

Aus der Klinik für Innere Medizin III  
(Kardiologie, Angiologie, Internistische Intensivmedizin)  
Universitätsklinikum des Saarlandes  
Direktor: Professor Dr. med. M. Böhm

**Inzidenz, Ätiologie und Bedeutung der dilatativen Koronaropathie  
und ihre Assoziation mit dem Tumorsuppressorgens p53**

*Dissertation zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin*  
der Medizinischen Fakultät  
der Universität des Saarlandes

2012

vorgelegt von  
Werner Hess  
geb. am: 16.10.1950

Tag der Promotion:

Dekan:

Prof. Dr. M.D. Menger

1. Berichterstatter:

Prof. Dr. Michael Böhm

2. Berichterstatter:

**N. N.**

## Inhaltsverzeichnis

<b>Inhaltsverzeichnis</b> .....	<b>III</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>IV</b>
<b>1 Zusammenfassung</b> .....	<b>1</b>
1.1 Deutsche Zusammenfassung .....	1
1.2 Abstract .....	3
<b>2 Einleitung</b> .....	<b>5</b>
<b>3 Methodik</b> .....	<b>8</b>
3.1 Charakteristika des evaluierten Patientenkollektivs .....	8
3.2 Untersuchungsmethoden .....	8
3.3 Datenerfassung und Diagnosekriterien .....	9
3.4 Assoziation der dilatativen Koronaropathie mit Polymorphismen im p53-Gen und mdm2-Gen .....	<b>11</b>
3.5 Statistische Auswertung .....	12
<b>4 Ergebnisse</b> .....	<b>13</b>
4.1 Demografische Parameter der untersuchten Patientengruppen .....	13
4.2 Vergleich der Häufigkeiten kardiovaskulärer Risikofaktoren in der DCP-, KHK- und Kontrollgruppe .....	<b>14</b>
4.3 Vergleich der elektrokardiographischen Befunde in der DCP-, KHK- und Kontrollgruppe .....	<b>19</b>
4.4 Vergleich der echokardiographischen Befunde in der DCP-, KHK- und Kontrollgruppe .....	<b>20</b>
4.5 Vergleich relevanter Laborwerte in der DCP-, KHK- und Kontrollgruppe .....	24
4.6 Morphologische Veränderungen der Koronargefäße .....	25
4.7 Vergleich der Häufigkeiten und des Typs der Myokardinfarkte .....	30
4.8 Beschwerdesymptomatik .....	34
4.9 Detektion von Single nucleotide polymorphisms (SNPs) in den Genen p53 und mdm2 .....	<b>39</b>
<b>5 Diskussion</b> .....	<b>42</b>
5.1 Morphologische Veränderungen der Koronargefäße .....	42
5.2 EKG-Befunde .....	43
5.3 Echokardiographie-Befunde .....	44
5.4 Myokardinfarkte .....	45
5.5 Klinische Symptomatik .....	45
5.6 Laborparameter .....	46
5.7 Risikofaktoren .....	47
5.8 Pathogenese der DCP .....	49
5.9 Assoziation von DNA-Polymorphismen der Gene p53 und mdm2 mit DCP .....	<b>49</b>
5.10 Therapie .....	50
<b>6 Literaturverzeichnis</b> .....	<b>53</b>
<b>Danksagung</b> .....	<b>62</b>

**Abkürzungsverzeichnis**

BMI	Body-Mass-Index
CCS-Stadien	Angina-pectoris-Stadien der Canadian Cardiovascular Society
CRP	C-reaktives Protein
CX	Circumflexarterie
DCP	Dilatative Koronaropathie
EF	Ejektionsfraktion
FS	Verkürzungsfraktion
IVS	Interventrikuläres Septum
IVSd	Interventrikuläres Septum diastolisch
KHK	Stenosierende koronare Herzkrankheit
LA	Linkes Atrium
LAD	Left anterior descending artery (Ramus interventricularis anterior der linken Kranzarterie)
LVEDD	Linksventrikulärer enddiastolischer Durchmesser
LVPW	Linksventrikuläre posteriore Wand.
n.s.	nicht signifikant ( $p > 0,05$ )
NSTEMI	Non ST-elevation myocardial infarction (Nicht-ST-Hebungsinfarkt)
NYHA-Stadien	Herzinsuffizienz-Stadien der New York Heart Association
RCA	Right coronary artery (rechte Herzkranzarterie)
RV	Rechter Ventrikel
SEM	Standard Error of the Mean (Standardfehler des arithmetischen Mittels)

# 1 Zusammenfassung

## 1.1 Deutsche Zusammenfassung

Die dilatative Koronaropathie (DCP) ist eine Sonderform der koronaren Herzerkrankung. Ihre Kennzeichen sind Ektasien bzw. Aneurysmata der Koronararterien. Typische angiographische Befunde sind:

- eine Verzögerung von Kontrastmittelfüllung und –abstrom (slow flow)
- die Ausbildung von Kontrastmitteldepots
- ein systolisch-diastolisches Pendelverhalten des Kontrastmittels.

Gegenwärtig ist nur sehr wenig über Inzidenz, Risikofaktoren und Symptomatik der dilatativen Koronaropathie bekannt. In der vorliegenden Arbeit wurden retrospektiv die Daten von 14.758 Patienten, die sich einer Herzkatheteruntersuchung unterzogen hatten, im Hinblick auf das Vorliegen einer dilatativen Koronaropathie ausgewertet und auf Unterschiede zu und Gemeinsamkeiten mit stenosierender koronarer Herzkrankheit verglichen.

Das Tumorsuppressorgen p53 und das Gen mdm2 wurden auf einen Zusammenhang zwischen DCP und Einzelbasenpolymorphismen prospektiv an 118 DCP-Patienten untersucht.

Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit waren:

- Endemik: Die Häufigkeit der dilatativen Koronaropathie betrug 0,71 %. Die Männer (80,6 %) waren gegenüber den Frauen (19,4%) bei den 105 DCP-Patienten stärker vertreten. Der Altersdurchschnitt betrug 67 Jahre.
- Risikofaktoren: Die häufigsten Risikofaktoren waren die arterielle Hypertonie (95,2 %) und die Hyperlipoproteinämie (87,6 %).
- Symptomatik: 35,2 % der Patienten wiesen eine pektanginöse Symptomatik im CCS-Stadium II auf und 41,0 % eine Dyspnoe im NYHA-Stadium I.
- Klinik: Die rechte Kranzarterie (88,6%) war signifikant häufiger betroffen als die linke Koronararterie (72,4%).
- Die linksventrikuläre Funktion war linkskardiographisch bei 29,5 % der Patienten eingeschränkt.
- Anhand der Koronarangiogramme wurden die Gefäßdurchmesser ermittelt. Die rechte Kranzarterie hatte signifikant größere Lumendurchmesser als der Ramus circumflexus und der Ramus intervenricularis anterior. Die Dilatationen waren bei Männern stärker

ausgeprägt als bei Frauen. 37 der Patienten hatten einen Myokardinfarkt erlitten. Bei 29 von ihnen bestanden gleichzeitig Stenosen der Koronararterien. 8 Patienten hatten nur dilatative Wandveränderungen. Hinterwandinfarkte traten am häufigsten (62,1 %) auf.

- Differentialdiagnose: Die DCP-Patienten wurden mit einer Patientengruppe mit rein stenosierender koronarer Herzkrankheit und einer Kontrollgruppe ohne jegliche Wandveränderungen verglichen.
  - Die kardiovaskulären Risikofaktoren waren fast in allen drei Gruppen vergleichbar häufig vertreten.
  - Patienten ohne Wandveränderungen hatten im Vergleich mit den beiden anderen Gruppen einen niedrigeren Spiegel an C-reaktivem Protein.
  - Echokardiographisch hatten Patienten mit dilatativer Koronaropathie eine stärkere Wandhypertrophie und größere Aortenwurzeldurchmesser als die Personen beider anderer Gruppen.
- Untersuchungen zur Assoziation der dilatativen Koronaropathie mit Einzelbasenpolymorphismen in den Genen p53 und mdm2 ergaben keine signifikanten Unterschiede zu einer Vergleichsgruppe gesunder Blutspender. Lediglich bei neun weiblichen Patienten trat beim Polymorphismus SNP 309T/G das Allel GG signifikant häufiger und das Allel GT signifikant weniger häufig auf. Um das Ergebnis abzusichern, sind jedoch weitere Untersuchungen an größeren Stichproben notwendig.
- Prognose: Myokardinfarkte traten bei den Patienten der Kontrollgruppe nicht auf, bei DCP-Patienten waren sie fast genauso häufig wie bei Personen mit rein stenosierender KHK. Allein diese Tatsache unterstreicht die wichtige Bedeutung dieser Sonderform der koronaren Herzkrankheit, da die Inzidenz mit ca. 1 % nicht gering ist, Symptome auftreten, die einer KHK im Stadium III entsprechen und das Risiko für einen Herzinfarkt deutlich erhöht ist.

Zusammenfassend lässt sich feststellen, daß die dilatative Koronaropathie prognostisch einer stenosierenden koronaren Herzerkrankung gleichkommt.

## 1.2 Abstract

### **Incidence, etiology, and relevance of the dilated coronary angiopathy and the role of the tumor suppressor gene p53**

This study represents a retrospective investigation of 14,758 patients who underwent coronary angiography. The aim of the study was the evaluation of the dilated coronary angiopathy as a special form of the coronary heart disease. We revealed an occurrence of 0.71 % for this disease with a preference for the male gender (80.6 %) and a mean age of 67 years. Quantitative measurements of the vessel diameter of the coronary angiograms showed a significant larger lumen diameter of the right coronary artery as compared to the left arteries CX and LAD. Moreover, the RCA was the most frequent affected vessel for this disease. The quantitative vessel dilation was higher in male than in female patients. Most of the patients suffered from cardiovascular risk factors, the most frequent were hypertension (95.2 %) and hyperlipoproteinaemia (87.6 %). A reduced left ventricular systolic function was seen in 29.5% of the patients. Concerning the complaints, most of the patients had angina in CCS class II (35.2 %) and congestive heart failure in NYHA class I (41.0 %). 35 % of the patients suffered a myocardial infarction, only 29 % showed coronary stenosis in the angiogram. The posterior wall infarction was the most frequent localization (59 %). The patients who suffered an infarction showed significant higher levels of C-reactive protein and of fibrinogen compared to the patients without infarction. The patients were compared to a control group of patients with narrowed coronary arteries and to another group of patients without any coronary vessel abnormalities. There were no significant differences in the prevalence of risk factors among these three groups. CRP was significantly lower in the group without vessel abnormalities compared to both other groups. Echocardiography revealed a larger ventricular wall hypertrophy as well as a greater aortic root diameter in patients with dilated coronaropathy compared to the other groups. There were no myocardial infarctions in the group without vessel abnormalities. The prevalence of myocardial infarction in patients with dilated coronaropathy was as high as in patients with significant stenosis in all three coronary vessels. This aspect emphasizes the significance of the dilated coronaropathy as a special form of coronary heart disease

Analysis of the association of dilated coronaropathy with single base polymorphisms of the genes p53 and mdm2 revealed no significant differences to a reference group of healthy blood

donors. There were merely nine female patients revealing a significantly higher occurrence of the allele GG and a significantly lower frequency of the allele GT of the polymorphism SNP 309T/G. Further studies on larger samples, however, are necessary to verify this result.

## 2 Einleitung

Dilatative Veränderungen der Koronararterien werden im Rahmen einer Koronarangiographie oder post mortem diagnostiziert. Der Begriff der dilatativen Koronaropathie wurde erstmals von (Stierle et al.1988) als Beschreibung für dilatativ veränderte Koronararterien benutzt. Eine dilatative Koronaropathie (DCP) liegt vor, wenn eine 1,5-fache Dilatation eines Koronararteriensegmentes gegenüber dem normalen Diameter sowie das Vorliegen koronarangiographischer Hinweise auf einen gestörten Kontrastmittelfluss gegeben sind. Darunter sind verzögerte Kontrastmittelfüllung und –abstrom (slow flow), die Ausbildung eines Kontrastmittelsdepots („Stase“) und ein typisches systolisch-diastolisches Pendelverhalten (Milkinphenomenon) zu verstehen (Grönke et al. 2005).

Die Ätiologie der DCP ist weitgehend ungeklärt. Sie wird als eine Sonderform der koronaren Herzerkrankung angesehen, die mit ihren Hauptrisikofaktoren in den Morbiditäts- und Mortalitätsstatistiken der Industrieländer eine führende Rolle einnimmt. Die Prävalenz der koronaren Herzkrankheit beträgt in Europa unter 40- bis 70-jährigen Menschen ohne spezielles Risikoprofil 7,3 % (Ensbergs et al. 2000). Das Risiko steigt bei Vorliegen typischer kardiovaskulärer Risikofaktoren wie arterielle Hypertonie, Hypercholesterinämie, Diabetes mellitus Nikotinabusus und familiärer Disposition deutlich an. Der Anteil an Patienten, die darüber hinaus atherosklerotische Wandveränderungen der Koronararterien ohne hämodynamische Relevanz aufweisen, ist weitaus höher.

Sowohl Patienten mit als auch ohne atherosklerotische Veränderungen können dilatative Veränderungen der Koronargefäße haben. Für diese dilatativen Veränderungen gibt es laut publizierter Daten eine extreme Streubreite bezüglich ihrer Inzidenz. Sie schwankt zwischen 0,3 % (Oliveros et al. 1974) und 4,9 % (Swaye *et al.* 1983). Als wichtigste Ursache für die Entstehung der DCP galt die Atherosklerose (Oliveros et al. 2000, Swanton et al.1978, Swaye et al. 1983). Daneben wurden kongenitale Ursachen beschrieben (Diet et al. 1996, Shigenobu et al.1993). Vaskulitiden, wie das Kawasaki-Syndrom (Albat et al.1994), die Takayasu-Arteriitis (Al Hulaimi et al.2001) und ein Morbus Behçet (Ninomiya et al. 2000) können ebenfalls mit einer dilatativen Koronaropathie assoziiert sein. Ektasien und Aneurysmen der Koronargefäße können auch iatrogen nach Koronarintervention wie z. B. Atherektomie (Dralle et al.1995), Ballondilatation (Lell et al.1999), Stentimplantation (Noguchi et al. 1999) oder intraluminaler Brachytherapie (Condado et al.1997) auftreten, ohne eine vorbestehende DCP. Nichols et al. (2006) führen neben dieser unmittelbaren mechanischen Einwirkung

während Ballondilatation und Stentimplantation eine mögliche späte Ausbildung eines Aneurysmas nach Implantation beschichteter Stents durch Nachlassen der antiinflammatorischen und immunsuppressiven Stentbeschichtung als Ursache an: Mit der nachlassenden Wirkung der Beschichtung sind Entzündungs- und Abwehrreaktionen assoziiert, welche die Media schwächen und zur Gefäßdilataion führen.

DCP-Patienten berichteten über typische Symptome wie Angina pectoris (AP) und Belastungsdyspnoe (Krüger et al. 1999, Swanton et al. 1978). Unter Nitrattherapie verschlimmerte sich die AP-Symptomatik bei einigen Patienten. Zudem gab es Hinweise auf eine erhöhte Myokardinfarkthäufigkeit bei DCP-Patienten (Demopoulos et al. 1997; Markis et al. 1976; Hartnell et al. 1985). Als weitere Ursache werden Thromben diskutiert, die sich in den dilatierten Abschnitten der Koronargefäße bilden bzw. bei der Stentimplantation zwischen Stent und Gefäßwand eingeschlossen werden und während der Dilatation des Gefäßes freigesetzt werden können und distal der Ektasie oder des Aneurysmas durch Weiterleitung zu einer Thrombembolie des Gefäßes führen können (Vik-Mo et al. 2004).

Genetische Ursachen der DCP werden ebenfalls in Betracht gezogen. Eine Bedeutung bei der Entstehung dilatativer Koronarveränderungen könnte dem Tumorsuppressorgen p53 zukommen, welches in atherosklerotischen Plaques aktiviert wird und bei der Zellregulation eine Rolle spielt (Mercer et al. 2006). Darüberhinaus kann es Zellalterung oder Apoptose einleiten (Vogelstein et al. 2000; Vousden et al. 2007; Riley et al. 2008). Auch scheint es eine Rolle bezüglich der Regulation der Angiogenese und der Pathogenese der Artherosklerose zu spielen. Bordel et al. (2005) wiesen nach, dass die Inhibition von p53 während der physiologischen Angiogenese in Hamsteroovarien keinen Effekt auf das Ausmaß an neu gebildeten Blutgefäßen hatte, sondern vor allem die Reifung der neu gebildeten Mikrogefäße verzögerte.

Ein wichtiger Gegenspieler zum p53-Tumorsuppressor ist die E3 Ubiquitin Ligase mdm2, welche die p53-Antwort unter Stress reduziert. Single Nucleotide Polymorphisms (SNPs), die das Protein oder die Regulation des betreffenden Gens verändern, wurden beim Menschen sowohl für p53 als auch für mdm2 beschrieben (Bond et al. 2004; Bond et al. 2007). Der Polymorphismus rs 1042522 im Exon 4 des p53-Gens (SNP72 G/C) führt zur Synthese von Prolin anstelle des Arginins. Der Polymorphismus rs 2279744 im Intron 1 an Position 309 des mdm2-Gens (SNP309 T/G) hingegen führt zu einer neuen Bindungsstelle für den ubiquitous transcriptional activator SP1.

### **Fragestellung**

Die bisherigen Veröffentlichungen über DCP beziehen sich meist auf relativ kleine Patientenkollektive. In der vorliegenden Arbeit wurden retrospektiv 14.758 Krankenakten ausgewertet und an einem großen Kollektiv von 105 Patienten die Inzidenz und klinische Relevanz detailliert untersucht. Es sollten folgende Fragen beantwortet werden:

1. Wie hoch ist die Prävalenz einer dilatativen Koronaropathie bei Patienten, die sich einer Herzkatheteruntersuchung unterzogen hatten?
2. Wie ist die Alters- und Geschlechtsverteilung bei Patienten mit einer dilatativen Koronaropathie im Vergleich zu Patienten mit einer stenosierenden koronaren Herzkrankheit?
3. Mit welchen Häufigkeiten tritt die DCP an den drei Koronararterien auf?
4. Gibt es typische Risikofaktoren für die Entwicklung einer dilatativen Koronaropathie?
5. Welche Unterschiede bestehen zwischen Patienten mit rein stenosierender koronarer Herzerkrankung und denjenigen ohne jegliche Wandveränderungen?
6. Wie häufig treten Myokardinfarkte auf?
7. Welche Unterschiede bestehen zwischen DCP-Patienten mit ausschliesslich dilatativen und denjenigem mit dilatativ und stenosierenden Wandveränderungen?
8. Ist die dilatative Koronaropathie mit SNPs von p53 und mdm2 assoziiert?

## 3 Methodik

### 3.1 Charakteristika des evaluierten Patientenkollektivs

Es wurden retrospektiv Krankenakten und Herzkatheterberichte von insgesamt 14.758 Patienten evaluiert, bei denen im Zeitraum vom 01.01.2000 bis 31.12.2004 eine Linksherzkatheteruntersuchung in der Klinik für Innere Medizin III des Universitätsklinikums des Saarlandes durchgeführt worden war. Die Zustimmung der zuständigen Ethikkommission für dieses Projekt lag vor (Aktenzeichen/Genehmigungs-Nr. ).

Von 105 Patienten mit DCP wurden die epidemiologischen und klinischen Daten erfasst und anhand der Koronarangiographien nachträglich die Gefäßdurchmesser der Koronararterien vermessen.

Für die vergleichende Auswertung der Daten unter verschiedenen Gesichtspunkten wurden die Patienten in Gruppen mit bestimmten Symptomatiken zusammengefasst. Im Hinblick auf einen einheitlichen und eindeutigen Sprachgebrauch sowie die übersichtliche Gestaltung der Tabellen und Grafiken erhielten die Gruppen folgende Kurzbezeichnungen:

- a) DCP-Gruppe (n = 105). Soweit für die Auswertung notwendig, wurde nochmals zwischen „DCP ohne Stenosen“ (n = 47) und „DCP mit Stenosen (n = 58) differenziert.
- b) KHK-Gruppe (n = 100); diese Patienten hatten ausschliesslich eine koronare Herzkrankheit (KHK) mit Stenosen an allen drei Arterien aber keine DCP-Symptome.
- c) Kontroll-Gruppe (n = 100); Patienten, die weder an KHK noch an DCP erkrankt waren. Sie hatten sich aufgrund von AP-Symptomatik einer Koronarangiographie unterzogen, waren aber bzgl. DCP und KHK befundfrei.

### 3.2 Untersuchungsmethoden

Die Koronarangiographien waren nach der Judkins-Technik durchgeführt worden. Der Zugang erfolgte über die rechtsseitige Arteria femoralis in Seldinger-Technik. Sofern keine Kontraindikationen bestanden, war eine Lävokardiographie durchgeführt worden und die Koronararterien wurden selektiv in den Standardprojektionen (schräg rechts [RAO] und schräg links [LAO]) sowie in halbaxialen Projektionen dargestellt. Die Angiographien erfolgten in biplaner Technik. Zur Koronardiagnostik waren 5- und 6-French-Koronarkatheter verwendet worden.

Die Diagnose DCP wurde gestellt, wenn die Dilatation eines Koronarsegmentes mindestens das 1,5-fache des normalen angrenzenden Durchmessers betrug oder bei verzögertem Kontrastmittel-Fluss ein systolisches/diastolisches Pendeln des Kontrastmittels oder eine Ausbildung von Kontrastmitteldepots nachweisbar waren. In der Auswertung der Befunde wurde die rechte Koronararterie (RCA), die der Ramus circumflexus (RCX) und der Ramus interventricularis anterior (LAD) in jeweils drei Segmente unterteilt (proximales, mittleres, distales Segment). An der LAD wurde der Gefäßanteil vom Abgang aus dem Hauptstamm bis zum 1. Diagonalast-Abgang als proximales Segment definiert; das mittlere Segment entsprach dem Bereich zwischen dem 1. und 2. Diagonalast und das distale Segment dem Abschnitt nach Abgang des 2. Diagonalastes. Als korrespondierende Segmentgrenzen dienten in der RCX der 1. und der 2. Posterolateralast-Abgang, in der RCA der Abgang des Ramus ventricularis dexter und die Aufzweigung in den Ramus interventricularis posterior und den Ramus posterolateralis.

Die Durchmesser wurden durch nachträgliche Vermessung der Koronararterien anhand des zur Verfügung stehenden Bildmaterials mittels einer Präzisionsschieblehre ermittelt. Um exzentrische Gefäßveränderungen zu erfassen, wurden die Messungen jeweils in zwei Ebenen durchgeführt und der arithmetische Mittelwert bestimmt. Initial erfolgte zur Normierung die Bestimmung des Korrekturfaktors anhand der Vermessung der Herzkatheterspitze, welche einen bekannten Durchmesser in Abhängigkeit der verwandten Frenchgröße hat (1 French = 0,33 mm). Der so ermittelte Korrekturfaktor wurde mit den Durchmessern der Referenzsegmente und des dilatativ veränderten Segments der Koronararterien multipliziert.

### **3.3 Datenerfassung und Diagnosekriterien**

Auf Grundlage der 14.758 gesichteten Akten wurden folgende Daten erfasst:

#### **1. Demographische Daten**

- Alter zum Untersuchungszeitpunkt
- Geschlecht
- Körpergewicht

#### 2. Kardiovaskuläre Risikofaktoren

- arterielle Hypertonie
- Diabetes mellitus
- Hyperlipoproteinämie
- Nikotingenuss
- Adipositas
- familiäre Disposition

Die Krankheitsdiagnosen wurden den Originalakten direkt entnommen bzw. anhand der protokollierten Daten und auf Basis der im Folgenden beschriebenen Kriterien gestellt.

Eine Adipositas wurde bei einem Body Mass Index (BMI)  $>30$  angenommen. Eine arterielle Hypertonie wurde bei Blutdruckwerten über 140/90 mmHg oder dem Bestehen einer antihypertensiven Medikation angenommen. Eine Hyperlipoproteinämie wurde angenommen, wenn bei Aufnahme oder Entlassung eine medikamentöse Einstellung mit einem Lipidsenker erfolgte oder der Gesamtcholesterinwert im Plasma  $> 200$  mg/dl oder das LDL (Low Density Lipoprotein) im Plasma  $> 130$  mg/dl betrug. Ein Diabetes mellitus lag bei einem Plasmaglukosewert  $> 126$  mg/dl in nüchternem Zustand vor bzw. beim Bestehen einer antidiabetischen Behandlung. Eine familiäre Disposition wurde angenommen, wenn bei mindestens einem Verwandten ersten Grades eine Manifestation einer kardiovaskulären Erkrankung wie Myokardinfarkt, Apoplex oder periphere arterielle Verschlusskrankheit vorlag.

Die Auswertung des Ruhe-EKGs erfolgte aus dem dokumentierten EKG-Ausdruck. Bei denjenigen Patienten, die ergometriert oder echokardiographiert worden waren, wurde der im Arztbrief dokumentierte Originalbefund retrospektiv ausgewertet. Die klinische Symptomatik bezüglich pektanginöser Beschwerden und Herzinsuffizienz wurde ebenfalls den Akten entnommen. Die Einteilung der Angina-pectoris-Symptomatik erfolgte gemäß der Stadieneinteilung der Canadian Cardiovascular Society (CCS; Tabelle 1), die der Herzinsuffizienz in jeweils vier Schweregrade nach der New York Heart Association (NYHA; Tabelle 2).

Tabelle 1: Stadien der Angina-pectoris-Beschwerden gemäß der Klassifikation der Canadian Cardiovascular Society

0	Keine Beschwerden bzw. stumme Ischämie
I	Angina pectoris nur bei schwerer körperlicher Anstrengung
II	Geringe Beeinträchtigung der normalen körperlichen Aktivität durch Angina pectoris
III	Erhebliche Beeinträchtigung der normalen körperlichen Aktivität durch Angina pectoris
IV	Angina bei geringster körperlicher Belastung oder Ruheschmerzen

Tabelle 2: Stadien der Herzinsuffizienz gemäß der Klassifikation der New York Heart Association (NYHA)

I	Beschwerdefreiheit, normale körperliche Belastbarkeit
II	Atemnot bei stärkerer körperlicher Belastung
III	Atemnot schon bei leichter körperlicher Belastung
IV	Atemnot in Ruhe

### 3.4 Assoziation der dilatativen Koronaropathie mit Polymorphismen im p53-Gen und mdm2-Gen

#### Patientenauswahl

Von allen Teilnehmern lagen schriftliche Einverständnisse vor und die Studie war von der Ethikkommission genehmigt worden (Aktenzeichen ). Es wurden 117 DCP-Patienten prospektiv nach Diagnosestellung im Herzkathederlabor ausgewählt (98 Männer, 19 Frauen). Die Kontrollgruppe bestand aus 478 gesunden Blutspendern des Instituts für Transfusionsmedizin des Saarlandes (302 Männer, 176 Frauen).

### **DNA-Extraktion und PCR-Bedingungen**

Die genomische DNA wurde mit dem QIAamp Blood Kit (Qiagen, Hilden) extrahiert, in sterilem Wasser gelöst und auf eine Konzentration von 15 ng/µl eingestellt.

Für die Genotypisierung der SNPs aus dem p53-Gen (SNP72 G/C) und dem mdm2-Gen (SNP309 T/G) mittels real-time PCR wurde der Fast

Start DNA Master Hybridization Probes Kits (Roche Diagnostics, Mannheim) verwendet und die zugehörigen Schmelzkurven analysiert. Die PCRs wurden wie von ( Bittenbring et al. 2008) beschrieben im Lightcyler 1.2 (p53) bzw. im Lightcycler 480 (mdm2) durchgeführt. Das Reaktionsvolumen betrug 20 µl und der Mix enthielt 45 ng Matrizen-DNA und 3 mM MgCl<sub>2</sub>. Die Analyse des SNP im mdm2-Gen und die dazu verwendeten Primer und Versuchsbedingungen wurden nach (Bittenbring et al. 2008) durchgeführt und die Mutationsanalyse für den SNP im Codon 72 des p53-Gens nach (Boltze et al. 2002).

### **3.5 Statistische Auswertung**

Die Daten wurden mit einem einseitigen, ungepaarten t-Test mit Welch-Korrektur bzw. mit ANOVA überprüft, das Signifikanzniveau wurde auf  $p < 0.05$  festgelegt. Häufigkeitsverteilungen wurden mit einem  $\chi^2$ -Test überprüft. Für die Berechnungen wurde die Software GraphPad Prism 3.0 und GraphPad InStat 3.05, San Diego, CA, USA verwendet.

## 4 Ergebnisse

### 4.1 Demografische Parameter der untersuchten Patientengruppen

Nach den in Kapitel 3.3. erläuterten Kriterien waren unter den 14.758 Patienten (11.109 Männer, 3.649 Frauen) 105 Personen (0.71 %) mit einer dilatativen Koronaropathie, davon waren 85 Männer und 20 Frauen. Die Alters- und Geschlechtsverteilung des Gesamtkollektivs ist in Abbildung 1 dargestellt.

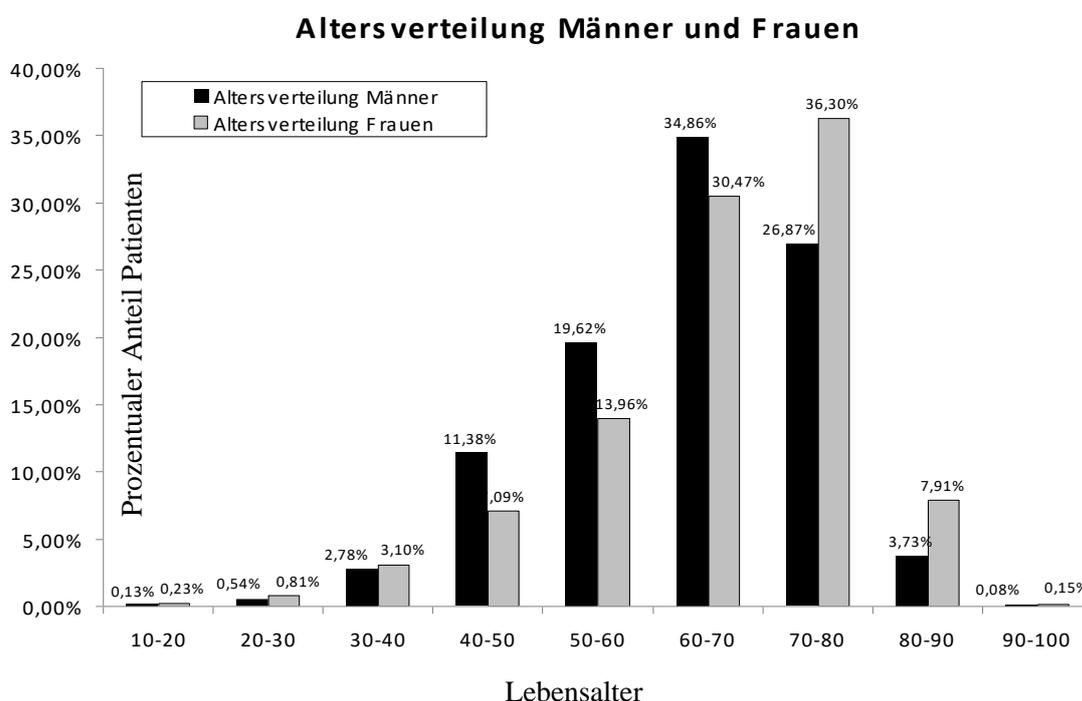


Abbildung 1: Altersverteilung der Geschlechter im Gesamtkollektiv (n = 14.758)

Der Altersdurchschnitt betrug  $67,1 \pm 1,1$  Jahre; der jüngste Patient war 30, der älteste 90 Jahre alt. Nur 2 Männer (1,9 %) waren < 40 Jahre. Die am häufigsten betroffene Altersgruppe bei den Männern stellten die 61- bis 70-jährigen dar, gefolgt von den 71- bis 80-jährigen. Bei den Frauen lag der Altersgipfel bei 71 bis 80-Jahren.

Die Alters- und Geschlechtsverteilung der 105 DCP-Patienten ist in Abbildung 2 dargestellt. Der Altersdurchschnitt betrug  $67,1 \pm 1,1$  Jahre, wobei der jüngste Patient 30, der älteste 90 Jahre alt war. Nur 2 männliche Patienten (1,9 %) waren < 40 Jahre. Die am häufigsten betroffene Altersgruppe bei den Männern stellten die 61- bis 70-Jährigen dar, gefolgt von den

71- bis 80-Jährigen. Bei den Frauen lag der Altersgipfel bei 71 bis 80 Jahren.

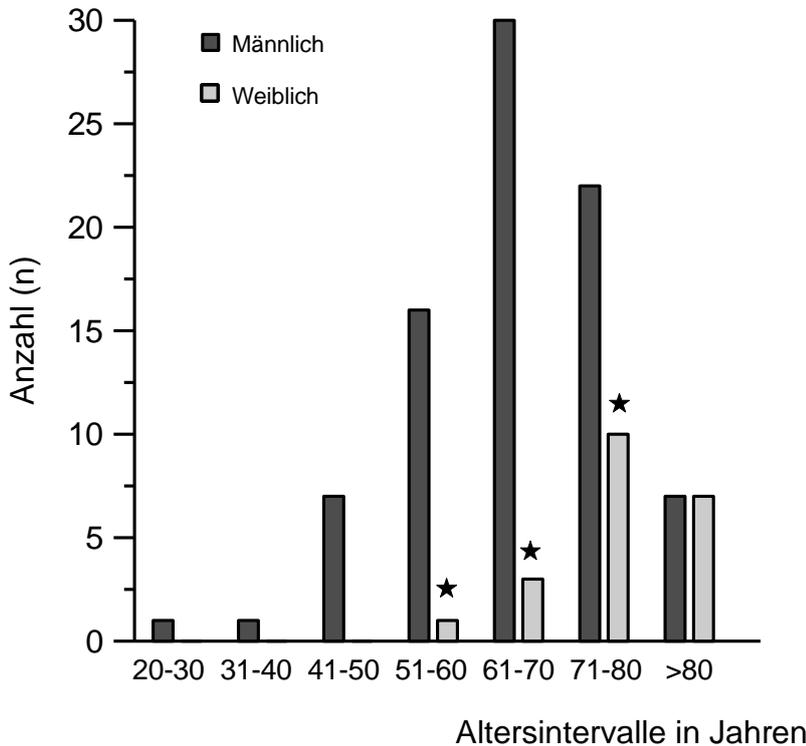


Abbildung 2: Alters- und Geschlechtsverteilung der 105 Patienten mit dilatativer Koronaropathie.  
\* signifikanter Unterschied zwischen Männern und Frauen ( $p < 0,05$ )

DCP-Patientinnen waren mit durchschnittlich  $75,1 \pm 1,8$  Jahren signifikant älter ( $p = 0,0003$ ) als die Männer mit  $65,1 \pm 1,3$  Jahren. Das durchschnittliche Körpergewicht betrug  $86,3 \pm 1,7$  kg ( $n = 105$ ), die durchschnittliche Größe  $173,2 \pm 0,9$  cm ( $n = 100$ ) und der BMI  $28,3 \pm 0,5$  ( $n = 105$ ).

Patienten der DCP-Gruppe, der KHK-Gruppe und der Kontrollgruppe wiesen signifikante Altersunterschiede auf (DCP:  $67,1 \pm 1,1$  Jahre; KHK:  $62,2 \pm 1,1$  Jahre; Kontrolle:  $53,8 \pm 1,2$  Jahre) während das Körpergewicht annähernd gleich war (DCP:  $86,3 \pm 1,7$  kg; KHK:  $83,8 \pm 1,4$  kg; Kontrolle:  $82,0 \pm 1,7$  kg).

#### 4.2 Vergleich der Häufigkeiten kardiovaskulärer Risikofaktoren in der DCP-, KHK- und Kontrollgruppe

In Abbildung 3 sind Art und Häufigkeiten der Risikofaktoren der DCP-Patienten dargestellt. Am häufigsten trat die arterielle Hypertonie auf (95,2 %); zweithäufigster Risikofaktor war die Hyperlipoproteinämie, ( $92 = 87,6$  %), gefolgt von Nikotinabusus ( $67 = 63,8$  %) und

Diabetes mellitus (38 = 36,2 %). Adipositas (BMI > 30) wiesen 23 Patienten (21,9 %) auf und 24 (22,9 %) hatten eine familiäre Disposition hinsichtlich kardiovaskulärer Erkrankungen. Nur wenige Patienten wiesen gar keinen oder nur einen einzigen Risikofaktor auf. Die Mehrzahl hatte eine Kombination von 4 oder mehr Faktoren. Die Häufigkeitsverteilung der Risikofaktoren ist in Abbildung 4 dargestellt.

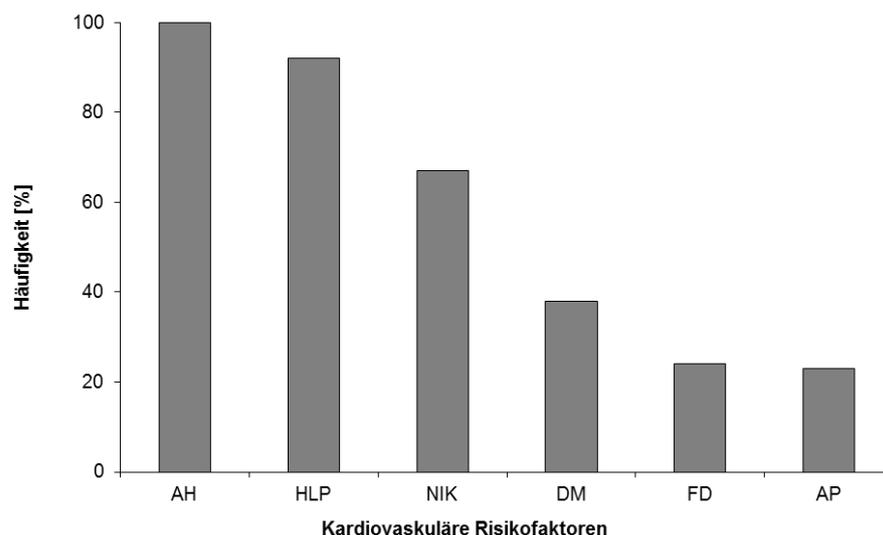


Abbildung 3: Häufigkeiten verschiedener kardiovaskulärer Risikofaktoren von 105 Patienten mit dilatativer Koronaropathie. AH: Arterielle Hypertonie; HLP: Hyperlipidämie; AP: Adipositas; NIK: Nikotinabusus; DM; Diabetes mellitus; FD: Familiäre Disposition.

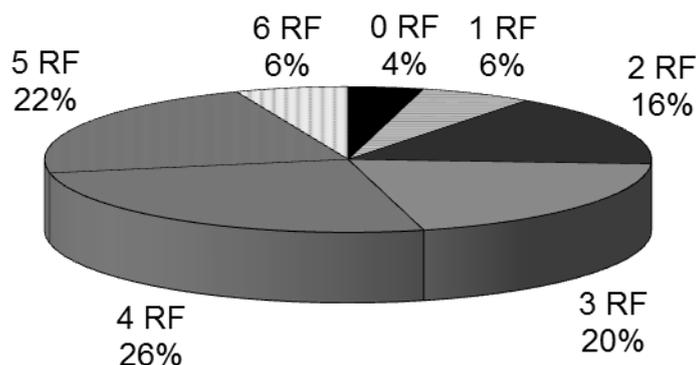


Abbildung 4: Gleichzeitiges Vorliegen mehrerer kardiovaskulärer Risikofaktoren (RF; Adipositas, Hyperlipidämie, Hypertonie, Nikotinabusus, Diabetes mellitus, familiäre Disposition) bei 105 Patienten mit dilatativer Koronaropathie.

Abbildung 5 zeigt die Häufigkeitsverteilung der kardiovaskulären Risikofaktoren für die drei Patientengruppen. Die arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus, Adipositas und die

Hyperlipidämie waren im Vergleich zur Kontrollgruppe bei DCP-Patienten und Personen mit stenosierender koronarer Herzkrankheit signifikant erhöht ( $p < 0,05$ ). Die familiäre Disposition trat nur in der KHK-Gruppe signifikant häufiger auf, während das Rauchen nur in der Kontrollgruppe und der KHK-Gruppe signifikant erhöht war ( $p < 0,05$ ).

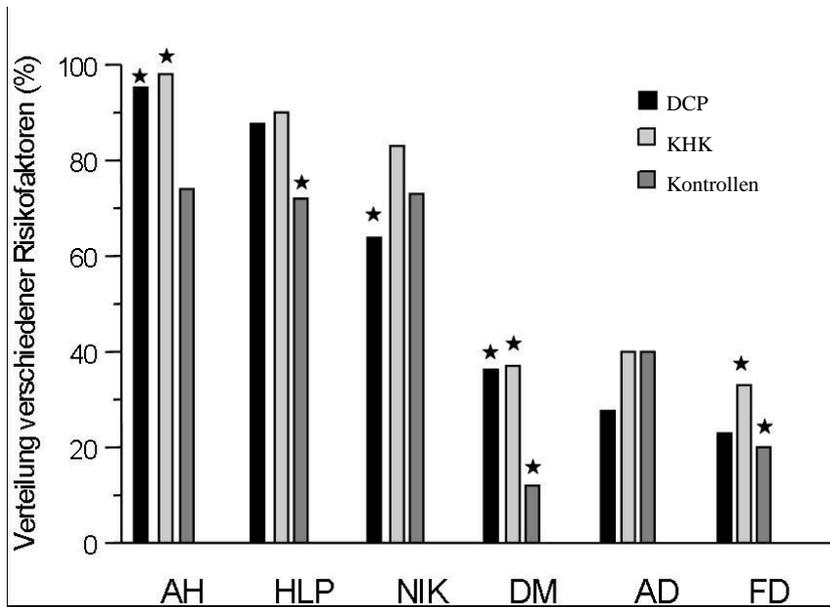


Abbildung 5: Häufigkeitsverteilung kardiovaskulärer Risikofaktoren von Patienten mit dilatativer Koronaropathie (DCP; n = 105), rein stenosierender koronarer Herzkrankheit (KHK; n = 100) und bei Patienten ohne jegliche Wandveränderungen (Kontrollen, n = 100). AH: Arterielle Hypertonie; HLP: Hyperlipoproteinämie; NIK: Nikotinanamnese; DM: Diabetes mellitus; AD: Adipositas; FD: familiäre Disposition.

47 der 105 DCP-Patienten hatten keine begleitenden Stenosen. Sie wurden mit den restlichen 58 Patienten, die Stenosen aufwiesen, in Bezug auf die kardiovaskulären Risikofaktoren verglichen. Beide Gruppen unterschieden sich bzgl. des durchschnittlichen Alters und der Geschlechterverteilung nicht signifikant. Die Ergebnisse sind in Tabelle 3 mit den absoluten und prozentualen Werten für jeden einzelnen Faktor zusammengefasst.

Tabelle 3: Vergleich der Häufigkeiten kardiovaskulärer Risikofaktoren bei Patienten mit dilatativer Koronopathie (DCP) ohne (n = 47) und mit (n = 58) relevanten Koronarstenosen. (Signifikanzschwelle:  $p < 0,05$ ).

Parameter	DCP ohne Stenosen (n = 47)	DCP mit Stenosen (n = 58)
Alter [Jahre]	65,8 ± 1,7	67,5 ± 1,4
Geschlecht	männlich: 37 (78,7 %) weiblich: 10 (21,3 %)	männlich: 48 (82,8 %) weiblich: 10 (17,2 %)
Ejektionsfraktion [ %]	68,6 ± 3,3	63,0 ± 2,1
BMI	29,1 ± 0,8	28,0 ± 0,5
Myokardinfarkte	8/47 (17,0 %)	29/58 (50,0 %)
Arterielle Hypertonie	42/47 (89,4 %)	58/58 (100)
Hyperlipidämie	40/47 (85,2 %)	52/58 (88,5 %)
Nikotinanamnese	14/47 (29,9 %)	53/78 (67,9 %)
Diabetes mellitus	15/47 (29,6 %)	23/58 (38,5 %)
CRP [mg/dl]	9,0 ± 2,6	28,4 ± 5,2
Fibrinogen [mg/dl]	406,3 ± 26,5	452,1 ± 16,0

Bezüglich der Ejektionsfraktion und des BMI gab es keine signifikanten Unterschiede zwischen DCP-Patienten mit bzw. ohne Stenosen. Alle anderen Risikofaktoren (Myokardinfarkte, arterielle Hypertonie, Hyperlipidämie, Rauchen, Diabetes mellitus, CRP und Fibrinogen) lagen bei Patienten mit Stenosen signifikant häufiger vor ( $p < 0,05$ ). Zwischen DCP-Patienten ohne Stenosen ( $62,3 \pm 1,4$  Jahre) und denjenigen mit begleitenden Stenosen ( $63,8 \pm 1,2$  Jahre) gab es keinen signifikanten Altersunterschied. DCP-Patienten, die einen Myokardinfarkt erlitten hatten, unterschieden sich im Alter nicht signifikant von denen ohne Myokardinfarkt ( $63,5 \pm 2,0$  vs.  $69,0 \pm 1,2$  Jahre; Daten nicht gezeigt).

#### **Vergleich der Häufigkeiten kardiovaskulärer Risikofaktoren bei DCP-Patienten ohne Stenosen mit der KHK- und Kontrollgruppe**

Die Häufigkeiten der kardiovaskulären Risikofaktoren bei Patienten mit dilatativer Koronopathie ohne Stenosen (n = 47) bzw. mit ausschließlich stenosierender KHK (n = 100) und bei der Kontrollgruppe (n = 100) sind in Tabelle 4 zusammengefasst.

Die arterielle Hypertonie, die Hyperlipidämie, der Diabetes mellitus und der Nikotinabusus traten bei Patienten mit dilatativer Koronarthropathie ohne Stenose signifikant häufiger auf als in der Kontrollgruppe ( $p < 0,05$ ).

Adipositas und familiären Disposition traten im Vergleich zur KHK- und Kontrollgruppe deutlich weniger häufig auf.

Tabelle 4: Häufigkeiten ( %) kardiovaskulärer Risikofaktoren bei Patienten mit dilatativer Koronarthropathie (DCP) ohne Stenosen, Patienten mit rein stenosierender koronarer Herzerkrankung (KHK) und bei der Kontrollgruppe ohne Wandveränderungen.  
\* signifikant zwischen DCP ohne Stenosen und KHK ( $p < 0,05$ )  
# signifikant zwischen DCP und Kontrolle ( $p < 0,05$ )  
\*\* signifikant zwischen KHK und Kontrolle ( $p < 0,05$ ).

Risikofaktor	DCP ohne Stenosen (n = 47)	KHK (n = 100)	Kontrolle (n = 100)
Arterielle Hypertonie	89,4 % * #	98 % **	74 %
Hyperlipidämie	85,1 % * #	90 % **°	72 %
Nikotinabusus	66,0 % * #	83 % **°	73 %
Diabetes mellitus	29,8 % * #	37 % **°	12 %
Adipositas	27,7 % * #	40 %	40 %
Familiäre Disposition	17,0 % * #	33 % **°	20 %

In der KHK-Gruppe traten die arterielle Hypertonie, die Hyperlipidämie, der Nikotinabusus, die Adipositas, der Diabetes mellitus und die familiäre Disposition im Vergleich zur DCP-Gruppe ohne Stenose und der Kontrollgruppe signifikant ( $p < 0,05$ ) häufiger auf (vergleiche Abbildung 6).

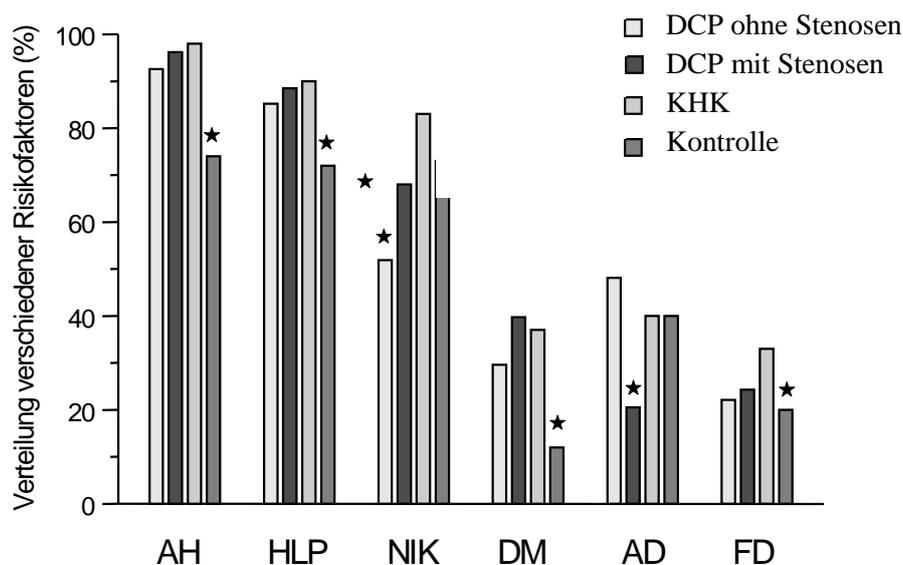


Abbildung 6: Prozentuale Häufigkeit von Risikofaktoren bei Patienten mit und ohne dilatative Koronaropathie (DCP, n = 105), (KHK, n = 100) und bei Patienten ohne jegliche Wandveränderungen (Kontrolle, n = 100). AH: Arterielle Hypertonie; HLP: Hyperlipoproteinämie; NIK: Nikotinabusus; DM: Diabetes mellitus; AD: Adipositas; FD: Familiäre Disposition.

#### 4.3 Vergleich der elektrokardiographischen Befunde in der DCP-, KHK- und Kontrollgruppe

Die Mehrzahl der untersuchten DCP-Patienten (86,7 %) hatten einen Sinusrhythmus, 13,3 % eine absolute Arrhythmie bei Vorhofflimmern, 12,4 % einen kompletten Rechtsschenkelblock und 2,9 % einen kompletten Linksschenkelblock. Bei 5 Patienten (4,8 %) bestand ein AV-Block ersten Grades, während bei 20,0 % Kammerendteilveränderungen in Form von T-Negativierungen oder ST-Streckensenkungen in Ruhe vorlagen.

Tabelle 5: Übersicht über die Anzahl ergometrischer und Langzeit-EKG-Befunde bei DCP- (n = 58) und KHK--Patienten (n = 62) und Kontrollen (n = 71).

<b>Ergometrie</b>	<b>DCP (n = 20)</b>	<b>KHK (n = 37)</b>	<b>Kontrolle (n = 51)</b>
T (verändert)	10 (50 %)	21 (57 %)	19 (37 %)
T (unverändert)	10 (50 %)	16 (43 %)	32 (63 %)

<b>LZ-EKG</b>	<b>DCP (n = 58)</b>	<b>KHK (n = 62)</b>	<b>Kontrolle (n = 71)</b>
ST-Senkung	3 (5,1 %)	3 (4,8 %)	2 (2,7 %)
Tachykardie	8 (13,8 %)	4 (6,5 %)	10 (14,1 %)
Kein Befund	47 (81,1 %)	55 (88,7 %)	59 (83,2 %)

DCP-Patienten hatten weniger häufig einen Sinusrhythmus (86,7 %) als Patienten mit stenosierender KHK (96,0 %) und Patienten ohne Wandveränderungen (97 %).

Ein AV-Block (n = 5) lag in der DCP-Gruppe mit 4,8 % und in der KHK-Gruppe (AVB n = 5) mit 5 % gegenüber 1 % in der Kontrollgruppe vor. Komplette Schenkelblöcke (RSB n = 13, LSB n = 3) waren in der DCP-Gruppe mit 20 % und in der KHK-Gruppe mit 17 % (LSB n = 5, RSB n = 7) signifikant höher ( $p < 0,05$ ) als in der Kontrollgruppe mit 11 %.

Ein anderes Bild ergab sich für die Kammerendteilveränderungen (T-Wellen-Negativierungen, ST-Streckenhebungen und -senkungen). T-Wellen-Negativierungen traten bei Patienten mit stenosierender KHK signifikant häufiger auf (57 %, 21 von 37) als in der DCP-Gruppe (50 %, 10 von 20) und bei Patienten ohne Wandveränderungen (37 %; 19 von 51). Bei einem Teil der Patienten aus allen drei Gruppen waren auch Langzeit-EKG-Aufzeichnungen durchgeführt worden (DCP: n = 58; KHK-: n = 62; Kontrollgruppe n = 71). Die Unterschiede bezüglich der Tachykardien und ST-Senkungen waren jedoch nicht signifikant.

#### **4.4 Vergleich der echokardiographischen Befunde in der DCP-, KHK- und Kontrollgruppe**

In Tabelle 6 sind echokardiographische Befunde für die Gruppen DCP, KHK und die Kontrollgruppe dargestellt. Mit Ausnahme des Durchmessers des linken Atriums (LA) waren

alle andere Durchmesser sowie die Verkürzungsfraktion (FS) bei der DCP-Gruppe signifikant größer als bei der KHK- und Kontrollgruppe. Der linke Vorhof war hingegen in der KHK-Gruppe signifikant größer als in der DCP- und in der Kontrollgruppe.

In Tabelle 7 sind die Mittelwerte der echokardiographischen Befunde für die Gruppen DCP, KHK und die Kontrolle zusammengefasst. Der linksventrikuläre enddiastolische Durchmesser (LVEDD) und die Verkürzungsfraktion (FS) sind in der DCP-Gruppe signifikant größer als in der KHK- und Kontrollgruppe. Dasselbe gilt für den rechten Ventrikel (RV), das interventrikuläre Septum diastolisch (IVSd), die linksventrikuläre posteriore Wand (LVPW) und den Durchmesser der Aortenwurzel. Lediglich der linke Vorhof (LA) war in der KHK-Gruppe signifikant höher ( $p < 0,05$ ) als in der DCP- und in der Kontrollgruppe.

Tabelle 6: Echokardiographische Befunde bei Patienten mit dilatativer Koronaropathie (DCP), KHK und der Kontrolle ohne Wandveränderungen.  
LVEDD: linksventrikuläre, enddiastolische Durchmesser; FS: Verkürzungsfraktion; LA: Durchmesser des linken Artriums; RV: Durchmesser des rechten Ventrikels in der langen parasternalen Achse; IVSd: Dicke des interventrikulären Septums diastolisch; LVPW: linksventrikuläre, posteriore Wanddicke; AW: Aortenwurzel Durchmesser.

Parameter	DCP n = 105	KHK n = 100	Kontrolle n = 100
<b>LVEDD (mm)</b>	53,24 ± 0,59*	50,10 ± 1,21	51,77 ± 0,86
<b>FS (%)</b>	36 ± 0,9*#	31 ± 2,1	30 ± 1,2
<b>LA (mm)</b>	44,78 ± 0,63	46,00 ± 0,94	42,75 ± 0,99
<b>RV (mm)</b>	32,58 ± 0,44*#	26,18 ± 2,57	20,16 ± 2,20
<b>IVSd (mm)</b>	12,23 ± 0,18*#	11,09 ± 0,22	10,69 ± 0,29
<b>LVPW (mm)</b>	11,67 ± 0,23*#	10,86 ± 0,22°	9,15 ± 0,16
<b>Aortenwurzel (mm)</b>	36,71 ± 0,45*#	33,68 ± 0,56	33,63 ± 0,52

\* Signifikante Unterschiede ( $p < 0,05$ ) zwischen DCP- und KHK-Patienten

# Signifikante Unterschiede ( $p < 0,05$ ) zwischen DCP und Kontrollgruppe

**Linksventrikuläre systolische Funktion der DCP-Patienten**

Bei allen 105 DCP-Patienten war in der invasiven Diagnostik die systolische linksventrikuläre Funktion an Hand der Messung der Ejektionsfraktionen (EF) bestimmt worden. Lävokardiographisch wiesen die 74 Patienten (70,5 %) eine normale systolische Funktion auf. Abbildung 7 zeigt die Ergebnisse der lävokardiographisch gemessenen linksventrikulären systolischen Funktion, unterschieden nach normaler (EF  $\geq 60$  %), leicht eingeschränkter (EF zwischen 50 % - 59 %), mittelgradig eingeschränkter (EF 35 % - 49 %) und stark eingeschränkter Funktion (EF  $< 35$  %). Mehr als zwei Drittel aller DCP-Patienten hatten eine normale Ejektionsfraktion.

Tabelle 7: Echokardiographische Parameter bei Patienten mit dilatativer Koronaropathie (DCP) ohne Stenosen, stenosierender koronarer Herzerkrankung (KHK) und bei der Kontrollgruppe ohne Wandveränderungen.  
 LVEDD: Linksventrikulärer enddiastolischer Durchmesser; FS: Verkürzungs-fraktion;  
 LA: Durchmesser des linken Atriums; RV: Durchmesser des rechten Ventrikels; IVSd: Interventri-  
 kuläres Septum diastolisch; LVPW: linksventrikuläre posteriore Wand

Parameter	DCP ohne Stenosen n = 47	KHK n = 100	Kontrolle n = 100
<b>LVEDD (mm)</b>	53,89 ± 1,14 *	50,10 ± 1,21	51,77 ± 0,86
<b>FS ( %)</b>	35,8 ± 1,45	31 ± 2,1	30 ± 1,2
<b>LA (mm)</b>	45,46 ± 1,22	46,00 ± 0,94	42,75 ± 0,99
<b>RV (mm)</b>	31,88 ± 0,69 #	26,18 ± 2,57	20,16 ± 2,20
<b>IVSd (mm)</b>	12,79 ± 0,32 *#	11,09 ± 0,22	10,69 ± 0,29
<b>LVPW (mm)</b>	11,85 ± 0,45 #	10,86 ± 0,22**	9,15 ± 0,16
<b>Aortenwurzel (mm)</b>	36,93 ± 0,90 *#	33,68 ± 0,56	33,63 ± 0,52

\* signifikante Unterschiede (p < 0,05) zwischen DCP ohne Stenosen und KHK  
 # signifikante Unterschiede (p < 0,05) zwischen DCP ohne Stenosen und Kontrolle  
 \*\* signifikante Unterschiede (p < 0,05) zwischen KHK und Kontrolle

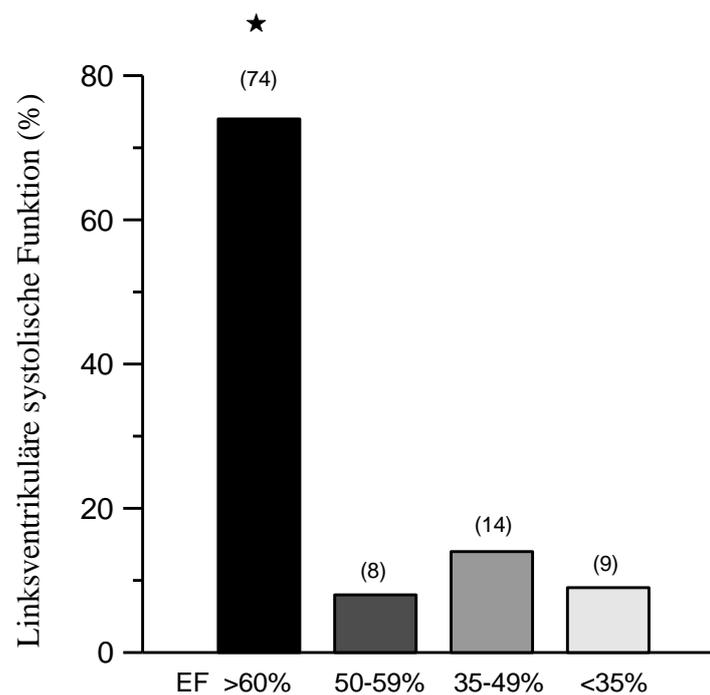


Abbildung 7: Lävokardiographisch gemessene linksventrikuläre systolische Funktion bei 105 Patienten mit dilatativer Koronaropathie.

\* signifikant ( $p < 0,005$ ).

### **Vergleich der Ejektionsfraktion zwischen DCP-, KHK- und Kontrollgruppe**

Die lävokardiographisch gemessene linksventrikuläre systolische Funktion bei den drei Patientengruppen ist in der Abbildung 8 dargestellt. Die Ejektionsfraktion betrug bei Patienten mit dilatativer Koronaropathie  $64,4 \pm 0,4$  % ( $n = 105$ ), bei Patienten mit stenosierender koronarer Herzerkrankung  $59,4 \pm 1,9$  % ( $n = 100$ ) und bei Patienten ohne koronare Herzerkrankung (Kontrollgruppe)  $64,9 \pm 1,9$  % ( $n = 100$ ). Patienten mit stenosierender KHK hatten im Vergleich zu den beiden anderen Gruppen eine signifikant niedrigere systolische Funktion.

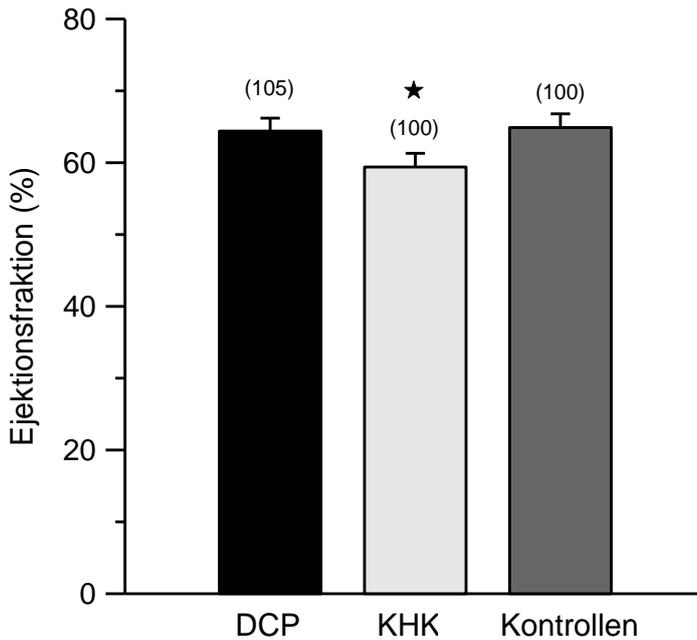


Abbildung 8: Lävokardiographisch gemessene Ejektionsfraktion ( %) bei Patienten mit dilatativer Koronaropathie (DCP), stenosierender koronarer Herzerkrankung (KHK) und Patienten ohne Wandveränderungen (Kontrollen). Die Unterschiede von KHK zu dilatative Koronaropathie und den Kontrollen sind statistisch signifikant (\*  $p < 0,05$ ). Die Zahlen in Klammern geben die Anzahl der Patienten wieder.

### 4.5 Vergleich relevanter Laborwertein der DCP-, KHK- und Kontrollgruppe

Vor Durchführung der koronarinvasiven Diagnostik waren bei allen DCP-Patienten die für koronare Herzkrankheiten relevanten Laborwerte bestimmt worden (Tabelle 8). Auffällig sind mäßig erhöhte Werte für das C-reaktive Protein (CRP) und Fibrinogen. Auch die Kreatinin-, Blutzucker- und Gesamtcholesterinwerte sind im Mittel im Vergleich zu den Normalwerten erhöht.

#### Vergleich der Laborwerte zwischen DCP-, KHK- und Kontrollgruppe

Für einen Vergleich der Laborwerte wurden die DCP-Patienten nochmals in Personen mit und ohne stenosierende Wandveränderungen unterteilt und dann jeweils getrennt mit der KHK-Gruppe und der Kontrolle verglichen (vgl. Tabelle 9). Die CRP-, Harnstoff- und CK-Werte waren in den beiden Gruppen mit Stenosen (DCP mit Stenosen, KHK) gegenüber den Gruppen ohne Stenosen (DCP ohne Stenosen, Kontrolle) signifikant erhöht.

Tabelle 8: Laborwerte der Patienten mit dilatativer Koronaropathie (DCP;  $n = 105$ ) im Vergleich zu den Normwerten.

Parameter	Mittelwerte ± SEM (n = 105)	Normwerte
C-reaktives Protein [mg/l]	23,4 ± 1,4	0,0 – 5,0
Fibrinogen [mg/dl]	440,3 ± 7,8	180 – 400
Kreatinin [mg/dl]	1,3 ± 0,1	0,5 – 0,9
Harnstoff [mg/dl]	42,6 ± 1,7	10 – 50
Glukose [mg/dl]	121,5 ± 6,9	70 – 115
Gesamtcholesterin [mg/dl]	201,7 ± 6,0	0,0 – 200
HDL Cholesterin [mg/dl]	51,9 ± 1,4	35 – 55
LDL Cholesterin [mg/dl]	122,8 ± 3,9	< 135
Triglyceride [mg/dl]	179,2 ± 2,3	< 200
Gesamt CK [U/l]	151,3 ± 2,7	0,0 – 167
CK MB	13,7 ± 0,4	0,0 – 24

Tabelle 9: Übersicht über die Laborparameter von DCP- und KHK-Patienten und der Kontrollgruppe.

Parameter	DCP n = 105	DCP ohne Stenosen n = 47	DCP mit Stenosen n = 58	KHK n = 100	Kontrolle n = 100
CRP [mg/l]	23,4 ± 4,0*	9,0 ± 2,6	28,4 ± 5,2*	20,5 ± 4,1*	7,5 ± 1,0
Fib [mg/dl]	440,3 ± 13,8	406,3 ± 26,5	452,1 ± 17,0	447,5 ± 12,7	411,9 ± 10,0
Kreatinin [mg/dl]	1,3 ± 0,1	1,1 ± 0,1	1,4 ± 0,1	1,3 ± 0,1	1,0 ± 0,1
HN [mg/dl]	42,6 ± 1,7*	37,2 ± 2,4	44,5 ± 2,1*	48,9 ± 2,7*	33,7 ± 1,2
Glukose [mg/dl]	121,5 ± 2,8	120,1 ± 6,2	122,0 ± 3,2	140,0 ± 5,3*#	113,7 ± 3,4
Chol [mg/dl]	201,7 ± 4,6	217,6 ± 8,3	196,2 ± 5,3	197,2 ± 4,9	206,9 ± 5,8
HDL [mg/dl]	51,9 ± 1,8	56,1 ± 3,2	50,4 ± 2,2	48,9 ± 1,3*	55,0 ± 1,7
LDL [mg/dl]	122,8 ± 3,8	134,4 ± 8,4	118,8 ± 4,1	123,9 ± 4,2	129,3 ± 4,2
TG [mg/dl]	179,2 ± 8,6	174,3 ± 14,3	180,9 ± 10,5	187,7 ± 8,5	163,7 ± 9,8
CK [U/l]	151,3 ± 21,3*	69,2 ± 7,3	179,7 ± 27,9*	115,4 ± 18,9	69,1 ± 4,1
K <sup>+</sup> [mmol/l]	4,1 ± 0,1	4,1 ± 0,1	4,1 ± 0,1	4,3 ± 0,1	4,9 ± 0,6
Na <sup>+</sup> [mmol/l]	140,9 ± 0,2	140,7 ± 0,4	141,0 ± 0,3	140,4 ± 0,3	141,0 ± 0,3

\* signifikanter Unterschied (p > 0,05) zur Kontrollgruppe

# signifikanter Unterschied (p > 0,05) zur DCP Gesamtgruppe

#### 4.6 Morphologische Veränderung der Koronargefäße

##### Koronardiameter bei DCP-Patienten

Die Ergebnisse der Diametermessungen der Koronargefäße in jeweils zwei Ebenen sind in Tabelle 10 zusammengefasst und in Abbildung 9 grafisch dargestellt. In jeder Koronararterie wurden Messungen im proximalen, im mittleren und im distalen Abschnitt durchgeführt.

Der maximale Gefäßdurchmesser, der bei einem Patienten gemessen wurde, betrug 11,35 mm und lag im mittleren Abschnitt der rechten Kranzarterie (RCA). Die Diameter in der RCA waren in allen 3 Abschnitten signifikant größer als in der CX und in der LAD ( $p < 0,05$ ). Zwischen der CX und der LAD waren die Unterschiede nicht signifikant (Abbildung 3). Bei gesunden Personen nimmt der Gefäßdurchmesser in Koronararterien normalerweise von proximal nach distal ab. DCP-typische dilatative Wandveränderungen können dazu führen, dass der Gefäßdurchmesser distal größer ist als proximal. In der rechten Koronararterie war dies signifikant ( $p < 0,05$ ) häufiger der Fall als in der LAD (13,3 %) und in der CX (17,1 %): 42 von 105 Patienten (40,0 %) wiesen in den distalen Abschnitten der RCA einen größeren Gefäßdurchmesser auf als proximal.

Tabelle 10: Mittelwerte  $\pm$  SEM (mm) der Durchmesser für das jeweilige Segment der Koronararterien von 105 DCP-Patienten. In den eckigen Klammern sind die jeweiligen Minimum- und Maximumwerte verzeichnet.

Segment	RCA	CX	LAD
Proximaler Abschnitt	5,62 $\pm$ 0,11 * # [2,55-8,95]	4,24 $\pm$ 0,10 [2,20-7,85]	4,75 $\pm$ 0,12 [1,50-7,10]
Mittlerer Abschnitt	5,15 $\pm$ 0,12 * # [2,35-11,35]	3,76 $\pm$ 0,11 [1,90-7,50]	4,19 $\pm$ 0,11 [1,45-6,35]
Distaler Abschnitt	4,62 $\pm$ 0,11 * # [1,65-8,00]	2,90 $\pm$ 0,10 [1,20-5,90]	3,01 $\pm$ 0,08 [1,00-5,60]

\* signifikanter Unterschied ( $p < 0,05$ ) zwischen RCA und CX

# signifikanter Unterschied ( $p < 0,05$ ) zwischen RCA und LAD.

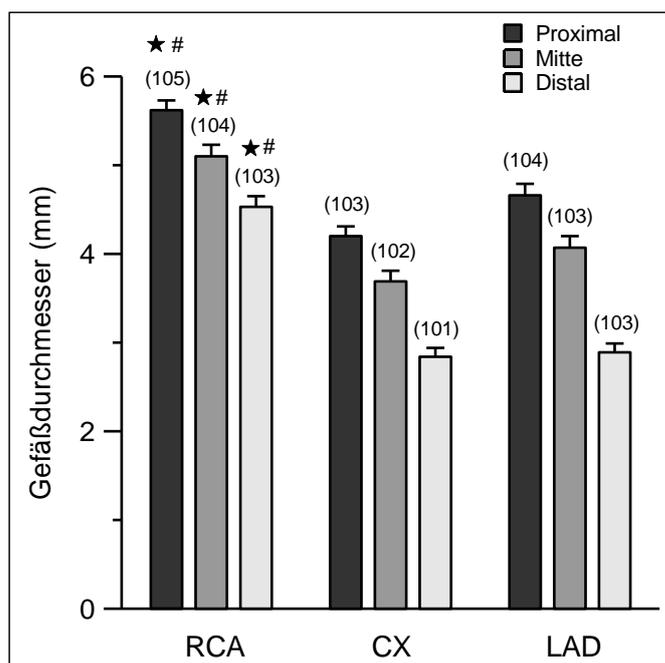


Abbildung 9: Gefäßdurchmesser (mm) in den proximalen, mittleren und distalen Segmenten der drei Herzkranzgefäße RCA, CX und LAD bei Patienten mit dilatativer Koronaropathie. Die Zahlen in Klammern geben die Anzahl der jeweils gemessenen Segmente an.  
 \* signifikanter Unterschied ( $p < 0,05$ ) zwischen RCA und CX  
 # signifikanter Unterschied ( $p < 0,05$ ) zwischen RCA und LAD.

Die Gefäßdiameter der RCA wiesen keinen signifikanten geschlechtsspezifischen Unterschied auf. Bei der CX hingegen waren die mittleren und distalen Segmente der Männer signifikant ( $p < 0,05$ ) stärker dilatiert als bei den Frauen (Tabelle 11 und Abbildungen 4 A-C).

Tabelle 11: Geschlechtsabhängiger Gefäßdurchmesser (mm) in den drei Segmenten der Koronargefäße (m = Männer, w = Frauen).

Segment	RCA		CX		LAD	
	m n = 82-84	w n = 20	m n = 82-83	W n = 19-20	m n = 81-82	w n = 20
Proximal	5,64±0,13	5,53±0,24	4,30±0,13	4,01±0,23	4,79±0,13	4,67±0,24
Mittleres	5,18±0,15	5,04±0,20	3,89±0,12*	3,29±0,23*	4,22±0,12	4,09±0,29
Distales	4,64±0,12	4,52±0,26	3,00±0,11*	2,52±0,17*	3,02±0,09	2,99±0,24

\* signifikanter Unterschied ( $p < 0,05$ )

## 4 Ergebnisse

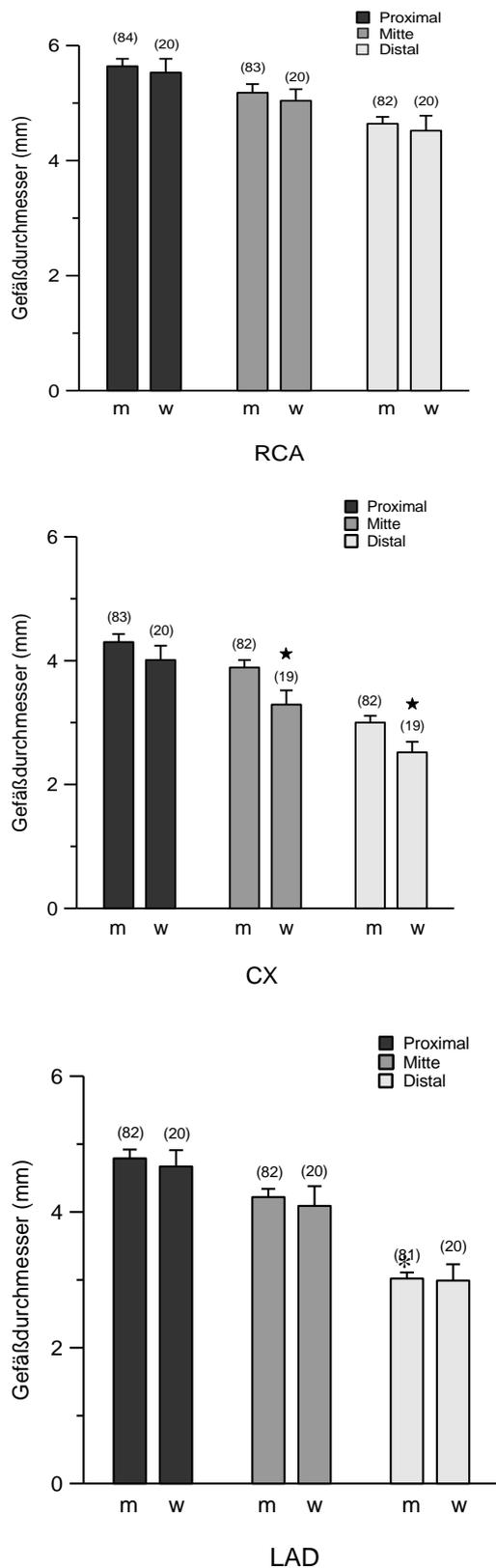


Abbildung 10: Koronardiameter (mm) in verschiedenen Segmenten der RCA (oben), CX (Mitte) und LAD (unten) bei Männern (m) und Frauen (w). Signifikante Unterschiede (\*  $p < 0,05$ ) zwischen den Geschlechtern bestehen nur bei den mittleren und distalen Segmenten des CX ( $p < 0,05$ ).

### Vergleich der Koronardurchmesser in der DCP-, KHK- und Kontrollgruppe

In Tabelle 12 sind die Gefäßdurchmesser für die drei evaluierten Gruppen zusammengestellt. DCP-Patienten hatten in allen Abschnitten signifikant größere Durchmesser als die Patienten der KHK-Gruppe und der Kontrolle ( $p < 0,05$ ). Zwischen der KHK-Gruppe und der Kontrolle gab es keine signifikanten Unterschiede.

Tabelle 12: Koronardiameter (mm) von Patienten mit dilatativer Koronaropathie (DCP) und rein stenosierender koronarer Herzkrankheit (KHK) und Patienten ohne Wandveränderungen. Alle Angaben sind Mittelwerte mit einfacher Standardabweichung; die jeweiligen Minima und Maxima sind in eckigen Klammern angegeben. (\* signifikante Unterschied;  $p < 0,05$ ).

Arterie und Segment	DCP n = 105	KHK n = 50	Kontrolle n = 50
<b>RCA proximal</b>	5,62 ± 0,11* [2,55; 8,95]	2,91 ± 0,09 [0,7; 3,40]	2,92 ± 0,07 [2,05; 4,25]
<b>RCA mittl.</b>	5,15 ± 0,12* [2,35; 11,35]	2,79 ± 0,10 [1,0; 4,1]	2,72 ± 0,06 [1,95; 3,60]
<b>RCA distal</b>	4,62 ± 0,11* [1,65; 8,00]	2,49 ± 0,09 [1,30; 3,90]	2,41 ± 0,07 [1,25; 3,45]
<b>CX proximal</b>	4,24 ± 0,10* [2,20; 7,85]	2,72 ± 0,06 [1,80; 3,55]	2,69 ± 0,06 [1,85; 3,70]
<b>CX mittl.</b>	3,76 ± 0,11* [1,90; 7,50]	2,41 ± 0,05 [1,65; 3,15]	2,40 ± 0,06 [1,65; 3,60]
<b>CX distal</b>	2,90 ± 0,10* [1,20; 5,90]	1,96 ± 0,04 [1,25; 2,80]	2,06 ± 0,05 [1,25; 3,10]
<b>LAD proximal</b>	4,75 ± 0,12* [1,50; 7,10]	2,49 ± 0,07 [1,40; 3,55]	2,87 ± 0,07 [1,45; 3,60]
<b>LAD mittl.</b>	4,19 ± 0,11* [1,45; 6,35]	2,30 ± 0,07 [0,95; 3,55]	2,55 ± 0,07 [1,35; 3,85]
<b>LAD distal</b>	3,01 ± 0,08* [1,40; 5,60]	1,98 ± 0,06 [1,10; 3,05]	2,12 ± 0,05 [1,15; 2,55]

### **Vergleich der Koronardurchmesser von DCP-Patienten ohne Stenosen mit KHK- und der Kontrollgruppe**

Die Diameter in der RCA waren in allen 3 Abschnitten signifikant größer als in der CX und in der LAD ( $p < 0,05$ ). Auch zwischen der CX und der LAD waren die Unterschiede für den proximalen und mittleren Abschnitt statistisch signifikant (Tabelle 13).

Tabelle 13: Mittelwerte  $\pm$  SEM der Durchmesser in Millimetern für das jeweilige Segment der Koronararterien der Patienten ( $n = 47$ ) mit dilatativer Koronaropathie ohne Stenosen. In den eckigen Klammern sind jeweils das Minimum und das Maximum verzeichnet. \*  $p < 0,05$  RCA vs. RCX, #  $p < 0,05$  RCA vs. LAD, °  $p < 0,05$  CX vs. LAD.

Lokalisation	RCA	CX	LAD
<b>Proximaler Abschnitt</b>	5,57 $\pm$ 0,17 *# [2,55-8,95]	3,94 $\pm$ 0,15 ° [2,20-7,85]	4,78 $\pm$ 0,14 [1,50-7,10]
<b>Mittlerer Abschnitt</b>	5,15 $\pm$ 0,16 *# [2,35-11,35]	3,56 $\pm$ 0,16 ° [1,90-7,50]	4,17 $\pm$ 0,12 [1,45-6,35]
<b>Distaler Abschnitt</b>	4,56 $\pm$ 0,17 *# [1,65-8,00]	2,77 $\pm$ 0,16 [1,20-5,90]	3,05 $\pm$ 0,13 [1,00-5,60]

#### **4.7 Vergleich der Häufigkeiten und des Typs der Myokardinfarkte**

Von den insgesamt 105 DCP-Patienten wiesen 58 Patienten (61,9 %) gleichzeitig relevante stenosierende Wandveränderungen auf. Bei 28 davon Patienten hatten alle 3 Koronararterien Stenosen, bei 16 Patienten zwei und bei 14 nur eine; vgl. Abbildung 11

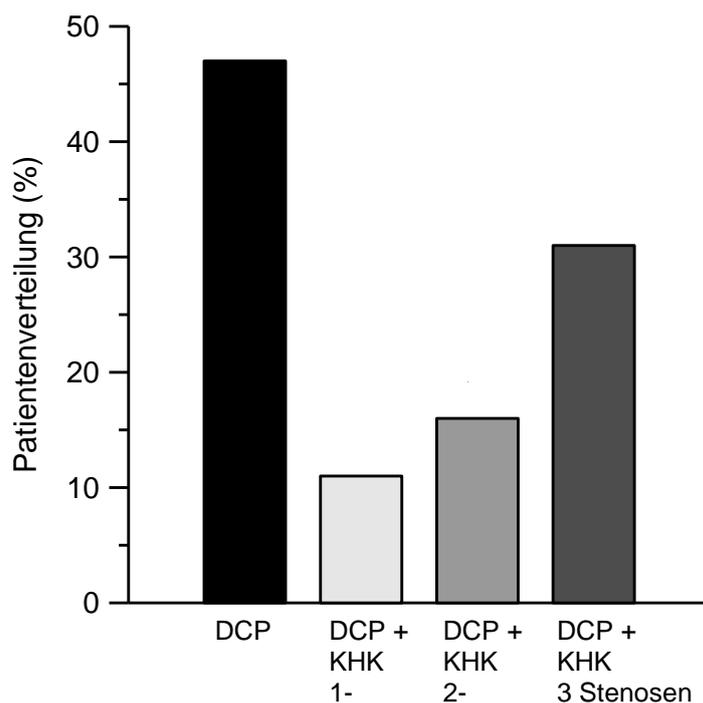


Abbildung 11: Anzahl der Patienten mit dilatativer Koronaropathie (DCP), die keine Wandveränderungen aufwiesen oder gleichzeitig eine relevante Stenose oder zwei oder drei Stenosen aufwiesen.

Von den 105 DCP-Patienten hatten 37 (35,2 %) einen Myokardinfarkt erlitten, 29 von ihnen wiesen stenosierende Wandveränderungen auf. 8 hatten keine Stenosen. Die Lokalisation der Infarkte und ihre Häufigkeiten sind in Tabelle 14 aufgeführt. Von den 29 DCP-Infarktpatienten mit Stenosen hatten 18 einen Hinterwandinfarkt 6 einen Vorderwandinfarkt, einen Posteriolateralinfarkt sowie einen Nicht-ST-Hebungsinfarkt. Bei den 8 Infarktpatienten die nur dilatative Wandveränderungen aufwiesen, war bei zwei Vorderwandinfarkten die LAD erweitert. 4 Patienten hatten einen Hinterwandinfarkt, und die RCA war dilatativ verändert. Es kann davon ausgegangen werden, dass diese vier thrombotische Infarkte erlitten hatten. Zusätzlich traten noch 2 Nicht-ST-Hebungsinfarkte auf.

Tabelle 14: Häufigkeit und Lokalisation der Myokardinfarkte bei DCP-Patienten mit oder ohne begleitende signifikante Koronarstenosen (> 50 %). VWI: Vorderwandinfarkt, HWI: Hinterwandinfarkt, PL: Posterolateralinfarkt, NSTEMI: Non-ST-elevation myocardial infarction (Nicht-ST-Hebungsinfarkt).

DCP-Patienten	Lokalisation des Infarktes			
	VWI	HWI	PL	NSTEMI
ohne Stenosen n = 8	2 (25 %)	4 (50 %)	0 (0 %)	2 (25 %)
mit Stenosen n = 29	6 (20,6 %)	18 (62,1 %)	4 (13,8 %)	1 (3,4 %)
Gesamte Gruppe n = 37	8 (24,6 %)	22 (54,5 %)	4 (10,8 %)	3 (8,1 %)

Tabelle 15: Häufigkeit und Lokalisation der Myokardinfarkte (HWI: Hinterwandinfarkt; VWI: Vorderwandinfarkt; NSTEMI: Non ST elevation myocardial infarction, Nicht-ST-Hebungsinfarkt)

Lokalisation der Myokardinfarkte	DCP n = 105	KHK n = 100	Kontrolle n = 100
HWI	22	26	-
VWI	7	14	-
Posterolateral inferior	4	-	-
NSTEMI	3	4	-
%	35,2	44	-

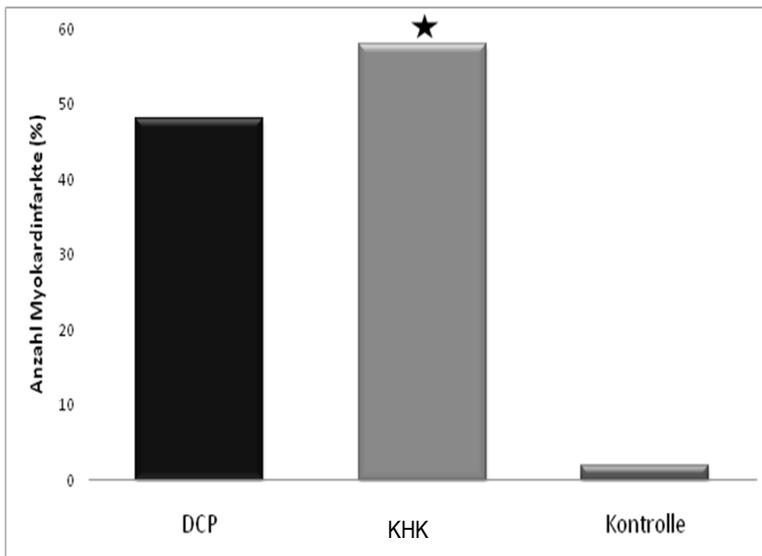


Abbildung 12: Myokardinfarkthäufigkeit (%) bei Patienten mit dilatativer Koronaropathie (DCP) und mit stenosierender koronarer Herzerkrankung (KHK). \*:p < 0,05.

Abbildung 12 zeigt, dass KHK- Patienten signifikant häufiger einen Myokardinfarkt erleiden als DCP Patienten.

In Tabelle 15 sind die Häufigkeiten der Myokardinfarkte von DCP-, KHK- und Kontrollgruppe dargestellt. In der DCP-Gruppe hatten 37 von 105 Patienten einen Myokardinfarkt erlitten (35,2 %). Davon hatten 22 Patienten einen Hinterwandinfarkt, gefolgt von einem Vorderwandinfarkt bei 8 Patienten, einem Posterolateralinfarkt bei 4 und einem NSTEMI bei 3 Patienten.

In der Gruppe der KHK-Gruppe hatten 44 Patienten einen Myokardinfarkt (n = 100). 26 Patienten hatten einen Hinterwandinfarkt, 14 einen Vorderwandinfarkt und 4 einen NSTEMI. Posterolateralinfarkte lagen nicht vor. In der Kontrollgruppe traten keine Myokardinfarkte auf.

### **Vergleich der Myokardinfarktrate in der DCP-Gruppe ohne Stenosen mit , der KHK- und Kontrollgruppe**

17 % der dilatativen Koronaropathie-Patienten ohne Stenosen hatten einen Myokardinfarkt erlitten. Am häufigsten lag ein Hinterwandinfarkt vor (n = 4), gefolgt vom einem Vorderwandinfarkt und Posterolateralinfarkt (jeweils n = 2). Einmal trat ein NSTEMI auf. Beim Hinterwandinfarkt war in allen 4 Fällen die RCA betroffen. In der Gruppe der

stenosierenden koronaren Herzerkrankung (KHK) erlitten 44 % der Patienten einen Myokardinfarkt. In der dritten Gruppe (Patienten ohne Wandveränderungen, Kontrollgruppe) traten keine Myokardinfarkte auf.

Hier zeigt sich auch, dass die Zahl der Myokardinfarkte in der DCP-Gruppe ohne Stenosen mit 17 % geringer war als bei den dilatativen Koronaropathie-Patienten mit Stenosen.

Tabelle16: Myokardhäufigkeit bei Patienten mit dilatativer Koronaropathie (DCP) ohne Stenosen, stenosierender koronarer Herzerkrankung (KHK) und bei Patienten ohne Wandveränderungen (Kontrolle). \*=signifikante Unterschiede zur Kontrollgruppe ( $p < 0,05$ ).

Myokardinfarkte		
DCP ohne Stenosen n = 47	KHK n = 100	Kontrolle n = 100
17 %	44 %*	0 %

### 4.8 Beschwerdesymptomatik

Die DCP-Patienten berichteten hauptsächlich über pektanginöse Beschwerden und seltener über Belastungsdyspnoe. Die pektanginösen Beschwerden von 37 Personen (35,2 %) waren mild und dem CCS-Stadium I zuzuordnen; weitere 24 Patienten (22,9 %) hatten Beschwerden des Stadiums III. Lediglich 14 Patienten (13,3 %) gaben keine Angina pectoris an. 16,2 % berichten über Ruhebeschwerden. Bei den meisten Patienten war keine Dyspnoe (NYHA Stadium I) eruierbar (45,7 %). Die Häufigkeitsverteilungen beider Symptome sind in der Abbildung 13 unter Bezug auf die CCS-Klassifikation (Angina pectoris) und NYHA-Klassifikation (Dyspnoe) dargestellt.

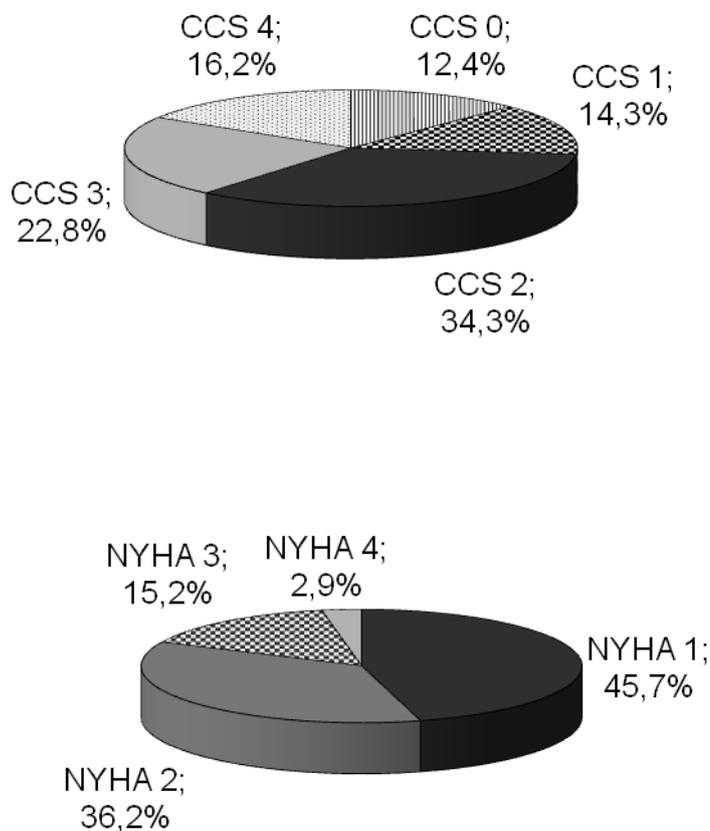


Abbildung 13: Häufigkeiten der Angina pectoris (oben) und Belastungsdyspnoe (unten) in Abhängigkeit vom CCS- bzw. NYHA-Stadium.

Die Patienten der drei Gruppen wurden hinsichtlich ihrer Angina-pectoris-Beschwerden verglichen (Abbildung 14). Im Stadium CCS 2 zeigten Patienten mit dilatativer Koronaropathie signifikant häufiger Beschwerden ( $p < 0,05$ ) als die Patienten der KHK Gruppe.

Im Stadium CCS 3 zeigten umgekehrt Patienten mit KHK signifikant häufiger Beschwerden ( $p < 0,05$ ) als die Patienten mit dilatativer Koronaropathie.

Das bedeutet, dass Patienten mit dilatativer Koronaropathie im Allgemeinen eine mildere Symptomatik aufwiesen als die Patienten mit koronarer Herzkrankheit.

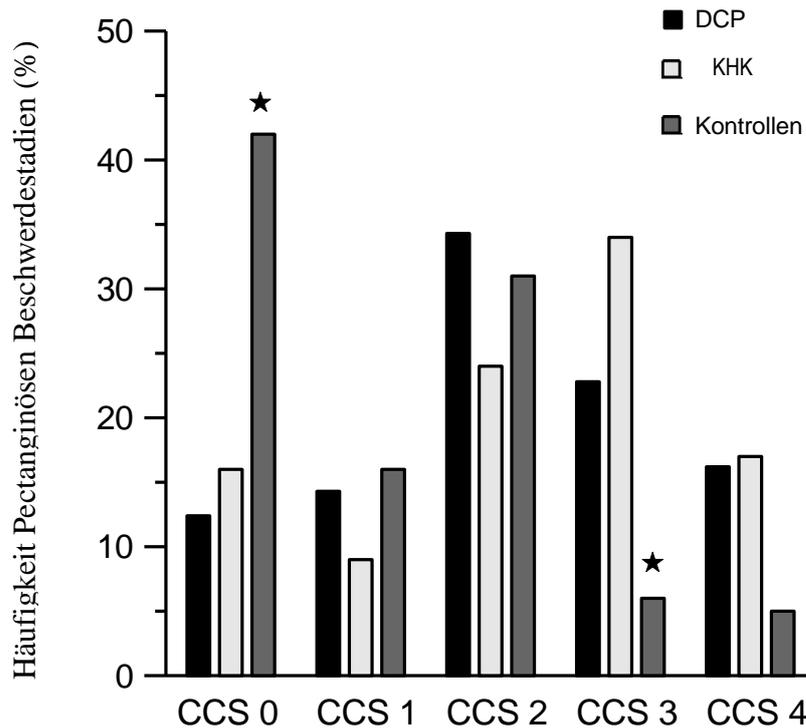


Abbildung 14: Häufigkeiten (%) der Angina-pectoris-Stadien gem. CCS-Klassifikation bei Patienten mit dilatativer Koronaropathie (DCP; n = 105), stenosierender koronarer Herzerkrankung (KHK; n = 100) und der Kontrolle ohne Wandveränderungen (n = 100). Die Kontrollgruppe hatte signifikant (\*,  $p > 0,05$ ) die meisten Patienten ohne Beschwerden (CCS 0) und signifikant die wenigstens Patienten mit Klasse 3 Beschwerden (CCS 3).

In Abbildung 15 sind die Häufigkeiten der Herzinsuffizienzstadien nach der NYHA-Klassifikation in den drei Patientengruppen dargestellt.

Im NYHA-1 Stadium fanden sich vermehrt Patienten mit dilatativer Koronaropathie gegenüber Patienten der KHK- Gruppe. In den höheren Stadien nahm die Anzahl der DCP-Patienten ab und die der KHK-Patienten zu. Das heisst, dass auch bezüglich der NYHA-Stadien DCP-Patienten im Allgemeinen mildere Beschwerden hatten als Patienten mit stenosierender KHK.

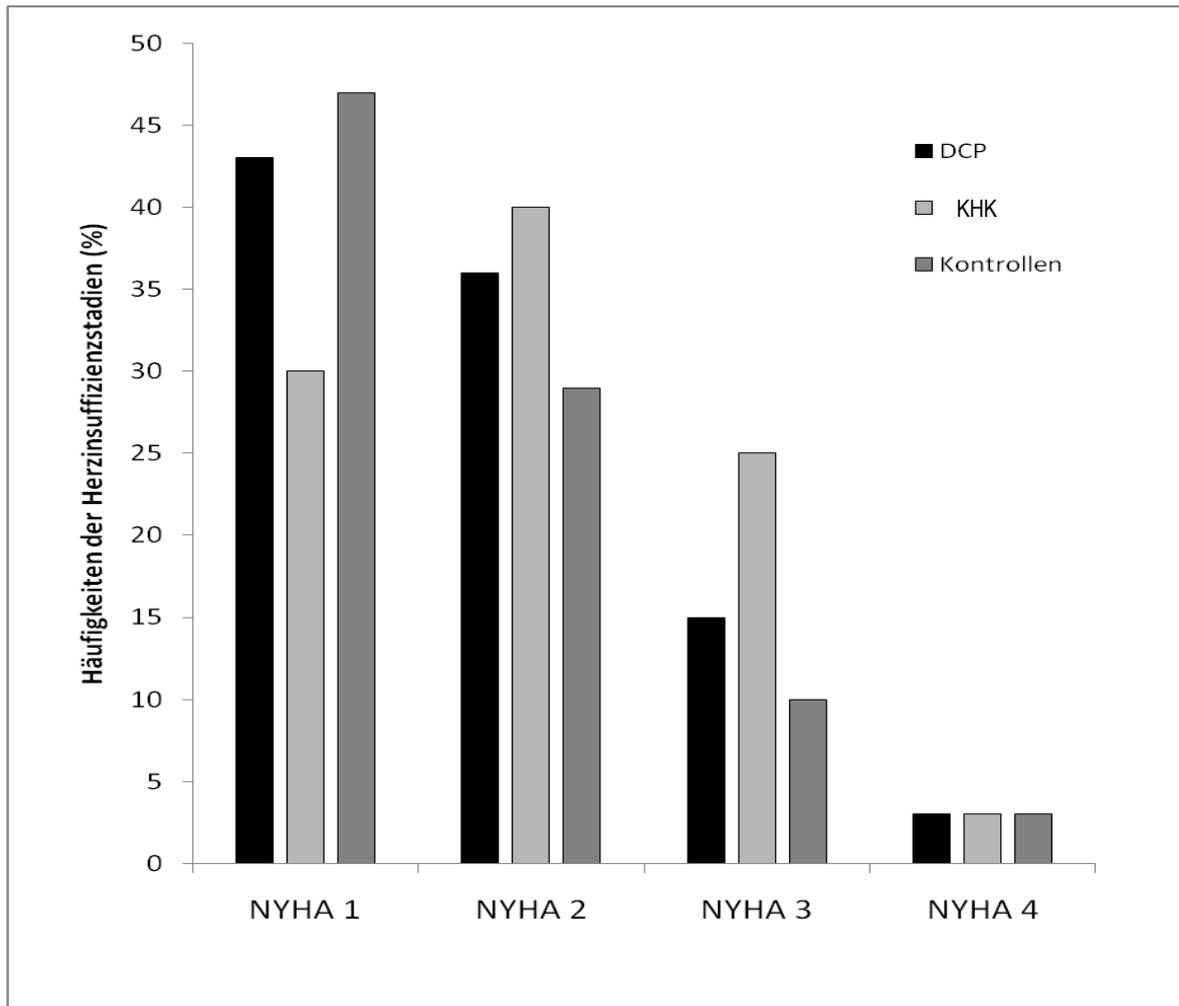


Abbildung 15: NYHA-Stadium 1 vermehrt DCP, NYHA 2 und NYHA 3 häufiger KHK als DCP, NYHA 4 kein Unterschied

### **Vergleich pektanginöser Beschwerden zwischen DCP-Patienten ohne Stenosen und der KHK- und Kontrollgruppe**

Die Patienten der drei Gruppen wurden hinsichtlich ihrer klinischen Beschwerden verglichen. Im Stadium CCS 2 zeigten Patienten mit dilatativer Koronaropathie ohne Stenosen signifikant häufiger Beschwerden ( $p < 0,05$ ) als die Patientin der KHK- Gruppe

Im Stadium CCS 3 zeigten umgekehrt Patienten mit KHK signifikant häufiger Beschwerden ( $p < 0,05$ ) als die Patienten mit dilatativer Koronaropathie ohne Stenosen.

Tabelle17: Häufigkeit von Angina-pectoris-Beschwerden in Abhängigkeit von der CCS-Klassifikation bei Patienten mit dilatativer Koronaropathie (DCP) ohne Stenosen (n = 47), stenosierender koronarer Herzerkrankung (KHK, n = 100) und Patienten ohne Wandveränderungen (Kontrolle, n = 100).  
\*signifikante Unterschiede ( p < 0,05) DCP vs. KHK, dilatative

CCS-Stadium	DCP ohne Stenosen n = 47	KHK n = 100	Kontrollen n = 100
CCS 0	17,0 %	16 %	42 %
CCS 1	12,8 %	9 %	16 %
CCS 2	40,4 %*	24 %	31 %
CCS 3	19,1 %	34 %*	6 %
CCS 4	8,5 %	17 %*	5 %

Tabelle18: Herzinsuffizienz Stadien nach der NYHA-Klassifikation bei Patienten mit dilatativer Koronaropathie ohne Stenosen (dilatative Koronaropathie, n = 47, stenosierender koronarer Herzerkrankung (KHK, n = 1 00) und bei Patienten ohne jegliche Wandveränderungen (ohne KHK, n = 100).\* p < 0,05, dilatative Koronaropathie o.S. vs.KHK dilatative Koronaropathie o.S. vs. Kontrollen, KHK vs. Kontrollen.

NYHA-Stadium	DCP ohne Stenosen n = 47	KHK (n = 100)	Kontrolle (n = 100)
NYHA 1	51,1 % *	32 %	58 % °
NYHA 2	34,0 %	40 %#	29 %
NYHA 3	12,8 %	25 %#	10 %
NYHA 4	2,1 %	3 %	3 %

Das bedeutet, dass Patienten mit dilatativer Koronaropathie ohne Stenosen in Allgemeinen eine mildere Symptomatik aufwiesen als die Patienten mit koronarer Herzkrankheit. In Tabelle 18 sind die Häufigkeiten der Herzinsuffizienzstadien nach der NYHA-Klassifikation in den drei Patientengruppen dargestellt. Im NYHA-1 Stadium finden sich vermehrt Patienten mit dilatativer Koronaropathie ohne Stenosen gegenüber Patienten der KHK-Gruppe.

( $p < 0,05$ ). Mit fortschreitenden Stadien nimmt die Anzahl der Patienten mit Dilatativer Koronaropathie ohne Stenosen ab, während die der Patienten mit KHK zunimmt. Auch in den NYHA-Stadien zeigt sich, dass Patienten der DCP-Gruppe ohne Stenosen im Allgemeinen mildere Beschwerden haben als Patienten mit stenosierender KHK.

#### **4.9 Detektion von Single nucleotide polymorphisms (SNPs) in den Genen p53 und mdm2**

Die DNAs von 117 Patienten (98 Männer, 19 Frauen) mit dilatativer Koronaropathie wurde mittels real-time PCR auf das Vorkommen von je einem SNP im Gen p53 (SNP72 G/C) und im mdm2-Gen (SNP309 T/G) untersucht. Die Allelfrequenzen konnten mit denen von 478 bereits für diese beiden Marker genotypisierten gesunden Personen (Zimmer et al. 2010) verglichen werden. Die Ergebnisse sind zusammenfassend in Tabelle 20 (p53-Gen, SNP72 G/C) und Tabelle 21 (mdm2-Gen, SNP309 T/G) sowohl für die gesamte Population als auch aufgeschlüsselt nach Geschlechtern dargestellt.

Für den SNP72 im p53-Gen gab es keine signifikanten Unterschiede in den Allelfrequenzen zwischen gesunden Personen und den DCP-Patienten und auch nicht zwischen den Geschlechtern innerhalb der beiden Gruppen.

Die Situation für den SNP309 des mdm2-Genes unterschied sich von diesem Ergebnis nur in einem Aspekt: Bei den 19 weiblichen DCP-Patienten trat das Allel GG signifikant häufiger auf als GT ( $p = 0,02$  vs.  $p = 0,01$ ). Auf Grund der sehr kleinen Stichprobe sollte dies Ergebnis sehr vorsichtig bewertet werden

Tabelle 19: Vergleich der Allelfrequenzen für den SNP72 G/C im Gen p53 von 117 DCP-Patienten (98 Männer, 19 Frauen) mit 478 gesunden Blutspendern (320 Männer, 176 Frauen). Die Daten der Kontrollgruppe wurden ( Zimmer et al. 2010) entnommen.

A. Männer und Frauen						
p53 SNP72 G/C	Kontrollen n = 478 (m/w)		DCP n = 117 (m/w)		P-Wert	X <sup>2</sup>
	n	%	n	%		
GG	263	55,02	61	52,14	0,57	0,32
GC	185	38,70	49	41,88	0,53	0,40
CC	30	6,28	7	5,98	0,91	0,01

B. Männer						
p53 SNP72 G/C	Kontrollen n = 320 (m)		DCP n = 98 (m)		P-Wert	X <sup>2</sup>
	n	%	n	%		
GG	160	52,98	48	48,96	0,49	0,47
GC	120	39,74	43	43,75	0,49	0,49
CC	22	7,28	7	7,29	1,00	0,00

C. Frauen						
p53 SNP72 G/C	Kontrollen n = 176 (w)		DCP n = 19 (w)		P-Wert	X <sup>2</sup>
	n	%	n	%		
GG	103	58,52	13	68,42	0,40	0,70
GC	65	36,93	6	31,58	0,65	0,21
CC	8	4,55	0	0	---	---

Tabelle 20: Vergleich der Allelfrequenzen für den SNP309 T/G im Gen *mdm2* von 117 DCP-Patienten (98 Männer, 19 Frauen) mit 478 gesunden Blutspendern (320 Männer, 176 Frauen). Die Daten der Kontrollgruppe wurden ( Zimmer et al.2010) entnommen.

<b>A. Männer und Frauen</b>						
<b>mdm2 SNP309 T/G</b>	<b>Kontrollen n = 478 (m/w)</b>		<b>DCP n = 117 (m/w)</b>		<b>P-Wert</b>	<b>X<sup>2</sup></b>
	<b>n</b>	<b>%</b>	<b>n</b>	<b>%</b>		
GG	68	14,23	20	17,10	0,43	0,61
GT	234	48,95	54	48,15	0,59	0,30
TT	176	36,82	43	38,75	0,99	0,00

<b>B. Männer</b>						
<b>mdm2 SNP309 T/G</b>	<b>Kontrollen n = 302 (m)</b>		<b>DCP n = 98 (m)</b>		<b>P-Wert</b>	<b>X<sup>2</sup></b>
	<b>n</b>	<b>%</b>	<b>n</b>	<b>%</b>		
GG	40	13,25	14	13,54	0,94	0,01
GT	145	48,01	49	51,04	0,61	0,27
TT	117	38,74	35	35,42	0,56	0,34

<b>C. Frauen</b>						
<b>mdm2 SNP309 T/G</b>	<b>Kontrollen n = 176 (w)</b>		<b>DCP n = 19 (w)</b>		<b>P-Wert</b>	<b>X<sup>2</sup></b>
	<b>n</b>	<b>%</b>	<b>n</b>	<b>%</b>		
GG	28	15,91	7	36,84	0,02*	5,10
GT	89	50,57	4	21,05	0,01*	5,99
TT	59	33,52	8	42,11	0,45	0,56

### 5 Diskussion

Zielsetzung dieser Arbeit war es, anhand der medizinischen Daten und Krankengeschichten von 105 DCP-Patienten und zwei Vergleichsgruppen die Inzidenz und Ätiologie der DCP und ihre klinische Bedeutung zu untersuchen. Die beiden Vergleichsgruppen bestanden aus 100 KHK-Patienten und der Kontrollgruppe mit 100 Patienten ohne KHK- und DCP-Diagnose.

Die koronare Herzerkrankung kann sich in Form von stenosierenden Prozessen wie auch durch dilatative Wandveränderungen der Koronararterien mit umschriebenen ektatischen Abschnitten manifestieren. Stenosierende und dilatative Veränderungen können auch gleichzeitig auftreten. In der vorliegenden Arbeit wurden verschiedene Charakteristika dieser als dilatative Koronaropathie bezeichneten Form der koronaren Herzkrankheit näher untersucht. Diese Form der koronaren Herzkrankheit ist gegenwärtig noch sehr wenig erforscht. Sowohl die Pathophysiologie als auch die klinische Relevanz der DCP sind bis heute noch nicht vollständig aufgeklärt (Yetkin et al. 2007).

Als häufigste Ursache der DCP wurde sowohl in älteren Publikationen (z. B. Swaye et al. 1983) als auch in neueren (Bermudez et al. 2003) die Arteriosklerose genannt. Yetkin et al. (2007) sehen klare Unterschiede zwischen DCP und KHK. Die Unterschiede betreffen vor allem Risikofaktoren und einige Schritte der Pathogenese, zum Beispiel die Rolle von Entzündungsreaktionen. Ein ursächlicher Zusammenhang zwischen beiden Krankheiten ist weiterhin unklar. Die Auswertung des umfangreichen Datenmaterials, das für die vorgelegte Arbeit zur Verfügung stand, und die vergleichende Analyse der Ergebnisse zwischen DCP-Patienten, mit und ohne begleitende Stenosen, und der KHK- sowie der Kontrollgruppe sollte daher zur Klärung dieser Frage beitragen. Im Folgenden werden zunächst die Befunde, dann die dazugehörige klinische Symptomatik diskutiert. Danach werden die Pathogenese der DCP und die dazugehörigen potentiellen Riskofaktoren untersucht. Auf die klinische Bedeutung der DCP, und welche Risiken sie für die Patienten birgt, wird anhand der Herzinfarktrate, der EKG- und Echokardiographie-Befunde der untersuchten Patienten eingegangen.

#### 5.1 Morphologische Veränderungen der Koronargefäße

Beim Vergleich des proximalen, mittleren und distalen Abschnitts der drei Herzkranzarterien (RCA, CX und LAD) zwischen den drei Patientengruppen ergaben sich in allen Abschnitten signifikant größere Durchmesser bei den DCP-Patienten als in der KHK- und Kontrollgruppe

(Tabelle 3). DCP-Patienten hatten in der RCA proximal ein signifikant ( $p < 0,05$ ) größeres Gefäßlumen als die KHK- und Kontrollgruppe. Grönke et al. (2005) fanden ebenfalls die rechte Koronararterie mit 97 % als am häufigsten betroffen, gefolgt vom Hauptstamm der linken Koronararterie mit 34,7 %. Nach den Untersuchungsergebnissen dieser Arbeit ist unter den drei Herzkranzarterien die rechte das am häufigsten betroffene Gefäß bei der dilatativen Koronaropathie und hatte auch größere Diameter als die anderen drei Koronararterien. Auch das für die dilatative Koronaropathie typische Phänomen von umschriebenen dilatativen Wandveränderungen, die dazu führen, dass der Gefäßdurchmesser distal größer ist als proximal, fand sich in der rechten Kranzarterie am häufigsten. Diese Dominanz der rechten Kranzarterie hinsichtlich Häufigkeit und Ausprägung wurde auch in anderen Studien beschrieben (Swanton et al. 1978, Hartnell et al. 1997, Harikrishnan et al. 2000, Demopoulos et al. 1997), ohne dass hierfür gegenwärtig pathophysiologische Gründe bekannt sind.

Interessanterweise ist die Ausprägung der dilatativen Wandveränderungen in klinischer Hinsicht bedeutsam. Krüger et al. (1996) fanden bei DCP-Patienten eine statistisch signifikante Korrelation zwischen den gemessenen Gefäßdiametern und dem Ausmaß an objektiver myokardialer Ischämie unter Belastung. Nach (Kosar et al. 2005) dürfte der Grund in einer inversen Korrelation zwischen dem Ausmaß der aneurysmatischen Gefäßdilatation und der Flussgeschwindigkeit in der Koronararterie liegen. Sie bestimmten bei 58 Patienten mit isolierter DCP der rechten Kranzarterie ohne Stenosen den Blutfluss mit der TIMI (thrombosis in myocardial infarction) Frame-Count-Methode. Diese Methode teilt die Reperfusion eines Koronargefäßes nach einer Thrombolyse in einen partiellen und kompletten Blutfluß ein. Es zeigte sich ein signifikanter Unterschied im Vergleich zu Patienten ohne Wandveränderungen der Koronararterien und eine Abhängigkeit in Bezug auf den Gefäßdiameter der aneurysmatischen Erweiterungen.

Auch mit nicht-invasiven Untersuchungsmethoden wie zum Beispiel der peak-flow-velocity-Bestimmung in der kardialen Magnetresonanztomographie konnte bei DCP-Patienten eine verringerte Flussgeschwindigkeit in den betroffenen Koronarien gemessen werden (Mavrogeni et al. 2005).

## **5.2 EKG-Befunde**

Die Hälfte der DCP-Patienten hatten ein pathologisches Belastungs-EKG. Im Ruhe-EKG zeigten DCP-Patienten signifikant häufiger Kammerendteilveränderungen in Form von T-

Inversionen und ST-Streckensenkungen als Patienten ohne angiographische Wandveränderungen. Diese Veränderungen traten mit 22 % signifikant weniger auf als in der KHK-Gruppe mit 43 %. Karakaya et al. (2006) maßen zusätzlich die frequenzkorrigierte QT-Zeit und die QT-Dispersion im Ruhe-EKG bei 24 DCP-Patienten ohne relevante Stenosen. Das QT-Intervall war signifikant länger und die QT-Dispersion signifikant höher als bei Personen mit angiographisch unauffälligen Koronararterien. Dies könnte auf die Gefahr lebensgefährlicher, schneller Rhythmusstörungen bei Patienten mit dilatativer Koronaropathie hinweisen. Die hohe Infarktrate und diese Befunde unterstreichen die Bedeutung der dilatativen Koronaropathie für das Auftreten myokardialer Ischämien und deren Folgen.

### 5.3 Echokardiographie-Befunde

Die linksventrikuläre Wanddicke und die Werte für Verkürzungsfraktion (FS), rechten Ventrikel, Interventrikuläres Septum und linksventrikuläre posteriore Wand waren bei DCP-Patienten signifikant größer als in der KHK-Gruppe und der Kontrollgruppe. Dieser Unterschied galt auch für die DCP-Gruppe ohne Stenosen. Dieses Ergebnis entspricht der erhöhten Inzidenz des Risikofaktors "arterielle Hypertonie" bei DCP-Patienten und es ist daher nicht erstaunlich, dass DCP-Patienten auch einen um 3 mm signifikant größeren Durchmesser ihrer Aortenwurzel hatten als die KHK- und die Kontrollgruppe. Auch dies läßt sich durch die sehr hohe Hypertonus-Inzidenz erklären, weil Bluthochdruck - wie bereits weiter oben dargelegt - mit ektatischen und aneurysmatischen Wandveränderungen auch anderer Gefäße einhergehen kann. In einer retrospektiven Studie stellten Stajduhar *et al.* (1993) fest, dass bei 20,8 % aller Patienten, die an einem infrarenalen Bauchaortenaneurysma operiert worden waren, zusätzlich auch eine DCP vorlag. In der Vergleichsgruppe, die wegen stenosierender peripherer arterieller Verschlusskrankheit operiert wurde, hatten dagegen nur 2,9 % dilatative Wandveränderungen ihrer Koronararterien.

Das gleichzeitige Auftreten von DCP und Gefäßdilatationen liegt auch beim thorakalen Aortenaneurysma vor. Manginas et al. (2006) fanden bei Patienten mit einem Aneurysma der Aorta ascendens eine fünffach höhere Prävalenz der DCP als in einem Vergleichskollektiv. Bei der Diagnostik des thorakalen Ascendensaneurysma werden routinemäßig auch die Koronararterien angiographiert; beim infrarenalen Bauchaortenaneurysma bisher hingegen nicht. Die hohe Koinzidenz zwischen Aneurysmen der Bauchaorta und DCP spricht dafür, bei Patienten mit operationswürdigem Bauchaortenaneurysma routinemäßig eine

Koronarangiographie durchzuführen.

#### **5.4 Myokardinfarkte**

Von 105 DCP-Patienten dieser Studie erlitten 37 (35,2 %) ein Myokardinfarkt. Diese Rate unterschied sich nicht wesentlich von derjenigen der KHK-Gruppe (41 %). Hartnell et al. (1985) zeigten, dass Patienten mit Koronarektasien auch an einer schweren stenosierenden koronaren Herzerkrankung litten. Dies könnte eine Erklärung sein für das signifikant erhöhte Auftreten von 29 Myokardinfarkten in der DCP-Gruppe mit Stenosen (29 von 58) gegenüber 8 in der DCP-Gruppe ohne Stenosen (8 von 47). Ein Hinterwandinfarkt trat bei 18 DCP-Patienten mit Stenosen sowie bei 4 ohne Stenosen auf. Hier zeigt sich eine Analogie zur signifikant höheren Häufigkeit des Befalls der rechten Kranzarterie bei dieser Erkrankung, wo Hinterwandinfarkte (22 von 37) quantitativ im Vordergrund stehen. Grönke et al. (2005) fanden unter 101 DCP-Patienten 63 mit einem Myokardinfarkt; die Mehrzahl davon waren ebenfalls Hinterwandinfarkte.

Diese Ergebnisse zeigen, dass die Krankheitsentität der dilatativen Koronaropathie keineswegs den Charakter eines Nebenbefundes der Koronarangiographie darstellt, sondern eine wesentliche prognostische Bedeutung für das Infarktrisiko besitzt.

#### **5.5 Klinische Symptomatik**

Die Datenanalyse und der Vergleich zwischen den Patientengruppen ergaben folgende Befunde. Die meisten Patienten (34,3 %) klagten über pektanginöse Beschwerden im CCS-Stadium II, 23 % hatten stärkere Beschwerden (CCS-Stadium III). 15 % wiesen eine instabile Pektangina auf (CCS-Stadium IV). Einige nur äußerst geringe Beschwerden (14,3 %, CCS-Stadium I). 12,4 % hatten keine Pektangina (vgl. Tabelle 17).

Dies heterogene Bild bzgl. der pektanginösen Beschwerden entspricht der Situation, die auch für KHK-Patienten (CCS-Stadium III und IV) typisch ist.

Ein ähnliches Bild ergab sich auch für die Herzinsuffizienzsymptomatik. Tabelle 18

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass keine ausschliesslich für DCP typische

Beschwerdesymptomatik vorlag. Somit kann aufgrund klinischer Beschwerden wie Pektangina und Dyspnoe nicht auf das Vorliegen einer dilatativen Koronaropathie geschlossen werden. Allerdings können diese Symptome Ausdruck einer kardialen Ischämie sein, wie (Krüger et al.1996) zeigten: 48 DCP-Patienten ohne begleitende Stenosen waren mittels Ergometrie, Myokard-Szintigraphie (201TI) und Laktatmessung im Sinus coronarius untersucht worden. Bei allen konnte eine belastungsinduzierte myokardiale Ischämie nachgewiesen werden. Altinbas et al. (2004) identifizierten als Prädiktor für das Auftreten belastungsinduzierter Ischämien bei 52 % der von ihnen untersuchten DCP-Patienten ohne begleitende Stenosen das Ausmaß der Wandektasien, die diffus auftretende Ektasie und das Pendelflussverhalten der linken Kranzarterie (LAD).

Solange es keine geeigneten Prädiktoren gibt, kann eine sichere DCP-Diagnose weiterhin nur mit Hilfe der dafür geeigneten Methoden - wie der Koronarangiographie - gestellt werden. Zukünftig könnte sich eventuell auch die kardiale Magnetresonanztomographie oder das Koronar-CT etablieren, die den Vorteil haben, nicht-invasiv zu sein. Mavrogeni et al. (2004) untersuchten, ob es eine Korrelation zwischen koronarangiographischen und kernspintomographischen Befunden bei DCP-Patienten gab. Die Korrelation zwischen den invasiv und nicht-invasiv gemessenen Gefäßdurchmessern war signifikant und betrug 0,87. Dieses Ergebnis sollte allerdings an einer größeren Patientengruppe verifiziert werden, weil die Autoren der Studie nur 15 Patienten untersucht hatten.

### 5.6 Laborparameter

In jüngerer Zeit werden auch die Entzündungsmediatoren, die an der Pathophysiologie beteiligt sein könnten, intensiv erforscht und es wurden inzwischen zahlreiche Faktoren identifiziert, deren Konzentration bei DCP-Patienten selektiv und deutlich erhöht war. Beispiele sind:

- Hoher Serumspiegel von Interleukin-6 (Tokgozoglu et al. 2004)
- Ungleichgewicht zwischen Matrixmetalloproteinasen und ihren Inhibitoren (TIMPs, tissue inhibitors of metalloproteinase; Finkelstein et al. 2005)
- Hoher Plasmaspiegel von VEGF (vascular endothelial growth factor; Savino et al. 2006)
- Hohe Konzentration von ICAM-1 (intercellular adhesion molecule 1) und VCAM-1 (vascular cell adhesion molecule 1) im Plasma (Yilmaz et al. 2006).

Auch in dieser Studie wurde mit dem C-reaktiven Protein (CRP) ein Entzündungsmarker erfasst (Tabelle 8). Die DCP-Patienten ohne Stenosen wiesen gegenüber der Kontrollgruppe keinen signifikant erhöhten Entzündungswert auf. War die DCP hingegen mit Stenosen assoziiert, so zeigte sich ein signifikant gegenüber der Kontrollgruppe erhöhtes CRP. Die Entzündungswerte waren auch bei der KHK-Gruppe signifikant gegenüber der Kontrollgruppe erhöht. Zwischen der DCP-Gruppe mit Stenosen und der reinen KHK-Gruppe bestand jedoch nur ein qualitativer, nicht-signifikanter Unterschied.

### **5.7 Risikofaktoren**

Zwei Drittel der DCP-Patienten wiesen drei bis vier der für koronare Herzkrankheiten typischen und beeinflussbaren Risikofaktoren erster Ordnung (Classen et al. 1991) auf. Dabei handelte es sich um arterielle Hypertonie, Hyperlipoproteinämie, Nikotinanamnese und Diabetes mellitus. Lediglich 1,9 % der Patienten wiesen keinen einzigen Risikofaktor auf. Mit > 95 % trat die arterielle Hypertonie am häufigsten auf. Dieses Ergebnis ist deutlich höher, als in der vergleichbaren Studie von (Grönke et al. 2005), die nur bei 75 % DCP- und 66,7 % KHK-Patienten den Risikofaktor arterielle Hypertonie feststellten (n = 96). Im Gegensatz dazu fanden (Bermudez et al. 2003) mit 51 % in ihrer DCP-Gruppe (teils mit, teils ohne begleitende Stenosen) gegenüber 53,4 % in der KHK-Gruppe eine nahezu gleich große Risikoerhöhung auf Grund einer Hypertonie.

Die Assoziation von Hypertonie und DCP, die in der vorliegenden Arbeit gefunden wurde, könnte auf Vorerkrankungen der DCP-Patienten zurückzuführen sein, die sich ebenfalls durch Bluthochdruck manifestieren. Jedoch läßt sich auch nicht ausschließen, dass die arterielle Hypertonie eine Rolle bei der Entwicklung dilatativer Wandveränderungen der Herzkranzgefäße spielt. Dafür spricht die Tatsache, dass Bluthochdruck auch ein Risikofaktor für andere aneurysmatische Gefäßerkrankungen darstellt wie z. B. das Bauchortenaneurysma (Fassiadis et al. 2005), das dissezierende Aneurysmen der thorakalen Aorta (Prisant et al. 2005), und aneurysmatische Erweiterungen der intracerebralen, subarachnoidalen Arterien (Rosen et al. 2005). Das gleichzeitige Auftreten von Aneurysmata der Bauchorta, der cerebralen Arterien und der Koronarien wurde für Einzelfälle beschrieben (Anania et al. 2006). Triantafyllidi et al. (2005) wiesen auf die mögliche Koinzidenz zwischen Koronaraneurysmen und Aneurysmen der Arteria basilaris hin. Aufgrund der hohen prognostischen Bedeutung der Basilararterienaneurysmen und der Möglichkeit, diese durch

Embolisation prophylaktisch zu beseitigen, empfahlen sie, bei Patienten mit Koronarektasien eine prophylaktische Kernspintomographie der intracerebralen Gefäße durchzuführen.

Der zweithäufigste Risikofaktor im untersuchten DCP-Patientenkollektiv war mit 89,6 % die Hyperlipoproteinämie. In der vergleichbaren Studie von (Nyame et al. 2003) hatten nur 46 % der 134 DCP-Patienten Fettstoffwechselstörungen, von denen die Hypertriglyzeridämie die häufigste war. Da es sich bei den Patienten um Inder handelte, kann nicht ausgeschlossen werden, dass auch Ernährungsgewohnheiten und/oder genetische Unterschiede die Ursache für diese Differenz sind.

Der Risikofaktor Diabetes mellitus war im DCP-Kollektiv mit 29,8 % deutlich seltener vertreten als in der KHK-Gruppe mit 37 %. Dies entspricht dem Befund von (Bermudez et al. 2003), die in ihrer vergleichbaren und recht grossen Gruppe von 147 DCP-Patienten nur 22,4 Diabetes mellitus gegenüber 35,1 % in der KHK Gruppe fanden. Saglam et al. (2007) fanden ebenso eine signifikant niedrigere Prävalenz von Diabetes mellitus bei den untersuchten 51 Patienten mit isolierter DCP und den 61 Patienten mit coexistierender KHK im Vergleich zu den 62 Patienten mit isolierter KHK. Androulakis et al. (2004) verglichen die Prävalenz der Diabetes von 190 Patienten mit koronaren Ektasien mit derjenigen von KHK-Patienten. Nur 14,7 % der DCP-Patienten waren Diabetiker gegenüber 22,3 % in der KHK-Gruppe. Die Autoren erklären dies mit dem möglichen Einfluss einer Überexpression von Metallproteinasen, die (Newman et al. 1994) für das abdominale Bauchortenaneurysma nachgewiesen hatten. Im Gegensatz dazu führt Diabetes zu einer Herunterregulierung der Metallproteinasen (Kuzya et al. 2001). Dieser Mechanismus könnte somit theoretisch für die inverse Relation zwischen Diabetes mellitus und koronaren Ektasien ursächlich sein.

Der Risikofaktor Nikotin war in der vorliegenden Arbeit für die DCP Gruppe sogar niedriger als in der Kontrollgruppe. Saglam et al. (2007) fanden Nikotin neben den anderen Risikofaktoren sowohl für die DCP wie für die KHK relevant.

## 5.8 Pathogenese der DCP

Wie eingangs erwähnt, ist die Pathogenese der DCP noch nicht aufgeklärt (Yetkin et al. 2007). In der Literatur werden zahlreiche potentielle Ursachen aus verschiedenen Formenkreisen aufgeführt (z. B. Vaskulitiden: Ng et al. 2005; Takayasu-Arteriitis: Al-Hulaimi et al. 2001; Kollagenosen: Tarek et al. 2006), jedoch gilt die Arteriosklerose weiterhin als wichtigste Ursache. Es finden sich aber auch Befunde, die gegen diese Annahme sprechen. Yetkin et al. (2005b) maßen bei 35 DCP-Patienten die Intima-media-Breite der Arteria carotis, die ein anerkannter Marker für atherosklerotischer Gefäßveränderungen ist. Der Durchmesser war signifikant kleiner als bei der Vergleichsgruppe der KHK-Patienten. Dieser Befund spricht gegen die Atherosklerose als Hauptursache. Im Gegensatz dazu fanden (Celik et al. 2006) eine signifikant höhere Intima-media-Dicke bei 25 DCP-Patienten als in der Vergleichsgruppe der in der Koronarangiographie unauffälligen Patienten, was wiederum für die Arteriosklerose als wichtigen Mechanismus bei der Entstehung der DCP spricht.

Bei einer Gruppe von 35 männlichen DCP-Patienten mit und ohne assoziierter KHK fanden (Yetkin et al. 2005a) im Vergleich zu 63 ebenfalls ausschließlich männlichen Patienten mit alleiniger KHK eine signifikant höhere Prävalenz (62 % gegenüber 38 %) bezüglich des Vorliegens einer Varikozele des Plexus pampiniformis. Androulakis et al. (2004) stellten vergleichbar fest: 40 % der DCP-Patienten (n = 181) wiesen Varizen der großen oberflächlichen Beinvenen auf, während dies in der KHK-Vergleichsgruppe nur bei 17 % der Fall war. Eine multivariate Analyse ergab eine signifikante und unabhängige Assoziation zwischen dilatativer Koronaropathie und Varikosis. Aufgrund des relativ großen DCP-Patientenkollektivs kann das Ergebnis als valide eingestuft werden.

In einem Einzelfallbericht weisen (Triantafyllidi et al. 2001) ebenfalls auf den Zusammenhang zwischen Koronarektasien und Varikosis hin. Diese Arbeitsgruppe untersuchte darüber hinaus den Zusammenhang zwischen einem erweiterten Thorax-Aortendurchmesser und der DCP (n = 40), KHK (n = 25) und Gesunden (n = 40). Sie fanden einen signifikanten Zusammenhang zwischen DCP und diastolischer Aortendysfunktion; dies könnte auf eine generelle funktionelle Störung der Gefäßwände hinweisen.

## 5.9 Assoziation von DNA-Polymorphismen der Gene p53 und mdm2 mit DCP

Das als Tumorrepressor bekannte Gen p53 spielt eine wichtige Rolle bei der Kontrolle des

Zellzyklus und der Apoptosis. Es ist indirekt auch an Stoffwechselwegen beteiligt, die eine frühzeitige Alterung von Gefäßen bewirken und dadurch zu atherosklerotischen Schäden beitragen können (Andreassi et al. 2008). Die Blockierung von p53 führt in der physiologischen Angiogenese zu einer verzögerten Differenzierung von Mikrogefäßen (Bordel et al. 2005). In jüngerer Zeit rückte auch seine Beteiligung an entzündlichen Prozessen bei Stressantworten zunehmend in den Blickpunkt. Das mdm2-Gen wiederum ist über einen Feedback-Loop mit p53 verbunden und sein wichtigster Regulator. Zwar sind SNPs nicht per se Indikatoren oder gar Prädiktoren für die Entwicklung einer Krankheit, aber sie könnten als Hinweis auf eine gewisse Erkrankungswahrscheinlichkeit herangezogen werden (Bojesen et al. 2008).

Auf diesem Hintergrund wurde eine Genotypisierung der 118 DCP-Patienten (98 Männer, 19 Frauen) mit dem SNP72 (G/C) aus p53 und SNP309 (T/G) aus mdm2 durchgeführt. Als Kontrolle diente eine Gruppe von 478 gesunden Blutspendern (302 Männer, 176 Frauen), die bereits für diese beiden SNPs im Hinblick auf die Immunopathogenese von Crohn's Disease untersucht worden waren (Zimmer et al. 2010). Die Autoren stellten einen geschlechtsspezifischen Zusammenhang fest: Der CC-Genotyp des SNP72 trat bei Männern signifikant seltener auf und war innerhalb der Gruppe der TT-Homozygoten für den SNP309 ebenfalls signifikant unterrepräsentiert. Doch konnten die Autoren auf Grundlage dieses Befundes keine Aussagen über eventuelle funktionale Zusammenhänge machen.

Zwischen den DCP-Patienten der hier vorgelegten Studie und den gesunden Blutspendern gab es lediglich einen signifikanten Unterschied: Bei den 19 Frauen war der Genotyp TT im SNP309 unterrepräsentiert. Weil die Stichprobe mit 19 Fällen jedoch sehr klein war, können daraus keine validen Schlüsse gezogen werden. Das Ergebnis sollte zunächst durch Genotypisierung einer grösseren Population von DCP-Patienten/-innen verifiziert werden. Doch selbst wenn diese Untersuchungen die Signifikanz bestätigen würden, wäre damit noch kein funktionaler Zusammenhang zwischen dem mdm2-Gen und der dilatativen Koronaropathie nachgewiesen.

### **5.10 Therapie**

Bezüglich der Therapie der dilatativen Koronaropathie muss zwischen Patienten mit und ohne begleitende Stenosen unterschieden werden.

Liegen relevante Stenosen vor, sind Therapiestrategien wie sie in der Behandlung der KHK etabliert sind, zu bevorzugen. Weil trotz nicht geklärter Pathogenese der DCP die Atherosklerose eine wesentliche, wenn auch nicht alleinige Ursache für diese Krankheit ist, sollte die Behandlung der klassischen kardiovaskulären Risikofaktoren vor allem des Bluthochdrucks im Vordergrund stehen. Die medikamentöse Therapie umfasst die für die Prognose wichtigen Medikamente wie Thrombozytenaggregationshemmer,  $\beta$ -Blocker und ACE-Hemmer. Hier kann auf langjährige Erfahrungen mit der Behandlung der KHK zurückgegriffen werden. Aus pathophysiologischer Sicht könnte ein prophylaktischer Einsatz von ACE-Hemmern und  $\beta$ -Blockern auch bei den wenigen DCP-Patienten ohne arterielle Hypertonie in Erwägung gezogen werden. Geht man davon aus, dass Arteriosklerose die DCP (mit-)verursacht, könnte der Einsatz von Cholesterinsenkern (Statine) aufgrund ihrer antiinflammatorischen Eigenschaften (Plaquestabilisierung und -regression) angezeigt sein.

Von Nitraten zur Behandlung der pektanginösen Beschwerden ist jedoch eher abzuraten. In einer Untersuchung von (Krüger et al.1999) führten Nitrate zu einer Aggravierung der objektiven belastungsinduzierten Ischämien von DCP-Patienten und der symptomatischen Beschwerden. Auch ( Sanyal et al.1998) wiesen auf den negativen, die Ischämie verstärkenden Effekt der Nitrate hin. Bei Vorliegen pektanginöser Beschwerden sollte daher Nitrat nach gesicherter Diagnose einer DCP nicht eingesetzt werden.

In Abhängigkeit von Lokalisation und Anzahl der relevanten Stenosen sollten auch Interventionen wie Ballondilatation, Stentimplantation oder chirurgische Revaskularisationen (Bypass) in Erwägung gezogen werden. Bei Stentimplantationen ist zu berücksichtigen, dass der Stent möglicherweise schlechter epithelialisiert, wenn Stenose und ektatischer Wandbezirk sehr nah beieinander liegen. Bei chirurgischen Myokardrevaskularisationen wurden gleichzeitig mit der Bypassversorgung der betroffenen Gefäße in Einzelfällen auch besonders große Aneurysmen der nativen Koronarien reseziert (Vijayanagar et al. 1994).

Für die Gruppe der DCP-Patienten ohne begleitende Stenosen gibt es bisher keine gesonderten Therapieempfehlungen seitens der Fachgesellschaften. Dies könnte man auch als indirekten Ausdruck der nur geringen Aufmerksamkeit interpretieren, die diesem Krankheitsbild zuteil wird. Angesichts des in dieser Arbeit festgestellten hohen Risikos für Myokardinfarkte ist eine effektive Behandlung jedoch äußerst wünschenswert. Mangels offizieller Empfehlungen kann sich eine Therapie daher nur an dem pathophysiologischen Kenntnisstand zur koronaren Herzkrankheiten orientieren.

Aufgrund der langsameren Flussgeschwindigkeit und der Stase in den dilatativen Koronarabschnitten, vor allem aber wegen der Wandveränderungen, erscheint eine Hemmung der Thrombozytenaggregation sinnvoll. Hierfür steht mit der Acetylsalicylsäure ein etabliertes und preiswertes Medikament zur Verfügung; bei Unverträglichkeit könnte Clopidogrel eingesetzt werden. Ob eine stärkere Hemmung der Thrombozytenfunktion durch Kombination von Acetylsalicylsäure mit Clopidogrel tatsächlich von größerem Nutzen wäre, kann aufgrund der bislang publizierten Daten (Steinhubl et al. 2002, Conolly et al. 2009) nicht abschließend beurteilt werden. Bezüglich der oralen Antikoagulation mit Vitamin-K-Antagonisten gehen die Meinungen auseinander. Perlman et al. (1989) lehnten sie ab, (Sorell et al. 1996) und von (Swanton et al. 1978) befürworteten sie. Demopoulos et al. (1997) hielten sie für nicht gerechtfertigt.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die dilatative Koronaropathie weder durch die Beschwerdesymptomatik, die kardialen Risikofaktoren, die Laborparameter oder durch EKG und echokardiographische Methoden zu diagnostizieren ist. Die Koronarangiographie ist bisher immer noch die einzige sichere Methode. Die Ätiologie der Krankheit bleibt ungeklärt; die Atherosklerose als Ursache wird weiterhin kontrovers diskutiert. Prognostisch kommt eine maligne dilatative Koronaropathie einer stenosierenden koronaren Herzerkrankung gleich.

## 6 Literaturverzeichnis

1. Akdemir R, Ozhan H, Gunduz H, Erbilien E, Yazici M, Duran S, Orkunoglu F, Albayrak S, Imirzalioglu N, Uyan C (2004) HLA-DR B1 and DQ B1 polymorphisms in patients with coronary artery ectasia. *Acta Cardiol.* 59: 499-502
2. Albat B, Missov E, Leclercq F, Grolleau R, Thevenet A (1994) Adult coronary aneurysms related to Kawasaki disease. *J Cardiovasc Surg.* 35: 57-60
3. Al-Hulaimi N, Al-Saileek A, Ahmed T, Al-Zaibag M, Pai RG, El-Widaa H (2001) Mixed aneurysmal and obstructive coronary artery disease causing acute myocardial infarction in a young woman with Takayasu's arteriitis. *Can J Cardiol.* 17: 602-605
4. Altinbas A, Nazli C, Kinay O, Ergene O, Gedikli O, Ozaydin M, Dogan A, Gunay G (2004) Predictors of exercise induced myocardial ischemia in patients with isolated coronary ectasia. *Int J Cardiovasc Imaging.* 20: 3-17
5. Anania A, Trapani M, Striglia E, Sambuco A, Longato L, Tarocco RP (2006) Giant coronary artery aneurysm in association with systemic arterial ectasia: A case report. *Minerva Cardioangiol.* 54: 169-172
6. Andreassi MG (2008) DNA damage, vascular senescence and atherosclerosis. *J Molecular Medicine* 86 (9): 1033-1043
7. Androulakis AE, Andrikopoulos GK, Katarlis AN, Stougiannos PN, Katsaros AA, Syrogiannidis DN, Tapanlis EN, Stefanadis C, Kallikazaros IE (2004) Relation of coronary ectasia to *Diabetismellitus*. *Am J Cardiol* 93:1165-7
8. Androulakis AE, Katsaros AA, Kartalis AN, Stougiannos PN, Andrikopoulos GK, Triantafyllidi EI, Pantazis AA, Stefanadis CI, Kallikazaros IE (2004) Varicose veins are common in patients with coronary artery ectasia. Just a coincidence or a systemic deficit of the vascular wall? *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 27 : 519-524
9. Bermudez PE, Palop LR, Martinez-Luengas L, Cortés Sánchez R, Carrillo Sáez P, Rodríguez Carreras R, Picó Aracil F, Valdés Chávarri M (2003) Coronary ectasia: prevalence, and clinical and angiographic characteristics. *Rev Esp Cardiol.* 56:473-479
10. Bittenbring J, Parisot F, Wabo A, Mueller M, Kerschenmeyer L, Kreuz M, Truemper L, Landt O, Menzel A, Pfreundschuh M, Roemer K (2008) MDM2 gene SNP309 T/G and *p53* gene SNP72 G/C do not influence diffuse large B-cell non-Hodgkin lymphoma onset or survival in central European Caucasians. *BMC Cancer* 8: 116-125
11. Binstadt BA, Levine JC, Nigrovic PA, Gauvreau K, Dedeoglu F, Fuhlbrigge RC, Weindling SN, Newburger JW, Sundel RP (2005) Coronary artery dilatation among patients presenting with systemic-onset juvenile idiopathic arthritis. *Pediatrics* Lul. 116, e89-93

12. Birks EJ, Latif N, Enesa K, Folkvang T, Luong LA, Saratchandra P, Khan M, Ovaas H, Terraciano CM, Barton PJR, Yacoub MH, Evans PC (2008) Elevated p53 expression is associated with dysregulation of the ubiquitin-proteasome system in dilated cardiomyopathy. *Cardiovascular Research* 79, 472–4
13. Bojesen SE, Nordestgaard BG (2008) The common germline Arg72Pro polymorphism of p53 and increased longevity in humans. *Cell Cycle* 7:158-163
14. Boltze C, Roessner A, Landt O, Szibor R, Peters B, Schneider-Stock R (2002) Homozygous proline at codon 72 of p53 as a potential risk factor favoring the development of undifferentiated thyroid carcinoma. *Int J Oncol* 21:1151-4
15. Bond GL, Hirshfield KM, Kirchhoff T, Alexe G, Bond EE, Robins H, Bartel F, Taubert H, Wuerl P, Hait W, Toppmeyer D, Offit K, Levine AJ (2006) MDM2 SNP 309 accelerates tumour formation in a gender-specific and hormone-dependent manner. *Cancer Res* 66: 5104-5110
16. Bond GL, Hu W, Bond EE, Robins H, Lutzker SG, Arva NC, Bargonetti J, Bartel F, Taubert H, Wuerl P, Onel K, Yip L, Hwang SJ, Strong LC, Lozano G, Levine AJ (2004) A single nucleotide polymorphism in the MDM2 promoter attenuates the p53 tumor suppressor pathway and accelerates tumour formation in humans. *Cell* 119:591-602
17. Bond GL, Hu W, Levine AJ (2005) MDM2 is a central node in the p53 pathway: 12 year and counting. *Curr Cancer Drug Targets* 5:3-8
18. Bond GL, Levine AJ (2007) A single nucleotide polymorphism in the p53 pathway interacts with gender, environmental stresses and tumor genetics to influence cancer in humans. *Oncogene* 26:1317-1323
19. Bond GL, Menin C, Bertorelle R, Alhopuro P, Aaltonen LA, Levine AJ (2006) MDM2 SNP 309 accelerates colorectal tumour formation in women: *J Med Genet* 43:950-2
20. Bordel R, Laschke MW, Menger MD, Vollmar B (2005) Inhibition of p53 during physiological angiogenesis in the hamster ovary does not affect extent of new vessel formation but delays vessel maturation. *Cell and Tissue Res* 320: 427-435
21. Bowyer S, Mason WH, Mc Curdy DK, Takahashi M (1994) Polyarteritis nodosa (PAN) with coronary aneurysms: the Kawasaki-PAN controversy revisited. *J Rheumatol* 21, 1585
22. Celik S, Erdogan T, Kasap H, Kaplan S, Durmus I, Gedik O, Kiris A (2007) Carotid intima-media thickness in patients with isolated coronary artery ectasia. *Atherosclerosis* 190: 385-387
23. Chaitiraphan S, Goldberg E, O'Reilly M, Jootar P (1973) Multiple aneurysms of coronary artery and scleroderma heart disease. *Angiology* 24: 86-93
24. Classen M, Kochsiek K, Diehl V (eds) (1991) *Innere Medizin*. Urban & Schwarzenberg, 1991

25. Condado JA, Waksman R, Gundiel O (1997) Long-term angiographic and clinical outcome after percutaneous transluminal angioplasty in intracoronary radiation therapy in humans. *Circulation* 96: 727-732
26. Connolly SJ, Pogue J, Hart RG, Pogue J, Hart RG, Hohnloser SH, Pfeffer M, Chrolavicius S, Yusuf S (2009) Effect of Clopidogrel added to aspirin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 360:2066-2078
27. Daly MP, Rubinstein MN (1992) A case of neurofibromatosis associated with a coronary artery and myocardial infarction. *Clin Cardiol* 15:616-618
28. Demopoulos, VP, Olympios, CD, Fakiolas, CN, Pissimissis, EG, Economides NM, Adamopoulou, E, Foussas SG, Cokkinos, DV (1997) The natural history of aneurysmal coronary artery disease. *Heart* 78:136-141
29. Dieter RS, Murtaugh T, Black J, Russell DC (2003) Coronary arteriomegaly in a patient with Ehlers-Danlos syndrome and multiple aneurysms – a case report. *Angiology* 54:733-736
30. Dietl RH, Seggewiss, H, Ohlmeier H, Stanek V, Vrska J, Gleichmann U (1996) Congenital coronary artery aneurysm: a rare cause of acute myocardial infarct. *Z Kardiol* 85:188-192
31. Dralle JG, Turner C, Hsu J, Replogle RL (1995) Coronary artery aneurysms after angioplasty and atherectomy. *Ann Thorac Surg* 59: 1030-1035
32. Ensbergs A, Bürger, R, Reinecke H, Borggreffe, M, Breithardt G, Kerber S (2000) Prevalence of coronary artery disease in a general population without suspicion of coronary artery disease: angiographic analysis of subjects aged 40 to 70 years referred for catheter ablation therapy. *Eur Heart J* 21:45-52
33. Fassiadis N, Roidl M, Stannett H, Andrews SM, South LM (2005): Is screening of abdominal aortic aneurysm effective in a general practise setting? *Int Angiol* 24:185-188
34. Finkelstein A, Michowitz Y, Abashidze A, Miller H, Leren G, George J (2005) Temporal association between circulating proteolytic, inflammatory and neuro-humoral markers in patients with coronary ectasia. *Atherosclerosis* 179:353-359
35. Freedman DA, Wu, Levine AJ (1999) Functions of the MDM2-Oncogen *Cell Mol life Sci* 55:96-107
36. Fuchi T, Ishimoto N, Kajinami T, Kajinami M, Ohmichi N, Kinoshita M (1997) A 23 year old patient with neurofibromatosis associated with acute myocardial infarction, vasospasm and a coronary artery ectasis. *Intern Med* 36:616-623
37. Gardiner DS, Lindop GB (1989) Coronary artery aneurysm due to primary cardiac lymphoma. *Histopathology* 15:537-540
38. Geyik B, Ozedimir O, Ozeke O, Duru E (2005) Giant left anterior descending artery aneurysm in a patient with Behcet's disease. *Heart Lung Circ* 14: 262

39. Gray K, Bennet M (2011) Role of DNA damage in atherosclerosis - bystander or participant? *Biochem Pharmacol.* 82:693-700
40. Grönke S, Diet F, Kilter H, Böhm M, Erdmann E (2005) Characteristics of patients with coronary ectasias with and without stenotic coronary artery disease. *Dtsch Med Wochenschr* 130: 2375-2379
41. Harikrishnan S; Sunder KR, Tharakan J, Titus T, Bhat A, Sivasankaran S, Francis B (2000) Coronary artery ectasia: angiographic, clinical profile and follow-up. *Indian Heart J* 52: 547-553
42. Hartnell, GG, Parnell, BM, Pridie RB (1985) Coronary artery ectasia. Its prevalence and clinical significance in 4993 patients. *Br Heart J* 54:392-395
43. Hirose H (1998): Posttraumatic right coronary artery aneurysm complicated with acute myocardial infarction shortly after blunt chest trauma. *J Trauma* 44: 937
44. Jones SN, Roe AE, Donehower LA, Bradley A (1995) Rescue of embryonic lethality in MDM2-deficient mice by absence of p53. *Nature* 378:206-208.
45. Jürgensen JS, Schlegl M, Hug J (2001) Severe aneurysmal coronary artery disease. *Heart* 86: 404
46. Karakaya O, Saglam M, Barutcu I *et al.*: Assessment of QT-interval duration and dispersion in patients with isolated coronary artery ectasia. *J Electrocardiol*, Feb. 28, 2006
47. Koh HK, yoo DH, yoo TS, Jun JB, Jung SS, Lee JU, Kim JH, Kim SY (1998) Coexistence of coronary aneurysms and total occlusion of coronary arteries in systemic lupus erythematosus. *Clin Exp Rheumatol* 16: 739-742
48. Kosar F, Acikgoz N, Sahin I, Topal E, Aksoy Y, Cehreli S (2005) Effect of ectasia size or the ectasia ratio on the thrombosis in myocardial infarction frame count in patients with isolated coronary artery ectasia. *Heart Vessels* 20:199-202
49. Kosar F, Sincer I, Aksoy Y, Ozerol I (2006) Elevated plasma homocysteine levels in patients with isolated coronary artery ectasia. *Coron Artery Dis* 17:23-27
50. Krüger D, Stierle U, Hermann G, Simon R, Sheikhzadeh, A (1999) Exercise-induced myocardial ischemia in isolated coronary artery ectasias and aneurysms ("dilated coronaropathy"). *J Am Coll Cardiol* 34:1461-1470
51. Krüger D, Stierle U, Potratz J, Diederich KW, Sheikhzadeh A (1996) Detection of stress induced myocardial ischemia in isolated coronary ectasia and aneurysm (dilatative coronaropathy). *Z Kardiol* 86:407-417
52. Kuzuya M, Asai T, Kanda S, Maeda K, Cheng XW, Iguchi A (2001) Glycation cross-links inhibit matrix metalloproteinase-2 activation in vascular smooth muscle cells cultured on collagen lattice. *Diabetologia* 44:433-6

53. Leach FS, Tokino T, Meltzer PS, Burrell M, Onliner JD, Smith S, Hill DE, Sldransky D, Kinzler KW, Vogelstein B (1993) p53 –Mutation and MDM2 amplification in human soft tissue sarcomas. *Cancer Res* 53:2231-2234
54. Lell E, Wehr G, Sechtem U (1999) Delayed development of a coronary artery pseudoaneurysm after angioplasty. *Catheter Cardiovasc Interv* 47:186-190
55. Maehara A, Mintz GS, Ahmed JM, Fuchs S, Castagna MT, Pichard AD, Satler LF, Waksman R, Suddath WO, Kent KM, Weissman NJ (2001) An intravascular ultrasound classification of angiographic coronary artery aneurysms. *Am J Cardiol* 88:365-370
56. Manginas A, Cokkinos DV (2006) Coronary artery ectasias: imaging, functional assessment and clinical implications. *Eur Heart J* 27:1026-1031
57. Markis JE, Joffe CD, Cohn, PF, Feen DJ, Herman, MV, Gorlin R (1976) Clinical significance of coronary arterial ectasia. *Am J Cardiol* 37:217-222
58. Matayoshi AH, Dhond MR, Laslett LJ (1999) Multiple coronary aneurysms in a case of systemic lupus erythematosus. *Chest* 116:1116-1118
59. Mavrogeni SI, Manginas A, Papadakis E (2005) Coronary flow evaluation by TIMI frame count and magnetic resonance flow velocity in patients with coronary artery ectasia. *J Cardiovasc Magn Reson* 7:545-550
60. Mavrogeni SI, Manginas A, Papadakis E, Foussas S, Douskou M, Baras P, Seimenis I, Cokkinos DV (2004) Correlation between magnetic resonance angiography (MRA) and quantitative coronary angiography (QCA) in ecstatic coronary vessels. *J Cardiovasc Magn Reson* 6:17-23
61. Mendrysa SM, O'Leary KA, Mcelwee MK, Michalowski J, Eisenmann RN, Powel DA, Pery ME (2006) Tumor suppression and normal aging in mice with constitutively high p53 activity. *Genes Dev* 20:16-21
62. Mercer J, Bennet M (2006) The role of p53 in atherosclerosis. *Cell Cycle* 5:1907-9
63. Mercer J, Figg N, Stonemann V, Braganza D, Bennett MR (2005) Endogenous p53 protects vascular smooth muscle cells from apoptosis and reduces atherosclerosis in ApoE Knockout mice. *Circulation Research* 96:667-674
64. Montes de Oca Luna R, Wagner DS, Lozano G (1995) Rescue of early embryonic lethality in MDM2-deficient mice by deletion of p53. *Nature* 378:203-206
65. Nakagawa A, Ito M, Iwaki T, Yatabe Y, Asai J, Hayashi K (1996) Chronic active Epstein-Barr virus infection with giant coronary aneurysms. *Am J Clin Pathol* 105:733-736
66. Newman KM, Ogata Y, Malon AM, Irizarry E, Gandhi RH, Nagase H, Tilson MD (1994) Identification of matrix metalloproteinase 3 (stromelysin-1) and 9 (gelatinase B) in abdominal aortic aneurysm. *Arterioscler Thromb* 14:1315-20

67. Ng, YM, Sung RY, So LY, Fong NC, Ho MH, Cheng YW, Lee SH, Mak WC, Wong DM, Yam MC, Kwok KL, Chiu WK (2005) Kawasaki disease in Hong Kong, 1994 to 2000. *Hong Kong Med J* 11:331-335
68. Nichols L, Lagana S.,Parwani A. et al.(2008) Coronary artery aneurysm a review and hypothesis regarding etiology. *Arch. Pathol. Lab. Med.* 132:823-828
69. Ninomiya K, Nomura Y, Takei S (2000) Large coronary aneurysms in a child with suspected Behcet s disease. *J Rheumatol* 27:278-279
70. Noguchi T, Itoh A, Miyazaki S, Yasuda S, Morii I, Daikoku S, Goto Y, Nonogi H (1999) Images in cardiovascular medicine. Intravascular ultrasound diagnosis of a coronary aneurysm after Palmaz-Schatz stent implantation. *Circulation* 99:162-163
71. Nyamu P, Ajit MS, Joseph PK, Venkitachalam L, Surgirtham, NA (2003) The prevalence and clinical profile of angiographic coronary ectasia. *Asian Cardiovasc Thorac Ann* 11:122-126
72. Oliner JD, Kinzler KW, Meltzer PS, George DL, Vogelstein B (1992) Amplification of gene encoding a p53-associated protein in human sarcomas. *Nature* 358:80-83
73. Oliveros RA, Falsetti, HL, Carrol RJ, Heinle RA, Ryan GF (1974) Atherosclerotic coronary artery aneurysm. Report of five cases and review of literature. *Arch Intern Med* 134:1072-1076
74. Oliveros RA, Falseti HL, Carroll RJ, Heinle RA, Ryan GF(2000) The prevalence and clinical profile of angiographic coronary ectasia. *Indian Heart* 52:547–553.
75. Onel K, Cordon–Cardo C (2004) MDM2 and prognosis *Mol Cancer Res* 2:1-8
76. Perlman PE, Ridgeway NA (1989) Thrombosis and anticoagulation therapy in coronary ectasia. *Clin Cardiol* 12:541-542
77. Prisant LM, Nalamolu VR (2005) Aortic dissection. *J Clin Hypertens* 7:367-371
78. Riley Ted, Sontag Eduardo,Chen Patricia,Livine Arnold (2008) The p53 protein regulates the transcription of diferents genes.*Nature Review molecular cell biologie* 9,402-412
79. Rosen DS, Macdonald RL (2005) Subarachnoid hemorrhage grading scales: a systemic review. *Neurocrit Care* 2:110-118
80. Sachs L: *Angewandte Statistik* (1984) Springer Verlag Berlin, Heidelberg, New York
81. Saglam M, Karakaya O, Barutcu I, Esen AM, Turkmen M, Kargin R, Esen O, Ozdemir N, Kaymaz C (2007) Identifying cardiovascular risk factors in a patient population with coronary artery ectasia. *Angiology* 58:698-703
82. Sanyal S, Caccavo N (1998) Is nitroglycerin detrimental in patients with coronary artery ectasia? A case report. *Tex Heart Inst J* 25:140-144

- 
83. Savino M, Parisi Q, Biondi-Zoccai GG, Pristipino C, Cianflone D, Crea F (2006) New insights into molecular mechanisms of diffuse coronary ectasia: a possible role for VEGF. *Int J Cardiol* 106:307-312
  84. Sayin T, Doven O, Berkalb B, Akyurek O, Gulec S, Oral D (2001) Exercise-induced myocardial ischemia in patients with coronary artery ectasia without obstructive coronary artery disease. *Int J Cardiol* 78:143-149
  85. Shapira OM, Shemin RJ (1997) Aneurysmal coronary artery disease. Atherosclerotic coronary artery ectasia or adult mucocutaneous lymph node syndrome (Kawasaki's disease)? *Chest* 111:796-799
  86. Shigenobu, M, Ohta T, Senoo Y, Teramoto S (1993) Congenital coronary aneurysm associated with a single coronary artery. *Cardiovasc Surg* 1:79-80
  87. Sorrell YL (1996): Origins of coronary ectasia. *Lancet* 20:136-137
  88. Stajduhar KC, Lained JR, Rogan KM, Wortham DC (1993) Coronary arterial ectasia: increased prevalence in patients with abdominal aortic aneurysm as compared to occlusive atherosclerotic peripheral vascular disease. *Am Heart J* 125:86-92
  89. Steinhubl SR, Berger PB, Mann JT 3rd, Fry ET, DeLago A, Wilmer C, Topol EJ; (2002) Early and sustained dual oral antiplatelet therapy following percutaneous coronary intervention: a randomized controlled trial. *JAMA* 288:2411-2420
  90. Stierle U, Potratz J, Lemoine R, Diederich KW, Sheikhzadeh A (1988) Klinische Bedeutung der dilatativen Koronaropathie. *Herz/Kreislauf* 20:271-279
  91. Swanton RH, Thomas ML, Colart DJ, Jenkins BS, Webb-Peploe MM, Williams BT (1978) Coronary artery ectasia - a variant of occlusive coronary arteriosclerosis. *Br Heart J* 40:393-400
  92. Swaye PS, Fisher LD, Liwin P, Vignola PA, Judkins MP, Kemp HG, Mudd JG, Gosselin AJ (1983) Aneurysmal coronary disease. *Circulation* 67:134-138
  93. Tarek EG, Yasser AE, Gheita T (2006) Coronary angiographic findings in asymptomatic systemic sclerosis. *Clin Rheumatol* 27:1-4
  94. Tokgozoglu L, Ergene O, Kinay O, Nazli C, Hascelik G, Hoscan Y (2004) Plasma interleukin 6 levels are increased in coronary artery ectasia. *Acta Cardiol* 59:515-519
  95. Triantafyllidi H, Rizos I, Androulakis A, Stratos K, Arvaniti C, Toutou Zas P (2001) Coronary artery ectasia, aneurysm of the basilar artery and varicose veins: common presentation or generalized defect of the vessel wall? A case report. *Angiology* 52:287-291
  96. Triantafyllidi H, Rizos I, Arvaniti C, Stefanadis C (2005): Incidental aneurysms of aorta and basilar artery in patients with coronary artery ectasia. A magnetic resonance angiography study. *Acta Cardiol* 60:619-623

97. Triantafyllidi H, Rizos I, Rallidis L, Tsirikas S, Triantafyllidis A, Ikonomidis I, Panou F, Rigopoulos A, Kremastinos DT (2010) Aortic distensibility associates with increased ascending thoracic aorta diameter and left ventricular diastolic dysfunction in patients with coronary artery ectasia. *Heart and vessels* 25:187-194
98. Tsuiki K, Tamada Y, Yasui S (1991) Coronary artery aneurysm without stenosis in association with Osler-Weber Rendu disease – a case report. *Angiology* 42:55-58
99. Turhan H, Erbay AR, Yasar AS, Balci M, Bicer A, Yetkin E (2004) Comparison of C-reactive protein levels in patients with coronary artery ectasia versus patients with obstructive coronary artery disease. *Am J Cardiol* 94:1303-1306
100. Uyarel H, Okmen E, Tartan Z, Kasikcioglu H, Dayi SU, Karabulut A, Uzunlar B, Samur H, Cam N (2005) The role of angiotensin converting enzyme genotype in coronary artery ectasia. *Int Heart* 46:89-96
101. Vijayanagar R, Shafii E, Desantis M, Waters RS, Desai A (1994) Surgical treatment of coronary aneurysms with and without rupture. *J Thorac Cardiovasc Surg* 107:1532-1535
102. Vik-Mo H, Wiseth R, Hegbom K (2004) Coronary aneurysm after implantation of a paclitaxel-eluting stent. *Scand Cardiovasc J* 38:349-352
103. Vogelstein B., Lane D, Levine AJ. (2000) Surfing the p53 network. *Nature* 408:307-310.
104. Vousden Karen H., Lane David P. (2007) p53 in health and disease. *Nature Review of molecular cell biologie* 4,275-283.
105. Williams MJ, Stewart RA (1994) Coronary artery ectasia: local pathology or diffuse disease. *Cathet Cardiovasc Diagn* 33:116-119
106. Wong CK, Cheng CH, Lau CP, Leung WH (1989) Asymptomatic congenital coronary artery aneurysm in adulthood. *Eur H J* 10:947-949
107. Yetkin E, Acikgoz N, Aksoy Y, Bariskaner E, Sivri N, Akturk E, Turhan H, Kosar F, Cehreli S (2005b) Decreased carotid intima media thickness in patients with coronary artery ectasia compared with patients with coronary artery disease. *Coron Artery Dis* 16:495-498
108. Yetkin E, Kilic S, Acikgoz N, Ergin H, Aksoy Y, Sincer I, Aktürk E, Beytur A, Sivri N, Turhan H (2005a) Increased prevalence of varicocele in patients with coronary artery ectasia. *Coron Artery Dis* 16:261-264
109. Yetkin E, Waltenberger J (2007) Novel insights into an old controversy - Is coronary artery ectasia a variant of coronary atherosclerosis? *Clin Res Cardiol* 96:331–339
110. Yilmaz H, Tayyareci G, Sayar N, Gurkan U, Tangurek B, Asilturk R, Ozer N, Aksoy S, Simsek D, Yilmaz M, Engin O, Cagil A (2006) Plasma soluble adhesion molecule levels in coronary artery ectasia. *Cardiology* 105:176-181

111. Zimmer V, Widmann T, Müller M, Ong MF, Stein JM, Pfreundschuh M, Lammert F, Roemer K, Assmann G (2010) Genotypic interaction and gender specificity of common genetic variants in the p53/mdm2 Network in Crohn's disease. *Digestion* 81:246-251

## **Danksagung**

Ich danke Herrn Professor Dr. med. Michael Böhm, Direktor der Medizinischen Klinik III des Universitätsklinikums Homburg/Saar, für die Überlassung des Themas und die gute fachliche und logistische Unterstützung. Herrn Dr. med. Heiko Kilter, Oberarzt der Klinik für Innere Medizin III, danke ich für die kompetente Betreuung, Beratung und Diskussion in der wissenschaftlichen Bewertung meiner Arbeit.