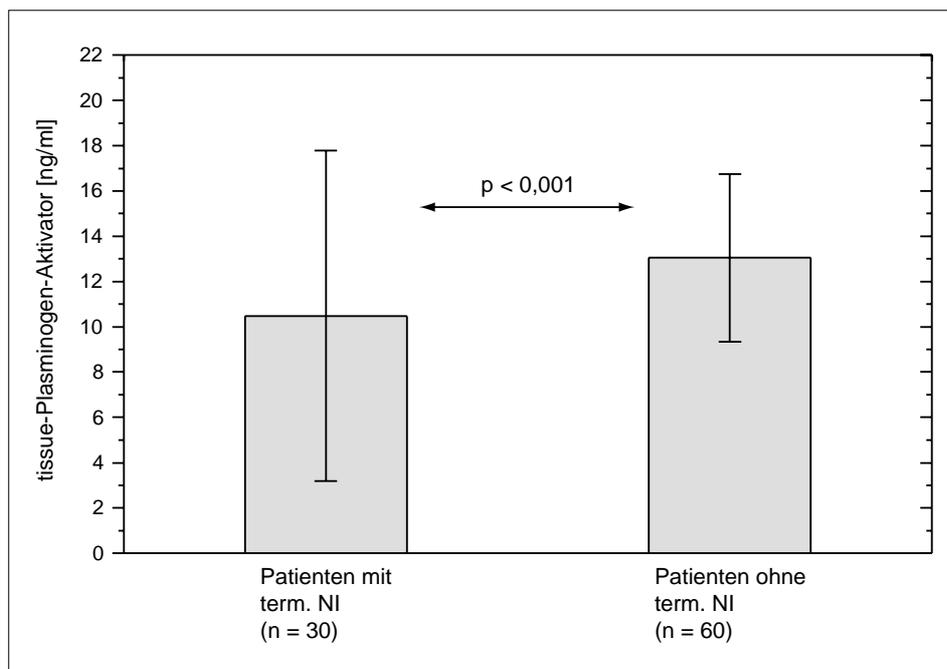
**Abbildung 4:** Prothrombinfragmente 1 und 2. Die Konzentration der Prothrombinfragmente 1 und 2 ist bei den terminal niereninsuffizienten Patienten gegenüber den nierengesunden Patienten signifikant erhöht.

### 3.6 PARAMETER DER ENDOGENEN FIBRINOLYSE

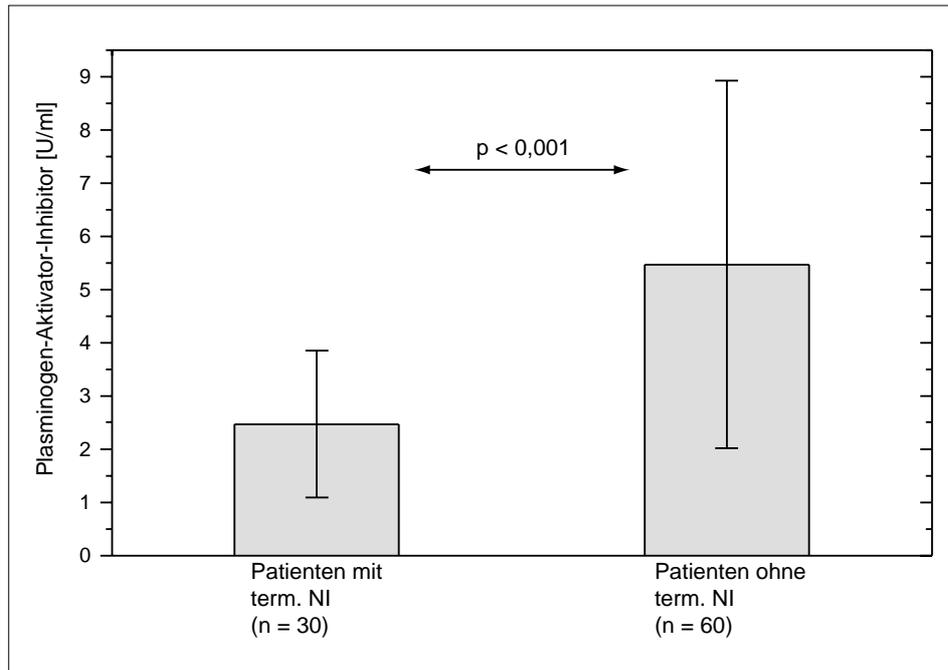
Die Erfassung der Parameter der endogenen Fibrinolyse ergab im Kollektiv der terminal niereninsuffizienten Patienten Werte von  $10,48 \pm 7,3$  ng/ml für das t-PA. Die Konzentration des PAI betrug  $2,47 \pm 1,38$  U/ml und die des PAP  $580 \pm 260$  µg/l. Im Kollektiv der nierengesunden Patienten ließen sich für das t-PA Werte von  $13,05 \pm 3,70$  ng/ml ermitteln. Die Konzentration von PAI betrug  $5,47 \pm 3,45$  U/ml und die von PAP  $399 \pm 144$  µg/l. Somit zeigen sich für alle 3 Parameter der endogenen Fibrinolyse statistisch signifikante Unterschiede (**t-PA:** OR = 0,257; [95%-Konfidenzintervall: 0,098/0,673]; **p < 0,001**, **PAI:** OR = 0,111; [95%-Konfidenzintervall: 0,040/0,307]; **p < 0,001**, **PAP:** OR = 6,000; [95%-Konfidenzintervall: 2,283/15,769]; **p < 0,001**).

|                 | <b>Gruppe 1:</b><br>Patienten mit<br>term. NI<br>(n = 30) | <b>Gruppe 2:</b><br>Patienten ohne<br>term. NI<br>(n = 60) | OR    | Konfidenz-<br>intervall<br>(95%) | p       |
|-----------------|---|--|-------|----------------------------------|---------|
| t-PA<br>[ng/ml] | 10,48 ± 7,30  | 13,05 ± 3,70   | 0,257 | 0,098/0,673                      | < 0,001 |
| PAI<br>[U/ml]   | 2,47 ± 1,38   | 5,47 ± 3,45  | 0,111 | 0,040/0,307                      | < 0,001 |
| PAP<br>[µg/l]   | 580 ± 260   | 399 ± 144  | 6,000 | 2,283/15,769                     | < 0,001 |

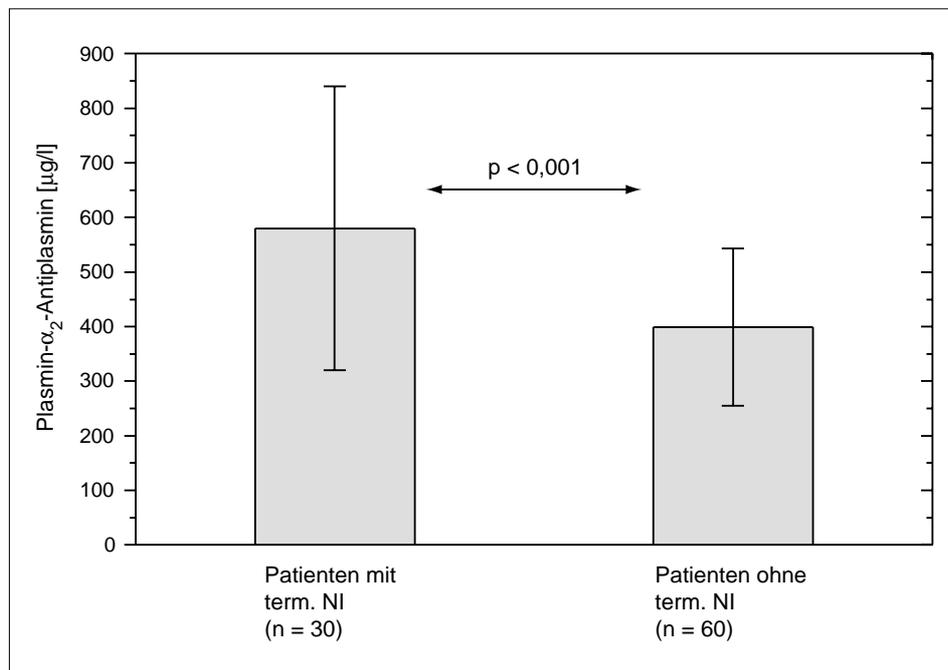
**Tabelle 7:** Parameter der endogenen Fibrinolyse. Die ermittelten p-Werte (berechnet mit dem U-Test nach Mann und Whitney) zeigen hochsignifikante Unterschiede zwischen beiden Patientengruppen für alle drei Parameter. Die OR verhält sich analog dazu.



**Abbildung 5:** Tissue-Plasminogen-Aktivator. Bei den nierengesunden Patienten ist gegenüber den terminal niereninsuffizienten Patienten die t-PA-Konzentration signifikant erhöht.



**Abbildung 6:** Plasminogen-Aktivator-Inhibitor. Bei den nierengesunden Patienten ist im Vergleich zu den terminal niereninsuffizienten Patienten die PAI-Konzentration signifikant höher.



**Abbildung 7:** Plasmin- $\alpha_2$ -Antiplasmin. Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz weisen gegenüber den nierengesunden Patienten signifikant höhere PAP Plasmakonzentrationen auf.

3.7 RHEOLOGISCHE PARAMETER

Bei signifikant verringertem **Hämatokrit** der terminal niereninsuffizienten Patienten gegenüber den nierengesunden Patienten ( $32,5 \pm 4,9\%$  gegenüber  $43,4 \pm 3,4\%$ ; OR = 43,500;  $p < 0,001$ ) zeigten sich bei der quantitativen laborchemischen Erfassung der Plasmaviskosität, der Erythrozytenaggregation M und der Erythrozytenaggregation M1 vergleichbare Werte in beiden Kollektiven (siehe Tabelle 8).

|  | <b>Gruppe 1:</b><br>Patienten mit<br>term. NI<br>(n = 30) | <b>Gruppe 2:</b><br>Patienten ohne<br>term. NI<br>(n = 60) | OR     | Konfidenz-<br>intervall<br>(95%) | p      |
|--|---|--|--------|----------------------------------|--------|
| Plasmaviskosität<br>[mPa]              | 1,36 ± 0,13   | 1,33 ± 0,10  | 1,116  | 0,436/2,855                      | 0,720  |
| Erythrozyten-<br>aggregation M<br>[E]  | 6,02 ± 2,33   | 6,75 ± 1,73  | 1,786  | 0,367/8,681                      | 0,045  |
| Erythrozyten-<br>aggregation M1<br>[E] | 11,54 ± 2,89  | 11,91 ± 2,50   | 0,564  | 0,214/1,484                      | 0,572  |
| Hämatokrit<br>[%]                      | 32,5 ± 4,9  | 43,4 ± 3,4   | 43,500 | 5,548/341,059                    | <0,001 |

**Tabelle 8:** Parameter der Fließeigenschaften des Blutes (Rheologie). Mit Ausnahme des signifikant niedrigeren Hämatokrits der niereninsuffizienten Patienten gegenüber den nierengesunden Patienten zeigen die rheologischen Parameter vergleichbare Werte für beide Kollektive. Die Berechnung von p erfolgte mit dem Mann-Whitney-U-Test. Ebenfalls wurde die OR berechnet.

3.8 MULTIVARIATANALYSE

Die Multivariatanalyse erfolgte, um mögliche Abhängigkeiten der Parameter untereinander aufzudecken. Mit Hilfe der logistischen Regression (Altman 1991) sollte die Aussagekraft der Untersuchung durch den Nachweis gestärkt werden, daß der zuvor isoliert betrachtete (und als signifikant berechnete) Parameter auch in der Gesamtbetrachtung aller (signifikanten) Parameter seine statistische Aussagekraft beibehält. Die Faktoren Body-Mass-Index, Hyperlipidämie, Fibrinogen, Prothrombinfragmente 1 und 2, Plasmin- $\alpha_2$ -Antiplasmin und Plasminogen-Aktivator-Inhibitor gingen in diese Analyse ein. Es zeigte sich, daß unabhängig signifikante Unterschiede für die Parameter **Fibrinogen** ( $p = 0,001$ ), **Prothrombinfragmente 1 und 2** ( $p < 0,01$ ) und **Plasminogen-Aktivator-Inhibitor** ( $p = 0,027$ ) bestehen.

|                 | Regressionskoeffizient | p     |
|-----------------|------------------------|-------|
| Body-Mass-Index | $-2,26 \pm 1,26$       | 0,07  |
| Hyperlipidämie  | $1,35 \pm 1,25$        | 0,28  |
| Fibrinogen      | $4,11 \pm 1,25$        | 0,001 |
| F 1 + 2         | $3,24 \pm 1,21$        | 0,007 |
| PAP             | $-0,51 \pm 1,15$       | 0,66  |
| PAI             | $-2,17 \pm 0,98$       | 0,03  |

**Tabelle 9:** Multivariatanalyse der zuvor isoliert betrachteten und signifikant berechneten Parameter mit Hilfe der logistischen Regression. Es zeigt sich, daß die Parameter **Fibrinogen**, **F 1 + 2** und **PAI** auch unabhängig signifikant sind.

### 3.9 KORRELATIONSRECHNUNG

Die Berechnung der Korrelationskoeffizienten nach Pearson (zwischen Parametern der endogenen Fibrinolyse und hämostaseologischen bzw. klassischen Risikofaktoren) zeigt lediglich signifikante Korrelationen im Kollektiv der terminal niereninsuffizienten Patienten zwischen PAP und CRP ( $k = 0,58$ ) und zwischen PAP und Fibrinogen ( $k = 0,59$ ). Bei den nierengesunden Patienten ergab sich betreffend dieser Parameter (PAP und CRP;  $k = 0,37$  und PAP und Fibrinogen;  $k = 0,30$ ) kein statistisch nachweisbarer Zusammenhang. Bei allen übrigen berechneten Korrelationskoeffizienten konnte mit den angewandten statistischen Mitteln kein statistischer Zusammenhang nachgewiesen werden.

|  | <b>PAP</b>                 | <b>PAI</b>         | <b>t-PA</b>       |
|--|----------------------------|--------------------|-------------------|
| <b>Triglyceride</b><br>Gruppe 1: Untersuchungskoll.<br>Gruppe 2: Vergleichskoll.     | -0,2034<br>-0,1462         | 0,3754<br>0,4362   | 0,0550<br>0,4231  |
| <b>Cholesterin</b><br>Gruppe 1: Untersuchungskoll.<br>Gruppe 2: Vergleichskoll.      | 0,0820<br>0,0727           | 0,2464<br>-0,0162  | 0,1848<br>0,3159  |
| <b>Lp(a)</b><br>Gruppe 1: Untersuchungskoll.<br>Gruppe 2: Vergleichskoll.            | 0,0801<br>0,2605           | -0,0493<br>-0,1245 | -0,2054<br>0,0990 |
| <b>Body-Mass-Index</b><br>Gruppe 1: Untersuchungskoll.<br>Gruppe 2: Vergleichskoll.  | -0,0742<br>-0,1134         | 0,3386<br>0,2836   | 0,2220<br>0,2846  |
| <b>HbA1<sub>c</sub></b><br>Gruppe 1: Untersuchungskoll.<br>Gruppe 2: Vergleichskoll. | -0,2003<br>-0,2179         | 0,0371<br>0,3394   | 0,0251<br>0,0552  |
| <b>CRP</b><br>Gruppe 1: Untersuchungskoll.<br>Gruppe 2: Vergleichskoll.              | <b>0,5789(*)</b><br>0,3730 | 0,0874<br>0,3606   | 0,0496<br>0,3111  |
| <b>Fibrinogen</b><br>Gruppe 1: Untersuchungskoll.<br>Gruppe 2: Vergleichskoll.       | <b>0,5995(*)</b><br>0,2995 | 0,3007<br>0,1957   | 0,0021<br>0,0427  |
| <b>F 1 + 2</b><br>Gruppe 1: Untersuchungskoll.<br>Gruppe 2: Vergleichskoll.          | 0,1385<br>0,2743           | 0,1376<br>0,3021   | -0,0365<br>0,0937 |

**Tabelle 10:** Berechnete Korrelationskoeffizienten nach Pearson sowohl für das Untersuchungs- als auch das Vergleichskollektiv. Gezeigt wird die Korrelation zwischen den Parametern der endogenen Fibrinolyse (PAI, PAP und t-PA) und den hämostaseologischen Faktoren (Fibrinogen und F 1 + 2) sowie ausgewählten konventionellen Risikofaktoren (Triglyceride, Cholesterin, Lp(a), Body-Mass-Index, HbA1<sub>c</sub> und CRP). Es ergeben sich signifikante Korrelationen (\*) im Kollektiv der terminal niereninsuffizienten Patienten (Gruppe 1) zwischen **PAP und CRP** sowie zwischen **PAP und Fibrinogen**.

---

## 4 DISKUSSION

### 4.1 GRUNDLAGEN

Terminal niereninsuffiziente Patienten weisen im Vergleich zu nierengesunden Patienten eine signifikant höhere Inzidenz der koronaren Herzkrankheit auf (Leschke et al. 1997, Parfrey et al. 1996, London et al. 1997). Hinzu kommt, daß der Krankheitsverlauf bei diesen Patienten durch eine raschere Progression und dadurch bedingte schlechtere Langzeitprognose gekennzeichnet ist. So konnten Herzog et al. in einer 1998 veröffentlichten Studie mit über 34.000 terminal niereninsuffizienten, dialysepflichtigen Patienten zeigen, daß im ersten Jahr nach Myokardinfarkt der Anteil der an kardialen Ursachen verstorbenen Patienten 40% betrug, nach 5 Jahren stieg diese Zahl auf 70% an. Eine mögliche Ursache für diese Beobachtung, die auch von Herzog diskutiert wird, ist in der Kumulation von Risikofaktoren in diesem Patientenkollektiv zu sehen. So ist der prozentuale Anteil an Diabetikern unter diesen Patienten höher als unter nierengesunden Patienten mit koronarer Herzerkrankung. Dabei sind diese Patienten durchschnittlich älter, als dies im Kollektiv der nierengesunden Patienten mit koronarer Herzerkrankung der Fall ist. Nahezu alle terminal niereninsuffizienten Patienten entwickeln im Krankheitsverlauf einen Hypertonus sowie eine Fettstoffwechselstörung im Sinne einer Hyperlipidämie. Alle diese Punkte tragen dazu bei das Risiko für die Entwicklung einer Koronarsklerose zu erhöhen.

Eine Reihe von Studien hat sich in der Vergangenheit damit beschäftigt, mögliche neue Therapien zur Behandlung terminal niereninsuffizienter Patienten mit koronarer Herzerkrankung auf ihren Benefit hin zu überprüfen. Als Beispiele seien hier die Beeinflussung des Fettstoffwechsels mittels HmG-CoA Reduktasehemmer genannt (Toto 1996, Keane 2000) und die Blutdruckeinstellung mittels neuer Antihypertensiva, wie z.B. ACE-Hemmer oder Angiotensin-II-Rezeptorblocker (Meggs et al. 1999, Sica et al. 2000). Auch die verschiedenen interventionellen Behandlungsverfahren bei bestehender koronarer Herzerkrankung,

so z.B. der Vergleich zwischen Bypassoperation (ACVB) und Herzkranzgefäßdilatation (PTCA), sind bereits in vergangenen Studien im Hinblick auf ihre Effektivität untersucht worden (Kahn et al. 1990, Ahmed et al. 1994, Heering et al. 1997).

Ziel der vorliegenden Studie war es, zu ermitteln, inwieweit Störungen im Gleichgewicht von Hämostase und Fibrinolyse bei einem Untersuchungskollektiv von terminal niereninsuffizienten Patienten mit angiographisch gesicherter koronarer Herzerkrankung bestehen. Als Vergleichskollektiv dazu diente eine nierengesunde Kontrollgruppe mit angiographisch ermitteltem, vergleichbarem Koronarstatus. Für beide Patientenkollektive galt, daß nur Patienten mit angiographisch gesicherter koronarer Herzkrankheit in die Studie aufgenommen wurden.

Bei Patienten mit normaler Nierenfunktion ist das Fibrinogen als unabhängiger Risikofaktor für die Ausbildung einer koronaren Herzerkrankung bekannt (Meade et al. 1986). Eine herabgesetzte fibrinolytische Aktivität begünstigt ebenfalls die Entstehung einer Koronarsklerose (ECAT 1993, Thompson et al. 1995). Ob sich auch im Kollektiv der terminal niereninsuffizienten Patienten mit koronarer Herzerkrankung eine solche gerinnungsphysiologische Risikokonstellation nachweisen läßt, und wenn ja, wie diese Risikokonstellation im Vergleich zu den bereits etablierten Risikofaktoren zu gewichten ist, soll in der folgenden Diskussion der Studienergebnisse im einzelnen untersucht werden.

#### 4.2 KONVENTIONELLE RISIKOFAKTOREN

Bei den konventionellen Risikofaktoren ist zu berücksichtigen, daß sowohl im Untersuchungs- als auch im Vergleichskollektiv nur männliche Patienten mit gleichem Durchschnittsalter ( $\pm 3$  Jahre) untersucht wurden und auch der prozentuale Anteil der Diabetiker in beiden Gruppen gleich groß war. Durch dieses Matching wurden somit gleich 3 etablierte Risikofaktoren (Alter, Geschlecht und

---

Diabetes mellitus), die mit der Ausbildung einer koronaren Herzerkrankung positiv korreliert sind, neutralisiert.

Vorangegangene Studien (Hahn et al. 1983, Appel 1991, Cramp 1982, Parra et al. 1987) haben bereits Veränderungen des Fettstoffwechsels bei terminal niereninsuffizienten Patienten beschrieben. Als Ausdruck dieser Fettstoffwechselstörung finden sich bei diesen Patienten eine Hypertriglyceridämie, normale bis grenzwertig erhöhte Gesamtcholesterin- und LDL-Cholesterin-Konzentrationen und erhöhte Lp(a)-Konzentrationen. Mit Ausnahme der Hypertriglyceridämie konnten diese Fettstoffwechselveränderungen auch in der vorliegenden Studie nachgewiesen werden. Bezüglich des LDL-Cholesterins ließ sich zeigen, daß das Untersuchungskollektiv der terminal niereninsuffizienten Patienten sogar signifikant niedrigere LDL-Cholesterin-Konzentrationen gegenüber dem Vergleichskollektiv aufwies. Möglicherweise sind die nicht mehr nachweisbare Hypertriglyceridämie und das erniedrigte LDL-Cholesterin die Folge einer effektiven lipostatischen Therapie der terminal niereninsuffizienten Patienten. Die signifikant erhöhten Lp(a)-Konzentrationen der terminal niereninsuffizienten Patienten zeigen jedoch, daß sich die Störungen im Lipoproteinstoffwechsel dadurch nicht beeinflussen lassen. Insbesondere dem Lp(a) wird wegen seiner antifibrinolytischen Eigenschaften eine zentrale Rolle in der Entstehung und Progression der Koronarsklerose zugeschrieben (Hajjar et al. 1989, Loscalzo et al. 1990). Durch seine strukturelle Ähnlichkeit mit Plasminogen konkurriert das Lp(a) mit Plasminogen um die Bindung an Endothelzellrezeptoren, ohne jedoch fibrinolytisch wirksam zu werden. Darüber hinaus schwächt Lp(a) die Aktivierung von Plasminogen durch Streptokinase und t-PA ab (Karadi et al. 1988, Terres et al. 1993). Studien der Vergangenheit konnten zeigen, daß diese in vitro Beobachtungen von klinischer Relevanz sind. So konnten Koch et al. in einer 1997 veröffentlichten Studie grenzwertig erhöhte Lp(a)-Konzentrationen bei dialysepflichtigen Patienten mit koronarer Herzkrankheit gegenüber dialysepflichtigen Patienten ohne koronare Herzkrankheit nachweisen. In einer weiteren Untersuchung konnte gezeigt werden, daß Patienten mit koronarer Herzerkrankung und mit erhöhten Lp(a)-Konzentrationen eine raschere Progression der koronaren Herzerkrankung aufwiesen, als dies bei Patienten mit niedrigen Lp(a)-Konzentrationen der Fall war (Terres et al. 1995). Es bleibt festzuhalten, daß die in der

vorliegenden Untersuchung zeigte signifikante Erhöhung von Lp(a) in der Gruppe der terminal niereninsuffizienten Patienten vorangegangene Studienergebnisse bestätigt. Eine erhöhte Lp(a)-Konzentration muß daher als Ursache für die Entstehung und Progression der koronaren Herzkrankheit in Betracht gezogen werden.

Die Untersuchungen in der vorliegenden Studie haben ergeben, daß der Anteil an Hypertonikern unter den terminal niereninsuffizienten Patienten des Untersuchungskollektivs 100% betrug. Dieses Ergebnis steht im Einklang mit vorangegangenen Untersuchungen, die einen Anteil von 75-80% Hypertonikern unter den terminal niereninsuffizienten Patienten ermittelten (Herrera-Acosta 1982). In der vorliegenden Untersuchung wurden weder Angaben über die Hypertoniedauer noch über den Schweregrad der Hypertonie in beiden untersuchten Kollektiven erhoben. Dennoch haben frühere Untersuchungen gezeigt, daß nicht nur quantitative Unterschiede bezüglich der Hypertonie für die Entwicklung einer koronaren Herzerkrankung von Bedeutung sind, sondern auch qualitative. Dies läßt sich durch eine Studie verifizieren, die bei 427 terminal niereninsuffizienten Patienten kardiovaskuläre Risikofaktoren vor und nach Nierentransplantation untersuchte (Ivens et al. 1999). Dabei zeigte sich im Vergleich zwischen den Patienten, die nach Nierentransplantation kardiovaskuläre Komplikationen entwickelten und denen ohne kardiovaskuläre Komplikationen nach Nierentransplantation, daß sich die Anzahl der Patienten mit und ohne Hypertonie in beiden Gruppen nicht signifikant voneinander unterschied. Dagegen war aber in der Gruppe der Patienten mit kardiovaskulären Komplikationen nach Nierentransplantation die Anzahl der eingenommenen Antihypertensiva signifikant höher als in der Gruppe der Patienten ohne kardiovaskuläre Komplikationen nach Nierentransplantation. Somit ist bei den Patienten mit kardiovaskulären Komplikationen nach Nierentransplantation von einer schwereren bzw. schlechter einstellbaren Hypertonie auszugehen, deren Behandlung den Einsatz einer höheren Anzahl an Antihypertonika notwendig macht.

Bezüglich des Nikotinabusus zeigt sich, daß im Untersuchungskollektiv der terminal niereninsuffizienten Patienten die Anzahl der Raucher größer war als im Vergleichskollektiv, wobei der Anteil an Ex-Rauchern unter den nierengesunden Patienten größer war als im Untersuchungskollektiv. Der Einfluß des Ni-

kotinkonsums auf die koronare Herzkrankheit ist durch die Angaben nur grob abschätzbar, da die Dauer des Rauchens bzw. Nicht-Rauchens unberücksichtigt blieb. Die positive Korrelation zwischen Nikotinabusus und der Ausbildung einer koronaren Herzerkrankung ist bereits in vorangegangenen Studien verifiziert worden (Doll et al. 1976, Townsend et al. 1979). Damit muß der in der vorliegenden Studie ermittelte höhere Anteil an aktiven Rauchern im Untersuchungskollektiv gegenüber dem Vergleichskollektiv zumindest als Cofaktor für die bestehende Koronarsklerose in Betracht gezogen werden.

Die Gesamtbetrachtung aller untersuchten konventionellen atherogenen Risikofaktoren zeigt in der Gruppe der terminal niereninsuffizienten Patienten mit angiographisch gesicherter koronarer Herzkrankheit gegenüber den nierengesunden Patienten mit angiographisch gesicherter koronarer Herzkrankheit ein ausgeprägtes kardiovaskuläres Risikoprofil. Obwohl in der vorliegenden Studie bereits Therapien wie die Lipidsenkung mit Hilfe von HmG-CoA Reduktasehemmern und die Hypertoniebehandlung Anwendung gefunden haben, ließen sich eine erhöhte Lp(a)-Konzentration, eine erniedrigte HDL-Cholesterinkonzentration, eine bei allen Patienten vorhandene Hypertonie sowie ein erhöhter Anteil an Rauchern unter den Patienten des Untersuchungskollektivs nachweisen.

#### 4.3 HÄMOSTASEOLOGISCH-FIBRINOLYTISCHE-AKTIVITÄT

Die im Rahmen dieser Untersuchung durchgeführten Messungen zeigten im Untersuchungskollektiv der terminal niereninsuffizienten Patienten gegenüber dem Vergleichskollektiv der nierengesunden Patienten eine signifikant gesteigerte Hämostase. Sowohl die ermittelten Konzentrationen des Fibrinogens als auch der Prothrombinfragmente 1 und 2 lagen im Untersuchungskollektiv deutlich über denen der nierengesunden Patienten. Dieses Ergebnis ist als Bestätigung der anfangs aufgestellten Hypothese einer prokoagulatorischen Gerin-

---

nungssituation im Untersuchungskollektiv der terminal niereninsuffizienten Patienten zu werten.

Eine Ursache für die nachgewiesene Hyperfibrinogenämie der terminal niereninsuffizienten Patienten ist in einer möglicherweise vorhandenen latenten Entzündungsreaktion dieser Patienten zu sehen. Diese Theorie wird untermauert durch die erhöhten CRP-Konzentrationen, die im Untersuchungskollektiv der terminal niereninsuffizienten Patienten gegenüber dem Vergleichskollektiv der nierengesunden Patienten ermittelt wurden. In vorangegangenen Studien wurde bereits der Zusammenhang zwischen Inflammation und Hyperfibrinogenämie untersucht. So konnten Zimmerman et al. in einer 1999 veröffentlichten Untersuchung mit 290 stabilen Dialysepatienten zeigen, daß Dialysepatienten mit erhöhten CRP-Spiegeln auch Veränderungen im kardiovaskulären Risikoprofil aufwiesen, einhergehend mit erhöhten Lp(a)- und Fibrinogen-Konzentrationen sowie erniedrigten HDL-Konzentrationen. Diese laborchemisch nachgewiesene atherogene Risikokonstellation schlug sich in einer signifikant erhöhten Gesamtmortalität wie auch einer signifikant erhöhten kardiovaskulären Mortalität in der Gruppe der Patienten mit einer Erhöhung der CRP-Konzentration nieder. Aber auch in Untersuchungen mit nierengesunden koronar herzkranken Patienten wurde die Vermutung geäußert, daß eine Akut-Phase-Reaktion ursächlich an der Verschiebung des Gerinnungsprofils in Richtung Hämostase beteiligt ist. Diese Theorie basiert auf der Vorstellung, daß durch die Ruptur eines arteriosklerotischen Plaques (ohne dabei zwangsläufig mit einer entsprechenden klinischen Symptomatik einherzugehen) proinflammatorische Mediatorsubstanzen freigesetzt werden, die wiederum eine Akut-Phase-Reaktion auslösen (Haverkate et al. 1997, Liuzzo et al. 1994, Ridker et al. 1997).

Ob die in dieser Studie ermittelte erhöhte Konzentration an Akut-Phase-Protein (CRP) im Untersuchungskollektiv durch die Dialyse als solche hervorgerufen ist und sich dieser Befund damit den von Zimmermann et al. gefundenen Ergebnissen anschließt oder ob dieser proinflammatorische Zustand Folge der bestehenden Arteriosklerose dieser Patienten ist, ist letztendlich nicht zu beantworten. Ein Zusammenspiel zwischen beiden Faktoren erscheint denkbar. Daß ein subklinischer Entzündungszustand bei terminal niereninsuffizienten Patienten mit koronarer Herzerkrankung sich negativ auf das atherogene Risikoprofil

auswirkt, durch erhöhte Lp(a)-Konzentrationen, erhöhte Fibrinogen-Konzentrationen und erniedrigte HDL-Konzentrationen, wie bereits von Zimmermann postuliert, wird durch die vorliegenden Studienergebnisse untermauert.

Gemäß der anfangs aufgestellten Hypothese einer prokoagulatorischen Gerinnungssituation der terminal niereninsuffizienten Patienten wurde erwartet, in diesem Patientenkollektiv auch eine herabgesetzte fibrinolytische Aktivität nachzuweisen. Dabei basieren diese Vermutungen auf der Vorstellung, daß bei einer eingeschränkten fibrinolytischen Aktivität PAI als Hemmer der Plasmingeneration verstärkt und t-PA als Induktor der Plasmingeneration vermindert gebildet wird (vgl. Abbildung 1). Entgegen dieser Theorie ließen sich in dieser Untersuchung eine erniedrigte t-PA-Konzentration, erniedrigte PAI-Konzentrationen sowie eine erhöhte PAP-Konzentration im Untersuchungskollektiv der terminal niereninsuffizienten Patienten im Gegensatz zu dem Vergleichskollektiv der nieresunden Patienten nachweisen. Als Ursache für die erniedrigten Konzentrationen dieser beiden Fibrinolyseparameter könnte man einen (durch massiv gesteigerte fibrinolytische Aktivität bei diesen Patienten) erhöhten Verbrauch, kompensatorisch zu einer gesteigerten Koagulationsneigung, anführen. Diese Hypothese wird durch die erhöhten PAP-Konzentrationen (als Ausdruck einer erhöhten Plasminbildung) in der Gruppe der terminal niereninsuffizienten Patienten gestützt.

Daß bei koronar herzkranken Patienten eine überschießende Gerinnung mit einer konsekutiv gesteigerten fibrinolytischen Aktivität verbunden ist, konnten bereits Stein et al. in einer 1997 veröffentlichten Untersuchung zeigen. In dieser Studie konnte gezeigt werden, daß bei Patienten mit manifester koronarer Herzerkrankung ein Zusammenhang zwischen Hyperfibrinogenämie und erhöhten PAP- und t-PA-Konzentrationen besteht, wohingegen eine solche Korrelation bei Patienten ohne manifeste koronare Herzerkrankung nicht nachweisbar ist. Die Autoren sahen darin eine Bestätigung für die Annahme, daß ein erhöhter Fibrinogenspiegel nur bei Vorliegen einer koronaren Herzerkrankung auch mit einer überschießenden Fibrinolyse assoziiert ist.

Als weiteren Grund für die erniedrigten t-PA-Konzentrationen im Untersuchungskollektiv der terminal niereninsuffizienten Patienten läßt sich eine gestör-

te Endothelfunktion anführen. Da t-PA ein aus dem Endothel stammender Faktor ist, könnte auch eine durch atherosklerotische Prozesse eingeschränkte Endothelfunktion der Grund für die erniedrigten t-PA-Konzentrationen bei diesen Patienten sein. In einer von Gris et al. 1994 veröffentlichten Studie, in der unter anderem t-PA und PAI als mögliche Risikofaktoren für die Ausbildung einer Koronarsklerose an niereninsuffizienten, koronargesunden Patienten untersucht wurden, zeigten sich sowohl für t-PA als auch für PAI erhöhte Konzentrationen im Vergleich mit einem nierengesunden Kontrollkollektiv. Der Autor macht einen chronischen Aktivitätszustand des Endothels bei diesen Patienten für die erhöhten t-PA-Konzentrationen verantwortlich, bei gleichzeitig vermindertem Ansprechen des Endothels auf Endothelstimulatoren (Desmopressin), und wertet dies als Zeichen für einen chronischen Endothelschaden. Auf der Grundlage dieser Erkenntnisse wäre es auch möglich, daß die in der Untersuchung ermittelten erniedrigten t-PA Konzentrationswerte auf einen dauerhaften Endothelschaden bei den terminal niereninsuffizienten Patienten mit koronarer Herzkrankheit zurückzuführen wären.

Zusammenfassend läßt sich festhalten, daß sich die Gerinnungssituation zwischen terminal niereninsuffizienten Patienten mit angiographisch gesicherter koronarer Herzkrankheit und nierengesunden Patienten mit angiographisch gesicherter koronarer Herzkrankheit und vergleichbarem Koronarstatus signifikant unterschied. Dabei war eine Verschiebung der Gerinnungssituation in Richtung Hämostase anhand signifikant erhöhter Fibrinogen- und F 1 + 2-Konzentrationen ablesbar. Eine Ursache für die erhöhte Fibrinogen-Konzentration im Untersuchungskollektiv der terminal niereninsuffizienten Patienten ist in einer latent vorhandenen Entzündungsreaktion dieser Patienten zu sehen. Ob diese Entzündungsreaktion Ausdruck der vorhandenen Koronarsklerose ist oder als Folge der Dialysebehandlung angesehen werden muß, konnte mit diesem Studiendesign nicht beantwortet werden. Die Analyse der Fibrinolyseparameter zeigte erhöhte PAP-Konzentrationen als Ausdruck einer gesteigerten Plasminbildung. Die nachgewiesenen verminderten t-PA- und PAI-Konzentrationen sind in diesem Zusammenhang möglicherweise auf einen erhöhten Verbrauch dieser beiden Faktoren zurückzuführen oder auch in einer gestörten Endothelfunktion der terminal niereninsuffizienten Patienten begründet.

Durch das nachgewiesene labile Gleichgewicht zwischen Hämostase und Fibrinolyse bei Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz und koronarer Herzerkrankung kann bei Überwiegen der Thrombingeneration das Auftreten akuter kardiovaskulärer Ereignisse begünstigt werden. Diese Überlegung stützt sich auf die Beobachtung, daß bei der Ruptur eines arteriosklerotischen Plaques der lipidreiche, thrombogene Kern dieses Plaques mit den gerinnungsaktiven Substanzen des Blutes in Berührung kommt. Durch diese extrinsische Aktivierung des Gerinnungssystems kann sich ein, das Lumen der Koronararterie verschließender, Thrombus ausbilden (Falk et al. 1995, Mizzano et al. 1991). Klinisch würde diese Okklusion der Koronararterie als akuter Myokardinfarkt oder instabile Angina pectoris apparent werden. Darüber hinaus kann auf der Grundlage des prothrombogenen Milieus dieser Patienten eine Progression der Koronarsklerose durch koronare Thromben, welche sekundär in Plaques inkorporiert werden (ohne eine entsprechende klinische Symptomatik zu verursachen), erklärt werden (Fuster et al. 1992).

#### 4.4 KORRELATIONEN

Die berechneten Korrelationskoeffizienten nach Pearson zeigen lediglich im Untersuchungskollektiv der terminal niereninsuffizienten Patienten einen statistischen Zusammenhang bezüglich der Faktoren PAP und CRP bzw. PAP und Fibrinogen. Daß diese Korrelationen im Vergleichskollektiv der nierengesunden Patienten nicht nachweisbar sind, mag durch die (im Vergleich zu den terminal nierensinsuffizienten Patienten) moderaten CRP- und Fibrinogen-Konzentrationen begründet sein. In der oben bereits erwähnten Studie von Stein et al. 1997 ließ sich ein Zusammenhang zwischen PAP und Fibrinogen nachweisen, indem die Patienten entsprechend der Höhe ihres Fibrinogenspiegels in ein Hoch- bzw. Niedrig-Risikokollektiv unterteilt wurden. Dabei gelang für das Hoch-Risikokollektiv der Nachweis einer positiven Korrelation zwischen Fibrinogen und PAP. Die in dieser Untersuchung ermittelten Korrelationen für die terminal niereninsuffizienten Patienten legen zwei Vermutungen nahe. Auf der einen Seite unter-

mauern sie die Theorie einer durch gesteigerte Hämostase kompensatorisch erhöhten Fibrinolyse-Aktivität (positive Korrelation zwischen Fibrinogen und PAP), und auf der anderen Seite stützen sie ebenfalls die Vermutung einer überschießenden Gerinnungssituation auf dem Boden eines proinflammatorischen Zustandes (positive Korrelation zwischen CRP und Fibrinogen).

Die mit Hilfe der Odds Ratio signifikant unterschiedlich erkannten Parameter (Body-Mass-Index, Hyperlipidämie, Fibrinogen, F 1 + 2, PAP, PAI) wurden mit der Multivariatanalyse auf mögliche Abhängigkeiten untereinander untersucht. Dabei ergab sich, daß von diesen Parametern nur Fibrinogen, F 1 + 2 und PAI unabhängig voneinander statistisch signifikante Unterschiede zwischen dem Untersuchungskollektiv und dem Vergleichskollektiv aufwiesen. Fibrinogen und F 1 + 2 waren im Untersuchungskollektiv unabhängig signifikant erhöht gegenüber dem Vergleichskollektiv. Daraus läßt sich ableiten, daß ihnen als Parameter einer gesteigerten Hämostase im Risikoprofil der terminal niereninsuffizienten Patienten eine wesentliche Bedeutung zukommt. Im Vergleich zwischen Untersuchungskollektiv und Vergleichskollektiv zeigte sich eine statistisch unabhängig signifikant erniedrigte PAI-Konzentration der terminal niereninsuffizienten Patienten. Eine mögliche Erklärung dafür ist in einem, wie bereits erwähnt, erhöhten Umsatz dieses prokoagulatorischen Faktors zu sehen.

#### 4.5 AUSBLICK

Ziel zukünftiger Studien muß es sein, die komplexe Pathogenese der Koronarsklerose bei terminal niereninsuffizienten Patienten weiter zu untersuchen. Die Ergebnisse der vorliegenden Studie zeigen dabei insbesondere die Notwendigkeit weiterer Untersuchungen betreffend die hämostaseologischen Risikofaktoren. Durch andere Studienanordnungen wäre es zum Beispiel möglich, den Einfluß der Dialyse auf das Gerinnungssystem genauer zu untersuchen. Der Vergleich zwischen zwei Gruppen dialysepflichtiger Patienten mit und ohne angiographisch gesicherter koronarer Herzerkrankung bezüglich ihrer Gerinnungssi-

tuation erscheint vor diesem Hintergrund sinnvoll. Damit würde der Einfluß der Dialyse (einhergehend zum Beispiel mit Antigenkontakt durch die Dialysemembran) auf das Gerinnungssystem neutralisiert. In einer weiteren Studie könnte eine Gruppe von Hämodialysepatienten mit koronarer Herzerkrankung mit einer Gruppe von Peritonealdialysepatienten mit koronarer Herzerkrankung verglichen werden. Bei der Peritonealdialyse erfolgt die Dialyse durch Instillation der Dialysatflüssigkeit in die Bauchhöhle. Im Rahmen dieser Art von Nierenerersatztherapie kann auf eine Antikoagulation verzichtet werden, wohingegen bei der Hämodialyse eine Antikoagulation notwendig ist. Folglich könnte durch dieses Studiendesign der Effekt der Antikoagulation auf das Gerinnungssystem im Rahmen der Hämodialyse untersucht werden. Die vorliegende Untersuchung von Hämostase und Fibrinolyse bei terminal niereninsuffizienten Patienten mit angiographisch gesicherter koronarer Herzerkrankung hat eine Imbalance des Gerinnungssystems gegenüber der nierengesunden Kontrollgruppe gezeigt. Weiterführende Studien könnten diesen Untersuchungsansatz nutzen, indem sie, wie oben bereits erwähnt, mögliche Einflußfaktoren auf das Gerinnungssystem eliminieren. Es ist zu betonen, daß die vorliegende Studie die Grundlage für folgende Untersuchungsansätze erst geliefert hat, indem sie an einem klar definierten Patientenkollektiv (es wurden nur Patienten mit koronarangiographisch gesicherter koronarer Herzerkrankung in die Studie eingeschlossen) die vorliegende Störung von Hämostase und Fibrinolyse nachweisen konnte.

Die im Rahmen dieser Studie auffällige Kumulation atherogener Risikofaktoren, die bereits in vorausgegangenen Untersuchungen (Herzog et al. 1998, Ivens et al. 1999) nachgewiesen worden ist, unterstreicht die Notwendigkeit einer gezielten Therapie eines jeden einzelnen Risikofaktors. Diese Therapieansätze müssen frühzeitig, bereits mit Beginn der Nierenfunktionseinschränkung Anwendung finden, um die Ausbildung einer Koronarsklerose zu verhindern beziehungsweise ihre Entstehung hinauszuzögern. Eine Normalisierung des Blutdrucks, eine effektive Behandlung der Fettstoffwechselstörung sowie eine Nikotinabstinenz stellen die dabei anzustrebenden Behandlungsziele dar. Auch müssen die Untersuchungen bezüglich der interventionellen Therapieverfahren weitergeführt werden mit dem Ziel, die Langzeitprognose der bereits erkrankten Patienten zu verbessern.

In der Behandlung der nachgewiesenen latenten Entzündungsreaktion dieses Patientenkollektivs sind neue Therapiechancen zu sehen, die möglicherweise zu einer Senkung der kardiovaskulären Mortalitätsrate der terminal niereninsuffizienten Patienten beitragen.

---

## 5 ZUSAMMENFASSUNG UND SCHLUßFOLGERUNGEN

In der vorliegenden Arbeit wurden neben konventionellen atherogenen Risikofaktoren hämostaseologische und fibrinolytische Faktoren bei Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz und koronarer Herzkrankheit bestimmt. Dabei wurden 30 terminal niereninsuffiziente Patienten mit morphologisch gesicherter KHK mit 60 nierengesunden Patienten mit ebenfalls morphologisch gesicherter KHK bezüglich ihres hämostaseologischen und ihres konventionellen Risikoprofils verglichen. Die Zuordnung der Patienten beider Kollektive erfolgte gemäß der Anzahl der betroffenen Herzkranzgefäße, und es ergab sich eine Verteilung von  $n = 8$  bzw. 16 Patienten mit 1-Gefäß-KHK,  $n = 6$  bzw. 12 Patienten mit 2-Gefäß-KHK und  $n = 16$  bzw. 32 Patienten mit 3-Gefäß-KHK. Die Messungen der hämostaseologischen Faktoren Fibrinogen und Prothrombinfragmente 1 und 2 bestätigten die aufgestellte Hypothese einer überschießenden Gerinnungsaktivität, wohingegen die Konzentrationen der Faktoren der endogenen Fibrinolyse mit Ausnahme des PAP entgegen den anfänglichen Erwartungen bei den terminal niereninsuffizienten Patienten erniedrigt waren. Als mögliche Ursache wäre ein durch die Hyperkoagulabilität erhöhter Verbrauch an Fibrinolysefaktoren denkbar, wofür auch die erhöhten PAP-Konzentrationen (als Ausdruck einer gesteigerten Plasminbildung) sprechen. Die Untersuchung der rheologischen Parameter (Plasmaviskosität, Erythrozytenaggregation und Hämatokrit) ließen mit Ausnahme des erniedrigten Hämatokrits der terminal niereninsuffizienten Patienten (als Ausdruck einer bestehenden renalen Anämie) keine Unterschiede erkennen. Die hohen Fibrinogen-Konzentrationen der niereninsuffizienten Patienten schlugen sich nicht in einer Erhöhung der Plasmaviskosität nieder. Bei den etablierten Risikofaktoren zeigte sich, daß alle niereninsuffizienten Patienten einen arteriellen Hypertonus aufwiesen und sich unter diesen Patienten mehr Raucher befanden als unter den nierengesunden Patienten. Die Beurteilung des Fettstoffwechsels war durch die erfolgte lipostatische Therapie nur eingeschränkt möglich, und es fanden sich grenzwertig erniedrigte HDL-Cholesterin-

Konzentrationen, signifikant erniedrigte LDL-Cholesterin-Konzentrationen und signifikant erhöhte Lp(a)-Konzentrationen der niereninsuffizienten Patienten als Ausdruck einer bestehenden Fettstoffwechselstörung. Die vorliegende Arbeit konnte belegen, daß bei Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz eine gerinnungsphysiologische Störung im Sinne einer Hyperkoagulabilität mit konsekutiv gesteigerter fibrinolytischer Aktivität besteht. Eine solche Konstellation kann bei Überwiegen der fibrinolytischen Faktoren zu einer Blutungsneigung führen, jedoch bei Überwiegen der prokoagulatorischen Effekte die thrombogene Progression der koronaren Herzkrankheit sowie das Auftreten akuter Koronarsyndrome begünstigen.

---

## 6 ANHANG

### 6.1 LITERATUR

Abbell LL, Levy BB, Brodie B, Kendall FE. A simplified method for the estimation of total cholesterol in serum and demonstration of its specificity. *J Biol Chem* 1952; 195: 357–362

Ahmed WH, Shubrooks SJ, Gibson M, Baim DS, Bittl JA. Complications and long-term outcome after percutaneous coronary angioplasty in chronic hemodialysis patients. *Am Heart J* 1994; 128: 252–5

Altman DG. *Practical statistics for medical research*. Chapman & Hall 1991

Assmann G. At what levels of total low- or high-density lipoprotein cholesterol should diet/ drug therapy be initiated? European guidelines. *Am J of Cardiol* 1990; 65: 11F

Appel G. Lipid abnormalities in renal disease. *Kidney Int* 1991; 39: 169–183

Brown JH, Hunt LP, Vites NP, Short CD, Gokal R, Mallick NP. Comparative mortality from cardiovascular disease in patients with chronic renal failure. *Nephrol Dial Transplant* 1994; 9: 1136–1142

Bruhn HD, Conard J, Mannucci M, Monteagudo J, Pelzer H und Reverter JC et al. Multicentric evaluation of a new essay for prothrombinfragment F 1 + 2 determination. *Thromb Haemost* 1992; 68: 413–7

Clauss A. Gerinnungsphysiologische Schnellmethode zur Bestimmung des Fibrinogens. *Acta Haematol* 1957; 17: 237–46

Cramp DG. Plasma lipid alterations in patients with chronic renal disease. *CRC Crit Rev Clin Lab Sci* 1982; 17: 77–101

Cremer P, Muche R. [The Göttingen Risk, Incidence and Prevalence (GRIPS) study. Recommendations for the prevention of coronary heart disease] Göttinger Risiko-, Inzidenz- und Prävalenzstudie (GRIPS). Empfehlungen zur Prävention der koronaren Herzkrankheit. *Ther Umsch* 1990; 47: 482–491

Deckert T. Nephropathy and coronary death - the fatal twins in diabetes mellitus. *Nephrol Dial Transplant* 1994; 9: 1069–1071

Degoulet P, Legrain M, Réach I, Aimé F, Devriès C, Rojas P, Jacobs C. Mortality risk factors in patients treated by chronic hemodialysis. Report of the diaphane collaborative study. *Nephron* 1982; 31: 103–110

Di Minno G, Martinez J, McKean ML, De La Rosa J, Vurke JF, Murphy S. Platelet dysfunction in uremia. *Am J Med* 1985; 79: 552–559

Doll R, Peto R. Mortality in relation to smoking: 20 years' observations on male British doctors. *Br Med J* 1976; ii: 1525–36

ECAT (European concerted action on thrombosis and disabilities of the commission of the european communities), Project leader: F. Haverkate. ECAT angina pectoris study: baseline associations of haemostatic factors with extent of coronary arteriosclerosis and other coronary risk factors in 3000 patients with angina pectoris undergoing coronary angiography. *Euro Heart J* 1993; 14: 8–17

Ernst E, Resch KL. Fibrinogen as a cardiovascular risk factor: A meta-analysis and review of the literature: *Annals of Internal Medicine* 1993; 118: 956–963

Falk E, Shah PK, Fuster V. Coronary plaque disruption. *Circulation* 1995; 92: 657–671

Fuster V, Badimon L, Badimon JJ, Chesebro JH. The pathogenesis of coronary artery disease and the acute coronary syndroms. *N Engl J Med* 1992; 326: 310–318

Gordge MP, Faimt RW, Rylance PB, Neild GH. Platelet function and the bleeding time in progressive renal failure. *Thromb Haemost* 1988; 60: 83–87

Gris JC, Branger B, Vécina F, Al Sabadani B, Fourcade J, Schevd JF. Increased cardiovascular risk factors and features of endothelial activation and dysfunction in dialyzed uremic patients. *Kidney Int* 1994; 46: 807–813

Hahn R, Oette K, Mondorf H. Analysis of cardiovascular risk factors in chronic hemodialysis patients with special attention to the hyperlipoproteinemias. *Atherosclerosis* 1983; 48: 279–288

Hamsten A, Walldius G, Szamosi A, Blombäck M, De Faire U, Dahlen G, Landou C, Wiman B. Plasminogen Activator Inhibitor in plasma: risk factor for recurrent myocardial infarction. *Lancet* 1984: 3–8

Hamsten A. The hemostatic system and coronary heart disease. *Thromb Res* 1993; 70: 1–38

Hamsten A. Hemostatic function and coronary artery disease. *N Engl J Med* 1995; 10: 677–678

Hajjar K, Gavish D, Breslow JL, Nachman RL. Lipoprotein(a) modulation of endothelial cell surface fibrinolysis and its potential role in atherosclerosis. *Nature* 1989; 339: 303–305

Haverkate F, Thompson SG, Pyke SDM, Gallimore JR, Pepys MB. Production of C-reactive protein and risk of coronary events in stable and unstable angina. *Lancet* 1997; 349: 462–466

---

Heering P, Ivens K, Leschke M, Klein M, Strauer BE, Grabensee B. The therapy of coronary artery disease in patients with ESRD: CABG or PTCA? With european meeting on cardioneurology, Assisi 1997. In *Cardioneurology*. Eds Timio M et al. Editoriale Bios 1997: 65–67

Herrera-Acosta J. Hypertension in chronic renal disease. *Kidney Int* 1982; 22: 93–104

Herzog CA, Jennie Z, Allan JC. Poor long-term survival after acute myocardial infarction among patients on long-term dialysis. *N Engl J Med* 1998; 339: 799–805

Hoffmeister HM, Jur M, Wendel HP, Heller W, Seipel L. Alterations of the coagulation, the fibrinolytic and the kallikrein-kinin system in the acute and post-acute phase in patients with unstable angina pectoris. *Circulation* 1995; 91: 2520–2527

Hoffmeister HM, Heller W, Seipel L. Gerinnung und Fibrinolyse bei Arteriosklerose. *Z Kardiol* 1999; 88: 315–323

Houlston R et al. Biochemistry and clinical significance of lipoprotein(a). *Ann Clin Biochem* 1988; 5: 499–503

Humfeld S, Reinauer H. Hochdruckflüssigkeitschromatographische Analyse der glycolisierten Hämoglobine. *Lab Med* 1984; 8: 385

Ivens K, Gradaus F, Schoebel FC, Peters AJ, Leschke M, Strauer BE, Grabensee B, Heering P. Progression of coronary artery disease in patients with end-stage renal disease. In Timio M, Wizman V, Venanzi S. *Cardioneurology*. Editoriale Bios 1999: 61–64

Ivens K, Aker S, Grabensee B, Heering P. Inzidenz von Risikofaktoren und kardiovaskulären Komplikationen bei Patienten nach Nierentransplantation. *Med Klin* 1999; 94(9): 478–84

Josephson B, Gyllenswärd C. *Scand J Clin Lab* 1957; 9: 29

Jungers P, Massay ZA, Nguyen K, Fumeron C, Labrunie M, Lacour B, Descamps-Latscha B, Man NK. Incidence and risk factors of atherosclerotic cardiovascular accidents in predialysis chronic renal failure patients: A prospective study. *Nephrol Dial Transplant* 1997; 12: 2597–2602

Kahn JK, Rutherford BD, McConahay DR, Johnson WL, Giorgi LV, Hartzler GO. Short- and long-term outcome of percutaneous transluminal coronary angioplasty in chronic dialysis patients. *Am Heart J* 1990; 119: 484

Kannel WB, D'Agostino RB. Update on fibrinogen as a major cardiovascular risk factor. The Framingham Study. *J Am Coll Cardiol* 1990; 15: 156A

Karadi I, Kostner GM, Gries A, Nimpf J, Romics L, Malle E. Lipoprotein(a) and plasminogen are immunochemically related. *Biochem Biophys Acta* 1988; 960: 91–97

Keane WF. The role of lipids in renal disease: future challenges. *Kidney Int* 2000; 57 Suppl 75: S27–31

King W, Greene EL, Raij L. Cardiovascular risk factors in chronic renal failure and hemodialysis populations. *Am J Kidney Dis* 1992; 19: 505–513

Koch M, Kutkuhn B, Trenkwalder E, Bach D, Grabensee B, Dieplinger H, Kronenberg F. Apolipoprotein B, fibrinogen, HDL cholesterol and apolipoprotein(a) phenotypes predict coronary artery disease in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 1997; 8(12): 1889–98

Komarnicki M, Krupa D, Kazmierczak M, Drobnik D, Zozulinska M. Dialyzable factors from uremic serum increase 125I-fibrinogen binding by normal blood platelets. *Nephron* 1990; 55(4): 372–4

- 
- Leschke M, Blanke H, Stellwaag M et al. Hyperfibrinogenämie und pathologische Plasmapviskosität. *Dtsch Med Wschr* 1988; 113: 1175
- Leschke M, Gradaus F, Schoebel FC, Ivens K, Heering P, Klein M, Schulte HD, Grabensee B, Strauer BE. Koronare Herzkrankheit bei Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz. *Dtsch Med Wschr* 1997; 122: 976–982
- Lindner A, Charra B, Sherrard DJ, Scribner BH. Accelerated atherosclerosis in prolonged maintenance hemodialysis. *N Engl J Med* 1974; 290: 697–701
- Liuzzo G, Biasucci LM, Gallimore JR, Grillo RL, Rebuzzi AG, Pepys MB, Maseri A. The prognostic value of C-reactive protein and serum amyloid A protein in severe unstable angina. *N Engl J Med* 1994; 331: 417–424
- London GM, Drueke TB. Atherosclerosis and arteriosclerosis in chronic renal failure. *Kidney Int* 1997; 51: 1678–1695
- Loscalzo J, Weinfeld M, Fless GM, Scanu AM. Lipoprotein(a), fibrin binding, and plasminogen activation. *Arteriosclerosis* 1990; 10: 240–245
- McMohan LP, Johns JA, McKenzie A, Austin M, Fowler R, Dawborn JK. Hemodynamic changes and physical performance at comparative levels of haemoglobin after long-term treatment with recombinant erythropoetin. *Nephrol Dial Transplant* 1992; 7: 1199–1206
- Meade TW, Vickers MV, Thompson SG, Seghatchian MI. The effect of physiological levels of fibrinogen on platelet aggregation. *Thromb Res* 1985; 38: 527–534
- Meade TW, Brozovic M, Chakrabarti RR, Haines AP, Imeson JD, Mellows S, Miller GJ, North WRS, Stirling Y, Thompson SG. Haemostatic function and ischaemic heart disease: Principal results of The Northwick Park Heart Study. *Lancet* 1986; Sept 1986: 533–537
-

Meggs LG, Kodali P. Emerging concepts in antihypertensive therapy: the benefits of angiotensin II blockade. *J Assoc Acad Minor Phys* 1999; 10(2): 34–43

Merlini PA, Bauer KA, Oltrona L, Ardissino D, Cattaneo M, Belli C, Mannucci P M, Rosenberg RD. Persistent activation of coagulation mechanism in unstable angina and myocardial infarction. *Circulation* 1994; 1: 61–68

Mezzano D, Tagle R, Panes O, Pérez M, Downey P, Munoz B, Aranda E, Barja P, Thambo S, Gonzalez F, Mezzano S, Pereira J. Hemostatic disorder of uremia: The platelet defect, main determinant of the prolonged bleeding time, is correlated with indices of activation of coagulation and fibrinolysis. *Thromb Haemost* 1996; 76(3): 312–21

Mizzano K, Miyamoto A, Satomura K, Kurita A, Arai T, Sakurada M, Yanagida S, Nakamura H. Angioscopic coronary morphology in patients with acute coronary disorders. *Lancet* 1991; 809–812

Montalescot G, Collet JP, Choussat, Thomas D. Fibrinogen as a risk factor for coronary heart disease. *Euro Heart J* 1998; 19: H11–H17

Olofsson BO, Dahlen G, Nilsson TK. Evidence for increased levels of plasminogen activator inhibitor and tissue plasminogen activator in plasma of patients with angiographically verified coronary artery disease. *Euro Heart J* 1989; 10: 77–82

Parfrey PS, Foley RN, Harnett JD, Kent GM, Murray D, Barre P. Outcome and risk factors of ischemic heart disease in chronic uremia. *Kidney Int* 1996; 49: 1428–1434

Parra HJ, Mezdoor H, Cachera C. Lp(a) lipoproteins in patients with chronic renal failure treated by hemodialysis. *Clin Chem* 1987; 33: 721

Raine AEG, Margreiter R, Brunner FP, Ehrich JH, Geerlings W, Landais P, Loirat C, Mallick NP, Selwood NH, Tufveson G et al. Report on management of real failure in Europe XXII. *Nephrol Dial Transplant* 1992; 7: Suppl 2: 7–35

Remuzzi G, Benigni A, Dodesini P, Schieppati A, Gotti E, Livio M, Mecca G, Donati MB, De Gaetano G. Platelet function in patients on maintenance hemodialysis. depressed or enhanced? *Clin Nephrol* 1982; 17: 60–63

Ridker PM, Cushman M, Stampfer MJ, Tracy RP, Hennekens CH. Inflammation, aspirin, and the risk of cardiovascular disease in apparently healthy men. *N Engl J Med* 1997; 336: 973–979

Schoebel FC, Gradaus F, Jax TW, Stiegler HM, Stein DA, Borries M, Kelm M, Strauer BE, Leschke M. Die Bedeutung der Koronarthrombose für die chronische Myokardischämie. *Z Kardiologie* 1997; 1: 71–83

Siatkovskii VA, Zmachinskii VA, Vasilenko LP, Kim OI. Effects of middle-weight molecules on the mechanism of hemostasis. *Gematol Transfuziol* 1989; 34(6): 45–9

Sica DA, Gehr TW, Fernandez A. Risk-benefit ratio of angiotensin antagonists versus ACE inhibitors in end-stage renal disease. *Drug Saf* 2000; 22(5): 350–360

Smith EB, Alexander KM, Massie IB. Insoluble fibrin in human aortic intima. Quantitative studies on the relationship between insoluble fibrinogen and low-density lipoprotein. *Atherosclerosis* 1976; 19-25

Sobotta. Atlas der Anatomie des Menschen. Urban & Schwarzenberg. 20. Auflage; Hrsg. R. Putz und R. Pabst (Band 2: S. 86)

Stein D, Heins M, Schoebel FC, Pels K, Jax TW, Stiegler H, Reinauer H, Strauer BE, Leschke M. Activation of the fibrinolytic system in patients with coronary artery disease and hyperfibrinogenemia. *Thromb Haemost* 1997; 77 (5): 970–4

Stief TW, Lenz P, Becker U, Heimburger N. Determination of plasminogen activator inhibitor (PAI) capacity of human plasma in presence of oxidants: a novel principle. *Thromb Res* 1988; 50: 559–573

Terres W, Krewitt M, Hamm CW. Effects of lipoprotein(a) on in vitro lysis of whole blood thrombi from healthy volunteers. *Thromb Res* 1993; 69: 479–487

Terres W, Tatsis E, Pfalzer B, Beil U, Beisiegel U, Hamm CW. Rapid angiographic progression of coronary artery disease in patients with elevated lipoprotein(a). *Circulation* 1995; 91(4): 948–950

Thomas L. Labor und Diagnose / Indikation und Bewertung von Laborbefunden für die medizinische Diagnostik; TH-Books Verlagsgesellschaft mbH; Frankfurt/Main 5. Auflage 1998

Thompson SG, Kienast J, Pyke S, Haverkate F, van de Loo JCW. Hemostatic factors and the risk of myocardial infarction or sudden death in patients with angina pectoris. *N Engl J Med* 1995; 332: 635–641

Toto RD. Treatment of dyslipidemia in chronic renal failure. *Blood Purif* 1996; 14(1): 75–82

Townsend JL, Meade TW. Ischaemic heart disease mortality risks for smokers and non-smokers. *J Epidemiol Comm Hlth* 1979; 33: 243–47

Trinder P. Determination of blood glucose using 4-amino phenazone as oxygen acceptor. *J Clin Pathol* 1969; 22: 246

Volger E, Schmid-Schönbein H, Gosen JV, Klose HJ, Kline KA. Microrheology and light transmission of blood. *Pfluegers Arch* 1975; 345: 319–337

Wilhelmsen L, Svärdsudd K, Korsan-Bengtson K, Larsson B, Welin L, Tibblin G. Fibrinogen as a risk factor for stroke and myocardial infarction. *N Engl J Med* 1984; 8: 501–505

Willich SN. Klassische sowie neue, hämostaseologische Risikofaktoren der koronaren Herzkrankheit. Dtsch Med Wschr 1992; 117: 749–756

Zimmermann J, Schramm L, Mulzer E, Heidreder E, Heinrich HA, Wanner C. Kardiovaskuläre Risikofaktoren bei diabetischer Nephropathie. Medizinische Klinik 1997; 92: 74–78

Zimmermann J, Herrlinger S, Pruy A, Metzger T, Wanner C. Inflammation enhances cardiovascular risk and mortality in hemodialysis patients. Kidney Int 1999; 55(2): 648–58

---

## 6.2 TABELLEN UND ABBILDUNGSVERZEICHNIS

|                     |  |
|---------------------|--|
| <b>Tabelle 1:</b>   | Adipositas Index   |
| <b>Tabelle 2:</b>   | Definition des Untersuchungskollektivs   |
| <b>Tabelle 3:</b>   | Anamnestisch ermittelte Risikofaktoren   |
| <b>Tabelle 4:</b>   | Laborchemisch ermittelte Risikofaktoren; Fettstoffwechsel  |
| <b>Tabelle 5:</b>   | Laborchemisch ermittelte Risikofaktoren; HbA <sub>1c</sub> und CRP   |
| <b>Tabelle 6:</b>   | Hämostaseologische Parameter   |
| <b>Tabelle 7:</b>   | Parameter der endogenen Fibrinolyse  |
| <b>Tabelle 8:</b>   | Parameter der Fließeigenschaften des Blutes (Rheologie)  |
| <b>Tabelle 9:</b>   | Multivariatanalyse der zuvor isoliert betrachteten und signifikant berechneten Parameter mit Hilfe der logistischen Regression |
| <b>Tabelle 10:</b>  | Berechnete Korrelationskoeffizienten nach Pearson, sowohl für das Untersuchungs- als auch das Vergleichskollektiv              |
| <b>Abbildung 1:</b> | Interaktionen von Hämostase und endogener Fibrinolyse  |
| <b>Abbildung 2:</b> | Darstellung der Herzkranzarterien  |
| <b>Abbildung 3:</b> | Vergleichende Darstellung der Fibrinogen-Konzentration für Gruppe 1 und 2  |
| <b>Abbildung 4:</b> | Vergleichende Darstellung von F 1 + 2 für Gruppe 1 und 2   |
| <b>Abbildung 5:</b> | Vergleichende Darstellung von t-PA für Gruppe 1 und 2  |
| <b>Abbildung 6:</b> | Vergleichende Darstellung von PAI für Gruppe 1 und 2   |
| <b>Abbildung 7:</b> | Vergleichende Darstellung von PAP für Gruppe 1 und 2   |

---

### 6.3 ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

|                  |  |
|------------------|--|
| <b>ACE:</b>      | Angiotensin converting encyme                |
| <b>ACVB:</b>     | Aorto-koronar-venöser Bypass                 |
| <b>aPTT:</b>     | Aktivierte partielle Thromboplastin-Zeit     |
| <b>CRP:</b>      | C-reaktives-Protein                          |
| <b>EAS:</b>      | European Atherosclerosis Society             |
| <b>ELISA:</b>    | Encym Linked Immuno Sorbent Assay            |
| <b>F 1 + 2:</b>  | Prothrombinfragmente 1 und 2                 |
| <b>HHU:</b>      | Heinrich-Heine-Universität                   |
| <b>HmG-CoA:</b>  | 3-hydroxy-3-methylglutaryl Coenzym A         |
| <b>KHK:</b>      | Koronare Herzerkrankung                      |
| <b>Lp(a):</b>    | Lipoprotein(a)                               |
| <b>OR:</b>       | Odds Ratio                                   |
| <b>PAI:</b>      | Plaminogen-Aktivator-Inhibitor               |
| <b>PAP:</b>      | Plasmin- $\alpha_2$ -Antiplasmin             |
| <b>PTCA:</b>     | Perkutane transluminale Koronar Angioplastie |
| <b>SAS:</b>      | Statistical Analysis Systems                 |
| <b>SPSS:</b>     | Statistical Program for Social Sciences      |
| <b>t-PA:</b>     | Tissue-Plasminogen-Aktivator                 |
| <b>term. NI:</b> | Terminale Niereninsuffizienz                 |

## 6.4 LEBENS LAUF

Name: Regina Gehrman

Geburtsdatum: 14.03.1972 in Duisburg

Adresse: Swakopmunder Str. 20a  
47249 Duisburg

Eltern: Volker und Ursula Gehrman, geb. Frerich

Geschwister: Ruth Gehrman

Schulen: 1978 - 1982 Grundschole in Duisburg  
1982 - 1988 Realschole Süd in Duisburg  
1988 - 1991 Mannesmann Gymnasium Duisburg

Ausbildung: 1991 - 1993 Ausbildung zur Bankkauffrau  
Stadtsparkasse Duisburg

Studium: 08/1993 - 03/1999 Studium der Humanmedizin  
Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf  
04/1999 - 03/2000 Praktisches Jahr Klinikum Krefeld  
17.05.2000 3. Staatsexamen

Berufstätigkeit: seit 15.07.2000 beschäftigt als Ärztin im Praktikum in der  
Abteilung für Gynäkologie und Geburtshilfe, Klinikum Krefeld, Direktor Herr  
Prof. Dr. med. J. Baltzer

## Hämostaseologische und fibrinolytische Risikofaktoren bei Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz und koronarer Herzerkrankung

Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz (tNI) stellen eine kardiovaskuläre Hochrisikogruppe dar, welche durch eine erhöhte Prävalenz der koronaren Herzkrankheit (KHK) mit rascher klinischer und morphologischer Progression sowie durch eine hohe Mortalität nach akuten Koronarsyndromen charakterisiert ist. Ziel dieser prospektiven Studie war es zu untersuchen, wie sich das Gerinnungssystem der terminal niereninsuffizienten KHK Patienten von dem der nierengesunden KHK Patienten unterscheidet, und ob ein möglicherweise vorhandenes Ungleichgewicht zwischen Hämostase und Fibrinolyse eine Erklärung für das Ausmaß und den Schweregrad der Koronarsklerose bei diesen Patienten darstellt.

Neben konventionellen kardiovaskulären Risikofaktoren wurden hämostaseologische Parameter (Fibrinogen, Prothrombinfragmente), Faktoren der endogenen Fibrinolyse (Plasmin- $\alpha_2$ -Antiplasmin Komplex (PAP), Plasminogen-Aktivator-Inhibitor (PAI), und tissue-Plasminogen Aktivator (t-PA)), rheologische Parameter (Erythrozytenaggregation, Plasmaviskosität), sowie Entzündungsparameter (C-reaktives-Protein (CRP)) von 30 terminal niereninsuffizienten Patienten (Gruppe 1) mit angiographisch gesicherter KHK (Dialysedauer > 3 Monate) mit denen von 60 nierengesunden (Gruppe 2) KHK Patienten (Creatinin < 1,1 mg/dl) mit vergleichbarem Koronarstatus gegenübergestellt. Dem koronarangiographischen Befund entsprechend wurden jedem Patienten mit tNI zwei nierengesunde Patienten zugeordnet. Der prozentuale Anteil an Diabetikern war in beiden untersuchten Gruppen gleich groß (n = 9, bzw. n = 18 Patienten) und das Durchschnittsalter war in beiden untersuchten Kollektiven vergleichbar ( $56 \pm 11$  vs.  $59 \pm 5$  Jahre).

Patienten der Gruppe 1 waren gegenüber Patienten der Gruppe 2 durch eine erhöhte Anzahl konventioneller atherogener Risikofaktoren gekennzeichnet. Patienten mit tNI wiesen signifikant häufiger eine **Hypertonie** auf (100% vs. 69,5%; **p < 0,001**). Eine Hyperlipidämie bestand in beiden Patientengruppen, wobei sich die Konzentrationen des Gesamt-Cholesterins ( $212 \pm 55$  vs.  $227 \pm 43$  mg/dl; p = 0,103) und der Triglyceride ( $221 \pm 141$  vs.  $209 \pm 155$  mg/dl; p = 0,558) bei gleichem Anteil von Patienten mit Lipidsenkern nicht signifikant unterschieden. Die dialysepflichtigen Patienten zeigten eine grenzwertig signifikant erniedrigte **HDL-Fraktion** ( $40 \pm 16$  vs.  $44 \pm 14$  mg/dl; **p = 0,050**), eine signifikant erniedrigte **LDL-Fraktion** ( $142 \pm 42$  vs.  $158 \pm 39$  mg/dl; **p = 0,036**), sowie ein signifikant erhöhtes **Lipoprotein(a)** ( $42,5 \pm 39,4$  vs.  $22,3 \pm 27,1$  mg/dl; **p < 0,01**).

Signifikant erhöhte Konzentrationen von **Fibrinogen** ( $480 \pm 130$  vs.  $289 \pm 62$  mg/dl; **p < 0,001**) und den **Prothrombinfragmenten** ( $2,66 \pm 1,37$  vs.  $0,95 \pm 5,70$   $\mu$ g/dl; **p < 0,001**) deuten auf einen prokoagulatorischen Zustand bei dialysepflichtigen Patienten hin, welcher durch eine gesteigerte endogene Fibrinolyse (**PAP**:  $580 \pm 260$  vs.  $399 \pm 144$   $\mu$ g/l; **p < 0,001**, **PAI**:  $2,47 \pm 1,38$  vs.  $5,47 \pm 3,45$  U/l; **p < 0,001**, **tPA**:  $10,48 \pm 7,30$  vs.  $13,05 \pm 3,70$  ng/ml; **p < 0,001**) im Gleichgewicht gehalten wird. Bezüglich der rheologischen Parameter (Plasmaviskosität:  $1,36 \pm 0,13$  vs.  $1,33 \pm 0,10$  mPa; p = 0,720 und Erythrozytenaggregation M1:  $11,54 \pm 2,89$  vs.  $11,91 \pm 2,50$ E; p = 0,572) ließen sich keine signifikanten Unterschiede nachweisen. Im Gegensatz dazu waren die Akut-Phase Proteine **CRP** ( $1,5 \pm 2,3$  vs.  $0,4 \pm 0,6$  mg/dl; **p < 0,001**) und Fibrinogen (s.o.) der Gruppe 1 gegenüber Gruppe 2 signifikant erhöht.

Ein potentiell labiles Gleichgewicht zwischen Hämostase und Fibrinolyse bei Patienten mit tNI und KHK kann bei Überwiegen der Thrombingeneration das Auftreten kardiovaskulärer Ereignisse begünstigen. Darüber hinaus kann auf der Grundlage des prothrombotischen Milieus dieser Patienten eine Progression der KHK durch koronare Thromben, welche sekundär in Plaques inkorporiert werden (ohne eine entsprechende klinische Symptomatik zu verursachen), erklärt werden.

Ein potentiell labiles Gleichgewicht zwischen Hämostase und Fibrinolyse bei Patienten mit tNI und KHK kann bei Überwiegen der Thrombingeneration das Auftreten kardiovaskulärer Ereignisse begünstigen. Darüber hinaus kann auf der Grundlage des prothrombotischen Milieus dieser Patienten eine Progression der KHK durch koronare Thromben, welche sekundär in Plaques inkorporiert werden (ohne eine entsprechende klinische Symptomatik zu verursachen), erklärt werden.

Anzeldorf, den 20.12.00 U. Meyer