

Aus der Klinik für Anaesthesiologie  
der Ludwig-Maximilians-Universität München  
Direktor: Herr Prof. Dr. med. B. Zwißler

## **Rolle der Vollblutviskosität in der Initialphase des akuten Koronarsyndroms**

Dissertation  
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin  
an der Medizinischen Fakultät der  
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Jürgen Woishuber

aus  
Wasserburg a. Inn

2011

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät  
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. med. Frank Christ

Mitberichterstatter: Priv. Doz. Dr. Wolfgang Erl  
Priv. Doz. Dr. Michael Weber  
Prof. Dr. Christian Weber

Mitbetreuung durch den  
promovierten Mitarbeiter: Dr. med. Andreas Bauer

Dekan: Prof. Dr. med. Dr. h.c. Maximilian Reiser, FACR, FRCR

Tag der mündlichen Prüfung: 05.05.2011

Meinen Eltern und meiner Familie gewidmet

# Rolle der Vollblutviskosität in der Initialphase des akuten Koronarsyndroms

	Seite
<b>Liste verwendeter Abkürzungen.....</b>	<b>VII</b>
<b>Zusammenstellung der Abbildungen.....</b>	<b>VIII</b>
<b>Aufstellung der Tabellen.....</b>	<b>IX</b>
<b>1. EINLEITUNG.....</b>	<b>1</b>
<b>1.1. Atherosklerose.....</b>	<b>2</b>
1.1.1. Definition der Atherosklerose	2
1.1.2. Pathogenese der Atherosklerose	3
1.1.3. Risikofaktoren der Atherosklerose	5
1.1.4. Einfluss von Scherkräften auf die Atheroskleroseentstehung	6
1.1.5. Komplikationen der Atherosklerose	8
<b>1.2. Koronare Herzerkrankung und akutes Koronarsyndrom.....</b>	<b>10</b>
1.2.1. Instabile Angina Pectoris	12
1.2.2. Non-ST-Segment-Elevations-Myokardinfarkt	12
1.2.3. ST-Segment-Elevations-Myokardinfarkt	13
1.2.4. Behandlung des akuten Koronarsyndroms im Notarzteinsatz	14
1.2.5. Behandlung des akuten Koronarsyndroms in der Klinik	17
1.2.6. Kosten für das Gesundheitssystem	19
<b>1.3. Blutviskosität.....</b>	<b>19</b>
1.3.1. Definition der Blutviskosität	19
1.3.2. Abhängigkeit der Blutviskosität von der Scherrate	21
1.3.3. Einflussgrößen der Blutviskosität	23
<b>1.4. Messung der Blutviskosität.....</b>	<b>25</b>
1.4.1. Rotationsviskosimeter	25
1.4.2. Kapillarviskosimeter (Rheolog®)	26
<b>1.5. Klinische Bedeutung der Blutviskosität.....</b>	<b>27</b>
1.5.1. Die Virchowsche Trias	27
1.5.2. Bedeutung der Blutviskosität im Kreislaufsystem	28
1.5.3. Einfluss der Blutviskosität auf Krankheitsbilder	29
<b>1.6. Fragestellung.....</b>	<b>34</b>
<b>2. METHODIK.....</b>	<b>35</b>

<b>2.1. Studiendesign.....</b>	<b>35</b>
2.1.1. Das Patientenkollektiv und Ausschlusskriterien	35
2.1.2. Datenerhebung im Rahmen des Notarzteinsatzes	36
2.1.3. Klassifizierung der Patienten	36
2.1.4. Blutabnahme und Bestimmung von biochemischen Parametern	37
2.1.5. Bestimmung der Vollblutviskosität	38
<b>2.2. Prinzip der Funktionsweise des Rheolog®.....</b>	<b>39</b>
<b>2.3. Statistische Analyse.....</b>	<b>41</b>
<b>3. ERGEBNISSE.....</b>	<b>42</b>
<b>3.1. Einsatzstatistiken der jeweiligen Notarztstandorte.....</b>	<b>42</b>
3.1.1. Gesamtanzahl der begleiteten Notarztstandorte	42
3.1.2. Einsatzklassifizierung	43
<b>3.2. Vergleich der Patienten mit akutem Koronarsyndrom mit Kontroll- Notfallpatienten.....</b>	<b>44</b>
3.2.1. Demographische Daten, kardiovaskuläre Risikofaktoren und kardiovaskuläre Ereignisse	44
3.2.2. Vitalparameter zum Zeitpunkt der Blutabnahme	47
3.2.3. Laborchemische Daten	47
3.2.4. Viskositätsprofile	48
<b>3.3. Zusammenhang der Vollblutviskosität mit demographischen Daten, kardiovaskulären Risikofaktoren und biochemischen Variablen.....</b>	<b>51</b>
3.3.1. Zusammenhang der Vollblutviskosität mit demographischen Daten	52
3.3.2. Zusammenhang der Vollblutviskosität mit den etablierten kardiovaskulären Risikofaktoren der Patienten	53
3.3.3. Korrelation der Vollblutviskosität mit biochemischen Variablen	53
<b>3.4. Multivariate Analysen des Einflusses kardiovaskulärer Risikofaktoren, demographischer Daten und biochemischer Variablen auf die Vollblutviskosität.....</b>	<b>55</b>
<b>3.5. Multivariate Analyse des Einflusses der Vollblutviskosität auf das Auftreten eines akuten Koronarsyndroms.....</b>	<b>57</b>
<b>4. DISKUSSION.....</b>	<b>59</b>
<b>4.1. Einflussfaktoren der Vollblutviskosität.....</b>	<b>59</b>
4.1.1. Beeinflussung der Vollblutviskosität durch biochemische Parameter	59

4.1.2.	Zusammenhang zwischen Blutviskosität und demographischen Daten	62
<b>4.2.</b>	<b>Vollblutviskosität als kardiovaskulärer Risikofaktor.....</b>	<b>64</b>
4.2.1.	Der Einfluss kardiovaskulärer Risikofaktoren auf die Vollblutviskosität	64
4.2.2.	Vollblutviskosität als unabhängiger Risikofaktor für kardiovaskuläre Erkrankungen	66
<b>4.3.</b>	<b>Der Einfluss der Vollblutviskosität auf die Entstehung eines akuten Koronarsyndroms.....</b>	<b>68</b>
<b>4.4.</b>	<b>Limitationen der Studie.....</b>	<b>71</b>
4.4.1.	Einfluss- und Störgrößen bei der Blutabnahme und bei der Bestimmung der Vollblutviskosität	71
4.4.2.	Das Patientenkollektiv als Einflussgröße der Blutviskosität	72
4.4.3.	Potenzieller Einfluss diverser (bei uns nicht bestimmter) Faktoren auf die Vollblutviskosität	73
<b>5.</b>	<b>ZUSAMMENFASSUNG.....</b>	<b>74</b>
<b>6.</b>	<b>LITERATURVERZEICHNIS.....</b>	<b>77</b>
<b>7.</b>	<b>DANKSAGUNG.....</b>	<b>112</b>
<b>8.</b>	<b>LEBENS LAUF.....</b>	<b>114</b>
<b>9.</b>	<b>ANLAGE.....</b>	<b>115</b>
<b>9.1.</b>	<b>Einsatzprotokoll.....</b>	<b>115</b>
<b>9.2.</b>	<b>Patienteninformationsbogen.....</b>	<b>116</b>
<b>10.</b>	<b>WISSENSCHAFTLICHE PUBLIKATIONEN.....</b>	<b>119</b>

## Liste verwendeter Abkürzungen

A.	Arteria
ACS	Acute coronary syndrome
AP	Angina Pectoris
AV	atrioventrikulär
BMI	Body Mass Index
CABG	Coronary Artery Bypass Graft
CD 40-L	Ligand des Proteins CD40
CK	Creatinkinase
CK-MB	Creatinkinase-Isoenzym MB
CVE	zerebrovaskuläre Erkrankung
CVRF	kardiovaskuläre Risikofaktoren
DGK	Deutsche Gesellschaft für Kardiologie
EDTA	Ethylendiamintetraacetat
EKG	Elektrokardiogramm
eNOS	endotheliale nitric oxide synthase
HDL	high density lipoprotein
KHK	koronare Herzerkrankung
LDL	low density lipoprotein
MCP-1	monocyte chemoattractant protein-1
M-CSF	monocyte-colony stimulating factor
MI	Myokardinfarkt
NF-KB	Transkriptionsfaktor NF-KB
NO	Stickstoffmonoxid
NSTEMI	Non-ST-Segment-Elevations-Myokardinfarkt
OR	Odds Ratio
p	Signifikanzniveau
pAVK	periphere arterielle Verschlusskrankheit
PCI	percutaneous coronary intervention
PRIND	prolongiertes reversibles ischämisches neurologisches Defizit
PTCA	perkutane transluminale Koronarangioplastie
RR	Blutdruck nach Riva-Rocci
SPO <sub>2</sub>	arterielle Sauerstoffsättigung
ST	ST-Segment im Elektrokardiogramm
STEMI	ST-Segment-Elevations-Myokardinfarkt
TIA	Transitorisch ischämische Attacke
TNF	Tumor Nekrose Faktor
VCAM-1	vascular cell adhesion molecule-1
VLDL	very low density lipoproteine
$\eta_{100s}^{-1}$	Viskosität bei der Scherrate 100 s <sup>-1</sup>

## Zusammenstellung der Abbildungen

	<b>Seite</b>
1. Akutes Koronarsyndrom – Terminologie; aus Hamm et al.: „Leitlinien: Akutes Koronarsyndrom (ACS) (91)	12
2. Das neuartige Kapillarviskosimeter Rheolog®	26
3. Circulus vitiosus des Zusammenhangs zwischen der Blutviskosität, dem Flusswiderstand und dem transkapillären Flüssigkeitsverlust im Schock- geschehen bei Hunden nach Chien (50)	31
4. Schematische Darstellung des Blutflusses innerhalb des Kapillarsystems des Viskosimeters	40
5. Ergebnisbeispiel einer rheologischen Messung	41
6. Klassifizierung der im Rahmen der Studie begleiteten Notarzteinsätze und die Subgruppen der internistischen Notarzteinsätze	43
7. Darstellung der Subgruppen von Herz-Kreislauf-Erkrankungen der rekrutierten Patienten (n=67)	44
8. Vergleich der Vollblutviskositätsprofile der Patienten mit einem ACS (n=33) mit den Kontrollpatienten (n=60) in Abhängigkeit von der Scherrate	50
9. Darstellung der Viskositätswerte bei der Scherrate $100 \text{ s}^{-1}$ in Relation zum Hämatokritwert des Gesamtkollektivs (n=113) zum Zeitpunkt der Blutabnahme	55
10. Darstellung der Viskositätswerte bei der Scherrate $100 \text{ s}^{-1}$ in Relation zu der Lagerdauer der Blutproben	72

## Aufstellung der Tabellen

	<b>Seite</b>
1. Einflussfaktoren der Blutviskosität	25
2. Verwendete Testverfahren zur Bestimmung eines kleinen Blutbildes und zur Diagnostik eines akuten Koronarsyndroms	37
3. Verwendete Testverfahren zur Bestimmung von biochemischen Variablen mit möglichem Einfluss auf die Blutviskosität	38
4. Begleitete Notarzteinsätze an den einzelnen Studienstandorten	42
5. Diagnosen der 20 Patienten, deren akute Krankheitsbilder mit rheologischen Störungen einhergehen	45
6. Demographische Daten der einzelnen Patientengruppen	45
7. Prävalenz der kardiovaskulären Risikofaktoren und der kardiovaskulären Anamneseparameter der einzelnen Patientengruppen	46
8. Vergleich der Vitalparameter und des Blutzuckerwerts der einzelnen Patientengruppen	47
9. Vergleich der Laborparameter der einzelnen Patientengruppen	48
10. Viskositätswerte der einzelnen Patientengruppen	48
11. Geschlechtsspezifische Viskositätsprofile der einzelnen Patientengruppen	50
12. Korrelation der Viskosität mit den demographischen Daten in den einzelnen Patientengruppen	52
13. Zusammenhang der Viskosität mit den kardiovaskulären Risikofaktoren der einzelnen Patientengruppen	53
14. Korrelation der Viskosität mit diversen Laborparametern	54
15. Regressionsanalyse des gemeinsamen Einflusses diverser Faktoren auf die Viskosität des Gesamtkollektivs	55
16. Regressionsanalyse nach Eliminierung der Faktoren mit dem geringsten Einfluss auf die Viskosität des Gesamtkollektivs	56
17. Regressionsanalyse des Einflusses der Vollblutviskosität auf das Auftreten eines akuten Koronarsyndroms mit der Viskosität als Determinante	57
18. Regressionsanalyse mit den Variablen Hämatokrit und Fibrinogen	57
19. Logistische Regression mit allen Faktoren mit potenziellem Einfluss auf das Auftreten eines akuten Koronarsyndroms	58

## **1. EINLEITUNG**

Die häufigsten Todesursachen in der Bundesrepublik Deutschland und den anderen westlichen Industrienationen resultieren aus den Folgen der Atherosklerose.

Allein in Deutschland sind in den Jahren 2004 und 2005 jeweils mehr als 365.000 Menschen an Erkrankungen des Herz-Kreislaufsystems, die eng mit der Atherosklerose assoziiert sind, verstorben. Dies entspricht einem Anteil von rund 44% aller Verstorbenen.

Die wichtigste spezifische Todesursache des Jahres 2005 ist mit 148.641 Sterbefällen die chronisch ischämische Herzerkrankung, wobei 66.179 Menschen an einem akuten Myokardinfarkt verstarben (199).

Diese Krankheitsbilder sind dementsprechend häufig der Grund für die Alarmierung eines Notarztes, so wurde von der integrierten Leitstelle München in 2005 der Notarzt 6555 mal zur Erstversorgung eines Patienten unter dem Meldebild „Herzinfarkt“ aktiviert. Dies entspricht fast 22% aller Notarzteinsätze (22).

Der Notarzt kann präklinisch in vielen Fällen nicht zwischen einer instabilen Angina Pectoris und einem Myokardinfarkt differenzieren. Die vorläufige Diagnose lautet deswegen „akutes Koronarsyndrom“, ein Sammelbegriff für alle Phasen der koronaren Herzerkrankung, die unmittelbar lebensbedrohlich sind (91).

Erkrankungen des Herz-Kreislauf-Systems verursachten dem Gesundheitssystem im Jahre 2004 Kosten in Höhe von 35,3 Milliarden Euro, was 16% der gesamten Krankheitskosten der Bundesrepublik Deutschland entspricht (198).

Für das Auftreten atherosklerotischer Blutgefäßveränderungen konnten bisher diverse Risikofaktoren, wie z.B. ein arterieller Hypertonus, Diabetes mellitus und Nikotinabusus, identifiziert werden. Diese etablierten kardiovaskulären Risikofaktoren können jedoch nur für 30-50% der Inzidenz von kardiovaskulären Erkrankungen verantwortlich gemacht werden (113).

Nachdem frühe atherosklerotische Läsionen primär in Arealen des Gefäßsystems auftreten, in denen sich Veränderungen des Blutflusses zeigen, wie zum Beispiel an Bifurkationen von Arterien (78), wird den mechanischen Kräften innerhalb von Blutgefäßen, ihrem Zusammenhang mit dem Blutfließverhalten und den daraus resultierenden biochemischen Mechanismen mittlerweile eine große Aufmerksamkeit geschenkt (195).

1989 konnten Hell und Mitarbeiter nachweisen, dass bei Patienten mit atherosklerotischen Blutgefäßveränderungen die Viskosität des Blutes erhöht ist (100).

In der Folgezeit wurden bei diversen kardiovaskulären Krankheitsbildern, bei denen eine Atherosklerose als Grunderkrankung vorliegt, rheologische Veränderungen nachgewiesen. Als Beispiele sind die koronare Herzerkrankung, zerebrovaskuläre Erkrankungen oder eine periphere arterielle Verschlusskrankheit (pAVK) zu nennen (61; 130; 136; 207).

Die hier vorliegende Arbeit eruiert, ob bei Patienten mit einem akuten Koronarsyndrom bereits in der Initialphase des Auftretens von charakteristischen Symptomen eine Erhöhung der Blutviskosität beobachtet werden kann.

Hierbei wurde in unserer Studie erstmals eine präklinische Blutabnahme im Rahmen der notärztlichen Versorgung durchgeführt.

## **1.1. Die Atherosklerose**

### **1.1.1. Definition der Atherosklerose**

Während Marchand 1933 den Begriff „Atherosklerose“ einführte und einen Zusammenhang sowohl zwischen einer fettigen Degeneration von Blutgefäßen als auch der Verdickung von Blutgefäßen beschrieb (15), definiert die Welt-Gesundheits-Organisation WHO heute die Atherosklerose als eine variable Kombination von Intimaveränderungen, bestehend aus herdförmigen Ansammlungen von Lipiden (griech. „athyre“: Fettbrei), komplexen Kohlenhydraten, Blut und Blutbestandteilen, Bindegewebe und Calciumablagerungen, verbunden mit Veränderungen der Media der Arterien.

Die Atherosklerose ist die häufigste und bedeutendste pathologische, chronisch progrediente und lange Zeit symptomlos verlaufende degenerative Alteration der mittleren und großen Arterien, bei denen ein fibröser Umbau zu einer Verdickung und Verhärtung der Gefäßwand führt. Dies hat nicht nur eine Lumeneinengung des Gefäßes, sondern auch einen Elastizitätsverlust zur Folge (56; 134).

Die erste makroskopisch sichtbare Läsion der Atherosklerose ist der „fatty streak“, der auf die Anhäufung von Lipid-beladenen sogenannten Schaumzellen in der Arterien-Intima zurückzuführen ist.

Mit der Zeit entwickelt sich dieser zu einer fibrösen Plaque, die schließlich große Mengen von Lipiden enthalten kann. Falls diese Plaque instabil wird, kann in erster Linie aus dem Verlust von bedeckendem fibrösem Endothel und folgender Aktivierung von Thrombozyten und der Blutgerinnung ein thrombotischer Verschluss einer Arterie resultieren (123).

### **1.1.2. Pathogenese der Atherosklerose**

Die Atherosklerose ist ein komplexes, multifaktorielles Geschehen (179), das in ihrer Frühphase durch Störungen der Endothelfunktion charakterisiert ist (56) und in allen Stadien über die Entzündungskaskade vermittelt wird (123).

Initiiert wird sie wahrscheinlich durch eine Reizantwort der Endothelzellen auf turbulenten Blutfluss (134), die unter der Voraussetzung eines vorherrschenden ungünstigen Serumlipidprofils bestimmte Adhäsionsmoleküle wie vascular cell adhesion molecule-1 (VCAM-1) ausschütten (56).

Die Expression von VCAM-1 von Endothelzellen ist ein früher, aber elementarer Schritt in der Pathogenese der Atherosklerose (122), da eine erhöhte zelluläre Adhäsion und eine damit assoziierte Endotheldysfunktion die Voraussetzung schaffen, Entzündungszellen zu rekrutieren, Zytokine auszuschütten und Lipide in die entstehende atherosklerotische Plaque einzuschleusen.

VCAM-1 ermöglicht eine vermehrte Rekrutierung von Monozyten und T-Lymphozyten an den Ort der Endothelschädigung. Nachfolgendes Freisetzen des monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1) durch Leukozyten forciert die Entzündungskaskade durch das Anlocken zusätzlicher Leukozyten, die Aktivierung von Leukozyten in der Media und der Proliferation glatter Muskelzellen (56).

Die Monozyten adhärieren an das Endothel und migrieren unter Ausschüttung von Enzymen wie Matrix Metalloproteinasen, die das bindegewebige Gerüst der Blutgefäße auflösen, durch das Endothel und die Basalmembran (56).

Chemotaktisch angelockte Makrophagen setzen zum einen zusätzliche Zytokine frei, zum anderen migrieren sie durch das Endothel in die Media. Dieser Prozess wird durch die lokale Ausschüttung von monocyte-colony stimulating factor (M-CSF)

verstärkt. Die lokale Aktivierung von Monozyten führt sowohl zu einer Zytokinvermittelten Progression der Atherosklerose, als auch zu einer Oxidation von low-density lipoprotein (LDL) (56).

Die Oxidation resultiert von freien Radikalen oder der direkten Aktivität von Leukozyten und stellt einen atherogenen Faktor dar, der auch für Monozyten-Makrophagen chemotaktisch ist. Nach der Passage von LDL aus dem Blut in die Gefäßwand ist dies neben der Rückkehr ins Blut und der Aufnahme durch Monozyten bzw. Makrophagen eine der drei bekannten Möglichkeiten der LDL-Verwertung (56).

Sobald der Prozess der Atheroskleroseentstehung einmal initiiert worden ist, beeinflussen zahlreiche Entzündungsmediatoren die Entwicklung von atherosklerotischen Plaques.

Der innerhalb der Plaque gebildete Ligand des CD40-Proteins (CD-40L; CD-40 ist ein Oberflächenprotein auf T- und B-Lymphozyten, Makrophagen, Endothelzellen und glatten Muskelzellen) verstärkt die Bildung des Tissue Factors, einem prothrombotischen Protein (27), in atherosklerotischen Plaques (189).

Unter den von glatten Muskelzellen gebildeten Mediatoren befinden sich unter anderem die Interleukine-1 $\beta$ , 6, 18, der Tumor Nekrose Faktor (TNF)  $\alpha$  +  $\beta$ , M-CSF, MCP-1 und CD-40L, von denen im Tierversuch gezeigt werden konnte, dass deren Eliminierung das Fortschreiten einer Atherosklerose weniger wahrscheinlich macht (56).

Als vermittelte Effekte erweisen sich unter anderem intrazelluläre Matrixproliferation, Angiogenese und die Entwicklung von Schaumzellen.

Schaumzellen resultieren von Anhäufungen von Lipiden innerhalb ehemaliger Makrophagen. Sie sind die ersten Phänomene der Atherosklerose, die makroskopisch als gelblich-gelatinöse „fatty streaks“, imponieren.

Die Akkumulation von Lipiden in Schaumzellen, die Proliferation von glatten Muskelzellen und von intrazellulärer Matrix verursachen die endgültigen atherosklerotischen Plaques, wobei sich die jeweiligen Bestandteile und auch die Morphologie der Plaques stark unterscheiden können.

Das Wachstum mancher Plaques ist jedoch viel schneller, als mit der Anhäufung dieser Bestandteile erklärt werden könnte:

Mehrere Autoren konnten zeigen, dass Einblutungen in die atherosklerotischen Plaques aus Mikro-Blutgefäßen die Aktivierung von Makrophagen und die

Schaumzellbildung forcieren (112; 115). Diese Mikroblutgefäße in atherosklerotischen Plaques werden mittlerweile als ein unabhängiger Prädiktor einer Plaqueruptur angesehen (142).

### **1.1.3. Risikofaktoren der Atherosklerose**

Bis heute wurden diverse Risikofaktoren für Atherosklerose aufgezeigt: Diese sind im einzelnen Hypercholesterinämie, arterieller Hypertonus, Nikotinabusus, Übergewicht und körperlicher Bewegungsmangel, die als potentiell reversibel gelten, sowie die unbeeinflussbaren Faktoren Alter, familiäre Disposition, Diabetes mellitus und das Geschlecht.

Basierend auf der Datenlage von Tierexperimenten, epidemiologischen und interventionellen Studien konnte ein deutlicher Zusammenhang zwischen der Atherosklerose und der Hypercholesterinämie gezeigt werden. Diese hängen von genetischen Faktoren, von der Art und der Menge von Fettkonsum in der Ernährung und anderen Faktoren wie beispielsweise Übergewicht und körperlicher Bewegung ab (35; 138; 184; 197).

Während mit der Zunahme der LDL-Serumkonzentration auch der Grad der Ablagerung von Lipoproteinen in der Intima zunimmt, haben high-density-lipoproteine (HDL) einen gewissen protektiven Effekt, da diese die zelluläre LDL-Aufnahme unterdrücken und überschüssiges Cholesterin der Gallensäuresynthese der Leber zuführen.

Erniedrigte HDL-Spiegel sind mit einem erhöhten Risiko einer koronaren Herzerkrankung assoziiert (56). Die Hauptgründe der Verminderung des HDL sind Nikotinabusus, Übergewicht, körperliche Inaktivität, Androgene und verwandte Steroide, Betablocker, Hypertriglyceridämie und genetische Faktoren.

Bei allen reversiblen Risikofaktoren ist bewiesen worden, dass die Eliminierung der beeinflussenden Faktoren eine Reduzierung des Atherosklerose-Risikos zur Folge hat (1; 42). Zahlreiche randomisierte Studien konnten zeigen, dass vor allem eine Senkung des LDL-Spiegels durch Umstellung der Ernährung oder mittels cholesterinsenkender Medikamente den Fortschritt der koronaren Atherosklerose verlangsamt oder gar umkehrt (24; 77; 237).

Die Entstehung der Atherosklerose wird in der Frühphase durch Störungen der Endothelfunktion eingeleitet.

So regen beispielsweise vasokonstriktorische Hormone, die im Zusammenhang mit einem arteriellen Hypertonus ausgeschüttet werden, glykosilierte Stoffe, die mit einer Hyperglykämie assoziiert sind oder auch proinflammatorische Zytokine, die von übermäßigem Fettgewebe gebildet werden, die Expression von Adhäsionsmolekülen für Leukozyten an (123; 124; 179).

#### **1.1.4. Einfluss von Scherkräften auf die Atheroskleroseentstehung**

Auch der Einfluss von Scherkräften auf das Endothel durch Störung des laminaren Blutflusses im Blutgefäßsystem wird als wichtiger auslösender Faktor der Atherogenese angeführt (57; 82; 135).

Scherkräfte, definiert als auf eine Fläche wirkende Kräfte, deren Richtungsvektoren parallel zu dieser Fläche liegen, sind eine der wichtigsten mechanischen Belastungen der Gefäßwände. Sie werden durch den Blutfluss induziert und sind abhängig vom Blutdruck und Blutfluss, der Blutgefäßgeometrie und der Viskosität des Blutes (57).

Scherkräfte wirken direkt auf das Endothel und modulieren die Struktur und die Funktion des Endothels über lokale Mechanotransduktionsmechanismen. Durch die Aktivierung von Promoter-Elementen und Transkriptionsfaktoren wird die endotheliale Genexpression beeinflusst, wobei zahlreiche Moleküle, Strukturen und Prozesse sowohl mit der Mechanotransduktion von Scherkräften in biochemische Signale als auch mit der Aktivierung von intrazellulären Mechanismen in Verbindung gebracht werden (57). Daraus resultiert eine Veränderung der zellulären Struktur, der Funktion und des Verhaltens der Blutgefäße (135).

Physiologischen Scherkräften, die in der Regel bei laminarem Blutfluss vorherrschen, kommt eine bedeutende Rolle für eine normale Funktion des Blutgefäßes zu. Dies geschieht durch die Beeinflussung der Vasokonstriktion oder -dilatation, der Hemmung sowohl der Proliferation (8; 125), als auch der Entzündung der Blutgefäßwand. Zudem sind laminare Scherkräfte antikoagulativ, profibrinolytisch und atheroprotektiv, wohingegen eine Störung des laminaren Blutflusses atherogene Effekte nach sich zieht (135).

Eine frühe zelluläre Antwort auf Scherkräfte ist der Einstrom von Calcium-Ionen ins Zytosol. Dies führt zu zahlreichen Veränderungen der intrazellulären Aktivierung von Molekülen und der Produktion von bioaktiven Stoffen wie Stickstoffmonoxid (NO)

(98), einem potenten Regulator der Vasodilatation, und antithrombotischen Faktoren (31), weswegen diese Prozesse als atheroprotektiv erachtet werden (57).

NO kommt eine elementare Rolle in der Regulierung der Gefäßweite zu. Ein physiologischer Blutfluss ist der primäre Stimulus für eine kontinuierliche NO-Produktion durch das Endothel (180), da der Kontakt von Endothelzellen mit Scherkräften in einer Ausschüttung von NO über die Dissoziation von endothelial nitric oxide synthase (eNOS) aus Caveolin-1 resultiert (87).

Die Regulierung der Gefäßweite beeinflusst den peripheren Widerstand, moduliert so den Blutfluss (88) und normalisiert die auf das Endothel wirkenden Scherkräfte (17). Durch die Vasodilatation und die Hemmung der Thrombozyten-Aktivierung und Aggregation, der Apoptose und der Monozyten-Adhäsion an das Endothel (64; 76; 212) wirkt NO atheroprotektiv.

Eine Verminderung der NO-Ausschüttung ist eine der ersten biochemischen Veränderungen, die einer Endotheldysfunktion vorausgeht. In einer Meta-Analyse werden genetische Variationen im eNOS-Gen als ein wichtiger Risikofaktor in der Entstehung von Atherosklerose und der koronaren Herzerkrankung angesehen (45).

In atherosklerotisch veränderten Blutgefäßen zeigt ein über Plaques liegendes Endothel eine verminderte eNOS Boten-Ribonukleinsäure und Protein-Expression (232), die mit der Präsenz und dem Anwachsen von Plaques in Regionen von gestörtem Blutfluss mit dementsprechend verschlechterter Relaxation des Blutgefäßes korreliert (30; 232).

Den Scherkräften kommt ebenfalls eine wichtige Rolle in der Beeinflussung von inflammatorischen Prozessen zu, die das Wachstum einer atherosklerotischen Plaque einleiten und fördern.

Blut, das nicht laminar fließt, kann eine Genexpression von proinflammatorischen Molekülen in der Gefäßwand bedingen (34; 149; 191) und das Endothel derartig beeinflussen, dass es auf proatherogene Stimuli mit einer Hochregulierung des proinflammatorischen Transkriptionsfaktors NF- $\kappa$ B reagiert (89; 159). Dem gegenüber bewirkt laminarer Blutfluss beispielsweise die Expression diverser antiinflammatorischer und antioxidativer Promoter-Elemente (49; 126; 149).

Die Kombination von Scherkräften und Blutfluss kann sogar ein Prädiktor für prädisponierte Stellen der Atheroskleroseentwicklung sein (106).

Niedrige Scherkräfte haben ebenso einen Einfluss auf die Adhäsion von Leukozyten an das aktivierte Endothel durch eine vermehrte Expression von

Adhäsionsmolekülen wie inter-cellular-adhesion-molecule 1 (52), VCAM-1 (224), MCP-1 (102) und E-Selektin (48).

Laminare Scherkräfte hemmen jedoch die Fähigkeiten des proinflammatorischen Zytokins TNF  $\alpha$  Leukozyten zu rekrutieren und die Expression von vascular endothelial growth factor und E-Selektin zu induzieren (52; 192). Nachdem aber ein laminarer Blutfluss hinsichtlich der Transkription von TNF  $\alpha$  auch konträre Effekte bewirken kann (52), wird eine feine Balance zwischen dem Vorherrschen von laminaren oder erniedrigten Scherkräften hinsichtlich der Expression von atheroprotektiven und proatherogenen Genen angenommen.

Andererseits werden die Scherkräfte selbst von systemischen kardiovaskulären Risikofaktoren wie Rauchen (104), arteriellem Hypertonus (217), Diabetes mellitus (86) und Hyperlipidämie (201) beeinflusst.

Relevant sind hämodynamische Veränderungen vor allem im Bereich von Krümmungen und Bifurkationen der Arterien oder nach Stenosen, wo verminderte Scherraten registriert werden können.

In solchen Regionen kann ein gestörter Blutfluss die Transitzeit von Blut und seinen Bestandteilen verlängern (219), woraus beispielsweise eine vermehrte Aufnahme von oxidiertem LDL in die Intima resultieren kann (154).

Speziell nach interventionellen Eingriffen wie einem koronaren Bypass oder einer Angioplastie wird den Scherkräften eine bedeutende Rolle bei der Entstehung von Restenosen zugeschrieben:

Die neointimale Hyperplasie zeigt einen inversen Zusammenhang mit Scherkräften innerhalb von arteriellen Segmenten. Niedrige Scherkräfte werden mit maximaler Verdickung der Intima in Zusammenhang gebracht, während hohe Scherkräfte mit nur wenig Verdickung assoziiert sind (228).

### **1.1.5. Komplikationen der Atherosklerose**

Atherosklerotische Plaques verursachen durch ihre unterschiedliche Art des Wachstums spezifische Krankheitsbilder und variieren hinsichtlich ihrer Morphologie: Stenosierend wachsende Läsionen, die einen fibrotischen Kern besitzen, sind von einer dicken, fibrösen Endothelschicht, der sogenannten „Kappe“, überzogen.

Bei einer Größenzunahme der Plaque wird konsekutiv das Lumen des Blutgefäßes eingeeengt und führt zu einer Limitierung des Blutflusses mit entsprechender Minderperfusion des nachgeschalteten Gewebes.

Dieses Phänomen, das vor allem mittelgroße Arterien, wie zum Beispiel die A. poplitea, die A. carotis interna oder die A. cerebri media betrifft, führt zu charakteristischen ischämiebedingten Krankheiten wie der peripheren arteriellen Verschlusskrankheit, der transitorisch ischämischen Attacke (TIA) oder dem prolongierten reversiblen ischämischen neurologischen Defizit (PRIND).

Laut Libby und Theroux stellen stenosierende Plaques aber nur die „Spitze des Eisbergs“ dar (124): Am Beispiel der Koronararterien kann stellvertretend für das gesamte Gefäßsystem angenommen werden, dass zu dem Zeitpunkt, an dem Plaques Stenosen verursachen, die Atherosklerose gewöhnlich weit und diffus im Gefäßnetz fortgeschritten ist (186).

Der Großteil von atherosklerotischen Läsionen wächst ohne Stenosen zu verursachen (13). Sie zeigen ein Wachstumsverhalten von der Gefäßwand nach außen, also abluminal (54; 81). Diese nicht-stenosierenden Plaques besitzen einen lipidreichen Kern und sind von einer dünnen, fibrösen Kappe umgeben, die anfällig für eine Ruptur ist. Sie können über Jahre hinweg keine Symptome verursachen, jedoch bei einer Destabilisierung einen thrombotischen Gefäßverschluss bewirken.

Da dieses Phänomen hauptsächlich in den großen Arterien wie der Aorta abdominalis oder A. iliaca auftritt, verursacht dieser Thrombus einen Organinfarkt, beispielsweise des Darms, der Milz oder der Niere, oder einen akuten Arterienverschluss der unteren Extremität.

Durch Autopsie-Studien konnte ermittelt werden, dass eine komplette Ruptur der protektiven fibrösen Kappe in 66-75% der Fälle für eine tödliche koronare Thrombose verantwortlich ist. Eine oberflächliche Erosion der Kappe tritt bei einem Fünftel bis einem Viertel der Fälle auf, was bei Diabetikern und Frauen gehäuft vorzukommen scheint (124). Eine Minderheit von tödlichen koronaren Thrombosen verursachen Einblutungen in die Läsion oder die Erosion eines kalzifizierten Plaque-Knötchens.

Die Auslöser für eine Ruptur können direkte physikalische Schäden, beispielsweise im Rahmen einer Angioplastie, hämodynamische Kräfte, Nikotinabusus, hohe Cholesterinwerte oder Enzyme, die von Thrombozyten oder Leukozyten ausgeschüttet werden, darstellen (179).

Aus einer abgerissenen fibrösen Kappe kann über mehrere Pathomechanismen eine Thrombose entstehen:

Der Kontakt der extrazellulären Matrix der Plaque mit Kollagen kann einerseits eine Adhäsion und Aggregation von Thrombozyten nach sich ziehen und so zu einem Anwachsen des Thrombus führen, der wiederum eine Stenose oder gar eine komplette Okklusion bedingen kann.

Andererseits kann der von Makrophagen und glatten Muskelzellen produzierte Tissue Factor die Blutgerinnungskaskade in Gang setzen (211). Somit stellt der Plaque einen Stimulus sowohl für die Thrombose als auch für die Gerinnung dar.

Diese beeinflussen sich gegenseitig, da die Thrombin-Entstehung die Aktivierung der Thrombozyten und anderer Zellen innerhalb der Läsion verstärkt.

Die Umwandlung von Fibrinogen zu Fibrin und das Freisetzen des Von-Willebrand-Faktors aus aktivierten Thrombozyten kann dagegen die dichte dreidimensionale Vernetzung zwischen den Thrombozyten auslösen.

Im Endstadium der Atherosklerose ereignet sich sehr häufig ein Apoplex, an dem im Jahre 2005 mehr als 30.000 Patienten in Deutschland verstarben (199). Hier führt ein thrombotisches Geschehen zu einem akuten Verschluss von gehirnversorgenden Arterien, wie etwa der A. cerebri media oder der A. basilaris.

## **1.2. Koronare Herzerkrankung und akutes Koronarsyndrom**

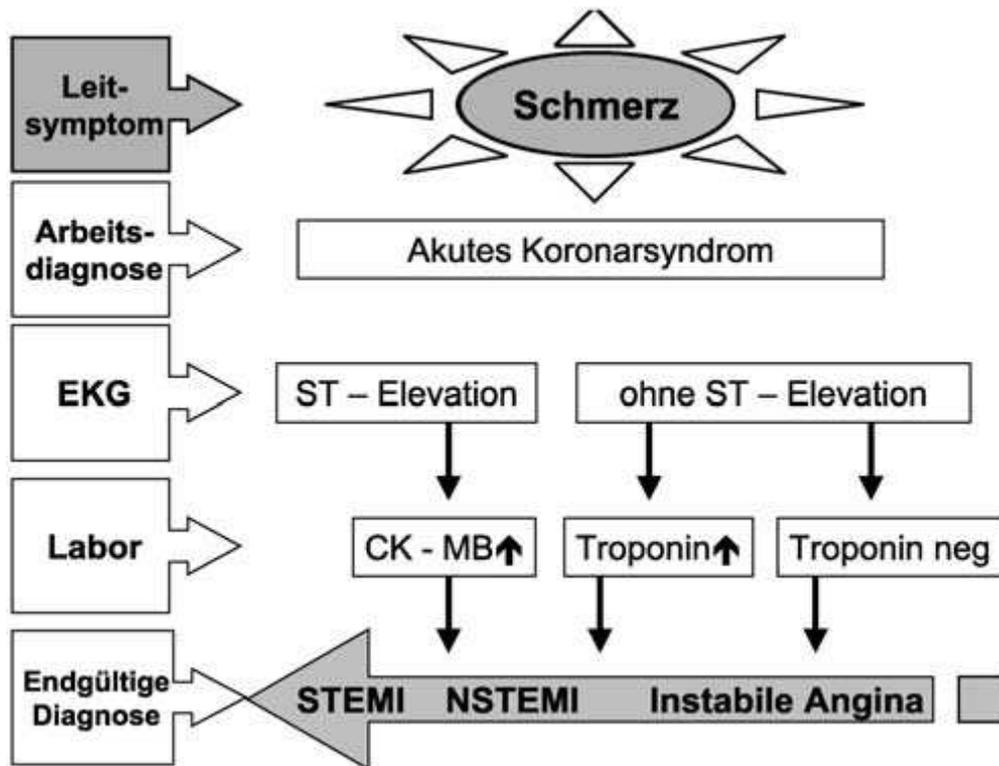
Ausgeprägte Atherosklerose in den Herzkranzgefäßen führt zur „koronaren Herzerkrankung“ (KHK). Die hämodynamisch wirksamen atherosklerotischen Stenosen in den Koronarien verursachen ein Missverhältnis zwischen dem Sauerstoffbedarf des Myokards und der limitierten Sauerstoffversorgung durch die Koronarien. Klinisch kann sich die KHK als chronische Angina pectoris-Symptomatik (AP) manifestieren. Diese imponiert als im Thoraxbereich lokalisierte Schmerzen, die vom Charakter her ein Brennen, Enge- oder Druckgefühl darstellen. Die Intensität der AP-Beschwerden ist abhängig von der Lokalisation, der Schwere und der Dauer der akuten, aber reversiblen Myokardischämie. Sie werden ausgelöst durch körperliche oder psychische Belastung und können häufig von einem arteriellen Hypertonus und Dyspnoe begleitet werden. Die Dauer der Schmerzen bewegt sich in einem Zeitrahmen von nur wenigen Sekunden bis mehreren Minuten.

Neben der „stabilen“ chronischen Angina pectoris, die ein gutes Ansprechverhalten bei der Therapie mit Nitraten zeigt, treten auch akut instabile Zustände der KHK auf. Anlässlich des gemeinsamen Pathomechanismus dieser einzelnen Krankheitsbilder wurde der Begriff „akutes Koronarsyndrom“ (ACS) etabliert (6). Hierbei fasst man die kritischen Phasen der koronaren Herzerkrankung zusammen, in der der Patient unmittelbar in Lebensgefahr schwebt (32; 95; 202) und unterscheidet 3 Entitäten: Die instabile Angina pectoris, den Non-ST-Segment-Elevations-Myokardinfarkt (NSTEMI) und den ST-Segment-Elevations-Myokardinfarkt (STEMI) (92; 94).

Da anhand der klinischen AP-Symptomatik des Patienten primär keine definitive Zuordnung in eine der drei Krankheitsbilder vorgenommen werden kann, bedient man sich in der Akutdiagnostik vor allem zweier Untersuchungsmethoden:

Das 12-Kanal-Elektrokardiogramm (EKG) ermöglicht eine Beurteilung der ST-Strecke zur Diagnosestellung eines ST-Segment-Elevations-Myokardinfarkt. So ist von einem STEMI auszugehen, wenn entweder ST-Streckenhebungen von  $\geq 0,1$  mV in mindestens zwei zusammenhängenden Extremitätenableitungen oder  $\geq 0,2$  mV in mindestens zwei zusammenhängenden Brustwandableitungen zu identifizieren sind. Bei einem neu aufgetretenen Linksschenkelblockbild ist die ST-Streckenanalyse nicht aussagekräftig und es ist in diesem Fall zunächst auch von einem STEMI auszugehen.

Bei fehlender ST-Hebung im EKG kann mittels der laborchemischen Analyse der Enzyme Troponin I oder Troponin T eine Differenzierung in instabile Angina pectoris oder einen NSTEMI vorgenommen werden.



**Abbildung 1: Akutes Koronarsyndrom – Terminologie;** aus Hamm et al.: „Leitlinien: Akutes Koronarsyndrom (ACS), Teil 1: ACS ohne persistierende ST-Hebung (91).“ EKG: Elektrokardiogramm; CK-MB: Creatinkinase-Isoenzym MB; STEMI: ST-Segment-Elevations-Myokardinfarkt; NSTEMI: Non-ST-Segment-Elevations-Myokardinfarkt

### 1.2.1. Instabile Angina pectoris

Sobald AP-Beschwerden in Ruhe provoziert werden können, die Dauer, die Häufigkeit oder die Intensität der Schmerzen zunehmen oder die antianginöse Medikation intensiviert werden muss, spricht man von einer „instabilen“ Angina pectoris, die auch als „Präinfarktsyndrom“ bezeichnet wird. Darüberhinaus wird auch jede erstmals diagnostizierte AP-Symptomatik als instabile Angina pectoris klassifiziert.

### 1.2.2. Non-ST-Segment-Elevations-Myokardinfarkt

Bei einem Myokardinfarkt gehen Herzmuskelzellen aufgrund einer akuten hochgradigen Stenose oder eines kompletten Verschlusses einer Herzkranzarterie, zum Großteil basierend auf einem Thrombemboliegeschehen im Rahmen einer KHK, zugrunde (73). Myokardnekrosen bilden sich innerhalb von etwa 15-30 Minuten aus (218).

Verantwortlich für das thrombotische Geschehen sind bestimmte koronare Plaques, von denen in anatomisch-pathologischen Studien Charakteristika identifiziert werden konnten, die diese anfällig für eine Ruptur machen:

Diese Hoch-Risiko-Plaques besitzen eine dünne fibröse Kappe und einen großen Lipidkern, der von zahlreichen Entzündungszellen und nur von sehr wenigen glatten Muskelzellen bevölkert ist (60). Diese spezifische Beschaffenheit der Plaques führte zur Entwicklung des Konzepts der „vulnerablen“ Plaques (150; 151). Dies wurde durch diverse Studien untermauert, in denen bei Patienten mit einem Myokardinfarkt zahlreiche ulzerierte Plaques mittels Angiographie (83) und intravaskulären Ultraschalluntersuchungen (170) nachgewiesen wurden. In diesem Zusammenhang wird auch angenommen, dass ein an Tissue Factor reicher Zelldebris, der infolge einer Plaqueruptur aus dem Lipidkern in das Blut gelangt, einen Embolus distal der eigentlichen Läsion in der Mikrozirkulation bewirken kann (72; 210).

Im Vergleich zur instabilen Angina pectoris existiert beim NSTEMI ein Anstieg des biochemischen Markers Troponin (90; 97), dem Laborparameter mit der höchsten Spezifität und Sensitivität für eine myokardiale Schädigung (96; 103).

Eine entsprechende ST-Segment Veränderung im EKG wird nicht beobachtet.

### **1.2.3. ST-Segment-Elevations-Myokardinfarkt**

Charakteristisch bei einem transmuralen Infarkt sind die EKG-Veränderungen, die Erregungsrückbildungsstörungen in Form von ST-Strecken-Hebungen zeigen.

Diese ermöglichen eine Differenzierung zwischen einem transmuralen (STEMI) und einem nicht-transmuralen Infarkt (NSTEMI).

Diagnostisch besteht die Möglichkeit, neben der Lokalisation des Infarktes mittels EKG auch das Ausmaß des Infarktes mithilfe der laborchemischen Blutanalyse abzuschätzen:

Man nutzt hierbei die herzmuskelspezifischen Eigenschaften der kardialen Troponine I und T und die Enzyme Gesamt-Creatinkinase (CK) und CK-MB im Serum, deren Gesamtausschüttung mit der Schädigung des Myokards korreliert (91).

Durch die Troponine T und I, die frühestens drei Stunden nach Ischämiebeginn ansteigen, ist eine sehr sensitive Aussage einer Myokardnekrose möglich. Ihren Gipfel erreichen sie nach 12 bis 48 Stunden. Nach einem Infarkt können sie bis zu 3 Wochen erhöht sein (108).

Das allein schon lebensbedrohliche Krankheitsbild des Herzinfarkts kann zudem in Abhängigkeit von Lokalisation und Ausdehnung des Infarktgeschehens lebensgefährliche Komplikationen verursachen.

Die gefährlichste Phase eines akuten Myokardinfarktes sind die ersten 48 Stunden, innerhalb derer die Frühkomplikationen auftreten können (155).

Das Spektrum der Komplikationen reicht von malignen Herzrhythmusstörungen mit einer Inzidenz von 4-18% (55), progredienter Linksherzinsuffizienz bis hin zum kardiogenen Schock und mechanischen Komplikationen wie Papillarmuskelabrissen oder Herzwand- und Ventrikelseptumperforationen.

Als Spätkomplikationen manifestieren sich Herzwandaneurysmen (bei ca. 20% aller Infarktpatienten), Perikarditiden, Arrhythmien oder eine Herzinsuffizienz.

Die Inzidenz des akuten Myokardinfarktes in Deutschland liegt bei ca. 280.000 pro Jahr (92), wobei 2005 66.179 Menschen an den Folgen verstarben (199).

#### **1.2.4. Behandlung des akuten Koronarsyndroms im Notarztdienst**

Da etwa 20% der Notarzteinsätze in Deutschland unter der Verdachtsdiagnose eines Herzinfarktes, erfolgen (22), wurden inzwischen von der deutschen Gesellschaft für Kardiologie (DGK), in Anlehnung an die Vorgaben der „Task Forces“ der European Society of Cardiology (21; 218), für Deutschland spezifizierte Leitlinien festgesetzt (91; 92), um eine optimale standardisierte Versorgung eines betroffenen Patienten im Notarztdienst zu gewährleisten.

Das Hauptziel der Versorgung eines Patienten mit akutem Koronarsyndrom ist die Begrenzung des irreversiblen Myokardschadens. Grundsätzlich gilt, dass die Prognose des Patienten umso günstiger ist, je früher eine suffiziente Durchblutung des Myokards wiederhergestellt werden kann.

Das Leitsymptom, das den Notarzt dazu veranlasst, die Arbeitsdiagnose „akutes Koronarsyndrom“ zu stellen, ist ein „akuter thorakaler Schmerz“ – zu 70% retrosternal lokalisiert (111; 185). Oft wird auch eine Ausstrahlung der Schmerzen vornehmlich linksthorakal (40%) und in den linken Arm (30%), aber auch in Schulterpartie (20%), Oberbauch (20-30%), Rücken, Hals oder Unterkiefer (je 10%) beobachtet (185). Bei etwa einem Drittel der Patienten können vegetative Symptome wie Schwitzen, Übelkeit und Erbrechen imponieren (185) und der Patient ein

intensives Angstgefühl empfinden. Bei älteren Patienten (>75 Jahre), Frauen und Diabetikern kann sich die Symptomatik des Öfteren atypisch darstellen oder maskiert sein (91).

Zunächst sollte eine fokussierte Anamnese erhoben werden, bei der insbesondere nach dem Zeitpunkt des Symptombeginns und auslösenden Faktoren, nach bereits vorangegangenen AP-Beschwerden oder erlittenem Myokardinfarkt, erfolgten Koronarinterventionen oder Bypassoperationen und kardiovaskulären Risikofaktoren gefragt werden sollte. Eine orientierende klinische Untersuchung mit Erhebung der Vitalparameter Herzfrequenz, Blutdruck und Sauerstoffsättigung und der Auskultation von Herz und Lungen ermöglicht eine erste Einschätzung des Schweregrades der aktuellen kardiozirkulatorischen Störung. Zur weiteren Differenzierung des ACS sollte innerhalb der ersten Minuten des Patientenkontakts ein 12-Kanal-EKG abgeleitet werden.

Die Lagerungsart des Patienten sollte prinzipiell diejenige sein, die dem Patienten selbst am besten zusagt, in der Regel entspricht sie der empfohlenen 30° Oberkörper-Hochlagerung. Eine Sauerstoffgabe sollte unverzüglich erfolgen.

Bei typischer Angina pectoris Symptomatik sollte primär, sofern der Blutdruck > 90 mm Hg und keine atrioventrikuläre (AV) Blockierung im EKG zu identifizieren ist, die Applikation von 2-3 Hüben (0,4-0,8 mg) eines Glyceroltrinitrat-Sprays sublingual als erste antiischämische Therapiekomponente erfolgen.

Sollten die AP-Beschwerden sistieren (in ca. 20% der Fälle (94)), ist es wahrscheinlich, dass ein Myokardinfarkt bei dem Patienten vorliegt.

Zur Analgesie wird fraktioniert Morphin 3-5 mg i.v. empfohlen, das auch den Vorteil einer Senkung des myokardialen Sauerstoffverbrauchs mit sich bringt.

In Kombination dazu sollte zur Limitierung der emetischen Komponente des Morphins ein geeignetes Präparat, wie z.B. Metoclopramid 10 mg i.v., verabreicht werden.

Sollte der erwünschte Sedierungseffekt des Morphins nicht ausreichen, eignet sich ein langwirksames Benzodiazepin wie Diazepam 2-5 mg i.v. zur weiteren Sedierung des Patienten. Bei eventueller, durch die Morphin-Gabe provozierter vagaler Reaktion ist Atropin, primär in einer Dosis von 0,5 mg i.v., maximal bis zu 2 mg, zu verwenden.

Um eine Herzfrequenz von 50-60/min zu gewährleisten, sollte unter Beachtung der gängigen Kontraindikationen (AV-Block, Asthma bronchiale, Lungenödem) ein

langwirksamer kardioselektiver  $\beta$ -Rezeptorenblocker, wie beispielsweise Metoprolol 5 mg i.v., langsam appliziert werden. Ziel ist auch hier, die Senkung des Sauerstoffbedarfs des Myokards über eine Ökonomisierung der Herzarbeit. Eine Meta-Analyse von 28 Studien zeigte dabei eine Reduktion der Sterblichkeit von 4,3% auf 3,7% innerhalb 7 Tagen nach dem Infarktereignis (236). Von Nutzen ist auch die antiarrhythmische Wirkung der  $\beta$ -Blocker. Demnach wird empfohlen, besonders bei Patienten mit einer Tachykardie oder einem Hypertonus, Betablocker zu verabreichen, sofern keine Kontraindikationen vorliegen (93).

Als Standardsubstanz zur Hemmung der Thrombozytenaggregation hat sich die Acetylsalicylsäure etabliert (2; 7; 208; 209), die in einer Dosierung von 250-500 mg i.v. gegeben werden sollte, genauso wie Heparin als gerinnungshemmendes Mittel (156), wovon initial ein Bolus von 5000 Internationalen Einheiten i. v. verabreicht werden sollte.

Die weitere Medikation richtet sich ebenso nach den Kreislaufverhältnissen und dem klinischen Bild des Patienten wie eventuell zusätzlich nötige Behandlungsmaßnahmen:

Bei hypertensiven Zuständen werden oft Wirkstoffe wie Urapidil in einer Dosierung von 10-50 mg i.v. verwendet. Die Applikation von Angiotensin Converting Enzym-Hemmern der Dihydropyridin-Gattung wie Nifedipin sollte unterbleiben (133).

Bei manifesten Anzeichen einer akuten Herzinsuffizienz wird Furosemid 40-80 mg i.v. als Schleifendiuretikum appliziert.

Zur Therapie von Herzrhythmusstörungen, die grundsätzlich nur behandelt werden sollten, wenn die Hämodynamik dermaßen beeinträchtigt wird, dass der Patient eine Herzinsuffizienz-Symptomatik, Schockzeichen oder Bewusstseinsstörungen entwickelt (11), finden je nach Ausprägung der Rhythmusstörungen Substanzen wie Adenosin, Ajmalin, Amiodaron, Lidocain, Magnesium oder Verapamil oder auch die Kardioversion Verwendung.

Der Einsatz eines externen Schrittmachers kann nötig werden bei Auftreten von malignen höhergradigen AV-Blöcken und frustraner Gabe von Atropin (21).

Im kardiogenen Schock sind erweiterte Maßnahmen wie Intubation, das Anhängen eines Dopamin- oder Dobutamin-Perfusors oder Adrenalin-Gaben erforderlich und bei Kreislaufstillstand ist eine kardiopulmonale Reanimation mit externer Herzdruckmassage, bei Kammerflattern/Kammerflimmern zusätzlich mit Defibrillation indiziert.

Wegen einer Verfälschung der CK-Werte und einer potentiell notwendigen Thrombolysetherapie ist generell eine intramuskuläre Verabreichung von Medikamenten kontraindiziert.

Außerdem sollte jede relevante Information über die Vorerkrankungen und die bisherige Krankheitsgeschichte des Patienten, wie z.B. Arztbriefe, EKG-Befunde und die aktuelle Medikation asserviert und in die Klinik mitgenommen werden.

Wegen der Schwere des Krankheitsbildes „akutes Koronarsyndrom“ mit seinen potentiellen Komplikationen und weitreichenden Folgen für den Patienten, sollte unbedingt die Verbringung in ein geeignetes Akutkrankenhaus unter permanentem EKG-Monitoring mit Defibrillationsbereitschaft und engmaschiger Kontrolle der Vitalparameter erfolgen. Eine suffiziente Oxygenierung des Patienten sollte während des Transportes ebenso sichergestellt sein wie eine adäquate Analgesie. Diese ist von elementarer Wichtigkeit, da eine schmerzbedingte Sympathikus-Aktivierung über die Elemente der Vasokonstriktion und positiven Chronotropie eine vermehrte Herzarbeit mit erhöhtem Sauerstoffbedarf des Myokards bedeutet.

#### **1.2.5. Behandlung des akuten Koronarsyndroms in der Klinik**

Oberste Priorität in der Behandlungsstrategie eines akuten Koronarsyndroms hat die schnellstmögliche Reperfusion des betroffenen Koronargefäßes.

Unter einer „geeigneten“ Zielklinik wird deshalb ein Krankenhaus verstanden, das die Option bietet, im Rahmen einer Akut-Intervention (PCI, percutaneous coronary intervention) eine perkutane transluminäre Coronarangioplastie (PTCA) und das zusätzliche „Stenting“ des betroffenen Herzkranzgefäßes durchführen zu können.

Zur Revaskularisation wird hier mithilfe eines Ballonkatheters die Engstelle in der Koronararterie zuerst aufgedehnt und in der Regel anschließend mit einer Gefäßprothese, dem „Stent“, versorgt, der ein permanentes Offenbleiben des Gefäßes gewährleisten soll (12; 172; 187).

Mit dieser invasiven Methode gelingt es den Blutfluss in etwa 90% der Fälle wiederherzustellen, und sie stellt heute die Methode der Wahl zur Behandlung des NSTEMI (5; 43; 99; 116; 146; 153; 188) und des STEMI dar (10; 12; 28; 85; 200).

Je nach existierender Logistik wird hierzu die Anmeldung auf einer Intensivstation, einem speziellen Notaufnahme-Platz (z.B. „chest-pain-Bett“ in München) oder das direkte Verbringen in ein Herzkatheterlabor praktiziert.

Eine spezielle Behandlungsoption, die nur bei einem STEMI (190) und einem neu aufgetretenem Linksschenkelblockbild im EKG (4) indiziert ist und z.B. im Rettungsdienstbereich Rosenheim vorgehalten wird, ist die Option der Durchführung einer präklinischen Lyse mit dem Präparat Tenecteplase (Metalyse) durch den Notarzt. Die präklinische Lyse ermöglicht einen Zeitgewinn, so konnten Boersma et al. zeigen, dass der größte Effekt der Fibrinolyse in den ersten drei Stunden nach Symptombeginn zu erwarten ist (25). Mit dieser Maßnahme können demnach 20-80 Leben/1000 behandelter Patienten gerettet werden.

Sie ist innerhalb dieses Zeitraums einer primären PTCA respektive Reduktion der Letalität als gleichwertig anzusehen (28; 200; 231). Mit jeder verstrichenen Stunde innerhalb der ersten drei Stunden wird ihr potentieller Nutzen jedoch halbiert (25).

Jeglicher Zeitgewinn in dem Zeitfenster vom Beginn der Symptome des Patienten bis zur Einleitung einer wirksamen revaskularisierenden Therapie ist demzufolge anzustreben.

Natürlich ist die möglichst frühzeitige Verständigung des Notarztes nach Beginn der Symptome durch den Patienten oder dessen Umfeld nicht zu beeinflussen, laut Arntz et al. werden dennoch 50% aller Infarktpatienten innerhalb der ersten Stunde nach Symptombeginn behandelt (14).

Nachdem in Relation zur klinischen Lyse zwischen 30 und 130 Minuten, im Mittel 60 Minuten (145), mit der präklinischen Lysetherapie gewonnen werden können, zeigt sich ein deutlicher Nutzen für den Patienten (3; 167).

Eine Metaanalyse von Nallamothu und Mitarbeitern (152) hat ergeben, dass der maximal tolerable Zeitverlust von der möglichen Einleitung einer präklinischen Lyse bis zum Beginn einer PCI 92 Minuten betragen darf.

Nachdem nur an etwa 20% der deutschen Krankenhäuser die Möglichkeit einer Primär-PCI besteht und somit vor allem in ländlicheren Gebieten längere Transportzeiten in ein geeignetes Krankenhaus in Kauf genommen werden müssen, wird die Vorhaltung von Fibrinolytika auf Notarztwägen bzw. Notarzteinsatzfahrzeugen deshalb von der DGK empfohlen (92). Der Einsatz der präklinischen Lyse wird auch erwogen, falls sich die Bergung oder die Herstellung

der Transportfähigkeit des Patienten als sehr zeitintensiv darstellt, oder die Transportbedingungen wie z.B. die Straßenverhältnisse im Winter zeitraubend sind. Trotz der Einleitung einer prähospitalen Lyse sollte ein Krankenhaus mit Herzkatheter-Möglichkeit angefahren werden, da in bis zu 25% der Fälle eine sog. „rescue-PCI“ notwendig wird, falls die Lysetherapie nur insuffizient verläuft (28; 69). Ob generell eine Empfehlung ausgesprochen werden soll, die Lyse mit einer PCI zu einer sog. „facilitated-PCI“ zu kombinieren, wird momentan in randomisierten Studien erforscht (178).

Zusammenfassend gibt die DGK hinsichtlich der Wahl der prähospitalen Reperfusionstrategie beim Myokardinfarkt folgende Stufenempfehlung (92) (mit absteigender Wertigkeit):

1. Primäre PCI innerhalb 2 Stunden („contact-to-balloon“-Zeit)
2. Prästationäre Lyse mit anschließendem Transport in Klinik mit PCI-Option
3. Prästationäre Lyse mit Transport in Klinik ohne PCI-Option
4. Stationäre Lyse

### **1.2.6. Kosten für das Gesundheitssystem**

Das statistische Bundesamt weist für das Jahr 2004 allein für den Sektor der Herz-Kreislauf-Erkrankungen 35,3 Milliarden Euro an Kosten für das deutsche Gesundheitssystem aus.

Aus der Gesamtsumme entfallen auf die koronare Herzerkrankung laut Angaben des statistischen Bundesamtes etwa 98,8 Millionen Euro (198).

## **1.3. Blutviskosität**

### **1.3.1. Definition der Blutviskosität**

Unter dem Begriff „Viskosität“ (lat.: viscosus: klebrig) wird generell die „Zähflüssigkeit“ eines Gases oder einer Flüssigkeit verstanden.

Die Blutviskosität ist das Resultat der Kohäsion der einzelnen Komponenten des Bluts. Wenn man sich die einzelnen Blutbestandteile hypothetisch als übereinander

liegende Schichten im Abstand  $x$  voneinander vorstellt und die mittlere Schicht mit der Geschwindigkeit  $v$  bewegt, so werden die nächstgelegenen Schichten aufgrund von der Kohäsion ausgehenden Tangentialkräfte unter Verlust von Energie durch Haftreibungskräfte, die die Relativbewegung hemmen, passiv mit der Geschwindigkeit  $v_1$  mitbewegt.

Die nächsten anliegenden Schichten werden ebenfalls durch Tangentialkräfte gegen Haftreibungskräfte mit der Geschwindigkeit  $v_2$  mitgezogen. Die einzelnen Schichten gleiten somit mit unterschiedlichen Geschwindigkeiten aneinander vorbei, wobei diese von der Mitte hin nach außen abnehmen. Es existiert demnach ein ortsabhängiger Geschwindigkeitsgradient  $dv/dx$ .

Die Reibungskraft  $F$ , die der Bewegung der mittleren Schicht entgegenwirkt, ist direkt proportional zu ihrer Fläche  $A$  und dem Geschwindigkeitsgradienten  $dv/dx$ , was sich als

$$(I) F = \eta \cdot A \cdot dv/dx$$

zusammenfassen lässt, wobei der Proportionalitätsfaktor  $\eta$ , die dynamische Viskosität, eingefügt wird.

Unter der Vorstellung, dass bei einer angenommenen Schichtfläche von  $1 \text{ m}^2$  eine Kraft von  $1 \text{ N}$  aufgewendet werden muss, um die Schichten mit einer Geschwindigkeit von  $1 \text{ m/s}$  gegeneinander zu verschieben, besitzt ein Stoff die Viskosität  $1 \text{ N}\cdot\text{s}/\text{m}^2$ .

Im SI-System wird  $\text{N}/\text{m}^2$  mit Pascal (Pa) ersetzt, es ergibt sich demnach für die Viskosität die Einheit  $\text{Pa}\cdot\text{s}$ .

Das Fließverhalten der einzelnen Schichten ergibt aufgrund des Geschwindigkeitsprofils das Bild einer Parabel.

Nachdem die Schichten parallel zur Gefäßachse aneinander entlang gleiten, ohne ineinander zu wirbeln, spricht man von einer laminaren (lat.: lamina = Schicht) Strömung. Dafür ist in der Regel eine geringe Strömungsgeschwindigkeit die Voraussetzung.

Sobald die Strömungsgeschwindigkeit einen kritischen Wert überschreitet oder unregelmäßige Formen der Gefäßwand existieren, behindern diese einen laminaren Blutfluss. Es entstehen Wirbel und Turbulenzen. Dieses „turbulente“ Strömungsbild (lat. turbo: Wirbel) kompromittiert den Blutfluss und führt zu Energieverlusten durch Steigerung der Viskosität.

Welcher Strömungszustand vorherrscht, kann mittels der Reynolds-Zahl geschätzt werden:

$$(II) \quad Re = \rho \cdot v \cdot 2r / \eta$$

Dabei stellt  $\rho$  die Dichte der Substanz,  $v$  die mittlere Geschwindigkeit des Blutflusses und  $r$  den Innendurchmesser des Gefäßes dar.

Übersteigt die dimensionslose Reynolds-Zahl einen Wert von ca. 2000, entstehen Turbulenzen, was z.B. beim Austritt von Blut aus dem linken Ventrikel des Herzens in die Aorta physiologischerweise vorkommt, ansonsten aber als pathologisch einzustufen ist (z.B. bei Gefäßstenosen).

Aus den Turbulenzen resultiert wegen der erhöhten inneren Reibung eine Erhöhung des Strömungswiderstandes  $R$  [ $N \cdot s / m^2$ ], was auch anhand des physikalischen Gesetzes von Hagen-Poiseuille, gültig für laminaren Blutfluss in starren Röhren, abgeleitet werden kann:

$$(III) \quad \text{Hagen-Poiseuillesches-Gesetz:} \quad \Delta V = \pi r^4 \Delta p \Delta t / 8 \eta l$$

$$(IV) \quad \text{Strömungswiderstand:} \quad R \sim l \eta / r^4$$

Dies verdeutlicht einerseits den Einfluss der Viskosität auf den Strömungswiderstand, da sich  $R$  proportional zu  $\eta$  verändert (IV). Andererseits wird dadurch auch das Blutvolumen  $V$ , das in einer gewissen Zeitspanne  $\Delta t$  unter dem Druckgefälle  $\Delta p$  ein Blutgefäß mit dem Innendurchmesser  $r$  und der Länge  $l$  durchfließen kann, durch die indirekt proportionale Viskosität beeinflusst.

### 1.3.2. Abhängigkeit der Blutviskosität von der Scherrate

Zur Anwendung des Hagen-Poiseuilleschen-Gesetzes auf das menschliche Blut müssten aber gewisse Voraussetzungen erfüllt sein:

Die Strömung des Blutes müsste konstant und nicht pulsatil und die Gefäßwände starr statt elastisch sein. Außerdem müsste sich Blut in vivo wie eine Newtonsche Flüssigkeit verhalten.

Per definitionem ist eine Flüssigkeit als „Newtonsch“ zu bezeichnen, wenn ihre Viskosität eine konstante Materialeigenschaft ist und lediglich ein Abhängigkeitsverhalten von der Temperatur zeigt.

Nur dann gilt das Newton-Gesetz (V)

$$(V) \quad \eta = \tau / \gamma \quad ,$$

das einen linearen Zusammenhang zwischen der Viskosität und einer aus der Strömung des Blutes resultierenden Kraft bezogen auf eine Angriffsfläche, hier das endotheliale Lumen des Blutgefäßes, deren Richtungsvektoren parallel zu dieser Fläche liegen, beschreibt.

Diese Kraft wird als Scherkraft  $\tau$  (engl.: shear stress) bezeichnet. Ihre Einheit ist  $\text{N/m}^2$ .

$\gamma$  symbolisiert die Scherrate mit der Einheit  $\text{s}^{-1}$  und entspricht dem Geschwindigkeitsgradienten.

Das Fließverhalten von Vollblut ist aber von der Größe der einwirkenden Scherrate abhängig und die sich jeweils daraus ergebende Viskosität wird deshalb als „apparent“ bezeichnet.

Denn Blut verhält sich nur bei hohen Strömungsgeschwindigkeiten (Scherraten  $>40 \text{ s}^{-1}$ ) wie eine Newtonsche Flüssigkeit (204). Bei abnehmenden Scherraten zeigt sich ein deutlicher Anstieg der Viskosität. So ist beispielsweise bei einer Scherrate von  $0,01 \text{ s}^{-1}$  der Wert der Viskosität 40 mal höher als bei einer Scherrate von  $1 \text{ s}^{-1}$  (168).

Erklären lässt sich dieses Phänomen aufgrund der Tatsache, dass Blut keine „homogene“ Flüssigkeit ist, sondern eine Suspension von Zellen in Plasma.

Hauptverantwortlich für die Scherraten-abhängige Viskosität von Vollblut sind zwei besondere Eigenschaften der Erythrozyten:

Zum einen die Möglichkeit der Verformung und der Orientierung der Erythrozyten in schneller Strömung und zum anderen die Fähigkeit der Erythrozyten bei langsamer Strömung zu aggregieren und so genannte „Rouleaux“ (frz.: Geldrollen) zu bilden.

Die reversible Anlagerung der Erythrozyten in einer Geldrollenform bei abnehmender Strömungsgeschwindigkeit ist dafür verantwortlich, dass die Viskosität stark zunimmt. Dies kann sogar so weit führen, dass gegen Null tendierende Scherraten für einen Strömungsstillstand verantwortlich zu machen sind. Zu beobachten ist dies beispielsweise in manchen Venen der unteren Extremitäten (140). Sobald die Strömungsgeschwindigkeit wieder zunimmt, lösen sich die Aggregate wieder auf. Das Ausmaß der Disaggregation ist direkt proportional zur Geschwindigkeit des Blutflusses (164).

Bei sinkenden Scherraten kommt es zu einer Orientierung der Erythrozyten (Durchmesser:  $7,5 \mu\text{m}$ ) zur Gefäßmitte, sodass am Gefäßrand eine zellarme Gleitschicht entsteht und somit der geringst mögliche Reibungswiderstand erreicht wird. Dieser Effekt der sogenannten „Axialmigration“ zeigt sich am deutlichsten bei

Gefäßdurchmessern unter 300 µm und hat zur Folge, dass die „effektive“ Viskosität des Blutes im Gefäßbereich der Mikrozirkulation nur etwa halb so groß ist wie in großen Arterien oder Venen. Verstärkt wird dieser Effekt durch die fallschirmartige Verformung der Erythrozyten. Erst im äußersten Kapillarbett bei Gefäßdurchmessern von 3 µm (66) ist die Möglichkeit der Erythrozytenverformbarkeit nicht mehr gegeben und die apparente Viskosität steigt steil an.

Die Abnahme der apparenten Viskosität des Blutes mit sinkendem Durchmesser der Blutgefäße wird als „Fahraeus-Lindqvist-Effekt“ bezeichnet.

### **1.3.3. Einflussgrößen der Blutviskosität**

Neben der Scherrate existieren diverse weitere Einflussgrößen der Blutviskosität:

Die apparente Viskosität des Vollblutes zeigt eine starke Abhängigkeit von der Menge an korpuskulären Elementen im Blut, vor allem der Erythrozyten, die mit mehr als 99% die Hauptfraktion des Blutzellvolumens darstellen.

Der Blutparameter, der deshalb zur primären Interpretation der Viskosität herangezogen wird, ist der Hämatokrit-Wert, der Anteil der zellulären Bestandteile am Gesamtvolumen des menschlichen Blutes (59).

Eine Beeinflussung des Hämatokrits kann demnach sowohl über die Erythrozytenmenge (62) und ihr mittleres Volumen (59), als auch über das Plasmavolumen erfolgen (67; 147).

Im Rahmen der Ermittlung der Blutviskosität ist aber nicht nur die Menge und das Volumen der Erythrozyten zu beachten, sondern auch ihre spezifischen mikrorheologischen Eigenschaften der Verformbarkeit und der Aggregation:

Eine Veränderung ihrer Zellform und eine Erniedrigung ihrer Membranflexibilität beeinträchtigt die Möglichkeiten zur Verformung und hat dementsprechend eine Erhöhung der Blutviskosität zur Folge (127), wobei hier das Alter der Erythrozyten eine maßgebliche Rolle spielt (107).

Die Vollblutviskosität wird jedoch nicht nur von den zellulären Bestandteilen bestimmt, sondern auch durch die Zusammensetzung des Blutplasmas beeinflusst.

Der Proteingehalt des Plasmas nimmt Einfluss auf die Aggregation der Erythrozyten, da diese unter Vermittlung von hochmolekularen Proteinen wie Fibrinogen und  $\alpha_2$ -Makroglobulin stattfindet. Die negative Oberflächenladung der Erythrozyten erlaubt eine gegenseitige Anlagerung generell nur dann, wenn ausreichend große

Plasmaproteine eine Aggregation der Erythrozyten durch ihr Anlagern auf die Membranoberfläche ermöglichen. Wells und Mitarbeiter zeigten, dass Vollblut ein annähernd Newtonsches Fließverhalten aufweist, wenn Fibrinogen eliminiert wird (227).

Laut Sloop ist auch eine Beteiligung der LDL-Partikel anzunehmen, die hinsichtlich ihrer Größe ebenfalls in der Lage sind, Erythrozyten untereinander zu vernetzen (195).

Betrachtet man isoliert das Blutplasma, so zeigt auch dieses in Abwesenheit von Erythrozyten, eine spezifische Viskosität, weshalb man von „Plasmaviskosität“ spricht. Verantwortlich gemacht wird auch hierfür die Konzentration der makromolekularen Plasmaproteine, vor allem Fibrinogen, sowie das Alter des Patienten, Rauchen, Blutdruck, das HDL- und LDL-Cholesterin, Diabetes mellitus, sowie morgendliche und winterbedingte Einflüsse (59). Diese Studie hat gezeigt, dass die Plasmaviskosität eine der Hauptdeterminanten der Vollblutviskosität ist (59). Der Temperatureinfluss auf die Blutviskosität wurde im Rahmen herzchirurgischer Operationen von Eckmann und Mitarbeitern untersucht. Hier ergab sich ein nichtlinearer Zusammenhang zwischen der Temperatur und der Blutviskosität. Die Viskosität verminderte sich im Allgemeinen mit steigender Temperatur, mit einem steilen Anstieg der Viskosität bei Senkung der Temperaturen auf 0°C-15 °C. Der Effekt der Temperatur auf die Viskosität war nur gering ausgeprägt bei Temperaturen im Bereich von 25°C-37°C (68).

Mit den bereits etablierten Risikofaktoren für die Entstehung von Atherosklerose scheint ebenso ein Zusammenhang zur Blutviskosität zu bestehen:

Diverse Studien haben zeigen können, dass eine LDL-Apherese bei Patienten mit Hypercholesterinämie eine signifikante Senkung der Blutviskosität zur Folge hat (144; 181). Zusätzlich konnte ein positiver Effekt von Atorvastatin zur LDL-Apherese beobachtet werden (18). Eine Beeinflussung der Cholesterinwerte mittels Simvastatin zeigte keine signifikante Reduktion der Plasma- oder Blutviskosität auf, aber einen Effekt auf die mikrorheologischen Parameter der Erythrozytenaggregation und -verformbarkeit (148).

Zusätzlich haben Rosenson und Mitarbeiter den Einfluss einer Hypertriglyceridämie auf eine erhöhte Blutviskosität aufzeigen können (176).

Ein arterieller Hypertonus ist ebenso assoziiert mit erhöhten Werten der Blutviskosität (53; 75; 120; 121), wie ein Nikotinabusus (129; 157; 165).

Auch konnten Zusammenhänge zwischen demographischen Faktoren wie Alter und männlichem Geschlecht und der Viskosität identifiziert werden (62), genauso wie der Einfluss von Adipositas und körperlicher Inaktivität (59).

Einflussfaktoren der Blutviskosität sind in Tabelle 1 zusammengefasst:

#### **Hauptdeterminanten der Blutviskosität**

- Plasmaviskosität
- Hämatokrit
- Aggregation der Erythrozyten

#### **Blutviskosität korreliert hauptsächlich mit**

- LDL-Cholesterin
- HDL-Cholesterin (invers)
- Triglyceride
- Serum-Gesamtproteinen
- Plasmafibrinogenkonzentration
- männlichem Geschlecht
- Rauchen
- Blutdruck
- Adipositas
- körperlicher Inaktivität

**Tabelle 1: Einflussfaktoren der Blutviskosität (59);** LDL: low density lipoproteine; HDL: high density lipoproteine

## **1.4. Messung der Blutviskosität**

### **1.4.1. Rotationsviskosimeter**

Die Blutviskosität wird in erster Linie mit Rotationsviskosimetern bestimmt, denen unterschiedliche Messprinzipien zugrunde liegen (137; 162; 193; 203; 205; 226; 230).

Als nachteilig erweisen sich ein komplexer Versuchsaufbau, der einen nicht unerheblichen Platzbedarf erfordert, Ungenauigkeiten bei der Messung der Blutviskosität bei niedrigen Scherraten und die Reinigung der Gerätschaft nach Anwendung. Darüberhinaus ist die Messung der Blutviskosität nur zu jeweils voreingestellten Scherraten realisierbar und somit das Erstellen eines Scherraten-

abhängigen Viskositätsprofils des zu analysierenden Blutes nicht möglich (137; 173; 225).

#### 1.4.2. Kapillarviskosimeter (Rheolog<sup>®</sup>)

Von der Firma Rheologics Inc. (Exton, PA, USA) wurde ein neuartiges Blutviskositäts-Messgerät entwickelt – ein Kapillarviskosimeter (Rheolog<sup>®</sup>).



**Abbildung 2:** Das neuartige Kapillarviskosimeter Rheolog<sup>®</sup>; daran angeschlossen ein handelsübliches Notebook.

An das eigentliche Messgerät (Abmessungen 40 cm · 30 cm · 20 cm) ist ein reguläres IBM-kompatibles Notebook angeschlossen, das mit der durch die Herstellerfirma vorinstallierten Software mathematisch-physikalische Berechnungen der Blutviskosität ermöglicht. Hierbei ist es im Gegensatz zu Rotationsviskosimetern möglich, ein Viskositätsprofil über ein breites Spektrum an Scherraten zu bestimmen.

Durch ein in das Kapillarviskosimeter integriertes Wärmesystem ist eine Simulation der physiologischen Körpertemperatur von 37°C gewährleistet. Eine Verfälschung der Messdaten durch Erkalten der Blutprobe kann somit vermieden werden (225).

Um eine einzelne Viskositätsmessung durchzuführen, reicht eine Blutprobenmenge von etwa 3 ml aus. Das Ergebnis der Messung liegt nach wenigen Minuten vor (9).

Das Blut kommt lediglich mit einem in das Gerät eingespannten Kapillarsystem in Kontakt. Das Viskosimeter ist nach Auswechseln dieses Kapillarsystems wieder einsatzbereit (9).

## **1.5. Klinische Bedeutung der Blutviskosität**

### **1.5.1. Die Virchowsche Trias**

Rudolf Virchow identifizierte bereits im Jahre 1856 das besondere Fließverhalten des menschlichen Blutes als mitverantwortlich im Entstehungsprozess einer venösen Thrombose. Er postulierte die nach ihm benannte VIRCHOWSCHE-Trias, nämlich das Zusammenwirken dreier Faktoren in der Pathogenese von Thrombosen:

1. einen endothelialen Gefäßwandschaden, verursacht durch ein Trauma, eine Entzündung oder Atherosklerose
2. eine veränderte Zusammensetzung des menschlichen Blutes, mit der Folge einer Hyperkoagulabilität und einer verstärkten Thrombozytenaggregation
3. eine verminderte Strömungsgeschwindigkeit des Blutes, daraus resultierend eine verminderte Zirkulation bis hin zur kompletten Stase.

Die Viskosität des Blutes wird von allen drei Faktoren maßgeblich beeinflusst:

Schäden der Gefäßwände haben einen Effekt auf den laminaren Blutfluss, eine Hyperkoagulabilität setzt die Fluidität des Blutes herab, und eine Reduktion der Strömungsgeschwindigkeit führt zu Erythrozytenaggregationen.

Bis heute hat die Virchowsche Trias ihre Gültigkeit bewahrt, denn experimentelle Untersuchungen haben gezeigt, dass keine der drei Ursachen allein für das Entstehen einer Thrombose verantwortlich gemacht werden kann (47).

### 1.5.2. Bedeutung der Blutviskosität im Kreislaufsystem

Der Druckgradient, die Flussgeschwindigkeit des Blutes und die Größe der Blutgefäße variieren auch in Abhängigkeit von der Zeit erheblich. Dementsprechend unterliegen die Scherverhältnisse räumlichen und zeitlichen Einflüssen (50).

Die pulsatile Natur des Blutflusses verändert die Gefäßgeometrie und die Blutviskosität im Laufe jeder Herzaktion. Am Ende der Diastole kommt der Blutfluss in den großen Arterien nahezu zum Erliegen und die Blutviskosität erreicht 3 bis 5-fache Werte.

Änderungen der Blutviskosität führen zu Regulierungen des Gefäßtonus der Arterien. So können die entstehenden Scherkräfte auf das Endothel normalisiert und ein gleichmäßiger Blutfluss gewährleistet werden (141).

Bei hohen Scherraten ( $>200 \text{ s}^{-1}$ ) erreicht die Blutviskosität im Mittel Werte von etwa  $3,4 \text{ mPa}\cdot\text{s}$  (bei einem Wertebereich von  $2,2\text{-}4,5 \text{ mPa}\cdot\text{s}$ ), was ungefähr dem 2,5-fachen Wert der Plasmaviskosität ( $1,25 \text{ mPa}\cdot\text{s}$ ) und dem 5-fachen Wert von Wasser ( $0,69 \text{ mPa}\cdot\text{s}$ ) entspricht (127). Hierbei sind die Erythrozytenaggregate dispergiert, die Erythrozyten in Ellipsoide geformt und im laminaren Blutfluss.

Diese durch die Scherkräfte induzierte Deformation der Erythrozyten konfiguriert das Blut unter physiologischen Flussverhältnissen in großen Blutgefäßen (Arterien und Venen) in eine NEWTONSCHE Flüssigkeit von minimaler Viskosität. Unter diesen physiologischen Verhältnissen kann die Blutviskosität als entscheidender Faktor für den Strömungswiderstand nahezu vernachlässigt werden (204).

Die stark erhöhte Blutviskosität von  $4,6\text{-}6,3 \text{ mPa}\cdot\text{s}$  (174) bei Scherraten von ca.  $1 \text{ s}^{-1}$  basiert primär auf der Aggregation von Erythrozyten. Die Blutviskosität steigt nahezu exponentiell mit Abnahme der Scherraten an. Regionen des Kreislaufsystems, in denen solche Scherraten auftreten, sind die axialen Bereiche von großen Blutgefäßen, das Kapillarbett oder postkapilläre Venolen und Areale, wo eine Separation des Blutflusses auftritt, wie beispielsweise an Bifurkationen von Arterien, arteriellen Stenosen und Venenklappen.

In diesem Scherratenbereich werden die veränderten Fließeigenschaften hämodynamisch wirksam und die Beobachtung der Strömung lässt Prästase bzw. Stase erkennen (204).

Eine dementsprechend myokardiale Pumpleistung ist nötig, um den sogenannten „yield-stress“ (diese „Fließschubspannung“ repräsentiert den arterio-venolären Druckgradienten, also jene Kraft, die erforderlich ist, Erythrozytenaggregate, welche

sich in statischem Blut formen, wieder aufzulösen und den Blutfluss zu initiieren) aufzubringen und verändert die Interaktion zwischen dem Blut und der Arterienwand (168).

Sie ist ebenfalls eine Funktion von Hämatokrit und der Fibrinogenkonzentration und kann durch eine Senkung dieser Faktoren vermindert werden (204).

Sunder-Plassmann und Mitarbeiter konnten nachweisen, dass die Fließschubspannung und die Viskosität bei Prästase als elementare Regulatoren der Größe des kapillarvenösen Ausflusswiderstandes und des lokalen, strömungsrelevanten Druckgradienten erachtet werden müssen. Ein Anstieg der Perfusion innerhalb der Mikrozirkulation ist deshalb aus einer Senkung der Viskosität mit konsekutiver Verminderung des „yield-stress“ zu erwarten.

Hämodilutionsstudien mit kolloidalen Lösungen konnten zeigen, dass die Veränderungen der Hämatokrit- und Fibrinogenkonzentrationen bei niedrigen Scherraten den stärksten Einfluss auf die Vollblutviskosität hat (204).

Bei einem unveränderten präkapillären Perfusionsdruck resultiert demnach aus der Senkung der Blutviskosität eine Zunahme des arteriolenolären Druckgradienten mit einer Steigerung des kapillarvenösen Rückflusses.

Ein erhöhtes Stromzeitvolumen wird wahrscheinlich über die Vergrößerung der Zahl perfundierter Venolen über die erniedrigte Fließschubspannung vermittelt.

Der dadurch angestiegene venöse Rückstrom führt über eine vermehrte enddiastolische Füllung und erhöhte Faservorspannung zu einem Anstieg des Schlagvolumens. Der resultierende Anstieg des Herzminutenvolumens ermöglicht durch die Strömungsbeschleunigung mit konsekutiver Disaggregation der Erythrozyten eine weitere Senkung der Viskosität.

### **1.5.3. Einfluss der Blutviskosität auf Krankheitsbilder**

Klinisch relevant ist vor allem eine erhöhte Blutviskosität, wie sie beispielsweise bei hohen Hämatokritwerten infolge gesteigerter Produktion der Erythrozyten zu beobachten ist (161). Auch ein Verlust der Fähigkeit zur Deformierung oder ein gesteigertes Aggregationsverhalten der Erythrozyten kann eine erhöhte Blutviskosität bedingen. Als verantwortliche Krankheitsbilder sind die Sphärozytose, Drepanozytose, Akanthozytose, Poikilozytose oder Megalozytose zu nennen.

Des Weiteren wird eine hohe Blutviskosität bei vermindertem Plasmavolumen (z.B. bei Dehydratation (67)) oder erhöhter Plasmaviskosität, beispielsweise bei Makroglobulinämie oder Plasmozytom, registriert.

Generell werden diese Krankheitszustände mit erhöhter Blutviskosität als „Hyperviskositätssyndrome“ bezeichnet. Hyperviskositätssyndrome sind mit ausgeprägten Perfusionsstörungen assoziiert (196), die zu einer Minderversorgung des nachgeschalteten Gewebes führen. Über den Mechanismus des gesteigerten peripheren Widerstandes resultiert eine Druckbelastung des Herzens mit einem vermehrten myokardialen Sauerstoffbedarf. Bei entsprechend prädisponierten KHK-Patienten kann dies einen pectanginösen Anfall auslösen.

Die Blutviskosität wird auch mit einer myokardialen Hypertrophie in Verbindung gebracht (63; 238).

Eine erhöhte Blutviskosität konnte ebenso bei Patienten mit Nierenerkrankungen (33) sowie bei an Lupus erythematoses erkrankten Patienten nachgewiesen werden (175).

Auf drei große Gruppen von Krankheitsbildern sollte aufgrund ihrer Schwere und ihrer Bedeutung bei der Betrachtung der Blutviskosität besonderes Augenmerk gelegt werden:

Das Krankheitsbild des Kreislaufschocks ist gekennzeichnet durch ein Missverhältnis des Sauerstoffangebots und des Sauerstoffbedarfs des menschlichen Körpers, woraus eine inadäquate Sauerstoffversorgung vitaler Organe resultiert.

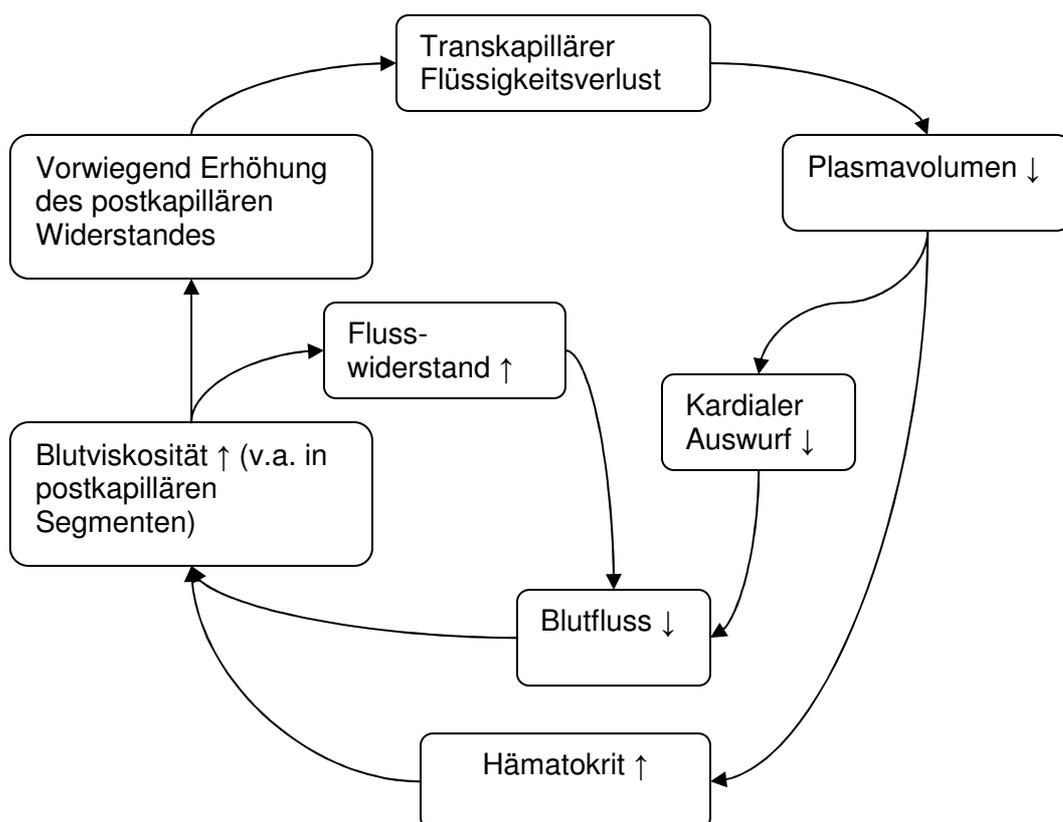
Die Ätiologie und Genese der einzelnen Schockformen sind unterschiedlich, gemeinsam ist ihnen aber eine schwerwiegende Störung der Makro- und der Mikrozirkulation.

Auf mikrozirkulatorischer Ebene sorgen infolge des gesteigerten Sympathikotonus ausgeschüttete Katecholamine für eine generalisierte Kontraktion prä- und postkapillärer Sphinkter mit einer Abnahme der nutritiven Kapillardurchblutung der meisten Organe.

Die Minderperfusion führt zu einem erniedrigten Sauerstoffpartialdruck und aufgrund der daraus resultierenden Gewebehypoxie wird mittels anaerober Glykolyse versucht, Energie zu gewinnen. Das anfallende Laktat führt zu einer zunehmenden Laktatazidose. Durch den sauren Metabolismus und der gesteigerten Konzentration der Substanzen Adenosindiphosphat und Adenosin dilatieren die präkapillären

Sphinkteren, während die postkapilläre Vasokonstriktion bestehen bleibt. Über diesen Mechanismus und zirkulierende vasoaktive Substanzen, wie z.B. Histamin, die die Durchlässigkeit der Kapillaren erhöhen, kommt es zu einer Flüssigkeitssequestrierung in das Interstitium. Die dadurch bedingte Hämokonzentration führt zu einer Erhöhung der Blutviskosität mit einer Abnahme der Strömungsgeschwindigkeit und einem verminderten venösen Rückstrom.

Eine generalisierte Bildung von Mikrothromben durch Erythrozytenaggregate, das „sludge-Phänomen“, kann schließlich einen circulus vitiosus bedingen, da sich wegen der mechanischen Obstruktion der Kapillaren ein kompletter Strömungsstillstand mit weiter fortschreitender Gewebhypoxie entwickelt. Eine irreversible Zellschädigung ist die Folge (50). Der Circulus vitiosus in Abbildung 3 zeigt die Beziehung zwischen der Blutviskosität, dem peripheren Widerstand und der transkapillären Flüssigkeitsverschiebung ins Interstitium im Schockgeschehen bei Hunden (50).



**Abbildung 3: Circulus vitiosus des Zusammenhangs zwischen der Blutviskosität, dem Flusswiderstand und dem transkapillären Flüssigkeitsverlust im Schockgeschehen bei Hunden nach Chien (50).**

Resultate aus neueren Studien, die sich mit Hämodilution (39) und der Therapie eines hämorrhagischen Schocks mittels unterschiedlichen Volumenersatzverfahren beschäftigen, lassen die Autoren jedoch zu der Schlussfolgerung kommen, dass diejenigen Infusionslösungen am effektivsten sind, die die Plasmaviskosität erhöhen, unabhängig davon, ob diese Sauerstofftransport ermöglichen (182).

Erklärt wird dies dadurch, dass entsprechende Volumenersatzmittel durch eine Erhöhung der Viskosität einen Kollaps von kapillären Blutgefäßen und dem daraus resultierenden kompromittierten mikrovaskulären Blutfluss, welcher für multiples Organversagen nach einem hämorrhagischen Schock verantwortlich gemacht wird (38), verhindern und zu einer zügigen Erholung der Mikrozirkulation führen können (139; 229). Demnach sei ein gewisses Maß an Plasma- bzw. Blutviskosität nötig, um eine mikrovaskuläre Perfusion zu garantieren (37; 40). Dies wird als Schlüsselement in der initialen Therapiephase des Schockgeschehens angesehen (38; 229). Eine Bluttransfusion kann bei Verwendung von hochviskosen und – onkotischen Infusionslösungen laut den Autoren somit erst bei niedrigeren Hämoglobinkonzentrationen nötig werden (182; 229).

Bei Sepsis-Patienten entstehen Veränderungen in der Mikrozirkulation. Auch bei biochemischen und physiologischen Charakteristiken der Blutkomponenten werden Veränderungen beobachtet. Diese sind Bestandteil eines komplexen pathophysiologischen Prozesses.

Die mikrozirkulatorischen Störungen umfassen eine Erniedrigung des kapillären Blutflusses als eine Folge des erniedrigten Perfusionsdruckes und lokaler Konstriktion von Arterien (51; 101), Veränderungen der Viskosität (222; 223), und Störungen der Rheologie von Erythrozyten und Leukozyten (19; 235).

Die tiefgreifenden Veränderungen in der Mikrozirkulation im Sepsisgeschehen (101) mit dem Verlust der kapillären Dichte (163), ungenügender Umverteilung des Blutflusses und vergrößerter Flussheterogenität (117), Veränderungen der mikrovaskulären Reaktivität (213), endothelialer Adhäsion von Leukozyten und vaskulären Lecks (101) werden durch die verminderte Deformabilität der Erythrozyten (19; 23; 101) und Leukozyten (101; 235), erhöhter Aggregation der Erythrozyten (19; 160) und durch Störungen der Blutgerinnung (221) weiter verschlechtert.

Die zu beobachtende Reduzierung der Erythrozytendeformabilität, die mitunter auf einer Erhöhung der internen Viskosität und der Viskoelastizität der Erythrozytenmembran beruht (206), führt in Tierexperimenten bei Ratten zu einer Aggregation der Erythrozyten in spezifischen Regionen der Mikrozirkulation wie der Lunge, der Leber oder der Milz (194). Daraus resultiert eine Reduktion des regionalen Blutflusses proportional zu der Anzahl an aggregierten Erythrozyten.

Neben ihrer Bedeutung im Schock- und Sepsisgeschehen, übt die Blutviskosität auch einen Einfluss auf den Entstehungsprozess der Atherosklerose aus.

Die exakte Rolle, die sie in diesem Zusammenhang und bei den Folgekrankheiten spielt, ist noch nicht endgültig geklärt.

Über das komplexe Zusammenspiel des Blutflusses, der Scherkräfte und der Blutviskosität selbst wird Folgendes angenommen: Zum einen ermöglicht eine durch verminderte Scherraten erhöhte Blutviskosität es den atherogenen Substanzen eher durch die Endothelschranke zu dringen oder den Endothel-Metabolismus wegen gestörter protektiver Mechanismen zu beeinflussen und somit erste atherosklerotische Prozesse zu initiieren (44; 158; 171). Zum anderen schaffen hohe Scherkräfte mechanische Verletzungen, was zu Zellschäden, Zerstörung des Endothels und Verdickung der Media führt. Die Effekte der viskositätsbedingten Scherkräfte auf die Atheroskleroseentstehung wurden bereits in Kapitel 1.1.4. (Seite 6 ff.) abgehandelt.

In Tierexperimenten wurden künstlich Voraussetzungen geschaffen, die arteriellen Bifurkationen entsprechen. Hierbei konnte bewiesen werden, dass eine Atherosklerose innerhalb weniger Monate induziert werden kann (216), diese aber durch eine Reduktion der Blutviskosität vermieden werden kann (183).

Dammers und Mitarbeiter haben nachgewiesen, dass in verschiedenen Territorien des Gefäßsystems unterschiedliche, von der Viskosität abhängige Scherkräfte vorherrschen (58), wobei die Hauptlokalisation von atherosklerotisch veränderten Blutgefäßen in Regionen mit niedrigen Scherkräften liegt (82; 135).

Eine Korrelation zwischen niedrigen Scherkräften und dem Wachstum von atherosklerotischen Plaques in den Koronararterien konnte demonstriert werden (80; 239).

Scherkräfte stehen auch mit der Intima-Media-Dicke in den Karotiden im Zusammenhang (82) und die Ergebnisse der Edinburgh Artery Study haben gezeigt,

dass die Blutviskosität einen statistisch nachweisbaren Einfluss auf die Intima-Media-Dicke hat (119).

Von Becker und Mitarbeitern wurde vermutet, dass eine erhöhte Blutviskosität den Blutfluss in Bereichen des Gefäßsystems, wo bereits ein niedriger Blutfluss vorherrscht, noch weiter drosselt (20). Dies begünstigt das Voranschreiten einer KHK aufgrund von mechanischen Effekten auf das Endothel oder auf bestehende atherosklerotische Plaques.

Mehrere Studien berichten über eine erhöhte Blutviskosität bei pAVK (130). Diese konnte auch bei Hypertonikern aufgezeigt werden (75; 120). Die Erhöhung des Blutdrucks ist eine Reaktion auf den durch die höhere Blutviskosität erhöhten peripheren Widerstand (128).

Im Rahmen einer koronaren Herzerkrankung (61; 110), auch mit stabiler Angina pectoris-Symptomatik (166) und beim akuten Myokardinfarkt (41; 162) konnten ebenfalls erhöhte Blutviskositätswerte beobachtet werden.

Des Weiteren konnten hämorheologische Verschlechterungen bei Patienten mit chronischen cerebrovaskulären Erkrankungen identifiziert (207), sowie der schon von Virchow erkannte Einfluss der Viskosität bei der Entstehung von Thrombosen beobachtet werden (47).

## **1.6. Fragestellung**

Ziel der vorliegenden Arbeit ist es, die spezielle Rolle der Scherraten-abhängigen Vollblutviskosität in der Initialphase des akuten Koronarsyndroms, einer näheren Betrachtung zu unterziehen.

Hierzu wurden im Rahmen von Notarzteinsätzen präklinische Blutabnahmen bei Notfallpatienten in der Akutphase der Erkrankung durchgeführt.

Folgende Fragestellungen wurden in dieser Arbeit untersucht:

- 1.) Weisen Patienten mit einem akuten Koronarsyndrom ein verändertes Viskositätsprofil auf?
- 2.) Korreliert die Viskosität des Vollbluts bei dieser Patientengruppe mit anderen Risikofaktoren?

- 3.) Kann mithilfe des Viskositätsprofils eine Patientengruppe mit erhöhtem Risiko für ein akutes Koronarsyndrom definiert werden?

## **2. METHODIK**

### **2.1. Studiendesign**

In einer prospektiven präklinischen Observationsstudie untersuchten wir die Rolle der Vollblutviskosität in der Initialphase des akuten Koronarsyndroms.

Nach Genehmigung durch die Ethikkommission der Ludwig-Maximilians Universität München wurden 113 Patienten, die sich im Zeitraum vom 23.07.2004 bis 07.09.2005 einer Notfallbehandlung durch den Notarzt unterziehen mussten, in die Studie eingeschlossen.

Die Notarztstandorte der Berufsfeuerwehr München am Campus Innenstadt und Campus Großhadern des Klinikums der Universität München, sowie der Notarztstandort des Bayerischen Roten Kreuzes in Wasserburg a. Inn wurden für die Rekrutierung der Studienpatienten genutzt.

#### **2.1.1. Das Patientenkollektiv und Ausschlusskriterien**

Prinzipiell wurden Patienten nur dann in die Studie eingeschlossen, wenn kein gesundheitlicher Schaden des Patienten durch eine Blutabnahme zu erwarten war und der Ablauf des Notarzteinsatzes durch diese zusätzliche Maßnahme nicht behindert wurde.

Ansprechbaren und vom Bewusstseinszustand orientierten Patienten wurde bereits vor Einschluss in die Studie kurz der Hintergrund der wissenschaftlichen Forschung skizziert.

Bei vigilanzgeminderten oder nicht zustimmungsfähigen Patienten, wurde gemäß der Vorgabe der Ethikkommission von einer unter Vorbehalt erteilten Zustimmung zur Teilnahme an der Studie ausgegangen und die Aufklärung zu einem späteren Zeitpunkt nachgeholt.

Blutproben und Daten von Patienten, die hierbei die Teilnahme an der Studie verweigerten, wurden vernichtet.

Notfallpatienten, die jünger als 18 Jahre waren, und schwangere Frauen wurden nicht in die Studie eingeschlossen.

### **2.1.2. Datenerhebung im Rahmen des Notarzteinsatzes**

Neben den logistischen Daten des Notarzteinsatzes und des zeitlichen Verlaufs der Patientenversorgung, Blutabnahme und Weiterverarbeitung der Blutproben, wurden demographische Daten der Patienten, hämodynamische Parameter sowie eine Eigen- und gegebenenfalls eine Fremdanamnese erhoben. Hierbei wurde insbesondere auf atherosklerotische und kardiovaskuläre Vorerkrankungen, sowie Vormedikationen der Patienten fokussiert. Die Dokumentation erfolgte auf dem Protokoll in Anlage 1.

Bei kardialen Notfallpatienten mit dem Verdacht auf ein akutes Koronarsyndrom wurde zur Diagnostik ein 12-Kanal-EKG angefertigt.

### **2.1.3. Klassifizierung der Patienten**

Das Gesamtkollektiv der im Notarztdienst rekrutierten Patienten wurde in eine Zielgruppe und ein Vergleichskollektiv kategorisiert.

Patienten mit einem akuten Koronarsyndrom wurden der Zielgruppe zugeordnet.

Ein akutes Koronarsyndrom wurde gemäß der Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie definiert. Es beinhaltet die drei Entitäten instabile Angina pectoris, NSTEMI und STEMI (92; 94).

Wie bereits in 1.2.1. ausgeführt, muss zur definitiven Diagnosestellung zum einen ein 12-Kanal-EKG zur Identifikation einer ST-Segment Hebung angefertigt werden. Zum anderen wird die Analyse der Myokardmarker Troponin I oder T im klinischen Labor benötigt.

In das Vergleichskollektiv wurden alle Notfallpatienten eingeschlossen, bei denen kein akutes Koronarsyndrom diagnostiziert wurde.

Patienten, deren akute Krankheitsbilder mit erheblichen rheologischen Störungen und Veränderungen der Blutviskosität einhergehen, erfüllten nicht die Kriterien eines Kontrollpatienten (siehe Tabelle 5).

#### **2.1.4. Blutabnahme und Bestimmung von biochemischen Laborparametern**

Bei stabilen Kreislaufverhältnissen und ausreichendem Venenstatus der Patienten erfolgte eine Blutabnahme (ca. 30 ml) über eine großlumige Venenverweilkanüle (18 Gauge) aus einer Vene des Unterarms oder des Handrückens.

Bei instabilen Kreislaufverhältnissen des Patienten besaß die Stabilisierung des Kreislaufs Priorität, sodass meist zu einem späteren Zeitpunkt über eine zweite inserierte Venenverweilkanüle Blut entnommen wurde. Um den Ablauf des Notarzteinsatzes nicht zu verzögern wurde bei gelegten Venenverweilkathetern einer kleineren Größe, bei denen eine Blutabnahme nur sehr zeitintensiv vonstatten gehen konnte, ähnlich verfahren.

##### **2.1.4.1. Blutbild, Hämatokrit und Myokardmarker**

Messungen des Hämatokrits, Hämoglobins sowie der Konzentration von Erythrozyten, Leukozyten und Thrombozyten erfolgten aus Ethylendiamintetraacetat (EDTA) antikoaguliertem Blut nach Standardmethoden in den klinischen Labors der Zielkliniken (siehe Tabelle 2).

Die zur Diagnostik eines akuten Koronarsyndroms relevanten Myokardmarker Troponin I und die Massenkonzentration des Creatinkinase-Isoenzym MB wurden aus dem gewonnenen Serum anhand folgender, in Tabelle 2 dargestellten, Tests bestimmt:

<u>Parameter</u>	<u>Messmethode</u>
Leukozyten	Impedanzmethode
Erythrozyten	Impedanzmethode
Hämoglobin	Kaliumcyanidmethode
Hämatokrit	Berechnung
Thrombozyten	Impedanzmethode
Troponin I	Immunoassay und direkte Chemilumineszenz
CK-MB	Enzymatischer Immuninhibitionstest

**Tabelle 2: Verwendete Testverfahren zur Bestimmung eines kleinen Blutbildes und zur Diagnostik eines akuten Koronarsyndroms. CK-MB: Creatinkinase-Isoenzym MB**

#### **2.1.4.2. Die weitere Verarbeitung des Serums und des Citrat-antikoagulierten Plasmas**

Zur späteren Analyse von Parametern, die möglicherweise Einfluss auf rheologische Eigenschaften des Vollblutes haben, wurden Serum und Citrat-antikoaguliertes Plasma nach 10-minütigem Zentrifugieren bei 2000 g tiefgefroren (-70 Grad Celsius). Die Analyse der Proben erfolgte nach Standardmethoden durch das klinische Labor des Klinikums Großhadern (siehe Tabelle 3).

<u>Parameter</u>	<u>Messmethode</u>
Gesamt-Cholesterin	Enzymatisch-photometrischer Test
LDL-Cholesterin	Immunitationsmethode
HDL-Cholesterin	Immunoassay
VLDL-Cholesterin	Immunoassay
Triglyceride	Enzymatisch-photometrischer Test
Fibrinogen	Bestimmung nach Clauss
Gesamteiweiß	Biuret-Methode
Kreatinin	Kinetischer Farbttest

**Tabelle 3: Verwendete Testverfahren zur Bestimmung von biochemischen Variablen mit möglichem Einfluss auf die Blutviskosität; LDL: low density lipoproteine; HDL: high density lipoproteine; VLDL: very low density lipoproteine**

#### **2.1.5. Bestimmung der Vollblutviskosität**

Das im Rahmen des Notarzteinsatzes vom Patienten gewonnene Blut zur Viskositätsmessung wurde mit EDTA antikoaguliert, bei Raumtemperatur gelagert (68) und schnellstmöglich einer Analyse durch das Kapillarviskosimeter (Rheolog<sup>®</sup>) zugeführt. Dabei wurde eine Sedimentation von Erythrozyten vermieden.

Innerhalb von 4 Stunden wurde dann die Bestimmung der Vollblutviskosität durchgeführt, nachdem das EDTA-antikoagulierte Blut nach 10-minütigem Erwärmen auf 37°C in einem Wasserbad durch Schwenken und Rotieren homogenisiert worden war (225).

## 2.2. Prinzip der Funktionsweise des Rheolog<sup>®</sup>

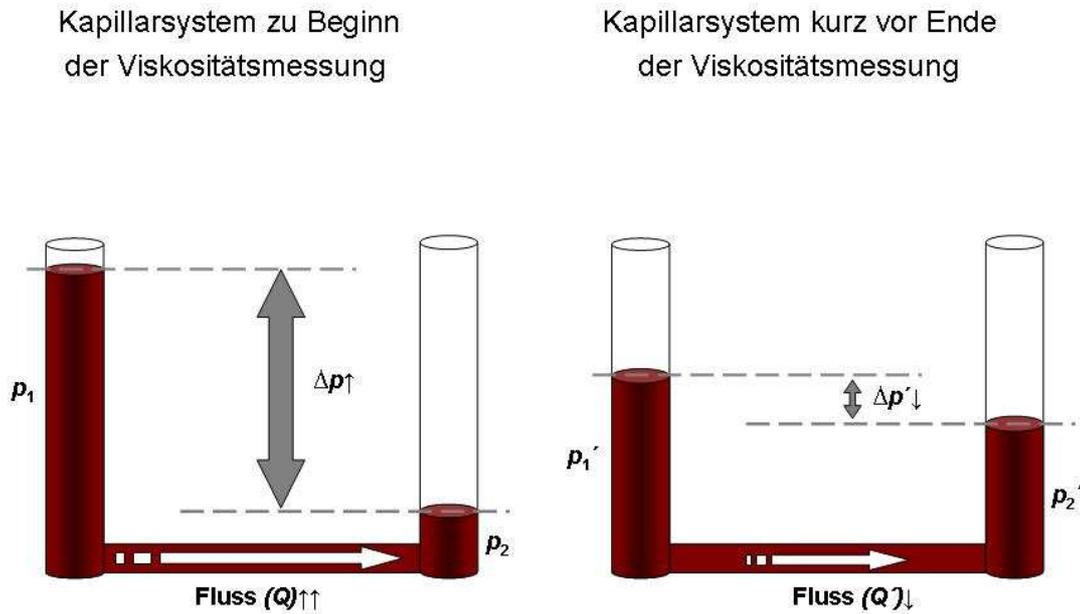
Die Blutviskosität wurde mit einem neuartigen Kapillarviskosimeter (Rheolog<sup>®</sup>; Rheologics Inc.; Exton, PA, USA) bestimmt, das im Gegensatz zu einem Rotationsviskosimeter ein Viskositätsprofil über einen breiten Scherratenbereich erfassen kann (9). Das Messprinzip eines Kapillarviskosimeters ermöglicht eine Erfassung der Blutviskosität über ein Spektrum von Scherraten ( $1000 \text{ s}^{-1}$  bis  $1 \text{ s}^{-1}$ ) (225).

Die Messkapillare und das zu untersuchende Vollblut werden im Gerät auf eine Temperatur von  $37^\circ\text{C}$  erwärmt, um den Einfluss von Temperaturänderungen auf das Messergebnis auszuschließen (177). Zur Viskositätsmessung wird etwa 3 ml Blut in das linke Steigrohr des U-förmigen Kapillarsystems im Inneren des Viskosimeters eingespritzt (siehe Abbildung 3).

Der aufgebaute hydrostatische Druckgradient zwischen den beiden senkrechten Steigrohren ( $\Delta p = p_1 - p_2$ ) bewirkt einen Blutfluss ( $Q$ ) durch den waagrechten Abschnitt des Kapillarsystems. Diese Kapillare ist hinsichtlich Durchmesser und Länge geeicht. Optoelektrische Sensoren messen die Veränderung der Höhe der Blutsäule in den beiden Steigrohren im zeitlichen Verlauf.

Die Druckdifferenz zwischen der linken und der rechten Blutsäule verringert sich während der Messung zunehmend ( $\Delta p' < \Delta p$ ). Daraus resultiert eine Abschwächung der auf den Blutfluss wirkenden Kräfte und die Blutflussrate durch den waagrechten Abschnitt nimmt ab ( $Q < Q'$ ), bis sich das Niveau der Blutsäulen nahezu ausgeglichen hat.

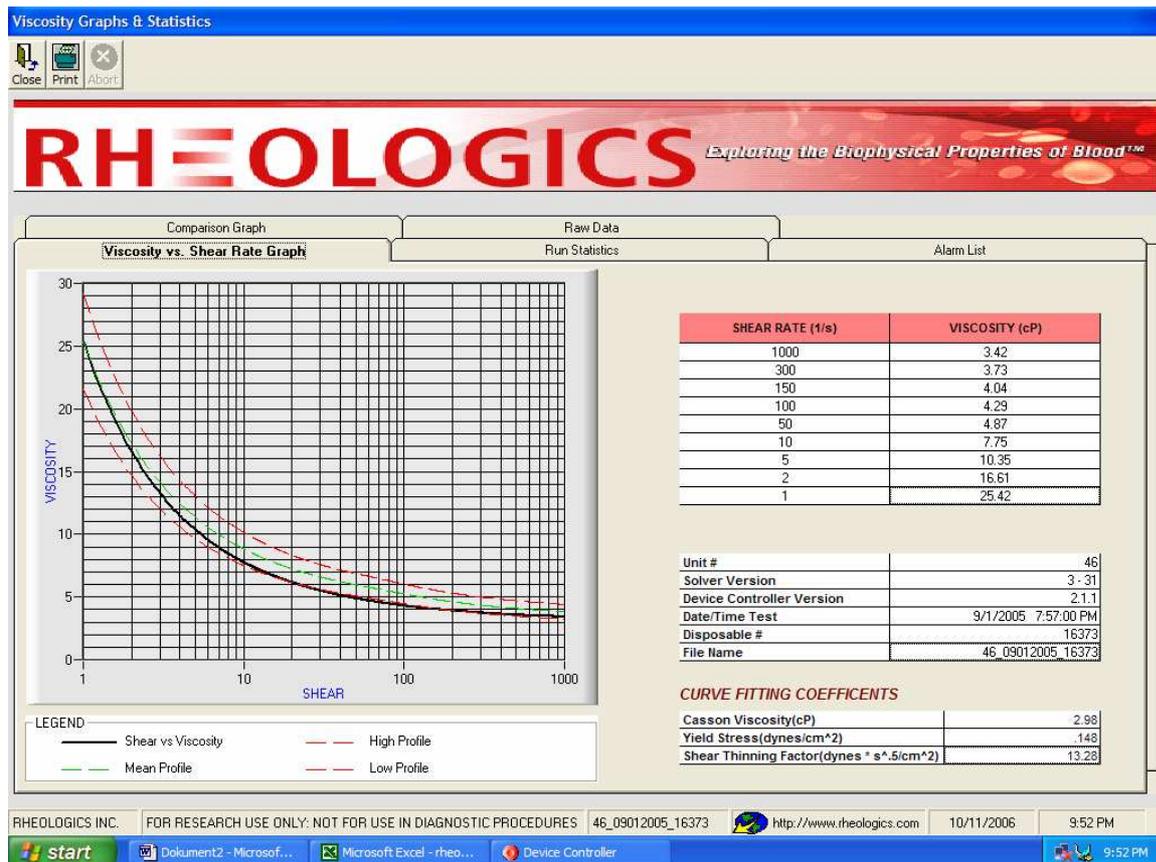
## Physikalisches Messprinzip des Kapillarviskosimeters



**Abbildung 4: Schematische Darstellung des Blutflusses innerhalb des Kapillarsystems des Viskosimeters (Erklärung siehe Text).**

Mithilfe mathematischer Algorithmen wird die Blutviskosität zu den jeweiligen durch den Blutfluss induzierten Scherraten berechnet und somit ein Scherraten-abhängiges Viskositätsprofil erstellt (siehe Abbildung 5) (225).

In der vorliegenden Studie wurden die Viskositätswerte zu den Scherraten 1000, 300, 150, 100, 50, 10, 5, 2 und  $1 \text{ s}^{-1}$  ermittelt und verwendet.



**Abbildung 5: Ergebnisbeispiel einer rheologischen Messung.** In der linken Hälfte des Bildes werden die Viskositätswerte in Abhängigkeit von den Scherraten, also das gesamte Viskositätsprofil, grafisch dargestellt. Der Tabelle auf der rechten Seite kann man die jeweiligen Viskositätswerte zu den Scherraten 1000, 300, 150, 100, 50, 10, 5, 2 und 1 s<sup>-1</sup> entnehmen.

### 2.3. Statistische Analyse

Die allgemeinen Patientendaten sind als Mittelwert ± Standardabweichung (SD) bzw. als Median und Interquartilbereich berechnet.

Die Normalverteilung wurde mit dem „Kolmogorov-Smirnov-Test“ überprüft.

Bei vorliegender Normalverteilung wurde der Vergleich der Mittelwerte mit Hilfe des Student`s „t“-test und bei nicht vorliegender Normalverteilung mit dem Mann-Whitney-U-Test vorgenommen.

Beim Vergleich von qualitativen mit quantitativen Parametern wurde der Chi<sup>2</sup> Test gewählt.

Korrelationsanalysen wurden mittels der Pearson-Korrelation vollzogen.

Logistische univariante und multivariante Regressionsanalysen wurden ebenfalls durchgeführt.

Statistische Signifikanz wurde in allen Fällen bei einem Signifikanzniveau von  $p < 0,05$  angenommen.

Alle statistischen Analysen wurden mit dem Software-Programm SPSS (Statistical Package for the Social Sciences, Version 11.0, SPSS Incorporation, Chicago/Illinois, USA) auf einem IBM-kompatiblen Computer durchgeführt.

### **3. ERGEBNISSE**

#### **3.1. Einsatzstatistiken der jeweiligen Notarztstandorte**

##### **3.1.1. Gesamtanzahl der begleiteten Notarzteinsätze**

Während des gesamten Studienzeitraums vom 23.07.2004 bis 07.09.2005 wurden in München an den Notarztstandorten des Campus Großhadern und Campus Innenstadt 250 Notarzteinsätze an 77 einzelnen Tagen und in Wasserburg a. Inn 140 Einsätze an 44 Tagen begleitet.

Die Verteilung der Einsätze auf die beiden Standorte innerhalb Münchens und des Notarztstandortes Wasserburg a. Inn zeigt Tabelle 4.

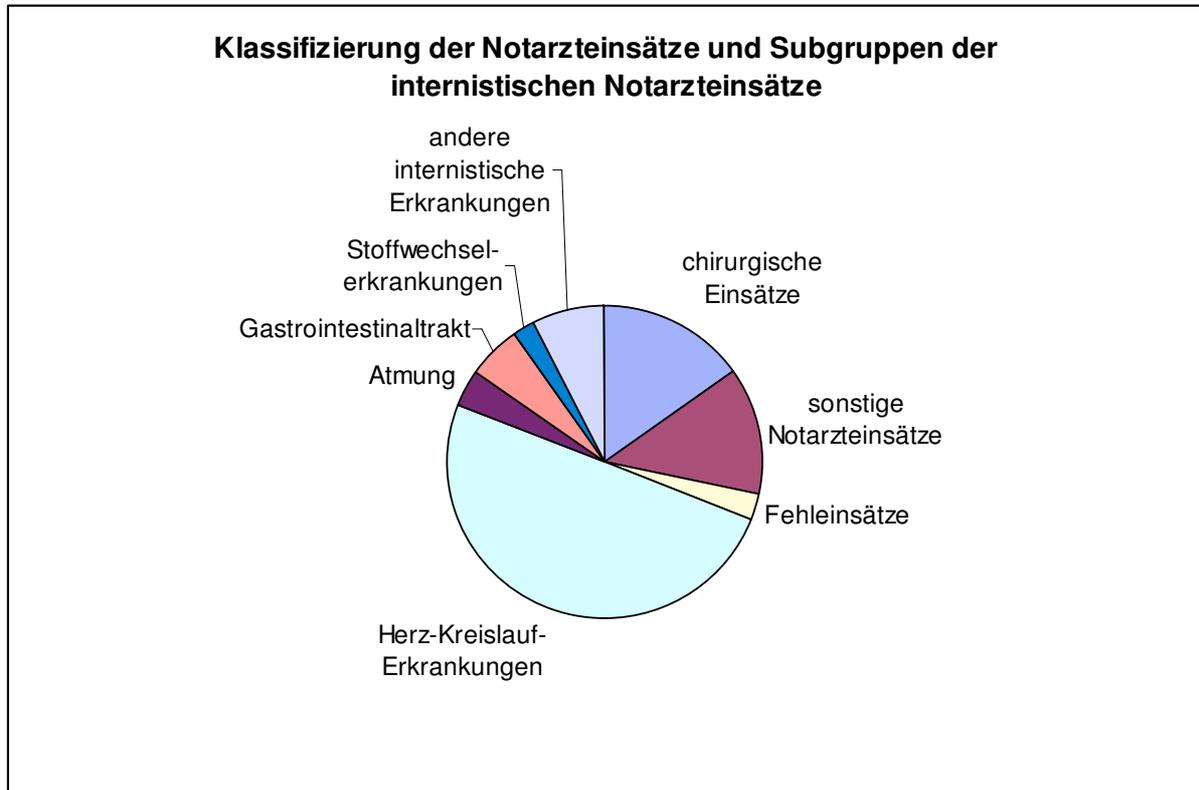
<b><u>Notarztstandort</u></b>	<b><u>Mitfahrtage (etwa 12h/d)</u></b>	<b><u>Anzahl der Notarzteinsätze</u></b>	<b><u>Tagesschnitt der Notarzteinsätze</u></b>
M.-Großhadern	71	218	3,07
M.-Innenstadt	6	32	5,33
Wasserburg a. Inn	44	140	3,18

**Tabelle 4: Begleitete Notarzteinsätze an den einzelnen Studienorten mit der Angabe der Anzahl von Mitfahrtagen und dem Tagesschnitt der Notarzteinsätze. M: München**

Das für die Studie rekrutierte Patientenkollektiv ( $n=113$ ) stammt demnach aus einer Gesamtheit von 390 Notarzteinsätzen an den drei Standorten.

### 3.1.2. Einsatzklassifizierung

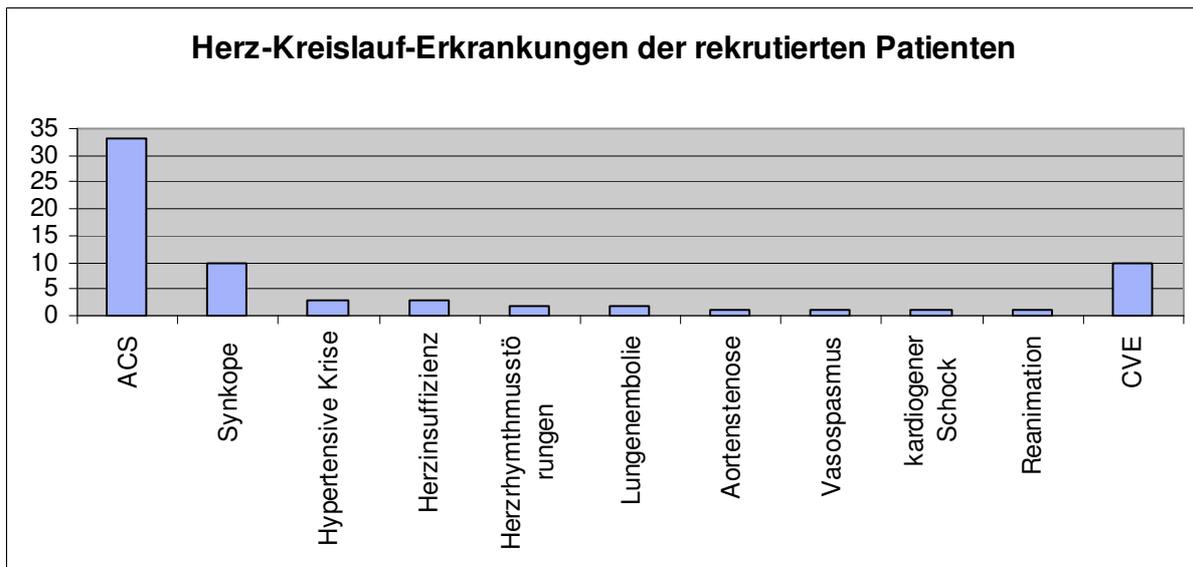
Die folgenden beiden Abbildungen zeigen die Klassifizierung der Notarzteinsätze und die einzelnen Anteile der internistischen Krankheitsbilder sowie die Subgruppen der Herz-Kreislauf-Erkrankungen der rekrutierten Patienten.



**Abbildung 6: Klassifizierung der im Rahmen der Studie begleiteten Notarzteinsätze und die Subgruppen der internistischen Notarzteinsätze (n=390).**

Abbildung 6 veranschaulicht deutlich, dass internistische Notfallbilder mit knapp 61% das Gros der Notarzteinsätze im Rahmen der Studie stellten.

Herz-Kreislauf Erkrankungen waren die häufigsten internistischen Krankheitsbilder, die zu einer Alarmierung des Notarztes führten.



**Abbildung 7: Darstellung der Subgruppen von Herz-Kreislauf-Erkrankungen der rekrutierten Patienten (n=67); ACS: akutes Koronarsyndrom; CVE: zerebrovaskuläre Erkrankungen**

Die häufigste Herz-Kreislauf-Erkrankung der für unsere Studie rekrutierten Patienten stellte das akute Koronarsyndrom mit 33 Diagnosestellungen durch die Zielklinik dar, während bei jeweils 10 Patienten eine akute cerebrovaskuläre Erkrankung oder eine Synkope diagnostiziert wurden.

Die Gesamtheit von 113 rekrutierten Notfallpatienten mit verschiedensten Krankheitsbildern ergab somit ein heterogenes Patientenkollektiv.

### **3.2. Vergleich der Patienten mit akutem Koronarsyndrom mit Kontroll-Notfallpatienten**

#### **3.2.1. Demographische Daten, kardiovaskuläre Risikofaktoren und kardiovaskuläre Ereignisse**

Neben den demographischen Daten, den kardiovaskulären Risikofaktoren und den kardiovaskulären Ereignissen des gesamten Patientenkollektives (n=113), der Patienten mit einem akuten Koronarsyndrom (n=33) und des Vergleichskollektivs (n=60), sind auch die Ergebnisse des Vergleiches der Patientengruppe mit einem akuten Koronarsyndrom mit dem Kontrollkollektiv in Tabelle 6 dargestellt und der entsprechende p-Wert angegeben.

20 Patienten erfüllten nicht die Kriterien der Kontrollpatienten, da deren akute Krankheitsbilder mit erheblichen rheologischen Störungen und Veränderungen der Blutviskosität einhergehen (siehe Tabelle 5).

Diese Patienten wurden demnach nicht ins Kontrollkollektiv integriert und von der Datenanalyse innerhalb der Kontrollgruppe ausgeschlossen.

<u>Kardiovaskuläre Krankheitsbilder</u>	<u>Patientenanzahl</u>
TIA	3
Apoplexie	8
Lungenembolie	2
Aortenstenose Grad IV	1
Z.n. Reanimation (je 1 Patient mit dilatativer Kardiomyopathie und kardiogenem Schock)	2
<u>Sonstige</u>	
Ösophagitis mit unspezifischer EKG-Veränderung	1
Antrumgastritis, V.a. TIA mit Troponin-Veränderung	1
Urosepsis	1
Lupus erythematodes	1

**Tabelle 5: Diagnosen der 20 Patienten, deren akute Krankheitsbilder mit Störungen der Rheologie einhergehen und somit nicht in das Kontrollkollektiv aufgenommen wurden.** TIA: Transitorisch ischämische Attacke; EKG: Elektrokardiogramm

	<u>Gesamt-</u> <u>kollektiv</u> n=113	<u>ACS-</u> <u>Gruppe</u> n=33	<u>Kontroll-</u> <u>Gruppe</u> n=60	<u>p-Wert</u>
<u>Geschlecht</u> (♀)	41% (46)	36% (12)	38% (23)	p=0,927
<u>Alter</u> (Jahre)	67,2 ± 16,8	70,7 ± 13,7	62,7 ± 19,1	<b>p=0,036</b>
<u>BMI</u> (kg/m <sup>2</sup> )	25,9 ± 3,9	26,6 ± 4,1	25,5 ± 3,7	p=0,293

**Tabelle 6: Demographische Daten der einzelnen Patientengruppen.** Angabe des Mittelwerts ± Standardabweichung des Alters und des Body Mass Index. Zur Überprüfung der statistischen Signifikanz der Daten wurde ein t-Test durchgeführt. Als Ergebnis ist der jeweilige p-Wert angegeben. ACS: akutes Koronarsyndrom; BMI: Body Mass Index

Während sich die ACS- und die Kontrollgruppe hinsichtlich der Geschlechtsverteilung und des BMI nicht unterschieden, lag das Alter der Kontrollpatienten im Mittel um 8

Jahre niedriger. Dies ist auf das heterogene Patientenkollektiv und auf einen höheren Anteil von jungen Traumapatienten zurückzuführen.

Eine Aufstellung der kardiovaskulären Risikofaktoren und der kardiovaskulären Anamneseparameter der einzelnen Patientengruppen gibt Tabelle 7 wieder.

	<b><u>Gesamt-</u> <u>kollektiv</u></b> n=113	<b><u>ACS-</u> <u>Gruppe</u></b> n=33	<b><u>Kontroll-</u> <u>gruppe</u></b> n=60	<b><u>p-Wert</u></b>
<b><u>CVRF</u></b>				
<u>art. Hypertonus</u>	58% (65)	79% (26)	40% (24)	<b>p&lt;0,001</b>
<u>Diabetes mellitus</u>	21% (24)	24% ( 8)	15% (10)	p=0,379
<u>Nikotinabusus gesamt</u>	42% (48)	64% (21)	35% (21)	<b>p=0,015</b>
<u>Nikotinabusus aktuell</u>	21% (24)	36% (12)	20% (12)	<b>p=0,046</b>
<u>ehemals</u>	21% (24)	27% ( 9)	15% ( 9)	p=0,246
<u>Hyperlipidämie</u>	39% (44)	64% (21)	28% (17)	<b>p=0,004</b>
<u>Familiäre Disposition</u>	29% (33)	39% (13)	28% (16)	p=0,323
<b><u>KHK</u></b>	27% (30)	46% (15)	18% (11)	<b>p=0,017</b>
<u>MI</u>	12% (13)	24% ( 8)	5% ( 3)	<b>p=0,019</b>
<u>PTCA</u>	15% (17)	36% (12)	2% ( 1)	<b>p&lt;0,001</b>
<u>CABG</u>	5% ( 6)	9% ( 3)	5% ( 3)	p=0,572
<b><u>CVE</u></b>	17% (19)	12% ( 4)	13% ( 8)	p=0,743

**Tabelle 7: Prävalenz der kardiovaskulären Risikofaktoren und der kardiovaskulären Anamneseparameter der einzelnen Patientengruppen.** Die statistische Signifikanz wurde mittels eines Chi<sup>2</sup>-Tests ermittelt, der jeweilige p-Wert ist angegeben. ACS: akutes Koronarsyndrom; CVRF: kardiovaskuläre Risikofaktoren; KHK: koronare Herzerkrankung; MI: Myokardinfarkt; PTCA: perkutane transluminale Koronarangioplastie; CABG: coronary artery bypass graft; CVE: zerebrovaskuläre Erkrankungen

Bei Patienten mit einem akuten Koronarsyndrom konnten die Risikofaktoren arterieller Hypertonus und Hyperlipidämie doppelt so häufig anamnestiziert werden wie bei der Kontrollgruppe. Auch eine koronare Herzerkrankung lag bei ACS-Patienten mehr als doppelt so häufig vor. Um ein Vielfaches erhöht war die Rate von in der Vergangenheit erlittenen Myokardinfarkten und durchgeführter PTCA bei den ACS-Patienten.

### 3.2.2. Vitalparameter zum Zeitpunkt der Blutabnahme

Im Rahmen des Notarzteinsatzes wurden zum Zeitpunkt der Blutabnahme die Vitalparameter Herzfrequenz, systolischer Blutdruck und Sauerstoffsättigung wie auch der Blutzuckerwert erhoben und die Ergebnisse in Tabelle 8 dargestellt.

	<b><u>Gesamt-</u> <u>kollektiv</u> n=113</b>	<b><u>ACS-</u> <u>Gruppe</u> n=33</b>	<b><u>Kontroll-</u> <u>Gruppe</u> n=60</b>	<b><u>p-Wert</u></b>
<u>Herzfrequenz</u> (/min)	85 ± 23	86 ± 23	86 ± 21	p=0,846
<u>syst. RR</u> (mm/Hg)	142 ± 35	148 ± 40	134 ± 30	p=0,079
<u>SpO<sub>2</sub></u> (%)	96 ± 4	97 ± 2	96 ± 4	p=0,151
<u>Blutzucker</u> (mg/dl)	121 ± 36	128 ± 44	113 ± 29	p=0,084

**Tabelle 8: Vergleich der Vitalparameter und des Blutzuckerwerts der einzelnen Patientengruppen.** Angabe des Mittelwerts ± Standardabweichung der jeweiligen Parameter sowie die Angabe des p-Werts als Resultat des Vergleichs der Patienten mit einem akuten Koronarsyndroms mit den Kontrollpatienten. ACS: akutes Koronarsyndrom; syst. RR: systolischer Blutdruck nach Riva-Rocci; SpO<sub>2</sub>: Sauerstoffsättigung

Beim Vergleich der Vitalparameter der ACS-Patienten mit dem Kontrollkollektiv konnten keine statistisch signifikanten Unterschiede festgestellt werden, wenngleich die mittleren Werte für den Blutdruck der Patienten mit einem akuten Koronarsyndrom höher lagen als bei den Vergleichspatienten. Diese Beobachtung resultiert aus der höheren Prävalenz an bekannten Hypertonikern unter den ACS-Patienten.

In die Kontrollgruppe wurden mehrere Notfallpatienten mit einer akuten Hypoglykämie eingeschlossen. So kann erklärt werden, dass der Blutzucker-Mittelwert der Kontrollgruppe im Vergleich zum ACS-Kollektiv um mehr als 10% niedrigere Werte annimmt.

### 3.2.3. Laborchemische Daten

Hinsichtlich hämatologischer und biochemischer Laborparameter fanden sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Patientengruppen (siehe Tabelle 9).

	<b><u>Gesamt-</u> <u>kollektiv</u></b> n=113	<b><u>ACS-</u> <u>Gruppe</u></b> n=33	<b><u>Kontroll-</u> <u>Gruppe</u></b> n=60	<b><u>p-Wert</u></b>
<u>Leukozyten</u> (G/l)	9,1 ± 3,3	9,3 ± 3,7	9,2 ± 3,0	p=0,828
<u>Erythrozyten</u> (T/l)	4,6 ± 0,6	4,5 ± 0,6	4,6 ± 0,5	p=0,422
<u>Hämoglobin</u> (g/dl)	13,9 ± 1,9	13,9 ± 2,1	14,0 ± 1,7	p=0,754
<u>Hämatokrit</u> (%)	41,5 ± 5,6	41,3 ± 5,5	41,9 ± 5,2	p=0,634
<u>Thrombozyten</u> (G/l)	239 ± 81	230 ± 74	237 ± 69	p=0,656
<u>Gesamt-Cholesterin</u> (mg/dl)	214 ± 53	207 ± 48	209 ± 52	p=0,834
<u>LDL-Cholesterin</u> (mg/dl)	138 ± 43	137 ± 42	134 ± 41	p=0,785
<u>HDL-Cholesterin</u> (mg/dl)	52 ± 16	51 ± 15	52 ± 17	p=0,724
<u>VLDL-Cholesterin</u> (mg/dl)	23 ± 20	20 ± 11	24 ± 23	p=0,309
<u>Triglyceride</u> (mg/dl)	166 ± 126	152 ± 70	171 ± 52	p=0,414
<u>Fibrinogen</u> (mg/dl)	385 ± 132	410 ± 107	375 ± 147	p=0,195
<u>Gesamteiweiß</u> (g/dl)	7,2 ± 0,6	7,2 ± 0,5	7,2 ± 0,7	p=0,559
<u>Kreatinin</u> (mg/dl)	1,2 ± 0,4	1,2 ± 0,3	1,2 ± 0,5	p=0,762
<u>Troponin I</u> (ng/dl)	0,10 (0,10-0,10)	0,10 (0,04-0,14)	0,04 (0,02-0,10)	p=0,141

**Tabelle Nr. 9: Vergleich der Laborparameter der jeweiligen Patientengruppen.** Angabe des Mittelwerts ± Standardabweichung der einzelnen Parameter bzw. des Medians und des Interquartilbereichs von Troponin I. Vergleich der Patienten mit einem akuten Koronarsyndrom mit den Kontrollpatienten mittels t-test bzw. Mann-Whitney-U-Test bei Troponin I und Angabe des Signifikanzniveaus p. ACS: akutes Koronarsyndrom; LDL: low density lipoproteine; HDL: high density lipoproteine; VLDL: very low density lipoproteine

### 3.2.4. Viskositätsprofile

Das Viskositätsprofil der einzelnen Patientengruppen mit den ermittelten Viskositätswerten zu den Scherraten 1000, 300, 150, 100, 50, 10, 5, 2 und 1 s<sup>-1</sup> ist in Tabelle 10 zusammengefasst:

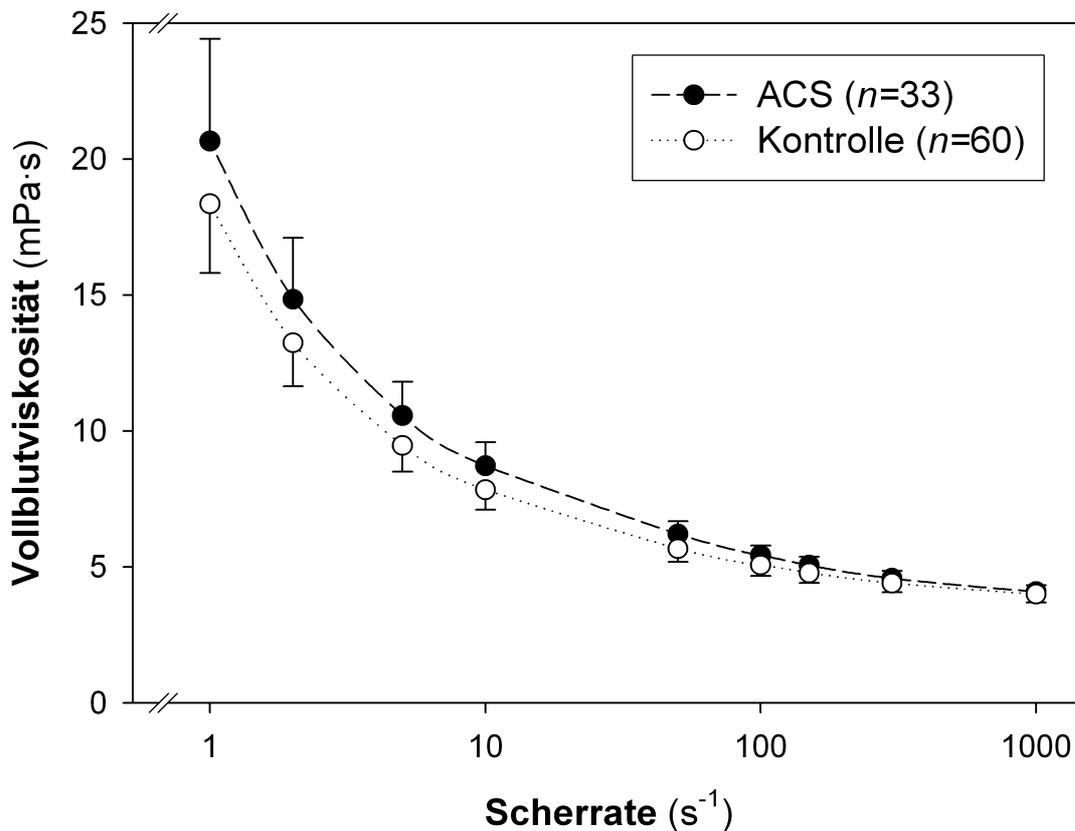
	<b><u>Gesamtkollektiv</u></b> n=113	<b><u>ACS-Gruppe</u></b> n=33	<b><u>Kontrollgruppe</u></b> n=60	<b><u>p-Wert</u></b>
<u><math>\eta_{1000s^{-1}}</math></u>	3,98 ± 1,00	4,08 ± 0,68	4,02 ± 1,20	p=0,782

$\eta_{300s}^{-1}$	4,41 ± 1,09	4,58 ± 0,76	4,43 ± 1,29	p=0,562
$\eta_{150s}^{-1}$	4,81 ± 1,22	5,05 ± 0,91	4,82 ± 1,41	p=0,389
$\eta_{100s}^{-1}$	5,12 ± 1,34	5,42 ± 1,05	5,11 ± 1,52	p=0,298
$\eta_{50s}^{-1}$	5,79 ± 1,62	6,21 ± 1,34	5,73 ± 1,80	p=0,190
$\eta_{10s}^{-1}$	8,08 ± 2,62	8,72 ± 2,44	7,94 ± 2,81	p=0,184
$\eta_{5s}^{-1}$	9,78 ± 3,52	10,56 ± 3,51	9,59 ± 3,69	p=0,217
$\eta_{2s}^{-1}$	13,71 ± 5,99	14,84 ± 6,36	13,40 ± 6,09	p=0,284
$\eta_{1s}^{-1}$	19,03 ± 9,70	20,66 ± 10,62	18,56 ± 9,73	p=0,337

**Tabelle 10: Viskositätswerte der einzelnen Patientengruppen;** Einheit der Viskositätswerte: mPa.s. Angabe der Mittelwerte ± Standardabweichung. Vergleich der Patienten mit einem akuten Koronarsyndrom mit den Kontrollpatienten mittels t-test und Angabe des Signifikanzniveaus p. ACS: akutes Koronarsyndrom

Die mittleren Viskositätswerte der ACS-Patienten waren zwar bei allen untersuchten Scherraten höher als bei den Kontrollpatienten, jedoch wurde kein statistisch signifikanter Unterschied beobachtet.

Zur besseren Illustration ist die Vollblutviskosität der Patientengruppe mit einem akuten Koronarsyndrom (n=33) im Vergleich mit ihrer Kontrollgruppe (n=60) grafisch dargestellt (Abbildung 8). Abgebildet sind die jeweiligen Mittelwerte.



**Abbildung 8: Vergleich der Vollblutviskositätsprofile der Patienten mit einem ACS (n=33) mit den Kontrollpatienten (n=60) in Abhängigkeit von der Scherrate. ACS: akutes Koronarsyndrom**

Man kann erkennen, dass die Vollblutviskosität der Patienten mit einem akuten Koronarsyndrom in Relation zur Kontrollgruppe über ein breites Spektrum von Scherraten höher war.

Es ist bekannt, dass Männer höhere Viskositätswerte aufweisen als Frauen (62). Eine separate Analyse des geschlechterspezifischen Viskositätsprofils der einzelnen Patientengruppen ist daher in Tabelle 11 wiedergegeben.

		<b><u>Gesamt-</u> <u>kollektiv</u> n=113</b>	<b><u>p-</u> <u>Wert</u></b>	<b><u>ACS-</u> <u>Gruppe</u> n=33</b>	<b><u>p-</u> <u>Wert</u></b>	<b><u>Kontroll-</u> <u>Gruppe</u> n=60</b>	<b><u>p-</u> <u>Wert</u></b>
<b><u><math>\eta_{1000s^{-1}}</math></u></b>	♂	3,99 ± 0,85	0,870	4,07 ± 0,74	0,906	4,01 ± 0,94	0,911
	♀	3,96 ± 1,20		4,10 ± 0,58		4,04 ± 1,54	

$\eta_{300s^{-1}}$	♂	4,45 ± 0,97	0,651	4,61 ± 0,84	0,762	4,45 ± 1,07	0,924
	♀	4,35 ± 1,27		4,52 ± 0,64		4,42 ± 1,59	
$\eta_{150s^{-1}}$	♂	4,88 ± 1,13	0,487	5,14 ± 1,00	0,483	4,85 ± 1,23	0,809
	♀	4,71 ± 1,35		4,90 ± 0,75		4,76 ± 1,66	
$\eta_{100s^{-1}}$	♂	5,21 ± 1,27	0,388	5,55 ± 1,14	0,350	5,16 ± 1,38	0,740
	♀	4,99 ± 1,43		5,19 ± 0,84		5,03 ± 1,74	
$\eta_{50s^{-1}}$	♂	5,94 ± 1,58	0,240	6,42 ± 1,47	0,232	5,83 ± 1,69	0,623
	♀	5,57 ± 1,67		5,83 ± 1,02		5,59 ± 1,99	
$\eta_{10s^{-1}}$	♂	8,40 ± 2,55	0,114	9,16 ± 2,68	0,168	8,13 ± 2,56	0,528
	♀	7,61 ± 2,67		7,94 ± 1,81		7,66 ± 3,18	
$\eta_{5s^{-1}}$	♂	10,24 ± 3,45	0,089	11,19 ± 3,82	0,176	9,88 ± 3,38	0,449
	♀	9,10 ± 3,54		9,46 ± 2,66		9,14 ± 4,15	
$\eta_{2s^{-1}}$	♂	14,53 ± 6,01	0,078	15,92 ± 6,95	0,202	13,97 ± 5,77	0,378
	♀	12,51 ± 5,81		12,96 ± 4,87		12,54 ± 6,58	
$\eta_{1s^{-1}}$	♂	20,37 ± 9,93	0,077	22,39 ± 11,65	0,221	19,53 ± 9,50	0,348
	♀	17,09 ± 9,12		17,63 ± 8,08		17,10 ± 10,09	

**Tabelle 11: Geschlechtsspezifische Viskositätsprofile der einzelnen Patientengruppen;** Einheit der Viskositätswerte: mPa·s. Angabe der Mittelwerte ± Standardabweichung sowie Angabe des p-Werts nach Durchführung eines t-Test zur Überprüfung von Unterschieden zwischen den beiden Geschlechtern. ACS: akutes Koronarsyndrom

Das geschlechterspezifische Viskositätsprofil der Patienten mit einem akuten Koronarsyndrom und der Kontrollpatienten zeigte keine signifikanten Unterschiede.

### **3.3. Zusammenhang der Vollblutviskosität mit demographischen Daten, kardiovaskulären Risikofaktoren und biochemischen Variablen**

Trotz der Erfassung der Viskositätswerte über ein breites Spektrum von Scherraten von  $1000\text{ s}^{-1}$  bis  $1\text{ s}^{-1}$  durch den Rheolog<sup>®</sup>, wird in der vorliegenden Arbeit auf die Viskosität bei der Scherrate  $100\text{ s}^{-1}$  ( $\eta_{100s^{-1}}$ ) fokussiert. Diese Entscheidung basiert auf mehreren Überlegungen:

1.) Die Möglichkeit der Erfassung der Viskositätswerte über den gesamten Scherratenbereich liefert eine Fülle von interessanten Daten, es galt jedoch diese aus Gründen einer übersichtlichen Gestaltung der vorliegenden Arbeit zu differenzieren.

2.) Scherraten von um  $100 \text{ s}^{-1}$  sind repräsentativ für Werte, die in den Koronarien beobachtet werden können (16; 36).

Für die detaillierte Diskussion des Einflusses der Vollblutviskosität auf die Rolle der Initialphase eines akuten Koronarsyndroms wird demnach die bestmögliche Eignung der Viskositätswerte bei dieser Scherrate angenommen.

3.) Die der Diskussion zugrunde liegende Vergleichsliteratur wurde intensiv analysiert. Die Autoren von in den letzten Jahren veröffentlichten und vorliegenden elementaren Studien (61; 144; 157; 176) verwendeten in deren Diskussion Viskositätswerte bei oder in der Nähe von Scherraten von  $100 \text{ s}^{-1}$ .

Um die Diskussion in dieser Arbeit mit der bekannten Vergleichsliteratur optimal führen zu können, wurden demnach  $\eta_{100\text{s}^{-1}}$  gewählt.

4.) Die statistischen Analysen wurden nicht nur mit  $\eta_{100\text{s}^{-1}}$  durchgeführt, sondern auch bei den anderen Scherraten. Die repräsentativen Ergebnisse der Analysen von  $\eta_{100\text{s}^{-1}}$  können aber als „pars pro toto“ und somit  $\eta_{100\text{s}^{-1}}$  als „Vollblutviskosität“ angesehen werden.

### 3.3.1. Zusammenhang der Vollblutviskosität mit demographischen Daten

Tabelle 12 stellt Zusammenhänge der Vollblutviskosität des Gesamtkollektivs (n=113), der Patienten mit einem akuten Koronarsyndrom (n=33) und der Kontrollpatienten (n=60) mit ihrem Alter, ihrem Body Mass Index sowie mit dem Geschlecht dar.

	<u>Gesamtkollektiv</u> n=113	<u>ACS-Gruppe</u> n=33	<u>Kontrollgruppe</u> n=60
<u>Geschlecht</u> (♂/♀)	p=0,429	p=0,418	p=0,403

<b>Alter</b> (Jahre)	r=-0,002 p=0,987	r=-0,167 p=0,353	r=0,080 p=0,541
<b>BMI</b> (kg/m <sup>2</sup> )	r=0,093 p=0,336	r=-0,106 p=0,572	r=0,053 p=0,690

**Tabelle 12: Korrelation von  $\eta_{100s}^{-1}$  mit den demographischen Daten in den einzelnen Patientengruppen.** Durchgeführt mittels Pearson-Analyse. Analyse des Zusammenhangs mit dem Geschlecht mittels Chi<sup>2</sup>-Test. Angabe des Korrelationskoeffizienten r und des Signifikanzniveaus p. ACS: akutes Koronarsyndrom; BMI: Body Mass Index

Hierbei konnten keine statistisch signifikanten Zusammenhänge erkannt werden.

### 3.3.2. Zusammenhang der Vollblutviskosität mit den etablierten kardiovaskulären Risikofaktoren des Patienten

Mithilfe des Chi<sup>2</sup>-Tests wurde der Zusammenhang der Vollblutviskosität mit den etablierten kardiovaskulären Risikofaktoren arterieller Hypertonus, Diabetes mellitus, Nikotinabusus, Hyperlipidämie und familiäre Disposition überprüft.

Eine signifikante Abhängigkeit konnte nicht beobachtet werden (Tabelle 13).

	<b>Gesamtkollektiv</b> n=113	<b>ACS-Gruppe</b> n=33	<b>Kontrollgruppe</b> n=60
<b>Hypertonus</b>	p=0,451	p=0,418	p=0,434
<b>Diabetes mellitus</b>	p=0,468	p=0,418	p=0,472
<b>Nikotinabusus</b>	p=0,448	p=0,397	p=0,440
<b>Hyperlipidämie</b>	p=0,452	p=0,418	p=0,443
<b>Familiäre Disposition</b>	p=0,413	p=0,408	p=0,381

**Tabelle 13: Zusammenhang von  $\eta_{100s}^{-1}$  mit den kardiovaskulären Risikofaktoren der einzelnen Patientengruppen.** Angabe des Signifikanzniveaus p nach Durchführung des Chi<sup>2</sup>-Tests. ACS: akutes Koronarsyndrom

### 3.3.3. Korrelation der Vollblutviskosität mit biochemischen Variablen

Mithilfe von Korrelationsanalysen wurde überprüft, ob beim Gesamtkollektiv der Patienten (n=113) unserer Studie die Vollblutviskosität Zusammenhänge mit

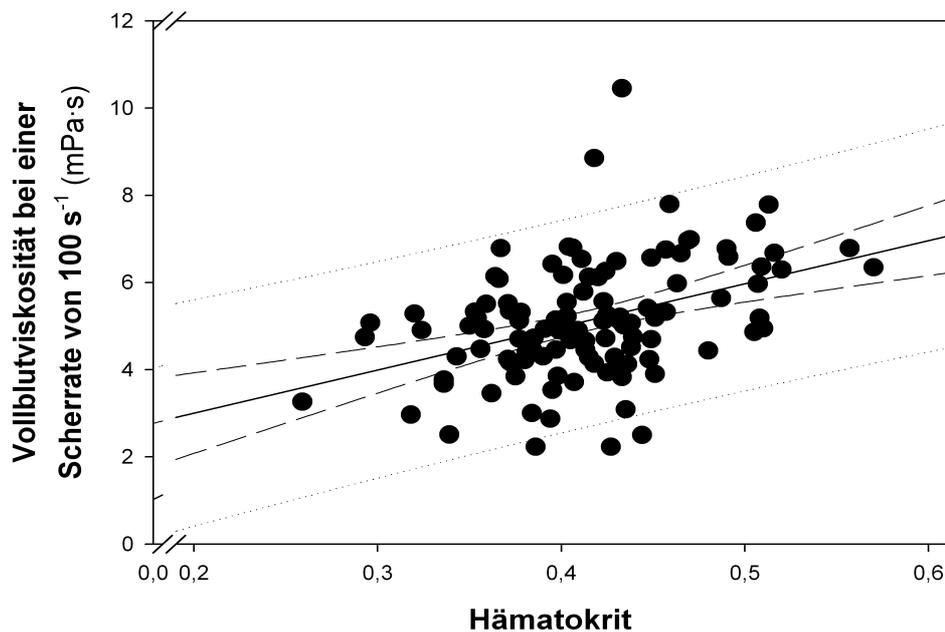
bestimmten Blutparametern, die in anderen Studien die Viskosität beeinflussten, zeigt, und in Tabelle 14 dargestellt.

<b><u>Gesamtkollektiv (n=113)</u></b>		
	<b><u>Korrelationskoeffizient</u></b>	<b><u>p-Wert</u></b>
<b><u>Hämatokrit</u></b>	<b>r=0,426</b>	<b>p&lt;0,001</b>
<b><u>Gesamtcholesterin</u></b>	r=0,153	p=0,112
<b><u>LDL-Cholesterin</u></b>	<b>r=0,192</b>	<b>p=0,045</b>
<b><u>HDL-Cholesterin</u></b>	r=0,075	p=0,438
<b><u>VLDL-Cholesterin</u></b>	r=-0,066	p=0,495
<b><u>Triglyceride</u></b>	r=-0,066	p=0,492
<b><u>Gesamteiweiß</u></b>	<b>r=0,294</b>	<b>p=0,002</b>
<b><u>Fibrinogen</u></b>	<b>r=0,273</b>	<b>p=0,004</b>
<b><u>Kreatinin</u></b>	r=-0,003	p=0,979
<b><u>Troponin I</u></b>	r=-0,105	p=0,356

**Tabelle 14: Korrelation von  $\eta_{100s}^{-1}$  mit diversen Laborparametern.** Angabe des Pearson-Korrelationskoeffizienten  $r$  und des Signifikanzniveaus  $p$ . LDL: low density lipoproteine; HDL: high density lipoproteine; VLDL: very low density lipoproteine

Im Gesamtkollektiv konnten signifikante Korrelationen der Vollblutviskosität mit dem Hämatokrit, LDL-Cholesterin, Gesamteiweiß und Fibrinogen beobachtet werden.

Die folgende grafische Darstellung zeigt den Zusammenhang zwischen der Vollblutviskosität und dem Hämatokrit des gesamten Patientenkollektivs zum Zeitpunkt der Blutabnahme (Abbildung 9).



**Abbildung 9:** Darstellung von  $\eta_{100s}^{-1}$  in Relation zum Hämatokritwert des Gesamtkollektivs (n=113) zum Zeitpunkt der Blutabnahme.

### 3.4. Multivariate Analysen des Einflusses kardiovaskulärer Risikofaktoren, demographischer Daten und biochemischer Variablen auf die Vollblutviskosität

Mehrere Regressionsanalysen wurden durchgeführt, um zu bestimmen, durch welche Faktoren die Vollblutviskosität des gesamten Patientenkollektivs (n=113) beeinflusst wurde.

In dem in Tabelle 15 dargestellten Modell wurde erst die Bedeutung der unabhängigen Variablen Geschlecht, Alter, Body Mass Index, arterieller Hypertonus, Nikotinabusus, Diabetes mellitus, Hämatokrit, LDL-Cholesterin, Gesamteiweiß und Fibrinogen zusammen untersucht.

	<u>Koeffizient</u>	<u>95%-Konfidenzintervall</u>	<u>p-Wert</u>
<u>Hämatokrit</u>	8,918	3,629 – 14,208	<b>p=0,001</b>

<b><u>Alter</u></b>	0,006	-0,013 – 0,024	p=0,563
<b><u>LDL-Cholesterin</u></b>	0,002	-0,005 – 0,008	p=0,581
<b><u>Hypertonus</u></b>	0,079	-0,502 – 0,660	p=0,788
<b><u>Nikotinabusus</u></b>	-0,057	-0,393 – 0,279	p=0,736
<b><u>Geschlecht</u></b>	0,092	-0,438 – 0,623	p=0,731
<b><u>Gesamteiweiß</u></b>	0,230	-0,245 – 0,704	p=0,339
<b><u>BMI</u></b>	0,004	-0,067 – 0,074	p=0,918
<b><u>Fibrinogen</u></b>	0,002	0,001 – 0,004	<b>p=0,014</b>
<b><u>Diabetes mellitus</u></b>	-0,284	-0,915 – 0,347	p=0,374

**Tabelle 15: Regressionsanalyse des gemeinsamen Einflusses diverser Faktoren auf  $\eta_{100s}^{-1}$  des Gesamtkollektivs.** Angabe des Regressionskoeffizienten, 95%-Konfidenzintervalls und des Signifikanzniveaus  $p$ . LDL: low density lipoproteine; BMI: Body Mass Index

Ein signifikanter Einfluss des Hämatokrits und der Plasmafibrinogenkonzentration auf die Vollblutviskosität im Gesamtkollektiv konnte identifiziert werden.

In einer weiteren Regressionsanalyse wurden schrittweise diejenigen Faktoren eliminiert, die den geringsten Einfluss auf die Vollblutviskosität des Gesamtkollektivs ausübten (Tabelle 16).

	<b><u>Koeffizient</u></b>	<b><u>95%-Konfidenzintervall</u></b>	<b><u>p-Wert</u></b>
<b><u>Hämatokrit</u></b>	10,643	6,607 – 14,681	<b>p&lt;0,001</b>
<b><u>Fibrinogen</u></b>	0,003	0,001 – 0,004	<b>p=0,002</b>

**Tabelle 16: Regressionsanalyse nach Eliminierung der Faktoren mit dem geringsten Einfluss auf  $\eta_{100s}^{-1}$  des Gesamtkollektivs.** Angabe des Regressionskoeffizienten, des 95%-Konfidenzintervalls und des Signifikanzniveaus  $p$ .

Es konnte gezeigt werden, dass der Hämatokrit und die Plasmafibrinogenkonzentration hochsignifikanten Einfluss auf die Vollblutviskosität des Gesamtkollektivs haben.

### 3.5. Multivariate Analyse des Einflusses der Vollblutviskosität auf das Auftreten eines akuten Koronarsyndroms

Um einen möglichen Zusammenhang zwischen  $\eta_{100s}^{-1}$  und dem Auftreten eines akuten Koronarsyndroms zu bestimmen, führten wir logistische Regressionsanalysen durch, bei der das Auftreten eines akuten Koronarsyndroms als binäres „outcome“ und die Blutviskosität als Determinante definiert wurden.

$\eta_{100s}^{-1}$  wurde anhand ihres Medians ( $\eta_{100s}^{-1} = 5 \text{ mPa}\cdot\text{s}$ ) als Grenzwert in hoch und niedrig kategorisiert, um das Risiko einer erhöhten Vollblutviskosität untersuchen zu können.

Tabelle 17 gibt das Resultat einer einfachen univariaten Analyse von  $\eta_{100s}^{-1}$  wieder:

	<b><u>Odds Ratio</u></b>	<b><u>95%-Konfidenzintervall</u></b>	<b><u>p-Wert</u></b>
<b><u><math>\eta_{100s}^{-1}</math></u></b>	2,033	0,883 – 4,685	p=0,095

**Tabelle 17: Regressionsanalyse des Einflusses der Vollblutviskosität auf das Auftreten eines akuten Koronarsyndroms mit  $\eta_{100s}^{-1}$  als Determinante. Angabe der Odds Ratio, des 95%- Konfidenzintervalls und des Signifikanzniveaus p.**

Bei einer einfachen univariaten Analyse war bei einer erhöhten Vollblutviskosität das Risiko, ein akutes Koronarsyndrom zu erleiden, in unserem Patientenkollektiv doppelt so hoch, ohne dass eine statistische Signifikanz nachgewiesen werden konnte.

Da Hämatokrit und Fibrinogen in der univariaten Regressionsanalyse signifikant mit  $\eta_{100s}^{-1}$  korrelierten, wurden diese Parameter in die erste Multivarianzanalyse eingeschlossen (Tabelle 18).

	<b><u>Odds Ratio</u></b>	<b><u>95%-Konfidenzintervall</u></b>	<b><u>p-Wert</u></b>
<b><u><math>\eta_{100s}^{-1}</math></u></b>	2,775	1,095 – 7,036	<b>p=0,032</b>
<b><u>Hämatokrit</u></b>	0,006	1,46e <sup>-06</sup> – 25,364	p=0,230
<b><u>Fibrinogen</u></b>	1,002	0,999 – 1,005	p=0,293

**Tabelle 18: Regressionsanalyse des Einflusses der Vollblutviskosität und der Variablen Hämatokrit und Fibrinogen auf das Auftreten eines akuten**

**Koronarsyndroms.** Angabe der Odds Ratio, des 95%-Konfidenzintervalls und des Signifikanzniveaus  $p$ .

Diese Regressionsanalyse konnte zeigen, dass in unserem Patientenkollektiv das Risiko, ein akutes Koronarsyndrom zu erleiden, bei erhöhter Blutviskosität mehr als doppelt so hoch ist.

Die Hauptdeterminanten der Blutviskosität Hämatokrit und Fibrinogen dagegen üben keinen Einfluss auf die Entstehung eines akuten Koronarsyndroms aus.

In Tabelle 19 ist die logistische Regressionsanalyse mit allen Faktoren, die basierend auf der aktuellen Literatur einen Einfluss auf das Auftreten eines akuten Koronarsyndroms und die Blutviskosität haben könnten, dargestellt:

	<b><u>Odds Ratio</u></b>	<b><u>95%-Konfidenzintervall</u></b>	<b><u>p-Wert</u></b>
$\eta_{100s}^{-1}$	3,891	1,275 – 11,878	<b>p=0,017</b>
<b><u>Hämatokrit</u></b>	0,0001	$9,42e^{-10}$ – 8,924	p=0,113
<b><u>Alter</u></b>	1,024	0,978 – 1,072	p=0,310
<b><u>LDL-Cholesterin</u></b>	1,006	0,993 – 1,019	p=0,364
<b><u>Hypertonus</u></b>	3,220	0,892 – 11,620	p=0,074
<b><u>Nikotinabusus</u></b>	2,704	1,273 – 5,742	<b>p=0,010</b>
<b><u>Geschlecht</u></b>	1,615	0,501 – 5,201	p=0,422
<b><u>Gesamteiweiß</u></b>	0,650	0,237 – 1,778	p=0,401
<b><u>BMI</u></b>	1,132	0,964 – 1,329	p=0,132
<b><u>Fibrinogen</u></b>	1,002	0,998 – 1,005	p=0,346
<b><u>Diabetes mellitus</u></b>	0,869	0,244 – 3,095	p=0,829

**Tabelle 19: Logistische Regression mit allen Faktoren mit potenziellem Einfluss auf das Auftreten eines akuten Koronarsyndroms.** Angabe der Odds Ratio  $\pm$  Standardabweichung, des 95%-Konfidenzintervalls und des Signifikanzniveaus  $p$ . LDL: low density lipoproteine; BMI: Body Mass Index

Wenn sämtliche aus der Literatur bekannten Faktoren mit einem Einfluss auf die Blutviskosität in eine Regressionsanalyse einbezogen werden, ist in unserem Patientenkollektiv eine erhöhte Vollblutviskosität mit einem 4-fachen Risiko, ein akutes Koronarsyndrom zu erleiden, assoziiert. Ein Patient mit einem Nikotinabusus hatte ein mehr als 2,5-fach höheres Risiko ein akutes Koronarsyndrom zu erleiden.

## **4. DISKUSSION**

Wir konnten in dieser prospektiven Observationsstudie zeigen, dass Patienten mit einem akuten Koronarsyndrom vor Eintreffen in die Klinik tendenziell erhöhte Blutviskositätswerte haben. Die Hauptdeterminanten der Vollblutviskosität waren der Hämatokrit sowie die Plasmafibrinogenkonzentration. Diese zwei Faktoren waren jedoch nicht mit einem erhöhten Risiko für ein akutes Koronarsyndrom vergesellschaftet. Eine erhöhte Blutviskosität stellte in unserem Patientenkollektiv somit einen unabhängigen Risikofaktor dar und erhöht die Wahrscheinlichkeit für die Diagnose „akutes Koronarsyndrom“ ähnlich stark wie die klassischen Risikofaktoren arterieller Hypertonus und Nikotinabusus.

### **4.1. Einflussfaktoren der Vollblutviskosität**

#### **4.1.1. Beeinflussung der Vollblutviskosität durch biochemische Parameter**

In der vorliegenden Studie konnten mit dem Hämatokrit, LDL-Cholesterin, Gesamteiweiß und Fibrinogen einige biochemische Variablen identifiziert werden, die einen Einfluss auf die Vollblutviskosität ausüben.

In einer großen Meta-Analyse untersuchten Danesh und Mitarbeiter (59) in 18 Studien mit einem Gesamtkollektiv von 9182 Patienten die möglichen Zusammenhänge zwischen der Blutrheologie und der koronaren Herzerkrankung. Sie konnten zeigen, dass der Hämatokrit, die Erythrozytenaggregation und die Plasmapviskosität die Hauptdeterminanten der Blutviskosität darstellen.

Einflussgrößen der Plasmapviskosität wie das LDL-Cholesterin, das auch signifikante Korrelationen mit der Vollblutviskosität aufweist, die Plasmaproteinkonzentration und das Fibrinogen konnten identifiziert sowie die inverse Beziehung mit HDL-Cholesterin demonstriert werden.

##### **4.1.1.1. *Der Einfluss des Hämatokrit auf die Vollblutviskosität***

Die korpuskulären Bestandteile des Blutes tragen maßgeblich zu der viskösen Eigenschaft des Vollblutes bei. Erythrozyten fallen mit ihrem großen Volumenanteil hierbei besonders ins Gewicht. Der starke Zusammenhang zwischen dem Hämatokrit und der Viskosität konnte bereits in vielen Untersuchungen nachgewiesen werden

(61; 62; 157; 174; 176). Auch in unserer Studie zeigte sich diese strenge Korrelation sowohl im Gesamtkollektiv als auch in den einzelnen Patientengruppen.

#### **4.1.1.2.                    *Der Einfluss der Blutfette auf die Vollblutviskosität***

Auch nicht-zelluläre Bestandteile des Blutes beeinflussen die Vollblutviskosität. Lipide und Proteine haben zunächst einen direkten Effekt auf die Plasmaviskosität, tragen aber somit auch zu Veränderungen der Vollblutviskosität bei.

Während hohe Gesamtcholesterin- (59; 132; 174) und LDL-Cholesterin-Spiegel (59; 132; 174) zu einer Erhöhung der Blutviskosität beitragen, konnte eine negative Korrelation zwischen HDL-Cholesterin und der Viskosität (59; 132; 176) nachgewiesen werden.

Auch das Triglycerid-Niveau korreliert positiv mit der Blutviskosität (59; 61; 62; 176).

In unserer Studie konnten wir ähnliche Beobachtungen hinsichtlich des Zusammenhangs zwischen der Blutviskosität und dem LDL- bzw. des Gesamtcholesterins machen. Dagegen ließ sich bei uns keine Beziehung der Blutviskosität mit HDL-Cholesterin sowie mit den Triglyceriden feststellen.

Bei der Interpretation der Ergebnisse unserer Studie in diesem Kontext muss allerdings die Tatsache berücksichtigt werden, dass die Notfallpatienten zum Messzeitpunkt nicht nüchtern waren. Die Studien, die gezielt einen Zusammenhang der Blutfette mit rheologischen Daten zum Ziel hatten, untersuchten Patienten nach einer 12-stündigen Nahrungskarenz (62; 132; 174; 176).

#### **4.1.1.3.                    *Der Einfluss der Gesamtproteinkonzentration auf die Vollblutviskosität***

In unserem Patientenkollektiv zeigte sich eine signifikant positive Korrelation der Gesamtproteinkonzentration mit der Vollblutviskosität. Nur wenige Studien haben sich bisher mit dem Einfluss der Eiweißkonzentration auf die Viskosität beschäftigt.

In zwei Arbeiten konnte bei gesunden Probanden (62) und bei Patienten mit unterschiedlichen internistischen Krankheitsbildern (176) ein enger Zusammenhang der Blutviskosität mit der Gesamtproteinkonzentration demonstriert werden.

Die Makromoleküle tragen per se zu einer Erhöhung der Plasmaviskosität und somit auch der Vollblutviskosität bei. Der Proteingehalt des Plasmas spielt jedoch auch bei der Erythrozytenaggregation eine wichtige Rolle, da diese unter Vermittlung von hochmolekularen Proteinen stattfindet (227). Hierbei ist vor allem das Fibrinogen

maßgeblich beteiligt, weshalb viele Studien auf diese biochemische Variable fokussieren.

#### **4.1.1.4. *Der Einfluss des Fibrinogens auf die Vollblutviskosität***

Bei der Untersuchung des Zusammenhangs zwischen Fibrinogen und der Blutviskosität wurden bisher unterschiedliche Ergebnisse festgestellt. So korreliert Fibrinogen in einer Studie positiv mit der Blutviskosität und zeigt sich in einer Multivarianzanalyse als unabhängiger Einflussfaktor für die Blutviskosität (174). Diese Korrelation konnte in einer weiteren Studie nicht gefunden werden, wenngleich sich Fibrinogen in einer Regressionsanalyse ebenfalls als Prädiktor der Blutviskosität erwies (176). Danesh und Mitarbeiter identifizierten in ihrer großen Metaanalyse Fibrinogen als eine der Hauptdeterminanten der Plasmapviskosität, die wiederum einen signifikanten Zusammenhang mit der Vollblutviskosität zeigt (59). In einer durchgeführten Regressionsanalyse bei einem Gesamtkollektiv von 257 Patienten mit unterschiedlichen internistischen Erkrankungen wurde Fibrinogen als Prädiktor der Vollblutviskosität beschrieben (176). Die Auswertung unserer Studie konnte ebenfalls eine signifikante Korrelation des Fibrinogens mit der Vollblutviskosität ermitteln.

Diese Ergebnisse spiegeln die maßgebliche Rolle des hochmolekularen Proteins Fibrinogen bei der Erythrozytenaggregation wieder, da diese prinzipiell nur möglich ist, wenn ausreichend große Plasmaproteine das „Verkleben“ der Erythrozyten durch ihr Anlagern auf die Membranoberfläche ermöglichen (227).

#### **4.1.1.5. *Vollblutviskosität und Troponin***

In der aktuellen Literatur sind bisher keine Untersuchungen eines potentiellen Zusammenhangs zwischen der Vollblutviskosität und dem kardialen Troponin veröffentlicht worden.

In unserer Studie zeigte sich keine signifikante Korrelation zwischen der Vollblutviskosität und Troponin I.

Dieser Tatsache könnten diverse Faktoren in unserem Patientenkollektiv zugrunde liegen.

Möglich wäre, dass eine zu dem Zeitpunkt der Blutabnahme erhöhte Viskosität zu einer Fluss-bedingten transienten kardialen Minderperfusion mit dem klinischen Bild eines akuten Koronarsyndroms führen konnte, diese Veränderungen in unserem

Patientenkollektiv womöglich aber nur sehr kurzfristig bestanden und somit nicht zu einem Troponinanstieg geführt haben. Zudem wurden die Troponinwerte bei Einlieferung der Patienten im Zielkrankenhaus erhoben. Ein gegebenenfalls späterer Anstieg der Myokardmarker mit erhöhten Troponinwerten konnte aus logistischen Gründen nicht berücksichtigt werden.

Andererseits könnten akute Erkrankungen, denen kein kardiales Geschehen zugrunde lag, bei Notfallpatienten zu einer diskreten Erhöhung des Troponins geführt haben, ohne dass dies mit einer erhöhten Viskosität einherging.

Eine definitive Aussage kann jedoch bei der Größe und der Heterogenität unseres Patientenkollektivs nicht getätigt werden.

#### **4.1.2. Zusammenhang zwischen Blutviskosität und demographischen Daten**

In mehreren epidemiologischen Studien wurde der Einfluss von demographischen Parametern auf die Blutviskosität untersucht. Hierbei konnten teilweise Zusammenhänge mit dem Geschlecht, Alter und dem Body Mass Index aufgezeigt werden (62; 174; 234).

In der bisher größten publizierten Meta-Analyse konnten die Autoren eine erhöhte Blutviskosität bei Männern und adipösen Patienten nachweisen (59).

##### **4.1.2.1. *Beeinflussung der Blutviskosität durch das Geschlecht***

Sowohl bei gesunden Probanden (62; 174), als auch bei Patienten mit einer koronaren Herzerkrankung (26) und einem Hypertonus (75) konnten bei Männern erhöhte Viskositätswerte beobachtet werden.

Als Hauptursache für die geschlechtsspezifischen Unterschiede der Blutviskositätswerte wird der höhere Hämatokrit bei Männern angesehen (59). Auch in unserem heterogenen Patientenkollektiv konnten signifikant höhere Hämatokritwerte bei männlichen Patienten beobachtet werden, die Vollblutviskosität war bei Männern lediglich nichtsignifikant erhöht. Dies veranschaulicht, dass der Hämatokrit zwar eine der Hauptdeterminanten für die Vollblutviskosität darstellt, jedoch weitere zum Teil noch unbekannte Parameter einen wichtigen Einfluss auf die rheologischen Eigenschaften des Blutes haben.

#### **4.1.2.2. *Beeinflussung der Blutviskosität durch das Alter***

Ein eindeutiger Zusammenhang zwischen dem Alter und der Blutviskosität konnte bisher nicht gezeigt werden.

Die Blutviskosität scheint mit dem Alter positiv zu korrelieren, jedoch ist diese Beziehung nicht sehr ausgeprägt (59). Die Studienergebnisse sind heterogen und hängen vom Patientengut ab, welches in diversen Studien nur ein begrenztes Altersspektrum aufweist (62; 65; 70; 176). Obwohl die Plasmaviskosität eine der Hauptdeterminanten der Vollblutviskosität ist, korrelierte letztere jedoch nicht mit dem Alter (59).

Auch in unserer Studie konnten wir keinen Zusammenhang zwischen der Vollblutviskosität und dem Alter der Notfallpatienten finden, was daran liegen dürfte, dass in unserem relativ kleinen Patientenkollektiv ein breites Altersspektrum vorliegt.

#### **4.1.2.3. *Beeinflussung der Blutviskosität durch den Body Mass Index***

Adipositas und körperliche Inaktivität führen zu einer Erhöhung der Blutviskosität (62; 128; 234). Hierfür dürften die erhöhten Spiegel von Triglyceriden, Gesamt- und LDL-Cholesterin verantwortlich sein. Andererseits führt die fehlende körperliche Bewegung im Vergleich zu körperlich aktiven Menschen zu niedrigeren HDL-Cholesterin-Spiegeln. HDL-Cholesterin gilt als protektiv hinsichtlich atherosklerotischer Veränderungen (56) und senkt die Blutviskosität (59).

De Simone und Mitarbeiter stellten in einer Multivarianzanalyse bei gesunden Probanden fest, dass der Body Mass Index einen signifikanten unabhängigen Einfluss auf den Hämatokritwert, auf die Plasmaviskosität und die Vollblutviskosität bei allen Scherraten ausübt (62). Eine signifikante Korrelation zwischen der Plasmaviskosität und der Fettleibigkeit konnte auch in der Caerphilly Study bei 4860 Männern mittleren Alters aufgezeigt werden (234).

Im Gegensatz hierzu fand sich in keiner der Patientengruppen unserer Studie ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Body Mass Index und der Blutviskosität. Unsere Studie war jedoch nicht darauf ausgelegt, die Zusammenhänge dieser demographischen Daten mit der Vollblutviskosität zu untersuchen und das Patientenkollektiv ist zu klein um relevante Aussagen zu diesem Thema liefern zu können.

## **4.2. Vollblutviskosität als kardiovaskulärer Risikofaktor**

### **4.2.1. Der Einfluss kardiovaskulärer Risikofaktoren auf die Vollblutviskosität**

Während unterschiedliche Studien bisher Zusammenhänge zwischen den etablierten kardiovaskulären Risikofaktoren und der Vollblutviskosität identifizieren konnten, zeigte sich in unserer Studie kein nachweisbarer Zusammenhang zwischen der Viskosität und den kardiovaskulären Risikofaktoren arterieller Hypertonus, Hypercholesterinämie, Nikotinabusus oder Diabetes mellitus.

#### **4.2.1.1. Einfluss des arteriellen Hypertonus auf die Vollblutviskosität**

Letcher und Mitarbeiter stellten bei Hypertonikern signifikant höhere Blutviskositätswerte als bei gesunden Probanden fest (121). Dabei korrelierte die Viskosität bei allen verwendeten Scherraten signifikant mit dem systolischen, mittleren und diastolischen Blutdruckwerten. Dieser Zusammenhang konnte auch von de Simone und Mitarbeitern bei gesunden Probanden beobachtet werden (62).

Die im Jahre 1988 begonnene prospektive Edinburgh Artery Study, bei der insgesamt 1592 männliche und weibliche Patienten zwischen 55 und 74 Jahren eingeschlossen wurden, untersuchte zu späteren Zeitpunkten kardiovaskuläre Ereignisse (koronare Herzerkrankung und Apoplexie) in Abhängigkeit von der Blutviskosität. Zu Beginn dieser Studie wurden bei den Patienten aus 10 teilnehmenden Hausarztpraxen ein kardiovaskuläres Risikoprofil sowie Vitalparameter erhoben und die Blutviskosität bestimmt. Es zeigte sich eine positive Korrelation zwischen den Blutdruckwerten und der Viskosität bei Männern und Frauen (75). Auch Danesh und Mitarbeiter identifizierten in ihrer Metaanalyse den Blutdruck als ein Hauptkorrelat der Blutviskosität (59).

Ein ähnlicher Zusammenhang zwischen dem Blutdruck und dem kardiovaskulären Risikofaktor arterieller Hypertonus mit der Vollblutviskosität konnte bei uns in keiner der Patientengruppen beobachtet werden. Letztendlich können die Gründe hierfür nicht abschließend beurteilt werden. Möglicherweise ist dies wiederum auf das heterogene Patientengut unserer Studie und auf die kleinere Größe unseres Patientenkollektivs zurückzuführen. In Relation zu vorgenannten klinischen Studien liegt auch ein Einfluss des speziellen Designs unserer Studie nahe, da im Notarzdienst behandelte Patienten wegen Aufregung, Angst etc. über den Mechanismus der Sympathikusaktivierung oft höhere Blutdruckwerte zeigen und bei

diversen Notarzteinsätzen Schmerzzustände, die mit erhöhtem Blutdruck einhergehen, behandelt werden müssen. Andererseits werden synkopierte Patienten oder Patienten im Schockgeschehen mit hypotonen Blutdruckwerten angetroffen.

#### **4.2.1.2. Einfluss des Diabetes mellitus auf die Vollblutviskosität**

Nur zwei Studien untersuchten die Blutviskosität bei Patienten mit Diabetes mellitus (118; 207). Eine Subgruppenanalyse bei Patienten mit chronisch cerebrovaskulären Erkrankungen (TIA oder Apoplexie) erbrachte signifikant höhere Viskositätswerte bei Patienten mit dem kardiovaskulären Risikofaktor Diabetes mellitus im Vergleich mit gesunden Probanden, ohne dass in dieser Studie zwischen den einzelnen Diabetes-Typen differenziert wurde (207). In der anderen Studie zeigten sich signifikant erhöhte Viskositätswerte bei Diabetikern mit Typ II-Diabetes im Vergleich zu Diabetikern mit Typ I und zu gesunden Probanden (118). Die Autoren führen dies auf signifikant erhöhte Fibrinogenwerte der Typ II-Diabetiker zurück. Da der HbA1c-Wert signifikant mit dem Fibrinogen korreliert, scheint auch die Qualität der Einstellung des Diabetes mellitus eine Rolle zu spielen (118). Allerdings muss bei diesen Studien kritisch angemerkt werden, dass das mittlere Alter der Kontrollgruppen deutlich niedriger als das der Diabetiker war. Dagegen wurden bei unserer Studie bei keiner der Patientengruppen Zusammenhänge zwischen der Vollblutviskosität und dem Diabetes mellitus gefunden. Dies ist wohl darauf zurückzuführen, dass bei uns eine breite Streuung der Blutzuckerwerte beobachtet werden konnte, da einerseits drei Patienten mit einer Hypoglykämie und andererseits 23 Notfallpatienten mit einem Blutzuckerwert >140 mg/dl in die Studie eingeschlossen wurden. Zusätzlich ließ sich bei nur wenigen Patienten (n=24) ein manifester Diabetes mellitus anamnestizieren.

#### **4.2.1.3. Einfluss von Nikotinabusus auf die Vollblutviskosität**

Auch Rauchen zählt als kardiovaskulärer Risikofaktor und kann die Blutviskosität erhöhen. De Simone und Mitarbeiter führten bei gesunden Probanden eine Subgruppenanalyse durch, die Trends zu einer geringfügig höheren Blutviskosität bei Rauchern im Vergleich zu einem respektive Geschlecht, Alter, Rasse und BMI zusammengestellten Vergleichskollektiv demonstrierte, wenngleich bei keiner der untersuchten Scherraten eine statistische Signifikanz festgestellt werden konnte (62). Dagegen fanden Os und Mitarbeiter in einem Patientenkollektiv von 118 postmenopausalen Frauen mit einer koronaren Herzerkrankung signifikant höhere

Blutviskositätswerte bei Rauchern (157). Auch in der Caerphilly Study, der Edinburgh Artery Study und der Metaanalyse von Danesh und Mitarbeitern wurden signifikant höhere Viskositäten bei Nikotinabusus beobachtet (59; 165; 234).

In unserer Studie konnten wir im Gegensatz dazu keinen Zusammenhang zwischen der Vollblutviskosität und dem Rauchen in unserem heterogenen Patientenkollektiv identifizieren.

#### **4.2.2. Vollblutviskosität als unabhängiger Risikofaktor für kardiovaskuläre Erkrankungen**

Mehrere Autoren sehen eine erhöhte Blutviskosität als einen unabhängigen Risikofaktor für atherosklerotische Erkrankungen an. Die Blutviskosität und ihre Hauptdeterminanten (Hämatokrit und Plasmapviskosität), sowie Fibrinogen zeigten in der Edinburgh Artery Study bei Männern einen signifikanten Zusammenhang mit der Intima-Media Dicke der Karotiden (119). Dies konnte unabhängig von den drei etablierten kardiovaskulären Risikofaktoren arterieller Hypertonus, Hyperlipidämie und Nikotinabusus ermittelt werden. Die Blutviskosität wird deshalb von mehreren Autoren als ähnlich starker Prädiktor für den Atheroskleroseprozess wie ein Hypertonus oder eine Hypercholesterinämie angesehen (29; 119).

In einer prospektiven Studie von Resch und Mitarbeitern wurden in einem Kollektiv von 843 Patienten mit bekannten atherosklerotischen Erkrankungen wie transitorisch ischämischer Attacke, prolongiertes ischämisches neurologisches Defizit, Apoplexie, koronare Herzerkrankung, Myokardinfarkt und periphere arterielle Verschlusskrankheit 74 neue Ereignisse registriert (169). Die Blutviskositätswerte dieser Patienten wurden mit denen von 74 Patienten, deren Geschlecht, Alter  $\pm$  4 Jahre, kardiovaskuläre Krankheitsgeschichte und Risikofaktoren übereinstimmten, verglichen. Dabei konnte festgestellt werden, dass neben der Blutviskosität bei allen gemessenen Scherraten auch die Erythrozytenaggregation, die Serumviskosität, Fibrinogen und Gesamtcholesterin der Patienten mit einem neuerlichen kardiovaskulären Ereignis signifikant erhöht war.

Durch die Eliminierung des Einflusses der etablierten kardiovaskulären Risikofaktoren durch den Patientenvergleich, sehen die Autoren die Blutviskosität als unabhängigen Risikofaktor an und folgern daraus auch einen Zusammenhang mit der Prognose der Patienten mit einer atherosklerotischen Erkrankung (169).

In der prospektiven Edinburgh Artery Study wurden in einem Gesamtkollektiv von 1592 Patienten 272 kardiovaskuläre Ereignisse (koronare Herzerkrankung und Apoplexie) in Abhängigkeit von der Blutviskosität untersucht (131). Hier zeigte sich, dass die Blutviskosität der Patienten mit einem kardiovaskulären Ereignis in Relation zu den Kontrollpatienten signifikant erhöht war. In einer separaten Analyse ergab sich ein relatives Risiko von 1,20 (95%-Konfidenzintervall 1,07-1,36) für alle kardiovaskuläre Ereignisse und 1,41 (95%-Konfidenzintervall 1,08-1,85) für eine Apoplexie, wenn die Blutviskosität um eine Einheit der Standardabweichung (0,58 mPa·s) in Relation zum Mittelwert erhöht war. Nach einer Anpassung an die Faktoren LDL-Cholesterin, diastolischer Blutdruck und Nikotinabusus blieb die Blutviskosität signifikant mit dem Auftreten einer Apoplexie vergesellschaftet (relatives Risiko 1,38; 95%-Konfidenzintervall 0,97-1,86), zeigte aber nur noch einen Trend zu einem höheren relativen Risiko von 1,13 (95%-Konfidenzintervall 0,87-1,29) bei allen kardiovaskulären Ereignissen, was eine anteilige Rolle oben genannter Risikofaktoren demonstriert. Die Blutviskosität wurde dennoch als ein ähnlich starker Prädiktor für kardiovaskuläre Ereignisse wie LDL-Cholesterin oder der diastolische Blutdruck identifiziert und zeigte sogar einen größeren Einfluss als ein Nikotinabusus (131).

Eine weitere nach 17 Jahren durchgeführte follow-up Untersuchung konnte zeigen, dass Patienten, die eine periphere arterielle Verschlusskrankheit entwickelten, signifikant höhere Viskositätswerte aufwiesen als Patienten ohne pAVK (214).

Bei der Analyse der insgesamt 416 kardiovaskulären Ereignisse (248 Patienten, die einen Myokardinfarkt, und 168 Patienten, die eine Apoplexie erlitten), wurden ebenfalls signifikant erhöhte Blutviskositätswerte beschrieben (215).

Die Blutviskosität wurde in zwei Modellen einer Multivarianzanalyse als Prädiktor identifiziert, wenn einerseits Anpassungen an das Alter und das Geschlecht oder andererseits an das Alter, Geschlecht und eine subklinische Erkrankung vorgenommen wurden (215).

In einem weiteren Modell, in das zusätzlich zu vorgenannten Faktoren Nikotinabusus, Diabetes mellitus, Body Mass Index, Gesamt-, sowie HDL-Cholesterin, körperliche Aktivität und die kardiovaskuläre Krankheitsgeschichte (erlittener Myokardinfarkt, Angina Pectoris, Apoplexie und Claudicatio intermittens) eingeschlossen wurden, ergab sich für die Blutviskosität ein um 26% erhöhtes Risiko, ein kardiovaskuläres Ereignis zu erleiden (215).

In der Meta-Analyse von Danesh und Mitarbeitern konnte demonstriert werden, dass diejenigen 33% der Patienten des Studienkollektivs mit dem höchsten Hämatokrit, ein um ein 30% höheres Risiko haben, ein akutes Koronarsyndrom zu erleiden, als das Drittel der Patienten mit den niedrigsten Hämatokritwerten (59; 79). Nach einem Myokardinfarkt gilt eine erhöhte Blutviskosität als Prädiktor für kardiovaskuläre Komplikationen (105).

2002 wurde in einer Studie die Blutviskosität von 51 postmenopausalen Frauen mit einem hohen Risiko für eine koronare Herzerkrankung und von 37 Frauen mit geringem KHK-Risiko verglichen. Hierbei konnte die Blutviskosität nicht als Prädiktor einer koronaren Herzerkrankung identifiziert werden (61)

Entgegen dieser Studie konnten wir in Übereinstimmung mit den vorgenannten Studien (59; 79; 131; 169) zeigen, dass eine erhöhte Vollblutviskosität ein unabhängiger kardiovaskulärer Risikofaktor ist: Ein vom Notarzt versorgter Patient mit einer erhöhten Vollblutviskosität hat ein nahezu vierfach erhöhtes Risiko für die Diagnose akutes Koronarsyndrom, wobei das Risiko hierbei ähnlich stark erhöht ist, wie durch die klassischen Risikofaktoren arterieller Hypertonus und Nikotinabusus.

### **4.3. Der Einfluss der Vollblutviskosität auf die Entstehung eines akuten Koronarsyndroms**

Wir konnten in dieser Studie zeigen, dass bei im Notarzdienst behandelten Patienten mit einem akuten Koronarsyndrom über ein breites Spektrum von Scherraten ein Trend zu höheren Viskositätswerten festgestellt werden kann.

Viele Autoren sehen eine erhöhte Vollblutviskosität als unabhängigen Risikofaktor für die Entwicklung von kardiovaskulären Erkrankungen an (29; 59; 119; 130; 131; 169; 214; 215). In diversen Studien konnte aber auch demonstriert werden, dass die Blutviskosität mit den etablierten kardiovaskulären Risikofaktoren arterieller Hypertonus, Nikotinabusus, Diabetes mellitus und Hypercholesterinämie, die selbst lediglich für 30-50% von kardiovaskulären Ereignissen verantwortlich gemacht werden können (113), in engem Zusammenhang steht (59; 62; 75; 118; 121; 128; 132; 157; 165; 174; 207; 234).

Die Blutviskosität wird daher als ein integrativer hämorheologischer Faktor angesehen, der ein plausibles biologisches Bindeglied zwischen den

kardiovaskulären Risikofaktoren und der Atherosklerose darstellt und im Pathomechanismus bei der Entstehung von kardiovaskulären Ereignissen, wie z.B. einem akuten Koronarsyndrom, eine wesentliche Rolle spielt (109; 131).

Hämorheologische Faktoren können laut Koenig und Mitarbeitern mindestens über drei Pathomechanismen eine Thromboatherogenese induzieren (113):

1. Über eine Reduktion des Blutflusses durch rheologische Effekte
2. Über eine Prädisposition gegenüber einer Thrombose durch Hyperkoagulopathie
3. Über eine Verstärkung der Atherosklerose durch Fibrinogen und ihre Metabolite

Der Einfluss der Blutviskosität auf die Pathophysiologie der akuten Phase eines akuten Koronarsyndroms wird folgendermaßen erklärt:

Die bedeutendsten Anteile am Widerstand im koronaren Gefäßbett stellen der Durchmesser der Blutgefäße und die Blutviskosität dar (36).

Die mechanischen Kräfte des Blutflusses auf die Gefäßwände üben einen großen Einfluss auf die lokale biochemische Regulation der Gefäßweite aus – wie beispielsweise das NO als potenten Vasodilatator und somit Regulator des lokalen Blutflusses.

Bei einer erhöhten Viskosität, die den Blutfluss in einer Region erniedrigt, wird vom Endothel vermehrt NO freigesetzt, um den Gefäßdurchmesser zu vergrößern, reduziert so den Widerstand auf den Blutfluss und sichert damit eine weitere Durchblutung (29). Dieser funktionelle Mechanismus ist jedoch durch das Ausmaß begrenzt, mit dem die Blutgefäße mit einer adäquaten kompensatorischen Vasodilatation reagieren können (46).

Bei Patienten mit einer koronaren Herzerkrankung sind diese vasoregulatorischen Funktionen kompromittiert (74). Demnach ist eine Erhöhung des Blutflusses als Kompensationsmechanismus nicht in vollem Ausmaß oder gar nicht möglich und der Einfluss der Blutviskosität auf die Perfusion gewinnt an Bedeutung (71).

Vor allem bei niedrigen Scherraten, wie sie in der Mikrozirkulation, proximal und distal von atherosklerotischen Plaques existieren, wird der „yield stress“ – diejenige Kraft, die notwendig ist, um eine Aggregation von Erythrozyten wieder aufzulösen – als signifikanter Einfluss des peripheren Widerstandes erachtet (36; 114; 168).

Der koronare Blutfluss unterliegt pulsatilen Variationen (36) und dieser kann während der Kontraktion des linken Ventrikels in der Systole in den Koronarien Scherraten von nahezu Null erreichen. Dies führt zu einem deutlichen Rückgang des Blutflusses in der linken Koronararterie. Bei einem erkrankten Myokard mit eingeschränkter Pumpfunktion ist es ab einem kritischen Wert der Blutviskosität nicht mehr möglich, in diesem Zustand der Prästase den „yield stress“ zu überwinden (36). Bereits geringe Erhöhungen der Blutviskosität können bei einer niedrigen Scherrate den Blutfluss und somit die Sauerstoffversorgung des ischämischen Myokards deutlich reduzieren (66), was pectanginöse Beschwerden zur Folge hat.

Akute Ereignisse wie ein Myokardinfarkt, ein plötzlicher Herztod oder eine Apoplexie werden zu etwa 70% in Blutgefäßen registriert, deren Lumen auf weniger als 50% des Durchmessers verringert ist (29). Auch die Tatsache, dass klinisch Myokardinfarkte zu beobachten sind, ohne dass in Autopsien eine Okklusion der Koronararterien zu demonstrieren wäre, würde für die Hypothese einer solchen „rheologischen Obstruktion“ sprechen (36). Diese Theorie wird durch die Tatsache unterstützt, dass sich 60-70% der Myokardinfarkte im Bereich der linken Koronararterie ereignen, wo sich im Gegensatz zur rechten Koronararterie die beschriebenen Änderungen der Scherraten und der Blutviskosität beobachten lassen (36).

Diverse Studien wurden publiziert, die zeigen, dass Patienten mit einer Angina pectoris Symptomatik später einen Myokardinfarkt erlitten haben und rheologische Störungen vor einem Myokardinfarkt identifiziert werden konnten (71).

Auf der anderen Seite kann eine akute Ischämie selbst zu einer Erhöhung der Blutviskosität beitragen und zur Verschlechterung der Prognose für den Patienten führen: So konnte gezeigt werden, dass sich bei Patienten mit einem Myokardinfarkt eine signifikant höhere Komplikationsrate beobachten ließen, wenn diese bei der Aufnahme in die Klinik erhöhte Viskositätswerte aufwiesen (105).

Die elementare Wichtigkeit bei der Versorgung eines Patienten mit einem akuten Koronarsyndrom den Blutfluss im Infarktgebiet sicher zu stellen, um die Größe des Infarktes zu limitieren, wird von mehreren Autoren betont (66; 84; 143). Einen Ansatz in der Therapie könnte eine verbesserte Mikrozirkulation in der Periinfarkt-Zone durch eine Reduktion der Blutviskosität darstellen (29; 100; 113; 233).

## **4.4. Limitationen der Studie**

### **4.4.1. Einfluss- und Störgrößen bei der Blutabnahme und bei der Bestimmung der Vollblutviskosität**

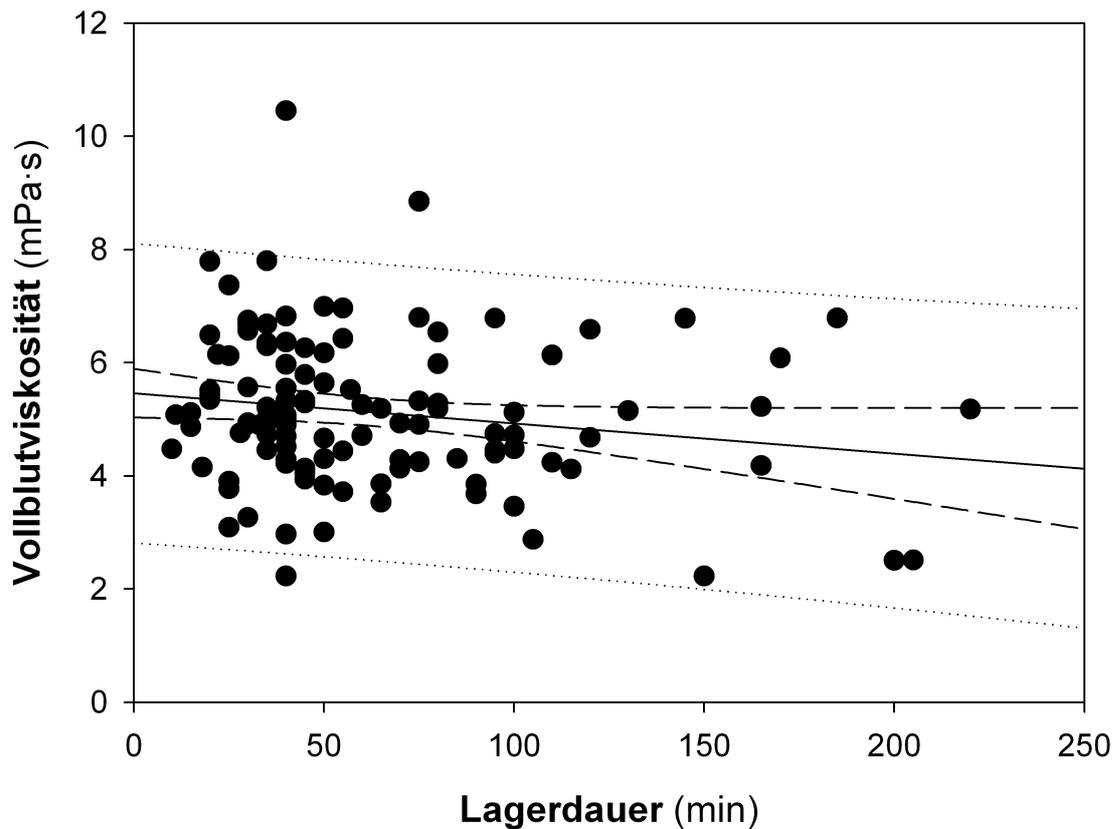
Bei der Blutabnahme kann durch eine lang dauernde venöse Stauung eine artifizielle Erhöhung von biochemischen Variablen wie z.B. Kalium oder Lactatdehydrogenase oder auch dem für die Blutviskosität bedeutenden Hämatokritwert herbeigeführt werden. Andererseits kann durch einen zu großen negativen Druck bei der Blutabnahme eine Hämolyse der Erythrozyten provoziert werden. Auf eine zügige, aber nicht mit zu großem Sog durchgeführte, Blutabnahme wurde deshalb großer Wert gelegt.

Sowohl niedrige als auch hohe Temperaturen üben einen Einfluss auf die Blutviskosität aus.

Eine Lagerung der Blutproben über 3 Stunden bei 37°C führte zu einer Verfälschung der Blutviskositätswerte (9). Da auch ein Auskühlen des Blutes auf Temperaturen unter 15°C zu einem deutlichen Anstieg der Blutviskosität führte (68), wurde das abgenommene Blut bei Raumtemperatur gelagert, was bei Alexy und Mitarbeitern nur minimale Effekte auf die Blutviskosität ausübte (9). Durch Schwenken und Rotieren der Blutproben wurde eine Sedimentation der Erythrozyten verhindert und eine Homogenisierung der Vollblutprobe vor der Viskositätsmessung gewährleistet. Die Blutprobe wurde unmittelbar vor der Viskositätsbestimmung in einem Wasserbad 10 Minuten bei 37°C erwärmt und der Analyse im Viskosimeter zugeführt.

Im Mittel betrug die Lagerungsdauer der Blutproben  $63 \pm 38$  Minuten.

Das Ergebnis einer Korrelation der Lagerungsdauer mit der Vollblutviskosität zeigt, dass die Extrema der Viskositätswerte nicht von Blutproben längerer Liegedauer stammen und Blutproben längerer Liegedauer keine Auffälligkeiten zeigen (Abbildung 10).



**Abbildung 10:** Darstellung von  $\eta_{100\text{ s}^{-1}}$  in Relation zu der Lagerdauer der Blutproben ( $n=113$ ).

#### 4.4.2. Das Patientenkollektiv als Einflussgröße der Blutviskosität

Die Patienten unserer Studie wurden im Rahmen von Notarzteinsätzen rekrutiert. Der Notarzt wird im Rettungsdienst mit einem breiten Spektrum von Krankheitsbildern und Verletzungsmustern konfrontiert. Hierbei sind Trauma-Patienten zumeist jüngeren Alters, wohingegen Patienten, die akute internistische Erkrankungen erleiden und bereits atherosklerotisch veränderte Blutgefäße aufweisen, größtenteils älter sind. Ein Notarzt behandelt aber auch oft eine erstmals aufgetretene Symptomatik bei Notfallpatienten, ohne dass bereits eine Manifestation der Krankheit bei dem Patienten bekannt wäre.

Dementsprechend heterogen stellte sich das Patientenkollektiv unserer Studie dar und eine breite Streuung der Viskositätswerte konnte beobachtet werden. So unterschied sich das Alter der 33 Patienten mit einem akuten Koronarsyndrom signifikant von den 60 Kontrollpatienten.

Obwohl bei letzteren diverse Blutviskositätsbeeinflussende Faktoren zu anamnestizieren waren, sah das Studiendesign dennoch vor, die Blutviskositätswerte der Patienten mit einem akuten Koronarsyndrom mit dem nicht vorselektierten heterogenen Kollektiv von 60 Notfallpatienten zu vergleichen.

Im Gegensatz zu anderen Studien, wo gesunde Probanden als Vergleichskollektiv gewählt wurden (100; 118; 132; 166; 220) oder jedem Patienten aus der Kontrollgruppe ein hinsichtlich des Alters, Geschlechts und kardiovaskulären Risikoprofils passender Pendant zugeordnet wurde (169), wurde in der vorliegenden Studie großer Wert darauf gelegt, die Datenlage nicht durch eine Vorselektion, wie z.B. einem age-match, zu beeinflussen und zu verfälschen. Trotzdem konnten wir zeigen, dass Patienten mit einem akuten Koronarsyndrom über ein breites Spektrum von Scherraten tendenziell höhere Vollblutviskositätswerte aufweisen.

Die mit dem gesamten heterogenen Patientenkollektiv (n=113) – in dem auch die Daten der Notfallpatienten (n=20), deren akute Erkrankungen mit erheblichen rheologischen Störungen einhergehen, mit eingeschlossen wurden – durchgeführte Multivarianzanalyse konnte trotzdem zeigen, dass eine erhöhte Vollblutviskosität für einen Notfallpatienten ein nahezu vierfach erhöhtes Risiko bedeutet ein akutes Koronarsyndrom zu haben.

Allerdings bleibt festzuhalten, dass in Relation zur Caerphilly Studie (234), der Edinburgh Artery Study (131) und der großen Meta-Analyse (59) die Anzahl der für unsere Studie untersuchten Patienten (n=113) und der Patienten mit einem akuten Koronarsyndrom (n=33) relativ gering ausfällt.

#### **4.4.3. Potenzieller Einfluss diverser (bei uns nicht bestimmter) Faktoren auf die Blutviskosität**

In der vorliegenden Studie wurde neben der Vollblutviskosität auch ein Großteil der Faktoren mit untersucht, von denen aus einzelnen Studien bekannt ist, dass sie einen Einfluss auf die Blutviskosität ausüben. In der durchgeführten Multivarianzanalyse konnte festgestellt werden, dass die Hauptdeterminanten der Blutviskosität Hämatokrit, LDL-Cholesterin und Plasmafibrinogenkonzentration nicht mit einem erhöhten ACS-Risiko vergesellschaftet waren.

Übereinstimmend mit den Ergebnissen der Meta-Analyse von Danesh und Mitarbeitern (59) wurden die die Blutviskosität beeinflussenden Faktoren Hämatokrit,

männliches Geschlecht, Alter sowie Blutdruck und LDL-Cholesterin in die Multivarianzanalyse einbezogen. Zusätzlich wurden anamnestische Parameter wie kardiovaskuläre Risikofaktoren, die kardiovaskuläre Krankheitsgeschichte eines Patienten, sowie biochemische Variablen wie Gesamt-, HDL- und VLDL-Cholesterin, Triglyceride, Fibrinogen, Gesamteiweiß und Kreatinin erhoben.

Nicht bestimmt wurden in unserer Studie die Faktoren Plasmaviskosität, Erythrozytenaggregation, sowie der Parameter der Erythrozytenverformbarkeit.

Diese Faktoren wurden zwar als Einflussfaktoren der Vollblutviskosität identifiziert (59), werden bei der Blutanalyse in den klinischen Labors aber nicht routinemäßig als Standardparameter erfasst und müssen mit speziellen Verfahren nachträglich ermittelt werden.

Die Vollblutviskosität kann jedoch mit dem Kapillarviskosimeter Rheolog<sup>®</sup> ohne großen Zeitaufwand einfach und sicher in Patientennähe bestimmt werden, ohne eine aufwendige Logistik vorzuhalten.

Sie erlaubt in Relation zu den Einzelfaktoren Plasmaviskosität, Erythrozytenaggregation und -verformbarkeit als globaler Parameter aufschlussreiche Aussagen über die Blutrheologie.

## **5. ZUSAMMENFASSUNG**

Atherosklerotische Krankheitsbilder, insbesondere die koronare Herzerkrankung und der akute Myokardinfarkt sind die häufigsten Todesursachen in Deutschland. Dementsprechend häufig sind diese der Grund für die Alarmierung eines Notarztes. Bisher konnten einige Risikofaktoren für das Auftreten atherosklerotischer Veränderungen identifiziert werden (z. B. arterieller Hypertonus, Nikotinabusus, Diabetes mellitus). Diese etablierten Risikofaktoren werden aber nur bei 30-50% der kardiovaskulären Erkrankungen nachgewiesen (113).

In den letzten Jahren wurden vermehrt Untersuchungen zum Einfluss der Blutviskosität auf die Pathophysiologie der Atherosklerose durchgeführt. Diese zeigten Veränderungen der rheologischen Eigenschaften des Blutes bei koronarer Herzerkrankung, peripherer arterieller Verschlusskrankung und arteriellem Hypertonus.

Die Blutviskosität stellt die visköse Komponente des peripheren Gesamtwiderstandes dar. Ihr Einfluss auf die Perfusion in diversen Bereichen des Gefäßsystems mit niedrigen Scherraten, z.B. den Koronarien, gewinnt an Bedeutung, wenn die vasomotorische Autoregulation limitiert ist, wie beispielsweise bei der koronaren Herzerkrankung. Um diese lokale Hyperviskosität zu kompensieren ist eine Steigerung des Blutflusses nur schwerlich oder gar nicht möglich. Im Bereich subtotaler Stenosen kann so eine Erhöhung der Blutviskosität potentiell einen rheologischen Verschluss des Blutgefäßes auslösen. Pectanginöse Beschwerden sind die Folge.

Im akuten Stadium eines pectanginösen Anfalls oder eines Myokardinfarkts wurde die Blutviskosität bisher jedoch noch nicht bestimmt.

Deswegen führten wir eine prospektive präklinische Observationsstudie im Notarzdienst durch, um die Rolle der Blutviskosität, die mit einem neuartigen Kapillarviskosimeter (Rheolog<sup>®</sup>) bestimmt wurde, in der Initialphase eines akuten Koronarsyndroms näher untersuchen zu können.

Hierbei wurden 113 Notfallpatienten in die Studie eingeschlossen. Bei 33 der Patienten wurde ein akutes Koronarsyndrom gemäß der Leitlinien der deutschen Gesellschaft für Kardiologie diagnostiziert (91; 92). 60 Notfallpatienten dienten als Kontrollkollektiv. 20 Patienten, deren akute Erkrankungen mit rheologischen Störungen einhergehen, eigneten sich nicht für das Kontrollkollektiv. Sie wurden jedoch in die Multivarianzanalyse der Studie einbezogen, um keine Vorselektion der Studiendaten vorzunehmen.

Wir konnten zeigen, dass Patienten in der Initialphase eines akuten Koronarsyndroms ein verändertes Viskositätsprofil aufweisen. Bei allen untersuchten Scherraten konnten im Vergleich zur Kontrollgruppe von Notfallpatienten tendenziell erhöhte mittlere Viskositätswerte festgestellt werden. Das Signifikanzniveau wurde hierbei jedoch nicht erreicht. Die Mediane der Viskositätswerte bei einer Scherrate von  $100 \text{ s}^{-1}$  lagen bei den Patienten mit einem akuten Koronarsyndrom mit  $5,3 \text{ mPa}\cdot\text{s}$  [4,8-6,5] höher als bei der Kontrollgruppe mit  $4,9 \text{ mPa}\cdot\text{s}$  [4,2-5,79] ( $p=0,059$ ).

Die Prävalenz der kardiovaskulären Risikofaktoren arterieller Hypertonus (79% vs. 40%;  $p<0,001$ ) und Nikotinabusus (64% vs. 35%;  $p=0,046$ ) war bei den Patienten mit einem akuten Koronarsyndrom annähernd doppelt so hoch wie bei dem

Kontrollkollektiv. Ein Zusammenhang aller kardiovaskulären Risikofaktoren mit der Vollblutviskosität konnte nicht nachgewiesen werden.

Die Vollblutviskosität korrelierte signifikant mit dem Hämatokrit ( $r=0,426$ ;  $p<0,001$ ), dem LDL-Cholesterin ( $r=0,192$ ;  $p=0,045$ ), der Gesamteiweißkonzentration ( $r=0,294$ ;  $p=0,002$ ) und dem Fibrinogen ( $r=0,273$ ;  $p=0,004$ ). Keiner dieser biochemischen Variablen zeigte jedoch einen statistischen Zusammenhang mit der Diagnose ACS.

Uni- und multivariante logistische Regressionsanalysen wurden durchgeführt, um sowohl den Einfluss demographischer Daten, kardiovaskulärer Risikofaktoren und biochemischer Variablen auf die Vollblutviskosität, als auch den Einfluss der Vollblutviskosität auf das Auftreten eines akuten Koronarsyndroms zu untersuchen.

Hierbei konnte ein signifikanter Zusammenhang der Vollblutviskosität mit Hämatokrit (Koeffizient: 8,918; 95%-Konfidenzintervall 3,629-14,208;  $p=0,001$ ) und Fibrinogen (Koeffizient: 0,002; 95%-Konfidenzintervall: 0,001-0,004;  $p=0,014$ ) gefunden werden.

Erhöhte Blutviskositätswerte waren in der multivariante logistischen Regressionsanalyse signifikant mit dem Auftreten eines akuten Koronarsyndroms vergesellschaftet (Odds Ratio 2,775; 95%-Konfidenzintervall 1,095-7,036;  $p=0,032$ ), während die Hauptdeterminanten der Blutviskosität, Hämatokrit und Fibrinogen, keinen Einfluss auf die Entstehung eines akuten Koronarsyndroms ausübten.

In einer logistischen Multivarianzanalyse wurde der Einfluss der Faktoren Geschlecht, Patientenalter, Body Mass Index, Hämatokrit, LDL-Cholesterin, Gesamteiweiß, Fibrinogen und der kardiovaskulären Risikofaktoren arterieller Hypertonus, Nikotinabusus und Diabetes mellitus, von denen bekannt ist, dass sie die Blutviskosität beeinflussen, überprüft.

Hierbei konnte bei einer erhöhten Vollblutviskosität ein nahezu vierfach erhöhtes Risiko (Odds Ratio 3,89; 95%-Konfidenzintervall 1,28-11,88;  $p=0,017$ ) für ein akutes Koronarsyndrom identifiziert werden.

Diese Ergebnisse sind von klinischer Relevanz, da die im Rahmen eines akuten Koronarsyndroms limitierte Perfusion der Koronarien durch eine erhöhte Blutviskosität noch verschärft wird.

Resultierende kardiozirkulatorischen Dysfunktionen führen zu einer erhöhten Komplikationsrate und somit auch zu einer erhöhten Mortalität der Patienten.

## 6. LITERATURVERZEICHNIS

### Reference List

1. The Lipid Research Clinics Coronary Primary Prevention Trial results. I. Reduction in incidence of coronary heart disease. *JAMA* 251: 351-364, 1984.
2. Risk of myocardial infarction and death during treatment with low dose aspirin and intravenous heparin in men with unstable coronary artery disease. The RISC Group. *Lancet* 336: 827-830, 1990.
3. Prehospital thrombolytic therapy in patients with suspected acute myocardial infarction. The European Myocardial Infarction Project Group. *N Engl J Med* 329: 383-389, 1993.
4. Indications for fibrinolytic therapy in suspected acute myocardial infarction: collaborative overview of early mortality and major morbidity results from all randomised trials of more than 1000 patients. Fibrinolytic Therapy Trialists' (FTT) Collaborative Group. *Lancet* 343: 311-322, 1994.
5. Invasive compared with non-invasive treatment in unstable coronary-artery disease: FRISC II prospective randomised multicentre study. FRagmin and Fast Revascularisation during InStability in Coronary artery disease Investigators. *Lancet* 354: 708-715, 1999.

6. Myocardial infarction redefined--a consensus document of The Joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology Committee for the redefinition of myocardial infarction. *Eur Heart J* 21: 1502-1513, 2000.
7. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ* 324: 71-86, 2002.
8. **Akimoto S, Mitsumata M, Sasaguri T and Yoshida Y.** Laminar shear stress inhibits vascular endothelial cell proliferation by inducing cyclin-dependent kinase inhibitor p21(Sdi1/Cip1/Waf1). *Circ Res* 86: 185-190, 2000.
9. **Alexy T, Wenby RB, Pais E, Goldstein LJ, Hogenauer W and Meiselman HJ.** An automated tube-type blood viscometer: validation studies. *Biorheology* 42: 237-247, 2005.
10. **Andersen HR, Nielsen TT, Vesterlund T, Grande P, Abildgaard U, Thayssen P, Pedersen F and Mortensen LS.** Danish multicenter randomized study on fibrinolytic therapy versus acute coronary angioplasty in acute myocardial infarction: rationale and design of the DANish trial in Acute Myocardial Infarction-2 (DANAMI-2). *Am Heart J* 146: 234-241, 2003.
11. **Antman EM and Berlin JA.** Declining incidence of ventricular fibrillation in myocardial infarction. Implications for the prophylactic use of lidocaine. *Circulation* 86: 764-773, 1992.

12. **Antoniucci D, Santoro GM, Bolognese L, Valenti R, Trapani M and Fazzini PF.** A clinical trial comparing primary stenting of the infarct-related artery with optimal primary angioplasty for acute myocardial infarction: results from the Florence Randomized Elective Stenting in Acute Coronary Occlusions (FRESCO) trial. *J Am Coll Cardiol* 31: 1234-1239, 1998.
13. **Arnett EN, Isner JM, Redwood DR, Kent KM, Baker WP, Ackerstein H and Roberts WC.** Coronary artery narrowing in coronary heart disease: comparison of cineangiographic and necropsy findings. *Ann Intern Med* 91: 350-356, 1979.
14. **Arntz HR, Stern R, Linderer T and Schroder R.** Efficiency of a physician-operated mobile intensive care unit for prehospital thrombolysis in acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 70: 417-420, 1992.
15. **Aschoff L.** Arteriosclerosis: A Survey of the Problem. *Macmillan* 1: 1933.
16. **Atabek HB, Ling SC and Patel DJ.** Analysis of coronary flow fields in thoracotomized dogs. *Circ Res* 37: 752-761, 1975.
17. **Awolesi MA, Widmann MD, Sessa WC and Sumpio BE.** Cyclic strain increases endothelial nitric oxide synthase activity. *Surgery* 116: 439-444, 1994.
18. **Banyai S, Banyai M, Falger J, Jansen M, Alt E, Derfler K and Koppensteiner R.** Atorvastatin improves blood rheology in patients with familial hypercholesterolemia (FH) on long-term LDL apheresis treatment. *Atherosclerosis* 159: 513-519, 2001.

19. **Baskurt OK, Gelmont D and Meiselman HJ.** Red blood cell deformability in sepsis. *Am J Respir Crit Care Med* 157: 421-427, 1998.
20. **Becker RC.** The role of blood viscosity in the development and progression of coronary artery disease. *Cleve Clin J Med* 60: 353-358, 1993.
21. **Bertrand ME, Simoons ML, Fox KA, Wallentin LC, Hamm CW, McFadden E, De Feyter PJ, Specchia G and Ruzylo W.** Management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *Eur Heart J* 23: 1809-1840, 2002.
22. **Berufsfeuerwehr München und Branddirektion and Integrierte Leitstelle SI2.** Notarzteinsätze 2005. *Intern* 2006.
23. **Bishop JJ, Nance PR, Popel AS, Intaglietta M and Johnson PC.** Effect of erythrocyte aggregation on velocity profiles in venules. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 280: H222-H236, 2001.
24. **Blankenhorn DH, Nessim SA, Johnson RL, Sanmarco ME, Azen SP and Cashin-Hemphill L.** Beneficial effects of combined colestipol-niacin therapy on coronary atherosclerosis and coronary venous bypass grafts. *JAMA* 257: 3233-3240, 1987.
25. **Boersma E, Maas AC, Deckers JW and Simoons ML.** Early thrombolytic treatment in acute myocardial infarction: reappraisal of the golden hour. *Lancet* 348: 771-775, 1996.

26. **Bogar L, Juricskay I, Kesmarky G, Feher G, Kenyeres P and Toth K.** Gender differences in hemorheological parameters of coronary artery disease patients. *Clin Hemorheol Microcirc* 35: 99-103, 2006.
27. **Bogdanov VY, Balasubramanian V, Hathcock J, Vele O, Lieb M and Nemerson Y.** Alternatively spliced human tissue factor: a circulating, soluble, thrombogenic protein. *Nat Med* 9: 458-462, 2003.
28. **Bonnefoy E, Lapostolle F, Leizorovicz A, Steg G, McFadden EP, Dubien PY, Cattan S, Boullenger E, Machecourt J, Lacroute JM, Cassagnes J, Dissait F and Touboul P.** Primary angioplasty versus prehospital fibrinolysis in acute myocardial infarction: a randomised study. *Lancet* 360: 825-829, 2002.
29. **Boss AH and Kensey KR.** Blood viscosity - measurement and intervention. *Pharmaceutical Visions* 2004.
30. **Bossaller C, Habib GB, Yamamoto H, Williams C, Wells S and Henry PD.** Impaired muscarinic endothelium-dependent relaxation and cyclic guanosine 5'-monophosphate formation in atherosclerotic human coronary artery and rabbit aorta. *J Clin Invest* 79: 170-174, 1987.
31. **Brakemeier S, Kersten A, Eichler I, Grgic I, Zakrzewicz A, Hopp H, Kohler R and Hoyer J.** Shear stress-induced up-regulation of the intermediate-conductance Ca(2+)-activated K(+) channel in human endothelium. *Cardiovasc Res* 60: 488-496, 2003.
32. **Braunwald E.** Unstable angina. A classification. *Circulation* 80: 410-414, 1989.

33. **Brimble KS, McFarlane A, Winegard N, Crowther M and Churchill DN.** Effect of chronic kidney disease on red blood cell rheology. *Clin Hemorheol Microcirc* 34: 411-420, 2006.
34. **Brooks AR, Lelkes PI and Rubanyi GM.** Gene expression profiling of vascular endothelial cells exposed to fluid mechanical forces: relevance for focal susceptibility to atherosclerosis. *Endothelium* 11: 45-57, 2004.
35. **Brown MS and Goldstein JL.** A receptor-mediated pathway for cholesterol homeostasis. *Science* 232: 34-47, 1986.
36. **Burch GE and DePasquale NP.** Hematocrit, viscosity and coronary blood flow. *Dis Chest* 48: 225-232, 1965.
37. **Cabrales P, Intaglietta M and Tsai AG.** Increase plasma viscosity sustains microcirculation after resuscitation from hemorrhagic shock and continuous bleeding. *Shock* 23: 549-555, 2005.
38. **Cabrales P, Intaglietta M and Tsai AG.** Transfusion restores blood viscosity and reinstates microvascular conditions from hemorrhagic shock independent of oxygen carrying capacity. *Resuscitation* 75: 124-134, 2007.
39. **Cabrales P, Martini J, Intaglietta M and Tsai AG.** Blood viscosity maintains microvascular conditions during normovolemic anemia independent of blood oxygen-carrying capacity. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 291: H581-H590, 2006.

40. **Cabrales P, Tsai AG and Intaglietta M.** Is resuscitation from hemorrhagic shock limited by blood oxygen-carrying capacity or blood viscosity? *Shock* 27: 380-389, 2007.
41. **Caimi G, Hoffmann E, Montana M, Canino B, Dispensa F, Catania A and Lo PR.** Haemorheological pattern in young adults with acute myocardial infarction. *Clin Hemorheol Microcirc* 29: 11-18, 2003.
42. **Canner PL, Berge KG, Wenger NK, Stamler J, Friedman L, Prineas RJ and Friedewald W.** Fifteen year mortality in Coronary Drug Project patients: long-term benefit with niacin. *J Am Coll Cardiol* 8: 1245-1255, 1986.
43. **Cannon CP, Weintraub WS, Demopoulos LA, Vicari R, Frey MJ, Lakkis N, Neumann FJ, Robertson DH, DeLucca PT, DiBattiste PM, Gibson CM and Braunwald E.** Comparison of early invasive and conservative strategies in patients with unstable coronary syndromes treated with the glycoprotein IIb/IIIa inhibitor tirofiban. *N Engl J Med* 344: 1879-1887, 2001.
44. **Caro CG, Fitz-Gerald JM and Schroter RC.** Atheroma and arterial wall shear. Observation, correlation and proposal of a shear dependent mass transfer mechanism for atherogenesis. *Proc R Soc Lond B Biol Sci* 177: 109-159, 1971.
45. **Casas JP, Bautista LE, Humphries SE and Hingorani AD.** Endothelial nitric oxide synthase genotype and ischemic heart disease: meta-analysis of 26 studies involving 23028 subjects. *Circulation* 109: 1359-1365, 2004.

46. **Case R, Berglund E and Sarnoff S.** Ventricular function. VII. Changes in coronary resistance and ventricular function resulting from acutely induced anemia and the effect thereon of coronary stenosis. *Am J Med* 18: 397-405, 1955.
47. **Chabanel A, Horellou MH, Conard J and Samama MM.** Red blood cell aggregability in patients with a history of leg vein thrombosis: influence of post-thrombotic treatment. *Br J Haematol* 88: 174-179, 1994.
48. **Chappell DC, Varner SE, Nerem RM, Medford RM and Alexander RW.** Oscillatory shear stress stimulates adhesion molecule expression in cultured human endothelium. *Circ Res* 82: 532-539, 1998.
49. **Chen XL, Varner SE, Rao AS, Grey JY, Thomas S, Cook CK, Wasserman MA, Medford RM, Jaiswal AK and Kunsch C.** Laminar flow induction of antioxidant response element-mediated genes in endothelial cells. A novel anti-inflammatory mechanism. *J Biol Chem* 278: 703-711, 2003.
50. **Chien S.** Blood Rheology and its Relation to Flow Resistance and Transcapillary Exchange, with Special Reference to Shock. *Adv Microcirc* 2: 89-103, 1969.
51. **Chien S.** Rheology in the microcirculation in normal and low flow states. *Adv Shock Res* 8: 71-80, 1982.
52. **Chiu JJ, Lee PL, Chen CN, Lee CI, Chang SF, Chen LJ, Lien SC, Ko YC, Usami S and Chien S.** Shear stress increases ICAM-1 and decreases VCAM-1 and E-selectin expressions induced by tumor necrosis factor-[alpha] in endothelial cells. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 24: 73-79, 2004.

53. **Ciuffetti G, Schillaci G, Lombardini R, Pirro M, Vaudo G and Mannarino E.** Prognostic impact of low-shear whole blood viscosity in hypertensive men. *Eur J Clin Invest* 35: 93-98, 2005.
54. **Clarkson TB, Prichard RW, Morgan TM, Petrick GS and Klein KP.** Remodeling of coronary arteries in human and nonhuman primates. *JAMA* 271: 289-294, 1994.
55. **Colquhoun M and Julien D.** Sudden death in the community: the arrhythmia causing cardiac arrest and results of immediate resuscitation. *Resuscitation* 24: 1992.
56. **Crowther MA.** Pathogenesis of atherosclerosis. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 436-441, 2005.
57. **Cunningham KS and Gotlieb AI.** The role of shear stress in the pathogenesis of atherosclerosis. *Lab Invest* 85: 9-23, 2005.
58. **Dammers R, Stiff F, Tordoir JH, Hameleers JM, Hoeks AP and Kitslaar PJ.** Shear stress depends on vascular territory: comparison between common carotid and brachial artery. *J Appl Physiol* 94: 485-489, 2003.
59. **Danesh J, Collins R, Peto R and Lowe GD.** Haematocrit, viscosity, erythrocyte sedimentation rate: meta-analyses of prospective studies of coronary heart disease. *Eur Heart J* 21: 515-520, 2000.
60. **Davies MJ.** Stability and instability: two faces of coronary atherosclerosis. The Paul Dudley White Lecture 1995. *Circulation* 94: 2013-2020, 1996.

61. **De Backer TL, De Buyzere M, Segers P, Carlier S, De Sutter J, Van de WC and De Backer G.** The role of whole blood viscosity in premature coronary artery disease in women. *Atherosclerosis* 165: 367-373, 2002.
62. **de Simone G, Devereux RB, Chien S, Alderman MH, Atlas SA and Laragh JH.** Relation of blood viscosity to demographic and physiologic variables and to cardiovascular risk factors in apparently normal adults. *Circulation* 81: 107-117, 1990.
63. **Devereux RB, Drayer JI, Chien S, Pickering TG, Letcher RL, DeYoung JL, Sealey JE and Laragh JH.** Whole blood viscosity as a determinant of cardiac hypertrophy in systemic hypertension. *Am J Cardiol* 54: 592-595, 1984.
64. **Dimmeler S, Hermann C, Galle J and Zeiher AM.** Upregulation of superoxide dismutase and nitric oxide synthase mediates the apoptosis-suppressive effects of shear stress on endothelial cells. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 19: 656-664, 1999.
65. **Dintenfass L.** Modifications of blood rheology during aging and age-related pathological conditions. *Aging (Milano)* 1: 99-125, 1989.
66. **Dodds AJ, Boyd MJ, Allen J, Bennett ED, Flute PT and Dormandy JA.** Changes in red cell deformability and other haemorrheological variables after myocardial infarction. *Br Heart J* 44: 508-511, 1980.
67. **Doi T, Sakurai M, Hamada K, Matsumoto K, Yanagisawa K, Kikuchi N, Morimoto T and Greenleaf JE.** Plasma volume and blood viscosity during 4 h sitting in a dry environment: effect of prehydration. *Aviat Space Environ Med* 75: 500-504, 2004.

68. **Eckmann DM, Bowers S, Stecker M and Cheung AT.** Hematocrit, volume expander, temperature, and shear rate effects on blood viscosity. *Anesth Analg* 91: 539-545, 2000.
69. **Ellis SG, da Silva ER, Heyndrickx G, Talley JD, Cernigliaro C, Steg G, Spaulding C, Nobuyoshi M, Erbel R, Vassanelli C and .** Randomized comparison of rescue angioplasty with conservative management of patients with early failure of thrombolysis for acute anterior myocardial infarction. *Circulation* 90: 2280-2284, 1994.
70. **Ernst E, Koenig W, Matrai A, Filipiak B and Stieber J.** Blood rheology in healthy cigarette smokers. Results from the MONICA project, Augsburg. *Arteriosclerosis* 8: 385-388, 1988.
71. **Ernst E, Krauth U, Resch KL and Paulsen HF.** Does blood rheology revert to normal after myocardial infarction? *Br Heart J* 64: 248-250, 1990.
72. **Falk E.** Unstable angina with fatal outcome: dynamic coronary thrombosis leading to infarction and/or sudden death. Autopsy evidence of recurrent mural thrombosis with peripheral embolization culminating in total vascular occlusion. *Circulation* 71: 699-708, 1985.
73. **Falk E, Shah PK and Fuster V.** Coronary plaque disruption. *Circulation* 92: 657-671, 1995.
74. **Feigl EO.** Coronary physiology. *Physiol Rev* 63: 1-205, 1983.

75. **Fowkes FG, Lowe GD, Rumley A, Lennie SE, Smith FB and Donnan PT.** The relationship between blood viscosity and blood pressure in a random sample of the population aged 55 to 74 years. *Eur Heart J* 14: 597-601, 1993.
76. **Freedman JE, Sauter R, Battinelli EM, Ault K, Knowles C, Huang PL and Loscalzo J.** Deficient platelet-derived nitric oxide and enhanced hemostasis in mice lacking the NOSIII gene. *Circ Res* 84: 1416-1421, 1999.
77. **Frick MH, Elo O, Haapa K, Heinonen OP, Heinsalmi P, Helo P, Huttunen JK, Kaitaniemi P, Koskinen P, Manninen V and .** Helsinki Heart Study: primary-prevention trial with gemfibrozil in middle-aged men with dyslipidemia. Safety of treatment, changes in risk factors, and incidence of coronary heart disease. *N Engl J Med* 317: 1237-1245, 1987.
78. **Friedman MH, Bargeron CB, Deters OJ, Hutchins GM and Mark FF.** Correlation between wall shear and intimal thickness at a coronary artery branch. *Atherosclerosis* 68: 27-33, 1987.
79. **Froom P.** Blood viscosity and the risk of death from coronary heart disease. *Eur Heart J* 21: 513-514, 2000.
80. **Gibson CM, Diaz L, Kandarpa K, Sacks FM, Pasternak RC, Sandor T, Feldman C and Stone PH.** Relation of vessel wall shear stress to atherosclerosis progression in human coronary arteries. *Arterioscler Thromb* 13: 310-315, 1993.

81. **Glagov S, Weisenberg E, Zarins CK, Stankunavicius R and Kolettis GJ.**  
Compensatory enlargement of human atherosclerotic coronary arteries. *N Engl J Med* 316: 1371-1375, 1987.
82. **Gnasso A, Carallo C, Irace C, Spagnuolo V, De Novara G, Mattioli PL and Pujia A.** Association between intima-media thickness and wall shear stress in common carotid arteries in healthy male subjects. *Circulation* 94: 3257-3262, 1996.
83. **Goldstein JA, Demetriou D, Grines CL, Pica M, Shoukfeh M and O'Neill WW.** Multiple complex coronary plaques in patients with acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 343: 915-922, 2000.
84. **Gordon RJ, Snyder GK, Tritel H and Taylor WJ.** Potential significance of plasma viscosity and hematocrit variations in myocardial ischemia. *Am Heart J* 87: 175-182, 1974.
85. **Grines CL, Westerhausen DR, Jr., Grines LL, Hanlon JT, Logemann TL, Niemela M, Weaver WD, Graham M, Boura J, O'Neill WW and Balestrini C.** A randomized trial of transfer for primary angioplasty versus on-site thrombolysis in patients with high-risk myocardial infarction: the Air Primary Angioplasty in Myocardial Infarction study. *J Am Coll Cardiol* 39: 1713-1719, 2002.
86. **Gross ER, LaDisa JF, Jr., Weihrauch D, Olson LE, Kress TT, Hettrick DA, Pagel PS, Warltier DC and Kersten JR.** Reactive oxygen species modulate coronary wall shear stress and endothelial function during hyperglycemia. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 284: H1552-H1559, 2003.

87. **Gudi S, Huvar I, White CR, McKnight NL, Dusserre N, Boss GR and Frangos JA.** Rapid activation of Ras by fluid flow is mediated by Galpha(q) and Gbetagamma subunits of heterotrimeric G proteins in human endothelial cells. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 23: 994-1000, 2003.
88. **Guzman RJ, Abe K and Zarins CK.** Flow-induced arterial enlargement is inhibited by suppression of nitric oxide synthase activity in vivo. *Surgery* 122: 273-279, 1997.
89. **Hajra L, Evans AI, Chen M, Hyduk SJ, Collins T and Cybulsky MI.** The NF-kappa B signal transduction pathway in aortic endothelial cells is primed for activation in regions predisposed to atherosclerotic lesion formation. *Proc Natl Acad Sci U S A* 97: 9052-9057, 2000.
90. **Hamm CW.** Acute coronary syndromes. The diagnostic role of troponins. *Thromb Res* 103 Suppl 1: S63-S69, 2001.
91. **Hamm CW.** [Guidelines: acute coronary syndrome (ACS). 1: ACS without persistent ST segment elevations]. *Z Kardiol* 93: 72-90, 2004.
92. **Hamm CW.** [Guidelines: Acute coronary syndrome (ACS). II: Acute coronary syndrome with ST-elevation]. *Z Kardiol* 93: 324-341, 2004.
93. **Hamm CW.** Kommentar zu den Leitlinien der European Society of Cardiology (ESC) zur Diagnose und Therapie des akuten Koronarsyndroms ohne ST-Strecken-Hebung (NSTE-ACS). *Der Kardiologe* 3: 81-100, 2009.

94. **Hamm CW, Bertrand M and Braunwald E.** Acute coronary syndrome without ST elevation: implementation of new guidelines. *Lancet* 358: 1533-1538, 2001.
95. **Hamm CW and Braunwald E.** A classification of unstable angina revisited. *Circulation* 102: 118-122, 2000.
96. **Hamm CW, Giannitsis E and Katus HA.** Cardiac troponin elevations in patients without acute coronary syndrome. *Circulation* 106: 2871-2872, 2002.
97. **Hamm CW, Goldmann BU, Heeschen C, Kreymann G, Berger J and Meinertz T.** Emergency room triage of patients with acute chest pain by means of rapid testing for cardiac troponin T or troponin I. *N Engl J Med* 337: 1648-1653, 1997.
98. **Harmon KJ, Couper LL and Lindner V.** Strain-dependent vascular remodeling phenotypes in inbred mice. *Am J Pathol* 156: 1741-1748, 2000.
99. **Heeschen C, Goldmann BU, Terres W and Hamm CW.** Cardiovascular risk and therapeutic benefit of coronary interventions for patients with unstable angina according to the troponin T status. *Eur Heart J* 21: 1159-1166, 2000.
100. **Hell KM, Balzereit A, Diebold U and Bruhn HD.** Importance of blood viscoelasticity in arteriosclerosis. *Angiology* 40: 539-546, 1989.
101. **Hinshaw LB.** Sepsis/septic shock: participation of the microcirculation: an abbreviated review. *Crit Care Med* 24: 1072-1078, 1996.

102. **Hsiai TK, Cho SK, Wong PK, Ing M, Salazar A, Sevanian A, Navab M, Demer LL and Ho CM.** Monocyte recruitment to endothelial cells in response to oscillatory shear stress. *FASEB J* 17: 1648-1657, 2003.
103. **Jaffe AS, Ravkilde J, Roberts R, Naslund U, Apple FS, Galvani M and Katus H.** It's time for a change to a troponin standard. *Circulation* 102: 1216-1220, 2000.
104. **Jaimes EA, DeMaster EG, Tian RX and Raj L.** Stable compounds of cigarette smoke induce endothelial superoxide anion production via NADPH oxidase activation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 24: 1031-1036, 2004.
105. **Jan KM, Chien S and Bigger JT, Jr.** Observations on blood viscosity changes after acute myocardial infarction. *Circulation* 51: 1079-1084, 1975.
106. **Jin X, Iwasa S, Okada K, Ooi A, Mitsui K and Mitsumata M.** Shear stress-induced collagen XII expression is associated with atherogenesis. *Biochem Biophys Res Commun* 308: 152-158, 2003.
107. **Kameneva MV, Garrett KO, Watach MJ and Borovetz HS.** Red blood cell aging and risk of cardiovascular diseases. *Clin Hemorheol Microcirc* 18: 67-74, 1998.
108. **Katus HA, Remppis A, Neumann FJ, Scheffold T, Diederich KW, Vinar G, Noe A, Matern G and Kuebler W.** Diagnostic efficiency of troponin T measurements in acute myocardial infarction. *Circulation* 83: 902-912, 1991.
109. **Kensey KR.** The mechanistic relationships between hemorheological characteristics and cardiovascular disease. *Curr Med Res Opin* 19: 587-596, 2003.

110. **Kesmarky G, Toth K, Habon L, Vajda G and Juricskay I.** Hemorheological parameters in coronary artery disease. *Clin Hemorheol Microcirc* 18: 245-251, 1998.
111. **Klootwijk P and Hamm C.** Acute coronary syndromes: diagnosis. *Lancet* 353 Suppl 2: SIII10-SIII15, 1999.
112. **Kockx MM, Cromheeke KM, Knaapen MW, Bosmans JM, De Meyer GR, Herman AG and Bult H.** Phagocytosis and macrophage activation associated with hemorrhagic microvessels in human atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 23: 440-446, 2003.
113. **Koenig W and Ernst E.** The possible role of hemorheology in atherothrombogenesis. *Atherosclerosis* 94: 93-107, 1992.
114. **Koenig W, Sund M, Filipiak B, Doring A, Lowel H and Ernst E.** Plasma viscosity and the risk of coronary heart disease: results from the MONICA-Augsburg Cohort Study, 1984 to 1992. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 18: 768-772, 1998.
115. **Kolodgie FD, Gold HK, Burke AP, Fowler DR, Kruth HS, Weber DK, Farb A, Guerrero LJ, Hayase M, Kutys R, Narula J, Finn AV and Virmani R.** Intraplaque hemorrhage and progression of coronary atheroma. *N Engl J Med* 349: 2316-2325, 2003.
116. **Lagerqvist B, Husted S, Kontny F, Naslund U, Stahle E, Swahn E and Wallentin L.** A long-term perspective on the protective effects of an early invasive strategy in unstable coronary artery disease: two-year follow-up of the FRISC-II invasive study. *J Am Coll Cardiol* 40: 1902-1914, 2002.

117. **Lam C, Tyml K, Martin C and Sibbald W.** Microvascular perfusion is impaired in a rat model of normotensive sepsis. *J Clin Invest* 94: 2077-2083, 1994.
118. **Le Devehat C, Vimeux M and Khodabandehlou T.** Blood rheology in patients with diabetes mellitus. *Clin Hemorheol Microcirc* 30: 297-300, 2004.
119. **Lee AJ, Mowbray PI, Lowe GD, Rumley A, Fowkes FG and Allan PL.** Blood viscosity and elevated carotid intima-media thickness in men and women: the Edinburgh Artery Study. *Circulation* 97: 1467-1473, 1998.
120. **Leschke M, Motz W, Blanke H and Strauer BE.** Blood rheology in hypertension and hypertensive heart disease. *J Cardiovasc Pharmacol* 10 Suppl 6: S103-S110, 1987.
121. **Letcher RL, Chien S, Pickering TG, Sealey JE and Laragh JH.** Direct relationship between blood pressure and blood viscosity in normal and hypertensive subjects. Role of fibrinogen and concentration. *Am J Med* 70: 1195-1202, 1981.
122. **Li H, Cybulsky MI, Gimbrone MA, Jr. and Libby P.** An atherogenic diet rapidly induces VCAM-1, a cytokine-regulatable mononuclear leukocyte adhesion molecule, in rabbit aortic endothelium. *Arterioscler Thromb* 13: 197-204, 1993.
123. **Libby P.** Inflammation in atherosclerosis. *Nature* 420: 868-874, 2002.
124. **Libby P and Theroux P.** Pathophysiology of coronary artery disease. *Circulation* 111: 3481-3488, 2005.

125. **Liu SQ.** Focal expression of angiotensin II type 1 receptor and smooth muscle cell proliferation in the neointima of experimental vein grafts: relation to eddy blood flow. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 19: 2630-2639, 1999.
126. **Liu Y, Zhu Y, Rannou F, Lee TS, Formentin K, Zeng L, Yuan X, Wang N, Chien S, Forman BM and Shyy JY.** Laminar flow activates peroxisome proliferator-activated receptor-gamma in vascular endothelial cells. *Circulation* 110: 1128-1133, 2004.
127. **Lowe GD.** Blood rheology in vitro and in vivo. *Baillieres Clin Haematol* 1: 597-636, 1987.
128. **Lowe GD.** Blood viscosity, lipoproteins, and cardiovascular risk. *Circulation* 85: 2329-2331, 1992.
129. **Lowe GD, Drummond MM, Forbes CD and Barbenel JC.** The effects of age and cigarette-smoking on blood and plasma viscosity in men. *Scott Med J* 25: 13-17, 1980.
130. **Lowe GD, Fowkes FG, Dawes J, Donnan PT, Lennie SE and Housley E.** Blood viscosity, fibrinogen, and activation of coagulation and leukocytes in peripheral arterial disease and the normal population in the Edinburgh Artery Study. *Circulation* 87: 1915-1920, 1993.
131. **Lowe GD, Lee AJ, Rumley A, Price JF and Fowkes FG.** Blood viscosity and risk of cardiovascular events: the Edinburgh Artery Study. *Br J Haematol* 96: 168-173, 1997.

132. **Lowe GD, McArdle BM, Stromberg P, Lorimer AR, Forbes CD and Prentice CR.** Increased blood viscosity and fibrinolytic inhibitor in type II hyperlipoproteinaemia. *Lancet* 1: 472-475, 1982.
133. **Lubsen J and Tijssen JG.** Efficacy of nifedipine and metoprolol in the early treatment of unstable angina in the coronary care unit: findings from the Holland Interuniversity Nifedipine/metoprolol Trial (HINT). *Am J Cardiol* 60: 18A-25A, 1987.
134. **Lusis AJ.** Atherosclerosis. *Nature* 407: 233-241, 2000.
135. **Malek AM, Alper SL and Izumo S.** Hemodynamic shear stress and its role in atherosclerosis. *JAMA* 282: 2035-2042, 1999.
136. **Mares M, Bertolo C, Terribile V and Girolami A.** Hemorheological study in patients with coronary artery disease. *Cardiology* 78: 111-116, 1991.
137. **Marinakis GN, Barbenel JC, Fisher AC and Tsangaris SG.** A new capillary viscometer for whole blood viscosimetry. *Biorheology* 36: 311-318, 1999.
138. **Martin MJ, Hulley SB, Browner WS, Kuller LH and Wentworth D.** Serum cholesterol, blood pressure, and mortality: implications from a cohort of 361,662 men. *Lancet* 2: 933-936, 1986.
139. **Martini J, Cabrales P, Tsai AG and Intaglietta M.** Mechanotransduction and the homeostatic significance of maintaining blood viscosity in hypotension, hypertension and haemorrhage. *J Intern Med* 259: 364-372, 2006.

140. **McLachlin A, McLachlin J, Jory T and Rawling E.** Venous stasis in the lower extremities. *Ann Surg* 152: 678-685, 1960.
141. **Melkumyants AM, Balashov SA and Khayutin VM.** Endothelium dependent control of arterial diameter by blood viscosity. *Cardiovasc Res* 23: 741-747, 1989.
142. **Moreno PR, Purushothaman KR, Fuster V, Echeverri D, Truszczyńska H, Sharma SK, Badimon JJ and O'Connor WN.** Plaque neovascularization is increased in ruptured atherosclerotic lesions of human aorta: implications for plaque vulnerability. *Circulation* 110: 2032-2038, 2004.
143. **Moriarty AJ, Hughes R, Nelson SD and Balnave K.** Streptokinase and reduced plasma viscosity: a second benefit. *Eur J Haematol* 41: 25-36, 1988.
144. **Moriarty PM, Gibson CA, Kensey KR and Hogenauer W.** Effect of low-density lipoprotein cholesterol apheresis on blood viscosity. *Am J Cardiol* 93: 1044-1046, 2004.
145. **Morrison LJ, Verbeek PR, McDonald AC, Sawadsky BV and Cook DJ.** Mortality and prehospital thrombolysis for acute myocardial infarction: A meta-analysis. *JAMA* 283: 2686-2692, 2000.
146. **Morrow DA, Cannon CP, Rifai N, Frey MJ, Vicari R, Lakkis N, Robertson DH, Hille DA, DeLucca PT, DiBattiste PM, Demopoulos LA, Weintraub WS and Braunwald E.** Ability of minor elevations of troponins I and T to predict benefit from an early invasive strategy in patients with unstable angina and non-ST elevation myocardial infarction: results from a randomized trial. *JAMA* 286: 2405-2412, 2001.

147. **Muldoon MF, Herbert TB, Patterson SM, Kameneva M, Raible R and Manuck SB.** Effects of acute psychological stress on serum lipid levels, hemoconcentration, and blood viscosity. *Arch Intern Med* 155: 615-620, 1995.
148. **Muravyov AV, Meiselman HJ, Yakusevich VV and Zamishlayev AV.** Effects of antihypertensive therapy on hemorheological profiles in female hypertensive patients with initially low or high whole blood viscosity. *Clin Hemorheol Microcirc* 26: 125-135, 2002.
149. **Nagel T, Resnick N, Dewey CF, Jr. and Gimbrone MA, Jr.** Vascular endothelial cells respond to spatial gradients in fluid shear stress by enhanced activation of transcription factors. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 19: 1825-1834, 1999.
150. **Naghavi M, Libby P, Falk E, Casscells SW, Litovsky S, Rumberger J, Badimon JJ and et al.** From vulnerable plaque to vulnerable patient: a call for new definitions and risk assessment strategies: Part I. *Circulation* 108: 1664-1672, 2003.
151. **Naghavi M, Libby P, Falk E, Casscells SW, Litovsky S, Rumberger J, Badimon JJ and et al.** From vulnerable plaque to vulnerable patient: a call for new definitions and risk assessment strategies: Part II. *Circulation* 108: 1772-1778, 2003.
152. **Nallamothu BK and Bates ER.** Percutaneous coronary intervention versus fibrinolytic therapy in acute myocardial infarction: is timing (almost) everything? *Am J Cardiol* 92: 824-826, 2003.
153. **Neumann FJ, Kastrati A, Pogatsa-Murray G, Mehilli J, Bollwein H, Bestehorn HP, Schmitt C, Seyfarth M, Dirschinger J and Schomig A.** Evaluation of

- prolonged antithrombotic pretreatment ("cooling-off" strategy) before intervention in patients with unstable coronary syndromes: a randomized controlled trial. *JAMA* 290: 1593-1599, 2003.
154. **Niwa K, Kado T, Sakai J and Karino T.** The effects of a shear flow on the uptake of LDL and acetylated LDL by an EC monoculture and an EC-SMC coculture. *Ann Biomed Eng* 32: 537-543, 2004.
155. **O'Doherty M, Tayler DI, Quinn E, Vincent R and Chamberlain DA.** Five hundred patients with myocardial infarction monitored within one hour of symptoms. *Br Med J (Clin Res Ed)* 286: 1405-1408, 1983.
156. **Oler A, Whooley MA, Oler J and Grady D.** Adding heparin to aspirin reduces the incidence of myocardial infarction and death in patients with unstable angina. A meta-analysis. *JAMA* 276: 811-815, 1996.
157. **Os I, Hoiegggen A, Larsen A, Sandset PM, Djurovic S, Berg K, Os A, Birkeland K and Westheim A.** Smoking and relation to other risk factors in postmenopausal women with coronary artery disease, with particular reference to whole blood viscosity and beta-cell function. *J Intern Med* 253: 232-239, 2003.
158. **Parmentier E, Morton W and Petschek H.** Platelet aggregate formation in a region of separated blood flow. *J Biochem Eng* 20: 2012-2021, 1981.
159. **Passerini AG, Polacek DC, Shi C, Francesco NM, Manduchi E, Grant GR, Pritchard WF, Powell S, Chang GY, Stoeckert CJ, Jr. and Davies PF.** Coexisting proinflammatory and antioxidative endothelial transcription profiles in a disturbed

- flow region of the adult porcine aorta. *Proc Natl Acad Sci U S A* 101: 2482-2487, 2004.
160. **Pearson MJ and Lipowsky HH.** Influence of erythrocyte aggregation on leukocyte margination in postcapillary venules of rat mesentery. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 279: H1460-H1471, 2000.
161. **Pearson TC.** Rheology of the absolute polycythaemias. *Baillieres Clin Haematol* 1: 637-664, 1987.
162. **Philippe F, Lacombe C, Bucherer C, Drobinski G, Montalescot G and Thomas D.** Whole blood viscosity measurement in acute myocardial infarction: feasibility and significance. *J Mal Vasc* 26: 243-247, 2001.
163. **Piper RD, Pitt-Hyde M, Li F, Sibbald WJ and Potter RF.** Microcirculatory changes in rat skeletal muscle in sepsis. *Am J Respir Crit Care Med* 154: 931-937, 1996.
164. **Pories W, Harris P, Hinshaw J, Davis T and Schwartz S.** Blood sludging: an experimental critique of its occurrence and its supposed effects. *Ann Surg* 155: 33-41, 1962.
165. **Price JF, Mowbray PI, Lee AJ, Rumley A, Lowe GD and Fowkes FG.** Relationship between smoking and cardiovascular risk factors in the development of peripheral arterial disease and coronary artery disease: Edinburgh Artery Study. *Eur Heart J* 20: 344-353, 1999.

166. **Rainer C, Kawanishi DT, Chandraratna PA, Bauersachs RM, Reid CL, Rahimtoola SH and Meiselman HJ.** Changes in blood rheology in patients with stable angina pectoris as a result of coronary artery disease. *Circulation* 76: 15-20, 1987.
167. **Rawles J.** GREAT: 10 year survival of patients with suspected acute myocardial infarction in a randomised comparison of prehospital and hospital thrombolysis. *Heart* 89: 563-564, 2003.
168. **Replogle RL, Meiselman HJ and Merrill EW.** Clinical implications of blood rheology studies. *Circulation* 36: 148-160, 1967.
169. **Resch KL, Ernst E, Matrai A, Buhl M, Schlosser P and Paulsen HF.** Can rheologic variables be of prognostic relevance in arteriosclerotic diseases? *Angiology* 42: 963-970, 1991.
170. **Rioufol G, Finet G, Ginon I, Andre-Fouet X, Rossi R, Vialle E, Desjoyaux E, Convert G, Huret JF and Tabib A.** Multiple atherosclerotic plaque rupture in acute coronary syndrome: a three-vessel intravascular ultrasound study. *Circulation* 106: 804-808, 2002.
171. **Robertson A.** Oxygen requirements of the human arterial intima in atherogenesis. *Prog Biochem Pharmacol* 4: 305-316, 1968.
172. **Rodriguez A, Bernardi V, Fernandez M, Mauvecin C, Ayala F, Santaera O, Martinez J, Mele E, Roubin GS, Palacios I and Ambrose JA.** In-hospital and late results of coronary stents versus conventional balloon angioplasty in acute myocardial

- infarction (GRAMI trial). Gianturco-Roubin in Acute Myocardial Infarction. *Am J Cardiol* 81: 1286-1291, 1998.
173. **Rosenson RS.** Viscosity and ischemic heart disease. *J Vasc Med Biol* 4: 206-212, 1993.
174. **Rosenson RS, McCormick A and Uretz EF.** Distribution of blood viscosity values and biochemical correlates in healthy adults. *Clin Chem* 42: 1189-1195, 1996.
175. **Rosenson RS, Shott S and Katz R.** Elevated blood viscosity in systemic lupus erythematosus. *Semin Arthritis Rheum* 31: 52-57, 2001.
176. **Rosenson RS, Shott S and Tangney CC.** Hypertriglyceridemia is associated with an elevated blood viscosity Rosenson: triglycerides and blood viscosity. *Atherosclerosis* 161: 433-439, 2002.
177. **Rosenson RS and Wolff D.** Comparison of two whole blood viscometers: implications for cardiovascular and thrombosis research. *Thromb Haemost* 92: 225-226, 2004.
178. **Ross AM, Coyne KS, Reiner JS, Greenhouse SW, Fink C, Frey A, Moreyra E, Traboulsi M, Racine N, Riba AL, Thompson MA, Rohrbeck S and Lundergan CF.** A randomized trial comparing primary angioplasty with a strategy of short-acting thrombolysis and immediate planned rescue angioplasty in acute myocardial infarction: the PACT trial. PACT investigators. Plasminogen-activator Angioplasty Compatibility Trial. *J Am Coll Cardiol* 34: 1954-1962, 1999.

179. **Ross R.** The pathogenesis of atherosclerosis: a perspective for the 1990s. *Nature* 362: 801-809, 1993.
180. **Rubanyi GM, Romero JC and Vanhoutte PM.** Flow-induced release of endothelium-derived relaxing factor. *Am J Physiol* 250: H1145-H1149, 1986.
181. **Rubba P, Iannuzzi A, Postiglione A, Scarpato N, Montefusco S, Gnasso A, Nappi G, Cortese C and Mancini M.** Hemodynamic changes in the peripheral circulation after repeat low density lipoprotein apheresis in familial hypercholesterolemia. *Circulation* 81: 610-616, 1990.
182. **Salazar Vazquez BY, Wettstein R, Cabrales P, Tsai AG and Intaglietta M.** Microvascular experimental evidence on the relative significance of restoring oxygen carrying capacity vs. blood viscosity in shock resuscitation. *Biochim Biophys Acta* 1784: 1421-1427, 2008.
183. **Sawchuk AP, Unthank JL and Dalsing MC.** Drag reducing polymers may decrease atherosclerosis by increasing shear in areas normally exposed to low shear stress. *J Vasc Surg* 30: 761-764, 1999.
184. **Schaefer EJ and Levy RI.** Pathogenesis and management of lipoprotein disorders. *N Engl J Med* 312: 1300-1310, 1985.
185. **Schiff JH, Arntz HR and Bottiger BW.** [Acute coronary syndrome in the prehospital phase]. *Anaesthetist* 54: 957-974, 2005.

186. **Schoenhagen P, Ziada KM, Kapadia SR, Crowe TD, Nissen SE and Tuzcu EM.** Extent and direction of arterial remodeling in stable versus unstable coronary syndromes : an intravascular ultrasound study. *Circulation* 101: 598-603, 2000.
187. **Schomig A, Kastrati A, Dirschinger J, Mehilli J, Schricke U, Pache J, Martinoff S, Neumann FJ and Schwaiger M.** Coronary stenting plus platelet glycoprotein IIb/IIIa blockade compared with tissue plasminogen activator in acute myocardial infarction. Stent versus Thrombolysis for Occluded Coronary Arteries in Patients with Acute Myocardial Infarction Study Investigators. *N Engl J Med* 343: 385-391, 2000.
188. **Schomig A, Neumann FJ, Kastrati A, Schuhlen H, Blasini R, Hadamitzky M, Walter H, Zitzmann-Roth EM, Richardt G, Alt E, Schmitt C and Ulm K.** A randomized comparison of antiplatelet and anticoagulant therapy after the placement of coronary-artery stents. *N Engl J Med* 334: 1084-1089, 1996.
189. **Schonbeck U, Sukhova GK, Shimizu K, Mach F and Libby P.** Inhibition of CD40 signaling limits evolution of established atherosclerosis in mice. *Proc Natl Acad Sci U S A* 97: 7458-7463, 2000.
190. **Schreiber TL, Macina G, McNulty A, Bunnell P, Kikel M, Miller DH, Devereux RB, Tenney R, Cowley M and Zola B.** Urokinase plus heparin versus aspirin in unstable angina and non-Q-wave myocardial infarction. *Am J Cardiol* 64: 840-844, 1989.
191. **Seo D, Karra R, Wang T and et al.** Genomic convergence in the study of human and mouse atherosclerosis. *Circulation* 108: 282, 2003.

192. **Sheikh S, Rainger GE, Gale Z, Rahman M and Nash GB.** Exposure to fluid shear stress modulates the ability of endothelial cells to recruit neutrophils in response to tumor necrosis factor-alpha: a basis for local variations in vascular sensitivity to inflammation. *Blood* 102: 2828-2834, 2003.
193. **Shin S, Ku Y, Park MS and Suh JS.** Measurement of blood viscosity using a pressure-scanning capillary viscometer. *Clin Hemorheol Microcirc* 30: 467-470, 2004.
194. **Simchon S, Jan KM and Chien S.** Influence of reduced red cell deformability on regional blood flow. *Am J Physiol* 253: H898-H903, 1987.
195. **Sloop GD.** A unifying theory of atherogenesis. *Med Hypotheses* 47: 321-325, 1996.
196. **Somer T and Meiselman HJ.** Disorders of blood viscosity. *Ann Med* 25: 31-39, 1993.
197. **Stamler J, Wentworth D and Neaton JD.** Is relationship between serum cholesterol and risk of premature death from coronary heart disease continuous and graded? Findings in 356,222 primary screenees of the Multiple Risk Factor Intervention Trial (MRFIT). *JAMA* 256: 2823-2828, 1986.
198. **Statistisches Bundesamt and Wiesbaden.** Gesundheit - Ausgaben, Krankheitskosten und Personal 2004. *Report 2004* 2006.
199. **Statistisches Bundesamt and Wiesbaden.** Todesursachen in Deutschland - Gestorbene in Deutschland an ausgewählten Todesursachen. *Fachserie 12* Reihe 4, 1-64, 2006.

200. **Steg PG, Bonnefoy E, Chabaud S, Lapostolle F, Dubien PY, Cristofini P, Leizorovicz A and Touboul P.** Impact of time to treatment on mortality after prehospital fibrinolysis or primary angioplasty: data from the CAPTIM randomized clinical trial. *Circulation* 108: 2851-2856, 2003.
201. **Stokes KY, Clanton EC, Russell JM, Ross CR and Granger DN.** NAD(P)H oxidase-derived superoxide mediates hypercholesterolemia-induced leukocyte-endothelial cell adhesion. *Circ Res* 88: 499-505, 2001.
202. **Straumann E and Bertel O.** [Acute coronary syndrome and myocardial infarct--new definitions]. *Ther Umsch* 59: 66-71, 2002.
203. **Sugiura Y.** A method for analyzing non-Newtonian blood viscosity data in low shear rates. *Biorheology* 25: 107-112, 1988.
204. **Sunder-Plassmann L, Kloevekorn WP and Messmer K.** [Blood viscosity and hemodynamics during the use of colloid plasma volume expanders]. *Anaesthesist* 20: 172-180, 1971.
205. **Sutera SP, Nowak MD, Joist JH, Zeffren DJ and Bauman JE.** A programmable, computer-controlled cone-plate viscometer for the application of pulsatile shear stress to platelet suspensions. *Biorheology* 25: 449-459, 1988.
206. **Suzuki Y, Nakajima T, Shiga T and Maeda N.** Influence of 2,3-diphosphoglycerate on the deformability of human erythrocytes. *Biochim Biophys Acta* 1029: 85-90, 1990.

207. **Szapary L, Horvath B, Marton Z, Alexy T, Demeter N, Szots M, Klabuzai A, Kesmarky G, Juricskay I, Gaal V, Czopf J and Toth K.** Hemorheological disturbances in patients with chronic cerebrovascular diseases. *Clin Hemorheol Microcirc* 31: 1-9, 2004.
208. **Theroux P, Taeymans Y, Morissette D, Bosch X, Pelletier GB and Waters DD.** A randomized study comparing propranolol and diltiazem in the treatment of unstable angina. *J Am Coll Cardiol* 5: 717-722, 1985.
209. **Theroux P, Waters D, Qiu S, McCans J, de Guise P and Juneau M.** Aspirin versus heparin to prevent myocardial infarction during the acute phase of unstable angina. *Circulation* 88: 2045-2048, 1993.
210. **Topol EJ and Yadav JS.** Recognition of the importance of embolization in atherosclerotic vascular disease. *Circulation* 101: 570-580, 2000.
211. **Toschi V, Gallo R, Lettino M, Fallon JT, Gertz SD, Fernandez-Ortiz A, Chesebro JH, Badimon L, Nemerson Y, Fuster V and Badimon JJ.** Tissue factor modulates the thrombogenicity of human atherosclerotic plaques. *Circulation* 95: 594-599, 1997.
212. **Tsao PS, Buitrago R, Chan JR and Cooke JP.** Fluid flow inhibits endothelial adhesiveness. Nitric oxide and transcriptional regulation of VCAM-1. *Circulation* 94: 1682-1689, 1996.
213. **Tyml K, Yu J and McCormack DG.** Capillary and arteriolar responses to local vasodilators are impaired in a rat model of sepsis. *J Appl Physiol* 84: 837-844, 1998.

214. **Tzoulaki I, Murray GD, Lee AJ, Rumley A, Lowe GD and Fowkes FG.** Inflammatory, haemostatic, and rheological markers for incident peripheral arterial disease: Edinburgh Artery Study. *Eur Heart J* 28: 354-362, 2007.
215. **Tzoulaki I, Murray GD, Lee AJ, Rumley A, Lowe GD and Fowkes FG.** Relative value of inflammatory, hemostatic, and rheological factors for incident myocardial infarction and stroke: the Edinburgh Artery Study. *Circulation* 115: 2119-2127, 2007.
216. **Uematsu M, Kitabatake A, Tanouchi J, Doi Y, Masuyama T, Fujii K, Yoshida Y, Ito H, Ishihara K, Hori M and .** Reduction of endothelial microfilament bundles in the low-shear region of the canine aorta. Association with intimal plaque formation in hypercholesterolemia. *Arterioscler Thromb* 11: 107-115, 1991.
217. **Ungvari Z, Csiszar A, Kaminski PM, Wolin MS and Koller A.** Chronic high pressure-induced arterial oxidative stress: involvement of protein kinase C-dependent NAD(P)H oxidase and local renin-angiotensin system. *Am J Pathol* 165: 219-226, 2004.
218. **Van de WF, Ardissino D, Betriu A, Cokkinos DV, Falk E, Fox KA, Julian D, Lengyel M, Neumann FJ, Ruzyllo W, Thygesen C, Underwood SR, Vahanian A, Verheugt FW and Wijns W.** Management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. The Task Force on the Management of Acute Myocardial Infarction of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 24: 28-66, 2003.

219. **VanderLaan PA, Reardon CA and Getz GS.** Site specificity of atherosclerosis: site-selective responses to atherosclerotic modulators. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 24: 12-22, 2004.
220. **Velcheva I, Antonova N, Dimitrova V, Dimitrov N and Ivanov I.** Plasma lipids and blood viscosity in patients with cerebrovascular disease. *Clin Hemorheol Microcirc* 35: 155-157, 2006.
221. **Vincent JL.** Update on sepsis: pathophysiology and treatment. *Acta Clin Belg* 55: 79-87, 2000.
222. **Voerman HJ, Fonk T and Thijs LG.** Changes in hemorheology in patients with sepsis or septic shock. *Circ Shock* 29: 219-227, 1989.
223. **Voerman HJ and Groeneveld AB.** Blood viscosity and circulatory shock. *Intensive Care Med* 15: 72-78, 1989.
224. **Walpole PL, Gotlieb AI, Cybulsky MI and Langille BL.** Expression of ICAM-1 and VCAM-1 and monocyte adherence in arteries exposed to altered shear stress. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 15: 2-10, 1995.
225. **Wang S, Boss AH, Kensey KR and Rosenson RS.** Variations of whole blood viscosity using Rheolog-a new scanning capillary viscometer. *Clin Chim Acta* 332: 79-82, 2003.
226. **Wang X, Liao FL and Stoltz JF.** A new simple cone-plate viscometer for hemorheology. *Clin Hemorheol Microcirc* 19: 25-31, 1998.

227. **Wells RE and Merrill E.** Shear rate dependence of the viscosity of whole blood and plasma. *Science* 133: 763-764, 1961.
228. **Wentzel JJ, Krams R, Schuurbiens JC, Oomen JA, Kloet J, Der Giessen WJ, Serruys PW and Slager CJ.** Relationship between neointimal thickness and shear stress after Wallstent implantation in human coronary arteries. *Circulation* 103: 1740-1745, 2001.
229. **Wettstein R, Erni D, Intaglietta M and Tsai AG.** Rapid restoration of microcirculatory blood flow with hyperviscous and hyperoncotic solutions lowers the transfusion trigger in resuscitation from hemorrhagic shock. *Shock* 25: 641-646, 2006.
230. **Whittington RB and Harkness J.** Whole-blood viscosity, as determined by plasma viscosity, haematocrit, and shear. *Biorheology* 19: 175-184, 1982.
231. **Widimsky P, Budesinsky T, Vorac D, Groch L, Zelizko M, Aschermann M, Branny M, St'asek J and Formanek P.** Long distance transport for primary angioplasty vs immediate thrombolysis in acute myocardial infarction. Final results of the randomized national multicentre trial--PRAGUE-2. *Eur Heart J* 24: 94-104, 2003.
232. **Wilcox JN, Subramanian RR, Sundell CL, Tracey WR, Pollock JS, Harrison DG and Marsden PA.** Expression of multiple isoforms of nitric oxide synthase in normal and atherosclerotic vessels. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 17: 2479-2488, 1997.
233. **Yarnell JW, Patterson CC, Sweetnam PM and Lowe GD.**  
Haemostatic/inflammatory markers predict 10-year risk of IHD at least as well as lipids: the Caerphilly collaborative studies. *Eur Heart J* 25: 1049-1056, 2004.

234. **Yarnell JW, Sweetnam PM, Rumley A and Lowe GD.** Lifestyle and hemostatic risk factors for ischemic heart disease : the Caerphilly Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 20: 271-279, 2000.
235. **Yodice PC, Astiz ME, Kurian BM, Lin RY and Rackow EC.** Neutrophil rheologic changes in septic shock. *Am J Respir Crit Care Med* 155: 38-42, 1997.
236. **Yusuf S, Lessem J, Jha P and Lonn E.** Primary and secondary prevention of myocardial infarction and strokes: an update of randomly allocated, controlled trials. *J Hypertens Suppl* 11: S61-S73, 1993.
237. **Yusuf S, Wittes J and Friedman L.** Overview of results of randomized clinical trials in heart disease. II. Unstable angina, heart failure, primary prevention with aspirin, and risk factor modification. *JAMA* 260: 2259-2263, 1988.
238. **Zannad F, Voisin P, Brunotte F, Bruntz JF, Stoltz JF and Gilgenkrantz JM.** Haemorheological abnormalities in arterial hypertension and their relation to cardiac hypertrophy. *J Hypertens* 6: 293-297, 1988.
239. **Zarins CK, Giddens DP, Bharadvaj BK, Sottiurai VS, Mabon RF and Glagov S.** Carotid bifurcation atherosclerosis. Quantitative correlation of plaque localization with flow velocity profiles and wall shear stress. *Circ Res* 53: 502-514, 1983.

## **7. DANKSAGUNG**

Bei den Direktoren der Klinik für Anaesthesiologie des Klinikums der Universität München, Herrn Prof. Dr. med. Dr. h.c. mult. K. Peter und Herrn Prof. Dr. med. B. Zwißler möchte ich für die Möglichkeit bedanken, an Ihrem Institut zu promovieren.

Meinem Doktorvater Herrn Prof. Dr. med. Frank Christ möchte ich sehr herzlich für das in mich gesetzte Vertrauen und für die volle Unterstützung bei der Organisation und Durchführung dieser besonderen Studie danken.

Mein besonderer Dank gilt meinem Betreuer Herrn Dr. med. Andreas Bauer, der mir während der gesamten Studiendauer jederzeit kompetent mit Rat und Tat zur Seite stand und ohne den die Fertigstellung dieser Arbeit nicht möglich gewesen wäre.

Für die Hilfe bei der Organisation und bei der Durchführung der Studie in München möchte ich mich bei Herrn Dr. med. Matthias Ruppert, in seiner damaligen Funktion als Bereichsleiter Medizin des Instituts für Notfallmedizin und Medizinmanagement des Klinikums der Universität München bedanken.

Herrn Dr. med. P. Latzin gebührt mein aufrichtiger Dank hinsichtlich der Hilfe bei der statistischen Auswertung der Studie.

Weiterer Dank gilt Herrn Dr. med. Stephan Prückner und Herrn Dr. med. Johannes Zaspel in ihrer Funktion als Koordinatoren des Notarztdienstes am Campus Großhadern des Klinikums der Universität München.

Es würde zu weit führen, mich bei jedem Notarzt und jeder Besatzung der Notarztwägen des Campus Großhadern und Campus Innenstadt für die großartige Unterstützung und Zusammenarbeit zu bedanken, die einen reibungslosen Ablauf der Studie ermöglichte, hervorheben möchte ich jedoch die Lehrrettungsassistenten der einzelnen Abteilungen der Feuerwachen 1 und 2 der Berufsfeuerwehr München, die stets als kompetente und hilfreiche Ansprechpartner für organisatorische Fragen

fungierten. Im Einzelnen waren das die Herren A. Schuhmann (Feuerwache 1, Abteilung A), R. Lück (1/B), C. Hölzl (1/C), P. Alt (2/A), A. Schnopp (2/B) und N. Dennhardt (2/C).

Bei der Durchführung der Studie in Wasserburg a. Inn gilt mein besonderer Dank den Ärztlichen Leitern des Rettungsdienstbereichs Rosenheim unter der Führung von Herrn Dr. med. Stefan Stöckel, dem Koordinator des Notarztdienstes Wasserburg a. Inn Herrn Dr. med. Rupert Oberlinner, dem Leiter Rettungsdienst des Bayerischen Roten Kreuzes, Kreisverband Rosenheim, Herrn Thomas Neugebauer, dem Leiter der BRK-Rettungswache Wasserburg a. Inn Herrn Werner Thürstein sowie natürlich wiederum allen beteiligten Notärzten und Rettungsdienstmitarbeitern in Wasserburg a. Inn für die hervorragende Kooperation.

Für die stetige Motivation und moralische Unterstützung sowie der Hilfe in diversen EDV-technischen Fragen gilt mein spezieller Dank meiner Familie und meinen Freunden.

## 8. LEBENS LAUF

### Persönliche Daten

---

Name: Jürgen Woishuber  
Geburtsdatum/-ort: 12. Mai 1978 in Wasserburg a. Inn  
Staatsbürgerschaft: deutsch  
Familienstand: ledig

### Schulische Bildung

---

1984 – 1988: Grundschule am Klosterweg, Wasserburg a. Inn  
1988 – 1998: Luitpold-Gymnasium, Wasserburg a. Inn  
Juni 1998: allgemeine Hochschulreife

### Zivildienst

---

Juli 1998 – Juli 1999: Rettungsdienst beim BRK-Kreisverband Rosenheim an der BRK-Rettungswache Wasserburg a. Inn mit Ausbildung zum Rettungssanitäter

### Berufliche Erfahrung

---

August 1999 – April 2001: Anstellung im Rettungsdienst als Rettungssanitäter an der BRK-Rettungswache Rosenheim  
seit August 1999 ehren- und nebenamtliche Tätigkeit im Rettungsdienst an der BRK-Rettungswache Wasserburg a. Inn

### Universitärer Bildungsweg

---

April 2001 – September 2003 Studium an der Ludwig-Maximilians-Universität München  
Oktober 2003 – Oktober 2008 Studium an der Technischen Universität München  
Februar 2007 – April 2007 PJ: Anästhesie; King Edwards Memorial Hospital for Women; Perth/Australien  
April 2007 – Juni 2007 PJ: Anästhesie; Concord Repatriation General Hospital; Sydney/Australien  
Juni 2007 – Oktober 2007 PJ: Innere Medizin; Princess Alexandra Hospital Brisbane/Australien  
Oktober 2007 – Januar 2008 PJ: Unfallchirurgie; Rashid Hospital Trauma Center Dubai/UAE  
10/2008 Zweiter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung

# 9. ANLAGE

## 9.1. Einsatzprotokoll

Klinikum der Universität München

Klinik für Anaesthesiologie  
Großhadern – Innenstadt  
Direktor: Prof. Dr. med. Dr. h. c. Klaus Peter

\_\_\_\_\_ **LMU**  
Ludwig \_\_\_\_\_  
Maximilians \_\_\_\_\_  
Universität \_\_\_\_\_  
München \_\_\_\_\_

### Prospektive präklinische Observationsstudie zur Untersuchung der Blutviskosität bei Patienten mit akuten atherosklerotischen Erkrankungen

Datum: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_ Alarmierung: \_\_\_:\_\_\_ Uhr Meldebild: \_\_\_\_\_  
Besonderheit: \_\_\_\_\_ Sample-No: \_\_\_\_\_  
Blutabnahmezeit: \_\_\_:\_\_\_ Uhr Verarbeitung Rheolog: \_\_\_:\_\_\_ Uhr Verarbeitung Labor: \_\_\_:\_\_\_ Uhr

Patientenname: \_\_\_\_\_ Geburtsdatum: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_  
Alter: \_\_\_\_\_ Geschlecht: m / f Größe: \_\_\_\_\_ cm Gewicht: \_\_\_\_\_ kg

#### Vitalparameter: (zum Zeitpunkt der Blutabnahme)

RR: \_\_\_/\_\_\_ HF: \_\_\_/min SR / VHF / VES / SVES: \_\_\_\_\_  
BZ: \_\_\_\_\_ GCS: \_\_\_\_\_ SpO<sub>2</sub>: \_\_\_\_\_ (Raumluft/O<sub>2</sub>-min): \_\_\_\_\_

#### Erstdiagnose: \_\_\_\_\_

#### Bekannte Erkrankungen: (j / n)

Ja Nein  
**CVE:**   TIA: \_\_\_\_\_ PRIND: \_\_\_\_\_  
Apoplexie: \_\_\_\_\_  
**CAD:**   Angina Pectoris: \_\_\_\_\_  
Myokardinfarkt: \_\_\_\_\_  
**Herz-Kreislauf:** j / n pAVK: \_\_\_\_\_  
j / n Thrombosen: \_\_\_\_\_  
j / n Lungenembolie: \_\_\_\_\_  
**HRST:** j / n \_\_\_\_\_

#### Risikofaktoren:

Ja Nein  
art. Hypertonus:   \_\_\_\_\_  
Diab.Mell.(Typ I/II):   \_\_\_\_\_ Therapieform: \_\_\_\_\_  
Nikotinabusus:   \_\_\_\_\_ wieviele/d: \_\_\_ Stück (Diät/oral/Insulin)  
Hyperlipidämie:   \_\_\_\_\_  
Fam. Disposition:   \_\_\_\_\_

#### Medikation:

\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

Lysetherapie/PTCA/Stenting/Bypass-OP: \_\_\_\_\_

EKG-Veränderungen: \_\_\_\_\_

Studienleiter: Prof. Dr. med. Frank Christ  
Ansprechpartner: Dr. med. Andreas Bauer  
Klinikum der Universität München • Klinik für Anaesthesiologie – Großhadern  
Marchioninstr.15 • 81377 München • Tel.: 089 7095 0



## 9.2. Patienteninformation

### Klinikum der Universität München

Klinik für Anaesthesiologie  
Großhadern – Innenstadt  
Direktor: Prof. Dr. med. Dr. h. c. Klaus Peter

Ludwig — **LMU**  
Maximilians -  
Universität —  
München —

Klinikum der Universität München • Klinik für Anaesthesiologie – Großhadern  
Marchioninstraße 15 • D-81377 München

**Prof. Dr. med. Frank Christ**

Klinik für Anaesthesiologie  
Klinikum der Universität München - Großhadern  
Marchioninstr. 15  
81377 München  
Tel.: 089 7095-0

### Prospektive präklinische Observationsstudie zur Untersuchung der Blutviskosität bei Patienten mit akuten atherosklerotischen Erkrankungen.

#### Patienteninformation

Sehr geehrte Patientin, sehr geehrter Patient,

Sie mussten sich im Rahmen eines Notarzteinsatzes behandeln lassen. In der Anfangsphase Ihrer Behandlung wurde Ihnen zur Erprobung eines neuartigen Diagnoseverfahrens eine geringe Menge Blut entnommen (20 ml, entspricht etwa einem Schnapsglas). Dies hat keinerlei Auswirkungen auf den Verlauf Ihrer Erkrankung. Wir möchten Sie dennoch gerne über den Inhalt unserer Untersuchungen informieren.

#### Ziel der Untersuchung:

Erkrankungen bei welchen es zu Verengungen der Herzkranzgefäße kommt, sind die häufigste Todesursache in Deutschland. Einige Risikofaktoren, die zu solchen Gefäßverengungen führen können sind heute bekannt (z. B. Bluthochdruck, Rauchen und die Zuckerkrankheit). Nach neueren wissenschaftlichen Erkenntnissen scheinen Veränderungen der Fließeigenschaften des Blutes bei der Entstehung dieser Herzerkrankungen ebenfalls eine wichtige Rolle zu spielen. Diese sind jedoch bisher nur unzureichend untersucht worden.

Ziel dieser Untersuchungen ist es, die Veränderung der Fließeigenschaften (Viskosität) des Blutes bei akuten Fällen einer Verengung der Herzkranzgefäße zu untersuchen. Die Untersuchung erlaubt damit möglicherweise, dass Menschen, welche in Zukunft eine Herzerkrankung erleiden, noch effektiver behandelt werden können.



*Welches sind die Risiken einer solchen Untersuchung?*

Ein zusätzliches Risiko durch die Untersuchung besteht nicht. Ihre Behandlung durch den Notarzt wird durch die Studie nicht beeinflusst.

*Ergeben sich für mich Vorteile, wenn ich die Untersuchung durchführen lasse?*

Durch Ihre Teilnahme an der Untersuchung ergeben sich für Ihre weitere Behandlung keine unmittelbaren Vorteile. Die bei Ihnen erhobenen Daten können jedoch dazu beitragen, dass das Verständnis über die Entstehungsmechanismen dieser Herzerkrankungen verbessert wird und möglicherweise neue Behandlungskonzepte erarbeitet werden können.

**Datenschutz:**

Nur die Ärzte der Studie haben im Rahmen der gesetzlichen Vorschriften Zugang zu den vertraulichen Daten, in denen Sie namentlich genannt sind. Diese Personen unterliegen der Schweigepflicht und sind zur Beachtung des Datenschutzes verpflichtet. Die Weitergabe der Daten im In- und Ausland erfolgt zu statistischen und wissenschaftlichen Zwecken, und Sie werden darin nicht namentlich genannt. Auch in etwaigen Veröffentlichungen der Daten dieser klinischen Prüfung werden Sie nicht namentlich genannt.

Die Daten werden zur Auswertung verschlüsselt, d.h. sie werden mit einer Nummer versehen ohne Ihren Namen. Nur die Studienleitung hat die Zuordnung der Nummern zu den Namen.

*Warum ist mir Blut abgenommen worden, bevor ich meine Zustimmung zur Teilnahme an der Studie erteilt habe?*

Da in der Akutsituation des Notarzteinsatzes keine rechtsgültige Zustimmung abgegeben werden kann, wurden die Blutproben gemäß den datenschutzrechtlichen Bedingungen gelagert. Falls Sie uns Ihre Einwilligung zur Teilnahme an der Viskositätsstudie nicht erteilen, werden sowohl das abgenommene Blut wie auch die im Zusammenhang mit der Blutabnahme stehenden, bereits erhobenen Daten vernichtet.

Wir würden uns sehr freuen, wenn Sie durch Ihre Unterschrift zustimmen an unserer Studie teilzunehmen. Die Teilnahme an der Studie ist freiwillig und Sie können jederzeit Ihre Teilnahme ohne Angabe von Gründen und ohne Nachteile für die weitere Behandlung zurückziehen.

Für Fragen stehen wir Ihnen jederzeit gerne zur Verfügung.

Prof. Dr. F. Christ  
Oberarzt der Klinik

Dr. M. Ruppert  
Oberarzt der Klinik

Dr. A. Bauer  
Assistenzarzt der Klinik

**Prospektive präklinische Observationsstudie zur Untersuchung der Blutviskosität bei Patienten mit akuten atherosklerotischen Erkrankungen.**

**Einverständniserklärung**

Hiermit erkläre ich mich mit meiner Teilnahme an der Viskositätsstudie einverstanden (Messung der Blutzähigkeit).

München, den .....  
(Datum)

.....  
(Unterschrift des Patienten)

.....  
(Unterschrift aufklärender Arzt)

Ich bin damit einverstanden, dass die Daten in anonymisierter Form für wissenschaftliche Zwecke verwendet werden dürfen.

München, den .....

.....  
(Unterschrift)

## **10. WISSENSCHAFTLICHE PUBLIKATIONEN**

1. A. Bauer, J. Woishuber, M. Ruppert, M. Mooney, P. Latzin & F. Christ; "Whole blood viscosity in the initial phase of acute coronary syndrome"; European Journal of Anaesthesiology, Volume 24, Supplement S39, Jun 2007.

2. A. Bauer, J. Woishuber, M. Ruppert, P. Latzin & F. Christ; „Rolle der Vollblutviskosität in der Initialphase des akuten Koronarsyndroms“; Posterpräsentation Deutscher Anästhesiekongress 2008, Nürnberg, Deutschland.