

**Aus der II. Medizinischen Klinik und Poliklinik
der Universitätsmedizin
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz**

**Die Bedeutung
des löslichen Transferrin – Rezeptors
für die Diagnose und Prognose
von Patienten mit koronarer Herzkrankheit**

**Inauguraldissertation
zur Erlangung des Doktorgrades der
Zahnmedizin**

**der Universitätsmedizin
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz
vorgelegt von**

**Panagiota Papazoglou
aus Athen / GR**

Mainz, 2009

**Wissenschaftlicher
Vorstand:**

Univ.-Prof. Dr. Dr. R. Urban

1. Gutachter:

Univ.-Prof. Dr. S. Blankenberg

2. Gutachter:

Univ.-Prof. Dr. C. Espinola-Klein

Tag der Promotion:

14.07.2009

für meine wunderbaren Eltern

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis.....	4
Abkürzungsverzeichnis.....	7
1. Einleitung.....	9
1.1 Koronare Herzkrankheit.....	9
1.2 Aktueller Stand der Forschung.....	9
1.3 Löslicher Transferrin – Rezeptor (sTfR).....	10
1.4 Eisenstoffwechsel.....	11
2. Ziel der Dissertation.....	13
3. Literaturdiskussion.....	14
4. Patienten, Material, Methoden.....	19
4.1 Patientenmethodik.....	19
4.1.1 Aufbau der AtheroGene Studie.....	19
4.1.2 Koronarangiographie und Perkutane Transluminale Koronarangioplastie (PTCA).....	21
4.1.3 Baseline – Charakteristik.....	23
4.1.4 Kardiale Klinik der Patienten zum Zeitpunkt der Untersuchung.....	25
4.1.4.1 Stabile Angina pectoris (SAP).....	25
4.1.4.2 Instabile Angina pectoris (UAP).....	26
4.1.4.3 Myokardinfarkt (MI).....	27
4.1.4.4 Ergebnisse der kardialen Anamnese zum Zeitpunkt der Untersuchung.....	27
4.2 Laborgrundlagen.....	29
4.2.1 Gewinnung und Verarbeitung der Blutproben.....	29
4.2.2 Weiterverarbeitung der Blutproben.....	29
4.2.3 Blutparameter.....	30
4.3 Statistische Auswertungen.....	34

5. Ergebnisse.....	36
5.1 Gesamtes Patientenkollektiv.....	36
5.1.1 Zusammenhang von sTfR mit verschiedenen Einflussgrößen.....	40
5.1.2 Einfluss von sTfR auf das ereignisfreie Überleben.....	45
5.1.2.1 Analysen der ereignisfreien Überlebenszeit bezüglich des kardiovaskulären Todes oder des Myokardinfarktes....	45
5.1.2.2 Cox – Regressionen unter Berücksichtigung verschiedener Einflussfaktoren.....	46
5.1.2.2.1 Cox – Regressionen für logarithmierten sTfR.....	47
5.1.2.2.2 Cox – Regressionen für sTfR – Quartile.....	50
5.1.2.2.3 Cox – Regressionen für standardisierten sTfR.....	55
5.1.2.2.4 Vergleich von sTfR mit anderen Blutmarkern.....	55
5.1.3 Einfluss von sTfR auf das kurzzeitige Ereigniseintreten.....	57
5.1.3.1 Logistische Regressionen für sTfR_In unter Berücksichtigung verschiedener Einflussfaktoren.....	58
5.1.3.2 Vergleich von sTfR mit anderen Blutparametern.....	59
5.2 Patienten ohne akutes Koronarsyndrom.....	61
5.2.1 Zusammenhang von sTfR mit verschiedenen Einflussgrößen.....	64
5.2.2 Einfluss von sTfR auf das ereignisfreie Überleben.....	66
5.2.2.1 Analysen der ereignisfreien Überlebenszeit bezüglich des kardiovaskulären Todes oder des Myokardinfarktes....	66
5.2.2.2 Cox – Regressionen unter Berücksichtigung verschiedener Einflussfaktoren.....	67
5.2.2.2.1 Cox – Regressionen für logarithmierten sTfR.....	67
5.2.2.2.2 Cox – Regressionen für sTfR – Quartile.....	70
5.2.2.2.3 Cox – Regressionen für standardisierten sTfR.....	71
5.2.2.2.4 Vergleich von sTfR mit anderen Blutmarkern.....	72
5.2.3 Einfluss von sTfR auf das kurzzeitige Ereigniseintreten.....	73
5.2.3.1 Logistische Regressionen für sTfR_In unter Berücksichtigung verschiedener Einflussfaktoren.....	74
5.2.3.2 Vergleich von sTfR mit anderen Blutparametern.....	75
5.3 Patienten mit akutem Koronarsyndrom.....	76
5.3.1 Zusammenhang von sTfR mit verschiedenen Einflussgrößen.....	79
5.3.2 Einfluss von sTfR auf das ereignisfreie Überleben.....	83

5.3.2.1 Analysen der ereignisfreien Überlebenszeit bezüglich des kardiovaskulären Todes oder des Myokardinfarktes...	83
5.3.2.2 Cox – Regressionen unter Berücksichtigung verschiedener Einflussfaktoren.....	84
5.3.2.2.1 Cox – Regressionen für logarithmierten sTfR.....	84
5.3.2.2.2 Cox – Regressionen für sTfR – Quartile.....	87
5.3.2.2.3 Cox – Regressionen für standardisierten sTfR.....	88
5.3.2.2.4 Vergleich von sTfR mit anderen Blutmarkern.....	89
5.3.3 Einfluss von sTfR auf das kurzzeitige Ereigniseintreten.....	90
5.3.3.1 Logistische Regressionen für sTfR_In unter Berücksichtigung verschiedener Einflussfaktoren.....	91
5.3.3.2 Vergleich von sTfR mit anderen Blutparametern.....	92
6. Diskussion.....	94
7. Zusammenfassung.....	101
8. Literaturverzeichnis.....	103
Danksagung.....	110
Tabellarischer Lebenslauf.....	111

Abkürzungsverzeichnis

ACD	Anämie bei chronischen Erkrankungen
ACS	akutes Koronarsyndrom
AMI	akuter Myokardinfarkt
AP	Angina pectoris
APTT	aktivierte partielle Thromboplastinzeit
BMI	body mass index
bzw.	beziehungsweise
ca.	circa
CRP	C – reaktives Protein
DCM	dilatative Kardiomyopathie
d.h.	das heißt
ECLIA	ElektroChemi–Lumineszenz–ImmunoAssay
EF	Ejektionsfraktion
EKG	Elektrokardiogramm
ELISA	Enzyme – linked Immunosorptions – Assay
Fe	Eisen
HDL	high density lipoprotein
HLP	Hyperlipoproteinämie
HR	Hazard Ratio
hs CRP	hoch – sensitives C – reaktives Protein
IDA	Eisenmangelanämie
kD	Kilodalton
KG	Körpergewicht
KHK	koronare Herzkrankheit
KI	Konfidenzintervall
LDL	low density Lipoprotein
ln	Logarithmus
MI	Myokardinfarkt
n	Anzahl
o.ä.	oder ähnliche
pAVK	periphere arterielle Verschlusskrankheit
PGE	Polyethylenglycerol
PTCA	perkutane transluminale Koronarangioplastie

Q	Quartil
s.	siehe
SAP	stabile Angina pectoris
sd	Standardabweichung
sTfR	löslicher Transferrin – Rezeptor
s.u.	siehe unten
s.w.	siehe weiter
TfR	Transferrin – Rezeptor
TnT	Troponin T
TPZ	Thromboplastinzeit
u.	und
u.a.	unter anderen
UAP	instabile Angina pectoris
z.B.	zum Beispiel

1. Einleitung

1.1 Koronare Herzkrankheit

Die koronare Herzkrankheit (KHK) umfasst eine Gruppe von Erkrankungen des Herzens, deren Ursache die Atherosklerose der Koronargefäße ist, welche zu Stenosierungen oder Verschlüssen führt und die Hauptursache der ischämischen Herzkrankheit darstellt [1]. Durch eine Reduzierung oder Unterbrechung des Blutangebots an das Myokard kommt es zu einem Missverhältnis zwischen dem myokardialen Sauerstoffangebot und –verbrauch (absolute Koronarinsuffizienz). Klinisch erscheint die KHK unter anderen als stabile oder instabile Angina pectoris, Myokardinfarkt oder auch als plötzlicher Herztod.

Die Pathogenese der KHK ist wesentlich definiert durch Entstehung und Folgen einer atheromatösen Plaquebildung in den Herzkranzgefäßen, ein multifaktoriell bedingter hochkomplexer aktiver Prozess, der aber wesentlich auf einer inflammatorischen Reaktion der Gefäßwand beruht [2].

Unter den derzeit bekannten KHK – Risikofaktoren sind ein höheres Lebensalter, sowie Hyperlipidämie, arterielle Hypertonie, Nikotinkonsum, männliches Geschlecht, Diabetes mellitus und eine positive Familienanamnese von besonderer Bedeutung [3].

Im 20. Jahrhundert hat sich die KHK weltweit zu einer der häufigsten Todesursachen entwickelt, sodass ihrer Primär- und Sekundärprävention eine Schlüsselrolle im Gesundheitswesen zukommt.

1.2 Aktueller Stand der Forschung

In den letzten Jahren wurde für eine Reihe neuer Risikomarker nachgewiesen, dass sie strikt mit der Entwicklung einer Atherosklerose assoziiert sind oder zumindest teilweise zur Atherogenese beitragen und zukünftige kardiovaskuläre Ereignisse bei

Patienten mit KHK vorhersagen können. Dazu gehören unter anderen Fibrinogen [4], Marker der Fibrinolyse (D – Dimer), Marker der Inflammation (Interleukin – 6 [5], Interleukin – 18 [6], Leukozyten [7,8], hoch – sensitives CRP [9,10], lösliche Adhäsionsmoleküle) und sogar die Anzahl an Infektionen [11]. Bis zu deren endgültigen Akzeptanz als Standardrisikofaktoren stehen aber noch epidemiologische und klinische Studien zur Absicherung aus.

Die Hypothese, dass die Eisen – Erschöpfung gegen KHK schützen könnte, wurde erst von Sullivan JL im Jahre 1981 als Erklärung für das geschlechtsbezogen unterschiedliche Risiko bei einer Herzerkrankung vorgeschlagen [12]. Seitdem haben mehrere Studien den Zusammenhang zwischen KHK – Risiko und körperlichen Eisenspeicher, bestimmt durch Messung der Konzentration verschiedener Parameter des Eisenstoffwechsels (u.a. Hämoglobin, Eisen im Serum, Eisenbindungs – Gesamtkapazität, gesamte Eisenaufnahme, Transferrinsättigung, Ferritin im Serum und sTfR – Ferritin – Index), untersucht, wobei die Ergebnisse teils positiv [13-16] und teils negativ [17-21] waren.

Letztens gewann der lösliche Transferrin – Rezeptor (sTfR), ein Marker mit der größten Spezifität bei der Erkennung des Eisenmangels [22], an großer Bedeutung. Es wurde eine Assoziation zwischen erhöhtem sTfR – Spiegel und KHK – Ausdehnung, bezogen auf die Anzahl der betroffenen Koronargefäße, festgestellt [23].

1.3 Löslicher Transferrin – Rezeptor (sTfR)

Erst im Jahre 1990 wurde von Shih YJ *et al.* entdeckt, dass der lösliche Transferrin – Rezeptor (auf englisch sTfR = soluble transferrin – receptor) eine verkürzte Form mit der gleichen molekularen Identität des Transferrin – Rezeptors (TfR) ist [24], der im Gegensatz zu TfR frei im Serum [25] und Plasma flotiert.

Der TfR, der als Andockstelle für das mit Eisen beladene Transferrin an den Zellmembranen für die Eisenaufnahme in die Zellen zuständig ist [26], ist ein dimeres transmembranäres Glykoprotein aus zwei identischen Untereinheiten, jeweils aus 760 Aminosäuren bestehend, mit einem Molekulargewicht von je etwa 95kD [27,28].

sTfR entsteht durch Proteolyse des TfR, wenn kein Eisenbedarf mehr für die Zelle besteht [24]. Dadurch entstehen Monomere (85kD), die um die ersten 100 Aminosäuren verkürzt sind.

Die Serum- oder Plasmakonzentration von sTfR ist direkt proportional zur Gesamtmenge von TfR [29]. Da die TfR – Expression bei Eisenmangel erhöht ist und da 80 – 95% der TfR auf erythroiden Vorläuferzellen im Knochenmark zu finden sind, die sehr viel Eisen zum Aufbau von Hämoglobin benötigen, gibt der Gehalt von sTfR im Serum entweder den zellulären Eisenbedarf oder die erythropoetische Aktivität wieder [29,30].

Der sTfR ist der Marker mit der größten Sensitivität und Spezifität bei der Erkennung des frühen Eisenmangels und der Einschätzung des aktuellen Eisenbedarfs. Jedoch wird meistens wegen der erhöhten Aussagekraft der sTfR – Ferritin – Index (sTfR / log Ferritin) bestimmt [31], der ein genaueres Bild des Eisenstatus liefert und eine bessere Abgrenzung von Erkrankungen mit hyperproliferativer Erythropoese und Eisenmangelanämie ermöglicht [32].

Als größter Vorteil des sTfR ist herauszustellen, dass die Serumkonzentration im Gegensatz zu anderen Markern des Eisenstoffwechsels nicht durch Entzündungszustände, akute Leberfunktionsstörungen oder maligne Tumoren beeinflusst wird. Das ermöglicht die Differentialdiagnose zwischen Eisenmangelanämie (auf englisch IDA = iron deficiency anemia) und einer durch chronische Erkrankungen bedingten Anämie (auf englisch ACD = anemia of chronic disease) [33-37].

1.4 Eisenstoffwechsel

Eisen ist ein für uns lebenswichtiges Element, als essentieller Bestandteil jeder menschlichen Zelle und unserer Stoffwechselsysteme. Neben der Aufgabe des Sauerstofftransports ist Eisen für eine Vielzahl biochemischer Reaktionen notwendig, wie z.B. im oxidativen Energiestoffwechsel, beim Zellwachstum und bei der Zellproliferation.

Bei einer gesunden Mischkost wird täglich 10 – 30 mg Eisen über die Nahrung zugeführt. Davon kann der Dünndarm aber nur 10 – 20% (etwa 3 mg) aufnehmen und der Rest wird wieder ausgeschieden. Täglich verliert der Körper jedoch Eisen auch ausschließlich passiv. Diese normalen Verluste (vorwiegend im Stuhl) liegen bei Männern bei etwa 1 mg und bei Frauen bei durchschnittlich 3 mg (wegen der Menstruation und der kleineren Nahrungsmengen, die sie zu sich nehmen). Diese Form der Ernährung kann deshalb die normalen täglichen Verluste von Eisen gerade ausgleichen. Erhöhte Eisenverluste (z.B. in bestimmten Phasen des Wachstums, bei Schwangerschaft und Stillzeit) können vielfach nicht vollständig durch Nahrungsmittel ersetzt werden [38].

Im Blut wird Eisen fast ausschließlich an Transferrin gebunden transportiert und über Transferrinrezeptoren an den Zellmembranen zu den Zellen gebracht.

Insgesamt befinden sich im Körper 2 – 4 gr Eisen (Eisengehalt bei Männer ca. 50 mg/kg Körpergewicht und bei Frauen ca. 35 mg/kg Körpergewicht). Der größte Anteil des Eisens liegt an Erythrozyten gebunden in Form von Hämoglobin im Körper vor.

Insgesamt verteilt sich das Eisen im Körper wie folgt auf [38,39]:

- Hämoglobin 67% (zum Sauerstofftransport)
- Speichereisen 27% (Reserveeisen vorwiegend als Ferritin, teilweise als Hämosiderin in Milz, Leber und Knochenmark)
- Myoglobin 3,5% (Sauerstoffüberträger im Muskel)
- Labiles Eisendepot 2,3% (Serumeisen)
- Zytochrome 0,2% (eisenhaltige Enzyme für die Energiegewinnung der Zellen bei der Verbrennung von Nährstoffen)

Bei einem erhöhten Eisenbedarf wird das Eisen der Speicherproteine über Hepatozyten und Makrophagen in Knochenmark, Leber und Milz verstärkt abgegeben.

2. Ziel der Dissertation

Die Diagnose der kongestiven Herzinsuffizienz ist nicht immer einfach und die Symptome können unspezifisch sein. Die körperliche Untersuchung gibt oft nur unzureichende Hinweise, um dies als Basis für eine exakte Diagnose zu werten [40]. Deshalb wird das Elektrokardiogramm in erster Linie immer noch als Standardmethode für die Frühdiagnose einer Myokardischämie benutzt und die Echokardiographie gilt zurzeit als bettseitig schnell verfügbares Verfahren für die Diagnose von linksventrikulären Dysfunktionen. Letztere ist aber leider nicht immer zugänglich [41].

Beruhend auf der Tatsache, dass ein großer Teil der Bevölkerung an Herzinsuffizienz leidet, ist es unerlässlich alle potentiellen Risikofaktoren zu untersuchen, deren Bestimmung für die Diagnose und Prognose von Patienten mit koronarer Herzkrankheit wichtig sein könnte.

Die Problematik des aktuellen Forschungsstandes bezogen auf sTfR besteht darin, dass es noch keine ausreichende Daten und Ergebnisse vorliegen, die Informationen über den prognostischen Wert von sTfR bezüglich des kardiovaskulären Risikos darlegen könnten. Andererseits wurde der Zusammenhang zwischen KHK und Eisen oder anderen Parametern des Eisenstoffwechsels in mehreren Studien untersucht, von denen aber die meisten, Patienten im akuten Krankheitsstadium begutachtet haben, wohingegen Daten bei Patienten mit stabiler Angina pectoris fehlen.

Ziel dieser Arbeit ist, in einer prospektiven Kohortenstudie, den prädiktiven Wert des sTfR bezüglich zukünftiger Myokardinfarkte oder Todesfälle aus kardialer Ursache, einerseits bei Patienten mit stabiler Angina pectoris und andererseits bei Patienten mit instabiler Angina pectoris oder akutem Myokardinfarkt, direkt zu untersuchen. Die Aussagekraft des sTfR soll, auch nach zusätzlicher Berücksichtigung anderer Risikofaktoren und speziell bei Patienten mit regelrechter linksventrikulärer Ejektionsfraktion, beurteilt werden. Ferner soll noch der Einfluss verschiedener anamnestischer Daten auf den sTfR – Wert und die Risikostratifizierung anderer Blutparameter (z.B. CRP oder Fibrinogen) evaluiert werden.

3. Literaturdiskussion

Die erst von Sullivan JL im Jahre 1981 gestellte Hypothese war, dass je höher die körperlichen Eisenspeicher (bestimmt durch Ferritin im Serum) sind, desto höher ist das Risiko für die Entstehung einer koronaren Herzkrankheit [12].

Die Tatsache, dass Eisen ein wichtiger Faktor bei dem atherosklerotischen Prozess ist, wird stark von epidemiologischen Beweisen unterstützt [42]. Im Vergleich zur normalen Arterienwand wurde bei den menschlichen atherosklerotischen Läsionen eine erhöhte Eisenkonzentration gefunden [43,44]. Auch Evans *et al.* zeigten, dass bei mechanischen Schäden von normalen oder atherosklerotischen menschlichen Arterienwänden katalytische Eisenionen freigesetzt werden [45]. Der molekulare Mechanismus, mit dem Eisen die Atherogenese fördern kann, ist unklar. Es wird spekuliert, dass die Rolle von Eisen bei der Lipidperoxidation für die Bildung atherosklerotischer Läsionen verantwortlich ist. Die von eisenkatalytischen Reaktionen entstandenen freien Radikale oxidieren LDL [46,47]. Das oxidierte LDL verursacht Fettakkumulation in den Makrophagen und die Bildung von Schaumzellen, die charakteristischen Zellen der „fatty streak“ Läsionen der frühen Atherosklerose. Zusätzlich hat es sich gezeigt, dass das oxidierte LDL auf viele Zelltypen zytotoxisch und auf Monozyten / Makrophagen chemotaktisch wirkt, sodass die Progression der atherosklerotischen Läsion gefördert wird. Zur Verstärkung der Theorie der lipidinduzierten Atherosklerose wurde die Kapazität erhöhter Eisenspeicher in einem mit Cholesterol gefütterten, eisenübergeladenen Tiermodell mit Kaninchen überprüft [48]. In einer experimentellen Studie mit Mäusen hat die chronische Verabreichung von Eisen die Thrombusbildung beschleunigt, den vaskulären oxidativen Stress erhöht und die Gefäßreaktivität beeinträchtigt [49].

Mehrere epidemiologische Studien haben den kardiovaskulären Nutzen der Eisenerschöpfung bestätigt. Trotzdem ist der direkte Beweis, dass eine erhöhte Speichereisen – Konzentration oder Eisenaufnahme die Inzidenz der ischämischen Herzkrankheit erhöht, unzureichend. Die Ergebnisse klinischer Studien, die den Eisenstatus, bestimmt durch verschiedene biochemische Marker der Eisenspeicher (Hämoglobin, Eisen im Serum, Eisenbindungs – Gesamtkapazität, gesamte Eisenaufnahme, Transferrinsättigung, sTfR oder Ferritin im Serum und sTfR / Ferritin

– Index), als potentiellen kardiovaskulären Risikofaktor untersucht, sind uneinheitlich [13-21,23]. Danesh J und Appleby P [50], die mehrere veröffentlichte prospektive Studien verglichen haben, berichteten, dass diese schwach und widersprüchlich sind und dass sie keine gute Beweise liefern, um die Existenz einer starken epidemiologischen Assoziation zwischen Eisenstatus und KHK zu unterstützen. Das war nicht unerwartet, weil keiner dieser Parameter des Eisenstoffwechsels die genaue Eisenkonzentration im Körper widerspiegelt. Allerdings ist die wahre Ursache für die Diskrepanz dieser Studien nicht bekannt.

Braun S *et al.* [23] haben in einer Fall – Kontroll – Studie, die den prädiktiven Wert von sTfR, bezüglich KHK und ihrer klinischen Erscheinungsformen bei Patientenfällen mit koronarangiographisch nachgewiesener KHK und Kontrollen ohne KHK, untersuchte, herausgefunden, dass sTfR das Risiko für KHK nicht vorhersagen kann. Dennoch wurde bei Patienten mit bereits vorhandener KHK ein Zusammenhang zwischen Eisenstatus, bestimmt durch Messung des sTfR, und Ausdehnung der KHK gefunden. Die sTfR – Konzentration erhöhte sich schrittweise und signifikant mit der Zunahme der Anzahl der betroffenen Koronargefäße. Der Mechanismus, der diese Assoziation erklären kann, ist weitgehend unbekannt. Weil die zelluläre Replikation ein konstantes Merkmal der Atherogenese ist [51], vermutet man, dass bei atherosklerotischen Läsionen ein erhöhtes Bedürfnis für Eisenversorgung vorhanden ist. In der Tat wurde berichtet, dass atherosklerotische Läsionen im Vergleich zur normalen Arterienwand höhere Eisenwerte aufweisen [43,44]. Darüber hinaus wurde gezeigt, dass erhöhte Eisenwerte in den Makrophagen, welche eine entscheidende Rolle bei der Atherogenese spielen, sTfR – mRNA eher erhöhen als reduzieren [52]. Die erhöhte Anzahl der membrangebundenen TfR erhöht die Kapazität der Zellen in den atherosklerotischen Läsionen, sodass diese mehr Eisen aufnehmen können. Diese erhöhte Eisenaufnahme der Zellmembranen könnte, durch die Entstehung von freien Radikalen und Lipidperoxidation, Gewebeschäden fördern und somit zur Progression der atherosklerotischen Läsionen beitragen. Für die erhöhte TfR – Synthese könnten verschiedene Mediatoren der Atherosklerose verantwortlich sein. Experimentelle Studien haben gezeigt, dass außer Eisen, der oxidative Stress [53], Stickstoffmonoxid [54,55] und Zytokine [56,57], die bei atherosklerotischen Läsionen

ausgeschüttet werden, in der Funktion der eisenregulierenden – Proteine eingreifen und somit die TfR – mRNA – Expression, die TfR – Synthese und demzufolge die Eisenaufnahme erhöhen.

Die Eisen – Hypothese wurde in früheren Studien durch die Bestimmung anderer Marker des Eisenstoffwechsels untersucht, deren Konzentration aber im Gegensatz zu sTfR von Entzündungszuständen und verschiedenen Krankheitsprozessen beeinflusst wird und somit eine große biologische und analytische Variabilität aufweist. Dies deutet darauf hin, dass die Ergebnisse dieser Studien eventuell instabil sind.

Die Messung des Verhältnisses der sTfR – Konzentration zu Ferritin im Serum (sTfR / log Ferritin – Index) hat sich als die mit Abstand beste derzeit verfügbare nichtinvasive Bestimmung für die körperlichen Eisenspeicher etabliert [22,31,58]. Unter Berücksichtigung der schon berichteten negativen Korrelation zwischen sTfR und Ferritin kann man behaupten, dass die erhöhten Eisenspeicher durch Ferritin – Erhöhung und sTfR - Verminderung den sTfR / Ferritin – Index reduzieren, wobei von durch chronische Erkrankungen bedingten Anämien abgegrenzt werden soll, bei denen sich die sTfR – Konzentration, trotz eines hohen Ferritin – Spiegels im Serum, im normalen Bereich befindet.

Tuomainen TP *et al.* untersuchten den Zusammenhang vom sTfR / Ferritin – Index mit dem Risiko für einen akuten Myokardinfarkt in einer prospektiven, Fall – Kontroll – Studie bei Männern in Ostfinnland [16]; Männer mit erhöhten Eisenspeicher (niedriger sTfR / Ferritin – Index) hatten ein zwei- bis dreifach erhöhtes Risiko für einen AMI. Salonen JT *et al.* [13] waren die ersten, die über erhöhte Ferritin – Werte im Serum als Risikomarker für einen AMI berichteten; sie fanden heraus, dass finnische Männer mit Ferritin – Konzentrationen ≥ 200 $\mu\text{g/l}$ ein fast verdoppeltes Risiko für AMI aufwiesen und diese Assoziation war stärker bei einer LDL – Konzentration von $\geq 5,0$ mmol/l (193 mg/dl). Dieser simultane Effekt zwischen erhöhter Ferritin – Konzentrationen und Hypercholesterinämie, bezogen auf das erhöhte Risiko für AMI bei der älteren Population, wurde auch in der Rotterdam – Studie beobachtet [59]. Hinzu kommt noch die Bestätigung, dass Ferritin einer der wichtigsten Marker der Präsenz und Progression der KHK ist [60]. Alle diese Ergebnisse müssen trotzdem vorsichtig betrachtet werden, denn Patienten mit einem

akuten Koronarsyndrom haben meistens einen erhöhten Infektionsgrad [11], der für die Erhöhung der Ferritin – Konzentration verantwortlich sein kann [61].

Eine andere Studie [62], die den prädiktiven Wert des Eisenstatus, gemessen durch den sTfR / Ferritin – Index, bezüglich der klinischen Erscheinungen bei Patienten mit KHK nach Stentimplantation untersucht hat, zeigte keine statistisch signifikante Korrelation zwischen Eisenstatus und der Inzidenz erheblich schlechter kardialer Ereignisse oder einer angiographisch koronaren Restenose. Eine fehlende Assoziation zwischen Ferritin – Werten und KHK zeigten zusätzlich eine geschachtelte Fall – Kontroll – Studie bei dyslipidämischen Männern im mittleren Alter [21], eine retrospektive [63] und eine prospektive [64] Studie.

In der Kohortenstudie von Morrison *et al.* [14] wurde der direkte Zusammenhang zwischen Eisen im Serum und dem Risiko für einen tödlichen AMI bei der kanadischen Population untersucht. Es wurde festgestellt, dass erhöhte Eisenwerte im Serum einen Risikofaktor für die ischämische Herzkrankheit sowohl bei Männern als auch bei Frauen darstellen, wobei die weiblichen Patienten ein höheres Risiko aufwiesen. Es ist zu vermerken, dass die Ergebnisse von Studien, die die Eisenwerte im Serum direkt messen, generell durch die Aufnahme von Patienten mit infektiösen und chronischen Krankheiten beeinflusst werden können, denn solche Patienten könnten zugleich reduzierte Eisenwerte und eine erhöhte Sterblichkeit haben. Auch das Einschließen von Patienten mit hohen Eisenwerten, bedingt durch eine erbliche oder erworbene Hämochromatose [65], eine Subpopulation, die angeblich ein höheres Risiko für KHK hat [66], könnte die Ergebnisse beeinflussen. Studien beweisen, dass die Träger des Gens der Hämochromatose erhöhte Eisenspeicher aufweisen und zur Eisenüberladung des Organismus tendieren [67], was zur Erhöhung des Risikos für AMI bei Männern [68] und für den kardiovaskulären Tod bei Frauen nach der Menopause [69], speziell bei dem gleichzeitigen Vorhandensein anderer konventionellen Risikofaktoren, beitragen kann.

Mehrere andere Studien widersprechen der Hypothese eines positiven Eisen – KHK Verhältnisses [17-19,70,71]. Sempos *et al.* [20] fanden sogar eine umgekehrt proportionale Assoziation zwischen Transferrinsättigung und KHK – Risiko, wobei Magnusson *et al.* [15] bewiesen haben, dass die Eisenbindungs – Gesamtkapazität ein unabhängiger negativer Risikofaktor für einen Myokardinfarkt ist.

Ein interessanter Aspekt ist, dass Blutspende sowie Phlebotomie, welche eine Reduzierung der Eisenspeicher als Folge haben und dadurch indirekt eine spätere Steigerung der sTfR – Konzentration induzieren könnten, von mehreren Forschern als sichere und preisgünstige Methoden zur Verminderung des KHK – Risikos empfohlen wurden. Salonen JT *et al.* [72] berichteten, dass Blutspender ein vielfach reduziertes Risiko für einen Herzinfarkt hatten. In der Studie von Meyers DG *et al.* [73] bleibt die Assoziation nur für die männlichen Nichtraucher bestehen, wobei Ascherio A *et al.* [74] gar keine Assoziation herausfanden. Dabei muss beachtet werden, dass es für herzkranken Patienten wahrscheinlicher ist, einen zukünftigen Herzinfarkt zu erleiden, und dass beim Vorhandensein einer KHK die Blutspende kontraindiziert ist [75].

Abschließend muss erwähnt werden, dass die von Sullivan JL gestellte Eisenhypothese [12], die ein positives Eisen – KHK Verhältnis unterstützt, noch nicht abgesichert ist. Um das Eisen als wichtigen prognostischen Parameter für KHK tatsächlich bestätigen zu können, sind weitere Untersuchungen erforderlich.

4. Patienten, Material, Methoden

4.1 Patientenmethodik

4.1.1 Aufbau der AtheroGene Studie

Die AtheroGene Studie wurde zur Erforschung verschiedener Faktoren, welche die Entstehung und Progression der Atherosklerose beeinflussen, entworfen. Zu nennen sind Genkandidaten, vaskuläre Entzündungsprozesse sowie die klassischen und neuen Risikofaktoren.

Die Studie wurde von der Ethikkommission der Universität Mainz überprüft und genehmigt.

Von 1999 bis 2003 wurden Patienten mit dem Verdacht einer koronaren Herzkrankheit (KHK) in der II. medizinischen Klinik der Johannes Gutenberg – Universität Mainz oder des Bundeswehrzentralkrankenhauses in Koblenz mittels Koronarangiographie untersucht und dem Schweregrad ihrer Erkrankung entsprechend behandelt. Eine KHK konnte schon mittels der Anamnese der Patienten oder entsprechender klinischen Zeichen, wie EKG- und Laborveränderungen, vermutet werden.

Vor der Untersuchung wurden die Patienten über das Athero – Gene – Projekt aufgeklärt und um deren schriftliches Einverständnis geboten. Mit Hilfe eines Fragebogens und Daten aus den Patientenakten wurde eine ausführliche Anamnese erhoben. Sie beinhaltete folgende Auskünfte:

- Kardiale Anamnese und das aktuelle klinische Beschwerdebild
- Aktuelle Medikamentenanamnese
- Vorhandene periphere arterielle Verschlusskrankheit (pAVK)
- Vorbestehender Schlaganfall
- Carotisstenosen

- Klassische Risikofaktoren für eine KHK (arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus, positive Familienanamnese, Hyperlipoproteinämie, Rauchen)

Anschließend wurde bei allen in die Studie aufgenommenen Patienten eine Koronarangiographie durchgeführt, um den Verdacht einer KHK zu bestätigen oder auszuschließen. Im Falle einer gegebenen Indikation wurde therapeutisch interveniert (durch Dilatation, Stenteinlage usw.). Patienten mit Ausschluss einer KHK wurden in den weiteren Auswertungen nicht berücksichtigt.

Nach bestimmten Einschluss- und Ausschlusskriterien wurde letztlich der Anteil der Patienten ausgesucht, der für das Projekt geeignet war und in die Studie einbezogen werden konnte.

Einschlusskriterien

- Patienten mit koronarer Herzkrankheit (Nachweis einer Stenose von \geq / $>$ 30% in mindestens einer großen Koronararterie)
- Patienten mit akutem Koronarsyndrom inklusive akutem Myokardinfarkt (auch nach Gabe von GPIIb/IIIa Rezeptorantagonisten, z.B. *Abciximab* –Reo Pro-, *Tirofiban* –Agrastat-)
- Schriftlich dokumentierte Einverständniserklärung des Patienten

Ausschlusskriterien

- Anamnestisch perkutane transluminale Koronarangioplastie (PTCA) oder Operation innerhalb der letzten 4 Wochen
- Zustand nach operativem Herzklappenersatz oder hämodynamisch wirksamer Herzklappenerkrankung
- Alter $>$ 75 Jahre
- Dilatative Kardiomyopathie (DCM) oder Myokarditis
- Niereninsuffizienz (Serumkreatinin $>$ 2,0 mg/dl)
- Tumorleiden
- Akute Infektionserkrankungen
- Chronische Systemerkrankungen

- Reanimation (elektrisch und / oder mechanisch) in den letzten 3 Monaten
- Traumata in den letzten 3 Monaten
- Schwangerschaft
- Thrombose und Lungenembolie in den letzten 3 Monaten
- Sepsis
- Marcumartherapie und Thrombolysetherapie in den letzten 4 Wochen (=> Quick – Wert < 45%)
- Erkrankungen des rheumatischen Formenkreises
- Patienten mit psychischen Erkrankungen (auch Alkohol und Drogenabhängigkeit)

Bei allen in der Studie eingeschlossenen Patienten wurde vor der Koronarangiographie unter standardisierten Bedingungen Blut abgenommen. Aus diesen Blutproben wurden später die für die Studie relevanten Parameter bestimmt. Bis zur Weiterverarbeitung wurden die Blutproben bei -80°C eingefroren.

Nach der koronarangiographischen Untersuchung wurden die Patienten über einen längeren Zeitraum von 2,8 Jahren als Medianwert und bis zu einem Maximum von 3,9 Jahren beobachtet. Es wurde dokumentiert, ob ein kardiovaskuläres Ereignis, d.h. ein nicht fataler Myokardinfarkt oder Tod kardiovaskulärer Ursache, eingetreten ist. Diese Information wurde entweder durch einen persönlichen Besuch der Patienten in der Johannes Gutenberg – Universität Mainz oder einem telefonischem Interview erhalten. Bei Todesfällen wurden Todeszeitpunkt und Todesart entweder bei dem zuständigen Hausarzt erfragt oder durch die Patientenakten des betreffenden Krankenhauses erhoben.

4.1.2 Koronarangiographie und perkutane transluminale Koronarangioplastie (PTCA)

Bei der Koronarangiographie handelt es sich um ein bildgebendes Verfahren, das mit Hilfe von Kontrastmitteln die epikardialen Herzkranzgefäße einschließlich der Kollateralen, sowie gegebenenfalls die aorto – koronaren Bypässe (nach Bypass –

Operation) vollständig darstellt. Nebenbei werden ständig Druck und Temperatur gemessen.

Abhängig von der verwendeten Technik wird entweder die Arteria femoralis (Judkins – Technik) oder die Arteria brachialis (nach Sones) in Lokalanästhesie punktiert. Anschließend wird nach Seldinger – Technik ein Katheter über einen passenden Führungsdraht in die Aorta ascendens bis zum Abgang der Koronarien vorgeschoben. Der Führungskatheter ermöglicht die Injektion eines wasserlöslichen positiven Kontrastmittels und somit eine kontinuierliche Druckmessung und die bildliche Darstellung der Koronararterien. Damit können eventuelle Verengungen (Stenosen) oder Verschlüsse gut sichtbar werden. Für die Darstellung des linken Ventrikels (linksventrikuläre Angiographie) wird ein Pigtail – Katheter benötigt [76].

Mit der Einführung der Ballonangioplastie im Jahre 1977 können sehr komplexe und anatomisch schwer zugängliche Koronarstenosen mit einem nicht – operativen Eingriff, die sogenannte perkutane transluminale Koronarangioplastie (PTCA), behandelt werden. Die Aufdehnung des verengten Gefäßes erfolgt mit Hilfe eines auf einem Katheter (7 F – Führungskatheter: Innendurchmesser 0,074 Inch) befindenden Ballons (2 – 4 mm Durchmesser). Der Ballon wird zuerst an der stenosierten Stelle platziert und danach mit hohem Druck (4 bis 18 bar) für etwa 30 bis 120 Sekunden in der Arterie aufgeblasen. Hierdurch werden die Gewebezellen und Ablagerungen (Plaque), die das Gefäß verengt haben, verformt, komprimiert und weggedrückt, wobei die Intima und / oder Teile der Media einreißen und die Gefäßwand überdehnt.

Nach der PTCA wird koronarangiographisch der Aufdehnungserfolg kontrolliert und anschließend der Ballonkatheter aus dem Herzkranzgefäß zurückgezogen.

Eine primäre Erfolgsrate nach Dilatation und anschließender Beschwerdefreiheit liegt bei ca. 90 – 95%. In ca. 20 – 40% der Fälle kommt es zu einer Re – Stenose der Gefäße innerhalb von 6 Monaten.

Studien haben gezeigt, dass die Verwendung von Stents (Gefäßstützen) zu einer Verbesserung der klinischen Ergebnisse führt und demzufolge zu einer Verringerung der früher erforderlichen wiederholten Interventionen. Der Stent ist ein kleines Metallgitterröhrchen, das mit Hilfe eines Ballonkatheters an der entsprechenden Stelle in der erkrankten Koronararterie platziert wird, um den Lumendurchmesser des Gefäßes zu vergrößern und ein Zusammenfallen oder einen plötzlichen

Wiederverschluss dessen im Langzeitverlauf zu verhindern. Somit kann ein normaler Blutfluss durch die Arterie wiederhergestellt werden [77].

Während der PTCA erhielten Patienten mit stabiler Angina pectoris (SAP) 10000 IE Heparin systemisch, davon 5000 IE intrakoronar, bei einem Körpergewicht über 80 kg außerdem noch weitere 5000 IE intravenös (für weitere 24 h ca. 15 IE / kg KG Heparin). Patienten mit instabiler Angina pectoris (UAP) erhielten schon vor der Koronarangiographie Heparin intravenös. Bei der PTCA wurden dann 10000 – 15000 IE Heparin verabreicht, anschließend 20 IE stündlich für 24 h. Am Ende der PTCA wurde zur Prophylaxe von Koronarspasmen 0,2 mg Glyceroltrinitat intrakoronar gegeben. Nach einer Stentbehandlung erhielten die Patienten Ticlopidin 2 x 250 mg/d (4 Wochen), 1 x 100 mg/d Aspirin zur Thromboseprophylaxe und Heparin intravenös für 24 – 48 h.

4.1.3 Baseline – Charakteristik

Weiter unten sind die klassischen Risikofaktoren für eine KHK aufgeführt [1].

Arterielle Hypertonie (Blutdruck = Herzzeitvolumen x peripherer Gefäßwiderstand)

Tabelle 1: Blutdruckwerte bei arterieller Hypertonie, Definitionsgemäß (WHO) 1997

	Systolischer Druck (mm Hg)	Diastolischer Druck (mm Hg)
Stadium 1	140 – 159	90 – 99
Stadium 2	160 – 179	100 – 109
Stadium 3	> 180	> 110

Diabetes mellitus

Ein Nüchternblutzucker (Nüchternplasmaglukose) von ≥ 126 mg/dl ($\geq 7,0$ mmol/l) bzw. bei Glukosebestimmung im kapillären Vollblut ≥ 110 mg/dl ($\geq 6,1$ mmol/l) gilt als diabetisch, da die Glukosewerte im Vollblut ca. 10% niedriger sind als im Plasma.

Positive Familienanamnese

Beim Auftreten von Erkrankungen kardiovaskulärer Genese in der Verwandtschaft ersten Grades (< 65 Lebensjahr).

Hyperlipoproteinämie (HLP)

Sie wird definiert als der vermehrte Gehalt des Blutes an Lipoproteinen, bzw. Cholesterinwerte > 200 mg/dl oder Triglyzeridwerte > 180 – 200 mg/dl. Sie wurde bei entsprechender Medikation (Statine, Fibrate, Nikotinsäure, o.ä.) angenommen.

Rauchen

Das Gesamtkollektiv wurde in drei Gruppen unterteilt, in Nichtraucher, Aktiv – Raucher und Ex – Raucher (Beendigung zwischen > 4 Wochen und < 40 Jahren), wobei diejenigen als Raucher gewertet wurden, die zum Zeitpunkt der Untersuchung oder bis zum Eintritt des akuten Ereignisses geraucht hatten. Die Anzahl der gerauchten Zigaretten pro Tag, sowie der Beginn des Nikotinabusus wurden nicht berücksichtigt.

Nicht zu den klassischen Risikofaktoren zählend, jedoch von großer Bedeutung ist der **Body Mass Index (BMI)** [Gewicht in Kilogramm (kg) / Körpergröße (m)²]. Er gibt Auskunft über das relative Gewicht, da er eine hohe Korrelation zum Körpergewicht und eine niedrige zur Körpergröße aufweist [78]. Die Normwerte sind für Frauen und Männer identisch und liegen bei 18,5 – 24,9 kg/m². Werte zwischen 25 und 29,9 zeigen ein leichtes Übergewicht, Werte ≥ 30 zeigen eine Adipositas.

Die Medikamentenanamnese zeigt die erwarteten erhöhten Werte der klassischen Risikofaktoren auf Seiten der Patienten die unter einer KHK leiden im Vergleich zu gesunden Menschen.

4.1.4 Kardiale Klinik der Patienten zum Zeitpunkt der Untersuchung

Mit Hilfe der Informationen aus der Anamnese, den Laborparametern, dem EKG, der akut bestehenden Symptomatik und dem angiographischen Ergebnis wurden die Patienten zum Zeitpunkt der Koronarangiographie in 3 Gruppen eingeteilt:

- Stabile Angina pectoris (SAP)
- Instabile Angina pectoris (UAP), kardial bedingt
- Akuter Myokardinfarkt (AMI)

Die Patienten mit einem Myokardinfarkt, der mehr als 48 Stunden zurücklag, wurden bei allen Analysen zu der Gruppe der stabilen Angina pectoris gerechnet, da sie als stabil galten.

4.1.4.1 Stabile Angina pectoris (SAP)

Um eine Vergleichsmöglichkeit der Angina pectoris – Symptomatik aller Patienten zu erzielen, wurde die vierstufige Einteilung des Schweregrades der AP der Canadian Cardiovascular Society (CCS) zugrundegelegt:

- 0:** Stumme Ischämie (beschwerdefrei).
- I:** Keine Angina bei normaler körperlicher Belastung, nur bei schwerer körperlicher Anstrengung, bzw. starker, plötzlicher und prolongierter Belastung.

- II:** Geringe Beeinträchtigung der normalen körperlichen Aktivität durch Angina pectoris. Der Patient legt eine ebene Wegstrecke von mehr als 200 m oder eine Steigung von mehr als eine Etage beschwerdefrei zurück.
- III:** Erhebliche Beeinträchtigung der normalen körperlichen Aktivität durch Angina pectoris. Es kommt bereits nach einer Wegstrecke von 100 – 200 m bzw. nach einer Steigung von einem Stockwerk zu pectangiösen Beschwerden.
- IV:** Angina bei geringster körperlicher Belastung oder Ruheschmerzen (Anamnese > 2 Monate).

Die retrosternalen Schmerzen dauern in der Regel wenige Minuten an und bessern sich durch Ruhe oder Nitroglyzeringabe [1].

4.1.4.2 Instabile Angina pectoris (UAP)

Eine instabile Angina pectoris – Symptomatik wird definiert als Beschwerdeepisoden, die mindestens dreimal pro Tag auftreten und vor weniger als zwei Monate erstmals auftraten, sowie bei Patienten mit stabiler Angina pectoris, deren Beschwerden häufiger und schwerer werden, länger andauern, bei geringerer Belastung bzw. in Ruhe auftreten und verzögert auf Nitroglyzerin reagieren [1].

Tabelle 2: Einteilung der UAP gemäß der Klassifikation nach Braunwald (Braunwald, E. 1989)

	Extrakardiale Ursachen (z.B. Anämie, Infektion)	Kardiale Ursachen	Postinfarkt < 14 Tage
Neuaufgetretene AP Crescendo – AP, < 2 Monate	IA	IB	IC
Ruhe AP (subakut) < 2 Monate + > 48 h	IIA	IIB	IIC
Ruhe AP (akut) < 48 Stunden	IIIA	IIIB	IIIC

4.1.4.3 Myokardinfarkt (MI)

Der akute Myokardinfarkt (AMI) wird definiert als Troponin T > 0,03 ng/ml und ST – Hebung um 0,1 mV (Extremitätenableitung) oder 0,2 mV (Brustwandableitung) in zwei aufeinanderfolgenden EKG – Ableitungen [1].

Weiterhin wird der Myokardinfarkt allgemein in zwei Stadien unterteilt:

- **Akut:** Beginn der Symptomatik oder der EKG – Veränderungen innerhalb der letzten 48 Stunden. Das EKG zeigt typische Infarktzeichen (T – Überhöhung oder monophasische ST – Streckenhebung).
- **Subakut:** Beginn der Symptomatik während der letzten 14 Tage, nicht jedoch der letzten 48 h. Das EKG zeigt Zeichen eines abgelaufenen Infarktes mit einer terminalen T – Negativierung in den betroffenen Abteilungen.

4.1.4.4 Ergebnisse der kardialen Anamnese zum Zeitpunkt der Untersuchung

In Diagramm 1 sieht man, dass eine Vielzahl der Patienten (615; 66,5%) die Symptomatik einer stabilen Angina pectoris zeigten, während 180 Patienten (19,5%) eine kardial bedingte instabile Angina pectoris hatten (IB: 76; 8,2%, IIB: 57; 6,2%, IIIB: 47; 5,1%, s. Diagramm 2). Einen akuten Myokardinfarkt erlitten 129 Patienten (14,0%).

Die Prozentzahlen sind auf die Gesamtgruppe von 925 Patienten bezogen. Bei einem Patienten (0,1%) fehlen die Werte.

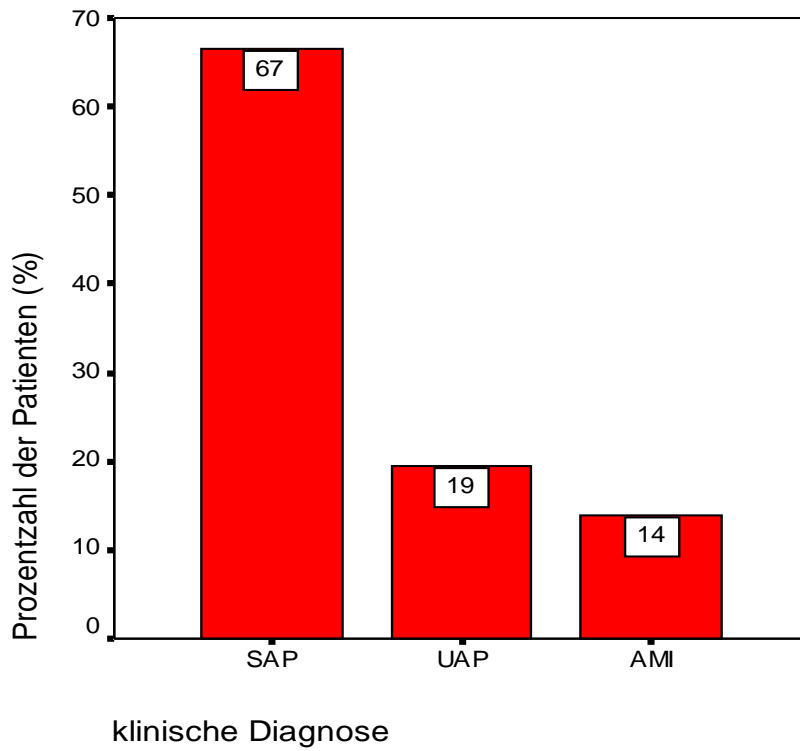


Diagramm 1: Kardiale Klinik der Patienten zum Zeitpunkt der Koronarangiographie

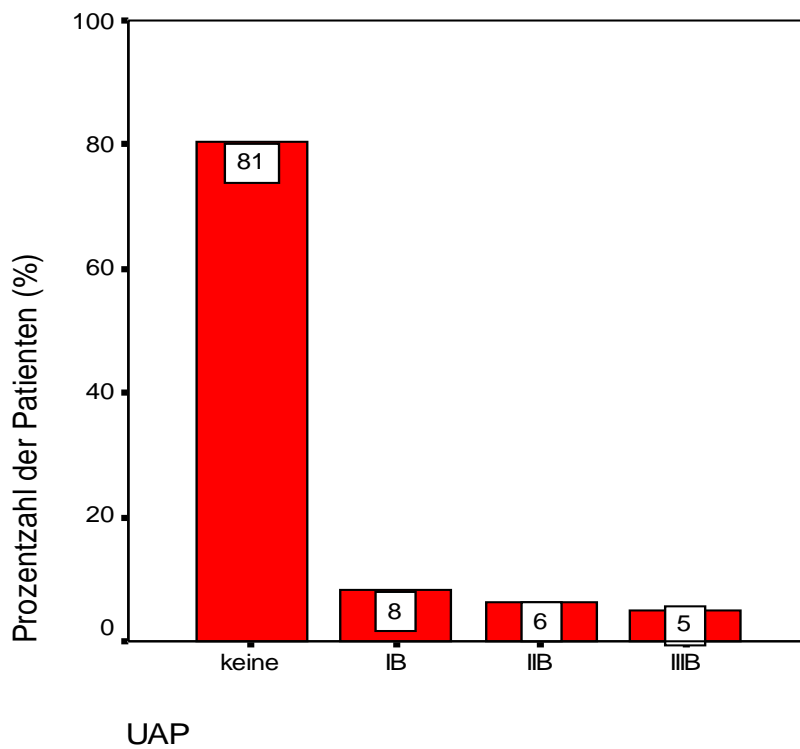


Diagramm 2: Einteilung der Patienten mit kardial bedingter UAP nach Braunwald

4.2 Laborgrundlagen

4.2.1 Gewinnung und Verarbeitung der Blutproben

Die Blutentnahme erfolgte durch den untersuchenden Arzt, bei nüchternen Patienten (mindestens 12 Stunden Nahrungskarenz), unter standardisierten Bedingungen, während der Herzkatheteruntersuchung und vor der eigentlichen Koronarangiographie, direkt nach Punktion der Arterie und vor der Heparinisierung.

Nach den Blutentnahmenrichtlinien wurden pro Patient insgesamt 80 ml Blut (4 x 20 ml – Spritzen) entnommen, die weiter in folgenden Monovetten umgefüllt wurden:

- 4 Serum – Monovetten (9 ml) (S – Monovette®; Sarstedt; Nümbrecht, Deutschland)
- 7 Citrat – Monovetten (5 ml) (S – Monovette®; Sarstedt; Nümbrecht, Deutschland)
- 4 EDTA – Monovetten (2,7 ml) (S – Monovette®; Sarstedt; Nümbrecht, Deutschland)
- 1 Blutzucker – Monovette (2 ml) (S – Monovette®; Sarstedt; Nümbrecht, Deutschland)

Eine Serum-, eine Citrat-, eine EDTA- und die Blutzucker- Monovette wurden zur Bestimmung der für die Studie relevanten Blutwerte in das Zentrallabor der Universität Mainz abgegeben. Zur Routinediagnostik wurden die Monovetten bis zur weiteren Verarbeitung auf Eis gelagert.

4.2.2 Weiterverarbeitung der Blutproben

Die verbliebenen Monovetten (außer 3 Citratproben) wurden bei 3500 Umdrehungen/min (U/min) und 20° Celsius über 10 Minuten zentrifugiert (Zentrifuge: Hettich, Universal RF 30; Tuttlingen, Deutschland).

Anschließend wurden die 3 Serumproben in mindestens 18 bis maximal 27 Eppendorfgefäße (Reaktionsgefäße 3810) à 500 µl, 3 Citratproben in 9 Eppendorfgefäße à 500 µl und die 3 EDTA – Monovetten in 9 Eppendorfgefäße à 300 µl abpipetiert.

Alle Eppendorfgefäße wurden zusammen mit den 3 nicht zentrifugierten Citrat – Monovetten bei -80° Celsius bis zur genetischen Analyse, die in Paris [Institut Nationale de la Sante et la Recherche Medicale (Inserm) SC7/U525, Genetique epidemiologique et Moleculaire des pathologies cardiovasculaires, Paris, France] durchgeführt wurde, eingefroren.

4.2.3 Blutparameter

Aus den in das Zentrallabor der Universität Mainz abgegebenen Blutproben wurden folgende für die Studie relevante Parameter bestimmt:

- Parameter des Lipidstoffwechsels [Triglyzeride, Gesamt – Cholesterin, HDL – Cholesterin (High Density Lipoprotein), LDL – Cholesterin (Low Density Lipoprotein), Lipoprotein (a), Apolipoprotein A1 (Apo A – 1), Apolipoprotein B 100 (Apo B)]
- Nierenwerte (Kreatinin, Harnstoff – N, Harnsäure)
- D – Dimer und Differentialblutbild (Leukozyten, Erythrozyten, Thrombozyten)
- Gerinnungswerte [Quick – Wert (Thromboplastinzeit – TPZ –), APTT (aktivierte partielle Thromboplastinzeit), Fibrinogen]
- Eisen, totale Creatininkinase, Troponin T (TnT)
- Zucker (Glucose)
- Entzündungsmarker [hs – C – reaktives Protein (hs – CRP)]
- Vitamine (Vitamin B12, Folsäure)

Weiter unten sind die einzelnen Blutparameter, die für die weiteren statistischen Auswertungen speziell ausgewählt wurden, ausführlich zu erwähnen.

Löslicher Transferrin – Rezeptor (sTfR)

Quantikine™ IVD™ humaner sTfR – ELISA (R & D Systems Inc. Katalognummer DTFR1)

Test : ELISA (Enzyme – linked Immunosorptions – Assay) zur quantitativen Bestimmung der Konzentration von humanem sTfR in humanem Serum und Plasma.

Testprinzip : Der Test beruht auf dem Prinzip des enzymgekoppelten Sandwich – Immunoassays im Mikrotiterplatten – Format. Beim Test werden zwei verschiedene monoklonale Antikörper eingesetzt, die beide sTfR – spezifisch sind. Proben oder Standards werden in die Vertiefungen einer Mikrotiterplatte pipettiert. Diese sind mit einem sTfR – spezifischen monoklonalen Antikörper vorbeschichtet und immobilisieren so den sTfR. Ungebundenes Protein wird durch Waschen entfernt und ein zweiter sTfR – spezifischer monoklonaler Antikörper, an den das Enzym Meerrettich – Peroxidase gekoppelt ist, wird zugegeben. Dieser konjugierte Antikörper macht das Sandwich komplett. Ungebundener Konjugat – Antikörper wird durch Waschen entfernt. Die Menge an konjugiertem Enzym, das nun in den Vertiefungen gebunden ist, wird über die Inkubation mit einem chromogenen Substrat und durch Umwandlung in einen Farbstoff photometrisch nachgewiesen [29].

Es besteht eine lineare Beziehung zwischen Antigenkonzentration und der Enzymaktivität, welche anhand von Eichkurven und Computerprogrammen (Behring ELISA Auswerte Software V.2.0 BEAS Version 2.0 der Fa. Behring) ermittelt werden kann.

Referenzbereich für sTfR: 0,83 – 2,29 mg/l.

Zur sTfR – Bestimmung werden allgemein kommerziell Enzymimmunoassays [79], Radioimmunoassays und Latex – verstärkte immun – nephelometrische Assays angeboten. Von Nachteil ist, dass bisher kein internationaler Standard verfügbar ist, daher differieren die Referenzwerte je nach verwendetem Assay erheblich [33].

Der sTfR ist in Serum bei Raumtemperatur (20°C) bis zu 24h, bei 4°C bis zu 3 Tagen stabil.

Eisen

Test: Quantitativer oder qualitativer Nachweis von Eisen im Serum oder Plasma mittels Photometrie oder Histologie.

Testprinzip: Photometrisch erfolgt der Nachweis von Eisen als Fe^{2+} – Bestimmung (nach Reduktion von Fe^{3+}) nach Bildung eines Farbkomplexes, z.B. mit Bathophenanthrolin. Fehlbestimmungen sind bei Verwendung eisenhaltiger Blutentnahmegefäße und durch Hämolyse möglich [80].

Ferner kann Eisen histologisch (z.B. durch Berliner – Blau – Reaktion) bestimmt werden.

Normalwerte: bei Frauen 6,6 – 26 $\mu\text{mol/l}$ (37 – 145 $\mu\text{g/dl}$), bei Männern 10,6 – 28,3 $\mu\text{mol/l}$ (59 – 158 $\mu\text{g/dl}$).

Ferritin

Der intrazelluläre Nachweis von Ferritin ist nur elektronenmikroskopisch möglich, ansonsten noch im Elektropherogramm durch Anfärbung und Photometrie [ElektroChemi – Lumineszenz – ImmunoAssay (ECLIA)] [80].

Referenzbereich (altersabhängig): bei Frauen (17 – 60 Jahre) 13 – 150 $\mu\text{g/l}$, bei Männern (20 – 60 Jahre) 30 – 400 $\mu\text{g/l}$.

Hoch – sensitives C – reaktives Protein (hs – CRP)

(Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, Deutschland)

Test: Hochsensitive Latex – Partikel verstärkter Immunoassay (Trübungstest) mit klinisch – chemischen Analyseautomaten.

Testprinzip: An Latex – Mikropartikeln gebundene CRP – Antikörper reagieren mit dem Antigen aus der Probe unter Bildung eines Antigen – Antikörper – Komplexes, der nach Agglutination turbidimetrisch gemessen wird.

Meßbereich: 0 – 20 mg/l .

Fibrinogen

(Dade Behring®; Miami, Florida, USA)

Test: Koagulometrischer Test mit photooptischer Detektion.

Testprinzip: Während des Gerinnungsvorganges einer Plasmaprobe kommt es zur Veränderung der Lichtdurchlässigkeit des Testansatzes, die die Fibrinbildung anzeigt. Die entstehende Trübungskurve wird aufgezeichnet.

Meßbereich [80]: 2 – 4,5 g/l.

HDL – Cholesterin (High Density Lipoprotein)

HDL – C – Liquid (Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, Deutschland)

Test: Enzymatischer *in vitro* Test mit klinisch – chemischen Analyseautomaten.

Testprinzip: Verwendung magnetischer Reaktionspartikeln als Polyanion / Metall – Kombination oder Verwendung von Polyethylenglycerol (PEG) mit Anti – Apoprotein – B- und Anti – Apoprotein – CIII- Antikörper. Photometrische Messung (violettblau).

Meßbereich: 3 – 120 mg/dl bzw. 0,08 – 3,12 mmol/l.

Referenzbereich: bei Männern > 55 mg/dl (> 1,45 mmol/l), bei Frauen > 65 mg/dl (< 1,68 mmol/l).

LDL – Cholesterin (Low Density Lipoprotein)

Berechnet nach der Friedewald – Formel. Dieser Nahrungsformel liegen zwei Cholesterin – Bestimmungen, eine Triglyzerid – Bestimmung und die Präzipitation von HDL – Partikeln zugrunde, sowie die Annahme, dass eine direkte Beziehung zwischen VLDL – Cholesterin und Triglyzeriden im Nüchternserum besteht. Schon in Gegenwart geringer Mengen an Chylomikronen oder abnormer Lipoproteinen führt die Formel zu falsch – niedrigen LDL – Cholesterinwerten.

4.3 Statistische Auswertungen

sTfR zeigte eine schiefe Verteilung; somit wurde zum Teil mit logarithmierten Werten gearbeitet, um eine bessere Modellanpassung in den Regressionsanalysen (s.u.) zu erzielen. In den Tabellen ist dies mit sTfR_In gekennzeichnet.

Zur Beschreibung der Verteilung von stetigen Variablen werden der Medianwert sowie das 1. und 3. Quartil angegeben, bei kategorialen Variablen die absolute und relative Häufigkeit der Patienten in jeder Kategorie.

Der Zusammenhang von sTfR mit kontinuierlichen Variablen wurde mittels der Korrelationskoeffizienten nach Spearman untersucht. Um den Zusammenhang von sTfR mit kategorialen Variablen zu untersuchen, wurde dagegen entweder der Mann – Whitney – U – Test (bei zwei Kategorien) oder der Kruskal – Wallis – Test (bei mehr als zwei Kategorien) verwendet.

Um das ereignisfreie Überleben zu untersuchen (als Ereignis galt hier immer der kardiovaskuläre Tod oder der Myokardinfarkt), wurde sTfR zunächst gemäß seiner Quartile in vier Gruppen eingeteilt. Mittels Kaplan – Meier – Kurven wurde das ereignisfreie Überleben in diesen Gruppen dargestellt. Dann wurde mittels Cox – Regressionen weiter überprüft, ob sTfR als Einflussfaktor noch zusätzlich zu anderen Einflussgrößen relevante Informationen über das ereignisfreie Überleben liefert. Dazu wurden mehrere Modelle gerechnet, in denen zusätzlich weitere klassische Risikofaktoren und andere potentielle Einflussfaktoren einbezogen wurden. In diesen Analysen geht zum einen sTfR in logarithmierter Form ein, zum anderen wurden dieselben Modelle mit den Quartilen von sTfR und zur weiteren Veranschaulichung der Ergebnisse auch mit dem standardisierten sTfR (sTfR_sd) gerechnet (s.w.). Um den Einfluss des sTfR mit anderen Variablen zu vergleichen wurde in weiteren Analysen als eine Art Standardisierung der sTfR, ebenso wie die Variablen mit denen er verglichen wurde, durch seine Standardabweichung dividiert (so sind die Ergebnisse für die einzelnen Variablen vergleichbarer).

Des Weiteren wurde der Einfluss des sTfR auf das kurzzeitige Ereignisseintreten in den ersten 4 bzw. 26 Wochen untersucht, wobei hier nur beachtet wurde, ob innerhalb dieser Zeit ein Ereignis eingetreten ist oder nicht, nicht jedoch wann das

passiert ist. Dies wurde mittels logistischer Regressionen untersucht, wobei dieselben Modelle verwendet wurden wie bei den Cox – Regressionen.

Alle statistischen Auswertungen wurden zunächst für das gesamte Patientenkollektiv und danach getrennt für Patienten ohne akutes und mit akutem Koronarsyndrom durchgeführt (Patienten mit stabiler AP und Patienten mit kardial bedingter instabiler AP bzw. akutem Myokardinfarkt entsprechend).

Da es sich um eine explorative Arbeit handelt, wurde es nicht für multiple Tests adjustiert. p – Werte verstehen sich daher deskriptiv. Alle Analysen wurden mittels SPSS Version 11.5 durchgeführt.

5. Ergebnisse

5.1 Gesamtes Patientenkollektiv

In dieser Studie wurden insgesamt 2003 Patienten eingeschlossen. Davon wurde nur bei 925 Studienteilnehmern der sTfR mitbestimmt, somit beziehen sich die weiteren Analysen nur auf dieses Patientenkollektiv. Dabei wurde wiederum über einen medianen Zeitraum von 2,8 Jahren (mit einem Maximum von 3,9 Jahre) beobachtet, ob ein Ereignis eingetreten ist oder nicht. Als Ereignis wurde entweder der kardiovaskuläre Tod oder der Myokardinfarkt angesehen. Ein Ereignis hatten 70 Patienten, 839 blieben bis zum Ende der Beobachtungszeit ereignisfrei, während 16 Patienten nicht mehr erreichbar waren.

In Tabelle 3 sind die Werte der Baseline – Parameter unseres Patientenkollektivs insgesamt und aufgeteilt nach Patienten mit und ohne Ereignis aufgelistet.

Tabelle 3: Baseline Charakteristika für das gesamte Patientenkollektiv

	Patienten ohne Ereignis (n = 839)	Patienten mit Ereignis (n = 70)	Gesamt (n = 925)
Alter [Median (Q1 / Q3) in Jahre], n = 924	63,0 (54,0 / 69,0)	63,5 (58,5 / 70,0)	63,0 (54,0 / 69,0)
Geschlecht [n (%)], n = 924			
Weiblich	195 (23,2%)	16 (22,9%)	214 (23,2%)
Männlich	644 (76,8%)	54 (77,1%)	710 (76,8%)
BMI [Median (Q1 / Q3) in kg/m ²], n = 924	27,0 (25,0 / 29,8)	26,6 (24,1 / 29,1)	27,0 (24,9 / 29,9)
Hypertonie [n (%)], n = 924			
Keine	195 (23,2%)	20 (28,6%)	221 (23,9%)
Unbehandelt	100 (11,9%)	5 (7,1%)	106 (11,5%)
Medikamentös behandelt	544 (64,8%)	45 (64,3%)	597 (64,6%)
Diabetes [n (%)], n = 924			
Kein	653 (77,8%)	48 (68,6%)	711 (76,9%)
Diätetisch behandelt	50 (6,0%)	0 (0,0%)	50 (5,4%)
Medikamentös behandelt	62 (7,4%)	3 (4,3%)	66 (7,1%)
Insulinpflichtig	74 (8,8%)	19 (27,1%)	97 (10,5%)
Rauchen [n (%)], n = 924			
Nichtraucher	300 (35,8%)	18 (25,7%)	322 (34,8%)
Ex – Raucher	380 (45,3%)	38 (54,3%)	423 (45,8%)
Aktive Raucher	159 (19,0%)	14 (20,0%)	179 (19,4%)
HDL [Median (Q1 / Q3) in mg/dl], n = 924	48,0 (40,0 / 58,0)	48,5 (39,0 / 56,0)	48,0 (40,0 / 57,0)

Familienanamnese [n (%)], n = 924			
Negativ	562 (67,0%)	50 (71,4%)	622 (67,3%)
Positiv	277 (33,0%)	20 (28,6%)	302 (32,7%)
Anzahl erkrankter Gefäße [n (%)], n = 924			
1	229 (27,3%)	16 (22,9%)	254 (27,5%)
2	283 (33,7%)	19 (27,1%)	304 (32,9%)
3	327 (39,0%)	35 (50,0%)	366 (39,6%)
Lipidsenker – Einnahme [n (%)], n = 924			
Keine	434 (51,7%)	42 (60,0%)	481 (52,1%)
Medikation	405 (48,3%)	28 (40,0%)	443 (47,9%)
Betablocker – Einnahme [n (%)], n = 924			
Keine	318 (37,9%)	31 (44,3%)	354 (38,3%)
Medikation	521 (62,1%)	39 (55,7%)	570 (61,7%)
Klinische Diagnose [n (%)], n = 924			
SAP	571 (68,1%)	37 (52,9%)	615 (66,6%)
UAP	158 (18,8%)	19 (27,1%)	180 (19,5%)
AMI	110 (13,1%)	14 (20,0%)	129 (14,0%)
UAP (Braunwald – Kategorien) [n (%)], n = 924			
Keine	681 (81,2%)	51 (72,9%)	744 (80,5%)
I B	65 (7,7%)	10 (14,3%)	76 (8,2%)
II B	52 (6,2%)	3 (4,3%)	57 (6,2%)
III B	41 (4,9%)	6 (8,6%)	47 (5,1%)
EF [Median (Q1 / Q3) in %], n = 697	66,0 (57,0 / 75,0)	57,5 (44,3 / 69,0)	65,0 (55,0 / 74,0)
LDL [Median (Q1 / Q3) in mg/dl], n = 924	134,0 (107,0 / 162,0)	133,5 (111,8 / 164,3)	133,0 (108,0 / 162,0)
Eisen [Median (Q1 / Q3) in µg/dl], n = 848	86,0 (64,0 / 112,0)	81,0 (52,5 / 105,5)	86,0 (63,0 / 112,0)
Ferritin [Median (Q1 / Q3) in µg/l]	207,8 (120,4 / 352,2)	210,8 (98,9 / 368,9)	207,1 (119,5 / 353,0)
CRP [Median (Q1 / Q3) in mg/l], n = 919	3,3 (1,5 / 7,9)	6,3 (2,6 / 14,7)	3,5 (1,6 / 8,8)
Fibrinogen [Median (Q1 / Q3) in mg/dl], n = 707	322,0 (271,0 / 401,0)	365,0 (308,5 / 448,8)	326,0 (273,0 / 402,0)
sTfR [Median (Q1 / Q3) in mg/l]	3,1 (2,6 / 3,7)	3,4 (2,8 / 4,1)	3,1 (2,6 / 3,7)
sTfR_In [Median (Q1 / Q3) in mg/l]	1,1 (0,9 / 1,3)	1,2 (1,0 / 1,4)	1,1 (0,9 / 1,3)

Bei stetigen Variablen wurde der Medianwert sowie 1. und 3. Quartil angegeben. Bei kategorialen Variablen wurde für jede Kategorie die absolute und relative Häufigkeit [n (%)] der Patienten in dieser Kategorie berechnet [relativ bezogen auf die Anzahl der Patienten in jeder aufgeteilten Gruppe (ohne Ereignis / mit Ereignis / gesamt)]. Neben den Variablen, die nicht bei allen 925 Patienten bestimmt wurden (fehlende Werte), wird mit „n“ die gesamte Anzahl der für diese Variable eingeschlossenen Patienten angegeben.

In Diagrammen 3 und 4 wird die Verteilung der sTfR – Konzentration bei allen Patienten insgesamt (Diagramm 3) und aufgeteilt in Patienten mit und ohne Ereignis (Diagramm 4) dargestellt. Die Verteilung der Werte ist nicht symmetrisch (Schiefe = 3,7), daher werden im Weiteren zum Teil die logarithmierten Werte verwendet (s. Diagramme 5 u. 6, Schiefe = 0,8).

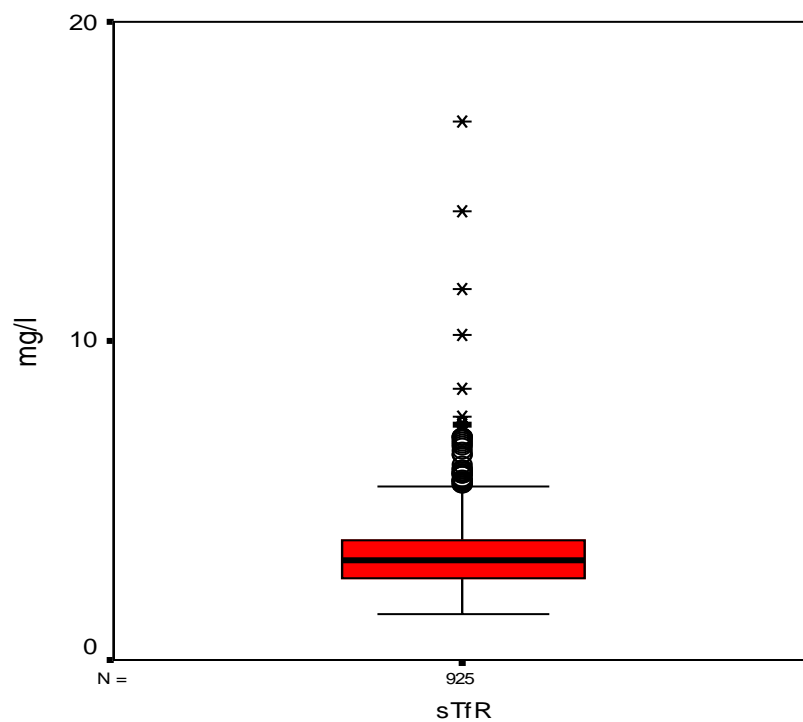


Diagramm 3: Verteilung der sTfR – Konzentration bei dem gesamten Patientenkollektiv

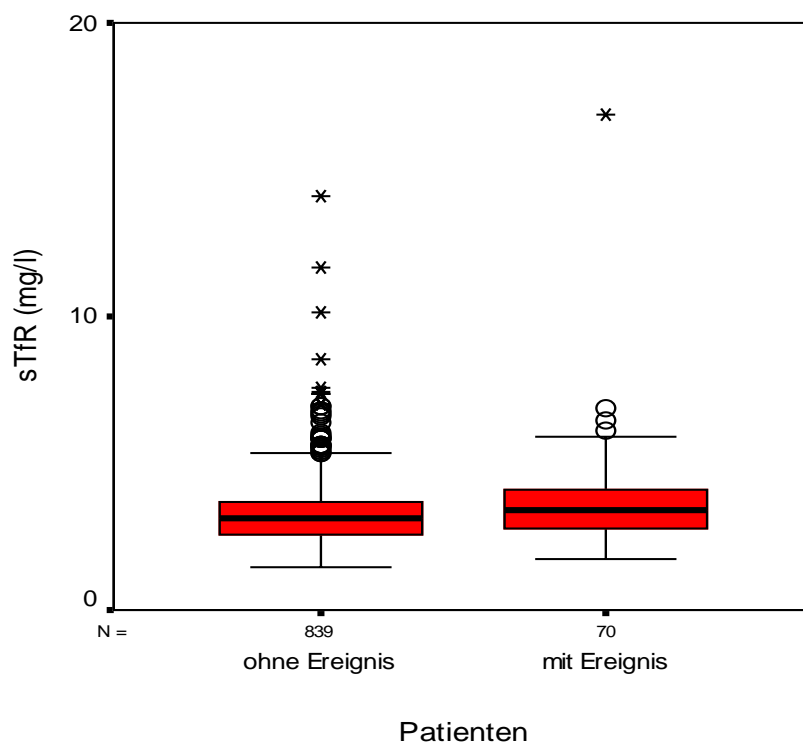


Diagramm 4: Verteilung der sTfR – Konzentration bei Patienten mit und ohne Ereignis

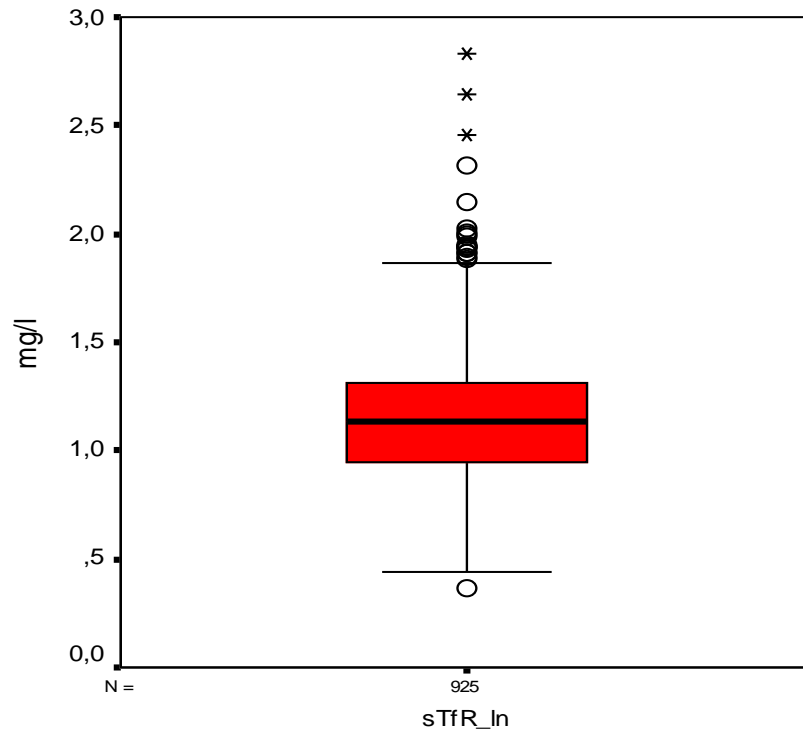


Diagramm 5: Verteilung der sTfR_In – Konzentration bei dem gesamten Patientenkollektiv

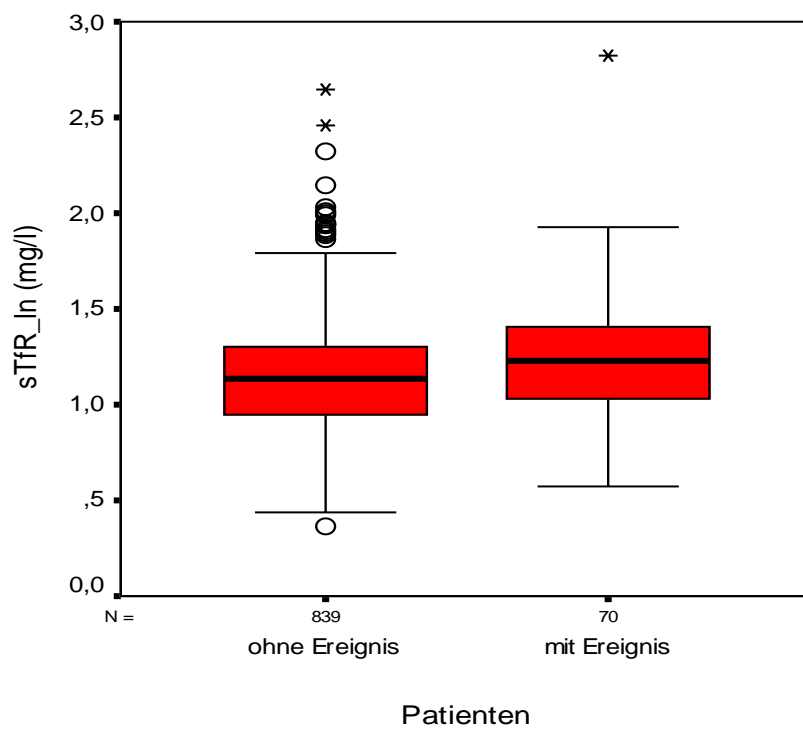


Diagramm 6: Verteilung der sTfR_In – Konzentration bei Patienten mit und ohne Ereignis

Das mediane Alter in dieser Population lag bei 63 Jahren, wobei 76,8% männlich waren. Viele Patienten litten unter Hypertonie, die meistens medikamentös behandelt wurde, und ein früherer oder aktueller Nikotinabusus wurde von mehr als 60% der Patienten angegeben.

Nach dem Vergleich von Patienten mit und ohne Ereignis zeigten die meisten biologischen Marker (HDL, Ferritin, CRP, Fibrinogen einschließlich des sTfR) einen höheren Wert bei Patienten, die ein Ereignis erlitten haben, als bei solchen ohne Ereignis (s. Diagramme 4 u. 6).

5.1.1 Zusammenhang von sTfR mit verschiedenen Einflussgrößen

Im Folgenden wurde der Zusammenhang von sTfR mit anderen potentiellen Einflussfaktoren untersucht.

A. Der Zusammenhang von sTfR mit stetigen Variablen wurde mittels der Korrelationskoeffizienten nach Spearman untersucht (Tabelle 4).

Tabelle 4: Korrelationskoeffizienten nach Spearman (gesamtes Patientenkollektiv)

	Korrelationskoeffizient
	sTfR
Alter	0.188
BMI	0.062
HDL	-0.156
EF	-0.116
LDL	-0,057
Eisen	-0.297
Ferritin	-0.127
CRP	0,220
Fibrinogen	0,177

Die Ergebnisse zeigen für das Alter, CRP, Fibrinogen und den BMI eine schwache positive- und für das HDL, LDL, Eisen, Ferritin und die EF eine schwache negative –

Korrelation mit dem sTfR. Am stärksten ist die Korrelation von sTfR mit dem Eisen und CRP und am schwächsten mit dem LDL und BMI.

B. Zur Untersuchung des Zusammenhangs von sTfR mit kategorialen Variablen wurde entweder der Mann – Whitney – U – Test (bei zwei Kategorien) oder der Kruskal – Wallis – Test (bei mehr als zwei Kategorien) verwendet (s. Tabelle 5).

Besonders interessant war es, den Zusammenhang von sTfR mit der klinischen Diagnose und der instabilen Angina pectoris zu untersuchen. Die Ergebnisse (Tabelle 5) zeigen ganz schwache Unterschiede in den sTfR – Werten zwischen Patienten mit verschiedenen klinischen Diagnosen ($p = 0,037$), aber relativ größere Unterschiede unter Patienten, die den verschiedenen Braunwald – Kategorien der UAP zugeordnet waren ($p = 0,009$). Patienten mit akutem Myokardinfarkt oder instabiler AP haben leicht höhere Werte als diejenige mit stabiler AP (s. Diagramme 7 u. 8). Unter den Patienten mit instabiler AP haben diejenige, die zur IB – Braunwald – Kategorie gehören, die höchsten Werte und diejenige der IIB – Kategorie die kleinsten (s. Diagramme 9 u. 10).

Zusätzlich zeigen die Ergebnisse in Tabelle 5, dass das Vorliegen eines Diabetes unter Diabetestherapie, das Rauchen und die Anzahl der erkrankten Gefäße den statistisch auffälligsten Einfluss auf die sTfR – Werte haben ($p < 0,0005$). Unter den verschiedenen Therapieformen von Diabetes haben die insulinpflichtigen Patienten die höchsten sTfR – Werte und die diätetisch behandelten die niedrigsten. Die Nichtraucher haben höhere Werte als die Ex – Raucher und letztere wiederum höhere als die aktiven Raucher. Im Vergleich zu Patienten mit zwei oder drei erkrankten Herzkranzgefäßen haben solche mit nur einem erkrankten Gefäß niedrigere sTfR – Werte.

Etwas weniger statistisch auffällig ist der Zusammenhang zwischen sTfR und Geschlecht ($p = 0,004$), wobei Frauen höhere Werte als Männer haben.

Zwischen der sTfR – Konzentration und der Hypertonie ($p = 0,423$), Familienanamnese ($p = 0,302$), Lipidsenker- ($p = 0,509$) und Betablocker – Einnahme ($p = 0,495$) konnte kein Zusammenhang nachgewiesen werden.

Tabelle 5: Zusammenhang von sTfR mit kategorialen Variablen (gesamtes Patientenkollektiv)

	Median (Q1 / Q3) sTfR	p-Wert (2-seitig) sTfR
Geschlecht		0,004
Weiblich	3,3 (2,7 / 3,9)	
Männlich	3,1 (2,6 / 3,7)	
Hypertonie		0,423
Keine	3,1 (2,6 / 3,7)	
Unbehandelt	3,2 (2,7 / 3,9)	
Medikamentös behandelt	3,1 (2,6 / 3,7)	
Diabetes		<0,0005
Kein	3,1 (2,6 / 3,6)	
Diätetisch behandelt	3,0 (2,5 / 3,8)	
Medikamentös behandelt	3,1 (2,6 / 3,7)	
Insulinpflichtig	3,5 (2,9 / 4,4)	
Rauchen		<0,0005
Nichtraucher	3,3 (2,8 / 4,0)	
Ex – Raucher	3,1 (2,6 / 3,7)	
Aktive Raucher	2,8 (2,4 / 3,4)	
Familienanamnese		0,302
Negativ	3,1 (2,6 / 3,7)	
Positiv	3,1 (2,6 / 3,6)	
Anzahl erkrankter Gefäße		<0,0005
1	2,9 (2,5 / 3,5)	
2	3,2 (2,7 / 3,8)	
3	3,2 (2,6 / 3,8)	
Lipidsenker – Einnahme		0,509
Keine	3,1 (2,6 / 3,8)	
Medikation	3,1 (2,6 / 3,7)	
Betablocker – Einnahme		0,495
Keine	3,1 (2,6 / 3,7)	
Medikation	3,1 (2,6 / 3,7)	
Klinische Diagnose		0,037
SAP	3,1 (2,6 / 3,7)	
UAP	3,2 (2,7 / 3,9)	
AMI	3,3 (2,6 / 3,8)	
UAP (Braunwald – Kategorien)		0,009
Keine	3,1 (2,6 / 3,7)	
I B	3,4 (2,8 / 4,2)	
II B	3,0 (2,5 / 3,5)	
III B	3,2 (2,8 / 4,4)	

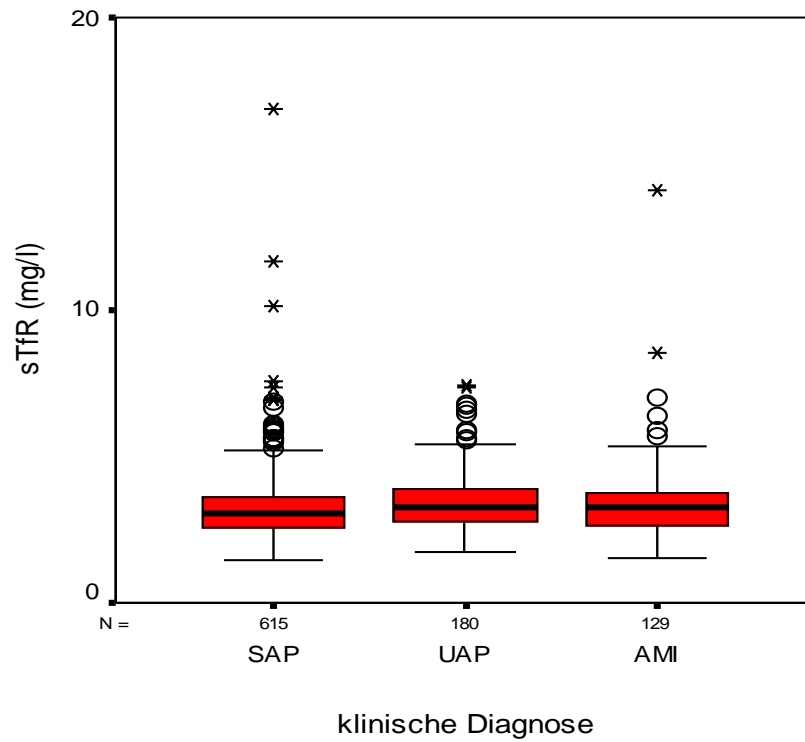


Diagramm 7: Verteilung der sTfR – Konzentration bei Patienten mit verschiedenen klinischen Diagnosen

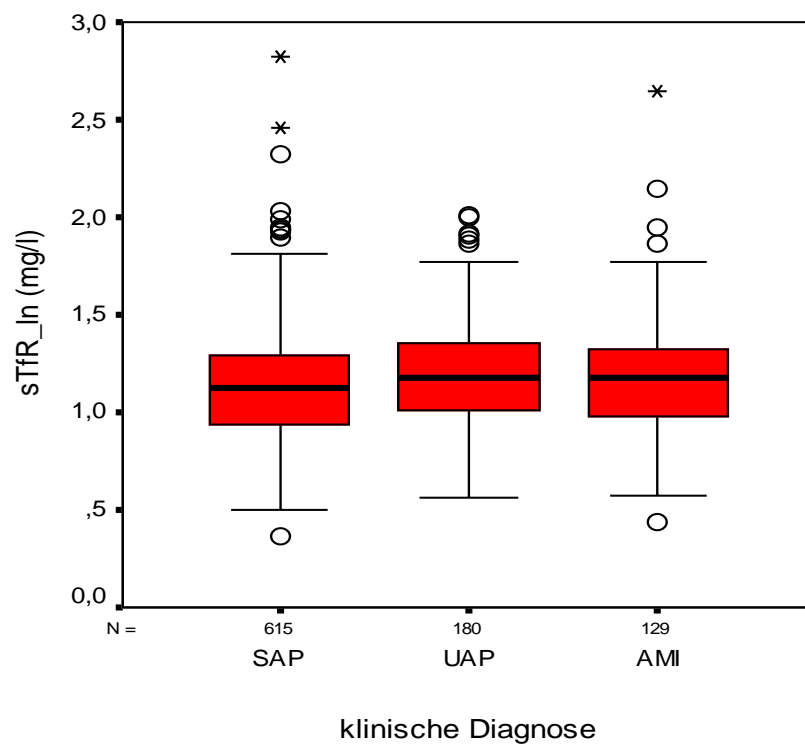


Diagramm 8: Verteilung der sTfR_In – Konzentration bei Patienten mit verschiedenen klinischen Diagnosen

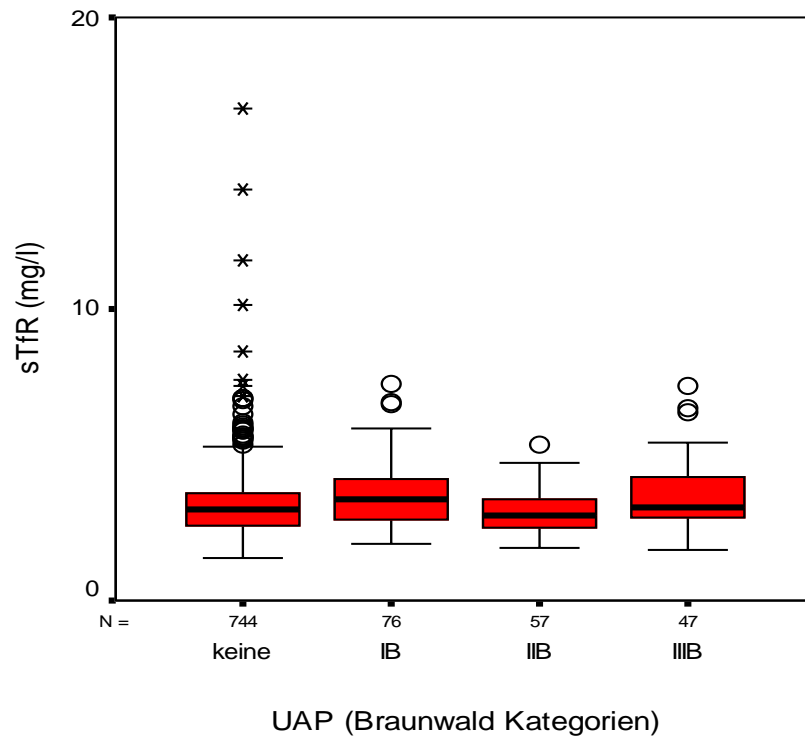


Diagramm 9: Verteilung der sTfR – Konzentration bei Patienten mit kardial bedingter UAP

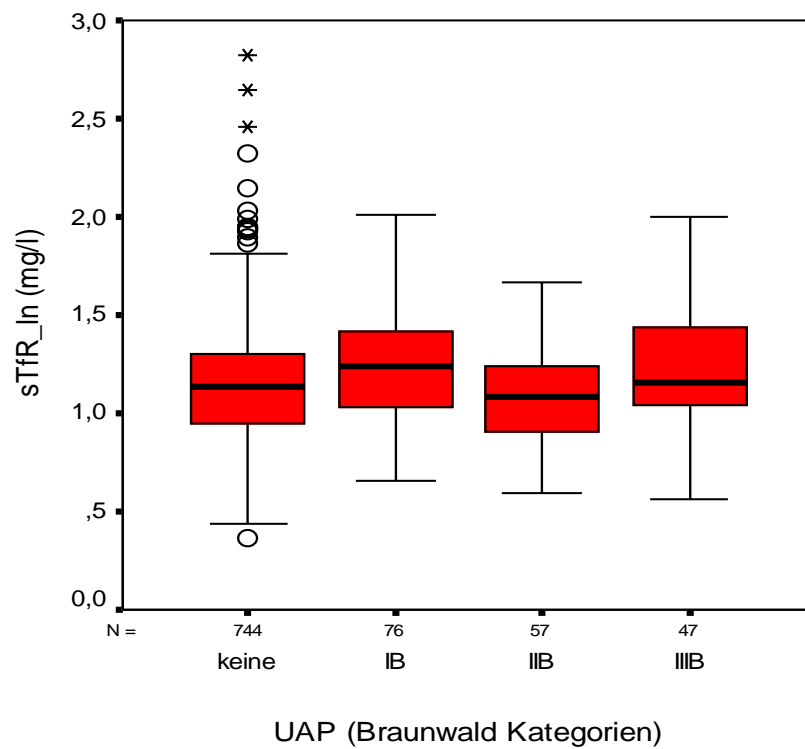


Diagramm 10: Verteilung der sTfR_In – Konzentration bei Patienten mit kardial bedingter UAP

5.1.2 Einfluss von sTfR auf das ereignisfreie Überleben

Im Folgenden soll der Einfluss von sTfR auf das ereignisfreie Überleben untersucht werden.

5.1.2.1 Analysen der ereignisfreien Überlebenszeit bezüglich des kardiovaskulären Todes oder des Myokardinfarktes

Untersucht man den Einfluss von sTfR auf das ereignisfreie Überleben mittels univariater Cox – Regression ergibt sich ein relevanter sTfR – Einfluss auf das Risiko, ein Ereignis zu bekommen (HR: 3,4 mit 95% KI: 1,7 – 6,6 und $p < 0,0005$). In der Regressionsanalyse wurde der logarithmierte Wert von sTfR verwendet, weil dieser eine schiefe Verteilung zeigte.

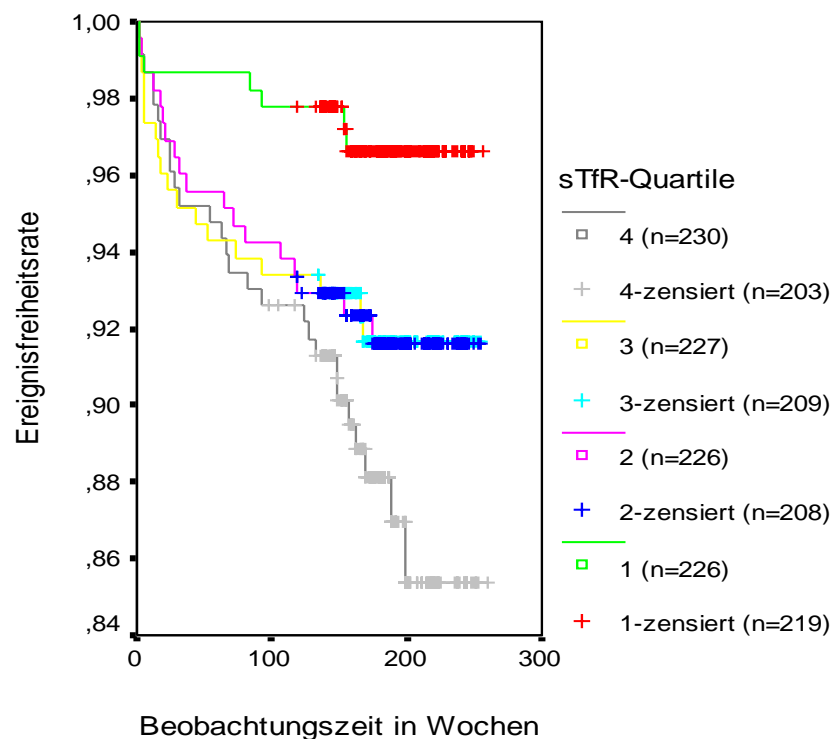


Diagramm 11: Kaplan – Meier – Kurven bezüglich der sTfR - Quartile

Zur Veranschaulichung wurden die Patienten gemäß der sTfR – Quartile in vier Gruppen eingeteilt und entsprechend Kaplan – Meier – Kurven erstellt (s. Diagramm 11). Der Log – Rank – Test ergab $p = 0,012$.

In der graphischen Darstellung nach Kaplan – Meier zeigen die Patienten, deren sTfR – Wert im 2. oder 3. Quartil liegt, ein kürzeres ereignisfreies Überleben im Vergleich zu denen, deren sTfR – Wert zum 1. Quartil gehört, wobei die Patienten mit sTfR – Werten im 4. Quartil das deutlich kürzeste ereignisfreie Überleben haben.

5.1.2.2 Cox – Regressionen unter Berücksichtigung verschiedener Einflussfaktoren

Um zu überprüfen, ob sTfR eine Einflussgröße ist, die noch zusätzlich zu anderen Einflussgrößen relevante Informationen über das ereignisfreie Überleben liefert, wurden Cox – Regressionen eingesetzt.

Der Einfluss von sTfR auf das ereignisfreie Überleben wurde in vier verschiedenen Modellen untersucht, in denen jeweils zusätzliche Einflussfaktoren einbezogen wurden:

- **Modell 1:** Alter, Geschlecht.
- **Modell 2:** Modell 1 – Einflussgrößen, BMI, klassische Risikofaktoren (Hypertonie, Diabetes, Rauchen, HDL – Cholesterin, familiäre Vorbelastung).
- **Modell 3:** Modell 2 – Einflussgrößen, Anzahl der erkrankten Gefäße, Einnahme von Lipidsenkern, Einnahme von Betablockern, klinische Diagnose.
- **Modell 4:** Modell 3 – Einflussgrößen, Ejektionsfraktion.

Die Ejektionsfraktion wurde nicht bei allen Patienten bestimmt und demzufolge sind die Cox – Regressionen mit Modell 4 auf eine geringere Anzahl vom Patienten bezogen.

5.1.2.2.1 Cox – Regressionen für logarithmierten sTfR

Um eine bessere Modellanpassung zu erreichen, wurden die logarithmierten Werte von sTfR (sTfR_In) verwendet.

Tabelle 6: Cox – Regression für sTfR_In und Modell 1 (n = 909)

	p-Wert	Hazard Ratio	95% KI
Alter	0,405	1,1	1,0 – 1,0
Geschlecht („Männlich“ zu „Weiblich“)	0,608	1,2	0,7 – 2,0
sTfR_In	0,001	3,3	1,6 – 6,6

Tabelle 7: Cox – Regression für sTfR_In und Modell 2 (n = 909)

	p-Wert	Hazard Ratio	95% KI
Alter	0,534	1,0	1,0 – 1,0
Geschlecht („Männlich“ zu „Weiblich“)	0,904	1,0	0,6 – 1,9
BMI	0,028	0,9	0,9 – 1,0
Hypertonie	0,414		
Keine*		1,0	
Unbehandelt	0,191	0,5	0,2 – 1,4
Medikamentös behandelt	0,494	0,8	0,5 – 1,4
Diabetes	0,001		
Kein*		1,0	
Diätetisch behandelt	0,962	<0,0005	<0,0005 – 1,4+209
Medikamentös behandelt	0,600	0,7	0,2 – 2,4
Insulinpflichtig	<0,0005	3,2	1,8 – 5,8
Rauchen	0,081		
Nichtraucher*		1,0	
Ex – Raucher	0,031	1,9	1,1 – 3,4
Aktive Raucher	0,088	1,9	0,9 – 4,0
HDL	0,658	1,0	1,0 – 1,0
Familienanamnese („Positiv“ zu „Negativ“)	0,730	0,9	0,5 – 1,5
sTfR_In	0,003	3,2	1,5 – 6,7

* = Referenzkategorie

Tabelle 8: Cox – Regression für sTfR_In und Modell 3 (n = 909)

	p-Wert	Hazard Ratio	95% KI
Alter	0,587	1,0	1,0 – 1,0
Geschlecht („Männlich“ zu „Weiblich“)	0,939	1,0	0,5 – 1,8
BMI	0,043	0,9	0,9 – 1,0
Hypertonie	0,464		
Keine*		1,0	
Unbehandelt	0,236	0,6	0,2 – 1,5
Medikamentös behandelt	0,944	1,0	0,5 – 1,8
Diabetes	0,001		
Kein*		1,0	
Diätetisch behandelt	0,963	<0,0005	<0,0005 – 1,1+218
Medikamentös behandelt	0,565	0,7	0,2 – 2,3
Insulinpflichtig	<0,0005	3,4	1,9 – 6,2
Rauchen	0,088		
Nichtraucher*		1,0	
Ex – Raucher	0,034	1,9	1,1 – 3,5
Aktive Raucher	0,093	1,9	0,9 – 4,0
HDL	0,724	1,0	1,0 – 1,0
Familienanamnese („Positiv“ zu „Negativ“)	0,817	0,9	0,6 – 1,6
Anzahl erkrankter Gefäße	0,515		
1*		1,0	
2	0,812	0,9	0,5 – 1,8
3	0,452	1,3	0,7 – 2,4
Lipidsenker – Einnahme („Medikation“ zu „Keine“)	0,316	0,8	0,5 – 1,3
Betablocker – Einnahme („Medikation“ zu „Keine“)	0,372	0,8	0,5 – 1,3
Klinische Diagnose	0,061		
SAP*		1,0	
UAP	0,072	1,7	1,0 – 2,9
AMI	0,046	1,9	1,0 – 3,7
sTfR_In	0,013	2,6	1,2 – 5,7

* = Referenzkategorie

Tabelle 9: Cox – Regression für sTfR_In und Modell 4 (n = 685)

	p-Wert	Hazard Ratio	95% KI
Alter	0,758	1,0	1,0 – 1,0
Geschlecht („Männlich“ zu „Weiblich“)	0,442	1,3	0,6 – 2,9
BMI	0,728	1,0	0,9 – 1,1
Hypertonie	0,478		
Keine*		1,0	
Unbehandelt	0,271	0,5	0,1 – 1,8
Medikamentös behandelt	0,907	1,0	0,5 – 2,1
Diabetes	0,053		
Kein*		1,0	
Diätetisch behandelt	0,962	<0,0005	<0,0005 – 1,4+210
Medikamentös behandelt	0,715	0,8	0,2 – 2,7
Insulinpflichtig	0,008	2,9	1,3 – 6,2
Rauchen	0,094		
Nichtraucher*		1,0	
Ex – Raucher	0,029	2,2	1,1 – 4,4
Aktive Raucher	0,204	1,8	0,7 – 4,4
HDL	0,495	1,0	1,0 – 1,0
Familienanamnese („Positiv“ zu „Negativ“)	0,483	0,8	0,4 – 1,5
Anzahl erkrankter Gefäße	0,564		
1*		1,0	
2	0,338	0,7	0,3 – 1,5
3	0,351	0,7	0,4 – 1,4
Lipidsenker – Einnahme („Medikation“ zu „Keine“)	0,474	0,8	0,4 – 1,5
Betablocker – Einnahme („Medikation“ zu „Keine“)	0,480	0,8	0,4 – 1,5
Klinische Diagnose	0,311		
SAP*		1,0	
UAP	0,223	1,5	0,8 – 2,9
AMI	0,230	1,7	0,7 – 4,0
EF	<,0005	1,0	1,0 – 1,0
sTfR_In	0,168	1,9	0,8 – 4,7

* = Referenzkategorie

Zusammenfassung der Analyse des Hazard – Ratios im Vergleich der verschiedenen Modelle bezüglich des von sTfR_In

Tabelle 10: Hazard – Ratio von sTfR_In im Vergleich verschiedener Modelle (gesamtes Patientenkollektiv)

		p-Wert	Hazard Ratio	95% KI
sTfR_In	(n = 909)	<0,0005	3,4	1,7 – 6,6
sTfR_In + Modell 1	(n = 909)	0,001	3,3	1,6 – 6,6
sTfR_In + Modell 2	(n = 909)	0,003	3,2	1,5 – 6,7
sTfR_In + Modell 3	(n = 909)	0,013	2,6	1,2 – 5,7
sTfR_In + Modell 4	(n = 685)	0,168	1,9	0,8 – 4,7

Die Ergebnisse der Cox – Regressionsmodelle zeigen, dass das Risiko ein Ereignis zu erleiden mit steigendem sTfR steigt. Je mehr Einflussfaktoren jedoch berücksichtigt werden, desto schwächer wird der Einfluss von sTfR auf das ereignisfreie Überleben.

Nach Adjustierung auf Ejektionsfraktion (Modell 4) verliert sTfR seine Aussagekraft. Stattdessen hat nur die linksventrikuläre Ejektionsfraktion einen sogar statistisch auffälligen Einfluss ($p < 0,0005$), wobei das Risiko mit steigenden Werten abnimmt (s. Tabelle 9 mit aufgerundeten Werten).

Bei den Cox – Regressionen mit Modell 2 und 3 sieht man, dass Diabetes einen stärkeren Einfluss auf das ereignisfreie Überleben hat als sTfR, wobei die insulinpflichtigen Diabetiker ein höheres Risiko als die nicht – Diabetiker haben (s. Tabelle 7 u. 8).

Alle anderen Einflussgrößen zeigen keinen Einfluss auf das ereignisfreie Überleben.

5.1.2.2 Cox – Regressionen für sTfR – Quartile

Zur weiteren Veranschaulichung wurde der Zusammenhang der entsprechend der sTfR – Quartile in vier Gruppen eingeteilten Patienten mit dem ereignisfreien Überleben untersucht.

Tabelle 11: Cox – Regression für sTfR – Quartile (n = 909)

	p-Wert	Hazard Ratio	95% KI
sTfR - Quartile	0,012		
Quartil 1*		1,0	
Quartil 2	0,030	2,6	1,1 – 6,3
Quartil 3	0,032	2,6	1,1 – 6,2
Quartil 4	0,001	4,0	1,7 – 9,2

* = Referenzkategorie

Tabelle 12: Cox – Regression für sTfR – Quartile und Modell 1 (n = 909)

	p-Wert	Hazard Ratio	95% KI
Alter	0,434	1,0	1,0 – 1,0
Geschlecht („Männlich“ zu „Weiblich“)	0,667	1,1	0,6 – 2,0
sTfR - Quartile	0,018		
Quartil 1*		1,0	
Quartil 2	0,033	2,6	1,1 – 6,2
Quartil 3	0,037	2,5	1,1 – 6,1
Quartil 4	0,002	3,8	1,7 – 8,9

* = Referenzkategorie

Tabelle 13: Cox – Regression für sTfR – Quartile und Modell 2 (n = 909)

	p-Wert	Hazard Ratio	95% KI
Alter	0,466	1,0	1,0 – 1,0
Geschlecht („Männlich“ zu „Weiblich“)	0,972	1,0	0,6 – 1,8
BMI	0,041	0,9	0,9 – 1,0
Hypertonie	0,357		
Keine*		1,0	
Unbehandelt	0,161	0,5	0,2 – 1,3
Medikamentös behandelt	0,417	0,8	0,5 – 1,4
Diabetes	<0,0005		
Kein*		1,0	
Diätetisch behandelt	0,961	<0,0005	<0,0005 – 5,7+206
Medikamentös behandelt	0,583	0,7	0,2 – 2,3
Insulinpflichtig	<0,0005	3,4	1,9 – 6,0
Rauchen	0,068		
Nichtraucher*		1,0	
Ex – Raucher	0,027	1,9	1,1 – 3,5
Aktive Raucher	0,069	2,0	0,9 – 4,2
HDL	0,733	1,0	1,0 – 1,0
Familienanamnese („Positiv“ zu „Negativ“)	0,775	0,9	0,5 – 1,6
sTfR - Quartile	0,023		
Quartil 1*		1,0	
Quartil 2	0,018	2,9	1,2 – 7,0
Quartil 3	0,024	2,8	1,1 – 6,8
Quartil 4	0,002	3,8	1,6 – 9,0

* = Referenzkategorie

Tabelle 14: Cox – Regression für sTfR – Quartile und Modell 3 (n = 909)

	p-Wert	Hazard Ratio	95% KI
Alter	0,583	1,0	1,0 – 1,0
Geschlecht („Männlich“ zu „Weiblich“)	0,872	1,0	0,5 – 1,7
BMI	0,060	0,9	0,9 – 1,0
Hypertonie	0,429		
Keine*		1,0	
Unbehandelt	0,214	0,5	0,2 – 1,4
Medikamentös behandelt	0,936	1,0	0,5 – 1,8
Diabetes	<0,0005		
Kein*		1,0	
Diätetisch behandelt	0,962	<0,0005	<0,0005 – 6,4+212
Medikamentös behandelt	0,575	0,7	0,2 – 2,3
Insulinpflichtig	<0,0005	3,6	2,0 – 6,6
Rauchen	0,082		
Nichtraucher*		1,0	
Ex – Raucher	0,033	1,9	1,1 – 3,5
Aktive Raucher	0,077	2,0	0,9 – 4,2
HDL	0,755	1,0	1,0 – 1,0
Familienanamnese („Positiv“ zu „Negativ“)	0,812	0,9	0,5 – 1,6
Anzahl erkrankter Gefäße	0,467		
1*		1,0	
2	0,775	0,9	0,5 – 1,8
3	0,430	1,3	0,7 – 2,4
Lipidsenker – Einnahme („Medikation“ zu „Keine“)	0,237	0,7	0,4 – 1,2
Betablocker – Einnahme („Medikation“ zu „Keine“)	0,360	0,8	0,5 – 1,3
Klinische Diagnose	0,054		
SAP*		1,0	
UAP	0,062	1,7	1,0 – 3,0
AMI	0,044	2,0	1,0 – 3,8
sTfR - Quartile	0,042		
Quartil 1*		1,0	
Quartil 2	0,016	2,9	1,2 – 7,1
Quartil 3	0,033	2,7	1,1 – 6,5
Quartil 4	0,005	3,5	1,5 – 8,2

* = Referenzkategorie

Tabelle 15: Cox – Regression für sTfR – Quartile und Modell 4 (n = 685)

	p-Wert	Hazard Ratio	95% KI
Alter	0,690	1,0	1,0 – 1,0
Geschlecht („Männlich“ zu „Weiblich“)	0,457	1,3	0,6 – 2,8
BMI	0,790	1,0	0,9 – 1,1
Hypertonie	0,541		
Keine*		1,0	
Unbehandelt	0,326	0,5	0,1 – 1,9
Medikamentös behandelt	0,889	1,1	0,5 – 2,2
Diabetes	0,032		
Kein*		1,0	
Diätetisch behandelt	0,963	<0,0005	<0,0005 – 1,8+213
Medikamentös behandelt	0,784	0,8	0,3 – 2,8
Insulinpflichtig	0,004	3,1	1,4 – 6,7
Rauchen	0,103		
Nichtraucher*		1,0	
Ex – Raucher	0,033	2,1	1,1 – 4,3
Aktive Raucher	0,177	1,9	0,8 – 4,6
HDL	0,531	1,0	1,0 – 1,0
Familienanamnese („Positiv“ zu „Negativ“)	0,569	0,8	0,4 – 1,6
Anzahl erkrankter Gefäße	0,506		
1*		1,0	
2	0,284	0,7	0,3 – 1,4
3	0,327	0,7	0,3 – 1,4
Lipidsenker – Einnahme („Medikation“ zu „Keine“)	0,492	0,8	0,4 – 1,5
Betablocker – Einnahme („Medikation“ zu „Keine“)	0,415	0,8	0,4 – 1,4
Klinische Diagnose	0,249		
SAP*		1,0	
UAP	0,192	1,5	0,8 – 3,0
AMI	0,179	1,8	0,8 – 4,2
EF	<0,0005	1,0	1,0 – 1,0
sTfR - Quartile	0,196		
Quartil 1*		1,0	
Quartil 2	0,037	2,8	1,1 – 7,2
Quartil 3	0,061	2,6	1,0 – 6,9
Quartil 4	0,081	2,4	0,9 – 6,5

* = Referenzkategorie

Zusammenfassung der Analyse des Hazard – Ratios im Vergleich der verschiedenen Modelle bezüglich der Quartile (Q) von sTfR

Tabelle 16: Hazard – Ratio von sTfR - Quartile im Vergleich verschiedener Modelle (gesamtes Patientenkollektiv)

	sTfR	sTfR – Q1*	sTfR – Q2	sTfR – Q3	sTfR – Q4
sTfR (n = 909) p-Wert Hazard Ratio (95% KI)	0,012	1,0	0,030 2,6 (1,1 – 6,3)	0,032 2,6 (1,1 – 6,2)	0,001 4,0 (1,7 – 9,2)
sTfR + Modell 1 (n = 909) p-Wert Hazard Ratio (95% KI)	0,018	1,0	0,033 2,6 (1,1 – 6,2)	0,037 2,5 (1,1 – 6,1)	0,002 3,8 (1,7 – 8,9)
sTfR + Modell 2 (n = 909) p-Wert Hazard Ratio (95% KI)	0,023	1,0	0,018 2,9 (1,2 – 7,0)	0,024 2,8 (1,1 – 6,8)	0,002 3,8 (1,6 – 9,0)
sTfR + Modell 3 (n = 909) p-Wert Hazard Ratio (95% KI)	0,042	1,0	0,016 2,9 (1,2 – 7,1)	0,033 2,7 (1,1 – 6,5)	0,005 3,5 (1,5 – 8,2)
sTfR + Modell 4 (n = 909) p-Wert Hazard Ratio (95% KI)	0,196	1,0	0,037 2,8 (1,1 – 7,2)	0,061 2,6 (1,0 – 6,9)	0,081 2,4 (1,0 – 6,5)

* = Referenzkategorie

Patienten mit sTfR – Werten im 2., 3. und 4. Quartil haben im Vergleich zu Patienten, deren sTfR – Werten zum 1. Quartil gehören, ein höheres Risiko für ein Ereignis. Den stärksten Einfluss auf das ereignisfreie Überleben mit einem fast vierfach erhöhten Risiko haben Patienten mit sTfR – Werten im 4. Quartil. Solche mit Werten im 2. und 3. Quartil haben fast das gleiche Risiko. Je mehr Parameter jedoch in einem Cox – Regressionsmodell eingeschlossen werden, desto schwächer wird insgesamt die Aussagekraft des sTfR.

Nach Adjustierung auf Ejektionsfraktion (Modell 4) stellt diese den aussagekräftigsten Parameter dar ($p < 0,0005$) und sTfR hat keinen Einfluss mehr auf das ereignisfreie Überleben. Eine über 40% gemessene Ejektionsfraktion zeigt ein vermindertes Risiko (s. Tabelle 15 mit aufgerundeten Werten).

Diabetes hat wiederum einen stärkeren Einfluss auf das ereignisfreie Überleben als sTfR, wobei die insulinpflichtigen Diabetiker ein deutlich erhöhtes Risiko als die nicht – Diabetiker haben (s. Tabelle 13, 14 und 15).

Alle anderen Einflussgrößen zeigen auch hier keinen Einfluss auf das ereignisfreie Überleben.

5.1.2.2.3 Cox – Regressionen für standardisierten sTfR

Des Weiteren wurden anstatt der logarithmierten sTfR – Werte standardisierte Werte (sTfR_sd) verwendet, um das Hazard – Ratio bei einer sTfR – Steigerung um eine Standardabweichung anzugeben. Zur Standardisierung wurde sTfR durch seine Standardabweichung dividiert.

Zusammenfassung der Analyse des Hazard – Ratios im Vergleich der verschiedenen Modelle bezüglich des von sTfR_sd

Tabelle 17: Hazard – Ratio von sTfR_sd im Vergleich verschiedener Modelle (gesamtes Patientenkollektiv)

		p-Wert	Hazard Ratio	95% KI
sTfR_sd	(n = 909)	<0,0005	1,3	1,1 – 1,5
sTfR_sd + Modell 1	(n = 909)	<0,0005	1,3	1,1 – 1,5
sTfR_sd + Modell 2	(n = 909)	0,001	1,3	1,1 – 1,5
sTfR_sd + Modell 3	(n = 909)	0,006	1,3	1,1 – 1,5
sTfR_sd + Modell 4	(n = 685)	0,074	1,2	1,0 – 1,5

Für sTfR und Diabetes bleibt die Assoziation mit dem Auftreten eines Ereignisses, so wie bei den Cox – Regressionen mit sTfR_In, bestehen. Unter Berücksichtigung der Ejektionsfraktion im Modell 4 aber, geht diese Assoziation verloren und einen sogar statistisch auffälligen Einfluss auf das ereignisfreie Überleben stellt nur die Ejektionsfraktion dar, die mit steigenden Werten das Risiko verringert.

5.1.2.2.4 Vergleich von sTfR mit anderen Blutmarkern

Um den Einfluss von sTfR auf das ereignisfreie Überleben mit dem Einfluss einzelner Blutmarker (Eisen, Ferritin, CRP und Fibrinogen) zu vergleichen, wurden diese Einflussgrößen in gleicher Weise wie sTfR standardisiert, um die Hazard – Ratios vergleichbarer zu machen.

Zunächst wurden diese standardisierten Blutmarker einzeln, jeweils auf Alter und Geschlecht adjustiert, untersucht (univariat, Tabelle 18) und danach alle gleichzeitig mit Alter und Geschlecht in einem Modell aufgenommen (multivariat, Tabelle 19). Wegen teilweise fehlender Werte wird die gesamte Anzahl der eingeschlossenen Patienten jeweils mit „n“ angegeben.

Nach univariater Untersuchung der Parameter adjustiert auf Alter und Geschlecht (s. Tabelle 18) scheint sTfR den statistisch auffälligsten Einfluss ($p < 0,0005$) auf das ereignisfreie Überleben zu haben und danach folgen Fibrinogen ($p = 0,001$) und CRP ($p = 0,012$). Bei allen drei Parametern erhöht sich das Risiko für ein Ereignis mit steigenden Werten, wobei Fibrinogen relativ zu seiner Streuung die größte Risikosteigerung bewirkt. Allerdings stehen hier für deutlich weniger Patienten Fibrinogen – Werte zur Verfügung, was das Ergebnis beeinflussen könnte.

Eisen und Ferritin haben keine Aussagekraft.

Tabelle 18: sTfR im Vergleich mit anderen Blutmarkern nach Adjustierung auf Alter und Geschlecht **univariat** (gesamtes Patientenkollektiv)

		p-Wert	Hazard Ratio	95% KI
sTfR_sd	(n = 909)	<0,0005	1,3	1,1 – 1,5
Eisen_sd	(n = 833)	0,216	0,8	0,6 – 1,1
Ferritin_sd	(n = 909)	0,800	1,0	0,8 – 1,3
CRP_sd	(n = 903)	0,012	1,2	1,0 – 1,4
Fibrinogen_sd	(n = 694)	0,001	1,4	1,2 – 1,7

Tabelle 19: sTfR im Vergleich mit anderen Blutmarkern nach Adjustierung auf Alter und Geschlecht **multivariat** (gesamtes Patientenkollektiv / n = 654)

	p-Wert	Hazard Ratio	95% KI
sTfR_sd	0,001	1,3	1,1 – 1,5
Eisen_sd	0,747	1,1	0,8 – 1,5
Ferritin_sd	0,900	1,0	0,8 – 1,2
CRP_sd	0,755	1,0	0,7 – 1,3
Fibrinogen_sd	0,030	1,5	1,0 – 2,1

Nimmt man alle Parameter gleichzeitig mit Alter und Geschlecht in einem Modell auf, so zeigt sich, dass nur sTfR und Fibrinogen eine Rolle für das ereignisfreie Überleben spielen, wobei die Ergebnisse aufgrund der Korrelation der Einflussfaktoren kritisch zu bewerten sind (Tabelle 19).

5.1.3 Einfluss von sTfR auf das kurzzeitige Ereigniseintreten

Im Weiteren wurde untersucht, ob sTfR einen Einfluss auf das ereignisfreie Überleben nach den ersten 4 bzw. 26 Wochen hat. Dabei wurde nur betrachtet, ob ein Patient innerhalb dieser Zeit nach der ersten klinischen Untersuchung ein Ereignis hatte oder nicht (s.u. Tabelle 20). Die Dauer bis zum Eintreten des Ereignisses wurde nicht berücksichtigt.

Tabelle 20: Einfluss von sTfR auf das kurzzeitige Ereigniseintreten (gesamtes Patientenkollektiv)

	Patienten ohne Ereignis	Patienten mit Ereignis	p-Wert
erste 4 Wochen			
Anzahl der Patienten [n (%)]	900 (99,0%)	9 (1,0%)	0,877
sTfR [Median (Q1 / Q3 in mg/l)]	3,1 (2,6 / 3,7)	3,4 (2,5 / 4,1)	
erste 26 Wochen			
Anzahl der Patienten [n (%)]	880 (96,8%)	29 (3,2%)	0,137
sTfR [Median (Q1 / Q3 in mg/l)]	3,1 (2,6 / 3,7)	3,4 (2,8 / 4,0)	

Während der ersten 4 Wochen nach der ersten klinischen Untersuchung hatten nur 9 (1,0%) von 909 Patienten ein Ereignis und während der ersten 26 Wochen gerade 29 (3,2%). Zwischen Patienten mit und ohne Ereignis konnte kein Unterschied in den sTfR – Werten nachgewiesen werden ($p = 0,877 / 0,137$).

5.1.3.1 Logistische Regressionen für sTfR In unter Berücksichtigung verschiedener Einflussfaktoren

Mittels logistischer Regressionen wurde der Einfluss von sTfR auf das ereignisfreie Überleben getrennt nach den ersten 4 Wochen (s. Tabelle 21) und nach den ersten 26 Wochen (s. Tabelle 22) untersucht, um zu sehen, ob sich der Zusammenhang von sTfR mit dem kurzzeitigen Ereigniseintreten unter Berücksichtigung anderer Einflussfaktoren ändert. Dabei wurden dieselben Modelle wie in den Cox – Regressionen und der sTfR in logarithmierter Form verwendet.

Tabelle 21: Odds – Ratio von sTfR_In in den ersten **4 Wochen** im Vergleich verschiedener Modelle (gesamtes Patientenkollektiv)

	p-Wert	Odds Ratio	95% KI
sTfR_In (n = 909)	0,957	1,1	0,1 – 9,9
sTfR_In + Modell 1 (n = 909)	0,648	0,6	0,1 – 6,3
sTfR_In + Modell 2 (n = 909)	0,434	0,4	0,0 – 4,1
sTfR_In + Modell 3 (n = 909)	0,253	0,2	0,0 – 3,1
sTfR_In + Modell 4 (n = 685)	0,034	0,0	<0,0005 – 0,6

Tabelle 22: Odds – Ratio von sTfR_In in den ersten **26 Wochen** im Vergleich verschiedener Modelle (gesamtes Patientenkollektiv)

	p-Wert	Odds Ratio	95% KI
sTfR_In (n = 909)	0,230	2,0	0,6 – 6,5
sTfR_In + Modell 1 (n = 909)	0,497	1,5	0,5 – 5,2
sTfR_In + Modell 2 (n = 909)	0,656	1,3	0,4 – 5,0
sTfR_In + Modell 3 (n = 909)	0,878	1,1	0,3 – 4,3
sTfR_In + Modell 4 (n = 685)	0,332	0,4	0,1 – 2,4

Die logistischen Regressionen zeigen sowohl bei univariater Untersuchung als auch nach Adjustierung auf zusätzliche Einflussfaktoren im Allgemeinen keinen Zusammenhang zwischen sTfR und dem kurzzeitigen Ereigniseintreten, wobei aufgrund der geringen Anzahl an Ereignissen die Anpassung der Modelle

eingeschränkt zu beurteilen ist und die Ergebnisse generell nicht besonders stabil sind.

5.1.3.2 Vergleich von sTfR mit anderen Blutparametern

Um den Einfluss von sTfR auf das ereignisfreie Überleben nach den ersten 4 bzw. 26 Wochen mit dem Einfluss einzelner Blutmarker (Eisen, Ferritin, CRP und Fibrinogen) zu vergleichen, wurden die standardisierten Werte dieser Einflussgröße verwendet, um die Odds – Ratios vergleichbarer zu machen.

Dieser Vergleich von sTfR mit anderen Parametern wurde nach Adjustierung auf Alter und Geschlecht sowohl univariat für jeden Blutmarker einzeln als auch in multivariater Form durchgeführt, in gleicher Weise wie bei den Analysen für die gesamte Beobachtungszeit.

Nach univariater Untersuchung der Parameter adjustiert auf Alter und Geschlecht in den ersten 4 bzw. 26 Wochen (s. Tabellen 23 u. 24) scheint Fibrinogen den stärksten Einfluss ($p < 0,0005$) auf das kurzzeitige Ereigniseintreten zu haben und danach folgen CRP ($p = 0,001$) und nur für die ersten 26 Wochen noch Ferritin ($p = 0,032$). Bei allen drei Parametern erhöht sich das Risiko für ein Ereignis mit steigenden Werten. Allerdings stehen für deutlich weniger Patienten Fibrinogen – Werte zur Verfügung, was das Ergebnis beeinflussen könnte.

sTfR und Eisen haben keine Aussagekraft.

Tabelle 23: sTfR im Vergleich mit anderen Blutmarkern in den ersten **4 Wochen** nach Adjustierung auf Alter und Geschlecht **univariat** (gesamtes Patientenkollektiv)

		p-Wert	Odds Ratio	95% KI
sTfR_sd	(n = 909)	0,769	0,9	0,4 – 1,9
Eisen_sd	(n = 833)	0,400	0,7	0,3 – 1,6
Ferritin_sd	(n = 909)	0,069	1,4	1,0 – 2,1
CRP_sd	(n = 903)	0,001	1,5	1,2 – 1,9
Fibrinogen_sd	(n = 694)	<0,0005	2,1	1,4 – 3,1

Tabelle 24: sTfR im Vergleich mit anderen Blutmarkern in den ersten **26 Wochen** nach Adjustierung auf Alter und Geschlecht **univariat** (gesamtes Patientenkollektiv)

		p-Wert	Odds Ratio	95% KI
sTfR_sd	(n = 909)	0,637	1,1	0,8 – 1,5
Eisen_sd	(n = 833)	0,376	0,8	0,5 – 1,3
Ferritin_sd	(n = 909)	0,032	1,3	1,0 – 1,7
CRP_sd	(n = 903)	0,001	1,4	1,1 – 1,7
Fibrinogen_sd	(n = 694)	<0,0005	1,7	1,3 – 2,2

Nimmt man alle Parameter gleichzeitig mit Alter und Geschlecht in einem Modell auf, so zeigt sich, dass nur das Fibrinogen in den ersten 4 Wochen eine Rolle für das ereignisfreie Überleben spielt (Tabellen 25 u. 26).

Tabelle 25: sTfR im Vergleich mit anderen Blutmarkern in den ersten **4 Wochen** nach Adjustierung auf Alter und Geschlecht **multivariat** (gesamtes Patientenkollektiv / n = 654)

	p-Wert	Odds Ratio	95% KI
sTfR_sd	0,220	0,4	0,1 – 1,8
Eisen_sd	0,705	0,8	0,2 – 3,3
Ferritin_sd	0,890	0,9	0,4 – 2,4
CRP_sd	0,948	1,0	0,6 – 1,9
Fibrinogen_sd	0,033	2,8	1,1 – 7,0

Tabelle 26: sTfR im Vergleich mit anderen Blutmarkern in den ersten **26 Wochen** nach Adjustierung auf Alter und Geschlecht **multivariat** (gesamtes Patientenkollektiv / n = 654)

	p-Wert	Odds Ratio	95% KI
sTfR_sd	0,969	1,0	0,6 – 1,6
Eisen_sd	0,818	1,1	0,6 – 1,9
Ferritin_sd	0,342	1,2	0,8 – 1,6
CRP_sd	0,845	1,0	0,7 – 1,5
Fibrinogen_sd	0,081	1,6	0,9 – 2,8

Generell sind aber die Ergebnisse aufgrund der geringen Anzahl an Ereignissen und der Korrelation der Einflussfaktoren bei der multivariaten Untersuchung nicht besonders stabil und somit sehr kritisch zu bewerten.

5.2 Patienten ohne akutes Koronarsyndrom

Das gesamte Patientenkollektiv aus 925 Patienten wurde anschließend in zwei Gruppen unterteilt. Die erste schloss Patienten ohne akutes Koronarsyndrom (615 Patienten mit stabiler Angina pectoris) und die zweite diejenigen mit einem akuten Koronarsyndrom (309 Patienten mit instabiler Angina pectoris oder mit akutem Myokardinfarkt) ein. Beide Gruppen wurden ebenso jeweils in Patienten ohne und mit Ereignis unterteilt. Bei einem aus den 925 Patienten gab es keine Information über seine klinische Diagnose und deswegen wurde er von den weiteren Analysen ausgeschlossen.

Im folgenden Abschnitt wurden nur Patienten mit stabiler Angina pectoris untersucht und die gleichen Berechnungen wie für das gesamte Patientenkollektiv durchgeführt. Es ist zu erwähnen, dass 7 von den 615 Patienten ohne akutes Koronarsyndrom (ACS) während der Beobachtungszeit nicht mehr erreichbar waren.

In Tabelle 27 werden die Werte der Baseline – Parameter aller Patienten mit stabiler Angina pectoris insgesamt und aufgeteilt nach Patienten mit und ohne Ereignis aufgelistet. Alle biologische Marker (HDL, LDL, Eisen, Ferritin, CRP, Fibrinogen und der sTfR) hatten höhere Werte bei Patienten, die ein Ereignis erlitten haben, als bei solchen ohne Ereignis. Die Ejektionsfraktion war bei allen Patienten mit stabiler Angina pectoris über 40%.

In Diagrammen 12 und 13 wird die Verteilung der sTfR – Konzentration bei allen Patienten mit stabiler Angina pectoris insgesamt (Diagramm 12) und aufgeteilt in Patienten mit und ohne Ereignis (Diagramm 13) dargestellt.

Tabelle 27: Baseline Charakteristika für Patienten ohne akutes Koronarsyndrom

	Patienten ohne Ereignis (n = 571)	Patienten mit Ereignis (n = 37)	Gesamt (n = 615)
Alter [Median (Q1 / Q3) in Jahre]	63,0 (55,0 / 69,0)	63,0 (57,5 / 67,5)	63,0 (55,0 / 69,0)
Geschlecht [n (%)]			
Weiblich	139 (24,3%)	11 (29,7%)	150 (24,4%)
Männlich	432 (75,7%)	26 (70,3%)	465 (75,6%)
BMI [Median (Q1 / Q3) in kg/m ²]	27,0 (25,0 / 30,0)	26,4 (24,3 / 29,7)	27,0 (25,0 / 30,0)
Hypertonie [n (%)]			
Keine	110 (19,3%)	13 (35,1%)	127 (20,7%)
Unbehandelt	64 (11,2%)	2 (5,4%)	66 (10,7%)
Medikamentös behandelt	397 (69,5%)	22 (59,5%)	422 (68,6%)
Diabetes [n (%)]			
Kein	434 (76,0%)	26 (70,3%)	465 (75,6%)
Diätetisch behandelt	35 (6,1%)	0 (0,0%)	35 (5,7%)
Medikamentös behandelt	43 (7,5%)	1 (2,7%)	44 (7,2%)
Insulinpflichtig	59 (10,3%)	10 (27,0%)	71 (11,5%)
Rauchen [n (%)]			
Nichtraucher	204 (35,7%)	9 (24,3%)	214 (34,8%)
Ex – Raucher	262 (45,9%)	21 (56,8%)	285 (46,3%)
Aktive Raucher	105 (18,4%)	7 (18,9%)	116 (18,9%)
HDL [Median (Q1 / Q3) in mg/dl]	48,0 (40,0 / 59,0)	51,0 (42,0 / 64,5)	48,0 (40,0 / 59,0)
Familienanamnese [n (%)]			
Negativ	381 (66,7%)	27 (73,0%)	412 (67,0%)
Positiv	190 (33,3%)	10 (27,0%)	203 (33,0%)
Anzahl erkrankter Gefäße [n (%)]			
1	161 (28,2%)	12 (32,4%)	177 (28,8%)
2	193 (33,8%)	12 (32,4%)	206 (33,5%)
3	217 (38,0%)	13 (35,1%)	232 (37,7%)
Lipidsenker – Einnahme [n (%)]			
Keine	270 (47,3%)	22 (59,5%)	293 (47,6%)
Medikation	301 (52,7%)	15 (40,5%)	322 (52,4%)
Betablocker – Einnahme [n (%)]			
Keine	223 (39,1%)	13 (35,1%)	239 (38,9%)
Medikation	348 (60,9%)	24 (64,9%)	376 (61,1%)
EF [Median (Q1 / Q3) in %], n = 490	68,0 (59,0 / 76,0)	60,0 (47,0 / 71,5)	67,0 (58,0 / 75,0)
LDL [Median (Q1 / Q3) in mg/dl]	132,0 (105,0 / 162,0)	144,0 (115,5 / 178,5)	133,0 (105,0 / 164,0)
Eisen [Median (Q1 / Q3) in µg/dl], n = 570	88,0 (67,0 / 113,0)	92,5 (65,0 / 122,8)	88,0 (67,8 / 114,3)
Ferritin [Median (Q1 / Q3) in µg/l]	196,6 (110,7 / 326,4)	220,8 (131,1 / 354,2)	200,2 (112,1 / 327,5)
CRP [Median (Q1 / Q3) in mg/l], n = 613	2,9 (1,4 / 6,2)	3,6 (1,9 / 13,1)	3,0 (1,4 / 6,4)
Fibrinogen [Median (Q1 / Q3) in mg/dl], n = 441	321,0 (267,0 / 396,0)	351,0 (291,8 / 404,0)	322,0 (269,5 / 393,5)
sTfR [Median (Q1 / Q3) in mg/l]	3,1 (2,5 / 3,6)	3,3 (2,7 / 4,0)	3,1 (2,6 / 3,7)
sTfR_In [Median (Q1 / Q3) in mg/l]	1,1 (0,9 / 1,3)	1,2 (1,0 / 1,4)	1,1 (0,9 / 1,3)

Bei stetigen Variablen wurde der Medianwert sowie 1. und 3. Quartil angegeben. Bei kategorialen Variablen wurde für jede Kategorie die absolute und relative Häufigkeit [n (%)] der Patienten in dieser Kategorie berechnet [relativ bezogen auf die Anzahl der Patienten in jeder aufgeteilten Gruppe (ohne Ereignis / mit Ereignis / gesamt)]. Neben den Variablen, die nicht bei allen 615 Patienten bestimmt wurden (fehlende Werte), wird mit „n“ die gesamte Anzahl der für diese Variable eingeschlossenen Patienten angegeben.

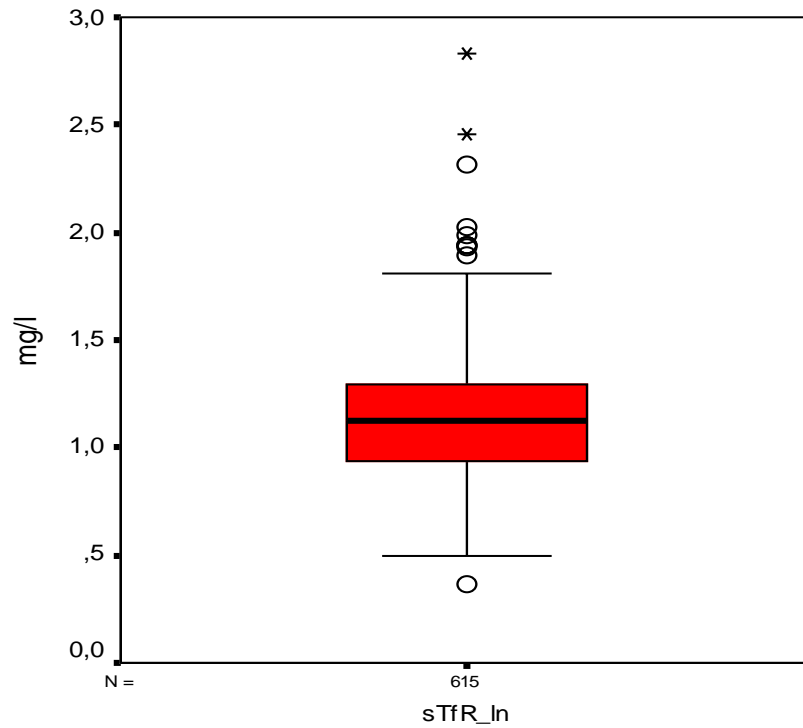


Diagramm 12: Verteilung der sTfR_In – Konzentration bei Patienten ohne ACS

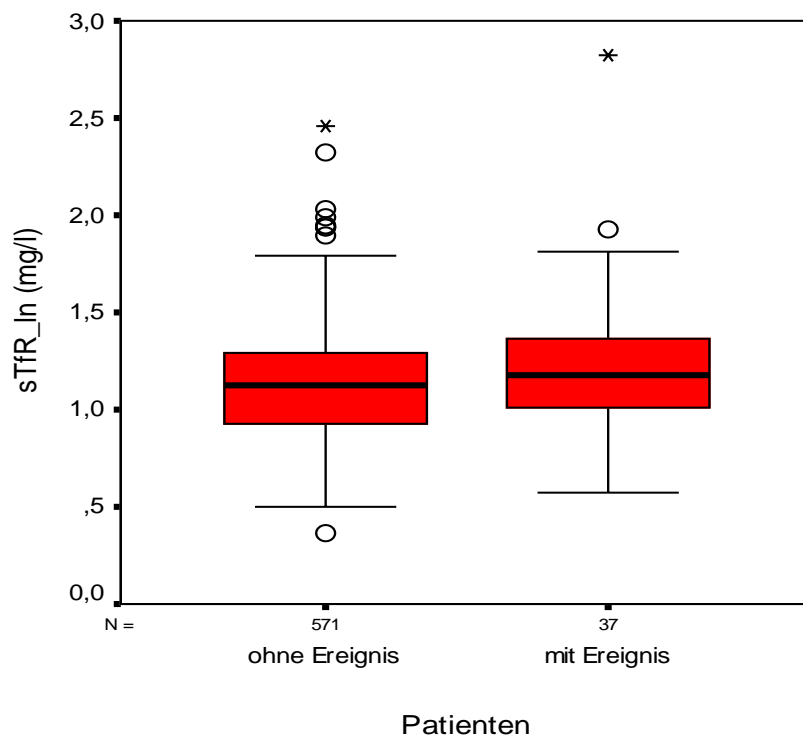


Diagramm 13: Verteilung der sTfR_In – Konzentration bei Patienten mit und ohne Ereignis (Patienten ohne ACS)

5.2.1 Zusammenhang von sTfR mit verschiedenen Einflussgrößen

A. Zusammenhang von sTfR mit stetigen Variablen (Tabelle 28).

Tabelle 28: Korrelationskoeffizienten nach Spearman (Patienten ohne ACS)

	Korrelationskoeffizient
	sTfR
Alter	0,176
BMI	0,077
HDL	-0,124
EF	-0,084
LDL	-0,030
Eisen	-0,343
Ferritin	-0,162
CRP	0,207
Fibrinogen	0,172

So wie bei dem gesamten Patientenkollektiv zeigen auch die Ergebnisse für Patienten mit stabiler Angina pectoris für das Alter, CRP, Fibrinogen und den BMI eine schwache positive- und für das HDL, LDL, Eisen, Ferritin und die EF eine schwache negative – Korrelation mit dem sTfR. Am stärksten ist die Korrelation von sTfR mit dem Eisen und am schwächsten mit dem LDL, BMI und der EF.

B. Zusammenhang von sTfR mit kategorialen Variablen (s. Tabelle 29).

Im Wesentlichen sind auch hier die Ergebnisse für Patienten mit stabiler Angina pectoris gleich wie bei dem gesamten Patientenkollektiv.

Das Rauchen hat den statistisch auffälligsten Einfluss auf die sTfR – Werte ($p < 0,0005$). Die Nichtraucher haben höhere Werte als die Ex – Raucher und letztere wiederum höhere als die aktiven Raucher.

Der Zusammenhang zwischen sTfR und dem Geschlecht ($p = 0,002$), den verschiedenen Therapieformen von Diabetes ($p = 0,002$) als auch der Anzahl der

erkrankten Gefäße ($p = 0,004$) ist etwas weniger statistisch auffällig, wobei Frauen höhere Werte als Männer haben, die insulinpflichtigen Patienten ebenfalls höhere Werte als die diätetisch und medikamentös behandelten aufweisen, und bei Patienten mit einem erkrankten Herzkranzgefäß die Stfr – Werte niedriger sind, als bei denjenigen mit zwei oder drei betroffenen Koronarien.

Zwischen der sTfR – Konzentration und der Hypertonie ($p = 0,169$), Familienanamnese ($p = 0,786$), Lipidsenker- ($p = 0,887$) und Betablocker – Einnahme ($p = 0,193$) konnte kein Zusammenhang nachgewiesen werden.

Tabelle 29: Zusammenhang von sTfR mit kategorialen Variablen (Patienten ohne ACS)

	Median (Q1 / Q3) sTfR	p-Wert (2-seitig) sTfR
Geschlecht		0,002
Weiblich	3,3 (2,7 / 3,8)	
Männlich	3,0 (2,5 / 3,6)	
Hypertonie		0,169
Keine	3,0 (2,5 / 3,5)	
Unbehandelt	3,2 (2,7 / 4,0)	
Medikamentös behandelt	3,1 (2,5 / 3,6)	
Diabetes		0,002
Kein	3,1 (2,5 / 3,6)	
Diätetisch behandelt	3,0 (2,5 / 3,7)	
Medikamentös behandelt	3,0 (2,6 / 3,5)	
Insulinpflichtig	3,4 (2,8 / 4,1)	
Rauchen		<0,0005
Nichtraucher	3,3 (2,8 / 3,9)	
Ex – Raucher	3,0 (2,5 / 3,6)	
Aktive Raucher	2,7 (2,4 / 3,4)	
Familienanamnese		0,786
Negativ	3,1 (2,6 / 3,6)	
Positiv	3,1 (2,6 / 3,7)	
Anzahl erkrankter Gefäße		0,004
1	2,8 (2,5 / 3,5)	
2	3,1 (2,7 / 3,7)	
3	3,1 (2,6 / 3,8)	
Lipidsenker – Einnahme		0,887
Keine	3,1 (2,5 / 3,6)	
Medikation	3,1 (2,6 / 3,7)	
Betablocker – Einnahme		0,193
Keine	3,0 (2,5 / 3,6)	
Medikation	3,1 (2,6 / 3,7)	

5.2.2 Einfluss von sTfR auf das ereignisfreie Überleben

5.2.2.1 Analysen der ereignisfreien Überlebenszeit bezüglich des kardiovaskulären Todes oder des Myokardinfarktes

Untersucht man den Einfluss von sTfR (in logarithmierter Form) auf das ereignisfreie Überleben bei Patienten mit stabiler Angina pectoris mittels univariater Cox – Regression ergibt sich zwar ein sTfR – Einfluss, der aber statistisch unauffällig ist (HR: 2,7 mit 95% KI: 1,0 – 7,2 und $p = 0,049$).

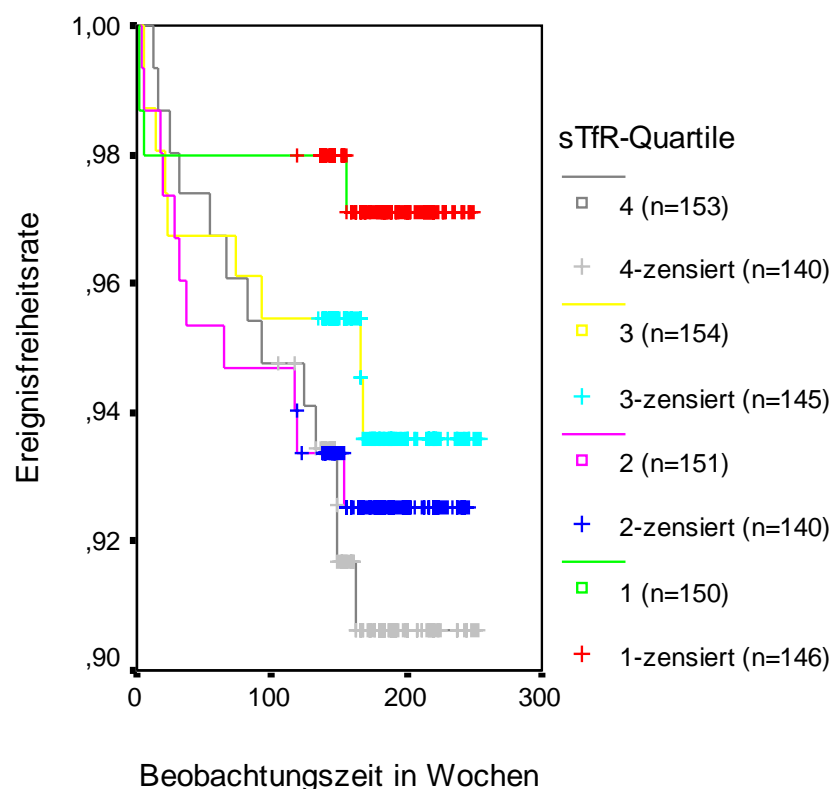


Diagramm 14: Kaplan – Meier – Kurven bezüglich der sTfR – Quartile (Patienten ohne ACS)

Nach Einteilung der Patienten in vier Gruppen gemäß der sTfR – Quartile und graphischer Darstellung von Kaplan – Meier – Kurven (s. Diagramm 14) sieht man zwar unterschiedliche Ereignisfreiheitsraten zwischen den Gruppen, ein Einfluss der Gesamt – sTfR auf das ereignisfreie Überleben wird jedoch nicht gezeigt ($p = 0,205$).

5.2.2.2 Cox – Regressionen unter Berücksichtigung verschiedener Einflussfaktoren

5.2.2.2.1 Cox – Regressionen für logarithmierten sTfR

Tabelle 30: Cox – Regression für sTfR_In und Modell 1 (n = 608)

	p-Wert	Hazard Ratio	95% KI
Alter	0,455	1,0	1,0 – 1,0
Geschlecht („Männlich“ zu „Weiblich“)	0,516	0,8	0,4 – 1,6
sTfR_In	0,048	2,7	1,0 – 7,2

Tabelle 31: Cox – Regression für sTfR_In und Modell 2 (n = 608)

	p-Wert	Hazard Ratio	95% KI
Alter	0,304	1,0	0,9 – 1,0
Geschlecht („Männlich“ zu „Weiblich“)	0,444	0,7	0,3 – 1,6
BMI	0,271	0,9	0,9 – 1,0
Hypertonie	0,092		
Keine*		1,0	
Unbehandelt	0,081	0,3	0,1 – 1,2
Medikamentös behandelt	0,080	0,5	0,3 – 1,1
Diabetes	0,037		
Kein*		1,0	
Diätetisch behandelt	0,971	<0,0005	<0,0005 – 6,9+274
Medikamentös behandelt	0,619	0,6	0,1 – 4,5
Insulinpflichtig	0,005	3,2	1,4 – 7,2
Rauchen	0,172		
Nichtraucher*		1,0	
Ex – Raucher	0,061	2,2	1,0 – 5,0
Aktive Raucher	0,314	1,7	0,6 – 5,0
HDL	0,207	1,0	1,0 – 1,0
Familienanamnese („Positiv“ zu „Negativ“)	0,491	0,8	0,4 – 1,6
sTfR_In	0,042	3,0	1,0 – 8,5

* = Referenzkategorie

Tabelle 32: Cox – Regression für sTfR_In und Modell 3 (n = 608)

	p-Wert	Hazard Ratio	95% KI
Alter	0,327	1,0	0,9 – 1,0
Geschlecht („Männlich“ zu „Weiblich“)	0,502	0,8	0,4 – 1,6
BMI	0,259	0,9	0,9 – 1,0
Hypertonie	0,089		
Keine*		1,0	
Unbehandelt	0,064	0,2	0,1 – 1,1
Medikamentös behandelt	0,100	0,5	0,3 – 1,1
Diabetes	0,055		
Kein*		1,0	
Diätetisch behandelt	0,971	<0,0005	<0,0005 – 1,5+269
Medikamentös behandelt	0,655	0,6	0,1 – 4,8
Insulinpflichtig	0,008	3,1	1,3 – 7,1
Rauchen	0,139		
Nichtraucher*		1,0	
Ex – Raucher	0,047	2,3	1,0 – 5,3
Aktive Raucher	0,272	1,8	0,6 – 5,3
HDL	0,147	1,0	1,0 – 1,0
Familienanamnese („Positiv“ zu „Negativ“)	0,490	0,8	0,4 – 1,6
Anzahl erkrankter Gefäße	0,955		
1*			
2	0,761	0,9	0,4 – 2,0
3	0,862	0,9	0,4 – 2,1
Lipidsenker – Einnahme („Medikation“ zu „Keine“)	0,412	0,7	0,4 – 1,5
Betablocker – Einnahme („Medikation“ zu „Keine“)	0,262	1,5	0,7 – 3,2
sTfR_In	0,039	3,1	1,1 – 9,0

* = Referenzkategorie

Tabelle 33: Cox – Regression für sTfR_In und Modell 4 (n = 483)

	p-Wert	Hazard Ratio	95% KI
Alter	0,169	1,0	0,9 – 1,0
Geschlecht („Männlich“ zu „Weiblich“)	0,690	1,2	0,5 – 3,1
BMI	0,978	1,0	0,9 – 1,1
Hypertonie	0,169		
Keine*		1,0	
Unbehandelt	0,143	0,3	0,1 – 1,5
Medikamentös behandelt	0,119	0,5	0,2 – 1,2
Diabetes	0,795		
Kein*		1,0	
Diätetisch behandelt	0,980	<0,0005	<0,0005 – +∞
Medikamentös behandelt	0,831	0,8	0,1 – 6,3
Insulinpflichtig	0,334	1,7	0,6 – 5,2
Rauchen	0,210		
Nichtraucher*		1,0	
Ex – Raucher	0,116	2,1	0,8 – 5,2
Aktive Raucher	0,836	1,1	0,3 – 4,0
HDL	0,080	1,0	1,0 – 1,0
Familienanamnese („Positiv“ zu „Negativ“)	0,775	0,9	0,4 – 2,0
Anzahl erkrankter Gefäße	0,673		
1*		1,0	
2	0,432	0,7	0,3 – 1,7
3	0,452	0,7	0,3 – 1,8
Lipidsenker – Einnahme („Medikation“ zu „Keine“)	0,173	0,6	0,2 – 1,3
Betablocker – Einnahme („Medikation“ zu „Keine“)	0,182	1,8	0,8 – 4,1
EF	0,030	1,0	1,0 – 1,0
sTfR_In	0,149	2,5	0,7 – 9,0

* = Referenzkategorie

Zusammenfassung der Analyse des Hazard – Ratios im Vergleich der verschiedenen Modelle bezüglich des von sTfR_In

Tabelle 34: Hazard – Ratio von sTfR_In im Vergleich verschiedener Modelle (Patienten ohne ACS)

	p-Wert	Hazard Ratio	95% KI
sTfR_In (n = 608)	0,049	2,7	1,0 – 7,2
sTfR_In + Modell 1 (n = 608)	0,048	2,7	1,0 – 7,2
sTfR_In + Modell 2 (n = 608)	0,042	3,0	1,0 – 8,5
sTfR_In + Modell 3 (n = 608)	0,039	3,1	1,1 – 9,0
sTfR_In + Modell 4 (n = 483)	0,149	2,5	0,7 – 9,0

Die Ergebnisse der Cox – Regressionsmodelle zeigen, dass das Risiko ein Ereignis zu erleiden mit steigendem sTfR steigt. Der Einfluss aber von sTfR auf das ereignisfreie Überleben ist generell statistisch unauffällig. Trotzdem ist bemerkenswert, dass je mehr Einflussfaktoren bis auf die Ejektionsfraktion berücksichtigt werden, desto stärker wird dieser Einfluss.

Nach Adjustierung auf Ejektionsfraktion (Modell 4) hat sTfR gar keine Aussagekraft mehr. Stattdessen hat nur die linksventrikuläre Ejektionsfraktion einen Einfluss ($p = 0,030$), wobei das Risiko mit steigenden Werten abnimmt (s. Tabelle 33 mit aufgerundeten Werten).

Bei der Cox – Regression mit Modell 2 hat Diabetes bei einem p – Wert von 0,037 einen stärkeren Einfluss auf das ereignisfreie Überleben als sTfR, wobei die insulinpflichtigen Diabetiker ein höheres Risiko als die nicht – Diabetiker haben (s. Tabelle 31).

Alle anderen Einflussgrößen zeigen keinen Einfluss auf das ereignisfreie Überleben.

5.2.2.2 Cox – Regressionen für sTfR – Quartile

Zusammenfassung der Analyse des Hazard – Ratios im Vergleich der verschiedenen Modelle bezüglich der Quartile (Q) von sTfR

Tabelle 35: Hazard – Ratio von sTfR - Quartile im Vergleich verschiedener Modelle (Patienten ohne ACS)

	sTfR	sTfR – Q1*	sTfR – Q2	sTfR – Q3	sTfR – Q4
sTfR (n = 608) p-Wert Hazard Ratio (95% KI)	0,205	1,0	0,083 2,8 (0,9 – 8,6)	0,193 2,2 (0,7 – 7,1)	0,038 3,3 (1,1 – 10,1)
sTfR + Modell 1 (n = 608) p-Wert Hazard Ratio (95% KI)	0,192	1,0	0,081 2,8 (0,9 – 8,7)	0,194 2,2 (0,7 – 7,2)	0,035 3,4 (1,1 – 10,5)
sTfR + Modell 2 (n = 608) p-Wert Hazard Ratio (95% KI)	0,195	1,0	0,056 3,1 (1,0 – 9,7)	0,137 2,5 (0,8 – 8,2)	0,038 3,4 (1,1 – 10,7)
sTfR + Modell 3 (n = 608) p-Wert Hazard Ratio (95% KI)	0,170	1,0	0,052 3,2 (1,0 – 10,0)	0,116 2,6 (0,8 – 8,7)	0,030 3,6 (1,1 – 11,6)
sTfR + Modell 4 (n = 483) p-Wert Hazard Ratio (95% KI)	0,398	1,0	0,106 2,7 (0,8 – 8,8)	0,295 2,0 (0,6 – 6,9)	0,130 2,6 (0,8 – 9,2)

* = Referenzkategorie

Obwohl die Patienten mit sTfR – Werten, die im 4. Quartil liegen, im Vergleich zu solchen mit Werten im 1. Quartil ein etwa 3,5 – faches Hazard – Ratio haben, wird ein Einfluss von sTfR auf das ereignisfreie Überleben insgesamt und bei allen Cox – Regressionen (unabhängig vom Modell) nicht gezeigt (s. p – Werte für gesamten sTfR).

Bei der Cox – Regression mit Modell 2 hat Diabetes bei einem p – Wert von 0,035 den stärksten Einfluss auf das ereignisfreie Überleben, wobei die insulinpflichtigen Diabetiker ein höheres Risiko als die nicht – Diabetiker haben.

Nach Adjustierung auf Ejektionsfraktion (Modell 4) stellt diese mit einem p – Wert von 0,047 den aussagekräftigsten Parameter dar. Eine über 40% gemessene Ejektionsfraktion zeigt ein vermindertes Risiko.

Alle anderen Einflussgrößen zeigen keinen Einfluss auf das ereignisfreie Überleben.

5.2.2.2.3 Cox – Regressionen für standardisierten sTfR

Zusammenfassung der Analyse des Hazard – Ratios im Vergleich der verschiedenen Modelle bezüglich des von sTfR_SD

Tabelle 36: Hazard – Ratio von sTfR_sd im Vergleich verschiedener Modelle (Patienten ohne ACS)

		p-Wert	Hazard Ratio	95% KI
sTfR_sd	(n = 608)	0,005	1,3	1,1 – 1,5
sTfR_sd + Modell 1	(n = 608)	0,007	1,3	1,1 – 1,5
sTfR_sd + Modell 2	(n = 608)	0,006	1,3	1,1 – 1,6
sTfR_sd + Modell 3	(n = 608)	0,007	1,3	1,1 – 1,6
sTfR_sd + Modell 4	(n = 483)	0,019	1,3	1,0 – 1,7

Festzustellen ist, dass sTfR in diesem Fall bei jeder Cox – Regression (unabhängig vom Modell) und im Vergleich zu allen anderen Einflussgrößen immer den statistisch auffälligsten Einfluss auf das ereignisfreie Überleben hat. Das Risiko für das Eintreten eines Ereignisses steigt mit steigendem sTfR. Die auf bestimmte Faktoren

adjustierten Modelle bis auf Modell 4 zeigen in diesem Zusammenhang nur eine leichte Veränderung. Nach Adjustierung auf Ejektionsfraktion (Modell 4) wird der Einfluss von sTfR etwas weniger statistisch auffällig, wobei er auch in dieser Cox – Regression den aussagekräftigsten Parameter darstellt.

5.2.2.2.4 Vergleich von sTfR mit anderen Blutmarkern

Nach univariater Untersuchung der Parameter adjustiert auf Alter und Geschlecht (s. Tabelle 37) scheint nur sTfR mit einem p – Wert von 0,007 einen Einfluss auf das ereignisfreie Überleben zu haben, wobei sich das Risiko für ein Ereignis mit steigenden Werten erhöht.

Alle anderen Blutmarker haben keine Aussagekraft.

Tabelle 37: sTfR im Vergleich mit anderen Blutmarkern nach Adjustierung auf Alter und Geschlecht **univariat** (Patienten ohne ACS)

	p-Wert	Hazard Ratio	95% KI
sTfR_sd (n = 608)	0,007	1,3	1,1 – 1,5
Eisen_sd (n = 563)	0,802	1,0	0,7 – 1,5
Ferritin_sd (n = 608)	0,220	1,2	0,9 – 1,6
CRP_sd (n = 606)	0,116	1,2	1,0 – 1,4
Fibrinogen_sd (n = 435)	0,095	1,3	1,0 – 1,7

Tabelle 38: sTfR im Vergleich mit anderen Blutmarkern nach Adjustierung auf Alter und Geschlecht **multivariat** (Patienten ohne ACS / n = 421)

	p-Wert	Hazard Ratio	95% KI
sTfR_sd	0,007	1,3	1,1 – 0,7
Eisen_sd	0,670	1,1	0,7 -1,7
Ferritin_sd	0,303	1,2	0,9 – 1,7
CRP_sd	0,966	1,0	0,7 – 1,4
Fibrinogen_sd	0,361	1,3	0,8 – 2,2

Nimmt man alle Parameter gleichzeitig mit Alter und Geschlecht in einem Modell auf, so zeigt sich wieder, dass nur sTfR als unabhängiger prädiktiver Parameter zu einem zukünftigen kardiovaskulären Tod oder Myokardinfarkt in Beziehung steht (Tabelle 38). Die Ergebnisse sind aber hier aufgrund der Korrelation der Einflussfaktoren kritisch zu bewerten.

5.2.3 Einfluss von sTfR auf das kurzzeitige Ereigniseintreten

Tabelle 39: Einfluss von sTfR auf das kurzzeitige Ereigniseintreten (Patienten ohne ACS)

	Patienten ohne Ereignis	Patienten mit Ereignis	p-Wert
erste 4 Wochen Anzahl der Patienten [n (%)] sTfR [Median (Q1 / Q3 in mg/l)]	605 (99,5%) 3,1 (2,6 / 3,7)	3 (0,5%) 1. Patient: 1,8 2. Patient: 2,2 3. Patient: 2,7	0,033
erste 26 Wochen Anzahl der Patienten [n (%)] sTfR [Median (Q1 / Q3 in mg/l)]	593 (97,5%) 3,1 (2,6 / 3,7)	15 (2,5%) 3,1 (2,7 / 3,5)	0,764

Unter 608 Patienten mit stabiler Angina pectoris hatten nur 3 (0,5%) ein Ereignis während der ersten 4 Wochen nach der ersten klinischen Untersuchung und gerade 15 (2,5%) während der ersten 26 Wochen. Bei ereignisfreien Patienten innerhalb der ersten 4 Wochen sind die sTfR – Werte höher als bei den Patienten, die ein Ereignis erlitten haben ($p = 0,033$). Innerhalb der ersten 26 Wochen gibt es keinen Unterschied in den sTfR – Werten zwischen Patienten mit und ohne Ereignis ($p = 0,764$).

5.2.3.1 Logistische Regressionen für sTfR In unter Berücksichtigung verschiedener Einflussfaktoren

Tabelle 40: Odds – Ratio von sTfR_In in den ersten **4 Wochen** im Vergleich verschiedener Modelle (Patienten ohne ACS)

	p-Wert	Odds Ratio	95% KI
sTfR_In (n = 608)	0,031	0,0	<0,0005 – 0,6
sTfR_In + Modell 1 (n = 608)	0,019	0,0	<0,0005 – 0,3
sTfR_In + Modell 2 (n = 608)	0,046	<0,0005	<0,0005 – 0,9
sTfR_In + Modell 3 (n = 608)	0,362	<0,0005	<0,0005 – 1530841,9
sTfR_In + Modell 4 (n = 483)	0,961	<0,0005	<0,0005 - +∞

Tabelle 41: Odds – Ratio von sTfR_In in den ersten **26 Wochen** im Vergleich verschiedener Modelle (Patienten ohne ACS)

	p-Wert	Odds Ratio	95% KI
sTfR_In (n = 608)	0,695	0,7	0,1 – 4,3
sTfR_In + Modell 1 (n = 608)	0,562	0,6	0,1 – 3,8
sTfR_In + Modell 2 (n = 608)	0,652	0,6	0,1 – 4,6
sTfR_In + Modell 3 (n = 608)	0,682	0,7	0,1 – 4,7
sTfR_In + Modell 4 (n = 483)	0,503	0,4	0,0 – 4,7

Auch für die Patienten mit stabiler Angina Pectoris, so wie bei dem gesamten Patientenkollektiv, zeigen die logistischen Regressionen für die ersten 4 bzw. 26 Wochen, sowohl bei univariater Untersuchung als auch nach Adjustierung auf zusätzliche Einflussfaktoren, im Allgemeinen keinen Zusammenhang zwischen sTfR und dem kurzzeitigen Ereigniseintreten, wobei aufgrund der geringen Anzahl an Ereignissen die Anpassung der Modelle eingeschränkt zu beurteilen ist und die Ergebnisse generell nicht besonders stabil sind (s. Tabellen 40 u. 41).

5.2.3.2 Vergleich von sTfR mit anderen Blutparametern

Nach univariater Untersuchung von sTfR und anderer Parameter (Eisen, Ferritin, CRP und Fibrinogen) adjustiert auf Alter und Geschlecht in den ersten 4 Wochen (s. Tabelle 42) scheint nur sTfR einen Einfluss ($p = 0,036$) auf das kurzzeitige Ereigniseintreten zu haben, wobei sich das Risiko mit steigenden Werten reduziert. Innerhalb der ersten 26 Wochen (s. Tabelle 43) hat Ferritin mit einem p – Wert von 0,009 den stärksten Einfluss und danach folgt CRP ($p = 0,021$). Bei beiden erhöht sich das Risiko für ein Ereignis mit steigenden Werten.

Eisen und Fibrinogen haben keine Aussagekraft.

Tabelle 42: sTfR im Vergleich mit anderen Blutmarkern in den ersten **4 Wochen** nach Adjustierung auf Alter und Geschlecht **univariat** (Patienten ohne ACS)

	p-Wert	Odds Ratio	95% KI
sTfR_sd (n = 608)	0,036	0,0	0,0 – 0,8
Eisen_sd (n = 563)	0,111	2,4	0,8 – 7,0
Ferritin_sd (n = 608)	0,167	1,9	0,8 – 4,8
CRP_sd (n = 606)	0,121	1,4	0,9 – 2,1
Fibrinogen_sd (n = 435)	0,055	2,1	1,0 – 4,6

Tabelle 43: sTfR im Vergleich mit anderen Blutmarkern in den ersten **26 Wochen** nach Adjustierung auf Alter und Geschlecht **univariat** (Patienten ohne ACS)

	p-Wert	Odds Ratio	95% KI
sTfR_sd (n = 608)	0,641	0,9	0,5 – 1,6
Eisen_sd (n = 563)	0,639	1,1	0,7 – 2,0
Ferritin_sd (n = 608)	0,009	1,7	1,1 – 2,6
CRP_sd (n = 606)	0,021	1,3	1,0 – 1,7
Fibrinogen_sd (n = 435)	0,056	1,5	1,0 – 2,2

Nimmt man alle Parameter gleichzeitig mit Alter und Geschlecht in einem Modell auf, so zeigt kein Blutmarker einen Zusammenhang mit dem kurzzeitigen Ereigniseintreten (Tabellen 44 u. 45).

Tabelle 44: sTfR im Vergleich mit anderen Blutmarkern in den ersten **4 Wochen** nach Adjustierung auf Alter und Geschlecht **multivariat** (Patienten ohne ACS / n = 421)

	p-Wert	Odds Ratio	95% KI
sTfR_sd	0,973	<0,0005	<0,0005 - +∞
Eisen_sd	0,990	<0,0005	<0,0005 - +∞
Ferritin_sd	0,994	<0,0005	<0,0005 - +∞
CRP_sd	0,996	819,480	<0,0005 - +∞
Fibrinogen_sd	0,996	581291,0	<0,0005 - +∞

Tabelle 45: sTfR im Vergleich mit anderen Blutmarkern in den ersten **26 Wochen** nach Adjustierung auf Alter und Geschlecht **multivariat** (Patienten ohne ACS / n = 421)

	p-Wert	Odds Ratio	95% KI
sTfR_sd	0,708	0,9	0,4 – 1,9
Eisen_sd	0,827	1,1	0,5 – 2,2
Ferritin_sd	0,136	1,4	0,9 – 2,4
CRP_sd	0,352	1,3	0,8 – 2,1
Fibrinogen_sd	0,777	1,1	0,5 – 2,4

Generell sind aber auch hier die Ergebnisse aufgrund der geringen Anzahl an Ereignissen und der Korrelation der Einflussfaktoren bei der multivariaten Untersuchung nicht besonders stabil und somit sehr kritisch zu bewerten.

5.3 Patienten mit akutem Koronarsyndrom

Im folgenden Abschnitt wurden nur Patienten mit kardial bedingter instabiler Angina pectoris oder mit einem akuten Myokardinfarkt untersucht und wieder die gleichen Berechnungen wie für das gesamte Patientenkollektiv durchgeführt. Es ist zu erwähnen, dass 8 von den 309 Patienten mit einem akuten Koronarsyndrom während der Beobachtungszeit nicht mehr erreichbar waren.

In Tabelle 46 sind die Werte der Baseline – Parameter aller Patienten mit akutem Koronarsyndrom insgesamt und aufgeteilt nach Patienten mit und ohne Ereignis aufgelistet.

Festzustellen ist, dass die Patienten, die ein Ereignis erlitten haben, im Vergleich zu ereignisfreien Patienten einen erhöhten sTfR – Wert aufwiesen. Nicht nur sTfR, sondern auch die gemessene Konzentration von CRP und Fibrinogen war deutlich erhöht bei Patienten, die ein Ereignis hatten.

In Diagrammen 15 und 16 wird die Verteilung der sTfR – Konzentration bei allen Patienten mit akutem Koronarsyndrom insgesamt (Diagramm 15) und aufgeteilt in Patienten mit und ohne Ereignis (Diagramm 16) dargestellt.

Tabelle 46: Baseline Charakteristika für Patienten mit akutem Koronarsyndrom

	Patienten ohne Ereignis (n = 268)	Patienten mit Ereignis (n = 33)	Gesamt (n = 309)
Alter [Median (Q1 / Q3) in Jahre]	62,0 (53,0 / 68,0)	67,0 (58,5 / 72,5)	63,0 (53,0 / 69,0)
Geschlecht [n (%)]			
Weiblich	56 (20,9%)	5 (15,2%)	64 (20,7%)
Männlich	212 (79,1%)	28 (84,8%)	245 (79,3%)
BMI [Median (Q1 / Q3) in kg/m ²]	27,0 (24,9 / 29,4)	26,9 (23,9 / 28,7)	27,0 (24,9 / 29,4)
Hypertonie [n (%)]			
Keine	85 (31,7%)	7 (21,2%)	94 (30,4%)
Unbehandelt	36 (13,4%)	3 (9,1%)	40 (12,9%)
Medikamentös behandelt	147 (54,9%)	23 (69,7%)	175 (56,6%)
Diabetes [n (%)]			
Kein	219 (81,7%)	22 (66,7%)	246 (79,6%)
Diätetisch behandelt	15 (5,6%)	0 (0,0%)	15 (4,9%)
Medikamentös behandelt	19 (7,1%)	2 (6,1%)	22 (7,1%)
Insulinpflichtig	15 (5,6%)	9 (27,3%)	26 (8,4%)
Rauchen [n (%)]			
Nichtraucher	96 (35,8%)	9 (27,3%)	108 (35,0%)
Ex – Raucher	118 (44,0%)	17 (51,5%)	138 (44,7%)
Aktive Raucher	54 (20,1%)	7 (21,2%)	63 (20,4%)
HDL [Median (Q1 / Q3) in mg/dl]	47,5 (40,0 / 57,0)	46,0 (37,0 / 53,0)	47,0 (40,0 / 56,0)
Familienanamnese [n (%)]			
Negativ	181 (67,5%)	23 (69,7%)	210 (68,0%)
Positiv	87 (32,5%)	10 (30,3%)	99 (32,0%)
Anzahl erkrankter Gefäße [n (%)]			
1	68 (25,4%)	4 (12,1%)	77 (24,9%)
2	90 (33,6%)	7 (21,2%)	98 (31,7%)
3	110 (41,0%)	22 (66,7%)	134 (43,4%)
Lipidsenker – Einnahme [n (%)]			
Keine	164 (61,2%)	20 (60,6%)	188 (60,8%)
Medikation	104 (38,8%)	13 (39,4%)	121 (39,2%)

Betablocker – Einnahme [n (%)]			
Keine	95 (35,4%)	18 (54,5%)	115 (37,2%)
Medikation	173 (64,6%)	15 (45,5%)	194 (62,8%)
Klinische Diagnose [n (%)]			
UAP	158 (59,0%)	19 (57,6%)	180 (58,3%)
AMI	110 (41,0%)	14 (42,4%)	129 (41,7%)
UAP (Braunwald – Kategorien) [n (%)]			
Keine	110 (41,0%)	14 (42,4%)	129 (41,7%)
I B	65 (24,3%)	10 (30,3%)	76 (24,6%)
II B	52 (19,4%)	3 (9,1%)	57 (18,4%)
III B	41 (15,3%)	6 (18,2%)	47 (15,2%)
EF [Median (Q1 / Q3) in %], n = 207	62,0 (51,3 / 71,0)	49,0 (34,8 / 62,3)	60,0 (50,0 / 70,0)
LDL [Median (Q1 / Q3) in mg/dl]	135,5 (110,0 / 162,0)	128,0 (111,0 / 154,5)	134,0 (110,0 / 160,5)
Eisen [Median (Q1 / Q3) in µg/dl], n = 278	81,0 (55,0 / 108,0)	61,0 (43,5 / 95,5)	78,0 (52,0 / 104,3)
Ferritin [Median (Q1 / Q3) in µg/l]	236,4 (136,9 / 387,1)	194,7 (77,2 / 399,2)	233,7 (128,5 / 386,0)
CRP [Median (Q1 / Q3) in mg/l], n = 305	5,1 (2,0 / 14,1)	10,6 (3,7 / 15,7)	5,6 (2,2 / 14,9)
Fibrinogen [Median (Q1 / Q3) in mg/dl], n = 266	325,0 (276,0 / 420,0)	377,0 (330,8 / 461,3)	338,5 (278,8 / 423,0)
sTfR [Median (Q1 / Q3) in mg/l]	3,2 (2,7 / 3,8)	3,6 (3,0 / 4,9)	3,2 (2,7 / 3,8)
sTfR_In [Median (Q1 / Q3) in mg/l]	1,2 (1,0 / 1,3)	1,3 (1,1 / 1,6)	1,2 (1,0 / 1,3)

Bei stetigen Variablen wurde der Medianwert sowie 1. und 3. Quartil angegeben. Bei kategorialen Variablen wurde für jede Kategorie die absolute und relative Häufigkeit [n (%)] der Patienten in dieser Kategorie berechnet [relativ bezogen auf die Anzahl der Patienten in jeder aufgeteilten Gruppe (ohne Ereignis / mit Ereignis / gesamt)]. Neben den Variablen, die nicht bei allen 309 Patienten bestimmt wurden (fehlende Werte), wird mit „n“ die gesamte Anzahl der für diese Variable eingeschlossenen Patienten angegeben.

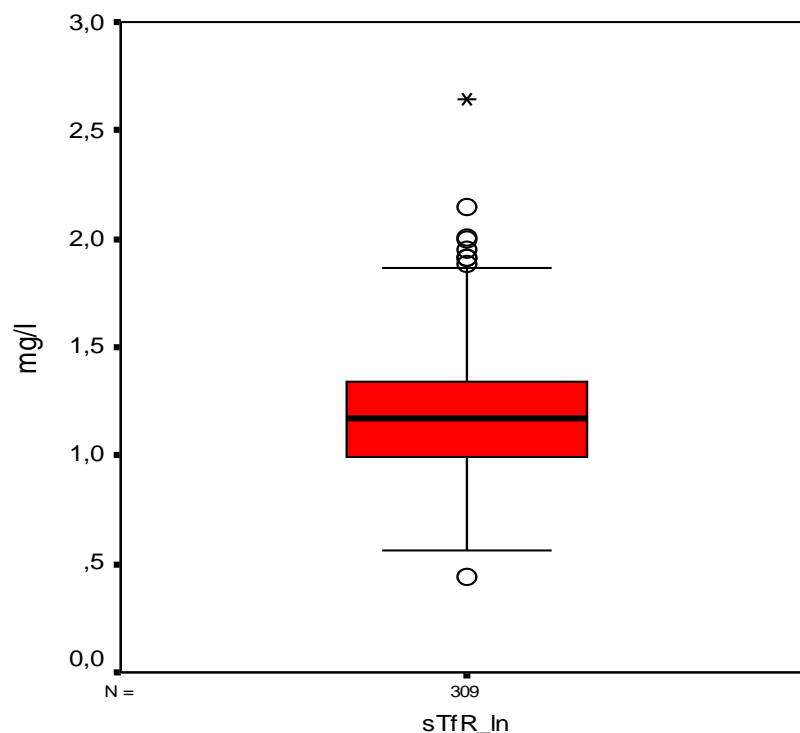


Diagramm 15: Verteilung der sTfR_In – Konzentration bei Patienten mit ACS

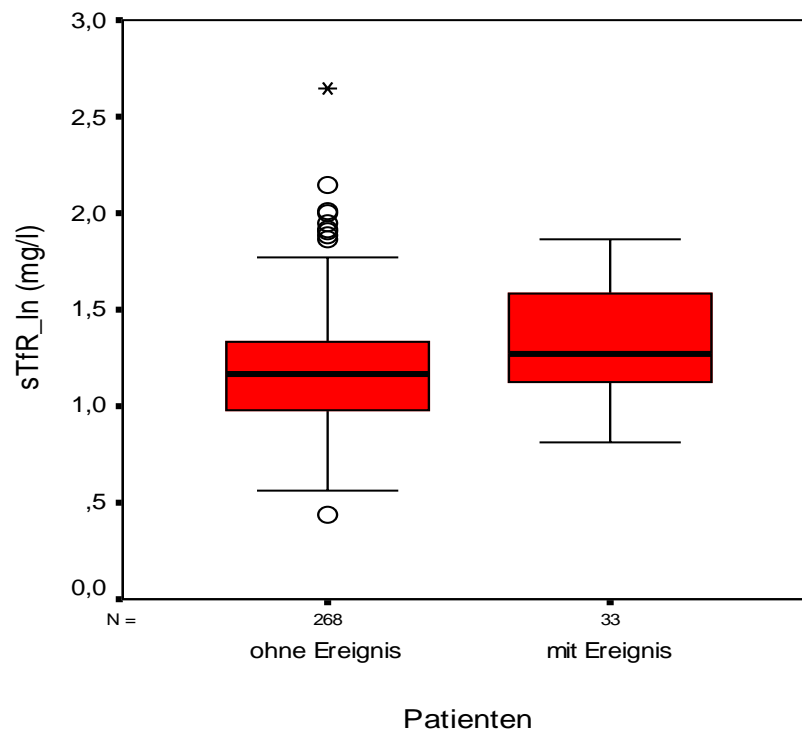


Diagramm 16: Verteilung der sTfR_In – Konzentration bei Patienten mit und ohne Ereignis (Patienten mit ACS)

5.3.1 Zusammenhang von sTfR mit verschiedenen Einflussgrößen

A. Zusammenhang von sTfR mit stetigen Variablen (Tabelle 47).

Tabelle 47: Korrelationskoeffizienten nach Spearman (Patienten mit ACS)

	Korrelationskoeffizient
	sTfR
Alter	0,220
BMI	0,040
HDL	-0,204
EF	-0,118
LDL	-0,124
Eisen	-0,206
Ferritin	-0,078
CRP	0,205
Fibrinogen	0,183

So wie bei dem gesamten Patientenkollektiv und bei Patienten nur mit stabiler Angina pectoris zeigen auch die Ergebnisse für Patienten mit akutem Koronarsyndrom für das Alter, CRP, Fibrinogen und den BMI eine schwache positive- und für das HDL, LDL, Eisen, Ferritin und die EF eine schwache negative – Korrelation mit dem sTfR. Am stärksten ist die Korrelation von sTfR mit dem Alter und am schwächsten mit dem BMI und Ferritin.

B. Zusammenhang von sTfR mit kategorialen Variablen (s. Tabelle 48).

Besonders interessant war es wieder, den Zusammenhang von sTfR mit der klinischen Diagnose und der UAP zu untersuchen. Die Ergebnisse zeigen, dass es zwischen Patienten mit instabiler Angina pectoris und Patienten mit akutem Myokardinfarkt keinen Unterschied in den sTfR – Werten gibt ($p = 0,680$), was man auch in Diagramm 17 erkennen kann. Zwischen sTfR und den verschiedenen Braunwald – Kategorien der instabiler Angina pectoris gibt es zwar einen Zusammenhang, der aber statistisch unauffällig ist ($p = 0,046$) und zwar haben Patienten, die zur IB – Kategorie der UAP gehören, die höchsten sTfR – Werte, wobei diejenigen der IIB – Kategorie die kleinsten Werte haben (s. Diagramm 18).

Auch für Patienten mit akutem Koronarsyndrom hat das Rauchen einen statistisch auffälligen Einfluss auf die sTfR – Werte ($p < 0,0005$). Die Nichtraucher haben höhere Werte als die Ex – Raucher und letztere wiederum höhere als die aktiven Raucher.

Insbesondere fällt auf, dass es hier, im Vergleich zu den Ergebnissen bei dem gesamten Patientenkollektiv und bei Patienten nur mit SAP, doch einen Zusammenhang zwischen sTfR und Familienanamnese gibt ($p = 0,030$). Die Patienten mit akutem Koronarsyndrom und positiver Familienanamnese haben kleinere sTfR – Werte als solche ohne Familienanamnese.

Zwischen der sTfR – Konzentration und dem Geschlecht ($p = 0,340$), Diabetes ($p = 0,077$), der Hypertonie ($p = 0,971$), Anzahl der erkrankten Gefäße ($p = 0,149$), Lipidsenker- ($p = 0,667$) und Betablocker – Einnahme ($p = 0,451$) konnte kein Zusammenhang nachgewiesen werden.

Generell gibt es bei diesen Auswertungen eine Tendenz zu größeren p-Werten im Vergleich zu den Ergebnissen bei dem gesamten Patientenkollektiv und bei Patienten nur mit SAP. Das hängt teilweise mit der geringen Anzahl der Patienten mit akutem Koronarsyndrom zusammen. Deshalb muss man die Ergebnisse kritisch beurteilen und vorsichtig interpretieren.

Tabelle 48: Zusammenhang von sTfR mit kategorialen Variablen (Patienten mit ACS)

	Median (Q1 / Q3) sTfR	p-Wert (2-seitig) sTfR
Geschlecht		0,340
Weiblich	3,4 (2,6 / 4,2)	
Männlich	3,2 (2,7 / 3,8)	
Hypertonie		0,971
Keine	3,2 (2,7 / 4,0)	
Unbehandelt	3,3 (2,6 / 3,8)	
Medikamentös behandelt	3,3 (2,7 / 3,8)	
Diabetes		0,077
Kein	3,2 (2,7 / 3,7)	
Diätetisch behandelt	3,5 (2,9 / 3,9)	
Medikamentös behandelt	3,6 (2,7 / 4,0)	
Insulinpflichtig	3,5 (2,9 / 4,9)	
Rauchen		<0,0005
Nichtraucher	3,5 (2,8 / 4,2)	
Ex – Raucher	3,3 (2,8 / 3,7)	
Aktive Raucher	2,8 (2,4 / 3,4)	
Familienanamnese		0,030
Negativ	3,4 (2,8 / 3,9)	
Positiv	3,1 (2,6 / 3,6)	
Anzahl erkrankter Gefäße		0,149
1	2,9 (2,6 / 3,7)	
2	3,3 (2,9 / 3,8)	
3	3,4 (2,6 / 4,0)	
Lipidsenker – Einnahme		0,667
Keine	3,3 (2,7 / 3,9)	
Medikation	3,2 (2,7 / 3,7)	
Betablocker – Einnahme		0,451
Keine	3,3 (2,7 / 4,0)	
Medikation	3,2 (2,7 / 3,8)	
Klinische Diagnose		0,680
UAP	3,2 (2,7 / 3,9)	
AMI	3,3 (2,6 / 3,8)	
UAP (Braunwald – Kategorien)		0,046
Keine	3,3 (2,6 / 3,8)	
I B	3,4 (2,8 / 4,2)	
II B	3,0 (2,5 / 3,5)	
III B	3,2 (2,8 / 4,4)	

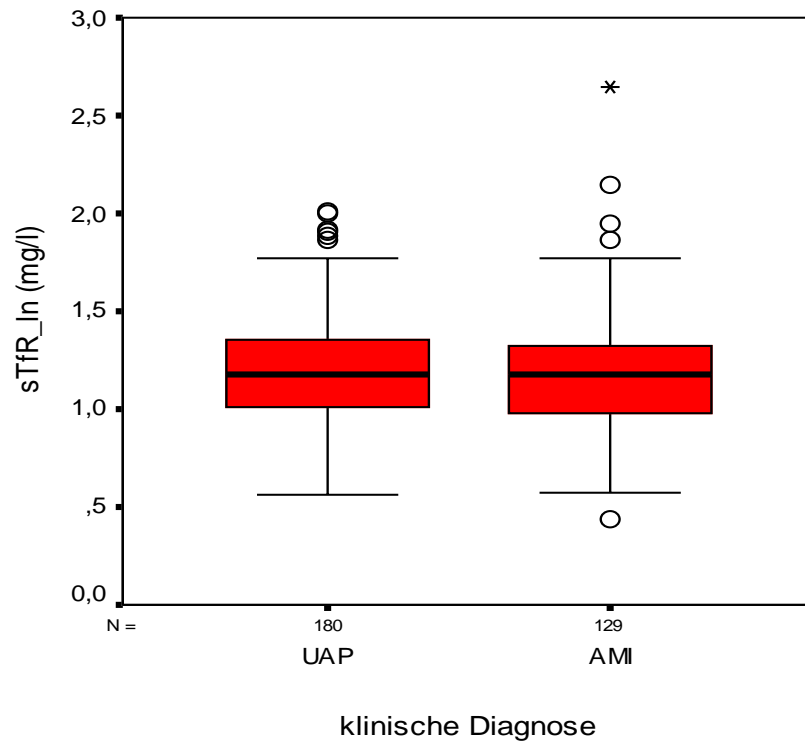


Diagramm 17: Verteilung der sTfR_In – Konzentration bei Patienten mit verschiedenen klinischen Diagnosen (Patienten mit ACS)

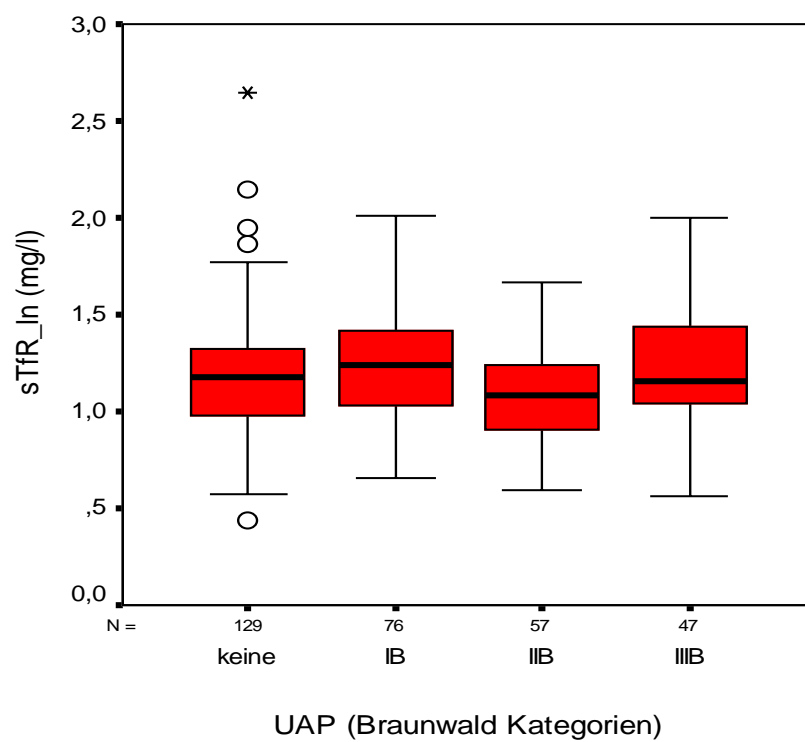


Diagramm 18: Verteilung der sTfR_In – Konzentration bei Patienten mit kardial bedingter UAP (Patienten mit ACS)

5.3.2 Einfluss von sTfR auf das ereignisfreie Überleben

5.3.2.1 Analysen der ereignisfreien Überlebenszeit bezüglich des kardiovaskulären Todes oder des Myokardinfarktes

Untersucht man den Einfluss von sTfR (in logarithmierter Form) auf das ereignisfreie Überleben bei Patienten mit instabiler Angina pectoris oder akutem Myokardinfarkt mittels univariater Cox – Regression ergibt sich ein statistisch auffälliger sTfR – Einfluss auf das Risiko, ein Ereignis zu bekommen (HR: 3,7 mit 95% KI: 1,4 – 9,6 und $p = 0,007$).

Nach Einteilung der Patienten in vier Gruppen gemäß der sTfR – Quartile und graphischer Darstellung von Kaplan – Meier – Kurven (s. Diagramm 19) sieht man zwar unterschiedliche Ereignisfreiheitsraten zwischen den Gruppen, ein Einfluss der Gesamt – sTfR auf das ereignisfreie Überleben wird jedoch nicht gezeigt ($p = 0,074$).

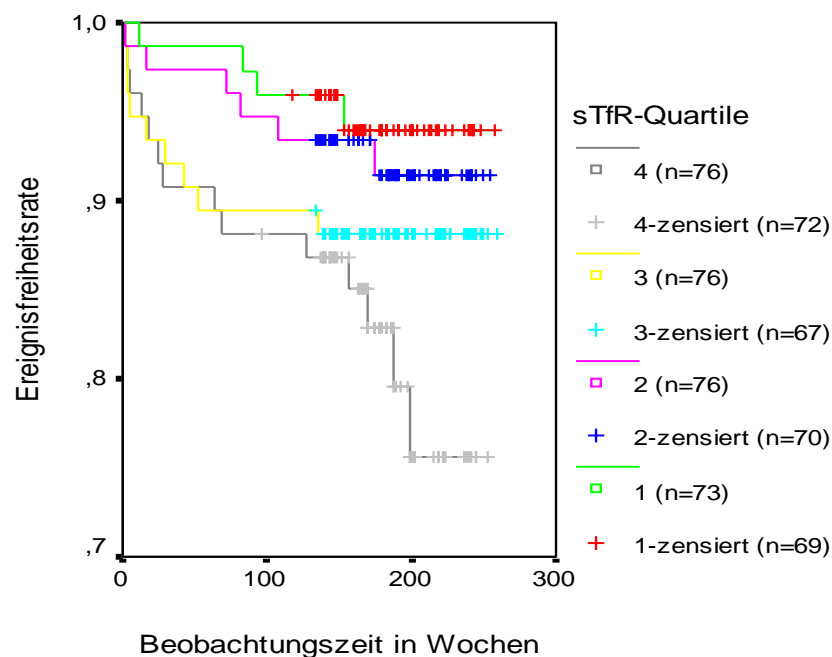


Diagramm 19: Kaplan – Meier – Kurven bezüglich der sTfR – Quartile (Patienten mit ACS)

5.3.2.2 Cox – Regressionen unter Berücksichtigung verschiedener Einflussfaktoren

5.3.2.2.1 Cox – Regressionen für logarithmierten sTfR

Tabelle 49: Cox – Regression für sTfR_In und Modell 1 (n = 301)

	p-Wert	Hazard Ratio	95% KI
Alter	0,044	1,0	1,0 – 1,1
Geschlecht („Männlich“ zu „Weiblich“)	0,240	1,8	0,7 – 4,7
sTfR_In	0,023	3,1	1,2 – 8,3

Tabelle 50: Cox – Regression für sTfR_In und Modell 2 (n = 301)

	p-Wert	Hazard Ratio	95% KI
Alter	0,043	1,0	1,0 – 1,1
Geschlecht („Männlich“ zu „Weiblich“)	0,311	1,7	0,6 – 4,9
BMI	0,082	0,9	0,8 – 1,0
Hypertonie	0,077		
Keine*		1,0	
Unbehandelt	0,904	1,1	0,3 – 4,3
Medikamentös behandelt	0,409	1,5	0,6 – 3,7
Diabetes	0,030		
Kein*		1,0	
Diätetisch behandelt	0,974	<0,0005	<0,0005 – +∞
Medikamentös behandelt	0,620	0,7	0,2 – 3,1
Insulinpflichtig	0,005	3,5	1,5 – 8,4
Rauchen	0,443		
Nichtraucher*		1,0	
Ex – Raucher	0,546	1,3	0,5 – 3,1
Aktive Raucher	0,203	2,0	0,7 – 5,9
HDL	0,290	1,0	0,9 – 1,0
Familienanamnese („Positiv“ zu „Negativ“)	0,990	1,0	0,5 – 2,2
sTfR_In	0,075	2,7	0,9 – 8,3

* = Referenzkategorie

Tabelle 51: Cox – Regression für sTfR_In und Modell 3 (n = 301)

	p-Wert	Hazard Ratio	95% KI
Alter	0,095	1,0	1,0 – 1,1
Geschlecht („Männlich“ zu „Weiblich“)	0,250	1,9	0,6 – 5,3
BMI	0,072	0,9	0,8 – 1,0
Hypertonie	0,468		
Keine*		1,0	
Unbehandelt	0,687	1,3	0,3 – 5,3
Medikamentös behandelt	0,221	1,9	0,7 – 5,0
Diabetes	0,036		
Kein*		1,0	
Diätetisch behandelt	0,976	<0,0005	<0,0005 – +∞
Medikamentös behandelt	0,854	0,9	0,2 – 4,0
Insulinpflichtig	0,005	3,9	1,5 – 10,0
Rauchen	0,528		
Nichtraucher*		1,0	
Ex - Raucher	0,398	1,5	0,6 – 3,6
Aktive Raucher	0,273	1,9	0,6 – 5,8
HDL	0,279	1,0	0,9 – 1,0
Familienanamnese („Positiv“ zu „Negativ“)	0,789	1,1	0,5 – 2,5
Anzahl erkrankter Gefäße	0,177		
1*		1,0	
2	0,611	1,4	0,4 – 4,9
3	0,104	2,5	0,8 – 7,5
Lipidsenker – Einnahme („Medikation“ zu „Keine“)	0,427	0,7	0,3 – 1,6
Betablocker – Einnahme („Medikation“ zu „Keine“)	0,027	0,4	0,2 – 0,9
Klinische Diagnose („AMI“ zu „UAP“)	0,412	1,4	0,6 – 3,1
sTfR_In	0,271	1,9	0,6 – 6,3

* = Referenzkategorie

Tabelle 52: Cox – Regression für sTfR_In und Modell 4 (n = 202)

	p-Wert	Hazard Ratio	95% KI
Alter	0,042	1,1	1,0 – 1,1
Geschlecht („Männlich“ zu „Weiblich“)	0,393	1,9	0,4 – 8,6
BMI	0,352	0,9	0,8 – 1,1
Hypertonie	0,321		
Keine*		1,0	
Unbehandelt	0,967	0,9	0,1 – 11,3
Medikamentös behandelt	0,200	2,9	0,6 – 14,3
Diabetes	0,072		
Kein*		1,0	
Diätetisch behandelt	0,982	<0,0005	<0,0005 – +∞
Medikamentös behandelt	0,953	1,0	0,2 – 4,8
Insulinpflichtig	0,009	4,6	1,4 – 14,3
Rauchen	0,531		
Nichtraucher*		1,0	
Ex - Raucher	0,266	1,9	0,6 – 6,3
Aktive Raucher	0,435	1,8	0,4 – 8,4
HDL	0,265	1,0	0,0 – 1,0
Familienanamnese („Positiv“ zu „Negativ“)	0,607	0,7	0,2 – 2,3
Anzahl erkrankter Gefäße	0,749		
1*		1,0	
2	0,924	1,1	0,2 – 4,7
3	0,540	1,5	0,4 – 5,5
Lipidsenker – Einnahme („Medikation“ zu „Keine“)	0,599	0,7	0,3 – 2,2
Betablocker – Einnahme („Medikation“ zu „Keine“)	0,034	0,3	0,1 – 0,9
Klinische Diagnose („AMI“ zu „UAP“)	0,411	1,6	0,5 – 5,3
EF	0,042	1,0	0,9 – 1,0
sTfR_In	0,608	0,6	0,1 – 3,7

* = Referenzkategorie

Zusammenfassung der Analyse des Hazard – Ratios im Vergleich der verschiedenen Modelle bezüglich des von sTfR_In

Tabelle 53: Hazard – Ratio von sTfR_In im Vergleich verschiedener Modelle (Patienten mit ACS)

	p-Wert	Hazard Ratio	95% KI
sTfR_In (n = 301)	0,007	3,7	1,4 – 9,6
sTfR_In + Modell 1 (n = 301)	0,023	3,1	1,2 – 8,3
sTfR_In + Modell 2 (n = 301)	0,075	2,7	0,9 – 8,3
sTfR_In + Modell 3 (n = 301)	0,271	1,9	0,6 – 6,3
sTfR_In + Modell 4 (n = 202)	0,608	0,6	0,1 – 3,7

Die Ergebnisse der Cox – Regressionsmodelle zeigen, dass sTfR nur bei der univariaten Untersuchung und nach Adjustierung auf Alter und Geschlecht (Modell 1) etwas schwächer, einen Einfluss auf das ereignisfreie Überleben hat. Das Risiko ein Ereignis zu erleiden steigt mit steigendem sTfR und zwar am höchsten bei der univariaten Cox – Regression (HR: 3,7 und $p = 0,007$).

Bei der Cox – Regression mit Modell 2 hat Diabetes bei einem p – Wert von 0,030 den stärksten Einfluss auf das ereignisfreie Überleben, wobei die insulinpflichtigen Diabetiker ($p = 0,005$) ein höheres Risiko als die nicht – Diabetiker haben (s. Tabelle 50).

Nach Adjustierung auf Betablocker (Modell 3 u. 4) stellen diese den aussagekräftigsten Parameter dar, wobei Patienten, die solche Medikamente einnehmen, ein kleineres Risiko als diejenigen ohne Medikation haben (s. Tabelle 51 u. 52).

Alle anderen Einflussgrößen zeigen keinen auffälligen Einfluss auf das ereignisfreie Überleben.

5.3.2.2.2 Cox – Regressionen für sTfR – Quartile

Zusammenfassung der Analyse des Hazard – Ratios im Vergleich der verschiedenen Modelle bezüglich der Quartile (Q) von sTfR

Tabelle 54: Hazard – Ratio von sTfR - Quartile im Vergleich verschiedener Modelle (Patienten mit ACS)

	sTfR	sTfR – Q1*	sTfR – Q2	sTfR – Q3	sTfR – Q4
sTfR (n = 301) p-Wert Hazard Ratio (95% KI)	0,074	1,0	0,590 1,4 (0,4 – 5,0)	0,188 2,0 (0,7 – 7,2)	0,025 3,6 (1,2 – 10,9)
sTfR + Modell 1 (n = 301) p-Wert Hazard Ratio (95% KI)	0,184	1,0	0,661 1,3 (0,4 – 4,7)	0,242 2,0 (0,6 – 6,6)	0,060 3,0 (1,0 – 9,2)
sTfR + Modell 2 (n = 301) p-Wert Hazard Ratio (95% KI)	0,324	1,0	0,615 1,4 (0,4 – 5,1)	0,261 2,0 (0,6 – 7,1)	0,095 2,7 (0,8 – 8,8)
sTfR + Modell 3 (n = 301) p-Wert Hazard Ratio (95% KI)	0,589	1,0	0,552 1,5 (0,4 – 5,5)	0,374 1,8 (0,5 – 6,4)	0,184 2,3 (0,7 – 7,5)
sTfR + Modell 4 (n = 202) p-Wert Hazard Ratio (95% KI)	0,668	1,0	0,430 1,9 (0,4 – 9,7)	0,533 1,6 (0,3 – 7,9)	0,905 0,9 (0,2 – 4,6)

* = Referenzkategorie

Obwohl die Patienten mit sTfR – Werten, die im 4. Quartil liegen, im Vergleich zu solchen mit Werten im 1. Quartil ein etwa 3,5 – faches Hazard – Ratio bei univariater Untersuchung haben, wird ein Einfluss von sTfR auf das ereignisfreie Überleben insgesamt und bei allen Cox – Regressionen (unabhängig vom Modell) nicht gezeigt (s. p – Werte für gesamten sTfR).

Bei den Cox – Regressionen mit Modell 2 und 3 hat Diabetes bei einem p – Wert von 0,024 den stärksten Einfluss auf das ereignisfreie Überleben, wobei die insulinpflichtigen Diabetiker ein höheres Risiko als die nicht – Diabetiker haben.

Nach Adjustierung auf Ejektionsfraktion (Modell 4) stellen die Betablocker mit einem p – Wert von 0,039 den aussagekräftigsten Parameter dar, wobei Patienten, die solche Medikamente einnehmen, ein kleineres Risiko als diejenigen ohne Medikation haben.

Alle anderen Einflussgrößen zeigen auch hier keinen auffälligen Einfluss auf das ereignisfreie Überleben.

5.3.2.2.3 Cox – Regressionen für standardisierten sTfR

Zusammenfassung der Analyse des Hazard – Ratios im Vergleich der verschiedenen Modelle bezüglich des von sTfR_SD

Tabelle 55: Hazard – Ratio von sTfR_sd im Vergleich verschiedener Modelle (Patienten mit ACS)

	p-Wert	Hazard Ratio	95% KI
sTfR_sd (n = 301)	0,025	1,3	1,0 – 1,6
sTfR_sd + Modell 1 (n = 301)	0,073	1,2	1,0 – 1,5
sTfR_sd + Modell 2 (n = 301)	0,168	1,2	0,9 – 1,6
sTfR_sd + Modell 3 (n = 301)	0,534	1,1	0,8 – 1,5
sTfR_sd + Modell 4 (n = 202)	0,369	0,8	0,4 – 1,3

Nur bei univariater Untersuchung hat sTfR einen Einfluss auf das ereignisfreie Überleben ($p = 0,025$). Bei gleichzeitiger Berücksichtigung weiterer Risikofaktoren hat sTfR gar keine Aussagekraft mehr.

Nach Adjustierung auf Alter und Geschlecht (Modell 1) hat nur das Alter mit einem p – Wert von 0,029 einen Einfluss, wobei sich das Risiko für ein Ereignis mit zunehmendem Alter erhöht.

Für Diabetes und Betablocker bleibt die Assoziation mit dem Auftreten eines Ereignisses, so wie bei den Cox – Regressionen mit sTfR_In, weiterhin bestehen.

5.3.2.2.4 Vergleich von sTfR mit anderen Blutmarkern

Nach univariater Untersuchung der Parameter adjustiert auf Alter und Geschlecht (s. Tabelle 56) scheint nur das Fibrinogen mit einem p – Wert von 0,012 einen Einfluss auf das ereignisfreie Überleben zu haben, wobei sich das Risiko für ein Ereignis mit steigenden Werten erhöht. Allerdings stehen hier für deutlich weniger Patienten Fibrinogen – Werte zur Verfügung, was das Ergebnis beeinflussen könnte.

Alle anderen Blutmarker haben keine Aussagekraft.

Tabelle 56: sTfR im Vergleich mit anderen Blutmarkern nach Adjustierung auf Alter und Geschlecht **univariat** (Patienten mit ACS)

		p-Wert	Hazard Ratio	95% KI
sTfR_sd	(n = 301)	0,073	1,2	1,0 – 1,5
Eisen_sd	(n = 270)	0,088	0,7	0,5 – 1,1
Ferritin_sd	(n = 301)	0,328	0,8	0,5 – 1,2
CRP_sd	(n = 297)	0,158	1,2	0,9 – 1,5
Fibrinogen_sd	(n = 259)	0,012	1,4	1,1 – 1,8

Nimmt man alle Parameter gleichzeitig mit Alter und Geschlecht in einem Modell auf, ergeben sich keine Werte, die für die Risikostratifizierung bezogen auf das ereignisfreie Überleben von Bedeutung sind, wobei die Ergebnisse aufgrund der Korrelation der Einflussfaktoren kritisch zu bewerten sind (Tabelle 57).

Tabelle 57: sTfR im Vergleich mit anderen Blutmarkern nach Adjustierung auf Alter und Geschlecht **multivariat** (Patienten mit ACS / n = 233)

	p-Wert	Hazard Ratio	95% KI
sTfR_sd	0,208	1,2	0,9 – 1,6
Eisen_sd	0,899	1,0	0,7 – 1,6
Ferritin_sd	0,241	0,8	0,5 – 1,2
CRP_sd	0,855	1,0	0,7 – 1,6
Fibrinogen_sd	0,051	1,6	1,0 – 2,5

5.3.3 Einfluss von sTfR auf das kurzzeitige Ereigniseintreten

Tabelle 58: Einfluss von sTfR auf das kurzzeitige Ereigniseintreten (Patienten mit ACS)

	Patienten ohne Ereignis	Patienten mit Ereignis	p-Wert
erste 4 Wochen			
Anzahl der Patienten [n (%)]	295 (98,0%)	6 (2,0%)	
sTfR [Median (Q1 / Q3 in mg/l)]	3,2 (2,7 / 3,8)	3,5 (3,3 / 5,0)	0,157
erste 26 Wochen			
Anzahl der Patienten [n (%)]	287 (95,3%)	14 (4,5%)	
sTfR [Median (Q1 / Q3 in mg/l)]	3,2 (2,7 / 3,8)	3,6 (3,3 / 4,8)	0,026

Unter 301 Patienten mit akutem Koronarsyndrom hatten nur 6 (2,0%) ein Ereignis während der ersten 4 Wochen nach der ersten klinischen Untersuchung und gerade 14 (4,5%) während der ersten 26 Wochen. In den ersten 4 Wochen ist kein Unterschied in den Stfr – Werten zwischen Patienten mit und ohne Ereignis nachweisbar ($p = 0,157$). Ereignisfreie Patienten innerhalb der ersten 26 Wochen haben niedrigere Werte ($p = 0,026$).

5.3.3.1 Logistische Regressionen für sTfR In unter Berücksichtigung verschiedener Einflussfaktoren

Tabelle 59: Odds – Ratio von sTfR_In in den ersten **4 Wochen** im Vergleich verschiedener Modelle (Patienten mit ACS)

	p-Wert	Odds Ratio	95% KI
sTfR_In (n = 301)	0,195	4,4	0,5 – 41,7
sTfR_In + Modell 1 (n = 301)	0,453	2,8	0,2 – 41,7
sTfR_In + Modell 2 (n = 301)	0,517	2,6	0,1 – 48,6
sTfR_In + Modell 3 (n = 301)	0,981	1,1E+1	<0,0005 - +∞
sTfR_In + Modell 4 (n = 202)	0,999	<0,0005	<0,0005 - +∞

Tabelle 60: Odds – Ratio von sTfR_In in den ersten **26 Wochen** im Vergleich verschiedener Modelle (Patienten mit ACS)

	p-Wert	Odds Ratio	95% KI
sTfR_In (n = 301)	0,061	4,4	0,9 – 20,9
sTfR_In + Modell 1 (n = 301)	0,223	2,9	0,5 – 16,1
sTfR_In + Modell 2 (n = 301)	0,369	2,6	0,3 – 19,9
sTfR_In + Modell 3 (n = 301)	0,645	1,7	0,2 – 18,7
sTfR_In + Modell 4 (n = 202)	0,107	<0,0005	<0,0005 – 15,3

Auch für Patienten mit akutem Koronarsyndrom, so wie bei dem gesamten Patientenkollektiv und bei Patienten nur mit stabiler Angina pectoris, zeigen die logistischen Regressionen für die ersten 4 bzw. 26 Wochen, sowohl bei univariater Untersuchung als auch nach Adjustierung auf zusätzliche Einflussfaktoren, keinen Zusammenhang zwischen sTfR und dem kurzzeitigen Ereigniseintreten, wobei aufgrund der geringen Anzahl an Ereignissen die Anpassung der Modelle eingeschränkt zu beurteilen ist und die Ergebnisse generell nicht besonders stabil sind (s. Tabellen 59 u. 60).

5.3.3.2 Vergleich von sTfR mit anderen Blutparametern

Nach univariater Untersuchung von sTfR und anderer Parameter (Eisen, Ferritin, CRP und Fibrinogen) adjustiert auf Alter und Geschlecht in den ersten 4 Wochen (s. Tabelle 61) scheint Fibrinogen den stärksten Einfluss (OR = 2,0 bei $p = 0,010$) auf das kurzzeitige Ereigniseintreten zu haben und danach folgt CRP (OR = 1,6 bei $p = 0,022$). Bei beiden erhöht sich das Risiko für ein Ereignis mit steigenden Werten. Innerhalb der ersten 26 Wochen (s. Tabelle 62) spielt nur das Fibrinogen eine Rolle für das ereignisfreie Überleben. Allerdings stehen für deutlich weniger Patienten Fibrinogen – Werte zur Verfügung, was das Ergebnis beeinflussen könnte.

sTfR, Eisen und Ferritin haben keine Aussagekraft.

Tabelle 61: sTfR im Vergleich mit anderen Blutmarkern in den ersten **4 Wochen** nach Adjustierung auf Alter und Geschlecht **univariat** (Patienten mit ACS)

		p-Wert	Odds Ratio	95% KI
sTfR_sd	(n = 301)	0,577	1,2	0,6 – 2,3
Eisen_sd	(n = 270)	0,051	0,2	0,0 – 1,0
Ferritin_sd	(n = 301)	0,310	1,4	0,7 – 2,6
CRP_sd	(n = 297)	0,022	1,6	1,1 – 2,3
Fibrinogen_sd	(n = 259)	0,010	2,0	1,2 – 3,3

Tabelle 62: sTfR im Vergleich mit anderen Blutmarkern in den ersten **26 Wochen** nach Adjustierung auf Alter und Geschlecht **univariat** (Patienten mit ACS)

		p-Wert	Odds Ratio	95% KI
sTfR_sd	(n = 301)	0,418	1,2	0,8 – 1,8
Eisen_sd	(n = 270)	0,095	0,5	0,2 – 1,2
Ferritin_sd	(n = 301)	0,724	1,1	0,7 – 1,7
CRP_sd	(n = 297)	0,063	1,4	1,0 – 1,9
Fibrinogen_sd	(n = 259)	0,010	1,7	1,1 – 2,6

Nimmt man alle Parameter gleichzeitig mit Alter und Geschlecht in einem Modell auf, so zeigt kein Blutmarker einen Zusammenhang mit dem kurzzeitigen Ereigniseintreten (Tabellen 63 u. 64).

Tabelle 63: sTfR im Vergleich mit anderen Blutmarkern in den ersten **4 Wochen** nach Adjustierung auf Alter und Geschlecht **multivariat** (Patienten mit ACS / n = 233)

	p-Wert	Odds Ratio	95% KI
sTfR_sd	0,870	1,1	0,3 – 4,3
Eisen_sd	0,472	0,4	0,0 – 4,2
Ferritin_sd	0,807	1,2	0,4 – 3,7
CRP_sd	0,756	0,9	0,3 – 2,3
Fibrinogen_sd	0,136	2,4	0,8 – 7,9

Tabelle 64: sTfR im Vergleich mit anderen Blutmarkern in den ersten **26 Wochen** nach Adjustierung auf Alter und Geschlecht **multivariat** (Patienten mit ACS / n = 233)

	p-Wert	Odds Ratio	95% KI
sTfR_sd	0,649	1,2	0,6 – 2,1
Eisen_sd	0,825	0,9	0,4 – 2,2
Ferritin_sd	0,810	0,9	0,5 – 1,8
CRP_sd	0,597	0,8	0,4 – 1,7
Fibrinogen_sd	0,050	2,3	1,0 – 5,3

Generell sind aber auch hier die Ergebnisse aufgrund der geringen Anzahl an Ereignissen und der Korrelation der Einflussfaktoren bei der multivariaten Untersuchung nicht besonders stabil und somit sehr kritisch zu bewerten.

6. Diskussion

In dieser prospektiven Studie wurde der Zusammenhang zwischen körperlichem Eisenstatus, bestimmt durch die sTfR – Konzentration, und KHK bei insgesamt 925 Patienten mit einer koronarangiographisch gesicherten KHK untersucht. Das gesamte Patientenkollektiv wurde zusätzlich in zwei Gruppen unterteilt. Die erste schloss Patienten ohne akutes Koronarsyndrom (Patienten mit stabiler Angina pectoris) und die zweite diejenigen mit einem akuten Koronarsyndrom (Patienten mit kardial bedingter instabiler Angina pectoris bzw. akutem Myokardinfarkt) ein. Das Vorhandensein oder das Fehlen eines Ereignisses wurde dokumentiert, wobei als Ereignis der kardiovaskuläre Tod oder der Myokardinfarkt angesehen wurden.

Festzustellen war, dass Patienten, die ein Ereignis erlitten hatten, im Vergleich zu ereignisfreien Patienten höhere sTfR – Werte aufwiesen. Trotzdem gab es nur ganz schwache Unterschiede in den sTfR – Werten zwischen Patienten mit unterschiedlicher klinischer Diagnose, sei es stabile Angina pectoris, instabile Angina pectoris oder akuter Myokardinfarkt, und das nur bei der Untersuchung des gesamten Patientenkollektivs. Jedoch ist interessant, dass bei Patienten mit bewiesener instabiler Angina pectoris ein deutlicher Zusammenhang mit der sTfR – Konzentration vorhanden war. Der sTfR – Wert war am höchsten bei Patienten der IB – Braunwald – Kategorie, gefolgt von Patienten der IIIB – Kategorie und zuletzt von denen der IIB – Kategorie. Diese Assoziation verlor aber bei Patienten mit akutem Koronarsyndrom ihre statistische Auffälligkeit, was aufgrund der geringen Anzahl der Patienten in dieser Subgruppe mit Vorsicht betrachtet werden soll.

Aus der Überlebenszeitanalyse (s. Kaplan – Meier – Kurve) für das gesamte Patientenkollektiv wird beobachtet, dass Patienten mit sTfR – Werten im 4. Quartil ein deutlich kürzeres ereignisfreies Überleben als diejenige mit Werten im 2. oder 3. Quartil haben und letztere wiederum ein noch kürzeres als solche mit Werten im 1. Quartil. Es besteht ein vierfach erhöhtes Risiko für Patienten mit sTfR – Werten im Bereich des 4. Quartils, im Vergleich zu denen im 1. Quartil, einen kardiovaskulären Tod oder einen Myokardinfarkt zu erleiden. Bei den Subgruppenanalysen wurde aber insgesamt kein Einfluss von sTfR auf das ereignisfreie Überleben gezeigt, trotz unterschiedlicher Ereignisfreiheitsraten zwischen Patienten mit sTfR – Werten in

verschieden Quartilen ($p > 0,05$). Auch das muss wegen der geringen Anzahl, insbesondere der Patienten mit akutem Koronarsyndrom, kritisch beurteilt werden.

Betrachtet man bei dem gesamten Patientenkollektiv den Einfluss von sTfR auf das ereignisfreie Überleben in mehreren Modellen nach Adjustierung auf verschiedene Einflussgrößen, so stellt man fest, dass sTfR teilweise einen aussagekräftigen Parameter darstellt, wobei das Vorhandensein eines insulinpflichtigen Diabetes als wichtiger Risikofaktor erscheint, der einen negativen Einfluss auf das ereignisfreie Überleben hat. Das Risiko, ein Ereignis zu erleiden, erhöht sich mit steigenden sTfR – Werten, wobei je mehr Risikofaktoren berücksichtigt werden, desto schwächer wird die Aussagekraft des sTfR. Nach Adjustierung auf Ejektionsfraktion verliert sTfR seinen Stellenwert. Eine über 40% gemessene Ejektionsfraktion zeigt einen positiven Einfluss auf das ereignisfreie Überleben; mit steigenden Werten verringert sich das Risiko und somit stellt die Ejektionsfraktion den wichtigsten Einflussfaktor auf das ereignisfreie Überleben dar. Dieses Ergebnis sollte kritisch betrachtet werden, da die Ejektionsfraktion nicht bei allen Patienten gemessen wurde. Für die unvollständige Datenbank liegen nachvollziehbare Gründe vor. Die Ejektionsfraktion stellt zwar ohnehin eine starke Einflussgröße dar, hinzu kommt aber, dass ihre Messung bei Patienten mit akuten Beschwerden nicht durchgeführt werden konnte, da die Menge des Kontrastmittels und der Druck, der für das Einspritzen benötigt wurde, für die Patienten in diesem Zustand hämodynamisch belastend waren.

Hinsichtlich der Patienten mit stabiler AP ist bemerkenswert, dass der standardisierte sTfR auch nach Adjustierung auf Ejektionsfraktion den aussagekräftigsten Parameter darstellt, wobei die Modelle nur eine leichte Veränderung bei Adjustierung auf mehr und mehr Risikofaktoren zeigten. Der logarithmierte sTfR hatte im Allgemeinen einen statistisch unauffälligen Einfluss auf das ereignisfreie Überleben, der kategorisierte sTfR gar keinen.

Bei Patienten mit akutem Koronarsyndrom konnte sich der sTfR fast gar nicht durchsetzen. Die logarithmierte Form verlor ihre Aussagekraft schon nach Adjustierung auf Alter, Geschlecht und die klassischen Risikofaktoren. In diesem Fall stellt sich der insulinpflichtige Diabetes als aussagekräftigster Parameter dar, der das Risiko erhöht. Es muss noch erwähnt werden, dass nach zusätzlicher Adjustierung auf Betablocker und Ejektionsfraktion letztere fast keine Aussagekraft hat, wobei die Betablocker – Einnahme einen positiven Einfluss auf das ereignisfreie Überleben

zeigt. Der standardisierte sTfR hatte nur bei der univariaten Cox – Regression einen Einfluss auf das ereignisfreie Überleben, der kategorisierte sTfR hingegen gar keinen.

Betrachtet man den Einfluss des sTfR auf das kurzzeitige Ereigniseintreten während der ersten 4 bzw. 26 Wochen nach der ersten klinischen Untersuchung, stellt man fest, dass bei dem gesamten Patientenkollektiv keine Unterschiede in den sTfR – Werten zwischen Patienten mit und ohne Ereignis nachweisbar sind. Während der ersten 4 Wochen hatten ereignisfreie Patienten mit stabiler AP höhere sTfR – Werte als diejenigen, die ein Ereignis erlitten hatten, wobei innerhalb der ersten 26 Wochen ereignisfreie Patienten mit einem akuten Koronarsyndrom niedrigere Werte hatten, ohne dass dies jedoch statistisch auffällig wurde ($p = 0,033$ und $p = 0,026$ entsprechend). Die hier mit den gleichen Modellen der Cox - Regressionen durchgeführten logistischen Regressionen zeigten keinen Zusammenhang zwischen sTfR und dem kurzzeitigen Ereigniseintreten, wobei aufgrund der geringen Anzahl an Ereignissen die Anpassung der Modelle eingeschränkt zu beurteilen ist und die Ergebnisse generell nicht besonders stabil sind.

Noch ein wichtiger Befund dieser Studie war, dass Patienten mit zwei oder drei erkrankten Koronargefäßen höhere sTfR – Werte als solche mit nur einem betroffenen Herzkranzgefäß aufwiesen. Das wurde sowohl für das gesamte Patientenkollektiv als auch für die Subgruppe der Patienten mit stabiler AP bestätigt und unterstützt das Ergebnis der Studie von Braun S *et al.* [23], die einen positiven Zusammenhang zwischen der sTfR – Konzentration und KHK – Ausdehnung bezogen auf die Anzahl der betroffenen Koronargefäße nachgewiesen hat.

Der Vergleich verschiedener Blutmarker (Eisen, Ferritin, CRP, Fibrinogen) mit sTfR, bezüglich deren prädiktiver Werte bei der Risikostratifizierung für zukünftige kardiovaskuläre Ereignisse, war eine weitere wichtige Fragestellung dieser Studie. Außerdem wurde noch untersucht, ob kombinierte Messungen von sTfR mit diesen klinischen Biomarkern zu einer verbesserten Risikoabschätzung führen können. Diese Blutmarker können zwar unabhängig voneinander prognostische Informationen liefern, über ihren kombinierten Nutzen ist jedoch bisher wenig berichtet worden. Eine Multimarker – Strategie könnte es ermöglichen, das Risiko,

ein neues kardiales Ereignis über eine kurze bzw. lange Zeit zu erleiden, besser einzuschätzen.

Dabei muss man sich gegen Folgendes vorbehalten. Die Werte der Serummarker wurden nur bei der Aufnahme gemessen. Weder ihre Veränderung im Zeitablauf noch deren potentiellen Veränderungen infolge einer medikamentösen Behandlung, die ihre Voraussagekraft verändern könnten, wurden beobachtet. Der sTfR – Spiegel ist von der Progression der atherosklerotischen Läsionen abhängig und kann sich bei einer Ausdehnung der KHK erhöhen, wobei die Einnahme von Aspirin oder Heparin nach der Koronarangiographie, was höhere Blutverluste verursachen kann, die Eisenspeicher und damit den Eisen- und Ferritin – Spiegel eventuell reduzieren kann [81].

Nach der Adjustierung der einzelnen Blutmarker auf Alter und Geschlecht bei dem gesamten Patientenkollektiv zeigt sTfR den statistisch auffälligsten Einfluss ($p < 0,0005$) auf das ereignisfreie Überleben, gefolgt von Fibrinogen und zuletzt CRP. Die Steigerung deren Werte erhöhen das Risiko für einen zukünftigen kardiovaskulären Tod bzw. Myokardinfarkt, beim Fibrinogen etwas mehr relativ zu seiner Streuung. Bei Patienten mit stabiler AP hat sich nur der sTfR als prädiktiver Marker durchgesetzt, bei Patienten mit einem akuten Koronarsyndrom hingegen nur das Fibrinogen.

Auf das kurzzeitige Ereigniseintreten scheint Fibrinogen der wichtigste Risikomarker zu sein, gefolgt von CRP, sowohl bei der gesamten Patientenpopulation als auch bei der Subgruppe der Patienten mit ACS. Bemerkenswert ist, dass bei Patienten mit stabiler AP Ferritin den stärksten Einfluss auf das ereignisfreie Überleben in den ersten 26 Wochen nach der ersten klinischen Untersuchung hat. Dieses Ergebnis stimmt der Studie von Salonen JT *et al.* [13] und der Rotterdam – Studie [59] zu, welche ebenfalls über eine Assoziation zwischen erhöhten Ferritin – Werten und erhöhtem AMI – Risiko berichteten.

CRP hat sich als Entzündungsmarker gezeigt, der ischämische Ereignisse [82] und eine schlechtere klinische Prognose bei Patienten mit instabiler Angina pectoris [83] vorhersagen kann. Dennoch bestätigen die Ergebnisse dieser Studie die Aussage von Danesh J *et al.* [10], dass hs – CRP nicht unbedingt der optimale Marker zur Vorhersage koronarer Ereignisse ist.

In dieser Studie wurde gezeigt, dass Eisen und Geschlecht bei Patienten mit KHK keine Rolle für das ereignisfreie Überleben spielen. Das steht im Gegensatz zu der Studie von Morrison HI *et al.* [14], die die erhöhten Eisenwerte im Serum als Risikofaktor für die ischämische Herzkrankheit, sowohl bei Männern als auch bei Frauen, bewertet haben, wobei die weiblichen Patienten ein höheres Risiko aufwiesen.

Die Hypothese, dass die gleichzeitige Berücksichtigung von sTfR, Eisen, Ferritin, CRP und Fibrinogen, multivariat gemessen, verglichen mit der alleinigen Berücksichtigung von sTfR, zu einer besseren Risikoeinschätzung bezüglich zukünftiger kardiovaskulärer Ereignisse führt, wird von den Ergebnissen dieser Studie nicht unterstützt. Für eine definitive Aussage muss diese Multimarker – Strategie weiter erforscht werden.

Zusätzlich zeigten die Ergebnisse dieser Studie für das Alter, CRP, Fibrinogen und den BMI eine zwar schwache, aber positive Korrelation mit dem sTfR. Für das HDL, LDL, Eisen, Ferritin und die Ejektionsfraktion war diese Korrelation negativ.

Außerdem wurde beobachtet, dass das Rauchen einen statistisch auffälligen Einfluss auf die sTfR – Werte hat. Die Nichtraucher hatten einen wesentlich höheren sTfR – Spiegel, was man physiologisch nicht erklären kann. Auch die weiblichen Patienten mit einem medianen Alter von 63 Jahren hatten höhere sTfR – Werte. Insbesondere fällt auf, dass die Familienanamnese nur bei der Subpopulation mit ACS einen Zusammenhang mit sTfR aufwies, wobei Patienten mit einer positiven Familienanamnese niedrigere Werte hatten.

Choi JW *et al.* berichteten alters- und geschlechtsabhängige Unterschiede bezüglich der sTfR – Konzentration [84]. Sie fanden heraus, dass sich sTfR in der Kindheit mit dem Alter reduziert, um im 17. Lebensjahr die Konzentration der Erwachsenen zu erreichen. Außerdem wurde bewiesen, dass in der frühen Kindheit ein erhöhter Eisenbedarf eher mit den männlichen Säuglingen assoziiert war.

Die höheren sTfR – Werte bei alten Frauen in dieser Studie könnte man durch die Aussagen von Böhmer F *et al.* erklären, die den sTfR- und Eisenstatus bei älteren Patienten untersuchten [85]. Als Folge der altersabhängigen Erythropoese in beiden Geschlechtern haben sie eine altersabhängige sTfR – Erhöhung nur bei alten Frauen

beobachtet, wobei Männer konstante sTfR – Werte zeigten. Dies deutet darauf hin, dass es bei älteren Menschen eine andere, geschlechtsspezifische Ätiologie des Eisenmangels gibt. Außerdem hatten 30% der männlichen und weiblichen Patienten gleichzeitig einen niedrigen Hämoglobin- und sTfR – Spiegel, was als „Adaptation“ oder „Toleranz“ des Eisenmangels erklärt wurde.

Um seine Theorie zu unterstützen, dass myokardiale Versagen bei Patienten mit Eisenlagerungsstörungen eintreten, hat Sullivan JL argumentiert, dass es mit dem Alter bei Männern und nach der Menopause bei Frauen zu einer Akkumulation des gespeicherten Eisens kommt [12]. Die Eisenspeicher steigen bei Männern nach der Jugend und bei Frauen erst nach dem 45. Lebensjahr an. Gleichzeitig gibt es bei jungen Männern einen Zusammenhang zwischen Risikosteigerung für KHK und Eisenbelastung. Der maximale geschlechtsabhängige Risikounterschied für eine Herzerkrankung wird also ca. im 45. Lebensjahr erreicht.

Es wurde bewiesen, dass sTfR unter gesunden Menschen eine schwache tagesabhängige biologische und analytische Variabilität aufweist [86] und eigentlich keine geschlechtsbezogene Unterschiede zeigt [22]. Ebenso wichtig ist, dass der sTfR – Spiegel nicht von Akute – Phase – Reaktionen beeinflusst wird und der Marker mit der größten Spezifität und Sensitivität bei der Bestimmung des Eisenmangels ist. Das bedeutet, dass die sTfR – Cut – off – Werte auf alle Patienten übertragbar sind, denn sie sind geschlechtsunabhängig und weisen keine Schwankungen bei infektiösen Erkrankungen auf.

Zusammenfassend wurde der sTfR in dieser prospektiven Kohortenstudie bei Patienten mit koronarangiographisch gesicherter KHK als prädiktiver Faktor zur Risikostratifizierung für zukünftige kardiovaskuläre Todesfälle oder Myokardinfarkte, sowohl bei dem Patientenkollektiv in seiner Gesamtheit als auch getrennt bei Patienten mit stabiler AP, herangezogen. Bei mehr als einem atherosklerotisch betroffenen Herzkranzgefäß erhöhte sich die sTfR – Konzentration und dementsprechend war der sTfR – Wert stark mit der KHK – Ausdehnung assoziiert. Bei Patienten mit SAP konnte sich der standardisierte sTfR sogar nach Adjustierung auf linksventrikuläre Ejektionsfraktion als aussagekräftigster Parameter durchsetzen. Diese Assoziation ging aber bei Patienten mit akutem Koronarsyndrom verloren, was

mit Vorsicht betrachtet werden soll, wegen der geringen Anzahl der Patienten in dieser Subgruppe.

Ein einzelner definitiver Test zur Diagnose einer Herzinsuffizienz existiert bislang nicht. Die Therapie der Koronarinsuffizienz muss individuell titriert werden, wobei wir uns an Studien orientieren, die einen Vorteil für die Studienpopulation gezeigt haben, jedoch ohne sicher zu wissen, ob sich beim individuellen Patienten die Prognose verbessert. Biomarker, welche sowohl die Diagnose sichern, als auch die Therapie leiten und eine Aussage über die Prognose erlauben, würden analog zur Blutdruck- oder Lipidmessung klare Leitlinien setzen. Zu allen Biomarkern gehört ein klinischer Kontext. Werden sie hingegen außerhalb dieses definierten Kontexts bestimmt, entstehen im schlimmsten Fall für den Patienten verpasste Diagnosen oder auch schädliche Interventionen. Daher ist es für jeden Arzt wichtig, der Patienten mit Herzkrankheiten behandelt, die Einsatzmöglichkeiten dieser Biomarker genauestens zu kennen. Fast noch wichtiger ist aber, deren Grenzen zu erfassen und zu wissen, wie diese Resultate in das Gesamtbild aus Anamnese und Klinik zu integrieren sind.

Wenn die von Sullivan JL [12] gestellte Hypothese stimmt, dass sich das KHK – Risiko mit steigendem körperlichem Eisenspeicher erhöht, sollte es eigentlich ein umgekehrt proportionales Verhältnis zwischen sTfR und KHK – Risiko geben, denn es entsteht eine negative sTfR – Eisenspeicher Korrelation. Trotzdem wurde in dieser Studie ein positives sTfR – KHK – Risiko – Verhältnis nachgewiesen. Weitere Forschungen sind notwendig, um den Mechanismus der sTfR – Erhöhung bei der KHK - Ausdehnung abzuklären und die Relevanz dieses Parameters des Eisenstatus bei der Pathogenese der Koronaratherosklerose und ihrer klinischen Erscheinungsformen abzusichern.

7. Zusammenfassung

Die Existenz einer starken Assoziation zwischen dem Eisenstatus und der koronaren Herzkrankheit ist noch unsicher. Viele epidemiologische Studien, die den Zusammenhang von verschiedenen Parametern des Eisenstoffwechsels, hinsichtlich deren diagnostischen und prädiktiven Wertes für das KHK – Risiko, untersuchten, führen zu keinem einheitlichen Ergebnis.

In dieser prospektiven Kohortenstudie bei Patienten mit koronarangiographisch bewiesener KHK ist der sTfR, ein Marker mit der größten Sensitivität und Spezifität bei der Erkennung des frühen Eisenmangels, als prädiktiver Faktor zur Risikostratifizierung für zukünftige kardiovaskuläre Todesfälle oder Myokardinfarkte aufgefallen, sowohl bei dem Patientenkollektiv in seiner Gesamtheit (mit und ohne ACS) als auch getrennt nur bei der Subgruppe der Patienten mit stabiler AP. Auch nach Adjustierung auf weitere Risikofaktoren (u.a. Alter, Geschlecht, klassische Risikofaktoren) hat sTfR einen aussagekräftigen Parameter dargestellt. Insbesondere bei Patienten mit SAP zeigte sich sTfR als unabhängiger Risikoprädiktor, sogar bei regelrechter linksventrikulärer Ejektionsfraktion.

Gegenüber der im Allgemeinen negativen Ergebnisse dieser Studie bei Patienten mit akutem Koronarsyndrom (UAP oder Myokardinfarkt) muss man sich aufgrund der geringen Anzahl der Fälle in dieser Subgruppe vorbehalten.

Patienten, die ein Ereignis erlitten hatten, wiesen generell höhere sTfR – Werte auf als die ereignisfreien. Trotz der schwachen bis abwesenden Unterschiede in den sTfR – Werten zwischen Patienten mit verschiedenen klinischen Diagnosen war ein statistisch auffälliger Zusammenhang von sTfR mit den Braunwald – Kategorien der UAP feststellbar. Der sTfR – Wert war am höchsten bei Patienten der IB – Braunwald – Kategorie, gefolgt von Patienten der IIIB – Kategorie und zuletzt von denen der IIB – Kategorie.

Ebenso auffällig war, dass die Patienten der Gesamtgruppe mit sTfR – Werten im 4. Quartil ein deutlich kürzeres ereignisfreies Überleben als diejenige mit Werten im 2. oder 3. Quartil hatten. Letztere hatten wiederum ein noch kürzeres ereignisfreies Überleben als solche mit Werten im 1. Quartil.

Auf das kurzzeitige Ereigniseintreten wurde kein Einfluss von sTfR beobachtet. Dieses Ergebnis muss man dennoch wegen der geringen Anzahl an Ereignissen vorsichtig einschätzen.

Noch ein wichtiger Befund der Studie, welcher mit dem derzeitigen Wissenstand übereinstimmt, war, dass sich bei mehr als einem atherosklerotisch betroffenen Herzkranzgefäß die sTfR – Konzentration erhöhte und dementsprechend war die KHK – Ausdehnung stark mit dem sTfR – Wert assoziiert.

Nach dem Vergleich anderer Blutmarker (Eisen, Ferritin, CRP, Fibrinogen) mit sTfR, bezüglich deren prädiktiven Werte bei der Risikostratifizierung für zukünftige kardiovaskuläre Ereignisse, zeigte sTfR den statistisch auffälligsten Einfluss, sowohl bei der Gesamtgruppe als auch getrennt bei Patienten ohne akutem Koronarsyndrom.

Zuletzt wurden statistisch auffällig höhere sTfR – Werte bei den Nichtrauchern und bei weiblichen Patienten mit einem medianen Alter von 63 Jahren beobachtet.

Das Spektrum von Behandlungsmöglichkeiten und Interventionen nimmt in der Kardiologie fortlaufend zu. Damit verbunden ist der Anspruch, dem jeweiligen Patienten die beste Behandlungsstrategie zuzuführen. Historisch gesehen hatten Biomarker die Aufgabe, retrospektiv die Diagnose eines Myokardinfarktes zu sichern. Mit neuen sensitiveren und spezifischeren Markern, deren Einsatz in der ambulanten Praxis von großer Bedeutung ist, hat sich der Fokus zur Frühdiagnose des Myokardschadens und damit zur Risikostratifizierung und Auswahl der Therapie verschoben.

Abschließend ist der sTfR ein noch zu forschender Risikomarker, welcher zu einer frühzeitigen und kosteneffizienten Diagnosefindung bei Patienten mit kardialem ischämischen Geschehen eventuell beitragen könnte. Zukünftige Forschungen sollten sich verstärkt mit den kausalen Mechanismen der vermehrten sTfR – Entstehung bei der KHK – Ausdehnung befassen und weitere Studien sind unbedingt notwendig, um die klinische Relevanz dieses Markers des Eisenstatus bei der Pathogenese der Koronaratherosklerose zu bestätigen.

8. Literaturverzeichnis

1. Parsi RA, Parsi E. Kardiologie Angiologie: Koronare Herzkrankheit. 1. Auf. München-Jena: Urban & Fischer; 2001: 361-483.
2. Hartmann F, Stierle U. Klinikleitfaden Kardiologie: Koronare Herzkrankheit. 4. Auf. München-Jena: Urban & Fischer; 2008: 135-252.
3. Stierle U, Hartmann F. Klinikleitfaden Kardiologie: Die Bedeutung kardiovaskulärer Risikofaktoren. 4. Auf. München-Jena: Urban & Fischer; 2008: 1-14.
4. Ernst E. Fibrinogen as a cardiovascular risk factor – interrelationship with infections and inflammation. *European Heart Journal*. 1993; 14 Suppl K: 82-87.
5. Biasucci LM, Vitelli A, Liuzzo G, Altamura S, Caligiuri G, Monaco C, Rebuffi AG, Ciliberto G, Maseri A. Elevated levels of interleukin-6 in unstable angina. *Circulation*. 1996; 94 (5): 874-877.
6. Blankenberg S, Tiret L, Bickel C, Peetz D, Cambien F, Meyer J, Rupprecht HJ. Interleukin-18 is a strong predictor of cardiovascular death in stable and unstable angina. *Circulation*. 2002 July; 106: 24-30.
7. Danesh J, Collins R, Appleby P, Peto R. Association of fibrinogen, C-reactive protein, albumin, or leukocyte count with coronary heart disease: meta-analyses of prospective studies. *JAMA*. 1998 May; 279 (18): 1477-1482.
8. Ernst E, Hammerschmidt DE, Bagge U, Matrai A, Dormandy JA. Leukocytes and the risk of ischemic diseases. *JAMA*. 1987; 257: 2318-2324.
9. Ridker PM, Haughey P. Prospective studies of C-reactive protein as a risk factor for cardiovascular disease. *Journal of Investigative Medicine*. 1998; 46: 391-395.
10. Danesh J, Wheeler JG, Hirschfield GM, Eda S, Eiriksdottir G, Rumley A, Lowe GDO, Pepys MB, Gudnason V. C-reactive protein and other circulating markers of inflammation in the prediction of coronary heart disease. *N Engl J Med*. 2004 April; 350 (14): 1387-1397.
11. Rupprecht HJ, Blankenberg S, Bickel C, Rippin G, Hafner G, Prellwitz W, Schlumberger W, Meyer J. Impact of viral and bacterial infectious burden on long-term prognosis in patients with coronary artery disease. *Circulation*. 2001 July; 104: 25-31.

12. Sullivan JL. Iron and the sex difference in heart disease risk. *Lancet*. 1981; 1: 1293-1294.
13. Salonen JT, Nyyssönen K, Korpela H, Tuomilehto J, Seppänen R, Salonen R. High stored iron levels are associated with excess risk of myocardial infarction in eastern Finnish men. *Circulation*. 1992 September; 86 (3): 803-811.
14. Morrison HI, Semenciw RM, Mao Y, Wigle DT. Serum iron and risk of fatal acute myocardial infarction. *Epidemiology*. 1994 March; 5 (2): 243-246.
15. Magnusson MK, Sigfusson N, Sigvaldason H, Johannesson GM, Magnusson S, Thorgeirsson G. Low iron-binding capacity as a risk factor for myocardial infarction. *Circulation*. 1994 January; 89 (1): 102-108.
16. Tuomainen TP, Punnonen K, Nyyssönen K, Salonen JT. Association between body iron stores and the risk of acute myocardial infarction in men. *Circulation*. 1998 April; 97: 1461-1466.
17. Liao Y, Cooper RS, McGee DL. Iron status and coronary heart disease: negative findings from the NHANES I epidemiologic follow-up study. *Am J Epidemiol*. 1994; 139 (7): 704-712.
18. Van Asperen IA, Feskens EJM, Bowles CH, Kromhout D. Body iron stores and mortality due to cancer and ischaemic heart disease: a 17-year follow-up study of elderly men and women. *International Journal of Epidemiology*. 1995; 24 (4): 665-670.
19. Ascherio A, Willett WC, Rimm EB, Giovannucci EL, Stampfer MJ. Dietary iron intake and risk of coronary disease among men. *Circulation*. 1994 March; 89 (3): 969-974.
20. Sempos CT, Looker AC, Gillum RF, Makuc DM. Body iron stores and the risk of coronary heart disease. *N Engl J Med*. 1994 April; 330 (16): 1119-1124.
21. Mänttari M, Manninen V, Huttunen JK, Palosuo T, Ehnholm C, Heinonen OP, Frick MH. Serum ferritin and ceruloplasmin as coronary risk factors. *European Heart Journal*. 1994; 15: 1599-1603.
22. Skikne BS, Flowers CH, Cook JD. Serum transferrin receptor: a quantitative measure of tissue iron deficiency. *Blood*. 1990 May; 75 (9): 1870-1876.
23. Braun S, Ndrepepa G, von Beckerath N, Vogt W, Schömig A, Kastrati A. Value of serum ferritin and soluble transferrin receptor for the prediction of coronary artery disease and its clinical presentations. *Atherosclerosis*. 2004; 174: 105-110.

24. Shih YJ, Baynes RD, Hudson BG, Flowers CH, Skikne BS, Cook JD. Serum transferrin receptor is a truncated form of tissue receptor. *The Journal of Biological Chemistry*. 1990 Nov; 265 (31): 19077-19081.
25. Kohgo Y, Nishisato T, Kondo H, Tsushima N, Niitsu Y, Urushizaki I. Circulating transferrin receptor in human serum. *Br J Haematol*. 1986 Oct; 64 (2): 277-281.
26. Transferrin-Rezeptor. [zitiert am 03.03.2009]. URL: <http://flexikon.doccheck.com/Transferrin-Rezeptor>
27. Enns CA, Sussman HH. Physical characterization of the transferrin receptor in human placenta. *The Journal of Biological Chemistry*. 1981 Oct; 256 (19): 9820-9823.
28. Enns CA, Sussman HH. Similarities between the transferrin receptor proteins on human reticulocytes and human placenta. *The Journal of Biological Chemistry*. 1981 December; 256 (24): 12620-12623.
29. Quantikine™ IVD™ humaner löslicher Transferrin-Rezeptor-ELISA : R&D Systems Inc. Katalognummer DTFR1. [zitiert am 06.05.2006]. URL: <http://www.labor.ch/news/transferrin.htm>
30. Löslicher Transferrin-Rezeptor. [zitiert am 03.03.2009]. URL: http://flexikon.doccheck.com/L%C3%B6slicher_Transferrin-Rezeptor
31. Punnonen K, Irjala K, Rajamäki A. Serum transferrin receptor and its ratio to serum ferritin in the diagnosis of iron deficiency. *Blood*. 1997 February; 89 (3): 1052-1057.
32. Cermak J, Brabec V. Transferrin receptor – ferritin index: a useful parameter in differential diagnosis of iron deficiency and hyperplastic erythropoiesis. *European Journal of Haematology*. 1998; 61: 210-212.
33. Kühnel W. Löslicher Transferrin Rezeptor (sTfR). [zitiert am 03.03.2009]. URL: http://www.dpc-akademie.de/reviews_sTfR.htm
34. Skikne BS. Serum transferrin receptor. *Am J Hematol*. 2008; 83: 872-875.
35. Hübl W. Löslicher (=soluble) Transferrin-rezeptor (sTfR). Letzte Änderung 30-10-2005 [zitiert am 03.03.2009]. URL: http://www.med4you.at/laborbefunde/lbef_stfr.htm
36. Löslicher Transferrinrezeptor (sTfR): akut-Phase-unabhängiger Parameter des Eisenstoffwechsels. Juli 2007 [zitiert am 03.03.2009]. URL: http://www.labor-cottbus.de/uploads/media/Loeslicher_Transferrinrezeptor_sTfR.pdf

37. Cook JD, Skikne BS, Baynes RD. Serum transferrin receptor. *Annu Rev Med.* 1993; 44: 63-74.
38. Eisenstoffwechsel. [zitiert am 06.05.2006]. URL: <http://www.medizinfo.de/haematologie/anatomie/eisenstoffwechsel.shtml>
39. Hübl W. Eisenstoffwechsel. Letzte Änderung 14-01-2002 [zitiert am 03.03.2009]. URL: http://www.med4you.at/physiologie/physio_eisenstw.htm
40. Stevenson LW, Perloff JK. The limited reliability of physical signs for estimating hemodynamics in chronic heart failure. *JAMA.* 1989; 261: 884-888.
41. Devereux RB, Liebson PR, Horan MJ. Recommendations concerning use of echocardiography in hypertension and general population research. *Hypertension.* 1987; 9: II 97-104.
42. De Valk B, Marx JJM. Iron, atherosclerosis, and ischemic heart disease. *Arch Intern Med.* 1999 July; 159: 1542-1548.
43. Smith C, Mitchinson MJ, Aruoma OI, Halliwell B. Stimulation of lipid peroxidation and hydroxyl-radical generation by the contents of human atherosclerotic lesions. *Biochem J.* 1992; 286: 901-905.
44. Thong PS, Selley M, Watt F. Elemental changes in atherosclerotic lesions using nuclear microscopy. *Cell Mol Biol.* 1996; 42: 103-110.
45. Evans PJ, Smith C, Mitchinson MJ, Halliwell B. Metal ion release from mechanically-disrupted human arterial wall. Implications for the development of atherosclerosis. *Free Radic Res.* 1995; 23: 465-469.
46. Steinberg D, Parthasarathy S, Carew TE, Khoo JC, Witztum JL. Beyond cholesterol: modifications of low-density lipoprotein that increase its atherogenicity. *N Engl J Med.* 1989; 320: 915-924.
47. Witztum JL. The oxidation hypothesis of atherosclerosis. *Lancet.* 1994; 344: 793-795.
48. Araujo JA, Romano EL, Brito BE, Parthe V, Romano M, Bracho M, Montano RF, Cardier J. Iron overload augments the development of atherosclerotic lesions in rabbits. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology.* 1995; 15: 1172-1180.
49. Day SM, Duquaine D, Mundada LV, Menon RG, Khan BV, Rajagopalan S, Fay WP. Chronic iron administration increases vascular oxidative stress and accelerates arterial thrombosis. *Circulation.* 2003 May; 107: 2601-2606.

50. Danesh J, Appleby P. Coronary heart disease and iron status: meta-analyses of prospective studies. *Circulation*. 1999 February; 99: 852-854.
51. Schwartz SM, Ross R. Cellular proliferation in atherosclerosis and hypertension. *Progress in Cardiovascular Diseases*. 1984 March / April; XXVI (5): 355-372.
52. Testa U, Petrini M, Quaranta MT, Pelosi-Testa E, Mastroberardino G, Camagna A, Boccoli G, Sargiacomo M, Isacchi G, Cozzi A, Arosio P, Peschle C. Iron up-modulates the expression of transferrin receptors during monocyte-macrophage maturation. *The Journal of Biological Chemistry*. 1989 August; 264 (22): 13181-13187.
53. Pantopoulos K, Hentze MW. Rapid responses to oxidative stress mediated by iron regulatory protein. *The EMBO Journal*. 1995; 14 (12): 2917-2924.
54. Drapier JC, Hirling H, Wietzerbin J, Kaldy P, Kühn LC. Biosynthesis of nitric oxide activates iron regulatory factor in macrophages. *The EMBO Journal*. 1993; 12 (9): 3643-3649.
55. Oria R, Sanchez L, Houston T, Hentze MW, Liew FY, Brock JH. Effect of nitric oxide on expression of transferrin receptor and ferritin and on cellular iron metabolism in K562 human erythroleukemia cells. *Blood*. 1995 May; 85 (10): 2962-2966.
56. Seiser C, Teixeira S, Kuhn LC. Interleukin-2-dependent transcriptional and post-transcriptional regulation of transferrin receptor mRNA. *The Journal of Biological Chemistry*. 1993 June; 268 (18): 13074-13080.
57. Weiss G, Bogdam C, Hentze MW. Pathways for the regulation of macrophage iron metabolism by the anti-inflammatory cytokines IL-4 and IL-13. *J Immunol*. 1997; 158: 420-425.
58. Cook JD, Skikne B, Baynes R. The use of the serum ferritin receptor for the assessment of iron status. In: Hallberg L, Asp N-G, Hrsg. *Iron nutrition in health and disease*. London, UK: JL London Press; 1996: 49-58.
59. Klipstein-Grobusch K, Koster JF, Grobbee DE, Lindemans J, Boeing H, Hofman A, Witteman JCM. Serum ferritin and risk of myocardial infarction in the elderly: the Rotterdam study. *Am J Clin Nutr*. 1999; 69: 1231-1236.
60. Kiechl S, Aichner F, Gerstenbrand F, Egger G, Mair A, Rungger G, Spögler F, Jarosch E, Oberhollenzer F, Willeit J. Body iron stores and presence of carotid atherosclerosis: results from the Bruneck study. *Arterioscler Thromb*. 1994 Oct; 14 (10): 1625-1630.

61. Harrison PM, Arosio P. The ferritins: molecular properties, iron storage function and cellular regulation. *Biochim Biophys Acta*. 1996; 1275: 161-203.
62. Ndrepepa G, Braun S, Dibra A, Mehilli J, Vogt W, Schömig A, Kastrati A. Iron status and clinical outcome in patients with coronary artery disease after coronary stenting. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2005 Dec; 15 (6): 418-425.
63. Frey GH, Krider DW. Serum ferritin and myocardial infarct. *W V Med J*. 1994; 90: 13-15.
64. Stampfer MJ, Grodstein F, Rosenberg I, Willett W, Hennekens C. A prospective study of plasma ferritin and risk of myocardial infarction in US physicians [abstract]. *Circulation*. 1993; 87: 688.
65. Nichols GM, Bacon BR. Hereditary hemochromatosis: pathogenesis and clinical features of a common disease. *Am J Gastroenterol*. 1989; 84: 851-862.
66. Sullivan JL. Heterozygous hemochromatosis as a risk factor for premature myocardial infarction. *Med Hypotheses*. 1990; 31: 1-5.
67. Bulaj ZJ, Griffen LM, Jorde LB, Edwards CQ, Kushner JP. Clinical and biochemical abnormalities in people heterozygous for hemochromatosis. *New Engl J Med*. 1996; 335: 1799-1805.
68. Tuomainen TP, Kontula K, Nyysönen K, Lakka TA, Helio T, Salonen JT. Increased risk for acute myocardial infarction in carriers of the hemochromatosis gene Cys282Tyr mutation: a prospective cohort study in men in eastern Finland. *Circulation*. 1999; 100: 1274-1279.
69. Roest M, van der Schouw YT, de Valk B, Marx JJ, Tempelman MJ, de Groot PG, Sixma JJ, Banga JD. Heterozygosity for a hereditary hemochromatosis gene is associated with cardiovascular death in women. *Circulation*. 1999; 100: 1268-1273.
70. Baer DM, Tekawa IS, Hurley LB. Iron stores are not associated with acute myocardial infarction. *Circulation*. 1994; 89: 2915-2918.
71. Giles WH, Anda RF, Williamson DF, Yip R, Marks J. Iron and ischemic heart disease. *Circulation*. 1993; 87: 2065-2066.
72. Salonen JT, Tuomainen T-P, Salonen R, Lakka TA, Nyysönen K. Donation of blood is associated with reduced risk of myocardial infarction. *Am J Epidemiol*. 1998; 148: 445-451.

73. Meyers DG, Strickland D, Maloley PA, Seburg JJ, Wilson JE, McManus BF. Possible association of a reduction in cardiovascular events with blood donation. *Heart*. 1997; 78: 188-193.
74. Ascherio A, Rimm EB, Giovannucci E, Willett WC, Strampfer MJ. Blood donations and risk of coronary heart disease in men. *Circulation*. 2001; 103: 52-57.
75. Sempos CT. Do body iron stores increase the risk of developing coronary heart disease? *Am J Clin Nutr*. 2002; 76: 501-503.
76. Parsi RA, Parsi E. *Kardiologie Angiologie: Invasive Untersuchungsmethoden*. 1. Auf. München-Jena: Urban & Fischer; 2001: 148-193.
77. Stierle U, Hartmann F, Wiegand U. Interventionelle Therapieverfahren. In: Stierle U, Hartmann F, Hrsg. *Klinikleitfaden Kardiologie*. 4. Auf. München-Jena: Urban & Fischer; 2008: 695-754.
78. Garrow JS, Webster J. Quetelet's index (W/H²) as a measure of fatness. *Int J Obes*. 1985; 9 (2): 147-153.
79. Flowers CH, Skikne BS, Covell AM, Cook JD. The clinical measurement of serum transferrin receptor. *J Lab Clin Med*. 1989 Oct; 114 (4): 368-377.
80. Hoffmann-La Roche AG, Hrsg. *Roche Lexikon Medizin*. 3. Aufl. München-Wien-Baltimore: Urban & Schwarzenberg; 1993: 433,535,542,1656.
81. Sullivan JL. Stored iron levels and myocardial infarction at a young age: limitations of the study design. *Atherosclerosis*. 1995; 113: 125-127.
82. Blake GJ, Ridker PM. C-reactive protein and other inflammatory risk markers in acute coronary syndromes. *J Am Coll Cardiol*. 2003 February; 41 (4): 37S-42S.
83. Liuzzo G, Biasucci LM, Gallimore JR, Grillo RL, Rebuffi AG, Pepys MB, Maseri A. The prognostic value of C-reactive protein and serum amyloid a protein in severe unstable angina. *New Engl J Med*. 1994 August; 331 (7): 417-424.
84. Choi JW, Pai SH, Im MW, Kim SK. Change in transferrin receptor concentrations with age. *Clinical Chemistry*. 1999; 45: 1562-1563.
85. Böhmer F, Frühwald T, Lapin A. Soluble transferrin receptor and iron status in elderly patients. *Wiener Medizinische Wochenschrift [abstract]*. 2003 May; 153: 232.
86. Cooper MJ, Zlotkin SH. Day-to-day variation of transferrin receptor and healthy men and women. *Am J Clin Nutr*. 1996; 64: 738-742.

Danksagung

Ich möchte meine Dankbarkeit gegenüber meinem Doktorvater *Univ.-Prof. Dr. Stefan Blankenberg* zum Ausdruck bringen. Er hat mir diese Arbeit in der II. Medizinischen Klinik und Poliklinik der Johannes – Gutenberg – Universität Mainz erst ermöglicht.

Für die großartige Betreuung meiner statistischen Datenauswertungen danke ich insbesondere *Martina Messow*, die die Ergebnisse dieser Studie in jeder Phase begleitete. Meine persönliche statistische Betreuerin *Astrid Schneider* danke ich ebenfalls für ihre große Hilfe, ihre präzise Anweisungen und die zügige Begutachtung meiner Auswertungen.

Dr. Nora El Jazouli, meine beste Freundin und Kollegin und vor allem eine „Seele von Mensch“, danke ich für ihre große Unterstützung.

Meinem geliebten Lebenspartner und zukünftigen Ehemann *Nikolaos Kolovos* danke ich für seine konstruktiven Ratschläge und seine endlose Unterstützung während der gesamten Zeit.

Natürlich danke ich noch *meinen Eltern*, die mir immer zur Seite stehen, für ihren Segen. „Ich liebe euch sehr...“

Tabellarischer Lebenslauf

Persönliche Daten:

Nachname, Vorname: Papazoglou, Panagiota
Geburtsdatum, Geburtsort: 04.10.1979, Athen / Griechenland (GR)
Staatsangehörigkeit: Griechisch
Familienstand / Kinder: Ledig / Keine

Schulbildung:

1985 – 1991: „2. Grundschule Kallitheas“ (Athen / GR)
1991 – 1994: Gymnasium der „Evangelischen Schule von Smyrna“
(Nea Smyrni – Athen / GR)
1994 – 1997: Lyzeum der „Evangelischen Schule von Smyrna“
(Nea Smyrni – Athen / GR)
1997, Juni: Griechische Hochschulzugangsberechtigung

Hochschulausbildung:

1998 – 2004: Studium der Zahnheilkunde
an der Johannes Gutenberg – Universität Mainz
1999, Oktober: Naturwissenschaftliche Vorprüfung
2001, März: Zahnärztliche Vorprüfung
2004, November: Zahnärztliche Prüfung

Berufliche Tätigkeit:

2006, Sept. – 2007, Sept.: Assistenz Zahnärztin in der Zahnarztpraxis
von Dr. C. Bornemann in Dortmund
2007, Nov. – 2008, Nov.: KFO – Weiterbildungsassistentin
in der kieferorthopädischen Fachpraxis
von Dr. F. Kieser in Wuppertal