

**Aus dem Fachbereich Medizin  
der Johann Wolfgang Goethe-Universität  
Frankfurt am Main**

Medizinische Klinik III  
Schwerpunkt Kardiologie  
Direktor: Prof. Dr. med. A.M. Zeiher

**Statintherapie, Inflammation und das Risiko erneuter  
koronarer Ereignisse nach koronarer Stentimplantation**

Dissertation  
zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin  
des Fachbereichs Medizin der  
Johann Wolfgang Goethe-Universität  
Frankfurt am Main

vorgelegt von

Patrick Raymond Rosin  
aus Kronberg

Frankfurt am Main, 2006

Dekan: Prof. Dr. med. J. Pfeilschifter

Referent: Priv.-Doz. Dr. med. D.H. Walter

Koreferent: Prof. Dr. med. A. Moritz

Tag der Mündlichen Prüfung: 31.08.2006

# Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis.....	3
Abkürzungsverzeichnis.....	5
Tabellenverzeichnis.....	7
Abbildungsverzeichnis.....	7
Einleitung.....	8
Material und Methoden.....	15
Studiendesign und Patienten.....	15
Ausschlusskriterien.....	15
Laboranalyse.....	16
Koronare Stentimplantation.....	16
Quantitative Koronarangiographie.....	17
Endpunkte.....	20
Statistische Analyse.....	20
Ergebnisse.....	22
Ausgangsdaten.....	22
Effekte der Statine.....	24
Angiographische Kontrolluntersuchung.....	27
Multivariate Analyse.....	30
Restenosierung.....	30
Klinische Ereignisse.....	30
Diskussion.....	32
Zusammenfassung.....	38
Summary.....	39

Literatur.....	40
Danksagung.....	51
Ehrenwörtliche Erklärung.....	52
Lebenslauf.....	53

## Abkürzungsverzeichnis

ACC:	<b>American College of Cardiology</b>
ACT:	<b>activated clotting time</b>
ACVB:	<b>Aortocoronarer Venenbypass</b>
AHA:	<b>American Heart Association</b>
ASS:	<b>Acetylsalicylsäure</b>
CARE:	<b>Cholesterol And Recurrent Event trial</b>
CI:	<b>Confidenzintervall</b>
CK:	<b>Creatinkinase</b>
CRP:	<b>C-reaktives Protein</b>
DICOM:	<b>Digital Imaging and Communications in Medicine</b>
IDDM:	<b>insulin-dependent diabetes mellitus</b>
ICAM:	<b>intercellular adhesion molecule</b>
IL:	<b>Interleukin</b>
LDL:	<b>low density lipoprotein</b>
LVEF:	<b>linksventrikuläre Ejektionsfraktion</b>
MCP-1:	<b>monocyte chemoattractant protein-1</b>
M-CSF:	<b>macrophage colony-stimulating factor</b>
MACE:	<b>major adverse cardiac events</b>
MIRACL:	<b>Myocardial Ischaemia Reduction with Aggressive Cholesterol Lowering trial</b>
MLD:	<b>minimaler Lumen Durchmesser</b>
MMP:	<b>Matrix Metalloproteinasen</b>
NO:	<b>Stickstoffmonoxid (nitric oxide)</b>

PTCA:	<b>per</b> kutane <b>trans</b> luminale <b>Coronar</b> angioplastie
QCA:	<b>Q</b> uantitative <b>Coronar</b> angiographie
RCA:	<b>r</b> ight <b>coronary artery</b>
RCX:	<b>R</b> amus <b>circumflexus</b>
RIVA:	<b>R</b> amus <b>inter</b> ventricularis <b>anterior</b>
RR:	<b>r</b> elatives <b>Risiko</b>
SVG:	<b>s</b> aphenous <b>v</b> ein <b>g</b> raft
TIMI:	<b>T</b> hrombolysis in <b>M</b> ycardial <b>I</b> nfarction
TNF-alpha:	<b>T</b> umornekrosefaktor - $\alpha$
TVR:	Zielgefäß - Revaskularisation ( <b>t</b> arget <b>v</b> essel <b>r</b> evascularisation)
VCAM:	<b>v</b> ascular- <b>c</b> ell <b>a</b> dhesion <b>m</b> olecule
VLDL:	<b>v</b> ery <b>l</b> ow- <b>d</b> ensity lipoprotein

## **Tabellenverzeichnis:**

Tabelle 1: QCA- Parameter.....	18
Tabelle 2: Klinische, angiographische und interventionelle Charakteristiken der Studienpopulation.....	22
Tabelle 3: Klinische kardiale Ereignisse nach 6 Monaten.....	25
Tabelle 4: Quantitative koronarangiographische Analyse vor und nach PTCA. .....	27
Tabelle 5: Quantitative koronarangiographische Analyse der Nachkontrolle.. .....	28

## **Abbildungsverzeichnis:**

Abbildung 1: Pathogenese der atherosklerotischen Plaque.....	8
Abbildung 2: Quellen inflammatorischer Marker und Zytokine.....	11
Abbildung 3: Relatives Risiko.....	23
Abbildung 4: Ereignisfreies Überleben.....	26
Abbildung 5: Statinwirkungen.....	34

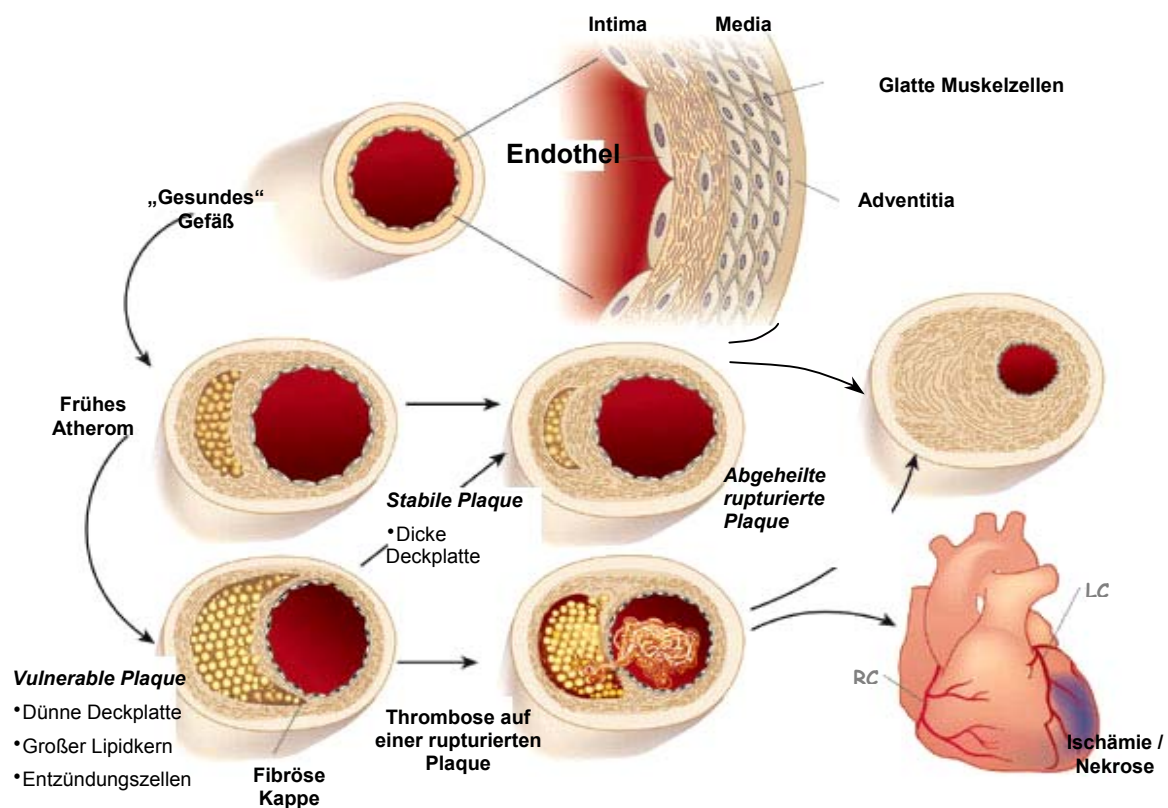
## Einleitung

In der Pathogenese der Atherosklerose spielen chronisch-entzündliche Prozesse der Gefäßwand in allen Phasen der Erkrankung eine wesentliche Rolle<sup>36,39,65</sup>. In den letzten Jahren konnte gezeigt werden, dass entzündlichen Prozessen eine fundamentale Rolle in der Entstehung, der Progression und letztlich auch bei den thrombotischen Komplikationen dieser Erkrankung zukommt<sup>39</sup>.

**Abbildung 1** zeigt schematisch die Pathogenese einer atherosklerotischen Plaque. Normalerweise binden Leukozyten kaum an intaktes Endothel. Kommt es durch proinflammatorische Stimuli zu einer Entzündung des Endothels, ändert sich dieser Zustand grundlegend. Es kommt zur Expression von Adhäsionsmolekülen wie dem *vascular cell adhesion molecule-1* (VCAM-1) auf Endothelzellen und zur Anlagerung von Monozyten und T-Lymphozyten an das Endothel<sup>10,35</sup>. Chemotaktische Moleküle wie das *monocyte chemoattractant protein-1* (MCP-1) führen im weiteren zu einer Einwanderung dieser Leukozyten in die Gefäßintima<sup>4,21</sup>. Nachdem diese Entzündungszellen die Gefäßintima erreicht haben, führen sie zu einer lokalen Entzündung der Gefäßwand. Durch proinflammatorische Mediatoren wie M-CSF kommt es zur vermehrten Proliferation der Makrophagen in der Intima und durch die vermehrte Aufnahme von Lipoproteinpartikeln zur Bildung von lipidhaltigen Schaumzellen<sup>54,74</sup>. T-Lymphozyten sezernieren weitere Zytokine wie TNF- $\beta$  und Wachstumsfaktoren und führen u.a. zu einer verstärkten Proliferation glatter Muskelzellen in der Gefäßwand<sup>23</sup>. Entzündliche Prozesse fördern jedoch nicht nur die Entstehung und Entwicklung einer Atherosklerose, sondern sind auch an den thrombotischen Komplikationen einer Plaqueruptur beteiligt. Durch von



Schaumzellen gebildete Kollagenasen kommt es zu einer Hemmung der Kollagensynthese und einer Schädigung von Kollagen und Elastinfasern. Diese Veränderungen der extrazellulären Matrix verdünnen die fibröse Außenschicht der Plaque und machen sie extrem verletzlich<sup>38</sup>. Kommt es schließlich zur Plaqueruptur, triggert vor allem der von Makrophagen gebildete, prokoagulatorische *tissue factor* die Thrombusentstehung<sup>41</sup>, die sich klinisch unter dem Bild eines akuten Koronarsyndroms oder eines Herzinfarktes darstellt.



(modifiziert nach Libby P. Nature 2002)

**Abbildung1: Pathogenese der atherosklerotischen Plaque. Entwicklung vom gesunden Endothel bis hin zur thrombotischen Komplikation, der Plaqueruptur, die sich klinisch als akutes Koronarsyndrom bzw. Herzinfarkt darstellt.**

Über Jahrzehnte wurden Lipide als der Hauptrisikofaktor der Atherosklerose angesehen. Nach der Oxidations-Hypothese unterliegen *low density lipoproteins* (LDL) nach Anlagerung in die Gefäßintima oxidativen Modifikationen und werden so zu proinflammatorischen Triggern<sup>3,88</sup>. Die so veränderten Lipide induzieren die Expression von Adhäsionsmolekülen, Chemokinen, Zytokinen und weiteren Mediatoren einer Entzündungsreaktion durch Makrophagen und andere Zellen der Gefäßwand.

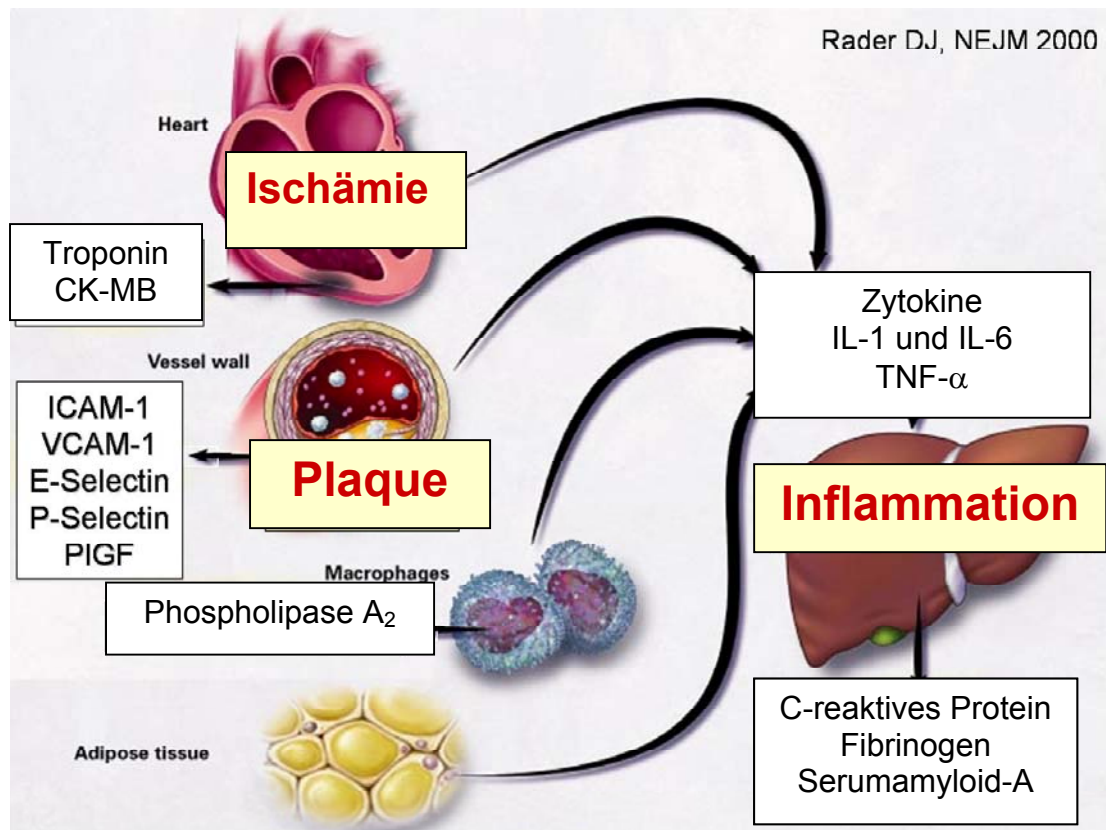
Auch die *very low density lipoproteins* (VLDL) greifen in entzündliche Prozesse ein. Es gibt Hinweise darauf, dass VLDL-Partikel direkt inflammatorische Funktionen von Endothelzellen aktivieren<sup>12,44</sup>.

Weiter konnte gezeigt werden, dass Adipozyten selbst proinflammatorische Zytokine wie z.B. Tumornekrosefaktor-alpha (TNF- $\alpha$ ) und Interleukin-6 (IL-6) bilden können<sup>89</sup>. Auch die arterielle Hypertonie, als weiterer Risikofaktor der Atherosklerose, wird direkt mit entzündlichen Prozessen in Verbindung gebracht. Angiotensin II hat neben seinen Eigenschaften als potenter Vasokonstriktor auch proinflammatorische Eigenschaften. Angiotensin II kann die Expression von IL-6 und Adhäsionsmolekülen wie VCAM-1 in glatten Muskelzellen der Gefäßwand verstärken<sup>26,31,80</sup>. Weiter konnte gezeigt werden, dass das CRP zu einer verstärkten Expression von Angiotensin I- Rezeptoren in glatten Gefäßmuskelzellen führt<sup>85</sup>.

Dieses neue Verständnis um die Zusammenhänge zwischen Atherogenese und den zugrundeliegenden entzündlichen Prozessen, führte in den letzten Jahren zu einer Reihe von Studien, die den prädiktiven Wert von im Blut messbaren, inflammatorischen Markern bei kardiovaskulären Erkrankungen untersuchte.

In großen epidemiologischen Studien bei gesunden Männern und Frauen konnte ein positiv prädiktiver Wert für kardiovaskuläre Erkrankungen sowohl für erhöhte Blutspiegel von Zytokinen wie TNF- $\alpha$  und IL-6<sup>60,63</sup>, Zelladhäsionsmoleküle wie ICAM-1, P-Selectin und E-Selectin<sup>27,57,61</sup>, als auch für Entzündungsmarker, wie die Akute-Phase-Proteine C-reaktives Protein (CRP), Fibrinogen und Serumamyloid A<sup>24,58,60</sup>, gezeigt werden.

**Abbildung 2** zeigt schematisch die Quellen der in diesem Zusammenhang am häufigsten bestimmten, inflammatorischen Marker. Proinflammatorische Stimuli triggern die Bildung potenter Zytokine wie z.B. IL-1 oder TNF- $\alpha$ . Diese führen direkt zu einer verstärkten Expression von Adhäsionsmolekülen bei Endothel- und Entzündungszellen und über eine verstärkte Bildung von IL-6 zur Produktion von Akute-Phase-Proteinen wie z.B. SAA und CRP in den Hepatozyten. Zytokine werden in verschiedenen extrahepatischen Geweben und Zellen wie z.B. im Herzen oder der Gefäßwand durch Adipozyten oder durch Makrophagen gebildet.



**Abbildung 2: Quellen inflammatorischer Marker und Zytokine. Die Quellen inflammatorischer Marker und Zytokine sind vielfältig. Neben pathologischen Veränderungen ist z.B. auch normales Fettgewebe eine Quelle inflammatorischer Prozesse.**

Für den klinischen Gebrauch erwies sich das Akute-Phase-Protein CRP als der vielversprechendste Marker. Benannt nach seiner Fähigkeit Kapsel C-Polysaccharide von *Streptococcus pneumoniae* zu präzipitieren, war CRP das erste beschriebene Akutphase Protein, und ist ein unspezifischer systemischer Marker für alle Arten von Gewebsschädigungen, Infektionen, Entzündungen und maligne Neoplasien<sup>52</sup>.

Mehrere Multizenter-Studien zeigten, dass erhöhte Serumspiegel des CRP mit einem gesteigerten Risiko zukünftiger koronarer Ereignisse sowohl bei Patienten nach Myokardinfarkt<sup>59</sup>, stabiler oder instabiler Angina pectoris<sup>24,25,42</sup> als auch bei gesunden Personen<sup>58,60</sup> einhergehen.

Weiterhin scheinen präinterventionell gemessene CRP-Serumspiegel ein aussagekräftiger Parameter sowohl für die Kurz- als auch für die Langzeitprognose nach einer konventionellen Ballonangioplastie<sup>5</sup> oder einer Stent-Implantation<sup>19,84</sup> zu sein. Dies macht wahrscheinlich, dass die präinterventionelle Aktivierung von Zellen des Entzündungssystems einen Einfluss auf die Veränderungen und Reaktionen hat, die sich nach einer Gefäßwandverletzung im Rahmen einer Koronarintervention abspielen.

Hydroxymethylglutaryl-CoA-Reduktasehemmer (Statine) haben ihre Wirksamkeit auf dem Gebiet der primären und sekundären Prävention kardiovaskulärer Erkrankungen unter Beweis gestellt<sup>68,69,76</sup>.

Ergebnisse aus der „*Cholesterol And Recurrent Event*“ (CARE) Studie demonstrieren, dass bei Postinfarktpatienten Patienten mit stabiler Angina pectoris das Risiko zukünftiger koronarer Ereignisse, welches durch erhöhte CRP-Serumspiegel angezeigt wird, durch eine Therapie mit dem Statin Pravastatin gesenkt werden kann<sup>62</sup>. Dies deutet auf einen entzündungshemmenden Effekt dieser Medikamente hin<sup>20,40,45</sup>, der über ihren bekannten Einfluss auf die Blutfette hinausgeht.

Schomig et al. konnten zeigen, dass eine Statintherapie nach koronarer Stentimplantation das Risiko erneuter kardialer Ereignisse innerhalb eines Jahres senken kann<sup>72</sup>.

Diese Daten stimmen mit Daten von Walter et al. überein, der eine signifikante Risikoreduktion für erneute kardiale Ereignisse nach koronarer Stentimplantation durch Statintherapie schon nach einem Zeitraum von 6 Monaten demonstrieren konnte<sup>86</sup>. Der Einfluss inflammatorischer Prozesse wurde jedoch zum damaligen Zeitpunkt noch nicht untersucht.

Eine koronare Stentimplantation bietet ein geeignetes Modell, um einen Zusammenhang zwischen einer im Serum messbaren Entzündung, einer Statintherapie und der Progression einer Atherosklerose zu evaluieren.

Aus diesem theoretischen Hintergrund ergibt sich die Fragestellung der vorliegenden Arbeit:

Können Statine das Risiko für klinische Ereignisse nach Stentimplantation bei Patienten mit geringgradiger systemischer Entzündung, gemessen durch CRP-Serumspiegel, senken und die Häufigkeit von Restenosen verringern ?

# **Material und Methoden**

## **Studiendesign und Patienten**

In dieser retrospektiven, nicht randomisierten Analyse wurde daher der Effekt einer Behandlung mit Statinen auf das klinische Ergebnis und die Restenoserate innerhalb von sechs Monaten nach koronarer Stentimplantation untersucht. Die Indikation zur Statinbehandlung war die Hypercholesterinämie. Die Entscheidung für eine Statintherapie sowie die Wahl des Präparates lag im Ermessen des behandelnden Arztes.

In der Zeit von 1997 bis 1999 wurden 388 konsekutive Patienten in die Studie aufgenommen, bei denen eine koronare Stentimplantation durchgeführt wurde. Die Indikationen zur koronaren Stentimplantation waren koronare Dissektionen nach perkutaner transluminaler koronarer Angioplastie (PTCA), suboptimale Resultate nach PTCA ( $\geq 30\%$  verbleibende Stenose), Läsionen in venösen Bypässen, restenotische Läsionen und Revaskularisationen während akuten Myokardinfarkten.

Alle Patienten, bei denen ein Stent erfolgreich in der Zielläsion platziert wurde, wurden in die Studie aufgenommen und unabhängig von ihrem klinischen Status für eine Kontrollangiographie nach sechs Monaten oder nach Ermessen des Untersuchers zu einem früheren Zeitpunkt vorgesehen.

## **Ausschlusskriterien**

Ausgeschlossen wurden Patienten, die sich zum Zeitpunkt der Intervention entweder im kardiogenen Schock befanden oder bei denen die Stentimplantation nur als überbrückene Maßnahme zu einer notfallmäßigen aorto-koronaren Bypassoperation diente. Weitere Ausschlusskriterien waren

Anzeichen einer aktuell ablaufenden Infektion, maligne Grunderkrankungen sowie im Rahmen der Intervention entstandene lokale Hämatome.

### **Laboranalyse**

Die Blutproben wurden bei allen Patienten direkt vor der Stentimplantation entnommen. Zur Bestimmung der CRP-Serumspiegel wurde ein kommerziell erhältlicher Test verwendet (Turbidimetric test, Boehringer Mannheim, Germany). Der Messbereich lag zwischen 0.3 und 24 mg/dl, mit Variationskoeffizienten von 1.3% bis 6.0% bei verschiedenen CRP-Spiegeln. Bei 60 Patienten wurde die Validität der Messung mit dem turbidimetrischen Test anhand einer zusätzlichen Messung mit einem hoch-sensitiven CRP-Test (latex-enhanced high sensitivity CRP assay, Dade Behring, Germany) verglichen. Der Messbereich dieses Tests liegt zwischen 0.0175 und 110 mg/dl. Der Vergleich der beiden Tests ergab eine enge Korrelation ( $r= 0.82$ ,  $p<0.001$ ) und zeigte, dass CRP-Serumspiegel  $\geq 0.5\text{mg/dl}$  sehr zuverlässig durch den turbidimetrischen Test bestimmt werden können. Die Serumspiegel von Gesamtcholesterin, HDL- und LDL-Cholesterin sowie der Triglyceride wurden sowohl vor der initialen Angioplastie als auch vor der Kontrollangiographie bestimmt.

### **Koronare Stentimplantation**

Bei der Stentimplantation wurden vier verschiedene Stents verwendet (Palmaz-Schatz®, Jomed®, Inflow® und Multilink Stents®). Die dabei verwendeten Hochdruck-Ballons wurden wie zuvor beschrieben angewandt<sup>18,44</sup>.

Alle Patienten hatten entweder Acetylsalicylsäure (ASS) als Dauertherapie in einer Dosierung von 100 mg/Tag, oder erhielten 500 mg ASS intravenös direkt



vor der Intervention. Weiter wurde den Patienten ein Bolus von 10.000 –15.000 i.E. unfraktioniertes Heparin nach Anlage der Schleuse intraarteriell verabreicht. Falls nötig, wurden weitere 5.000 i.E. Heparin appliziert, um die Vollblutgerinnungszeit (ACT) bei >250 sec. zu halten. Glykoprotein IIb/IIIa-Inhibitoren kamen bei 34 Patienten (8,7%) zum Einsatz.

Nach dem damaligen Therapiestandard erhielten die Patienten post-interventionell für vier Wochen entweder 250 – 500 mg/d Ticlopidin (n=343) oder 75 mg/d Clopidogrel (n=45), sowie 100 mg/d ASS als lebenslange Therapie.

### **Quantitative Koronarangiographie**

Die angiographischen Aufzeichnungen wurden auf Compact Disc im DICOM-Format gespeichert. Mit Hilfe des Computerprogramms CMS (Medis, Nuene) wurden die zweidimensionalen Darstellungen der Koronargefäße quantitativ ausgewertet. Die Auswertung der Filme erfolgte ohne Kenntnis der initialen CRP-Serumspiegel.

Aus dem angiographischen Bildmaterial wurden diejenigen Einzelbilder ausgewählt, die eine möglichst rechtwinklige Aufsicht auf den betroffenen Gefäßabschnitt zuließen. Außerdem lagen die ausgewählten Bilder in der Diastole. Falls dies nicht möglich war, da andere Koronararterien den darzustellenden Gefäßabschnitt überlagerten, wurden Bilder ausgewählt, die so weit wie möglich in der Diastole lagen. Die Auswertung erstreckte sich auf drei Sequenzen:

Auf dem ersten Bild wurde die zu quantifizierende Stenose dargestellt. Weiterhin wurde die Ansicht einer Balloninsufflation im betroffenen

Gefäßabschnitt ausgewählt, und anschließend die angiographische Beurteilung des implantierten Stents vorgenommen.

Am Beginn der quantitativen Auswertung wurde der Vergrößerungsmaßstab mit Hilfe des Katheters von bekanntem Durchmesser geeicht und in Millimeter pro Bildpunkt angegeben. Diese Kalibrierung stand am Beginn jeder neuen Bildauswertung, um Schwankungen in Folge von Veränderungen von Sequenz zu Sequenz bei einem Patienten auszuschließen. Danach wurde der Stenosebereich manuell markiert. Das Computerprogramm erkannte automatisch die Kontur des Gefäßverlaufs und die Stenose. Im Falle von Gefäßabgängen oder Überlagerungen zweier Arterien konnten die Gefäßumrisse manuell korrigiert werden.

Mit Hilfe eines Algorithmus (in<sup>56</sup>) berechnete das Programm für jeden Bereich des markierten Gefäßabschnitts einen Referenzdurchmesser (R). Gleichzeitig wurde der minimale Durchmesser (MLD) in diesem Segment bestimmt. Beide Parameter wurden grafisch dargestellt und für die Stenose quantifiziert.

Nach der Formel  $(1 - \text{MLD} / \text{R}) * 100 = \% \text{-Stenose}$  wurde eine Verminderung des Gefäßdurchmessers in Prozent für die Stenose angegeben. Weiterhin wurde die Länge der Verengung bestimmt.

Im nächsten Schritt erfolgte die Auswertung des Bildes des entfalteten Ballons. Dabei wurde das Maß der Gefäßüberdehnung, die sogenannte Ballon/Gefäß-Ratio, bestimmt.

Nach der Implantation des Stents wurde wieder manuell der Bereich der ursprünglichen Stenose markiert und das Lumen automatisch detektiert. Der Stent wurde markiert und von der Berechnung des idealen Gefäßverlaufs ausgeschlossen, um einer Überschätzung der Sollgröße des Gefäßdurchmessers vorzubeugen. Das Programm zog nur die verbliebenen

markierten Bereiche vor und nach dem Stent zur Berechnung des Referenzverlaufs heran und interpolierte daraus die Sollwerte für den Stentbereich<sup>54</sup>. Innerhalb des mit der Gefäßstütze versorgten Segments wurden wiederum Soll- und Ist-Wert der engsten Stelle quantifiziert.

In **Tabelle 1** werden die verwendeten Größen definiert:

**Tabelle 1: QCA- Parameter**

<b>Parameter</b>	<b>Definition</b>
minimaler Lumendurchmesser (MLD)	engste Stelle der Läsion bzw. im Stent
Prozentstenose	$(1 - \text{MLD} / R) * 100$
akuter Lumengewinn (acute gain)	MLD nach PTCA - MLD vor PTCA
später Lumenverlust (late loss)	MLD unmittelbar nach PTCA - MLD nach sechs Monaten
Nettolumengewinn	MLD nach sechs Monaten – MLD vor PTCA

Eine Restenose wurde definiert als eine Lumenverminderung von mindestens 50 % bei der angiographischen Nachuntersuchung.

Pro Patient wurde nur eine Läsion ausgewertet. Falls mehrere Stenosen bei einem Patienten behandelt worden waren, erfolgte die Auswahl nach dem Zufallsprinzip. Die Eingruppierung der Läsionen nach Art und Lokalisation entsprach den Kriterien des American College of Cardiology bzw. der Klassifikation der American Heart Association<sup>66,67</sup>.

## **Endpunkte**

Primäre Endpunkte waren *Major Adverse Cardiac Events* (MACE) innerhalb des Nachuntersuchungszeitraums von sechs Monaten [(kardiovaskulärer Tod, ein vom Zielgefäß ausgehender Myokardinfarkt oder eine erneute Intervention am Zielgefäß (PTCA, aortokoronare Bypass- Operation)].

Die Diagnose eines Myokardinfarktes wurde anhand des klinischen Beschwerdebildes, elektrokardiographischen Veränderungen und laborchemischen Befunden im Sinne eines Anstiegs der Kreatinkinase um mehr als das Zweifache der Norm, ein Anstieg des CK-MB Isoenzym oder einem positiven Troponin T gestellt. Eine klinische Nachuntersuchung nach sechs Monaten wurde bei allen 388 Patienten durchgeführt. Eine erneute Koronarangiographie wurde bei 334 von 378 (89.1%) Patienten in einem Zeitraum von vier bis sechs Monaten nach der initialen Stentimplantation durchgeführt. Als Zielgefäßrevaskularisation = „*target vessel revascularisation*“ (TVR) wurde eine erneute Intervention an der initialen Zielläsion oder distal und proximal davon in der gleichen Koronararterie definiert. Eine TVR wurde aufgrund erneuter Ischämien durchgeführt, die sich entweder in einem Wiederkehren der typischen Angina pectoris Symptomatik oder durch einen positiven Belastungstest zeigten.

## **Statistische Analyse**

Stetige Größen wurden in Prozent, kontinuierliche Variablen als Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung dargestellt. Kontinuierliche Variablen wurden bei Normalverteilung durch Mittelwerte des Student-t Test oder durch nicht-parametrische Tests wie den Mann-Whitney-U Test verglichen.

Mehrfachvergleiche wurden entweder mit dem Kruskal-Wallis Test oder einer Varianzanalyse und Bonferroni-Korrektur durchgeführt.

Um unabhängige Prädiktoren einer Restenose zu untersuchen, wurde eine multivariate Regressionsanalyse mittels des Computerprogramms Statistical Package for Social Sciences (SPSS Version 9.0) durchgeführt. Folgende Variablen gingen hierbei in das Modell ein: CRP-Serumspiegel oberhalb des Medians von  $\geq 0.6$  mg/dl, Statintherapie, MLD, Anzahl an implantierten Stents, Referenz Gefäßgröße, Diabetes mellitus sowie Cholesterinspiegel. Eine multivariable Cox-Regressionsanalyse wurde verwendet, um die Variablen auf ihren prädiktiven Wert in Hinblick auf auftretende klinische Ereignisse zu untersuchen. Dabei wurde das relative Risiko (RR) und das 95%-Konfidenzintervall (CI) mittels Chi-Quadrat-Test oder Regressionsanalyse ermittelt.

Klinische Ereignisse wurden mit dem Kruskal-Wallis-Test für Mehrfachvergleiche oder Kaplan-Meier Überlebenskurven verglichen. Die dazugehörigen p-Werte wurden mittels log-rank-Test ermittelt. Statistische Signifikanz wurde ab einem p-Wert  $< 0.05$  angenommen.

## Ergebnisse

### Ausgangsdaten

Die klinischen, angiographischen und interventionellen Charakteristika der Studienpopulation sind in **Tabelle 2** zusammengefasst. Die Patienten mit oder ohne Statintherapie unterschieden sich lediglich aufgrund ihrer Serum-Cholesterinspiegel. Alle anderen Variablen unterschieden sich nicht signifikant. Die CRP-Serumspiegel lagen in einem Bereich von 0.0 bis 8.0 mg/dl, mit einem Median von 0.6 mg/dl.

176 Patienten erhielten Simvastatin (70.7%), 16 Lovastatin (6.4%), 42 Atorvastatin (16.9%), sechs Fluvastatin (2.4%), weitere sechs Pravastatin (2.4%) sowie drei Patienten Cerivastatin (1.2%). 45 (18%) der Patienten erhielten bereits vor der Stentimplantation eine Statintherapie, welche fortgesetzt wurde. Bei 204 Patienten (82%) wurde mit der Statintherapie am Tag nach der Stentimplantation begonnen, und diese wurde während der gesamten Studienzeit beibehalten.

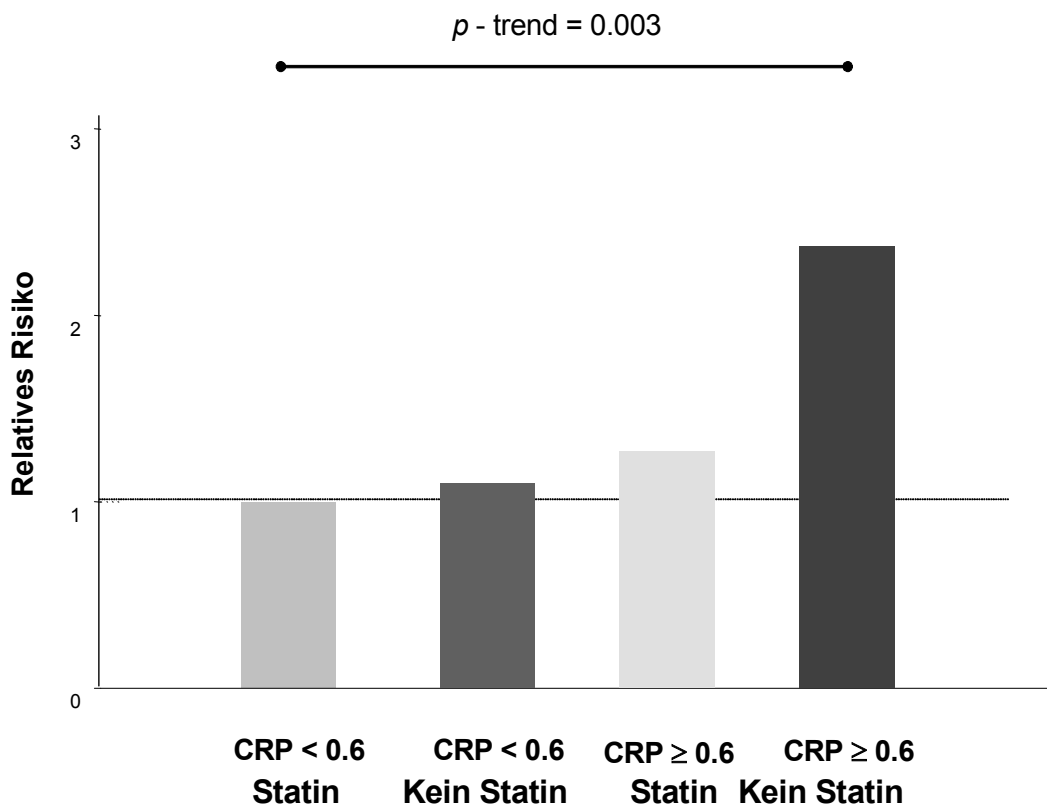
**Tabelle 2: Klinische, angiographische und interventionelle Charakteristiken der Studienpopulation**

Charakteristik:		Ohne Statintherapie: N= 139 (35.8%)	Mit Statintherapie: N=249 (64.2%)	p - Wert:
Alter (median)		64	61	
Weiblich		27 (19.4%)	55 (22.1%)	0.5
LVEF (%)		50 ± 11	51 ± 11	0.3
Akutes Koronarsyndrom		72 (51.7%)	133 (53.4%)	0.2
Raucher		36 (26.1%)	70 (28.1%)	0.2
Diabetes(IDDM)		19 (13.6%)	25 (10%)	0.2
Arterielle Hypertonie		84 (60.4%)	151 (60.1%)	0.9
Z. n. Myokardinfarkt		55 (39.6%)	92 (37%)	0.3
Z. n. ACVB		19 (13.6%)	35 (14%)	0.5
Gesamtcholesterin (mg/dl)		204 ± 36	233 ± 42	0.001
LDL-Cholesterin (mg/dl)		123 ± 33	146 ± 36	0.001
HDL-Cholesterin (mg/dl)		48 ± 15	49 ± 12	0.6
Triglyceride (mg/dl)		161 ± 92	178 ± 83	0.09
CRP-Spiegel (mg/dl)		1.3 ± 1.6	1.2 ± 1.5	0.4
Anzahl an Erkrankten Gefäßen	1	40 (28.7%)	76 (30.5%)	0.8
	2	41 (29.5%)	75 (30.1%)	
	3	58 (41.8%)	98 (39.4%)	
Läsions Typ (ACC-AHA)	A	0 (0%)	2 (0.8%)	0.3
	B	108 (77.7%)	191 (76.8%)	
	C	31 (22.3%)	56 (22.4%)	
Zielgefäß	LAD	57 (41%)	124 (49.8%)	0.2
	LCX	26 (18.7%)	31 (12.5%)	
	RCA	50 (36%)	77 (30.9%)	
	SVG	6 (4.3%)	17 (6.8%)	
Maximaler Ballondruck (atm)		14 ± 2	14 ± 2	0.3
Ballon/Gefäß Verhältnis		1,06 ± 0.1	1,05 ± 0.1	0.3
Kumulative Stentlänge (mm)		21 ± 12	22 ± 13	0.6

## Effekte der Statintherapie

Um einen Zusammenhang zwischen einer Statintherapie sowie einer Entzündung zu untersuchen, wurden die Patienten in vier Gruppen eingeteilt. Die Zugehörigkeit der Patienten zu den Gruppen ergab sich aufgrund erhöhter oder nicht erhöhter CRP-Spiegel (oberhalb oder unterhalb des Medians [Median = 0.6mg/dl] ) sowie einer Behandlung mit oder ohne Statinen.

**Abbildung 3** zeigt das relative Risiko der vier Gruppen, ein erneutes kardiales Ereignis zu entwickeln



**Abbildung 3:** Relatives Risiko für das Auftreten eines erneuten kardialen Ereignisses. Statine senken das relative Risiko für erneute kardiale Ereignisse besonders bei Patienten mit erhöhter inflammatorischer Aktivität, gemessen durch CRP-Serumspiegel.



Wie aus **Abbildung 3** ersichtlich ist, hatten vor allem Patienten mit erhöhten CRP-Werten ein erhöhtes Risiko für ein erneutes koronares Ereignis ( $p= 0.003$ ). Patienten mit erhöhten CRP-Serumspiegeln ohne eine Behandlung mit Statinen hatten das höchste Risiko für erneute kardiale Ereignisse (RR 2.37, 95% CI (1.3- 4.2)).

Bei Patienten mit einem CRP-Spiegel oberhalb des Medians, die eine Statintherapie erhielten, konnte das relative Risiko (RR 1.27(0.7-2.1)) auf ein vergleichbares Niveau gesenkt werden wie bei Patienten mit CRP-Spiegeln unter 0.6 mg/dl, die keine Statintherapie erhielten (RR1.1(0.8-1.3)). Somit könnte eine Statintherapie inflammationsassoziierte Risiken nach koronarer Intervention reduzieren.

**Tabelle 3** fasst die individuellen klinischen Endpunkte zusammen. Die Endpunktanalyse ist als Kaplan-Meier Überlebenskurve in **Abbildung 4** grafisch dargestellt. Einen Myokardinfarkt, der nicht von der Zielläsion ausging, erlitten drei Patienten mit einem erhöhten CRP-Spiegel, die eine Statintherapie erhielten. Der lipidsenkende Effekt der Statine war in den beiden Gruppen, die eine Statintherapie erhielten, gleich ( $30.8 \pm 32\text{mg/dl}$  bzw.  $34.3 \pm 40\text{mg/dl}$ ,  $p=0.6$ ). Die Lipid-Serumspiegel in den Gruppen ohne Statintherapie blieben dagegen unverändert.

Wie aus **Tabelle 3** ersichtlich wird, zeigt sich ein signifikanter Unterschied nur beim kombinierten primären Endpunkt. Eine Erklärung hierfür ist die insgesamt geringe Anzahl an Endpunkten in diesem Patientenkollektiv.

**Tabelle 3 : Klinische kardiale Ereignisse nach sechs Monaten**

	CRP < 0.6mg/dl N=181			CRP ≥ 0.6mg/dl N=207		
6 Monate	ohne Statin (N=56)	mit Statin (N=125)	p-Wert	ohne Statin (N=83)	mit Statin (N=124)	p-Wert
<b>Subakute Stent- Thrombose</b>	0 (0%)	0 (0%)	0.9	4 (4.8%)	4 (3.2%)	0.5 <b>(*0.056)</b>
<b>Myokard- infarkt (Zielgefäß)</b>	0 (0%)	2 (1.6%)	0.4	6 (7.2%)	6 (4.8%)	0.4 <b>(*0.1)</b>
<b>Tod (kardial)</b>	2 (3.5%)	0 (0%)	0.2	5 (6.0%)	3 (2.4%)	0.3 <b>(*0.1)</b>
<b>TVR (Zielgefäß- Revasku- laristaion)</b>	16 (29.6%)	34 (27.2%)	0.8	32 (38.6%)	36 (29.0%)	0.17 <b>(*0.2)</b>
<b>Kombinierter Primärer Endpunkt (Myokard- infarkt, Tod, TVR )</b>	18 (32.1%)	34 (27.2%)	0.4	39 (47.0%)	40 (32.3%)	0.03 <b>(*0.028)</b>

\* p-Werte aus Kruskal-Wallis-Test für Mehrfachvergleiche. (Log-Rank-Test p= 0.012)

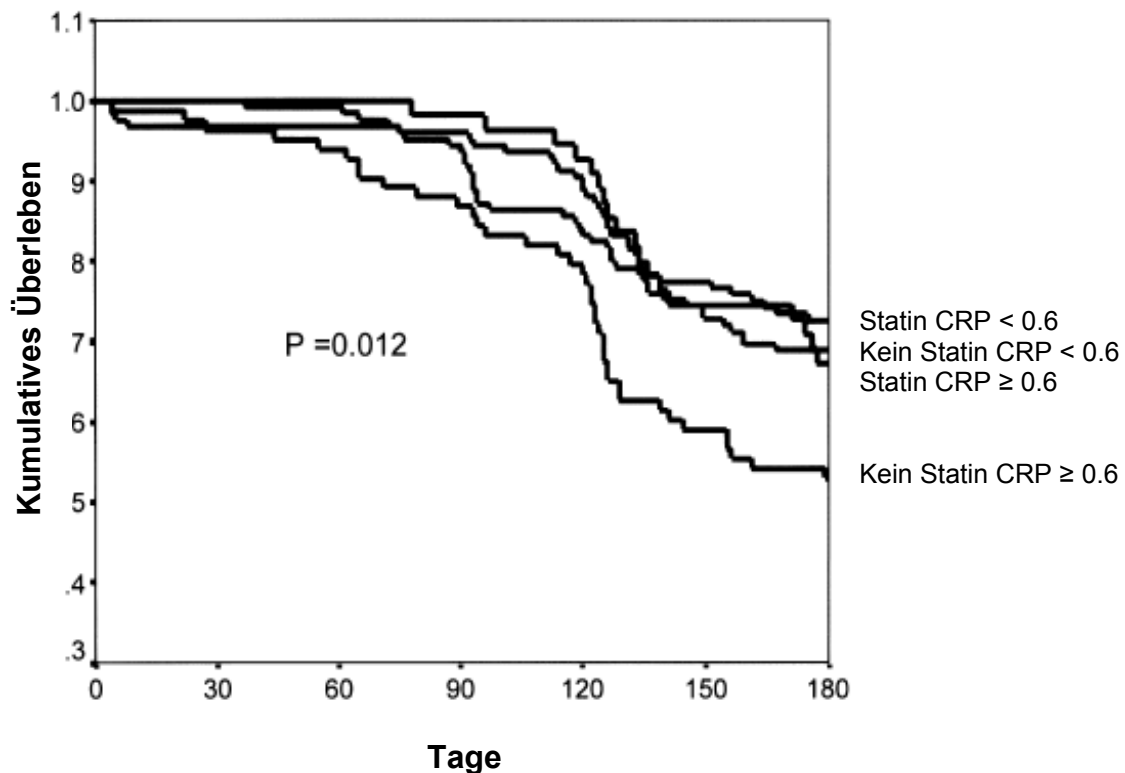


Abbildung 4: Ereignisfreies Überleben innerhalb von 6 Monaten. Es zeigt sich ein signifikanter Unterschied im kumulativen Überleben nachteilig in der Gruppe mit erhöhten CRP-Serumspiegeln ohne Statintherapie.

### Angiographische Kontrolluntersuchung

In **Tabelle 4** sind die Daten der quantitativen Koronarangiographie der Ausgangsuntersuchung vor und nach PTCA zusammengefasst. Initial zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen Patienten mit oder ohne erhöhte CRP-Werte.

**Tabelle 4: Quantitative koronarangiographische Analyse vor und nach PTCA**

	CRP < 0.6mg/dl N=181			CRP ≥ 0.6mg/dl N=207		
<b>Vor PTCA</b>	ohne Statin (N=56)	mit Statin (N=125)	p-Wert	ohne Statin (N=83)	mit Statin (N=124)	p-Wert
Referenz-durchmesser (mm)	3.0 ± 0.6	2.9 ± 0.5	0.4	2.97 ± 0.6	3.1 ± 0.6	0.3
Minimaler Lumen-durchmesser (MLD) (mm)	0.81 ± 0.6	0.82 ± 0.6	0.8	0.7 ± 0.6	0.75 ± 0.6	0.6
Prozent Stenose (%)	72 ± 17	72 ± 17	0.7	77 ± 17	76 ± 17	0.8
<b>Nach PTCA</b>						
Referenz-durchmesser (mm)	3.0 ± 0.5	3.0 ± 0.5	0.6	3.0 ± 0.5	3.0 ± 0.5	0.4
Minimaler Lumen-durchmesser (MLD) (mm)	2.6 ± 0.5	2.57 ± 0.5	0.7	2.6 ± 0.5	2.65 ± 0.5	0.3
Prozent Stenose (%)	14 ± 12	15 ± 11	0.7	15 ± 13	15 ± 11	0.9
Akuter Lumengewinn Acute gain (mm)	1.9 ± 0.6	1.9 ± 0.7	0.4	2.0 ± 0.7	2.0 ± 0.7	0.9

Bei 337 Patienten wurde eine Kontrollangiographie durchgeführt. Die angiographischen Ergebnisse sind in der untenstehenden Tabelle dargestellt.

**Tabelle 5 : Quantitative koronarangiographische Analyse der Nachkontrolle**

	CRP < 0.6mg/dl			CRP ≥ 0.6mg/dl		
Nachkontrolle (N=337)	ohne Statin (N=54)	mit Statin (N=114)	p-Wert	ohne Statin (N=66)	mit Statin (N=113)	p-Wert
Referenz-durchmesser (mm)	2.96 ± 0.5	2.87 ± 0.85	0.4	3.0 ± 0.6	3.0 ± 0.6	0.6
Minimaler Lumen-durchmesser (MLD) (mm)	1.7 ± 0.8	1.8 ± 0.8	0.4	1.57 ± 0.95	1.84 ± 0.87	0.07 (*0.05)
Prozent Stenose (%)	42 ± 24	36 ± 23	0.2	50 ± 26	40 ± 24	0.024 (*0.008)
Später Lumen-verlust Late loss (mm)	0.86 ± 0.7	0.7 ± 0.7	0.3	0.99 ± 0.88	0.63 ± 0.8	0.048 (*0.06)
Restenose-Rate > 50%	16 (38.0%)	25 (21.9%)	0.07	33 (50%)	39 (34.5%)	0.04 († 0.003)

\*p-Wert von ANOVA, † p-Wert vom Kruskal-Wallis-Test für Mehrfachanalysen

Wie aus **Tabelle 5** ersichtlich, zeigte sich in der quantitativen Koronarangiographie der Nachkontrolle, dass Patienten mit erhöhten CRP-Spiegeln signifikant erhöhte Restenoseraten hatten, und dass Statine das

relative Risiko für die Entwicklung einer Restenose besonders bei Patienten mit erhöhten CRP-Spiegeln senkten (Restenoserate 34.9% gegenüber 50%,  $p=0.04$ ).

Nahm man als Kriterium für die Entwicklung einer Restenose eine mehr als 50%-ige Stenose, so war der Unterschied zwischen den vier Gruppen hoch signifikant ( $p<0.005$ ).

### **Multivariate Analyse**

**Restenosierung:** Die logistische Regressionsanalyse mit klassischen, oben erwähnten Prädiktoren einer Restenoseentwicklung nach koronarer Stentimplantation zeigte, dass eine Statintherapie ein unabhängiger Prädiktor für eine reduzierte Restenoserate ist ( $p=0.04$ ). Erhöhte CRP-Spiegel ( $p=0.02$ ), der minimale Gefäßdurchmesser direkt nach Stentimplantation ( $p=0.02$ ) und die Anzahl der implantierten Stents ( $p=0.03$ ), erwiesen sich ebenfalls als unabhängige Prädiktoren einer Restenosierung.

Hingegen erwiesen sich sowohl der Referenzdurchmesser ( $p=0.6$ ), der Diabetes mellitus ( $p=0.15$ ) sowie das Serumcholesterin ( $p=0.15$ ) nicht als unabhängige Prädiktoren einer zukünftigen Restenoseentwicklung.

**Klinische Ereignisse:** Eine Statintherapie war ebenfalls unabhängig mit einem verminderten Risiko für das Auftreten eines kombinierten primären Endpunkts inklusive Tod, Myokardinfarkt und Zielgefäßrevaskularisation assoziiert ( $p=0.03$ ). Gleiches gilt für den minimalen Gefäßdurchmesser (MLD) nach Stentimplantation ( $p=0.04$ ) und die Stentlänge ( $p=0.003$ ).

Im Gegensatz dazu ergab sich für die Gefäßgröße ( $p=0.5$ ), die Hypercholesterinämie ( $p=0.2$ ), den Diabetes mellitus ( $p=0.2$ ) sowie das

Rauchen kein prädiktiver Wert im Hinblick auf das Auftreten eines koronaren Ereignisses.

Interessanterweise waren erhöhte CRP-Werte in Gegenwart einer Statintherapie nicht mehr prädiktiv für das Auftreten eines primär kombinierten Endpunkts.

## Diskussion

Die Ergebnisse dieser Arbeit zeigen, dass durch eine Behandlung mit Hydroxymethylglutaryl-CoA-Reduktasehemmern nach einer koronaren Stentimplantation das mit erhöhten CRP-Serumspiegeln verbundene Risiko für kardiale Ereignisse gesenkt werden kann. Dieses Ergebnis ist vereinbar mit einer Reihe von Daten, die eine positive Beeinflussung der Atherosklerose durch Statine aufzeigen und ähnelt den Ergebnissen der CARE-Studie, die zeigte, dass Pravastatin das Risiko für erneute koronare Ereignisse bei stabilen Patienten mit Herzinfarkt in der Anamnese und erhöhten CRP-Serumspiegeln abschwächen kann<sup>62</sup>.

In unserer Arbeit konnten die positiven Effekte der Statintherapie in einem Zeitraum von bereits sechs Monaten beobachtet werden, während in der CARE-Studie - wie auch in anderen Studien zur Lipid-Senkung - fast zwei Jahre Behandlung nötig waren, um eine signifikante Reduktion von kardiovaskulären Ereignissen zu zeigen<sup>20,68,69,76</sup>. Allerdings erfolgte in der CARE-Studie die Behandlung mit Statinen erst drei Monate nach einem akuten Myokardinfarkt.

In unserer Arbeit wurden 50% der Patienten mit akutem Koronarsyndrom (ACS) untersucht. Eine Subgruppenanalyse kann hier nicht durchgeführt werden. Allerdings zeigt sich auch in den Daten der „*Myocardial Ischemia Reduction with Aggressive Cholesterol Lowering*“ (MIRACL)-Studie, dass sich die positiven Effekte einer Statintherapie besonders auf Patienten mit einem akuten ischämischen koronaren Ereignis ausweiten lassen<sup>73</sup>. In der MIRACL-Studie wurde ein primär konservatives Vorgehen durch eine hochdosierte Statingabe ohne Intervention bei akutem Koronarsyndrom angestrebt. Die Daten unserer



Arbeit weisen jedoch auf die Rolle von Statinen bei der Beeinflussung des klinischen Verlaufs bei Patienten nach interventioneller Behandlung mittels koronarer Stentimplantation hin. In einer späteren Analyse konnten wir anhand von 704 Patienten mit stabiler Angina (n=335), instabiler Angina pectoris (n=224) sowie akutem ST-Hebungsinfarkt (n=145) zeigen, dass eine Initiierung von Statinen innerhalb von 24 h nach Stentimplantation besonders bei Patienten mit instabiler Angina pectoris das Risiko für erneute kardiale Ereignisse signifikant senken konnte<sup>83</sup>.

Wichtig war des Weiteren, dass Statine ihre Wirkung bereits frühzeitig, d.h. innerhalb der ersten 3 Wochen nach Behandlungsbeginn entfalten konnten. Diese Wirkung wäre durch eine Lipidsenkung alleine nicht zu erklären gewesen, sondern könnte am ehesten mit den günstigen, lipidunabhängigen (pleiotropen) Effekten der Statine in Zusammenhang stehen. Diese Daten wurden in einer Arbeit von Chan AW et al.<sup>8</sup> bestätigt und unterstreichen die Effektivität einer periprozeduralen Behandlung mit Statinen auch beim akuten Koronarsyndrom.

Systemisch entzündliche Veränderungen spielen eine zentrale Rolle für die Neointimabildung innerhalb von Stents<sup>30</sup>. Insbesondere bei Patienten mit akutem Koronarsyndrom nimmt die systemische Inflammation pathophysiologisch eine Schlüsselposition ein.

Patienten mit erhöhten CRP-Serumspiegeln weisen zudem eine deutliche Hyperreagibilität ihres Entzündungssystems gegenüber unspezifischen Stimuli wie z.B. einer Gefäßwandtraumatisierung durch Ballon-Angioplastie auf<sup>43</sup>. Ebenfalls gehen erhöhte CRP-Serumspiegel mit einer gestörten endothelialen vasodilatatorischen Funktion einher<sup>17</sup> und Tomai et al. konnten zeigen, dass erhöhte CRP-Spiegel wesentlich die Vasoreaktivität instabiler Plaques beeinflussen<sup>77</sup>.

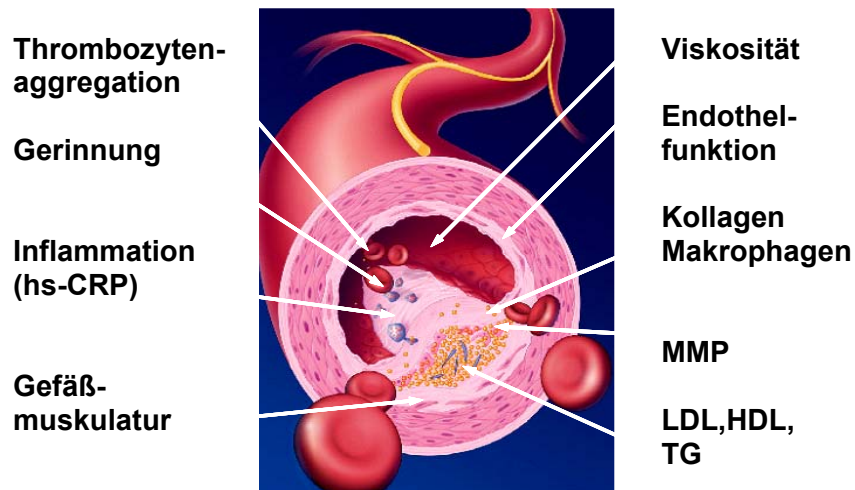
Das CRP selbst ist hierbei jedoch nicht nur als Marker einer Entzündungsreaktion zu sehen. CRP vermindert die NO-Produktion durch Endothelzellen<sup>16</sup> und verstärkt die Expression von Adhäsionsmolekülen<sup>50,81</sup> und spielt eine wichtige Rolle bei der Chemotaxis von Monozyten und deren Umwandlung zu Schaumzellen in der atherosklerotischen Plaque<sup>78,90</sup>. Es fördert weiterhin die Produktion des *tissue factors* und verstärkt die schädigende Wirkung von T-Killerzellen auf das Endothel<sup>46, 51</sup>.

Zusätzlich kann die Aktivierung von Entzündungszellen und Zytokinen lokale thrombotische Komplikationen durch eine erhöhte Plättchenaktivität oder durch vermehrte Thrombinbildung verstärken<sup>48</sup>. Eine präinterventionelle Aktivierung von Entzündungszellen scheint also einen tiefgehenden Einfluss auf die Mechanismen zu haben, die sich in der Gefäßwand nach einer Verletzung abspielen<sup>29,49,53</sup>. Diese Prozesse gemessen anhand von CRP-Serumspiegeln können zu einem signifikanten Anstieg von klinischen Komplikationen sowie der Restenoseraten nach einer koronaren Stentimplantation führen, wie in dieser Arbeit beobachtet und dargestellt wurde.

Eine mögliche Abfolge von pathophysiologischen Mechanismen nach Stentimplantation wurde von Farb et al.<sup>15</sup> beschrieben: Zuerst kommt es zu einer Thrombusaddition, gefolgt von einer akuten Entzündung, die vom Mediaschaden und der Penetration der Gefäßstütze durch den atherosklerotischen Plaque verursacht wird. Schließlich setzt das neointimale Wachstum ein. Der infolge der Dilatation entstandene Mediaschaden, der Grad der Gefäßüberdehnung durch den Stent sowie begleitende proinflammatorische Prozesse beeinflussen das Ausmaß der neointimalen Proliferation.

Die Effekte der Statine beruhen grundsätzlich auf verschiedenen Wirkmechanismen: Zum einen wirken Statine lipidsenkend, indem sie das

Schlüsselenzym der Cholesterinsynthese, die HMG-Co-A-Reduktase, hemmen. Weiterhin zeigen die Statine jedoch lipidsenkerunabhängige Wirkungen, die sogenannten pleiotropen Effekte.



(modifiziert nach Rosenson RS 1998 ;JAMA)

**Abbildung 4: Statinwirkungen. Die Wirkungen der Statine sind mannigfaltig und gehen weit über den reinen lipidsenkenden Effekt hinaus.**

Wie in **Abbildung 4** dargestellt, sind die pleiotropen Effekte der Statine vielfältig. So konnte demonstriert werden, dass Statine entzündliche Prozesse in der Gefäßwand reduzieren<sup>6,64</sup>. Dieser Effekt ist unabhängig von der Wirkung auf die Blutfette<sup>75</sup>. Weiter können Statine die Endothelfunktion verbessern<sup>13</sup> und haben Einfluss auf die Blutgerinnung. Sie hemmen die Aggregationsfähigkeit und die Freisetzung von Mediatoren der Thrombozyten sowie die Thrombusbildung<sup>1,33,47</sup> und fördern die fibrinolytische Aktivität des Endothels<sup>15</sup>. In experimentellen Studien konnte gezeigt werden, dass Statine in der Lage sind, die Proliferation glatter Muskelzellen in vitro und im Tiermodell zu hemmen<sup>2,18,22</sup>. Weiterhin konnten Statine die Verdickung der Neointima nach

Verletzungen von Karotisarterien abschwächen<sup>6,28</sup>. Dies wurde vor allem mit einer Hemmung der Proliferation glatter Gefäßmuskelzellen erklärt<sup>9</sup>.

Darüber hinaus zeigen neuere Daten, dass eine Statintherapie die Reendothelialisierung nach einer Gefäßverletzung beschleunigt<sup>85</sup> und konsekutiv zu einer verminderten Neointimabildung führt. Die hierbei beobachteten Effekte gehen über beschriebene positive Beeinflussungen von Endothelzellen und ihrer Funktionen hinaus<sup>34,79,82</sup>. Es wurde vielmehr demonstriert, dass Statine zu einer Mobilisierung endothelialer Progenitorzellen aus dem Knochenmark und zu einer verstärkten Ansiedlung dieser Zellen in endothelialen Läsionen führen<sup>84</sup>. Schließlich konnte gezeigt werden, dass Statine einen unterstützenden Einfluß auf die Neovaskularisation von Geweben haben<sup>32</sup>. Insbesondere die frühzeitigen Effekte auf Reendothelialisierung und Progenitorzellmobilisation lassen darauf schließen, dass Statine den Heilungsprozess der Gefäßwand durch eine Wiederherstellung einer intakten Endothelschicht beschleunigen, und über diesen Mechanismus zumindest zum Teil sowohl die Reduktion der thrombotischen Ereignisse in der Frühphase nach Koronarinterventionen als auch die verringerte Neointimabildung in der Spätphase erklärt werden könnte.

Zusammenfassend greifen Statine in pathophysiologische Mechanismen ein, die sich während der dramatisch beschleunigten Progression der Atherosklerose infolge Neointimaproliferation nach koronarer Stentimplantation bei Patienten mit geringgradiger systemischer Entzündung abspielen.

Die Tatsache, dass diese Arbeit nicht als eine plazebo-kontrollierte, randomisierte Studie geplant wurde, muss als *Limitation* dieser Arbeit

angesehen werden. Dennoch basierte bislang die Entscheidung, eine Statintherapie zu beginnen, auf erhöhten Serum-Cholesterinspiegeln und nicht auf erhöhten CRP-Serumspiegeln. Des Weiteren unterschieden sich die präinterventionellen CRP-Serumspiegel bei Patienten mit oder ohne Statintherapie nicht. Die CRP-Spiegel beeinflussten weder die Entscheidung für eine Statingabe noch die Durchführung der Kontrollangiographie. Die initialen CRP-Spiegel lagen auch nicht der Person vor, die die Koronarangiographien auswertete.

Interessanterweise decken sich die Daten dieser Arbeit mit neuerlichen Ergebnissen von Chan et al.<sup>7</sup>. Ihre Untersuchung an 1552 Patienten, die sich einer Koronarintervention unterzogen, zeigte ebenfalls eine signifikant niedrigere Ereignisrate über einen Nachuntersuchungszeitraum von einem Jahr. Auch hier zeigte sich die größte Risikoreduktion bei Patienten mit hohen CRP-Spiegeln.

Die Resultate dieser Arbeit demonstrieren, dass eine Statintherapie das erhöhte Risiko für zukünftige kardiovaskuläre Ereignisse, das bei Patienten mit erhöhten CRP-Serumspiegeln vorliegt, nach koronarer Stentimplantation deutlich vermindern kann. Dies deutet darauf hin, dass eine Statintherapie entzündliche Prozesse nach koronarer Stentimplantation modulieren kann und somit einer Progression der Atherosklerose entgegenwirkt.

Weiterhin bestätigen diese Daten, dass erhöhte CRP-Spiegel - unabhängig von den Serumlipidwerten - ein aussagekräftiger Parameter sind, um besonders gefährdeten Patienten eine Statintherapie zukommen zu lassen.

## Zusammenfassung

In einer retrospektiven Untersuchung von 388 Patienten untersuchten wir, ob eine Therapie mit Statinen (HMG-CoA-Reduktasehemmer) das mit erhöhten CRP-Serumspiegeln verbundene Risiko für kardiale Ereignisse nach koronarer Stentimplantation beeinflussen kann.

Die Untersuchung zeigte, dass sich bei Patienten mit erhöhten CRP-Spiegeln ohne eine Statintherapie kardiale Ereignisse signifikant häufiger ereigneten (RR 2.37, 95% CI [1.3-4.2]). Dabei ist von Bedeutung, dass Patienten mit einem erhöhten CRP-Spiegel, die eine Statintherapie erhielten, etwa das gleiche relative Risiko für erneute Ereignisse hatten (RR 1.27[0.7-2.1]) wie Patienten in der Gruppe mit CRP-Spiegeln unter 0.6 mg/dl, die keine Statintherapie erhielten (RR1.1 [0.8-1.3]).

Die Resultate dieser Arbeit demonstrieren, dass eine Statintherapie das erhöhte Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse bei Patienten mit erhöhtem CRP-Serumspiegel nach koronarer Stentimplantation signifikant vermindern kann.

Erhöhte CRP-Spiegel scheinen somit unabhängig von Cholesterinspiegeln ein aussagekräftiger Parameter zu sein, um den Patienten eine Statintherapie zukommen zu lassen, die ein besonders hohes Risiko für koronare Ereignisse nach Stentimplantation haben.

## Summary

We investigated whether statin therapy affects the association between preprocedural CRP-levels and the risk for recurrent coronary events in 388 consecutive patients undergoing coronary stent implantation.

A primary combined endpoint event occurred significantly more frequently in patients with elevated CRP levels without statin therapy (RR 2.37, 95% CI [1.3-4.2]). Importantly, in the presence of statin therapy, the relative risk for recurrent events was significantly reduced in the patients with elevated CRP levels (RR 1.27 [0.7-2.1]) to about the same degree as in patients with CRP levels below 0.6 mg/dl, who did not receive statin therapy (RR 1.1 [0.8-1.3]).

Thus, statin therapy significantly attenuates the increased risk for major adverse cardiac events in patients with elevated CRP levels undergoing coronary stent implantation suggesting that statin therapy interferes with the detrimental effects of inflammation on accelerated atherosclerotic disease progression following coronary stenting.

## Literatur:

1. Aoki I, Aoki N, Kawano K, et al. Platelet-dependent thrombin generation in patients with hyperlipidemia. *J Am Coll Cardiol*. 1997; 30: 91-6.
2. Bellostta S, Bernini F, Ferri N, et al. Direct vascular effects of HMG-CoA reductase inhibitors. *Atherosclerosis*. 1998; 137 Suppl: S 101-9.
3. Berliner J, Leitinger N, Watson A, et al. Oxidized lipids in atherogenesis: formation, destruction and action. *Thromb Haemost*. 1997;78:195-199.
4. Boring L, Gosling J, Cleary M, et al. Decreased lesion formation in CCR2<sup>-/-</sup> mice reveals a role of chemokines in the initiation of atherosclerosis. *Nature*. 1998;394:894-897.
5. Buffon A, Liuzzo G, Biasucci LM, et al. Preprocedural serum levels of C-reactive protein predict early complications and late restenosis after coronary angioplasty. *J Am Coll Cardiol*. 1999;34:1512-21.
6. Bustos C, Hernandez-Presa MA, Ortego M, et al. HMG-CoA reductase inhibition by atorvastatin reduces neointimal inflammation in a rabbit model of atherosclerosis. *J Am Coll Cardiol*. 1998;32:2057-64.
7. Chan AW, Bhatt DL, Ellis SG et al. Relation of inflammation and benefit of statins after percutaneous coronary interventions. *Circulation*. 2003;107:1750-1756.
8. Chan AW, Deepak L, Ellis SG, et al. Early and sustained survival benefit associated with statin therapy at the time of percutaneous coronary intervention. *Circulation*. 2002;105:691-696.
9. Corsini A, Pazzucconi F, Pfister P, et al. Inhibitor of proliferation of arterial smooth-muscle cells by fluvastatin. *Lancet*. 1996;348:1584.
10. Cybulsky MI, Gimbrone MA Jr. Endothelial expression of a mononuclear leukocyte adhesion molecule during atherogenesis. *Science*. 1992;251:788-791.



11. Danesh J, Collins R, Peto R. Chronic infections and coronary heart disease: is there a link? *Lancet*. 1997;350:430-436.
12. Dichtl W, Nilsson L, Goncalves, et al. Very low-density lipoprotein activates nuclear factor- $\kappa$ B in endothelial cells. *Circ Res*. 1999;84:1085-1094.
13. Dupuis J, Tardif JC, Cernacek P, Theroux P. Cholesterol reduction rapidly improves endothelial function after acute coronary syndromes. The RECIFE (reduction of cholesterol in ischemia and function of the endothelium) trial . *Circulation*. 1999;99:3227-3233.
14. Essig M, Nguyen G, Prié D, et al. 3-Hydroxy-3-Methylglutaryl Coenzyme A reductase inhibitors increase fibrinolytic activity in rat aortic endothelial cells. *Circ Res*. 1998;83:683-90.
15. Farb A, Sangiorgi G, Carter AJ, et al. Pathology of acute and chronic coronary stenting in humans. *Circulation*. 1999;99:44-52.
16. Fichtlscherer S, Breuer S, Schachinger V, Dimmeler S, Zeiher AM. C-reactive protein levels determine systemic nitric oxide bioavailability in patients with coronary artery disease. *Eur Heart J*. 2004;25:1412-1418
17. Fichtlscherer S, Rosenberger G, Walter DH, Breuer S , Dimmeler S, Zeiher AM. Elevated C-reactive protein levels and impaired endothelial vasoreactivity in patients with coronary artery disease. *Circulation*. 2000;102:1000-1006.
18. Fukumoto Y, Libby P, Rabkin E, et al. Statins alter smooth muscle cell accumulation and collagen content in established atheroma of Watanabe heritable hyperlipidemic rabbits. *Circulation*. 2001;103:993-999.
19. Gaspardone A, Crea F, Versaci F, et al. Predictive Value of C-reactive protein after successful coronary-artery stenting in patients with stable angina. *Am J Cardiol*. 1998;82:515-518.

20. Grundy SM, Satin trials and goals of cholesterol-lowering therapy. *Circulation*. 1998;97:1436-1439.
21. Gu L, Okada Y, Clinton S, et al. Absence of monocyte chemoattractant protein-1 reduces atherosclerosis in low-density lipoprotein-deficient mice. *Mol Cell*. 1998;2:275-281.
22. Guijarro C, Blanco-Colio LM, Ortego M, et al. 3-Hydroxy-3-Methylglutaryl Coenzyme A reductase and isoprenylation inhibitors induce apoptosis of vascular smooth muscle cells in culture. *Circ Res*. 1998;83:490-500.
23. Hansson G, Libby P. The role of the lymphocyte. In: Fuster V, Ross R, Topol E, eds. *Atherosclerosis and Coronary Artery Disease*. New York, NY: *Lippincott-Raven*. 1996;557-568.
24. Haverkat F., Thompson SG, Pyke SD, Gallimore JR, Pepys MB. Production of C-reactive protein and risk of coronary events in stable and unstable angina. European Concerted Action on Thrombosis and Disabilities Angina Pectoris Study Group. Ross R. Atherosclerosis – an inflammatory disease. *NEJM*. 1999;340:115-26.
25. Heeschen C, Hamm CW, Bruemmer J, Simoons ML. Predictive Value of C-reactive protein and troponin T in patients with unstable angina: a comparative analysis. CAPTURE investigators. Chimeric c7E3 AntiPlatelet Therapie in Unstable angina Refractory to standart treatment trail. *J Am Coll Cardiol*. 2000;35:1535-42.
26. Hernandez-Presa M, Bustos C, Ortega M, et al. Angiotensin-converting enzyme inhibition prevents arterial nuclear factor- $\kappa$ B activation, monocyte chemoattractant protein-1 expression, and macrophage infiltration in a rabbit model of early accelerated atherosclerosis. *Circulation*. 1997;95:1532-1541.
27. Hwang SJ, Ballantyne CM, Sharrett AR, et al. Circulating adhesion molecules VCAM-1, ICAM-1, and E-selectine in carotid atherosclerosis and

- incident coronary heart disease cases. The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Circulation*. 1997;96:4219-4225.
28. Indolfi C, Cioppa A, Stabile E, et al. Effects of hydroxymethylglutaryl coenzyme A reductase inhibitor simvastatin on smooth muscle cell proliferation in vitro and neointimal formation in vivo after vascular injury. *J Am Coll Cardiol*. 2000;35:214-221.
29. Inoue T, Hoshi K, Yaguchi I, Iwasaki Y, Takayanagi K, Morooka S. Serum levels of circulating adhesion molecules after coronary angioplasty. *Cardiology*. 1999;91:236-242.
30. Komatsu R, Ueda M, Naruko T, Kojima A, Becker AE. Neointimal tissue response at sites of coronary stenting in humans: macroscopic, histological, and immunohistochemical analyses. *Circulation*. 1998;98:224-233.
31. Kranzhofer R, Schmidt J, Pfeiffer CA, et al. Angiotensin induces inflammatory activation of human muscular smooth muscle cells. *Atheroscler Thromb Vasc Biol*. 1999;19:1623-1629.
32. Kureishi Y, Luo Z, Shiojima I, et al. The HMG-CoA reductase inhibitor simvastatin activates the protein kinase Akt and promotes angiogenesis in normocholesterolemic animals. *Nat Med*. 2000;6:1004-1010.
33. Lacoste L, Lam JY, Hung J, Letchacovski G, Solymoss CB, Waters D. Hyperlipidemia and coronary disease. Correction of the increased thrombogenic potential with cholesterol reduction. *Circulation*. 1995;92:3172-3177.
34. Laufs U, La Fata V, Plutzky J, et al. Upregulation of endothelial nitric oxide synthase by HMG-CoA reductase inhibitors. *Circulation*. 1998;97:1129-1135.

35. Li H, Cybulsky MI, Gimbrone MA Jr, et al. An atherogenic diet rapidly induces VCAM-1, a cytokine regulatable mononuclear leukocyte adhesion molecule, in rabbit endothelium. *Arterioscler Thromb*. 1993;13:197-204.
36. Libby P. Inflammation in atherosclerosis. *Nature*. 2002;420:868-874.
37. Libby P, Egan D, Skarlatos S. Roles of infectious agents in atherosclerosis and restenosis: an assessment of the evidence and need for future research. *Circulation*. 1997;96:4095-4103.
38. Libby P, Geng Y-J, Aikawa M, et al. Macrophages and atherosclerotic plaque stability. *Curr Opin Lipidol*. 1996;7:330-335.
39. Libby P, Ridker PM, Maseri A. Inflammation and Atherosclerosis. *Circulation*. 2002;105:1135-1143.
40. Libby P., Ridker PM. Novel inflammatory markers of coronary risk: theory versus practice. *Circulation*. 1999;100:1148-50.
41. Libby P, Simon DI. Inflammation and thrombosis: the clot thickens. *Circulation*. 2001;103:1718-1720.
42. Liuzzo G, Biasucci LM, Gallimore JR, et al. The prognostic value of C-reactive protein and serum amyloid A protein in severe unstable angina. *N Engl J Med*. 1997;331:417-24.
43. Liuzzo G, Buffon A, Biasucci LM, et al. Enhanced inflammatory response to coronary angioplasty in patients with severe unstable angina. *Circulation*. 1998;98:2370-6.
44. Mackness MI, Mackness B, Durrington PN, et al. Paraoxanase and coronary heart disease. *Curr Opin Lipidol*. 1998;319-324.
45. Maron DJ, Fazio S, Linton MF. Current perspectives on statins. *Circulation*. 2000 ;101:207-13.

46. Nakajima T, Schulte S, Warrington KJ, et al. T-cell mediated lysis of endothelial cells in acute coronary syndromes. *Circulation*. 2002;105:570-575.
47. Notarbartolo A, Davì G, Averna M, et al. Inhibition of thromboxane biosynthesis and platelet function by simvastatin in type IIa hypercholesterolemia. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1995;15:247-51.
48. Oltrona L, Eisenberg PR, Lasala JM, Sewall DJ, Shelton ME, Winters KJ. Association of heparin-resistant thrombin activity with acute ischemic complications of coronary interventions. *Circulation*. 1996;94:2064-2071.
49. Ott I, Neumann FJ, Kenngott S, Gawaz M, Schomig A. Procoagulant inflammatory responses of monocytes after direct balloon angioplasty in acute myocardial infarction. *Am J Cardiol*. 1998;82:938-942.
50. Pasceri V, Willerson JT, Yeh ET. Direct proinflammatory effect of C-reactive protein on human endothelial cells. *Circulation*. 2000;102:2165-2168.
51. Penn MS, Topol EJ. Tissue factor, the emerging link between inflammation, thrombosis, and vascular remodeling. *Circ Res*. 2001;89:1-2.
52. Pepys MB. C-reactive protein fifty years on. *Lancet*. 1981;1:653-657.
53. Pietersma A, Kofflard M, de Wit LE, Stijnen T, Koster JF, Serruys PW, Sluiter W. Late lumen loss after coronary angioplasty is associated with the activation status of circulating phagocytes before treatment. *Circulation*. 1995;91:1320-1325.
54. Qiao JH, Tripathi J, Mishra NK, et al. Role of macrophage colony-stimulating factor in atherosclerosis: studies of osteopetrotic mice. *Am J Pathol*. 1997;150:1687-1699.
55. Rader DJ. Inflammatory markers of coronary risk. *NEJM*. 2000;343:1179-1182.

56. Reiber JHC, Serruys PW, Kooijman CJ, et al. Assessment of short-, medium-, and long-term variations in arterial dimensions from computer-assisted quantitation of coronary cineangiograms. *Circulation*. 1985;71:280-288.
57. Ridker PM, Buring JE, Rifai N. Soluble P-selectin and risk of future cardiovascular events. *Circulation*. 2001;103:491-495.
58. Ridker PM, Cushman M, Stampfer MJ, Tracy RP, Hennekens CH. Inflammation, aspirin and risk of cardiovascular disease in apparently healthy men. *N Engl J Med*. 1997;336:973-979.
59. Ridker PM, Glynn RJ, Hennekens CH. C-reactive protein adds to the predictive value of total HDL cholesterol in determining risk of first myocardial infarction. *Circulation*. 1998;97:2007-11.
60. Ridker PM, Hennekens CH, Buring JE, et al. C-reactive protein and other markers of inflammation in the prediction of cardiovascular disease in women. *N Engl J Med*. 2000;342:836-843.
61. Ridker PM, Hennekens CH, Roitmann-Johnson B, et al. Plasma concentration of soluble intercellular adhesion molecule 1 and risks of future myocardial infarction in apparently healthy men. *Lancet*. 1998;351:88-92.
62. Ridker PM, Rifai N, Pfeffer MA, et al. Inflammation, Pravastatin and the risk of coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. *Circulation*. 1998;98:839-44.
63. Ridker PM, Rifai N, Stampfer MJ, et al. Plasma concentration of interleukin-6 and risk of future myocardial infarction among apparently healthy men. *Circulation*. 2000;101:1767-1772.
64. Rosenson RS, Tangney CC. Antiatherothrombotic properties of statins. *JAMA*. 1998;279:1643-50.

65. Ross R. Atherosclerosis – an inflammatory disease. *N Engl J Med.* 1999;340:115-26.
66. Ryan TJ, Bauman WB, Kennedy JW, Kereiakes DJ, King SB III, McCallister BD, Smith SC Jr, Ulliyot DJ. Guidelines for percutaneous transluminal coronary angioplasty: a report of the ACC/AHA Task Force on Assessment of Diagnostic and Therapeutic Cardiovascular Procedures. *J Am Coll Cardiol.* 1993;22:2033–5204.
67. Ryan TJ, Faxon DP, Gunnar RM, Kennedy JW, King SB III, Loop FD, Peterson KL, Reeves TJ, Williams DO, Winters WL Jr. Guidelines for percutaneous transluminal coronary angioplasty: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Assessment of Diagnostic and Therapeutic Cardiovascular Procedures (Subcommittee on Percutaneous Transluminal Coronary Angioplasty). *J Am Coll Cardiol.* 1988;12:529–545.
68. Sacks FM, Pfeffer MA, Moye LA, et al. The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. Cholesterol And Recurrent Events trial investigators. *N Engl J Med.* 1996;335:1001-9.
69. Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. Randomized trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet.* 1994;344:1383-9.
70. Schachinger V, Allert M, Kasper W, Just H, Vach W, Zeiher AM. Adjunctive intracoronary infusion of antithrombin III during percutaneous transluminal coronary angioplasty. Results of a prospective, randomized trial. *Circulation.* 1994;90:2258-66.

71. Schmidt AM, Yan SD, Wautier JL, et al. Activation of receptor for advanced glycation end products: a mechanism for chronic vascular dysfunction in diabetic vasculopathy and atherosclerosis. *Circ Res*. 1999;84:489-497.
72. Schomig A, Mehilli J, Holle H, Hosl K, Kastrati D, Pache J, Seyfarth M, Neumann FJ, Dirschinger J, Kastrati A. Stain treatment following coronary artery stenting and one-year survival. *J Am Coll Cardiol*. 2002;40:854-61
73. Schwartz GG, Olsson AG, Ezekowitz MD, Ganz P, Oliver MF, Waters D, Zeiher A, Chaitman BR, Leslie S, Stern T. Effects of atorvastatin on early recurrent ischemic events in acute coronary syndromes: the MIRACL study: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2001;285:1711-1718.
74. Smith JD, Trogan E, Ginsberg M, et al. Decreased atherosclerosis in mice deficient in both macrophage colony-stimulating factor (op) and apolipoprotein E. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1995;92:8264-8268.
75. Sparrow CP, Burton CA, Hernandez M, et al. Simvastatin has anti-inflammatory and antiatherosclerotic activities independent of plasma cholesterol lowering. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2001;21:115-121.
76. The Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease (LIPID) study group. Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary heart disease and a broad range of initial cholesterol levels. *N Engl J Med*. 1998;339:1349-57.
77. Tomai F, Crea F, Gaspardone A, et al. Unstable angina and elevated C-reactive protein levels predict enhanced vasoreactivity of the culprit lesion. *Circulation*. 2001;104:1471-1476.
78. Torzewski M, Rist C, Mortens RF, et al. C-reactive protein in the arterial intima: role of C-reactive protein receptor-dependent monocyte recruitment in atherogenesis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2000;20:2094-2099.



79. Treasure CB, Klein JL, Weintraub WS, et al. Beneficial effects of cholesterol-lowering therapy on the coronary endothelium in patients with coronary artery disease. *N Engl J Med.* 1995;332:481-487.
80. Tummala PE, Chen XL, Sundell CL, et al. Angiotensin II induces vascular cell adhesion molecule-1 expression in rat vasculature: a potential link between the renin-angiotensin system and atherosclerosis. *Circulation.* 1999;100:1223-1229.
81. Verma S, Wang CH, Li SH, et al. A self-fulfilling prophecy: C-reactive protein attenuates nitric oxide production and inhibits angiogenesis. *Circulation.* 2002;106:913-919.
82. Vita JA, Yeung AC, Winniford M, et al. Effects of cholesterol-lowering therapy on coronary endothelial vasomotor function in patients with coronary artery disease. *Circulation.* 2000;102:846-851.
83. Walter DH, Fichtlscherer S, Britten MB, Auch-Schwelk W, Schächinger V, Zeiher AM. Benefits of immediate initiation of statin therapy following successful coronary stent implantation in patients with stable and unstable angina pectoris and Q-wave infarction. *Am J Cardiol.* 2002;89:1-6.
84. Walter DH, Fichtlscherer S, Britten MB, Auch-Schwelk W, Schächinger V, Zeiher AM. Preprocedural C-reactive protein levels and cardiovascular events after coronary stent implantation. *J Am Coll Cardiol.* 2001;37:839-44.
85. Walter DH, Rittig K, Isner JM, et al. Statin therapy accelerates reendothelialization. *Circulation.* 2002;105:3017-3024.
86. Walter DH, Schächinger V, Elsner M, Mach S, Auch-Schwelk W, Zeiher AM. Effect of statin therapy on restenosis after coronary stent implantation. *Am J Cardiol.* 2000;85:962-8.

87. Wang CH, Li SH, Verma S, et al. C-reactive protein upregulates angiotensin typ 1 receptors in vascular smooth muscle. *Circulation*. 2003;107:1783-1790.
88. Williams KJ, Tabas I. The response-to-retention hypothesis of atherogenesis reinforced. *Curr Opin Lipidol*. 1998;9:471-474.
89. Yudkin JS, Stehouwer CD, Emeis JJ et al. C-reactive Protein in healthy subjects: associations with obesity, insulin resistance, and endothelial dysfunction. A potential role for cytokines orginating from adipose tissue? *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1999;19:972-978.
90. Zwaka TP, Hombach V, Torzewski J. C-reactive protein-mediated low density lipoprotein uptake by macrophages: implications for atherosclerosis. *Circulation*. 2001;103:1194-1197.

## **Danksagung**

Ich danke Herrn Professor Dr. med. A.M. Zeiher für die Bereitstellung des Themas, ohne die diese Arbeit nicht entstanden wäre.

Ein besonderer Dank geht an Herrn Priv. Doz. Dr. med. D.H. Walter und Herrn Priv. Doz. Dr. med. S. Fichtlscherer für ihre engagierte Betreuung und die stets freundliche Beratung beim Verfassen der Arbeit.

Frau Professor Dr. rer. nat. S. Dimmeler und ihrem Laborteam danke ich für ihre freundliche Unterstützung bei allen Laborarbeiten.

Danke an das gesamte Team des Herzkatheterlabors für die Unterstützung bei den Blutentnahmen.

Frau Beate Manz danke ich für ihre Hilfe bei der Auswertung der Koronarangiographien sowie Betreuung der Datenbanken.

Herzlicher Dank gilt meinen Eltern, Ingeborg und Dr. med. Wilhelm Rosin, die mich in allen Belangen bei der Verfassung der Arbeit unterstützt haben.

## **Ehrenwörtliche Erklärung**

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die dem Fachbereich Medizin der Johann Wolfgang Goethe-Universität Frankfurt am Main zur Promotionsprüfung eingereichte Arbeit mit dem Titel

### **Statintherapie, Inflammation und das Risiko erneuter koronarer Ereignisse nach koronarer Stentimplantation**

in der Medizinischen Klinik III, Schwerpunkt Kardiologie, des Klinikums der Johann Wolfgang Goethe-Universität unter der Leitung von Herrn Priv.-Doz. Dr. med. D.H. Walter und mit Unterstützung durch Herrn Priv.-Doz. Dr. med. S. Fichtlscherer ohne sonstige Hilfe selbst durchgeführt und bei der Abfassung der Arbeit keine anderen als die in der Dissertation angeführten Hilfsmittel benutzt habe.

Ich habe bisher an keiner in- oder ausländischen Medizinischen Fakultät ein Gesuch um Zulassung zur Promotion eingereicht noch die vorliegende Arbeit als Dissertation vorgelegt.

Die vorliegende Arbeit wurde im folgenden Publikationsorgan:

Journal of the American College of Cardiology, Vol.38, No. 7, 2001, S 2002-2012

veröffentlicht.

Frankfurt, im Februar 2006

Patrick Rosin

## Lebenslauf

Name: Patrick Raymond Rosin  
Geburtsdatum: 14.01.1975  
Adresse : Rumfordstr. 48  
80469 München  
Telefon: 089-21021913  
E-mail: patrickrosin@gmx.de

### Schulbildung:

1981 – 1985 Grundschule Oberursel-Oberstedten  
1985 – 1995 Humboldt Gymnasium Bad Homburg  
06/1995 Allgemeine Hochschulreife

### Zivildienst:

07/1995 – 07/1996 Kreiskrankenhaus Bad Homburg

### Hochschulbildung:

10/1996 – 09/2001 Studium der Humanmedizin an der Johann Wolfgang  
Goethe-Universität Frankfurt am Main  
08/1998 Ärztliche Vorprüfung  
08/1999 Erster Abschnitt der ärztlichen Prüfung  
08/2001 Zweiter Abschnitt der ärztlichen Prüfung  
10/2001 – 09/2002 Studium der Humanmedizin an der Technischen  
Universität München, Praktisches Jahr  
11/2002 Dritter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung  
01/2003 Approbation als Arzt

### Berufsausbildung:

01/2003 – 06/2004 Arzt im Praktikum in der Abteilung für Anästhesiologie  
und Operative Intensivmedizin, Städtisches Klinikum  
München GmbH, Klinikum Harlaching  
07/2004 – heute Assistenzarzt in der Abteilung für Anästhesiologie und  
Operative Intensivmedizin, Städtisches Klinikum  
München GmbH, Klinikum Harlaching

Frankfurt, im Februar 2006