

Mechanismen des Lumengewinns und der Restenosierung nach koronarer
Stentimplantation von Patienten mit Metabolischem Syndrom

Von der Medizinischen Fakultät
der Rheinisch-Westfälischen Technischen Hochschule Aachen
zur Erlangung des akademischen Grades
eines Doktors der Medizin
genehmigte Dissertation

vorgelegt von

Falk Peter Ullerich
aus
Remscheid

Berichter: Herr Privatdozent
Dr. med. Peter Walter Radke

Herr Universitätsprofessor
Dr. med. Peter Hanrath

Tag der mündlichen Prüfung: 25.02.2008

Diese Dissertation ist auf den Internetseiten der Hochschulbibliothek online verfügbar.

Inhaltsverzeichnis

	Seite
1	1
1.1	1
1.1.1	1
1.1.2	1
1.1.3	2
1.2	3
1.2.1	3
1.2.2	4
1.3.1	4
1.3.2	5
1.3.3	6
1.3.4	7
1.4	8
1.4.1	8
1.4.2	8
1.4.3	10
1.4.3.1	10
1.4.3.2	11
1.4.3.3	13
1.4.3.4	14
1.5	15
2	16
2.1	16
2.2	18
2.3	18
2.4	20
2.5	21

	Seite
3	Ergebnisse 22
3.1	Beschreibung des Patientenkollektivs 22
3.2	Prävalenz des Metabolischen Syndroms 26
3.3	Angiographische Ergebnisse 27
4	Diskussion 37
4.1	Definitionen des Metabolischen Syndroms 37
4.2	Prävalenz des Metabolischen Syndroms 38
4.3	Angiographische Ergebnisse 39
5	Zusammenfassung 42
6	Abkürzungsverzeichnis 43
7	Tabellen- und Abbildungsverzeichnis 44
8	Literaturverzeichnis 45
	Anhang 50
	Danksagung
	Curriculum Vitae

1 Einleitung

1.1 Die koronare Herzerkrankung (KHK)

1.1.1 Bedeutung, Pathogenese und gesundheitsökonomische Aspekte

Auf der Basis epidemiologischer, gesundheitsökonomischer und volkswirtschaftlicher Daten spielt die koronare Herzerkrankung in den Industrienationen eine herausragende Rolle. Die Morbidität dieser Erkrankung betrug im Jahre 2003 990 auf 100.000 Einwohner und die Mortalität erreicht mit 198 Todesfällen auf 100.000 Einwohner [1] relevante Ausmaße. Von 1990 bis 2003 sank die Sterbeziffer der ischämischen Herzerkrankungen um über acht Prozent [1], was sicherlich auch den Erfolg der zur Verfügung stehenden Therapiemaßnahmen (v.a. interventionelle Kardiologie und Bypasschirurgie) beeindruckend dokumentiert. Die Lebenszeitprävalenz der koronaren Herzerkrankung liegt für Männer bei 30%, für Frauen bei 15% [2]. Zudem ist die chronisch ischämische Herzkrankheit mit 10,3% die häufigste Todesursache in Deutschland [3]. Hinzu kommt noch mit 7,5% aller Todesursachen der akute Myokardinfarkt [3], zumeist ebenso eine Folge der KHK.

Die koronare Herzerkrankung stellt die kardiale Manifestation der Arteriosklerose dar. Die klinische Präsentation der KHK reicht von der Angina pectoris, dem Myokardinfarkt, über die Herzinsuffizienz bis zum plötzlichen Herztod.

Pathogenetisch ist die koronare Herzerkrankung durch eine Stenosierung der Koronararterien charakterisiert, ein reduzierter Blutfluss und damit eine eingeschränkte Versorgung der abhängigen myokardialen Strukturen sind die Folge.

1.1.2 Kardiovaskuläre Risikofaktoren

Das Konzept der kardiovaskulären Risikofaktoren ist gut etabliert und bildet die Grundlage sowohl für das Verständnis der KHK als auch für deren Therapie. Diese Risikofaktoren werden zum einen nach möglicher Beeinflussung, zum anderen nach Gewichtung unterschieden. Unbeeinflussbar bleiben familiäre Disposition, erhöhtes Lebensalter und das Geschlecht (das männliche Geschlecht ist benachteiligt). Als beeinflussbare, primäre Faktoren werden die essentielle Hypertonie, die Fettstoffwechselstörung, der Diabetes mellitus, die Adipositas vom viszeralen Typus und der Nikotinabusus angesehen. Weniger eindeutig zuzuordnende Risikofaktoren sind Bewegungsmangel, angeborene t- PA- Defekte, eine Hyperfibrinogenämie,

Hyperhomocysteinämie, ein erhöhter Lipoprotein(a)- Wert, Antiphospholipid-Antikörper sowie psychosoziale Faktoren [2]. Einige der den Insulin-Glukosestoffwechsel beeinflussenden Faktoren werden in der Literatur unter dem Begriff „Metabolisches Syndrom“ zusammengefasst. Die Definitionen dieses Syndroms variieren allerdings in einigen Aspekten, was eine einheitliche Charakterisierung erschwert. Dieses sowie die einzelnen Interpretationen verschiedener Autoren des Metabolischen Syndroms werden später eingehend erläutert.

1.1.3 Therapiekonzepte

Die Therapie der KHK basiert im Wesentlichen auf drei Säulen: der medikamentösen Basistherapie, der perkutanen (PTCA/ Stentimplantation) und der operativen Revaskularisation (ACVB- Operation). Eine KHK ohne relevante Stenose wird konservativ behandelt. Hier kommen antianginöse Substanzen wie β - Blocker, ACE-Hemmer und Nitrate zum Einsatz. Weitere blutdrucksenkende Substanzen, wie Calcium- Antagonisten, vermindern vor allem die Nachlast durch arterielle Vasodilatation. Weiterhin stehen Fibrinsäurederivate und Statine zur Verfügung. Darüber hinaus werden Thrombozytenaggregationshemmer wie Acetylsalicylsäure (ASS) und Thienopyridine eingesetzt.

Die am häufigsten verwendete Methode zur koronaren Revaskularisation ist die perkutane transluminale koronare Angioplastie, eine Ballonkatheterdilatation, meist mit zusätzlicher Stentimplantation [4].

Die Indikation zur koronarchirurgischen Intervention ist heutzutage vor allem bei signifikanter Hauptstammstenose der linken Koronararterie und koronarer 3- Gefäß-Erkrankung mit eingeschränkter linksventrikulärer Pumpfunktion gegeben. Hier kommen präferentiell arterielle Bypässe unter Verwendung der Arteria thoracica interna oder der Arteria radialis oder auch ein aortokoronarer Venenbypass zum Einsatz.

1.2 Die perkutane transluminale koronare Angioplastie (PTCA)

1.2.1 Bedeutung der PTCA/ Stentimplantation

Die perkutane transluminale koronare Angioplastie (PTCA) wird seit nunmehr 30 Jahren weltweit erfolgreich durchgeführt. 1977 wurde von Andreas Grüntzig in der Schweiz zum ersten Mal ein verengtes Koronargefäß an einem Patienten mittels Ballon dilatiert [5]. Mittlerweile werden in Deutschland weit über 250.000 PTCA's pro Jahr durchgeführt. Dies belegt den Stellenwert der interventionellen Kardiologie in unserem Gesundheitssystem.

Der Stent ist die entscheidende Ergänzung zur Ballondilatation. Bereits 1994 konnte gezeigt werden, dass die Implantation eines Stents gegenüber alleiniger Ballondilatation die Restenoserate signifikant senken kann. Die Studien STRESS [6] und BENESTENT [7] wiesen Verminderungsraten der Restenosierung von 42 auf 32% bzw. von 32 auf 22% nach. 1998 ergab die BENESTENT II Studie eine weitere Reduktion bei Verwendung von Heparin- beschichteten Stents [8]. Medikamentenbeschichtete Stents haben in der jüngeren Vergangenheit zunehmend an Bedeutung gewonnen. Diese Gefäßstützen sind in den meisten Fällen mit einer Trägersubstanz, einem Polymer, überzogen, in das ein Medikament eingelagert werden kann, welches dann in vivo kontinuierlich abgegeben wird (sog. „drug-eluting- stents“) und der Restenosierung entgegenwirken soll. Unterschiedlichste Medikamente wurden bislang verwendet. Proliferationshemmende Wirkstoffe, die aus der Onkologie bekannt sind, wie zum Beispiel Tacrolimus oder Paclitaxel, lieferten in Studien zum Teil überzeugende Ergebnisse. Sowohl die initiale RAVEL- Studie, wie auch die zulassungsrelevante SIRIUS- Studie zeigten eine erhebliche Reduktion der In- Stent- Restenose bei Verwendung von Sirolimus- beschichteten Stents [9, 10]. Ebenso zeigten die TAXUS- Studien unter Verwendung Paclitaxel- beschichteter Stents eine deutliche Reduktion der Restenoserate [11]. Die zulassungsrelevante TAXUS IV- Studie belegte die Wirksamkeit dieses „drug- eluting“- Stents durch eine signifikante Verminderung der Restenoserate gegenüber baugleichen Stahlstents von rund 27% auf 8% [12, 13].

1.2.2 Indikation der PTCA

Durch die Entwicklung und Verwendung moderner Materialien im Bereich der interventionellen Kardiologie gibt es aus rein technischer Sicht kaum noch Limitationen für die perkutanen Interventionstechniken im Bereich der Koronararterien. Technisch mögliche Therapieoptionen sind jedoch nicht unbedingt auch im klinischen Langzeitverlauf sinnvoll. Ab welchem Stadium der Erkrankung und Symptomatik interveniert wird ist jedoch weiterhin ein viel diskutiertes Thema. Die aktuellen Leitlinien der Fachgesellschaften (DGK, ESC, AHA/ ACC) empfehlen bei nahezu allen Patienten mit symptomatischer und konservativ nicht beherrschbarer KHK unabhängig vom Alter die perkutane koronare Intervention (PCI), das therapeutische Mittel der Wahl. Ausnahmen bilden die linkskoronare Hauptstammstenose und die 3- Gefäßerkrankung, welche primär einer operativen Therapie zugeführt werden sollten [14].

Die Leitlinien zur Behandlung des akuten Koronarsyndroms (ACS) der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie (DGK) [15, 16] fordern bei ACS ohne ST- Elevation prinzipiell eine frühe Koronarangiographie und damit eine möglichst frühe interventionelle Revaskularisation. Verschiedene Studien, wie FRISC II, TACTIS-TIMI 18 und RITA-3, wiesen dabei eine signifikante Senkung des Risikos für Tod und Myokardinfarkt nach [17-19]. Bei akutem ST- Elevation Myokardinfarkt empfiehlt die DGK an erster Stelle ebenfalls die PCI [16].

1.3.1 In- Stent- Restenose

Insgesamt stellt die Restenosierung eines aufgedehnten Gefäßabschnittes, nicht zuletzt durch die deutliche Ausdehnung der Indikation zur Stentimplantation in den letzten Jahren, doch weiterhin eine der Hauptproblematiken nach PTCA dar. Wie bereits oben beschrieben, hat sich die Restenoserate nach Stentimplantation gegenüber alleiniger Ballondilatation zwar verringert, und auch die Verwendung von so genannten „drug- eluting- Stents“ verspricht eine weitere Reduktion, dennoch zeigen vor allem Diabetiker weiterhin eine hohe Restenoserate. Bei Patienten mit Diabetes mellitus konnte bereits in mehreren Studien eine signifikant höhere Wiederverschlussrate mit 47- 71% gegenüber Nicht- Diabetikern mit 30- 40% nach PTCA nachgewiesen werden [20]. Bezüglich des Metabolischen Syndroms und dessen Auswirkungen auf die Restenosierung nach Stentimplantation gibt es bislang nur wenige Daten. In einer 2005 veröffentlichten Untersuchung fanden sich keine

Hinweise auf einen Zusammenhang zwischen Metabolischem Syndrom und einer erhöhten Restenoserate nach PCI [21].

1.3.2 Prädiktoren der In- Stent- Restenose

Verschiedene Faktoren beeinflussen die Restenosierung eines Koronargefäßes. Nicht nur die Art der Läsion und des Gefäßes, auch die Interventionstechnik hat Einfluss auf eine eventuelle Restenosierung. Zudem sind Faktoren, die durch den Patienten selbst vorgegeben sind, wie das Alter, das Geschlecht sowie vor allem die Art der Vorerkrankungen von Bedeutung.

Stenosen am Beginn eines Gefäßes, Gefäßkalzifikationen, multiple, chronische und besonders lange Stenosen sowie der Ausgangsdiameter des Gefäßes [22-25] sind relevante Risiken.

Hohe Implantationsdrücke [26] sowie mehrfach hintereinander geschaltete Implantate [27] und bestimmte Stentdesigns sind als Risikofaktoren ebenso von Bedeutung. Die Verwendung eines sehr großen Ballons kann über eine übermäßige Schädigung der Intima ebenso als Risikofaktor betrachtet werden [28].

Nicht zuletzt beeinflusst der Patient beziehungsweise dessen individuelle Konstellation das Implantationsergebnis. So belegen verschiedene Studien, dass Diabetiker einerseits wegen ihrer gestörten Stoffwechsellage einer erhöhten Neointimaproliferation unterliegen, andererseits zu einem diffusen Befallsmuster der durch die KHK bedingten Läsionen neigen sowie längere Stenosen in kleineren Gefäßdurchmessern haben [29, 30].

1.3.3 Pathophysiologie der In- Stent- Restenose

Die Restenose nach alleiniger Ballondilatation ist von der Restenose nach Stentimplantation zu unterscheiden. Nach alleiniger Ballondilatation ist die Restenosierung vor allem auf ein negatives Gefäßremodelling zurückzuführen [31, 32]. Der Diameterverlust nach Stentimplantation ist zwar prinzipiell größer als nach Ballondilatation, aber durch den deutlich größeren primären Lumengewinn nach Stentimplantation resultiert ein größerer Nettogewinn. Dies impliziert jedoch auch, dass es im Bereich des Stents zur Restenosierung kommen kann. Das pathomorphologische Korrelat ist in diesem Fall jedoch nicht ein Remodelling des Gefäßes, sondern eine gesteigerte Neointimaproliferation [33, 34] als Folge einer gesteigerten Proliferation von myoepithelialen Zellen [35]. Das Maximum der Restenosierung wird nach etwa sechs Monaten erreicht [36], das Maximum der Proliferation der glatten Muskelzellen hingegen schon nach sieben Tagen, was als Frühreaktion auf den Eingriff gewertet werden kann. Dieser Phase folgt nach einem Monat der Beginn der Proliferation der extrazellulären Matrix [32, 37]. Der Restenoseprozess nach Implantation ist wahrscheinlich nach vier bis fünf Monaten abgeschlossen. Nach intravasaler Strahlentherapie (Brachytherapie) oder Verwendung medikamentenbeschichteter Stents können jedoch auch spätere Restenosen auftreten [38-40].

1.3.4 Diabetes und In- Stent- Restenose

Bei Diabetikern konnte bereits in mehreren Studien eine deutlich höhere Neigung zu In- Stent- Restenose nachgewiesen werden [41, 42]. Verschiedene metabolische Veränderungen, die mit dem Diabetes mellitus assoziiert sind, können die Restenosierung des Stents bedingen [43]. Sowohl eine endotheliale Dysfunktion als auch eine überschießende Expression von Wachstumsfaktoren mit nachfolgender Entzündungsreaktion können Auslöser oder Katalysator einer Restenosierung sein [44]. Häufige Hyperglykämien bedingen eine vermehrte Glykosylierung von Proteinen, wie Kollagen und Elastin, welche mit Matrixproteinen der Wandschichten interagieren und eine gesteigerte Neointimaprolieration auslösen. Eine erhöhte Fragilität durch mangelnde Elastizität und überhöhte Steifheit ist die Folge [45].

Hinzu kommen noch weitere läsionsspezifische Faktoren, die ein erhöhtes Risiko der In- Stent- Restenose bedeuten. Hierzu zählen sehr lange Stenosen und ein kleinerer Gefäßdurchmesser [30], Eigenschaften, die bei Diabetikern häufiger vorliegen als bei Nicht- Diabetikern und eine höhere Restenoserate erklären [46].

1.4 Das Metabolische Syndrom (MTS)

1.4.1 Bedeutung des MTS

Als Metabolisches Syndrom, auch Syndrom X oder Reaven- Syndrom genannt [47], wird ein multifaktorielles Zusammenspiel verschiedener, in ihrer Einheit nicht eindeutig definierter metabolischer Einzelstörungen bezeichnet. Interessant ist dieses Syndrom wegen seiner Bedeutung im ätiologischen Zusammenhang mit verschiedenen vaskulären Erkrankungen, wie der arteriellen Verschlusskrankheit, zerebrovaskulären Ereignissen und nicht zuletzt der koronaren Herzerkrankung [48]. Bei Betrachtung der Prävalenz des MTS für die US- amerikanische Bevölkerung wird die epidemiologische Relevanz fassbar. Über 40% der über 60- Jährigen sind betroffen [49] und unter den Typ II Diabetikern weisen gar 86% das MTS auf [50].

1.4.2 Pathogenese des MTS

Eine genaue Vorstellung der pathogenetischen Grundlagen des MTS gibt es aktuell noch nicht, viel mehr werden verschiedene Umstände diskutiert. Zum einen kann die Adipositas und die mit ihr vergesellschaftete Fehlregulation des Fettgewebes als Auswirkung einer zentralen Störung angesehen werden [51, 52]. Einer anderen Theorie zufolge rückt die Insulinresistenz in den Mittelpunkt der Betrachtung [47]. Weiterhin wird eine Vielzahl von Faktoren diskutiert, die regulierenden Einfluss auf metabolische Prozesse haben sollen.

Sicher ist, dass eine fettreiche Fehlernährung und Bewegungsmangel im Wesentlichen eine Adipositas und eine Fehlregulation des Fettgewebes begünstigen. Die Adipositas wiederum begünstigt die Entstehung einer Fettstoffwechselstörung mit ihren Komponenten Triglyzeriderhöhung, LDL- Cholesterin- Erhöhung und HDL- Cholesterin- Erniedrigung sowie arteriellen Hypertonus und Hyperglykämien [53].

Zunehmende Mengen an Fettzellen stellen auch zunehmende Mengen derer Stoffwechselprodukte her. Zu diesen gehören beispielsweise freie Fettsäuren, PAI- 1, Leptin, Adiponectin und eine Reihe von Zytokinen.

Die freien Fettsäuren sorgen für eine steigende Überladung des Leber- und Muskelgewebes mit Fetten, was eine Insulinresistenz fördert [53].

Erhöhter PAI- 1 trägt zu einer erhöhten Thrombosegefahr bei und ist eng mit dem MTS und der KHK verknüpft [54-56]. Ähnliches gilt für Fibrinogen [55-58].

Zudem ist mit der Adipositas ein Anstieg des C-reaktiven Proteins verbunden. In verschiedenen Studien konnte herausgestellt werden, dass zwischen CRP, dem Metabolischen Syndrom und dem Auftreten kardiovaskulärer Ereignisse ein enger Zusammenhang besteht [59-61].

Das Fettgewebshormon Adiponectin ist in jüngerer Vergangenheit zunehmend in den Focus der Untersuchungen gerückt. Mittlerweile gilt als gesichert, dass eine deutliche Assoziation zwischen Adiponectin, Insulinresistenz und Entzündungsgeschehen besteht [62-64]. Des Weiteren besteht eine Verbindung zwischen Adiponectin, dem Blutdruck, dem LDL- sowie dem Triglyzeridstoffwechsel [65, 66].

Diese Vielzahl von KHK- Risikofaktoren, die eng mit der Adipositas verknüpft sind, sind für das ATP III [53] ausreichend, dieser und ihren metabolischen Begleiterscheinungen eine wesentliche pathogenetische Bedeutung für das MTS beizumessen.

Ein anderer möglicher pathogenetisch wichtiger Punkt ist die Insulinresistenz. Sie bedeutet eine erniedrigte Sensitivität der Gewebe gegenüber dem Hormon Insulin. Dies bewirkt konsekutiv eine Hyperinsulinämie, da der Körper auf diese Weise der Resistenz entgegenwirkt. Die Umstände einer Insulinresistenz sind sicherlich, da sehr eng mit der Adipositas verknüpft, nicht völlig von dieser zu trennen. Allerdings werden sie von einigen Autoren als relevanter angesehen [47], denn sie können ebenso eine Fettstoffwechselstörung, Glukoseintoleranz und Hypertonie bedingen [53].

Des Weiteren werden Regulationsprinzipien diskutiert, die über das bisher gesagte hinaus Einfluss auf das Metabolische Syndrom haben könnten. Jeder einzelne Risikofaktor unterliegt einem eigenen Regulationsmechanismus. Verschiedene genetische und auch erworbene Einflüsse bedingen eine große Variabilität dieser Mechanismen, welche mehr oder minder fördernd auf Entstehung und Verlauf des MTS wirken können. Beispiele hierfür sind der Lipoproteinmetabolismus, die Blutdruckregulation und die Insulinsekretion [53].

1.4.3 Definitionen des MTS

In der Literatur existieren im Wesentlichen vier verschiedene Definitionen des Metabolischen Syndroms, die sich zum Teil gleichen, in anderen diagnostisch und prognostisch wichtigen Aspekten aber unterscheiden. Prinzipiell stimmen alle vier Definitionen darin überein, dass die Adipositas, vor allem die vom viszeralen Typus, eine essentielle Hypertonie, eine Fettstoffwechselstörung und eine Glukosestoffwechselstörung als Teile des Metabolischen Syndroms zu verstehen sind. Wenn sich auch alle vier Bereiche in jeder Definition wieder finden, so sind doch die Kriterien ihrer Diagnostik zum Teil deutlich unterschiedlich. Im Folgenden werden vier Definitionen des MTS näher vorgestellt. Diese gehen auf die Weltgesundheitsorganisation (WHO), das National Cholesterol Education Program (NCEP), die American Association of Clinical Endocrinologists (AACE) und die International Diabetes Federation (IDF) zurück.

1.4.3.1 Weltgesundheitsorganisation (WHO)

Die WHO sieht das MTS als eine Erweiterung der Insulinresistenz [67, 68]. Diese charakterisiert sich durch eine verminderte Sensitivität der peripheren Gewebe gegenüber Insulin und eine konsekutive Erhöhung des Insulinspiegels, um eine Euglykämie zu wahren. Als insulinresistent bezeichnet die WHO Patienten, die mindestens eins von vier kennzeichnenden Kriterien aufweisen. Zu diesen gehören ein manifester Diabetes mellitus Typ II, ein gestörter Nüchtern- Blutzuckerwert ($BZ \geq 110\text{mg/dl}$), eine gestörte Blutzuckertoleranz, festzustellen durch einen pathologischen oralen Glukose Toleranztest (OGTT), oder solche Patienten, die zwar einen normalen Nüchtern- Glukose- Spiegel ($< 110\text{mg/dl}$) haben, die aber eine Glukoseaufnahme unterhalb des niedrigsten Quartils einer unter hyperinsulinämischen, euglykämischen Bedingungen beobachteten Referenzgruppe haben. Weiterhin müssen mindestens zwei der folgenden Kriterien hinzukommen: antihypertensive Medikation, arterielle Hypertonie (systolisch $\geq 140\text{mmHg}$ oder diastolisch $\geq 90\text{mmHg}$), erhöhte Triglyzeridwerte ($\geq 150\text{mg/dl}$), ein erniedrigter HDL-Spiegel ($< 35\text{mg/dl}$ bei Männern, bzw. $< 39\text{mg/dl}$ bei Frauen), eine Adipositas mit Body- Mass- Index (BMI) $> 30\text{kg/m}^2$ bzw. ein Verhältnis von Bauch- zu Hüftumfang bei Männern von über 0,9 und bei Frauen von über 0,85 oder eine Urinalbuminexkretion von $\geq 20\mu\text{g/min}$ respektive ein Albumin/ Kreatinin Verhältnis $\geq 30\text{mg/g}$.

Tabelle 1 Definitionskriterien der WHO

Insulinresistenz:

- manifester Diabetes mellitus Typ II
- erhöhte Nüchtern glukose
- pathologischer oraler Glukosetoleranztest

sowie zwei weitere Kriterien:

- antihypertensive Medikation oder $RR \geq 140\text{mmHg}/90\text{mmHg}$
- Triglyzeride $\geq 150\text{mg/dl}$
- HDL $\text{♂} < 35\text{mg/dl}$ (0,9mmol/l) $\text{♀} < 39\text{mg/dl}$ (1,0mmol/l)
- BMI $> 30\text{kg/m}^2$ und/ oder Taille : Hüfte $\text{♂} > 0,9$ $\text{♀} > 0,85$
- Albumin im Urin $\geq 20\mu\text{g/min}$ oder Albumin/ Kreatinin $\geq 30\text{mg/g}$

vgl. Grundy et al. [53]

1.4.3.2 National Cholesterol Education Program (NCEP)

Eine weitere sehr gängige, weil klinisch gut praktikable Definition, ist die des NCEP. In dessen Adult Treatment Panel III (ATP III) wird das MTS als ein Komplex aus sechs Komponenten beschrieben [52, 69]. Dieser Komplex erschließt sich aus einer Auswahl von Risikofaktoren, die das NCEP für die KHK für bedeutsam hält. Es spricht von „underlying“, „major“ und „emerging risks“ (Risikofaktoren). Als grundlegende („underlying“) Risiken werden die bauchbetonte Adipositas, körperliche Inaktivität und bestimmte, die Atherosklerose fördernde Ernährungsgewohnheiten betrachtet. Zu den hauptsächlichen („major“) Risiken zählen demnach das Rauchen, eine arterielle Hypertonie, erhöhtes LDL- sowie erniedrigtes HDL- Cholesterin, familiäres Vorkommen der KHK und das Altern. Schließlich gehören zu den entstehenden („emerging“) Risikofaktoren die Insulinresistenz, die Glukoseintoleranz, erhöhte Triglyzeride, kleine LDL- Partikel sowie proinflammatorische und prothrombotische Stadien. Aus diesem großen Komplex aus einzelnen Parametern erschließen sich für das NCEP nun sechs für das Metabolische Syndrom wesentliche Komponenten:

- bauchbetonte Adipositas (gemessen am Bauchumfang)
- Fettstoffwechselstörung (hauptsächlich bemessen an erhöhten Triglyzeriden und erniedrigtem HDL)
- Bluthochdruck
- Insulinresistenz
- proinflammatorisches Stadium (erhöhtes C- reaktives Protein (CRP))
- prothrombotisches Stadium (erhöhter Plasminogenaktivatorinhibitor (PAI- 1), erhöhtes Fibrinogen)

Letztlich hat man sich zur klinischen Handhabung auf eine Vereinfachung geeinigt, die die bauchbetonte Adipositas mit einem Umfang von über 102cm für Männer und über 88cm für Frauen, eine Fettstoffwechselstörung, beschrieben durch erhöhte Triglyzeridwerte ($\geq 150\text{mg/dl}$) und/ oder erniedrigtes HDL- Cholesterin ($< 40\text{mg/dl}$ für Männer, $< 50\text{mg/dl}$ für Frauen), eine essentielle Hypertonie von $\geq 130\text{mmHg}/ \geq 85\text{mmHg}$ und ein Nüchtern- Blutzuckerwert von $\geq 110\text{mg/dl}$ umfasst. Für die Diagnose eines Metabolischen Syndroms sind nach ATP III drei von den fünf zuletzt genannten Störungen festzustellen.

Tabelle 2 Definitionskriterien des NCEP

Taillenumfang	♂ $> 102\text{cm}$	♀ $> 88\text{cm}$
Triglyzeride	$\geq 150\text{mg/dl}$	
HDL	♂ $< 40\text{mg/dl}$	♀ $< 50\text{mg/dl}$
Blutdruck	$\geq 130\text{mmHg}/ \geq 85\text{mmHg}$	
Nüchternglukose	$\geq 110\text{mg/dl}$	

vgl. Grundy et al. [53]

1.4.3.3 American Association of Clinical Endocrinologists (AACE)

Die dritte Definition liefert die AACE und spricht hierbei vom „insulin resistance syndrome“ [70]. Die Diagnosekriterien umfassen Übergewicht mit einem BMI > 25kg/m², Triglyzeridwerte über 150mg/dl, erniedrigtes HDL- Cholesterin (für Männer < 40mg/dl, für Frauen < 50mg/dl), essentieller Hypertonus > 130mmHg/ 85mmHg, ein Nüchtern- Blutzuckerwert zwischen 110mg/dl und 126mg/dl sowie ein Blutzuckerwert von über 140mg/dl zwei Stunden nach Glukosebelastung. Ferner kennt die AACE weitere Risikofaktoren wie familiär auftretender Diabetes mellitus Typ II, Hypertonie oder KHK sowie das Syndrom der polyzystischen Ovarien, fortgeschrittenes Alter und weitgehend sitzende Tätigkeit. Die AACE überlässt es hingegen dem Ermessensspielraum des behandelnden Arztes, ab welcher Anzahl von Teildiagnosen er ein „insulin resistance syndrome“ feststellt. Sie ist damit zumindest für den klinischen Alltag die am wenigsten eindeutige Definition. Weiterhin sieht sie die Bezeichnung „insulin resistance syndrome“ als nicht mehr gerechtfertigt an, sobald ein manifester Diabetes mellitus Typ II diagnostiziert werden kann.

Tabelle 3 Definitionskriterien der AACE

BMI	≥ 25kg/m ²
Triglyzeride	≥ 150mg/dl (1,69mmol/l)
HDL	♂ < 40mg/dl (1,04mmol/l) ♀ < 50mg/dl (1,29mmol/l)
Blutdruck	≥ 130mmHg/ ≥ 85mmHg
2h nach Glukoseaufnahme	> 140mg/dl
Nüchternglukose	> 110mg/dl und < 126mg/dl

andere Risikofaktoren:

- familiärer Diabetes mellitus Typ II, Hypertonie oder KHK
- polyzystisches Ovarialsyndrom (PCO- Syndrom)
- gesetzter Lebensstil
- hohes Alter
- ethnische Risikogruppe für Diabetes mellitus Typ II oder KHK

vgl. Grundy et al. [53]

1.4.3.4 International Diabetes Federation (IDF)

Diese jüngste der vier hier vorgestellten Definitionen vereinigt verschiedene Aspekte der Definitionen der WHO und des AACE [51]. Als entscheidendes Kriterium wird die stammbetonte Adipositas angesehen, die mittels des Bauchumfangs beurteilt wird. Der Grenzwert dessen ist allerdings im Gegensatz zum ATP III für verschiedene ethnische Gruppen unterschiedlich definiert. So liegt er beispielsweise für männliche Europäer bei 94cm, für männliche Japaner bei 85cm. Japanerinnen hingegen werden erst bei einem Grenzwert von 90cm als adipös angesehen. Diagnostisch soll in erster Linie die Erkennung der Adipositas wegweisend sein. Für eine positive Diagnose müssen dann noch zwei weitere von insgesamt sechs möglichen Kriterien hinzukommen. Zu diesen gehören als Marker einer Fettstoffwechselstörung erhöhte Triglyzeride $> 150\text{mg/dl}$ sowie erniedrigtes HDL- Cholesterin $< 50\text{mg/dl}$ für Frauen und $< 40\text{mg/dl}$ für Männer, weiterhin ein Hypertonus von $\geq 130\text{mmHg}/85\text{mmHg}$ und ein erhöhter Nüchtern- Glukose- Spiegel von $\geq 100\text{mg/dl}$ beziehungsweise ein manifester Diabetes mellitus Typ II [71, 72].

Tabelle 4 Definitionskriterien der IDF

Adipositas diagnostiziert anhand des Taillenumfangs:

- | | | |
|--|----------------------|----------------------|
| - Europäer | ♂ $\geq 94\text{cm}$ | ♀ $\geq 80\text{cm}$ |
| - Südasiaten | ♂ $\geq 90\text{cm}$ | ♀ $\geq 80\text{cm}$ |
| - Chinesen | ♂ $\geq 90\text{cm}$ | ♀ $\geq 80\text{cm}$ |
| - Japaner | ♂ $\geq 85\text{cm}$ | ♀ $\geq 90\text{cm}$ |
| - Süd- und Zentralamerikaner siehe Südasiaten bis genauere Daten vorhanden | | |
| - Süd- und Zentralafrikaner siehe Europäer bis genauere Daten vorhanden | | |
| - Araber und Ostmediteran siehe Europäer bis genauere Daten vorhanden | | |

sowie zwei weitere Kriterien:

Antihypertensive Medikation oder RR $\geq 130\text{mmHg}/\geq 85\text{mmHg}$

Triglyzeride $\geq 150\text{mg/dl}$ ($1,7\text{mmol/l}$) oder entsprechende Medikation

HDL ♂ $< 40\text{mg/dl}$ ($1,04\text{mmol/l}$) ♀ $< 50\text{mg/dl}$ ($1,29\text{mmol/l}$)
oder entsprechende Medikation

Nüchternglukose $> 100\text{mg/dl}$ ($5,6\text{mmol/l}$)
oder bekannter Diabetes mellitus Typ II

vgl. www.idf.org [72]

Insgesamt herrscht in Hinblick auf die weiterhin nicht geklärte Ätiologie und Vielfalt der möglichen Definitionen des Metabolischen Syndroms große Uneinigkeit. Unter Berücksichtigung der großen Bedeutung des MTS - in den USA ist nahezu jeder vierte Bürger betroffen [49] - erscheint es sinnvoll, eine einheitliche Definition zu finden.

1.5 Zielsetzung

Der Diabetes mellitus stellt einen etablierten Risikofaktor für das Entstehen einer In-Stent- Restenose dar. Ein solcher Zusammenhang konnte für das Metabolische Syndrom bislang noch nicht gezeigt werden. Ziel dieser Arbeit war es, die Mechanismen des Lumengewinns und der Restenosierung nach Stentimplantation bei Patienten mit Metabolischem Syndrom zu untersuchen.

2 Patienten, Material und Methoden

2.1 Patientenkollektiv

Für diese retrospektive Studie wurden über einen Beobachtungszeitraum von insgesamt zwei Jahren 322 Patienten untersucht. Alle Patienten unterzogen sich 1997 im Herzkatheterlabor des Universitätsklinikums der RWTH Aachen bei diagnostizierter koronarer Herzkrankheit einer erfolgreichen PTCA mit Stentimplantation sowie im gleichen beziehungsweise darauf folgenden Jahr einer Kontroll- Koronarangiographie. Diese Studie betrachtet klinische, demographische, laborchemische und angiographische Daten aus dessen Archiv. Die Akquisition der Patienten mit Namen, Geburtsdaten sowie Behandlungszeitpunkten erfolgte über die PTCA- Datenbank des Universitätsklinikums Aachen. Klinische, anamnestische und laborchemische Daten lieferte das Patientenaktenarchiv. Die erhobenen Daten richteten sich nach den für die verschiedenen Definitionen des MTS erforderlichen Kriterien.

Tabelle 5 Klinische Parameter

- instabile Angina pectoris	- Nephropathie
- Diabetes mellitus	- Neuropathie
- arterielle Hypertonie	- Retinopathie
- Hypercholesterinämie	- Gewicht
- Interventionen nach stattgefundenem Myokardinfarkt	- Größe
- Anzahl dilatierter Gefäße	
- Anzahl erkrankter Gefäße	

Tabelle 6 Laborchemische Parameter

- CRP	- Glucose im Serum
- Kreatinin im Serum	- HbA 1c
- Harnstoff im Serum	- Fructose
- Leukozyten	- C- Peptid
- Monozyten	

Tabelle 7 Anamnestische Parameter

- familiäre Belastung	Medikation:
- Nikotinabusus	- ACE- Hemmer
- frühere Bypassoperationen	- Kalziumkanalblocker
- frühere PTCA	- β - Blocker
- Insulinpflichtigkeit	- Acetylsalicylsäure
- diätetische Diabetestherapie	- Clopidogrel
	- orale Antidiabetika
	- Statine
	- Fibrate

Außer den Angaben zu Hüft- und Taillenumfang konnten alle wesentlichen Daten aus den vorhandenen Akten entnommen werden. Der Hüft- und Taillenumfang wurde nach einem publizierten Algorithmus, dem der BMI zu Grunde liegt, abgebildet [73]. Hiernach korreliert ein BMI $\geq 25\text{kg/m}^2$ mit einem Taillenumfang von $\geq 94\text{cm}$ bei Männern und $\geq 80\text{cm}$ bei Frauen. Diese Werte sind unmittelbar auf die Kriterien der IDF anzuwenden. Die für das ATP III nötigen Grenzwerte für den BMI wurden für Männer durch Regressionsanalyse aus vorher genannter Arbeit bestimmt, für Frauen kommt eine Arbeit nach Ridker et al. zur Verwendung [59]. Hiernach entspricht dann für Männer ein Taillenumfang von $\geq 102\text{cm}$ einem BMI $\geq 28,8\text{kg/m}^2$ und für Frauen ein Taillenumfang von $\geq 88\text{cm}$ einem BMI von $\geq 26,7\text{kg/m}^2$.

Weiterhin mussten zur Erfüllung verschiedener Kriterien der unterschiedlichen Definitionen einige Parameter festgelegt werden. So mussten bei fehlender Datenlage zur Begutachtung der WHO- Kriterien anamnestische, klinische und labordiagnostische Daten einander gleichgesetzt werden. So wurden beispielsweise eine bekannte Hypercholesterinämie, die Einnahme von Statinen oder Fibraten, eine bekannte Nephropathie oder antihypertensive Medikation den verlangten numerischen Grenzwerten für HDL, Triglyzeride, Albumin und Blutdruck als ausschlaggebende Kriterien gleichgesetzt. Ähnlich wurde bei der Zuordnung der AACE- Kriterien verfahren. Hinzu kommt bei der Definition des AACE, dass letztlich die Diagnose eines Metabolischen Syndroms dem Untersucher überlassen wird. Zur Vereinheitlichung hielten wir daher die Erfüllung dreier definierender Kriterien für hinreichend, wobei Angaben bezüglich eines PCO- Syndroms und des Lebensstils

nicht hinzugezogen werden konnten. Als hohes Alter definierten wir ein Lebensalter über siebenzig Jahre.

Die Patienten wurden im Folgenden den unterschiedlichen Definitionen des Metabolischen Syndroms zugeordnet. Hierzu zogen wir die bereits oben behandelten Definitionsversionen der World Health Organization (WHO), des National Cholesterol Education Program (NCEP), der American Association of Clinical Endocrinologists (AACE) und der International Diabetes Federation (IDF) heran. Diese Zuordnungen wurden dann hinsichtlich der Mechanismen des Lumengewinns und der Restenosierung nach koronarer Stentimplantation untersucht.

2.2 Stentimplantation

Basis dieser Untersuchung ist die Stentimplantation eines reinen Metallstents (bare metal stent) ohne Beschichtung bei koronarer Herzkrankheit. Allen Patienten dieser Studie wurde 1997 im Universitätsklinikum Aachen per PTCA ein Stent implantiert. Alle Indikationen und alle Implantationen verliefen standardisiert nach Leitlinien der kardiologischen Fachorganisationen (DGK/ ACC/ AHA). Definitionsgemäß verliefen alle Interventionen bei den für diese Studie ausgewählten Patienten erfolgreich. Vor jeder Implantation wurden den Patienten 100mg Acetylsalicylsäure und zweimal täglich 250mg Ticlopidin oral, während der Implantation 7500 IE Heparin i.v. verabreicht. Alle Patienten nahmen für weitere vier Wochen 75mg/d Clopidogrel und dauerhaft bei bestehender KHK 100mg/d Acetylsalicylsäure ein. Eine Kontrollangiographie wurde für den Zeitpunkt fünf Monate nach der Intervention geplant.

2.3 Quantitative Koronarangiographie (QCA)

Ziel der quantitativen Koronarangiographie ist vor allem die Darstellung und Quantifizierung der Gefäßdurchmesser im Bereich der Stenose sowie proximal und distal im gesunden Abschnitt. Zur morphometrischen Messung wurden die Bilddaten der Angiographieanlage HICOR der Firma Siemens AG elektronisch in einem „Digital Imaging and Communication in Medicine (DICOM)“- Format auf CD- ROM gespeichert. Erfasst wurden die Bilder mit dem ACOM- PC Programm. Zur quantitativen Analyse der Daten stand die Analysesoftware QUANTOR.QCA sowie ein Cardiovascular Angiographic Analysis System (CAAS II) [74] zur Verfügung. Das ACOM- PC Programm ist fähig, die einzelnen Angiographie- Sequenzen als

Einzelbilder darzustellen, was die selektive Speicherung und mit diesem die quantitative Analyse der Koronararterien möglich macht.

Zeitpunkt der Auswertung der Koronarangiogramme ist die Enddiastole, in welcher die Perfusion der Koronarien erfolgt. Ebenso ist die Qualität der Bilder aufgrund der geringeren Variabilität der Einzelaufnahmen besser, da in dieser Phase weniger Wandbewegungen auftreten.

Zur Kalibrierung des Systems wird zunächst der kontrastmittelfreie Katheter vermessen. Es wurde diejenige Projektion gewählt, in welcher der größte Stenosedurchmesser zu verzeichnen war und die sich am zuverlässigsten vermessen ließ. Prinzip der Messung der Koronardurchmesser ist das Anlegen zweier orthogonal zueinander verlaufenden Flächen durch das Lumen des betroffenen Gefäßabschnittes. Hier zeigt sich der minimale Lumendurchmesser (MLD). In der Literatur werden hierfür verschiedene Referenzwerte angegeben [75]. Proximal und distal der Stenose werden zur Gewinnung des Referenzparameters dieser Studie ebenfalls Messungen gleicher Art durchgeführt. Hier wurde dieser dann durch Approximation der umliegenden Werte ermittelt. Aus diesen beiden Werten, dem minimalen Durchmesser und dem Referenzwert, konnte nun eine relative Stenosierung berechnet werden. Den prozentualen Wert ergibt die Formel:

$$DS (\%) = (1 - MLD / RD) \times 100$$

wobei DS (%) = Stenose in Prozent, MLD = Minimaler Lumendurchmesser und RD = Referenzdurchmesser jeweils in Millimeter gemessen werden.

Der minimale Lumendurchmesser der Läsion (MLD lesion) wurde vor Stentimplantation bestimmt und vermerkt. Der MLD des Stents wird vom Computer automatisch ermittelt und exakt über dem eingebrachten Stent gemessen, der minimale Lumendurchmesser der Läsion (MLD lesion) nach Stentimplantation hingegen in einem Bereich, welcher sich bis zu 5mm vor und hinter den implantierten Stent erstreckt und kleiner oder gleich dem MLD des Stents ist. Zudem wurde die Läsionslänge (LL) gemessen.

Wie oben erwähnt, ist das Diagnosekriterium einer In- Stent- Restenose die Diameterverminderung $\geq 50\%$ in Bezug zum Referenzdurchmesser. Unter dem Begriff früher Lumengewinn der Läsion (acute gain lesion) versteht man die Differenz zwischen minimalem Diameter vor und nach der ersten PTCA. Der späte

Lumenverlust der Läsion (late loss lesion) hingegen beschreibt die Differenz der minimalen Diameter nach der PTCA, also nach Stentimplantation, und des Diameters an gleicher Stelle zum Zeitpunkt der Kontrollangiographie. Als Nettogewinn (net gain lesion) der Therapie ist nun also die Differenz des Lumengewinns im Rahmen der ersten Intervention und des Lumenverlustes bis zum Follow- up zu verstehen. Der Verlustindex (lossindex) relativiert diese beiden Werte. Im Rahmen der Rekoronarangiographie wurde gleichermaßen verfahren.

Tabelle 8 Parameter der QCA

früher Lumengewinn Läsion (acute gain lesion):	MLD Läsion nach Stent – MLD Läsion vor Stent
später Lumenverlust Läsion (late loss lesion):	MLD Läsion nach Stent – MLD Läsion Follow- up
Nettolumengewinn Läsion (net gain lesion):	akuter Lumengewinn Läsion – später Lumenverlust Läsion
Verlustindex Läsion (lossindex lesion):	später Lumenverlust Läsion / früher Lumengewinn Läsion
früher Lumengewinn Stent (acute gain stent):	MLD Stent – MLD Läsion vor Stent
später Lumenverlust Stent (late loss stent):	MLD Stent – MLD Stent Follow- up
Nettolumengewinn Stent (net gain stent):	akuter Lumengewinn Stent – später Lumenverlust Stent
Verlustindex Stent (lossindex stent):	später Lumenverlust Stent / früher Lumengewinn Stent

Alle Angaben verstehen sich in mm.

2.4 Nachbeobachtung

Die für die klinische Nachkontrolle und Datenerhebung notwendige Nachbeobachtung im Sinne einer Rekoronarangiographie fand 149 +/- 43 Tage nach der Stentimplantation statt.

Als erfolgreiches akutes PTCA- Resultat gelten ein Stenosedurchmesser < 30% des Gesamtlumendiameters sowie das Ausbleiben wesentlicher klinischer Symptome beziehungsweise periprozeduraler Komplikationen. Zu diesen Komplikationen zählen ein periprozeduraler Myokardinfarkt oder eine akut notwendig gewordene Bypassoperation/ Reintervention.

Die Diagnose einer In- Stent- Restenose wurde definitionsgemäß ab einer Verengung des Lumenquerschnitts von $\geq 50\%$ gestellt, die sich im Zeitraum bis zur geplanten Kontrolluntersuchung oder bereits vorher eingestellt hat.

2.5 Statistik

Die statistische Auswertung der Daten erfolgte mit Hilfe des Programms SPSS 8.5 für Windows. Kontinuierliche Variablen werden als Mittelwert $\pm$ 1 Standardabweichung wiedergegeben. Für den Vergleich von quantitativen Daten wurde der gepaarte oder ungepaarte Student- t- Test verwendet. Qualitative Daten werden als Häufigkeiten wiedergegeben. Bei quantitativen Parametern erfolgt der Vergleich mittels χ^2 - Test, wobei ein p- Wert $< 0,05$ als statistisch signifikant angesehen wird.

3 Ergebnisse

3.1 Beschreibung des Patientenkollektivs

Die Datenerhebung dieser Untersuchung umfasst 322 Patienten, darunter 269 Männer und 53 Frauen, die sich in den Jahren 1997 und 1998 einer erfolgreichen Stentimplantation unterzogen. Die Altersstruktur zeigt ein mittleres Alter von 60 ± 10 Jahren. Die angiographischen Daten in ihrer Gesamtheit zeigt Tabelle 9. 57 Interventionen wurden nach Infarkt durchgeführt. Insgesamt wurden 198 (61,5%) Mehrgefäß- und 124 (38,5%) Eingefäßkrankungen behandelt.

Tabelle 9 Anamnestische Daten

n =	322
männlich, n (%)	269 (84%)
weiblich, n (%)	53 (16%)
Alter	61 $\pm$ 10
familiäre Belastung, n (%)	88 (27,3%)
Nikotinabusus, n (%)	174 (54%)
frühere PTCA, n (%)	77 (23,9%)
frühere CABG, n (%)	35 (10,9%)
Statineinnahme, n (%)	122 (37,9%)
Fibrateinnahme, n (%)	12 (3,7%)
ACE- Hemmereinnahme, n (%)	113 (35,1%)
Kalziumkanalblockereinnahme, n (%)	76 (23,6%)
β - Blockereinnahme, n (%)	216 (67,1%)
ASS- Einnahme, n (%)	315 (97,8%)
Ticlopidin- oder Clopidogreleinnahme, n (%)	305 (94,7%)
Insulinpflichtigkeit, n (%)	18 (5,6%)
orale Antidiabetika, n (%)	33 (10,2%)
diätetische Diabetestherapie, n (%)	26 (8,1%)

Legende: ACE = Angiotension Converting Enzyme; ASS = Acetysalicylsäure;
CABG = Coronary Artery Bypass Graft;
PTCA = perkutane transluminale Koronarangiographie

Die Verteilung der anamnestischen, klinischen und labordiagnostischen Daten wird in den Tabellen 10 bis 12 gezeigt. Zu den wichtigsten, das Metabolische Syndrom kennzeichnenden Kriterien, gehört vor allem der Body Mass Index (BMI), er beträgt im Mittel $26,8\text{kg/m}^2 \pm 3,3\text{kg/m}^2$. Eine manifeste arterielle Hypertonie haben 203 (63%) Patienten, eine klinisch diagnostizierte Hypercholesterinämie als Ausdruck einer Fettstoffwechselstörung wiesen 200 (62%) Patienten auf. Die Nüchtern-Blutglukosekonzentration betrug im Mittel $113\text{mg/dl} \pm 49\text{mg/dl}$. Bei 282 (88%) Patienten wurde ein Gefäß behandelt, bei 35 (11%) Patienten zwei Gefäße und bei vier Patienten (1%) drei Gefäße.

Tabelle 10 Klinische Daten

arterielle Hypertonie, n (%)	203 (63%)
Hypercholesterinämie, n (%)	200 (62%)
Diabetes mellitus, n (%)	62 (19%)
Retinopathie, n (%)	2 (0,6%)
Nephropathie, n (%)	6 (2%)
Neuropathie, n (%)	7 (2%)
Gewicht (kg)	79 $\pm$ 12
Größe (m)	1,72 $\pm$ 0,08
BMI (kg/m^2)	26,82 $\pm$ 3,29
instabile Angina Pectoris, n (%)	87 $\pm$ 27
Zahl der dilatierten Gefäße pro Patient, n (%)	
1:	282 (88%)
2:	35 (11%)
3:	4 (1%)

Legende: BMI = Body Mass Index

Tabelle 11 Labordiagnostische Daten

CRP (mg/dl)	7,6 ± 19,1
Kreatinin (mg/dl)	0,8 ± 0,3
Harnstoff (mg/dl)	39,8 ± 32,9
Leukozyten (10 ³ /μl)	7,7 ± 2,4
Monozyten (%)	7,1 ± 2,1
Glucose (mg/dl)	112,6 ± 48,8
HbA1c (%)	6,8 ± 1,5
Fructose (mmol/l)	225,6 ± 70
C- Peptid (ng/ml)	1,4 ± 0,6

Legende: CRP = C- reaktives Protein

Tabelle 12 Angiographische Daten

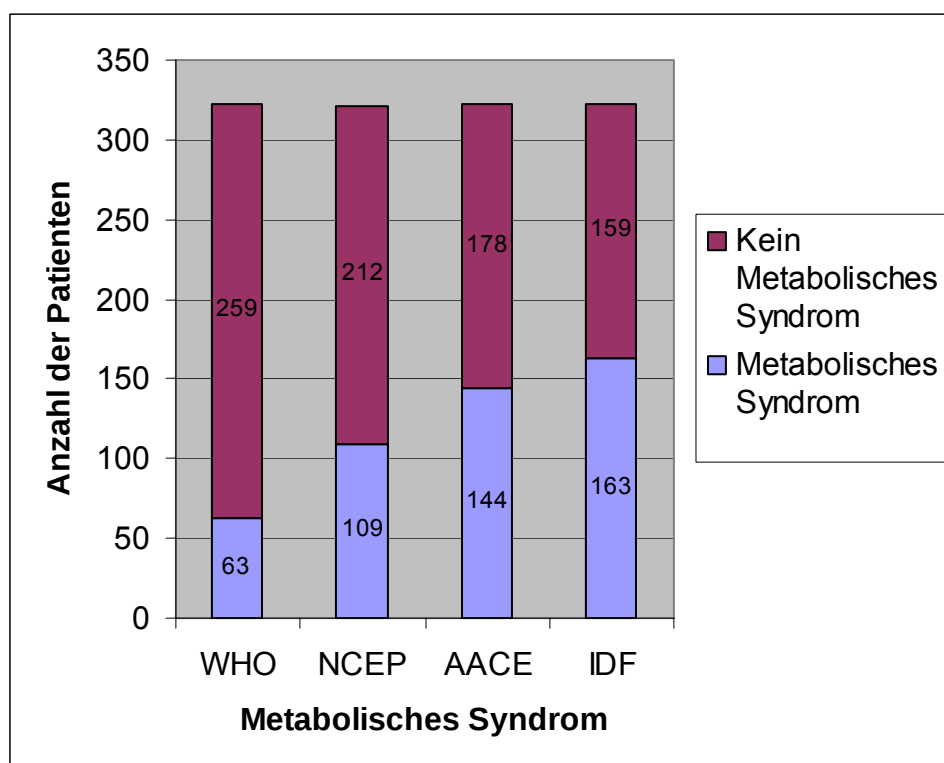
Intervention nach Infarkt, n (%)	57 (18%)
Mehrfäßkrankung, n (%)	198 (62%)
vor Intervention:	
MLD (mm)	1,07 ± 0,56
Läsionslänge (mm)	13,43 ± 7,05
Diameterstenose Stent (%)	63 ± 18
RD proximal v. l. (mm)	3,04 ± 0,63
RD distal v. l. (mm)	2,72 ± 0,61
nach Intervention:	
MLD Stent (mm)	2,54 ± 0,45
MLD Läsion n. l. (mm)	2,24 ± 0,49
Diameterstenose Stent (%)	10 ± 13
Diameterstenose Läsion (%)	22 ± 12
RD proximal n. l. (mm)	3,05 ± 0,59
RD distal n.l. (mm)	2,68 ± 0,54
nach Kontrollangiographie:	
MLD Stent Follow- up (mm)	1,89 ± 0,67
MLD Läsion Follow- up (mm)	1,79 ± 0,64
Diameterstenose Stent (%)	33 ± 20
Diameterstenose Läsion (%)	37 ± 18

RD proximal Follow- up. (mm)	2,96 ± 0,60
RD distal Follow- up (mm)	2,60 ± 0,62
Late Loss Stent (mm)	0,65 ± 0,54
Acute Gain Stent (mm)	1,41 ± 1,17
Net Gain Stent (mm)	0,76 ± 1,25
Loss Index Stent (mm)	0,51 ± 0,48
Late Loss Lesion (mm)	0,45 ± 0,54
Acute Gain Lesion (mm)	1,11 ± 1,17
Net Gain Lesion (mm)	0,66 ± 1,23
Loss Index Lesion (mm)	0,44 ± 0,95
Legende: MLD = minimaler Lumendurchmesser; n. I. = nach Intervention; v. I. = vor Intervention; RD = Referenzdurchmesser	

3.2 Prävalenz des Metabolischen Syndroms

Abbildung 1 zeigt die Prävalenz des MTS in Abhängigkeit der gewählten Definition. Die Definition der IDF schließt die meisten Patienten in das Krankheitsbild Metabolisches Syndrom ein. Hier sind 163 Patienten, also 51% des Kollektivs, betroffen. Unter die Definition der AACE fallen 144 Patienten (45%) und unter die des ATP III des NCEP noch 109 Patienten und damit 34%. Die mit Abstand wenigsten Patienten bezieht die Weltgesundheitsorganisation ein. Hiernach kann bei lediglich 63 Patienten ein MTS festgestellt werden, was einem Anteil von 20% entspricht.

Abbildung 1 Patientenverteilung



3.3 Angiographische Ergebnisse

Die folgenden Tabellen 13 bis 16 zeigen die quantitativen angiographischen Daten in Abhängigkeit der unterschiedlichen Definitionen des Metabolischen Syndroms. Aufgeführt sind jeweils die Messwerte vor und nach der Stentimplantation sowie die zum Zeitpunkt der Kontrolluntersuchung. Zu den angiographisch gemessenen Daten gehören der Referenzdurchmesser (RD), proximal und distal der Stenose gemessen, der minimale Lumendurchmesser, die Läsionslänge (LL) sowie der prozentuale Durchmesser der Stenose im Bereich der Läsion (DS) in Relation zum Referenzdurchmesser. Nach Stentimplantation und im Follow-up wird zusätzlich ein Unterschied zwischen den Parametern einerseits innerhalb des Stents und andererseits im Bereich der Läsion gemacht.

Im Wesentlichen unterscheiden sich die Patientengruppen mit Metabolischem Syndrom und die jeweiligen Kontrollgruppen in ihren angiographischen Ergebnissen nicht signifikant voneinander. Lediglich bei Patienten mit MTS nach WHO- Definition zeigt sich ein grenzwertig signifikant kleinerer minimaler Lumendiameter vor Intervention ($0,95\text{mm} \pm 0,55\text{mm}$) gegenüber der Kontrollgruppe ($1,10\text{mm} \pm 0,56\text{mm}$ / $p = 0,05$).

Tabelle 13 Angiographische Ergebnisse bei Verwendung der WHO Definition

	MTS nach WHO (n = 63)	Kein MTS (n = 259)	p
vor Intervention			
RD proximal (mm)	2,99 ± 0,60	3,05 ± 0,64	n. s.
RD distal (mm)	2,67 ± 0,60	2,73 ± 0,62	n. s.
MLD (mm)	0,95 ± 0,55	1,10 ± 0,56	0,05
DS (%)	66 ± 17	62 ± 18	n. s.
LL (mm)	13,9 ± 6,8	13,3 ± 7,1	n. s.
nach Intervention			
RD proximal (mm)	3,01 ± 0,57	3,05 ± 0,60	n. s.
RD distal (mm)	2,63 ± 0,51	2,69 ± 0,55	n. s.
MLD in der Läsion (mm)	2,27 ± 0,51	2,23 ± 0,49	n. s.
MLD im Stent (mm)	2,52 ± 0,46	2,54 ± 0,45	n. s.
DS in der Läsion (%)	20 ± 11	22 ± 12	n. s.
DS im Stent (%)	10 ± 13	11 ± 13	n. s.
Follow- up- Untersuchung			
RD proximal (mm)	2,94 ± 0,65	2,96 ± 0,60	n. s.
RD distal (mm)	2,58 ± 0,62	2,60 ± 0,63	n. s.
MLD in der Läsion (mm)	1,69 ± 0,71	1,81 ± 0,62	n. s.
MLD im Stent (mm)	1,81 ± 0,76	1,90 ± 0,64	n. s.
DS in der Läsion (%)	40 ± 19	36 ± 18	n. s.
DS im Stent (%)	36 ± 22	32 ± 19	n. s.

Legende: MLD = minimaler Lumendurchmesser; RD = Referenzdurchmesser;

DS = Durchmesser der Stenose; LL = Läsionslänge; n. s. = nicht signifikant

Tabelle 14 Angiographische Ergebnisse bei Verwendung der NCEP Definition

	MTS nach NCEP (n = 109)	Kein MTS (n = 212)	p
vor Intervention			
RD proximal (mm)	3,00 ± 0,61	3,06 ± 0,64	n. s.
RD distal (mm)	2,67 ± 0,55	2,75 ± 0,64	n. s.
MLD (mm)	1,01 ± 0,57	1,11 ± 0,55	n. s.
DS (%)	64 ± 19	62 ± 18	n. s.
LL (mm)	13,7 ± 7,4	13,2 ± 6,7	n. s.
nach Intervention			
RD proximal (mm)	3,02 ± 0,57	3,06 ± 0,60	n. s.
RD distal (mm)	2,64 ± 0,50	2,71 ± 0,56	n. s.
MLD in der Läsion (mm)	2,22 ± 0,48	2,24 ± 0,49	n. s.
MLD im Stent (mm)	2,52 ± 0,44	2,55 ± 0,45	n. s.
DS in der Läsion (%)	22 ± 11	22 ± 11	n. s.
DS im Stent (%)	10 ± 13	11 ± 13	n. s.
Follow- up- Untersuchung			
RD proximal (mm)	2,94 ± 0,57	2,97 ± 0,62	n. s.
RD distal (mm)	2,57 ± 0,59	2,61 ± 0,64	n. s.
MLD in der Läsion (mm)	1,76 ± 0,64	1,81 ± 0,62	n. s.
MLD im Stent (mm)	1,88 ± 0,68	1,90 ± 0,65	n. s.
DS in der Läsion (%)	37 ± 18	36 ± 18	n. s.
DS im Stent (%)	33 ± 20	32 ± 19	n. s.

Legende: MLD = minimaler Lumendurchmesser; RD = Referenzdurchmesser;

DS = Durchmesser der Stenose; LL = Läsionslänge; n. s. = nicht signifikant

Tabelle 15 Angiographische Ergebnisse bei Verwendung der AACE Definition

	MTS nach AACE (n = 144)	Kein MTS (n = 178)	p
vor Intervention			
RD proximal (mm)	3,01 ± 0,62	3,06 ± 0,64	n. s.
RD distal (mm)	2,77 ± 0,62	2,68 ± 0,60	n. s.
MLD (mm)	1,11 ± 0,57	1,04 ± 0,56	n. s.
DS (%)	61 ± 18	64 ± 18	n. s.
LL (mm)	12 ± 7	14 ± 7	n. s.
nach Intervention			
RD proximal (mm)	3,03 ± 0,57	3,06 ± 0,61	n. s.
RD distal (mm)	2,70 ± 0,52	2,67 ± 0,55	n. s.
MLD in der Läsion (mm)	2,22 ± 0,48	2,25 ± 0,50	n. s.
MLD im Stent (mm)	2,56 ± 0,47	2,52 ± 0,43	n. s.
DS in der Läsion (%)	22 ± 11	21 ± 12	n. s.
DS im Stent (%)	10 ± 13	11 ± 13	n. s.
Follow- up- Untersuchung			
RD proximal (mm)	2,93 ± 0,56	2,98 ± 0,63	n. s.
RD distal (mm)	2,61 ± 0,63	2,59 ± 0,62	n. s.
MLD in der Läsion (mm)	1,80 ± 0,65	1,87 ± 0,65	n. s.
MLD im Stent (mm)	1,91 ± 0,69	1,78 ± 0,63	0,05
DS in der Läsion (%)	36 ± 19	37 ± 17	n. s.
DS im Stent (%)	32 ± 21	34 ± 19	n. s.

Legende: MLD = minimaler Lumendurchmesser; RD = Referenzdurchmesser;

DS = Durchmesser der Stenose; LL = Läsionslänge; n. s. = nicht signifikant

Tabelle 16 Angiographische Ergebnisse bei Verwendung der IDF Definition

	MTS nach IDF (n = 163)	Kein MTS (n = 159)	p
vor Intervention			
RD proximal (mm)	2,99 ± 0,60	3,09 ± 0,66	n. s.
RD distal (mm)	2,69 ± 0,58	2,75 ± 0,65	n. s.
MLD (mm)	1,05 ± 0,55	1,10 ± 0,58	n. s.
DS (%)	63 ± 18	62 ± 18	n. s.
LL (mm)	13 ± 7	14 ± 7	n. s.
nach Intervention			
RD proximal (mm)	3,00 ± 0,55	3,10 ± 0,63	n. s.
RD distal (mm)	2,63 ± 0,50	2,73 ± 0,58	n. s.
MLD in der Läsion (mm)	2,20 ± 0,46	2,27 ± 0,52	n. s.
MLD im Stent (mm)	2,53 ± 0,45	2,55 ± 0,45	n. s.
DS in der Läsion (%)	22 ± 12	22 ± 11	n. s.
DS im Stent (%)	9 ± 13	11 ± 12	n. s.
Follow- up- Untersuchung			
RD proximal (mm)	2,93 ± 0,56	2,99 ± 0,65	n. s.
RD distal (mm)	2,58 ± 0,61	2,62 ± 0,64	n. s.
MLD in der Läsion (mm)	1,75 ± 0,65	1,83 ± 0,62	n. s.
MLD im Stent (mm)	1,87 ± 0,69	1,90 ± 0,64	n. s.
DS in der Läsion (%)	38 ± 19	35 ± 17	n. s.
DS im Stent (%)	33 ± 21	33 ± 18	n. s.

Legende: MLD = minimaler Lumendurchmesser; RD = Referenzdurchmesser;

DS = Durchmesser der Stenose; LL = Läsionslänge; n. s. = nicht signifikant

Tabelle 17 QCA: Veränderung des MLD bei MTS nach WHO

Veränderung des MLD	MTS nach WHO (n = 63)	Kein MTS (n = 259)	<i>p</i>
Früher Lumengewinn in der Läsion (mm)	1,32 ± 0,55	1,13 ± 0,63	0,03
Früher Lumengewinn im Stent (mm)	1,57 ± 0,54	1,44 ± 0,60	n. s.
Später Lumenverlust in der Läsion (mm)	0,57 ± 0,52	0,42 ± 0,54	0,04
Später Lumenverlust im Stent (mm)	0,71 ± 0,58	0,64 ± 0,54	n. s.
Nettogewinn in der Läsion (mm)	0,74 ± 0,66	0,71 ± 0,73	n. s.
Nettogewinn im Stent (mm)	0,86 ± 0,73	0,80 ± 0,75	n. s.

Legende: MLD = minimaler Lumendurchmesser; n. s. = nicht signifikant

Tabelle 18 QCA: Veränderung des MLD bei MTS nach NCEP

Veränderung des MLD	MTS nach NCEP (n = 108)	Kein MTS (n = 214)	<i>p</i>
Früher Lumengewinn in der Läsion (mm)	1,29 ± 0,58	1,14 ± 0,64	0,02
Früher Lumengewinn im Stent (mm)	1,50 ± 0,59	1,44 ± 0,59	n. s.
Später Lumenverlust in der Läsion (mm)	0,46 ± 0,47	0,43 ± 0,56	n. s.
Später Lumenverlust im Stent (mm)	0,64 ± 0,53	0,65 ± 0,54	n. s.
Nettogewinn in der Läsion (mm)	0,74 ± 0,70	0,70 ± 0,73	n. s.
Nettogewinn im Stent (mm)	0,86 ± 0,77	0,79 ± 0,73	n. s.

Legende: MLD = minimaler Lumendurchmesser; n. s. = nicht signifikant

Die Tabellen 17 bis 20 verdeutlichen die Veränderungen des minimalen Lumendiameters in Abhängigkeit der verschiedenen Definitionen des MTS. Bis auf wenige Ausnahmen unterscheidet sich bei keiner Definition das Patientenkollektiv von der Kontrollgruppe. Patienten nach WHO haben nach Intervention zwar in der Läsion einen signifikant höheren frühen Lumengewinn, zeigen aber in der Follow-up-Untersuchung auch einen höheren späten Lumenverlust. Nach NCEP-Definition wird ein ähnliches Bild deutlich, diese Patienten zeigen in der Läsion im Gegensatz zu ihrer Kontrollgruppe ebenfalls einen höheren frühen Lumengewinn. Im Nettogewinn allerdings wird bei keiner der beiden Definitionen ein signifikanter Unterschied deutlich.

Tabelle 19 QCA: Veränderung des MLD bei MTS nach AACE

Veränderung des MLD	MTS nach AACE (n = 144)	Kein MTS (n = 178)	<i>p</i>
Früher Lumengewinn in der Läsion (mm)	1,11 ± 0,62	1,21 ± 0,62	n. s.
Früher Lumengewinn im Stent (mm)	1,45 ± 0,61	1,48 ± 0,58	n. s.
Später Lumenverlust in der Läsion (mm)	0,42 ± 0,56	0,47 ± 0,53	n. s.
Später Lumenverlust im Stent (mm)	0,65 ± 0,57	0,65 ± 0,52	n. s.
Nettogewinn in der Läsion (mm)	0,69 ± 0,78	0,74 ± 0,66	n. s.
Nettogewinn im Stent (mm)	0,80 ± 0,83	0,83 ± 0,67	n. s.

Legende: MLD = minimaler Lumendurchmesser; n. s. = nicht signifikant

Tabelle 20 QCA: Veränderung des MLD bei MTS nach IDF

Veränderung des MLD	MTS nach IDF (n = 163)	Kein MTS (n = 159)	<i>p</i>
Früher Lumengewinn in der Läsion (mm)	1,15 ± 0,58	1,17 ± 0,66	n. s.
Früher Lumengewinn im Stent (mm)	1,48 ± 0,56	1,45 ± 0,62	n. s.
Später Lumenverlust in der Läsion (mm)	0,45 ± 0,51	0,45 ± 0,57	n. s.
Später Lumenverlust im Stent (mm)	0,66 ± 0,55	0,65 ± 0,54	n. s.
Nettogewinn in der Läsion (mm)	0,71 ± 0,73	0,73 ± 0,71	n. s.
Nettogewinn im Stent (mm)	0,83 ± 0,78	0,80 ± 0,72	n. s.

Legende: MLD = minimaler Lumendurchmesser; n. s. = nicht signifikant

In Tabelle 21 werden die Anzahl der Patienten mit Restenosierungen zum Zeitpunkt der Kontroll- Koronarangiographie in Abhängigkeit der vier verschiedenen Definitionen des Metabolischen Syndroms verglichen. Es zeigt sich, dass die Restenoserate bei Patienten mit MTS nach der Definition der WHO mit 24% am höchsten ausfällt. NCEP und IDF kommen auf Raten von 20% bzw. 18%. Die niedrigste Restenoserate zeigt die Definition des MTS nach AACE, diese liegt bei knapp 17%. Allein die Restenoserate der Patienten mit MTS nach WHO Definition (24%) zeigt einen signifikanten Unterschied ($p = 0,04$) zur Kontrollgruppe (15%). Eine Tendenz, aber dennoch kein signifikanter Unterschied, ist bei Restenose und MTS nach NCEP zu beobachten.

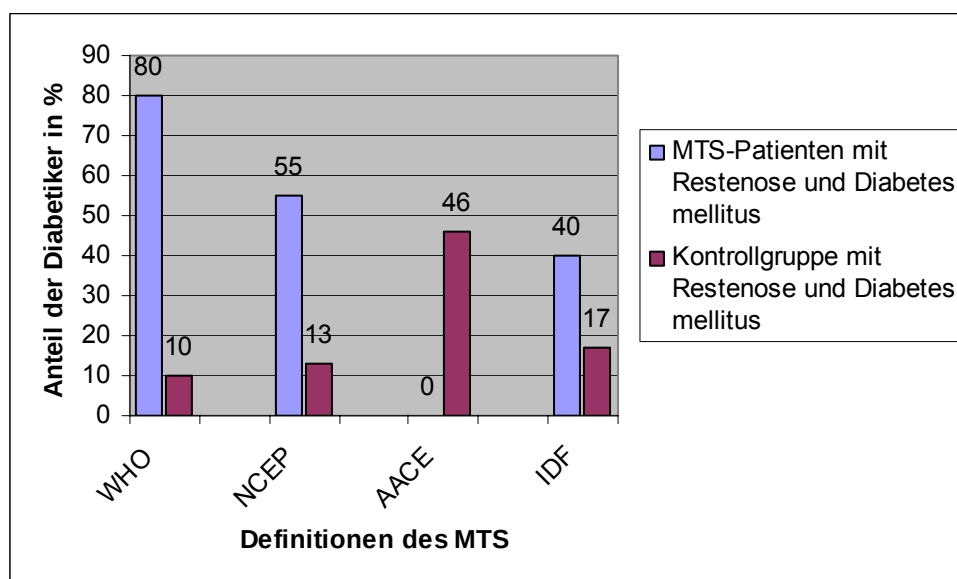
Tabelle 21 Vergleich der Restenoseraten

	Keine Restenose DS < 50%	Restenose DS > 50%	Restenoserate	<i>p</i>
Gesamt (n = 322)	268	54	17%	
WHO (n = 63)	48	15	24%	0,04
Kontrolle (n = 258)	219	39	15%	
NCEP (n = 110)	88	22	20%	n. s.
Kontrolle (n = 212)	180	32	15%	
AACE (n = 144)	123	21	17%	n. s.
Kontrolle (n = 178)	145	33	23%	
IDF (n = 163)	139	30	18%	n. s.
Kontrolle (n = 159)	135	24	15%	

Legende: DS = Stenosedurchmesser; n. s. = nicht signifikant

In Abbildung 2 wird nun der Teil des Patientenkollektivs betrachtet, der eine Restenose entwickelt hat. Hier zeigt sich, dass 80% der Patienten, die nach Intervention eine Restenose ausgebildet und nach Definition der WHO ein MTS haben, unter einem manifesten Diabetes mellitus leiden, wohingegen nur 10% der Kontrollgruppe, also der Patienten mit Restenose, bei denen aber kein MTS zu diagnostizieren war, einen Diabetes aufweisen. Deutlich geringere Unterschiede finden sich bei NCEP und IDF. Hier ist die Prävalenz von Diabetes mellitus und Restenose in den Patientengruppen mit MTS zwar höher als in den Kontrollgruppen, erreicht aber mit 55% gegenüber 13% bei NCEP und 40% gegenüber 17% bei IDF nicht die Diskrepanz wie bei der WHO. Die AACE ist in diesem Vergleich auszuklammern, da sie das Vorliegen eines manifesten Diabetes mellitus als Ausschlusskriterium für ein Metabolisches Syndrom ansieht.

Abbildung 2 Anteil der Diabetiker an Restenosepatienten



4 Diskussion

Das Metabolische Syndrom ist eine Erkrankung mit steigender Prävalenz. Es stellt einen anerkannten Risikofaktor für die koronare Herzerkrankung dar, da es mit seinen Komponenten wichtige kardiovaskuläre Risikofaktoren zusammenfasst. Es hat weiterhin einen prognostischen Wert bei Patienten mit koronarer Herzerkrankung. Aktuell beschreibt die Literatur vier verschiedene Definitionen für das MTS. Vor dem Hintergrund dieser vier voneinander abweichenden Definitionen gibt es allerdings weder ausreichend Kenntnis über die Prävalenz und die prognostische Bedeutung des Metabolischen Syndroms noch über die Ergebnisse nach Stentimplantation.

4.1 Definitionen des Metabolischen Syndroms

Wie unter Abschnitt 1.4.3 dargelegt, unterscheiden sich die Definitionen des Metabolischen Syndroms der vier Organisationen, WHO, NCEP, AACE und IDF, in einigen Punkten wesentlich voneinander. Während die WHO als kennzeichnendes Kriterium eine Insulinresistenz ansieht, die sich entweder über pathologische Nüchternglukose, pathologischen oralen Glukosetoleranztest oder manifesten Diabetes mellitus Typ II darstellt [67, 68], ist für das ATP III des NCEP bei Diagnose von drei aus fünf möglichen Definitionskriterien (Taillenumfang, erhöhte Triglyzeride, erniedrigtes HDL, arterielle Hypertonie, pathologische Nüchternglukose) ein MTS feststellbar [52, 69]. Die AACE hingegen schließt per se Patienten mit manifestem Diabetes mellitus Typ II von der Diagnose eines MTS aus und nennt lediglich mögliche Diagnosekriterien, überlässt es aber letztlich dem behandelnden Arzt, ab welcher Anzahl von Einzeldiagnosen ein MTS diagnostiziert werden kann [70]. Schließlich bestimmt die IDF mit der aktuellsten Definition des MTS als Hauptkriterium den Taillenumfang [51], trägt somit der hohen Varianz bezüglich der ethnischen Zugehörigkeit der Patienten Rechnung und passt diese an. Die in der Praxis gängigste, weil praktikabelste Definition ist die des NCEP, da ihre Diagnosekriterien routinemäßig bestimmt werden.

4.2 Prävalenz des Metabolischen Syndroms

Die in Abbildung 1 dargestellte Verteilung der Prävalenz des Metabolischen Syndroms in Abhängigkeit von der gewählten Definition verdeutlicht die diagnostische Unschärfe untereinander. Die Definition der IDF schließt die größte Patientengruppe in das Krankheitsbild Metabolisches Syndrom ein, hier sind 163 Patienten, also 51% des Kollektivs betroffen. Unter die Definition der AACE fallen als zweitgrößte Population noch 144 Patienten und damit 45%. Deutlich weniger Patienten schließen das ATP III des NCEP und die WHO ein. NCEP diagnostiziert bei 109 Patienten, also 34%, ein MTS. Die kleinste Patientengruppe umfasst die Weltgesundheitsorganisation, hiernach kann bei lediglich 63 Patienten ein MTS festgestellt werden, was einem Anteil von 20% entspricht.

NCEP und IDF sind gut miteinander vergleichbar, da sie abgesehen von der ethnischen Anpassung bei der IDF sehr ähnliche Diagnosekriterien verwenden. Dass die IDF deutlich mehr Patienten einschließt, lässt sich durch die etwas niedrigeren Grenzwerte erklären, die sie aufstellt, beispielsweise einen Taillenumfang von > 94cm bei Europäern und einen Nüchtern glukosewert von 100mg/dl, gegenüber 102cm Taillenumfang und 110mg/dl Nüchtern glukose bei NCEP. Diesen Zusammenhang zeigen auch verschiedene andere Arbeiten [76, 77]. Dass die AACE die zweitgrößte Population identifiziert, überrascht einerseits, da Patienten mit manifestem Diabetes mellitus Typ II ausgeschlossen sind, andererseits bleibt dem Untersucher die Anzahl der Diagnose-qualifizierenden Faktoren überlassen. Im Rahmen dieser Untersuchung sind hierfür drei Faktoren als hinreichend definiert worden und erklären hierdurch die relativ hohe Prävalenz. Letztendlich sind auch die sehr allgemein gehaltenen Kriterien wie hohes Alter (> 70 Jahre) und eine familiäre Belastung durch Hypertonus oder Diabetes mellitus formuliert worden, was sich sicherlich auch für die hohe Prävalenz mitverantwortlich zeichnet. Die geringe Präsenz der AACE Kriterien in der Literatur liegt wahrscheinlich auch in der Tatsache der nicht eindeutig spezifizierten Definition begründet.

Die mit Abstand geringste Prävalenz zeigt sich für das MTS nach WHO mit weniger als 20%. Hier machen sich die sehr strengen Einschlusskriterien bemerkbar, die immer einen gestörten Glukosestoffwechsel verlangen, um überhaupt für die Diagnose Metabolisches Syndrom in Frage zu kommen.

4.3 Angiographische Daten

Im Vergleich der angiographischen Ergebnisse der Patientenkollektive der einzelnen Definitionen des Metabolischen Syndroms mit ihren Kontrollgruppen zeigen sich weder pathophysiologisch oder klinisch relevante Unterschiede im frühen Lumengewinn noch im späten Lumenverlust. Anders als der Diabetes mellitus Typ II, der eine Restenose begünstigt [41, 42], ist das Metabolische Syndrom nach dieser Untersuchung nach keiner der vier Definition als relevanter Risikofaktor für Restenose nach Stentimplantation anzusehen. Zwar zeigen Patienten nach WHO Definition gegenüber der Kontrollgruppe vor Intervention einen grenzwertig signifikant kleineren minimalen Lumendurchmesser, diesen Unterschied aber gibt es nach Intervention und auch im Follow-up nicht mehr. Darüber hinaus demonstriert diese Gruppe im Bereich der Läsion einen signifikant größeren späten Lumenverlust. Dieses Phänomen lässt sich allerdings vermutlich vor allem durch den hohen Anteil an Diabetikern in dieser Gruppe erklären respektive dadurch, dass alle WHO Patienten unter einer Insulinresistenz leiden. Diese, vor allem bei Diabetikern bekannten, kleineren Gefäßdiameter können als Zeichen einer fortgeschrittenen KHK interpretiert werden [46]. Insgesamt bleibt festzuhalten, dass der Einfluss des Metabolischen Syndroms auf die Ergebnisse nach Stentimplantation deutlich geringer ist als der des Diabetes mellitus Typ II. Zu ähnlichen Ergebnissen kommt auch eine Studie von Rana et al. [21]. Diese 2005 publizierte Arbeit untersuchte ebenfalls den Einfluss des Metabolischen Syndroms auf Restenosierung nach Stentimplantation, allerdings lediglich unter Verwendung der Definition des ATP III des NCEP. Hiernach besteht ebenfalls kein signifikanter Zusammenhang zwischen dem MTS und dem Auftreten einer Restenose. Darüber hinaus fand sich ebenfalls keine Assoziation zwischen MTS und erhöhter „target vessel revascularization“ (TVR), also der Notwendigkeit einer erneuten Intervention auf Grund von wiederkehrenden Symptomen. Rana et al. kommen insgesamt zu dem Schluss, dass eine PCI den gleichen Erfolg bei Patienten mit Metabolischem Syndrom wie bei Patienten ohne dieses erwarten lässt [21]. Interessanterweise wurde aber ein Trend zwischen MTS nach NCEP und gehäuftem Auftreten eines Myokardinfarktes beziehungsweise einer erhöhten Sterblichkeit beobachtet.

Vergleicht man die Restenoserraten bei Metabolischem Syndrom in Abhängigkeit der vier verschiedenen Definitionen, so zeigen sich deutliche Unterschiede zwischen den einzelnen Definitionen. Von den insgesamt 322 Patienten entwickelten bis zur

Kontroll- Koronarangiographie 54 Patienten, und damit 17%, eine Restenose. Unter Berücksichtigung der Ergebnisse der hier vorliegenden Untersuchung zeigt sich nach AACE und IDF Definition kein beziehungsweise kein wesentlicher Unterschied zwischen Patienten mit MTS und Kontrollgruppe. Ein MTS nach NCEP stellt ebenfalls keinen signifikanten Risikofaktor für das Auftreten einer Restenose dar, allerdings sieht man hier einen Trend zwischen dem MTS nach NCEP und dem Auftreten einer Restenosierung. Denn während nur 15% der Kontrollgruppe eine Restenose entwickelten, war dies bei 20% der Patienten mit MTS festzustellen.

Ein signifikanter Unterschied zwischen Kontrolle und Population wird deutlich bei der Definition nach WHO. Hier ließ sich bei 24% der Patienten eine Restenose nachweisen, in der Kontrollgruppe bei nur 15%. Unter Berücksichtigung der Entscheidungskriterien verwundert dieses Ergebnis allerdings nicht, denn wie oben erläutert, ist der pathologische Glukosestoffwechsel nur bei der Definition nach WHO ein absolut notwendiges Kriterium zur Diagnose.

Wie Abbildung 2 verdeutlicht, zeigen alleine 80% der Patienten des Kollektivs mit MTS nach WHO und entwickelter Restenose einen manifesten Diabetes mellitus, wohingegen nur bei etwa 10% der Kontrollgruppenpatienten mit Restenose dieses Krankheitsbild ausgeprägt ist. Auch bei NCEP zeigt sich diese Tendenz, hier haben 55% der Patienten mit MTS und Restenose einen Diabetes mellitus, aber nur 13% der Kontrollgruppe diese Diagnose. Die durch IDF definierten Patienten zeigen in diesem Kontext keinen relevanten Unterschied. Die Definition der AACE ist in diesem Vergleich auszuklammern, da sie das Vorliegen eines manifesten Diabetes mellitus als Ausschlusskriterium für das MTS ansieht.

Insgesamt zeigt sich, dass der Unterschied hinsichtlich angiographischer Ergebnisse zwischen den Definitionen des MTS von der Prävalenz eines Diabetes mellitus in der jeweiligen Gruppe abhängig ist. Ein MTS ohne Einschluss diabetischer Patienten zeigt keinerlei Einfluss auf die angiographischen Ergebnisse nach Stentimplantation. Frühere Arbeiten haben bereits gezeigt, dass Diabetiker eine deutlich höhere Restenosierungstendenz besitzen als Patienten ohne Glukosestoffwechselstörung, was im Wesentlichen an der gesteigerten Neointimaproliferation liegt [34, 46]. Die Mechanismen dieses Geschehens sind nicht eindeutig geklärt, allerdings vermutet man strukturelle Veränderungen in der Gefäßwand [78], die wohl vor allem auf die vermehrte Glykolisierung von Kollagenen und Elastin bei Diabetikern zurückzuführen

sind [79], da diese über Proteinquerverbindungen zu einer verminderten Elastizität führen [80].

Abschließend bleibt festzustellen, dass das Metabolische Syndrom nicht als Risikofaktor für das Eintreten einer Restenose nach Stentimplantation anzusehen ist. Im Vergleich der Restenoseraten der verschiedenen Definitionen untereinander zeigt sich vielmehr eine Assoziation des Auftretens einer Restenose mit dem gemeinsamen Vorliegen eines manifesten Diabetes mellitus.

5 Zusammenfassung

Das Metabolische Syndrom stellt nachweislich eine Erhöhung des Risikos für die koronare Herzerkrankung dar und ist wegen seiner hohen Prävalenz epidemiologisch relevant. Allerdings gibt es in der Literatur bis heute weder eine einheitliche Definition des Metabolischen Syndroms noch eine größere Zahl an Untersuchungen zu den Ergebnissen nach Stentimplantation.

Es lassen sich im Schrifttum im Wesentlichen vier verschiedene Definitionen finden: die der WHO, der AACE, des NCEP und der IDF. Im Rahmen dieser systematischen Untersuchung wurden insgesamt 322 Patienten betrachtet, bei denen eine koronare Stentimplantation mit Kontroll- Koronarangiographie durchgeführt wurde.

Diese Untersuchung zeigt zusammenfassend, dass zwischen dem gehäuften Auftreten einer Restenose nach Stentimplantation und dem Vorliegen eines Metabolischen Syndroms nach keiner der vier Definitionen des Metabolischen Syndroms eine Assoziation gezeigt werden kann. Es zeigt sich aber weiterhin, dass bei Definitionen, die einen Diabetes mellitus Typ II einschließen, schlechtere angiographische Langzeitergebnisse erzielt werden als bei Definitionen ohne Einschluss des Diabetes.

6 Abkürzungsverzeichnis

AACE	American Association of Clinical Endocrinologists
ACC	American College of Cardiology
ACE	angiotensin converting enzyme
ACS	akutes Koronarsyndrom
AHA	American Heart Association
ASS	Acetylsalicylsäure
ATP III	Adult Treatment Panel III
BMI	body mass index
CAAS II	Cardiovascular Angiographic Analysis System
CRP	C- reactive proteine
DGK	Deutsche Gesellschaft für Kardiologie
DICOM	Digital Imaging and Communication in Medicine
IDF	International Diabetes Federation
HDL	high density lipoproteins
KHK	koronare Herzkrankheit
LDL	low density lipoproteins
MLD	minimaler Lumendurchmesser
MTS	Metabolisches Syndrom
NCEP	National Cholesterol Education Program
OGTT	oraler Glukosetoleranztest
PAI-1	Plasminogenaktivatorinhibitor- 1
PCI	perkutane koronare Intervention
PTCA	perkutane transluminale koronare Angioplastie
QCA	quantitative Koronarangiographie
RD	Referenzdurchmesser
t- PA	tissue- type plasminogen activator
TVR	target vessel revascularization
WHO	World Health Organization/ Weltgesundheitsorganisation

7 Tabellen- und Abbildungsverzeichnis

Tabelle 1	Definitionskriterien der WHO
Tabelle 2	Definitionskriterien des NCEP
Tabelle 3	Definitionskriterien der AACE
Tabelle 4	Definitionskriterien der IDF
Tabelle 5	Klinische Parameter
Tabelle 6	Laborchemische Parameter
Tabelle 7	Anamnestische Parameter
Tabelle 8	Parameter der QCA
Tabelle 9	Anamnestische Daten
Tabelle 10	Klinische Daten
Tabelle 11	Laborchemische Daten
Tabelle 12	Angiographische Daten
Tabelle 13	Angiographische Daten MTS nach WHO
Tabelle 14	Angiographische Daten MTS nach NCEP
Tabelle 15	Angiographische Daten MTS nach AACE
Tabelle 16	Angiographische Daten MTS nach IDF
Tabelle 17	QCA: Veränderung des MLD bei MTS nach WHO
Tabelle 18	QCA: Veränderung des MLD bei MTS nach NCEP
Tabelle 19	QCA: Veränderung des MLD bei MTS nach AACE
Tabelle 20	QCA: Veränderung des MLD bei MTS nach IDF
Tabelle 21	Vergleich der Restenoseraten
Abbildung 1	Patientenverteilung
Abbildung 2	Anteil der Diabetiker an Restenosepatienten

8 Literaturverzeichnis

1. Bruckenberg, *Herzbericht*. 2004.
2. Herold, *Innere Medizin*. 2003.
3. Statistisches Bundesamt Deutschland, *Todesursachenstatistik*. Available at: <http://www.destatis.de>, 2004.
4. Silber, S., et al., *Guidelines for percutaneous coronary interventions. The Task Force for Percutaneous Coronary Interventions of the European Society of Cardiology*. *Eur Heart J*, 2005. **26**(8): p. 804-47.
5. Gruntzig, A.R., A. Senning, and W.E. Siegenthaler, *Nonoperative dilatation of coronary-artery stenosis: percutaneous transluminal coronary angioplasty*. *N Engl J Med*, 1979. **301**(2): p. 61-8.
6. Fischman, D.L., et al., *A randomized comparison of coronary-stent placement and balloon angioplasty in the treatment of coronary artery disease. Stent Restenosis Study Investigators*. *N Engl J Med*, 1994. **331**(8): p. 496-501.
7. Serruys, P.W., et al., *A comparison of balloon-expandable-stent implantation with balloon angioplasty in patients with coronary artery disease. Benestent Study Group*. *N Engl J Med*, 1994. **331**(8): p. 489-95.
8. Serruys, P.W., et al., *Randomised comparison of implantation of heparin-coated stents with balloon angioplasty in selected patients with coronary artery disease (Benestent II)*. *Lancet*, 1998. **352**(9129): p. 673-81.
9. Morice, M.C., et al., *A randomized comparison of a sirolimus-eluting stent with a standard stent for coronary revascularization*. *N Engl J Med*, 2002. **346**(23): p. 1773-80.
10. Moses, J.W., et al., *Sirolimus-eluting stents versus standard stents in patients with stenosis in a native coronary artery*. *N Engl J Med*, 2003. **349**(14): p. 1315-23.
11. Grube, E., et al., *TAXUS I: six- and twelve-month results from a randomized, double-blind trial on a slow-release paclitaxel-eluting stent for de novo coronary lesions*. *Circulation*, 2003. **107**(1): p. 38-42.
12. Stone, G.W., et al., *One-year clinical results with the slow-release, polymer-based, paclitaxel-eluting TAXUS stent: the TAXUS-IV trial*. *Circulation*, 2004. **109**(16): p. 1942-7.
13. Stone, G.W., et al., *A polymer-based, paclitaxel-eluting stent in patients with coronary artery disease*. *N Engl J Med*, 2004. **350**(3): p. 221-31.
14. *Nationale Versorgungsleitlinie KHK*. <http://www.versorgungsleitlinien.de>, 2006.
15. Hamm, C.W., *[Guidelines: acute coronary syndrome (ACS). 1: ACS without persistent ST segment elevations]*. *Z Kardiol*, 2004. **93**(1): p. 72-90.
16. Hamm, C.W., *[Guidelines: Acute coronary syndrome (ACS). II: Acute coronary syndrome with ST-elevation]*. *Z Kardiol*, 2004. **93**(4): p. 324-41.
17. Cannon, C.P., et al., *Comparison of early invasive and conservative strategies in patients with unstable coronary syndromes treated with the glycoprotein IIb/IIIa inhibitor tirofiban*. *N Engl J Med*, 2001. **344**(25): p. 1879-87.
18. Fox, K.A., et al., *Interventional versus conservative treatment for patients with unstable angina or non-ST-elevation myocardial infarction: the British Heart Foundation RITA 3 randomised trial. Randomized Intervention Trial of unstable Angina*. *Lancet*, 2002. **360**(9335): p. 743-51.
19. *Invasive compared with non-invasive treatment in unstable coronary-artery disease: FRISC II prospective randomised multicentre study. FRagmin and Fast Revascularisation during InStability in Coronary artery disease Investigators*. *Lancet*, 1999. **354**(9180): p. 708-15.

20. Kip, K.E., et al., *Coronary angioplasty in diabetic patients. The National Heart, Lung, and Blood Institute Percutaneous Transluminal Coronary Angioplasty Registry*. Circulation, 1996. **94**(8): p. 1818-25.
21. Rana, J.S., et al., *Metabolic syndrome and risk of restenosis in patients undergoing percutaneous coronary intervention*. Diabetes Care, 2005. **28**(4): p. 873-7.
22. Hoffmann, R., et al., *Intravascular ultrasound predictors of angiographic restenosis in lesions treated with Palmaz-Schatz stents*. J Am Coll Cardiol, 1998. **31**(1): p. 43-9.
23. Shimada, Y., et al., *Influence of plaque calcium on neointimal hyperplasia following bare metal and drug-eluting stent implantation*. Catheter Cardiovasc Interv, 2006. **67**(6): p. 866-9.
24. Kobayashi, Y., et al., *Stented segment length as an independent predictor of restenosis*. J Am Coll Cardiol, 1999. **34**(3): p. 651-9.
25. Gaxiola, E., et al., *Worse six-month outcome for patients with multiple stents in a single coronary artery*. J Invasive Cardiol, 1999. **11**(9): p. 549-54.
26. Hausleiter, J., *Impact of High Inflation Pressures on Six-Month Angiographic Follow-Up After Coronary Stent Placement*. J Am Coll Cardiol, 1997. **29**: p. Abstract Poster 782-4.
27. Kastrati, A., et al., *Predictive factors of restenosis after coronary stent placement*. J Am Coll Cardiol, 1997. **30**(6): p. 1428-36.
28. Fernandez-Aviles, F., *High Pressure Increases Late Loss After Coronary Stenting*. J Am Coll Cardiol, 1997: p. Abstract-Poster, 782-5.
29. Kaneda, H., et al., *Heterogeneity of neointimal distribution of in-stent restenosis in patients with diabetes mellitus*. Am J Cardiol, 2006. **97**(3): p. 340-2.
30. West, N.E., et al., *Clinical and angiographic predictors of restenosis after stent deployment in diabetic patients*. Circulation, 2004. **109**(7): p. 867-73.
31. Schwartz, R.S., et al., *Restenosis and the proportional neointimal response to coronary artery injury: results in a porcine model*. J Am Coll Cardiol, 1992. **19**(2): p. 267-74.
32. O'Brien, E.R., et al., *Proliferation in primary and restenotic coronary atherectomy tissue. Implications for antiproliferative therapy*. Circ Res, 1993. **73**(2): p. 223-31.
33. Hoffmann, R., et al., *Patterns and mechanisms of in-stent restenosis. A serial intravascular ultrasound study*. Circulation, 1996. **94**(6): p. 1247-54.
34. Kornowski, R., et al., *Increased restenosis in diabetes mellitus after coronary interventions is due to exaggerated intimal hyperplasia. A serial intravascular ultrasound study*. Circulation, 1997. **95**(6): p. 1366-9.
35. Strauss, B.H., et al., *Directional atherectomy for treatment of restenosis within coronary stents: clinical, angiographic and histologic results*. J Am Coll Cardiol, 1992. **20**(7): p. 1465-73.
36. Kimura, T., et al., *Three-year follow-up after implantation of metallic coronary-artery stents*. N Engl J Med, 1996. **334**(9): p. 561-6.
37. Carter, A.J., et al., *Morphologic characteristics of lesion formation and time course of smooth muscle cell proliferation in a porcine proliferative restenosis model*. J Am Coll Cardiol, 1994. **24**(5): p. 1398-405.
38. Costa, M.A., et al., *Late coronary occlusion after intracoronary brachytherapy*. Circulation, 1999. **100**(8): p. 789-92.
39. Waksman, R., *Late thrombosis after radiation. Sitting on a time bomb*. Circulation, 1999. **100**(8): p. 780-2.

40. Raizner, A.E., et al., *Inhibition of restenosis with beta-emitting radiotherapy: Report of the Proliferation Reduction with Vascular Energy Trial (PREVENT)*. *Circulation*, 2000. **102**(9): p. 951-8.
41. Abizaid, A., et al., *The influence of diabetes mellitus on acute and late clinical outcomes following coronary stent implantation*. *J Am Coll Cardiol*, 1998. **32**(3): p. 584-9.
42. Germing, A., et al., *Coronary artery stenting in diabetes mellitus--unfavourable clinical outcome due to increased rate of myocardial ischemia and percutaneous interventions*. *Eur J Med Res*, 2002. **7**(6): p. 265-70.
43. Aronson, D., Z. Bloomgarden, and E.J. Rayfield, *Potential mechanisms promoting restenosis in diabetic patients*. *J Am Coll Cardiol*, 1996. **27**(3): p. 528-35.
44. Natarajan, R. and J.L. Nadler, *Lipid inflammatory mediators in diabetic vascular disease*. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2004. **24**(9): p. 1542-8.
45. Moreno, P.R., et al., *Tissue characteristics of restenosis after percutaneous transluminal coronary angioplasty in diabetic patients*. *J Am Coll Cardiol*, 1999. **34**(4): p. 1045-9.
46. Schofer, J., et al., *Influence of treatment modality on angiographic outcome after coronary stenting in diabetic patients: a controlled study*. *J Am Coll Cardiol*, 2000. **35**(6): p. 1554-9.
47. Reaven, G.M., *Banting lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease*. *Diabetes*, 1988. **37**(12): p. 1595-607.
48. Lakka, H.M., et al., *The metabolic syndrome and total and cardiovascular disease mortality in middle-aged men*. *Jama*, 2002. **288**(21): p. 2709-16.
49. Ford, E.S., W.H. Giles, and W.H. Dietz, *Prevalence of the metabolic syndrome among US adults: findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey*. *Jama*, 2002. **287**(3): p. 356-9.
50. Alexander, C.M., et al., *NCEP-defined metabolic syndrome, diabetes, and prevalence of coronary heart disease among NHANES III participants age 50 years and older*. *Diabetes*, 2003. **52**(5): p. 1210-4.
51. Alberti, K.G., P. Zimmet, and J. Shaw, *The metabolic syndrome--a new worldwide definition*. *Lancet*, 2005. **366**(9491): p. 1059-62.
52. *Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report*. *Circulation*, 2002. **106**(25): p. 3143-421.
53. Grundy, S.M., et al., *Definition of metabolic syndrome: Report of the National Heart, Lung, and Blood Institute/American Heart Association conference on scientific issues related to definition*. *Circulation*, 2004. **109**(3): p. 433-8.
54. Potter van Loon, B.J., et al., *The cardiovascular risk factor plasminogen activator inhibitor type 1 is related to insulin resistance*. *Metabolism*, 1993. **42**(8): p. 945-9.
55. Haffner, S.M., et al., *Insulin sensitivity in subjects with type 2 diabetes. Relationship to cardiovascular risk factors: the Insulin Resistance Atherosclerosis Study*. *Diabetes Care*, 1999. **22**(4): p. 562-8.
56. Festa, A., et al., *Relative contribution of insulin and its precursors to fibrinogen and PAI-1 in a large population with different states of glucose tolerance. The Insulin Resistance Atherosclerosis Study (IRAS)*. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 1999. **19**(3): p. 562-8.

57. Ernst, E. and K.L. Resch, *Fibrinogen as a cardiovascular risk factor: a meta-analysis and review of the literature*. Ann Intern Med, 1993. **118**(12): p. 956-63.
58. Imperatore, G., et al., *Plasma fibrinogen: a new factor of the metabolic syndrome. A population-based study*. Diabetes Care, 1998. **21**(4): p. 649-54.
59. Ridker, P.M., et al., *C-reactive protein, the metabolic syndrome, and risk of incident cardiovascular events: an 8-year follow-up of 14 719 initially healthy American women*. Circulation, 2003. **107**(3): p. 391-7.
60. Sattar, N., et al., *Metabolic syndrome with and without C-reactive protein as a predictor of coronary heart disease and diabetes in the West of Scotland Coronary Prevention Study*. Circulation, 2003. **108**(4): p. 414-9.
61. Rutter, M.K., et al., *C-reactive protein, the metabolic syndrome, and prediction of cardiovascular events in the Framingham Offspring Study*. Circulation, 2004. **110**(4): p. 380-5.
62. Chandran, M., et al., *Adiponectin: more than just another fat cell hormone?* Diabetes Care, 2003. **26**(8): p. 2442-50.
63. Weyer, C., et al., *Hypoadiponectinemia in obesity and type 2 diabetes: close association with insulin resistance and hyperinsulinemia*. J Clin Endocrinol Metab, 2001. **86**(5): p. 1930-5.
64. Yudkin, J.S., et al., *C-reactive protein in healthy subjects: associations with obesity, insulin resistance, and endothelial dysfunction: a potential role for cytokines originating from adipose tissue?* Arterioscler Thromb Vasc Biol, 1999. **19**(4): p. 972-8.
65. Matsubara, M., S. Maruoka, and S. Katayose, *Decreased plasma adiponectin concentrations in women with dyslipidemia*. J Clin Endocrinol Metab, 2002. **87**(6): p. 2764-9.
66. Kazumi, T., et al., *Young men with high-normal blood pressure have lower serum adiponectin, smaller LDL size, and higher elevated heart rate than those with optimal blood pressure*. Diabetes Care, 2002. **25**(6): p. 971-6.
67. Alberti, K.G. and P.Z. Zimmet, *Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of a WHO consultation*. Diabet Med, 1998. **15**(7): p. 539-53.
68. WHO, *Diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications: report of a WHO Consultation. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus*. Geneva, Switzerland, Available at: http://whqlibdoc.who.int/hq/1999/WHO_NCD_NCS_99.2.pdf. 1999.
69. *Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III)*. Jama, 2001. **285**(19): p. 2486-97.
70. Einhorn, D., et al., *American College of Endocrinology position statement on the insulin resistance syndrome*. Endocr Pract, 2003. **9**(3): p. 237-52.
71. Alberti, K.G., P. Zimmet, and J. Shaw, *Metabolic syndrome--a new world-wide definition. A Consensus Statement from the International Diabetes Federation*. Diabet Med, 2006. **23**(5): p. 469-80.
72. International Diabetes Federation: *The IDF consensus worldwide definition of the metabolic syndrome*. Available at: <http://www.idf.org>, 2005..
73. Lean, M.E., T.S. Han, and C.E. Morrison, *Waist circumference as a measure for indicating need for weight management*. Bmj, 1995. **311**(6998): p. 158-61.

74. Gronenschild, E., J. Janssen, and F. Tijdens, *CAAS. II: A second generation system for off-line and on-line quantitative coronary angiography*. Cathet Cardiovasc Diagn, 1994. **33**(1): p. 61-75.
75. Hermiller, J.B., et al., *Quantitative and qualitative coronary angiographic analysis: review of methods, utility, and limitations*. Cathet Cardiovasc Diagn, 1992. **25**(2): p. 110-31.
76. Adams, R.J., et al., *Population comparison of two clinical approaches to the metabolic syndrome: implications of the new International Diabetes Federation consensus definition*. Diabetes Care, 2005. **28**(11): p. 2777-9.
77. Zimmet, P.Z., K.G. Alberti, and J.E. Shaw, *Mainstreaming the metabolic syndrome: a definitive definition. This new definition should assist both researchers and clinicians*. Med J Aust, 2005. **183**(4): p. 175-6.
78. Rasmussen, L.M. and T. Ledet, *Aortic collagen alterations in human diabetes mellitus. Changes in basement membrane collagen content and in the susceptibility of total collagen to cyanogen bromide solubilisation*. Diabetologia, 1993. **36**(5): p. 445-53.
79. Brownlee, M., H. Vlassara, and A. Cerami, *Nonenzymatic glycosylation and the pathogenesis of diabetic complications*. Ann Intern Med, 1984. **101**(4): p. 527-37.
80. Airaksinen, K.E., et al., *Diminished arterial elasticity in diabetes: association with fluorescent advanced glycosylation end products in collagen*. Cardiovasc Res, 1993. **27**(6): p. 942-5.

Danksagung

Ich danke meinem guten Freund und Doktorandenkollegen Christoph Nau, ohne den viele schwierige Situationen unlösbar gewesen wären.

Vielen Dank auch an Dorothee Scheller und Dr. med. Axel Kaiser für ihre tatkräftige Unterstützung.

Des Weiteren natürlich ein großes, herzlichstes Dankeschön an meine Familie, die mich nicht nur während des Studiums in allen Bereichen unterstützt hat, sondern jederzeit meine größte Hilfe und Rückendeckung war und ist.

Aber in erster Linie gebührt allen voran mein größter Dank meinem Doktorvater PD Dr. med. Peter W. Radke, der es in vielen teils frustrierend aussichtslosen Momenten geschafft hat, mir die nötige Ruhe, das Vertrauen und die Zuversicht zu geben. Trotz vieler Hürden und großer Distanzen hat er sich herausragend gekümmert.

Vielen Dank!

Curriculum Vitae

Daten zur Person

Falk Peter Ullerich
Moltkestraße 118
40479 Düsseldorf

Tel.: +49 (0)178 / 3 48 19 70
falk_ullerich@web.de

geboren am 05. November 1979 in Remscheid
ledig

Arbeitsverhältnis

seit 12/2007

Assistenzarzt in der Berufsgenossenschaftlichen Unfallklinik Duisburg,
Abteilung Unfallchirurgie unter Prof. Dr. med. Kortmann

Hochschulstudium

10/2000 - 09/2002
09/2002

Studium der Medizin an der Heinrich- Heine- Universität Düsseldorf
Ärztliche Vorprüfung

10/2002 – 05/2007

Studium der Medizin an der Rheinisch- Westfälisch- Technischen
Hochschule Aachen

08/2003

Erster Abschnitt der Ärztlichen Prüfung

09/2005

Zweiter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung

05/2007

Dritter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung

06/2007

Erteilung der Approbation

Praktisches Jahr

04/2006 - 08/2006

Chirurgie im Regionalspital Thusis, Schweiz

08/2006 - 12/2006

Orthopädie im Universitätsklinikum Aachen

12/2006 - 03/2007

Innere Medizin im Marienhospital Aachen

Famulaturen

02/2003

Chirurgische Ambulanz des Marienhospital Aachen

09/2003

Interventionelle Kardiologie des SANA- Klinikum Remscheid

03/2004

Intensivmedizinische Kardiologie der Universitätsklinik Aachen

09/2004

Kardiologisches Forschungslabor der Universitätsklinik Aachen

03/2004	Wissenschaftliche Tätigkeiten Beginn der Promotionsarbeit unter Leitung von PD Dr. med. Radke in der Medizinischen Klinik I der RWTH Aachen
2003	Außeruniversitäre Tätigkeiten Studentische Aushilfstätigkeit in der chirurgischen Ambulanz des Marienhospital Aachen
02/2003 - 12/2005	Betreiben eines Gewerbes für Promotion und Werbeaktionen für verschiedene Agenturen
08/1999 - 06/2000 08/1999	Zivildienst Rettungsdienst der Berufsfeuerwehr Remscheid Ausbildung zum Rettungshelfer in der Landesschule NRW des DRK
09/1986 - 06/1990	Schulbildung Gemeinschafts- Grundschule Hasten, Remscheid
08/1990 – 05/1999 05/1999	Ernst- Moritz- Arndt Gymnasium, Remscheid Allgemeine Hochschulreife Abiturfächer - Mathematik, Deutsch, Geschichte, Sport
Englisch Niederländisch	Sprachen Fließend Grundkenntnisse