Aus dem Institut für Transfusionsmedizin

der Medizinischen Fakultät Charité

der Humboldt-Universität zu Berlin

Direktor Univ.-Prof. Dr. med. Dr.-Ing. H. Kiesewetter

DISSERTATION

Thema: Einfluß kardiologischer Rehabilitationsmaßnahmen auf hämorheologische Parameter

Zur Erlangung des akademischen Grades

doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der medizinischen Fakultät Charité

der Humboldt-Universität zu Berlin

von

Kerstin Köder

aus Greifswald

Dekan: Prof. Dr. med. Dr. h. c. R. Felix

Gutachter: 1. Univ.-Prof. Dr. Dr. H. Kiesewetter

2. Univ.-Prof. Dr. E. Wenzel

3. Prof. Dr. F. Jung

eingereicht: 28. 4. 2000

Datum der Promotion : 15.11. 2000

meinen Kindern Marco und Karolin

Schlüsselwörter

Rehabilitation, Risikofaktoren, Plasmaviskosität, Hämatokrit, Hämorheologie

Zusammenfassung

In der Literatur finden sich zahlreiche Hinweise dafür, daß die hämorheologischen Meßgrößen wie Hämatokrit, Erythrozytenaggregation und Erythrozytenrigidität, sowie Vollblut- und Plasmaviskosität bei Patienten mit Atherosklerose bzw. bereits bei der Existenz kardiovaskulärer Risikofaktoren pathologisch verändert sind. Inwieweit und ob diese Auffälligkeiten reversibel sind, ist derzeit noch offen. Die vorliegende Arbeit sollte deshalb der Frage nachgehen, ob sich im Verlauf einer stationären Anschlußheilbehandlung (AHB) neben einer Normalisierung klassisch kardiovaskulärer Risikofaktoren auch positive Veränderungen rheologischer Parameter beobachten lassen. Dazu wurden 64 männliche und weibliche Patienten zu Beginn und am Ende ihrer vierwöchigen kardiologischen AHB untersucht. Es wurden der Blutdruck, Gewicht und Gesamtcholesterin, sowie die hämorheologischen Parameter Plasmaviskosität, Hämatokrit und Fibrinogen bestimmt.

Bis auf geschlechtsspezifische Hämatokritwertunterschiede wurden keine statistisch signifikanten Differenzen der rheologischen Werte in verschiedenen Patientengruppen gefunden. Im Verlauf der AHB kam es neben einer statistisch signifikanten Reduktion klassisch kardiovaskulärer Risikofaktoren zu einer statistisch signifikanten, von koronarer Herzkrankheit und Risikofaktoren unabhängigen Verminderung der Plasmaviskosität und Hämatokrit. Keine statistisch signifikanten Änderungen zeigten sich beim Fibrinogen. Desweiteren wurden einige schwach positive Korrelationen zwischen der Änderung klassischer Risikofaktoren und der Änderung hämorheologischer Faktoren aufgezeigt.

Diese Ergebnisse bestätigen Zusammenhänge zwischen kardiovaskulären Risikofaktoren und hämorheologischen Meßgrößen. Sie zeigen weiterhin, daß es im Verlauf einer Rehabilitationsbehandlung nicht nur zu der erhofften Reduktion diverser Risikofaktoren kommt, sondern auch hämorheologische Kenngrößen günstig beeinflußt werden.

Keywords

rehabilitation, risk factor, plasma viscosity, haematocrit, hemorheology

Abstract

The fact that hemorheological variables like hematocrit, red cell flexibility and aggregability, plasma and blood viscosity are pathologically altered in the presence of cardiovascular risk factors and diseases is evidenced by a large and growing amount of data. The question whether and how such abnormalities are reversible is still largely open to discussion. This investigation was therefore aimed at determining the hemorheological effects of a 4 week rehabilitation programme in 64 male and female patients with cardiovascular disease and/or risk factors. Blood pressure, body weight and total cholesterol were measured together with hemorheological parameters like plasma viscosity, hematocrit and fibrinogen.

With the exception of gender specific hematocrit differences, no significant differences were found regarding rheological values between various groups. In the course of the rehabilitation programme, a reduction of conventional cardiovascular risk factors was noted and a statistically significant reduction of plasma viscosity and hematocrit was found which was independent of coronary heart disease. No significant changes were seen in fibrinogen levels. Moreover, a weak, positive correlation was observed between conventional risk factors and changes in hemorheological variables.

These results confirm the links between conventional risk factors and hemorheological measurements. They also show that, during a rehabilitation programme, a reduction of various risk factors is associated with positive changes in hemorheological variables. In conclusion, this study has demonstrated a change in some hemorheological variables in the course of a complex rehabilitation programme for cardiac patients.

1. EINLEITUNG **1**

2. AUFGABENSTELLUNG **5**

3. MATERIAL UND METHODEN **6**

3.1. Patientenbeschreibung *6*

3.1.1. Einschlußkriterien 6

3.1.2. Ausschlußkriterien 6

3.1.3. Abbruchkriterien 7

3.1.4. Geschlechts- und Altersverteilung der Patienten 7

3.1.5. Medikation der Patienten 8

3.1.6. Einweisungsdiagnosen der Patienten 8

3.1.7. Risikofaktorenprofil der 64 Patienten 9

3.2. Meßmethoden *10*

3.2.1. Blutdruckmessung 10

3.2.2. Body-Mass-Index 10

3.3. Laboruntersuchungen *10*

3.3.1. Blutentnahmetechnik 10

3.3.2. Hämorheologische Untersuchungsmethoden 11

3.4. Die Rehabilitationsbehandlung *13*

3.4.1. Komponente I 14

3.4.2. Komponente II 15

3.4.3. Komponente III 17

3.4.4. Komponente IV 17

3.5. Statistik *18*

4. ERGEBNISSE **19**

4.1. Einfluß der AHB auf die Blutfluidität *19*

4.1.1. Der Hämatokrit 19

4.1.2. Die Plasmaviskosität 21

4.2. Einfluß der AHB auf klassisch kardiovaskuläre Risikofaktoren *25*

4.2.1. Der systolische Blutdruck 25

4.2.2. Der diastolische Blutdruck 26
4.2.3. Body-Mass-Index 27
4.2.4. Gesamtcholesterin 28

4.3. Assoziationen zwischen Änderung hämorheologischer Variablen und kardiovaskulärer Risikofaktoren 29

5. DISKUSSION 33

5.1. Klinisch manifeste KHK und Blutfluidität 33
5.1.1. KHK und Hämatokrit 33
5.1.2. KHK und Plasmaviskosität 34
5.1.3. KHK und Fibrinogen 35

5.2. Kardiovaskuläre Risikofaktoren und Blutfluidität 36
5.2.1. Geschlecht 36
5.2.2. Rauchen 37
5.2.3. Hypertonus 39
5.2.4. Diabetes mellitus 41

5.3. Änderungen im Verlauf der AHB 42
5.3.1. Änderung hämorheologischer Parameter 42
5.3.2. Änderungen klassisch kardiovaskulärer Risikofaktoren 44

5.4. Assoziationen zwischen kardiovaskulären Risikofaktoren und hämorheologischen Variblen 48

5. 5. Methodenkritik 51

6. ZUSAMMENFASSUNG 54

7. LITERATURVERZEICHNIS 55

8. DANKSAGUNG 63

1. EINLEITUNG

Die Arteriosklerose und ihre Folgeerkrankung führen in den westlichen Ländern die Mortalitäts- und Morbiditätsstatistiken an. 1990 stellte die ischämische Herzerkrankung weltweit die häufigste Ursache aller Todesfälle dar (Murray und Lopez; 1997). 1997 betrug in Deutschland der Anteil Todesfälle an Herz-Kreislaufkrankheiten an der Gesamtheit aller Todesfälle fast 50% (Statistisches Bundesamt, 1999). In den letzten Jahren war in einigen westlichen Ländern ein erfreulicher Rückgang der Inzidenz der KHK (koronare Herzkrankheit) zu beobachten (Tunstall-Pedoe et al.,1999).

Die Arteriosklerose ist initial eine Erkrankung der Gefäßintima und entwickelt sich meist im Verlauf vieler Jahre. Symptome können über Jahrzehnte trotz fortschreitender arteriosklerotischer Läsionen fehlen. An der Pathogenese sind unter anderem von Seiten der Gefäßwand Endothelzellen und glatte Muskelzellen und von Seiten des Blutes Thrombozyten und Leukozyten beteiligt (Pindur et al., 1991; Nizze, 1997). Nach Ridker (1999) ist die Arteriosklerose ein chronisch inflammatorischer Prozeß.

Die Arteriosklerose wird dann zur klinisch manifesten Krankheit, wenn sich durch atheromatöse Plaques hochgradige Gefäßstenosen ausbilden, die den Blutfluß behindern. Zur frühzeitigen Entdeckung einer KHK wurden zahlreiche epidemiologische Untersuchungen durchgeführt und verschiedene kardiovaskuläre Risikofaktoren erfaßt.

Unter kardiovaskuläre Risikofaktoren versteht man veränderbare Lebensgewohnheiten, biochemische oder physiologische Variablen oder nicht beeinflußbare persönliche Charakteristika, die in einem statistischen Zusammenhang mit der koronaren Herzerkrankung stehen und bei denen ein kausaler Zusammenhang wahrscheinlich ist (Pyörälä et al., 1994; Classen et al., 1996). Es werden Risikofaktoren erster Ordnung von Risikofaktoren zweiter Ordnung unterschieden (Nizze, 1997). Zur Risikofaktorengruppe erster Ordnung gehören die arterielle Hypertonie, Nikotinabusus und Hyperlipidämie. Zu den Risikofaktoren zweiter Ordnung zählen Adipositas, Bewegungsmangel, psychosozialer Streß und genetische Belastung. Weiterhin spielen u.a. Lebensalter, Geschlecht, Diabetes mellitus, Fibrinogen und thrombogene Faktoren eine Rolle (Hopkins et al., 1981). Die

Risikofaktorenanalyse erlaubt es, die Wahrscheinlichkeit für eine Erkrankung abzuschätzen. Es hat sich gezeigt, daß relativ kleine therapeutische Effekte auf mehrere Risikofaktoren das Gesamtrisiko stärker beeinflussen können, als die aggressive Therapie eines einzelnen Faktors. Somit sollte die ganzheitliche Therapie des Patienten im Vordergrund stehen (Pyörälä et al., 1994).

Es ist heute allgemein akzeptiert, daß bei Erkrankungen mit einer derart weiten Verbreitung der Primär-und Sekundärprävention eine wichtige Rolle zukommt. In den vergangenen zwei Jahrzehnten konnte durch die Entwicklung und Testung verhaltensbezogener Interventionsprogramme der Beweis erbracht werden, daß ein umfassendes Programm gezielter intensiver Lebensstiländerung nicht nur kardiovaskuläre Risikofaktoren senkt, sondern darüber hinaus eine Regression der Arteriosklerose in den Koronararterien bewirkt (Ornish et al., 1990).

In der multifaktoriellen Genese der Arteriosklerose kommt der Hämorheologie, der Lehre von den Blutfließeigenschaften, möglicherweise eine besondere Bedeutung zu. Für das uneingeschränkte Funktionieren der Organe des menschlichen Körpers ist ihre Durchblutung und der daran geknüpfte Stofftransport unabdingbar. Im Hagen-Poisseuilleschen Gesetz ($Q= \Delta p \times \pi \times r^4 /(8 \times l \times \eta)$;Q= Stromzeitvolumen; r=Gefäßradius; Δp=Druckdifferenz; l=Gefäßlänge; η=Viskosität) sind alle die Perfusion beeinflussenden Größen festgelegt. Da der Gefäßdurchmesser mit der vierten Potenz in die Gleichung eingeht, ist offenkundig, daß kleine Schwankungen des Gefäßdurchmessers große Veränderungen im Stromzeitvolumen nach sich ziehen.

Drei Faktoren bestimmen maßgeblich die Makro-und Mikrozirkulation des Blutes (Pfafferot et al.; 1983; Kiesewetter et al., 1984). Erstens sorgt die Herzleistung für einen ausreichenden Perfusionsdruck in den arteriellen Gefäßabschnitten. Gleichzeitig wirkt sie im Sinne einer Saugpumpe druckentlastend auf das venöse System. Zweitens reguliert die Vasomotorik, gesteuert durch nervale, endokrine, myogene und lokal metabolische Impulse, über eine bedarfsgerechte Eng- und Weitstellung der Gefäße die Blutverteilung in der Mikrozirkulation (Kiesewetter et al., 1984; Lowe, 1989).

Drittens hat das Fließverhalten des Blutes einen Einfluß auf die Blutzirkulation. Das Fließverhalten hängt zum einen von den Fließbedingungen, zum anderen von den Fließeigenschaften ab (Schmid-Schönbein, 1982). Die Fließeigenschaften werden wesentlich bestimmt durch die rheologischen Parameter Hämatokrit und Plasmaviskosität. Eine lineare Zunahme des Hämatokrit bewirkt einen exponentiellen Anstieg der Blutviskosität (Chien; 1970). Der Hämatokrit spielt vor allem in der Makrostrombahn eine limitierende Rolle, weil der durch die Herzpumpe aufgebrachte arterielle Druck bei hohem Hämatokrit und arteriosklerotisch veränderter Gefäßwand vor der Endstrombahn so weit reduziert sein kann, daß der kritische Verschlußdruck unterschritten wird (Latza et al., 1999). Die Plasmaviskosität hat vor allem in der Mikrozirkulation Bedeutung (Schmid-Schönbein, 1982). Sowohl der Hämatokrit (Sorlie et al. 1981; Carter et al. 1983) als auch die Plasmaviskosität (Kiesewetter et al. 1986b) können als kardiovaskuläre Risikofaktoren angesehen werden. Auch Fibrinogen, als Hauptdeterminante der Plasmaviskosität (Pindur et al., 1991) wurde in einer Metaanalyse als eigenständiger Risikofaktor identifiziert (Ernst und Resch, 1993). Hämorheologisch meßbare Veränderungen können somit einen Prädiktor für frühe arteriosklerotische Veränderungen darstellen (Kiesewetter et al., 1986a ; Resch et al., 1991; Ridker, 1999).

Auch könnten rheologische Veränderungen bei Patienten mit KHK eine gewisse Bedeutung haben. Eine Minderperfusion des Myokards muß theoretisch nicht ausschließlich durch die Einengung der Koronararterien bedingt sein, sondern es könnten auch rheologische Faktoren den Blutfluß beeinflussen. Hier muß davon ausgegangen werden, daß bei schon verengten Koronararterien, bei ausgeschöpfter koronarer Reserven eine gestörte Fließfähigkeit des Blutes zum limitierenden Faktor einer ungestörten Mikrozirkulation werden kann (Ehrly, 1989).

Da sowohl Herz-Kreislauferkrankungen (Yarnell et al., 1991; Kiesewetter et al., 1991; Junker et al., 1998) als auch deren Risikofaktoren (u.a. Koenig et al. 1991; Wannamethee et al. 1994; Folsom et al. 1998; Price et al., 1999) eng mit gestörten Blutfließeigenschaften assoziiert sein können, gewinnen diese Assoziationen an Bedeutung durch Befunde, die implizieren, daß die

Elimination des jeweiligen Risikofaktors auch mit einer Normalisierung des rheologischen Defizits einhergeht (Leschke et al., 1989; Fanari et al., 1993; Muravyov et al., 1998). Eine Risikofaktorenminderung im Rahmen der Sekundärprävention könnte demnach einen günstigen Einfluß auf rheologische Faktoren ausüben und gemeinsam könnten sie eine Arterioskleroseregression bzw. Verlangsamung der Progression bewirken.

2. AUFGABENSTELLUNG

In zahlreichen Publikationen finden sich Hinweise auf gestörte Fließeigenschaften bei KHK-Patienten (u.a. Yarnell et al., 1991; Rosengren et al., 1996; Junker et al., 1998; Koenig et al., 1998). Bei ansonsten gesunden Personen führt offenbar das Vorliegen kardiovaskulärer Risikofaktoren bereits zu hämorheologischen Veränderungen (u.a. Kannel et al., 1987b; Siebel, 1990; Koenig et al., 1991; Wannamethee et al., 1994; Folsom et al., 1998). Die stationäre Rehabilitation hat eine sehr komplexe Wirkung, wobei u.a. die folgenden Komponenten für die Veränderung von hämorheologischen Kennwerten wichtig sind: Art der Erkrankung, Ausmaß des körperlichen Trainings bzw. der Bewegungstherapie, Kaloriengehalt und Zusammensetzung der Nahrung, Änderungen im Konsum von Genußmitteln (Alkohol, Nikotin) und medikamentöse Behandlung. Es dürfte kaum gelingen, den Einfluß all dieser Komponenten und ihrer Wechselwirkungen exakt zu quantifizieren, jedoch sollte in der vorliegenden Untersuchung der Versuch unternommen werden, Hinweise auf den relativen Einfluß einiger besonders wichtig erscheinender Faktoren zu erhalten. Insbesondere sollte ein Beitrag zu folgenen Fragestellungen geleistet werden.

a) Finden sich Unterschiede hämorheologischer Kennwerte zwischen Patienten mit manifester Herz-Kreislauferkrankung und asymptomatischen Personen, die lediglich kardiovaskuläre Risikofaktoren aufweisen?

b) Hat die stationäre Rehabilitation einen Einfluß auf klassische Risikofaktoren wie Blutdruck, Gewicht und Gesamtcholesterin, sowie auf hämorheologische Kennwerte wie Hämatokrit und Plasmaviskosität bzw. Fibrinogen?

c) Bestehen Assoziationen zwischen der Reduktion von klassisch kardiovaskulären Risikofaktoren und der Änderung hämorheologischer Kennwerte?

3. MATERIAL UND METHODEN

3.1. Patientenbeschreibung

Die Studie umfaßt 80 Patienten, die im Zeitraum November 1995 bis Juni 1996 in die kardiologisch ausgerichteten Rehabilitationsklinik Wolletzsee stationär aufgenommen wurden. Es handelte sich dabei um Patienten mit kardiovaskulären Risikofaktoren mit und ohne Infarktereignis, mit Zustand nach perkutaner transluminaler Koronarangioplastie oder aortokoronarer Bypassoperation. Bei den meisten Patienten war das Therapieziel eine Anschlußheilbehandlung (AHB) nach stationärem Aufenthalt im Akutkrankenhaus innerhalb der letzten vier Wochen. Nur einige Patienten kamen mit dem Ziel einer stationären Heilbehandlung (SHB) bei Vorliegen relevanter kardiovaskulärer Risikofaktoren oder zur Sekundärprävention bei länger zurückliegendem Infarktereignis. Da die meisten Patienten mit dem Ziel einer AHB kamen und die Therapieziele sich im wesentlichen nicht voneinander unterschieden, wird im folgenden die stationäre Rehabilitation ohne gesonderte Einteilung als AHB bezeichnet.

Die Patienten wurden ausführlich über Art und Umfang der Untersuchung aufgeklärt. Alle Patienten waren zur Teilnahme an der Studie bereit.

3.1.1. Einschlußkriterien

Alle Patienten im Alter zwischen 30 und 75 Jahren, die im obengenannten Zeitraum zur stationären Aufnahme kamen und sich einverstanden erklärten, wurden in die Studie rekrutiert.

3.1.2. Ausschlußkriterien

Als Ausschlußkriterium galten schwere entzündliche und konsumierende Erkrankungen, Zerebralinsult in der Vorgeschichte, klinisch manifeste periphere Verschlußkrankheit, hämatologische Erkrankungen, Morbus Parkinson, Entzündungen des rheumatischen Formenkreises. Ebenfalls nicht rekrutiert wurden Patienten, die mit rheologisch wirksamen Medikamenten, wie Tiklyd,

Clofibrat und Derivaten, Omega 3-Fettsäuren, Pentoxyphyllin und Gingko-Biloba-Extrakt behandelt wurden (Leschke et al., 1989; Staedt et al., 1991).

3.1.3. Abbruchkriterien

Als Abbruchkritrien galten die medikamentöse Neueinstellung mit einem der unter Punkt 3.1.2. genannten Medikamente und zusätzlich Betablocker, Calziumantagonisten und Diuretika. Ebenfalls als Abbruchkriterium galten akute respiratorische Erkrankungen, instabile Angina pectoris und eine Verweildauer unter vier Wochen.

Von 80 Patienten schieden durch Auftreten obengenannter Abbruchkriterien 16 Patienten aus. Sechs Patienten erlitten einen akuten respiratorischen Infekt, neun Patienten wurden mit einem der obengenannten Medikamente neu eingestellt, ein Patient wurde zur Koronarangiographie verlegt.

3.1.4. Geschlechts- und Altersverteilung der Patienten

Die Gesamtgruppe von 64 Patienten teilte sich in 53 Männer und 11 Frauen auf. Das Durchschnittsalter betrug 54,5 (+/- 9,5) Jahre. 94% der Patienten befanden sich im Alter zwischen 40-69 Jahre. Die Altersverteilung ist in Tab.1 dargestellt.

Tab. 1: Altersverteilung der Patienten

Alter in Jahre	30-39	40-49	50-59	60-69	70-75
Anzahl der Patienten	3	15	25	20	1

3.1.5. Medikation der Patienten

Die Medikation (Beta-Blocker, Calzium-Antagonisten und Diuretika) der verbleibenden 64 Patienten wurde nicht verändert, aber die Dosis den jeweiligen Erfordernissen angepaßt. Eine Änderung der Dosis bei mindestens einem Medikament erfolgte bei allen Patienten. Bei einem Patienten wurde ein ACE-Hemmer abgesetzt und bei einem anderen Patienten wieder verordnet, so daß die Summe in der Gesamtgruppe gleich bleibt. Aus der Gesamtgruppe erhielten sieben Patienten zusätzlich einen CSE-Hemmer. Die Medikamentenverteilung ist in Tabelle 2 dargestellt.

Tab. 2: Medikamentenverteilung

Medikamentenart	Anzahl der Patienten zum Beginn der AHB	Anzahl der Patienten zum Ende der AHB
Beta-Blocker	63	63
ASS 100	42	42
Nitrat	38	38
ACE-Hemmer	33	33
CSE-Hemmer	10	17
Kalzium-Antagonist	16	16
Diuretikum	9	9

ASS=Acetylsalizylsäure, ACE-Hemmer=Angiotensin-Converting-Enzym-Hemmer, CSE-Hemmer=Cholesterolsynthese-Enzym-Hemmer

3.1.6. Einweisungsdiagnosen der Patienten

Von den 35 Patienten mit KHK kamen zur stationären Heilbehandlung 29 Patienten mit Zustand nach Myokardinfarkt in den letzten 15 Jahren, davon 22 Patienten im Rahmen einer Anschlußheilbehandlung (AHB) mit zurückliegendem Infarktereignis in den letzten vier Wochen. Sieben Patienten hatten eine aortokoronare Bypass-Operation (ACVB), von denen sechs Patienten in den letzten vier Wochen operiert wurden und ein Patient

vor vier Jahren operiert wurde. Vier Patienten kamen zur AHB mit der Einweisungsdiagnose: Zustand nach perkutaner transluminaler Koronarangioplastie (PTCA) in den letzten vier Wochen. Ein Patient hatte eine KHK mit stabiler Angina pectoris und ein Patient eine koronarangiographisch gesicherte koronare Ein-Gefäßerkrankung. Beide Patienten hatten vor der Aufnahme weder eine Operation noch ein Infarktereignis erlebt.

3.1.7. Risikofaktorenprofil der 64 Patienten

3.1.7.1. Adipositas

24 Patienten hatten eine Adipositas mit einen Body-Mass-Index (BMI) > 30 kg/m².

3.1.7.2. Hypercholesterinämie

Nach der European Atherosclerosis Society (1987) ist der obere Grenzwert für das Gesamtcholesterin 250 mg/dl=6,45 mmol/l. Alle Patienten mit einem Gesamtcholesterinwert über 6,5 mmol/l oder mit bereits bestehender Diagnose Hypercholesterinämie wurden auch als solche gewertet. Das betraf in dieser Studie 30 Patienten.

3.1.7.3. Arterieller Hypertonus

Es wurden insgesamt 49 Patienten mit der Einweisungsdiagnose einer arteriellen Hypertonie im Stadium I und Stadium II nach WHO Kriterien in die Studie rekrutiert. Es galt als Stadium I: Bluthochdruck ohne Zeichen organischer Veränderungen im Herz-Kreislaufsystem und als Stadium II Bluthochdruck mit Linksherzhypertrophie und/oder Fundus hypertonicus und/oder Proteinurie ohne andere Zeichen von Organveränderungen. Fehlte diese Einweisungsdiagnose und wurde an zwei verschiedenen Untersuchungsterminen mindestens drei Blutdruckwerte oberhalb der Schwelle von 160/95 mmHg gemessen, so galt dieses entsprechend der Blutdruckklassifikation der WHO 1978 als arterieller Bluthochdruck.

3.1.7.4. Raucher

Als Raucher galten die Patienten, die aktuell und bis vor einem Jahr geraucht haben. 20 Patienten erfüllten diese Kriterien. Alle anderen Patienten wurden als Nichtraucher eingestuft.

3.1.7.5. Diabetes mellitus

Elf Patienten hatten die Einweisungsdiagnose Diabetes mellitus Typ II b. Davon wurden acht Patienten diätetisch behandelt, zwei Patienten erhielten orale Antidiabetika und ein Patient war mit Insulin eingestellt.

3.2. Meßmethoden

3.2.1. Blutdruckmessung

Der Blutdruck wurde jeweils am Aufnahmetag und am Entlassungstag nach 15 min Ruhe im Sitzen nach Riva Rocci gemessen und nach dreimaliger Messung der Durchschnittswert berechnet.

3.2.2. Body-Mass-Index

Nach Messung des Gewichts und der Körpergröße wurde der Body-Mass-Index (BMI) nach folgender Formel berechnet. : BMI=kg/m²

3.3. Laboruntersuchungen

3.3.1. Blutentnahmetechnik

Am liegenden, nüchternen Patienten wurde unter standardisierten Bedingungen (Junge et al., 1987) nach Stauung des Oberarmes eine Vena cubitalis punktiert und ungestaut das Blut in vier verschiedene Röhrchen wie folgt gefüllt: eine EDTA-Monovette (2,7 ml) fürs Blutbild, eine Monovette (5 ml) für die Blutfette und Blutzucker, eine mit Natriumcitrat beschichtete Monovette (3 ml) für die Fibrinogenbestimmung und eine mit Natriumheparinat versetzte Monovette (10 ml) zur Bestimmung der Plasmaviskosität. Letztere wurde vom Untersucher sofort nach Entnahme mittels einer Zentrifuge (Firma Hettich) bei einer Umdrehungszahl von 3000

U/min für 10 Minuten zentrifugiert und anschließend 2 ml des Plasmaüberstandes in ein dafür vorgesehenes Plasmaröhrchen pipettiert. Innerhalb von 2 Stunden gelangten die Proben in das Labor des Krankenhauses Angermünde, wo sie unter Tiefkühlbedingungen bei -20 Grad Celsius aufbewahrt wurden. Nach Sammlung mehrerer Proben mit einer Lagerungszeit von durchschnittlich 1,5 Monaten erfolgte die Plasmaviskositätsbestimmung im transfusionsmedizinischen Labor der Charité Berlin. Die übrigen Laborparameter wurden im Labor des Krankenhauses Angermünde mittels Standardmethoden bestimmt.

3.3.2. Hämorheologische Untersuchungsmethoden

3.3.2.1. Hämatokrit

Der Hämatokrit stellt den prozentualen Anteil korpuskulärer Bestandteile am Gesamtvolumen des Blutes dar. Der Hämatokritwert wurde mit Hilfe eines automatisierten Blutzellzahlgerätes (Celldyn 1300, Firma Abbott) bestimmt. Der Hämatokritwert wird berechnet aus dem Quotienten Erythrozytenzahl / Mittleres Corpuskuläres Volumen und wird bei der Bestimmung des kleinen Blutbildes automatisch mit angegeben (Bodemann und Thomas, 1992). Der Referenzbereich ist geschlechtsabhängig und liegt bei Männern zwischen 39% und 52% und bei Frauen zwischen 34% und 50% (Jung et al., 1986).

3.3.2.2. Plasmaviskosität

Die Plasmaviskosität beschreibt die innere Reibung oder Zähigkeit des Blutplasmas und ist eine Proportionalitätskonstante. Sie läßt sich aus dem Quotienten von Schubspannung und Schergrad berechnen. Die Schubspannung wird aus dem treibenden Druck und der Kapillargeometrie bestimmt. Der Schergrad ist die vierfache Plasmageschwindigkeit bezogen auf den Gefäßdurchmesser. Eine Qualitätskontrolle wird mit zuvor eingefrorenem (-30°C) Plasma aus antikoaguliertem Vollblut, die Messung selbst an Heparin- oder EDTA-antikoagulierten Plasma mit einem Kapillarviskosimeter bei 37°C durchgeführt. Die Meßmethodik sowie die Durchführung der Qualitätskontrolle sind von Jung et al. (1985) beschrieben.

Das Kapillarschlauch-Plasmaviskosimeter besteht aus einer thermostatisierten Aluminiumplatte mit einer Nut zur Aufnahme des Kunststoffschlauches, der eigentlichen Meßkapillaren, einer durchsichtigen klappbaren Frontplatte, dem motorischem Vortrieb zum Füllen des Schlauches, der Schneidevorrichtung zum Durchtrennen des Schlauches als automatischen Start der Messung, den optoautomatischen Meßwertaufnehmern sowie der mikroprozessorgestützten Steuer- und Auswertelektronik. Vor der Messung wird eine 2 ml Spritze blasenfrei mit dem zu vermessendem Plasma gefüllt. Der Kunststoffschlauch wird auf die Spritze gesteckt und auf die Nut der Frontplatte eingelegt. Nach dem Schluß der Frontplatte wird der Spritzenkolben automatisch vorgetrieben und dadurch der Schlauch mit Plasma blasenfrei gefüllt. Die Kontrolle erfolgt mit der Lichtschranke L1. Sobald der Plasmabolus die erste Lichtschranke L2 erreicht, wird der Füllvorgang beendet und der Schlauch mit Plasma auf 37 °C erwärmt. Nach 60 Sekunden wird der Schlauch automatisch durchtrennt und der Plasmabolus beginnt zu fließen. Sobald der Plasmabolus die Lichtschranke L3 erreicht, startet die Zeitmessung bis zum Erreichen der Lichtschranke L4. Aus bekannter Meßstrecke und gemessener Zeit wird nach dem Hagen-Poisseuille`schen Gesetz die Plasmaviskosität berechnet.

Die Messung wurde zweimal mit jeweils neuem Schlauch durchgeführt und hieraus der Mittelwert gebildet.

Von Jung et al. (1986) wurden eine mittlere Plasmaviskosität von 1,24 +/- 0,05 mPas und ein Referenzbereich von 1.16-1,33 mPas für Gesunde ohne Risikofaktoren ermittelt. Eine Alters- oder Geschlechtsabhängigkeit ist nicht festgestellt worden.

3.3.3. Weitere laborchemische Untersuchungen

3.3.3.1. Fibrinogen

Die Fibrinogenkonzentration wurde mit dem Gerät ”Coatron junior”, einem optisch messenden Zweikanalkoagulometer, bestimmt. Das Meßprinzip ist die Fällungsmethode nach Clauss. Während der Messung bewegt sich in der Probe ein Rührstäbchen. Das jeweilige Reagenz wird mit einer Kaolinsuspension versetzt. Kommt es zur Fibrinbildung, werden die Fibrinfäden von dem Rührstäbchen bewegt und binden die Kaolinpartikel. Die Folge ist die Entstehung eines kompakten Gerinnsels um das Rührstäbchen sowie die optische Klärung der Probenflüssigkeit. Beide Effekte werden gleichzeitig optisch erfaßt, um daraus den Zeitpunkt der Gerinnselbildung herzuleiten. Die gemessene Gerinnungszeit wird direkt in Sekunden angezeigt und aus Bezugskurven die absolute Fibrinogenkonzentration ermittelt. Der Normalwert beträgt 1,5-4,5 g/l.

3.3.3.2. Gesamtcholesterin

Es wurde eine vollenzymatische Bestimmung angewendet. Hierbei wird Cholesterin-Ester durch Cholesterin-Esterase in freies Cholesterin und Fettsäuren gespalten. Mit Hilfe von Cholesterin-Oxidase wird danach unter Sauerstoffverbrauch das freie Cholesterin oxydiert, wobei Wasserstoffperoxid entsteht. Die Messung dieser Reaktion, erfolgt durch die Peroxydase-katalysierte Bildung eines roten Farbstoffes aus Phenol und 4-Aminoantipyrin. Diese sogenannte Trinder-Reaktion ist die am weitesten verbreitete Routinebestimmung von Cholesterin (Riesen, 1998).

3.4. Die Rehabilitationsbehandlung

Unter Rehabilitation wird im allgemeinen die Summe der Einzelkomponenten verstanden, mit denen die körperliche Leistungsfähigkeit, die psychische Integrität und Belastbarkeit sowie die Fähigkeit, einer Erwerbstätigkeit in einer impetitiven Umgebung nachzugehen, wiederhergestellt werden sollen (Schuler et al., 1998).

Nach der Definition der Weltgesundheitsorganisation erfolgt die kardiologische Rehabilitation nach Herzinfarkt in drei Phasen. In Deutschland vollzieht sich die Phase I in der Akutklinik über 3-4 Wochen (Frühmobilisation), die Phase II in einer Rehabilitationsklinik im Rahmen einer Anschlußheilbehandlung über vier Wochen (Frührehabilitation) und die Phase III (Spätrehabilitation) in einer ambulanten Herzgruppe für weitere 2 Jahre und gegebenenfalls sogar lebenslang (Buchwalsky et al., 1994). Die Behandlung ist darauf gerichtet, beim Patienten einen höchstmöglichen Grad an Beschwerde- und Symptomfreiheit zu erreichen, ihm einen entsprechenden Umgang mit seiner Krankheit und eine optimale Wiedereingliederung in das (Berufs-)Leben zu ermöglichen.

Die kardiologische Rehabilitation umfaßt im wesentlichen vier Behandlungskomponenten, die im folgenden kurz umschrieben werden.

3.4.1. Komponente I

Um die Grenzen der körperlichen Leistungsfähigkeit und Belastbarkeit festlegen zu können, erfolgt zu Beginn der stationären Rehabilitation eine Stufendiagnostik. Die Stufendiagnostik beinhaltet unter anderem das Erheben einer ausführlichen Anamnese, die klinische Untersuchung, das Anfertigen eines Ruhe-und gegebenenfalls Langzeitelektrokardiogramms, eine Telemetrie, eine Röntgenthoraxuntersuchung, eine Echokardiographie und ein Belastungselektrokardiogramm. Weitere Untersuchungen, wie eine Myokardszintigraphie, Einschwemmkatheter oder Koronarangiographie sind von den jeweiligen Ausstattungen der Rehabilitationsklinik abhängig und gehören nicht zum Routineprogramm der Fachklinik Wolletzsee. Im Bedarfsfall werden die Patienten zur weiteren Diagnostik in das nahegelegene Klinikum Uckermark Schwedt verlegt.

3.4.1.1. Das Belastungs-EKG

Mit Hilfe der Fahrradergometrie wird die Höhe der Belastbarkeit jedes einzelnen Patienten ermittelt. Die Durchführung erfolgt gemäß den Richtlinien der Deutschen Arbeitsgemeinschaft für kardiologische Prävention und Rehabilitation (Mücke, 1989). Ausgangspunkt ist die 25-Watt-Stufe, die Belastung wird nach jeweils 2 Minuten um 25 Watt bis zum Erreichen eines Abbruchkriteriums gesteigert. Die Drehzahl sollte 50-60/min betragen. Eine Registrierung der Funktionsparameter erfolgt jeweils in der zweiten Hälfte der zweiten Minute. Aus dem Ergebnis des Belastungselektrokardiogramms läßt sich unter Berücksichtigung aller anderen erhobenen Befunde die Leistungsfähigkeit des Patienten errechnen (Löllgen et al.,1985). Die Leistungsfähigkeit entspricht der höchsten erreichten Wattstufe pro Kilogramm Körpergewicht. Die Belastbarkeit in der Angabe Watt/kg Körpergewicht entspricht 60-80% dieses Wertes (Meyer et al., 1989).

3.4.2. Komponente II

3.4.2.1. Bewegungstherapie

Da körperliche Inaktivität einen unabhängigen kardiovaskulären Risikofaktor darstellt und auch andere Risiofaktoren ungünstig beeinflußt, ist regelmäßige körperliche Aktivität inzwischen wichtiger Teilfaktor der Sekundärprävention geworden (Löllgen et al.,1998). Ausgangspunkt einer individuell dosierten Bewegungstherapie sind die Ergebnisse einer umfassenden Funktionsdiagnostik. Anhand dessen erfolgt eine Einstufung in eine Leistungsgruppe. Hieraus leitet sich die Definition eines erstrebten Therapiezieles ab (Weidemann et al., 1996). Eine Höherstufung im Sinne einer Leistungssteigerung wird im Laufe der Rehabilitationsmaßnahme angestrebt. Die Bewegungstherapie wird als Ergometertraining, Koronarsport, Terraintraining und Schwimmen durchgeführt. Belastungsintensität und Therapieinhalte sind in der Tabelle 3 ersichtlich.

Tab. 3: Belastungsintensität und Inhalt der Bewegungstherapie

Belastungsintensität nach Rückbildungstendenz der patholog. Anpassungen	**Therapieinhalte**
Einzeltherapie auf niedrigstem Belastungsniveau	-sehr langsame Spaziergänge (Ebene) gymnastische Mobilisation körpernahes Bewegen der Extremitäten keine Oberkörpertieflagerung
Leistungsgruppe 1 0,5Watt/kg Körpergewicht	-Hockergymnastik (1x tgl. 15-20 min) langsame Spaziergänge auf der Ebene, 1 km in 30 min mit Überwachung (1x tgl.) Fahrradergometerbelastung bis 25 Watt (1x tgl. 15 min)
Leistungsgruppe 2 0,5-1 Watt/kg Körpergewicht	-Gymnastik auf Hocker und im Stand (1x tgl. 15-20 min) -Fahrradergometertraining-Dauermethode bis 50 Watt (1x tgl 15 min) -Gehtraining als intervallmäßige Belastungs-und Dauermethode, 3 km in 60 min mit Überwachung (1x tgl. 15 min)
Leistungsgruppe 3 1-1,5 Watt/kg Körpergewicht	-Gymnastik im Stehen, Gehen, Sitzen (1x tgl. 20 min) -Wanderung im hügeligen Gelände 4 km in 60 min -systematisches Lauftraining (Walking: 5-5,5 km in 60 min) -Fahrradergometertraining-Dauermethode bis 75 Watt (1x tgl 15 min) -Radfahren mit Überwachung, 12 km in 60 min -Wassergymnastik
Leistungsgruppe 4 > 1,5 Watt/kg Körpergewicht	-Therapieinhalt wie in Leistungsgruppe 3 mit Erweiterung in Form von -Konditionstraining -Schwimmen -freies Radfahren ohne Überwachung

3.4.2.2. Physiotherapie

Balneologische und hydrotherapeutische Anwendungen, sowie klassische Verfahren der Krankengymnastik und physikalischen Medizin ergänzen und erweitern die bewegungstherapeutischen Möglichkeiten. Sie dienen der vegetativen Stabilisierung und Harmonisierung, sie fördern eine positive Selbsteinschätzung sowie das allgemeine Wohlbefinden.

3.4.2.3. Medikamentöse Langzeittherapie

Die im Krankenhaus oder ambulant begonnene medikamentöse Therapie wird in der Regel fortgesetzt und/oder dem aktuellen Zustand des Patienten angepaßt.

3.4.3. Komponente III

Die Komponente III umfaßt sozialmedizinische Strukturen und Inhalte zur Beurteilung und Förderung der beruflichen und sozialen Reintegration chronisch Herzkranker (Weidemann, 1996).

3.4.4. Komponente IV

Die Komponente IV beinhaltet Gesundheitstraining mit verhaltensmedizinischen Aspekten. Es werden 11 Seminare über organisatorische und kardiologische Themen gehalten. Die psychologische Betreuung ist verhaltenstherapeutisch orientiert und erfolgt unter verschiedenen Aspekten. Diese sind u.a. Gruppengespräche zum gegenseitigen Kennenlernen, Sreßmanagment und autogenes Training.

Um das Risikoprofil der Arteriosklerose wie Hypercholesterinämie, Diabetes mellitus und Adipositas günstig zu beeinflussen, werden verschiedene Formen der Ernährungsberatung durchgeführt. Diese umfassen Schulungen mit Gruppenstärken bis zu sechs Patienten, Lehrküche, aber auch Einzeldiätberatungen. Die Kost wurde entsprechend den Empfehlungen der Europäischen Atherosklerose Gesellschaft (1992) zusammengestellt.

3.5. Statistik

Die Daten wurden mit dem Programm Microsoft Excel 5 auf einem PC erfaßt und zunächst deskriptiv ausgewertet. Die weitere statistische Auswertung erfolgte mit dem Programm SPSS für Windows 7.5.

Es wurde eine zweifaktorielle Varianzanalyse mit Meßwiederholung durchgeführt und zwar sowohl für die Plasmaviskosität, als auch für den Hämatokrit und die Fibrinogenkonzentration. Aufgrund der unterschiedlichen Fallzahl in diesen Risikogruppen wurde eine nichtparametrische Methode, die Rangvarianzanalyse mit Datenalignement, zur Auswertung genutzt. Der Meßwiederholungsfaktor war jeweils der Meßzeitpunkt vor und nach der Rehabilitation. Als unabhängige Faktoren wurden nacheinander das Geschlecht, das Vorliegen einer koronaren Herzkrankheit, einer arteriellen Hypertonie, Diabetes mellitus und Nikotinabusus untersucht. Auf eine Korrektur der Irrtumswahrscheinlichkeit (Fehleradjustierung) wurde aufgrund des orientierenden Charakters der Signifikanzprüfung verzichtet.

Desweiteren wurden der BMI, Cholesterin und Blutdruck auf Normalverteilung untersucht und die Vor- und Nachwerte mit dem t-Test für abhängige Stichproben geprüft. Zur Prüfung von Zusammenhangshypothesen wurde der Korrelationskoeffizient nach Pearson zwischen Plasmaviskosität-, Hämatokrit-, Fibrinogen- Cholesterin- Blutdruck- und Gewichtsveränderung berechnet.

4. ERGEBNISSE

4.1. Einfluß der AHB auf die Blutfluidität

4.1.1. Der Hämatokrit

Zu Beginn der Rehabilitation lagen die mittleren Hämatokritwerte im Gesamtkollektiv bei 43% (Standardabweichung: +/-0,03%). Diese Werte reduzierten sich statistisch signifikant ($p<0,002$) bis zum Ende der AHB auf einen Durchschnittswert von 42 % (+/-0,03%). Bei 31 Patienten (48%) verringerte sich der mittlere Hämatokritwert, bei 17 Patienten (27%) erhöhte er sich und bei 16 Patienten (25%) blieb er unverändert.

Der Vergleich der mittleren Hämatokritwerte in den Untergruppen Männer und Frauen zeigte statistisch signifikante Differenzen ($p<0,001$). Die Männer hatten einen mittleren Hämatokrit von 44% und die Frauen einen mittleren Hämatokrit von 40%. Der Vergleich der übrigen in Tab. 5 aufgeführten Untergruppen zeigte keine statistisch signifikante Differenzen. Auch im Verlauf wurden keine statistisch signifikanten Unterschiede in diesen Untergruppen beobachtet. Die Tab. 4 zeigt den mittleren Hämatokritwert der Gesamtgruppe und die Tab. 5 den mittleren Hämatokritwert der Untergruppen vor und nach AHB. Die Abb. 1 zeigt den prozentualen Anteil der Patienten in Bezug auf die Änderung des Hämatokrit.

Tab. 4: Mittlere Hämatokritwert (Hkt) in Prozent (%) vor und nach AHB ausgedrückt als Mittelwert +/-einfache Standardabweichung

	Hkt (%) am Anfang	Hkt (%) am Ende
64 Pat. gesamt	43 % (+/-0,03)	42 %(+/-0,03)

Signifikanzniveau $p<0,002$

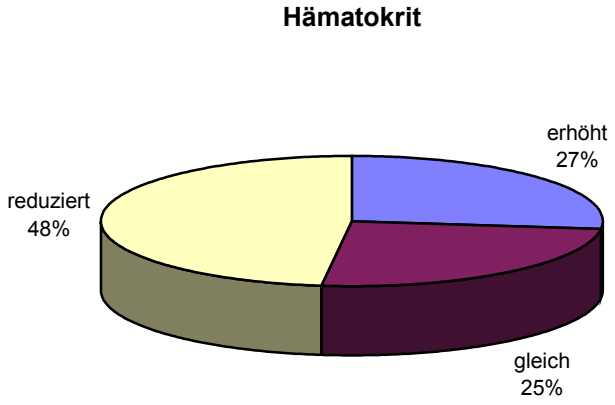


Abb. 1: Relative Änderung des Hämatokrit im Vergleich zum Initialwert

Tab. 5: Mittlere Hämatokritwert (Hkt) in den Untergruppen vor und nach AHB ausgedrückt als Mittelwert +/- einfache Standardabweichung

	Hkt (%) am Anfang	Hkt (%) am Ende
35 Pat. mit KHK	43 (+/-0,03)	42 (+/-0,03)
29 Pat. ohne KHK	44 (+/-0,03)	42 (+/-0,03)
53 Männer	44 (+/-0,03)*	43 (+/-0,03)
11 Frauen	40 (+/-0,02)	39 (+/-0,02)
20 Raucher	43 (+/-0,04)	42 (+/-0,03)
44 Nichtraucher	42 (+/-0,02)	41 (+/-0,02)
49 Hypertoniker	43 (+/-0,03)	42 (+/-0,02)
15 Normotoniker	42 (+/-0,03)	42 (+/-0,03)
11 Diabetiker	45 (+/-0,05)	43 (+/-0,03)
53 Nicht-Diabetiker	43 (+/-0,03)	42 (+/-0,03)

* im Vergleich zu den Frauen statistisch signifikante Differenz ($p<0,001$)

Die Unterschiede zwischen KHK und den Risikofaktoren (Rauchen, Hypertonus und Diabetes mellitus) sind statistisch nicht signifikant.

4.1.2. Die Plasmaviskosität

Zu Beginn der Rehabilitation lagen die Plasmaviskositätswerte im Gesamtkollektiv im Mittel bei 1.29 mPas (+/-0,08 mPas). Diese reduzierten sich statistisch signifikant (p<0,001) bis zum Ende der Rehabilitation auf einen Durchschnittswert von 1,26 mPas (+/-0,08 mPas). Bei 44 Patienten (69%) reduzierte sich die mittlere Plasmaviskosität, bei 13 Patienten (20%) erhöhte sie sich und bei 7 Patienten (11%) veränderte sich die mittlere Plasmaviskosität nicht.

Der Vergleich der mittleren Plasmaviskositätswerte in den Untergruppen mit und ohne KHK zeigte keine statistisch signifikanten Differenzen, ebenso wie zwischen den Männern und Frauen, Rauchern und Nichtrauchern, Hypertonikern und Normotonikern, sowie Diabetikern und Nichtdiabetikern. Auch im Verlauf wurden keine statistisch signifikanten Unterschiede in diesen Untergruppen beobachtet. Die Tab. 6 zeigt die mittlere Plasmaviskosität der Gesamtgruppe und die Tab. 7 die mittlere Plasmaviskosität der Untergruppen vor und nach AHB. Die Abb. 2 zeigt den prozentualen Anteil der Patienten in Bezug auf die Änderung der Plasmaviskosität.

Tab. 6: Änderung der mittleren Plasmaviskosität (PV) in Millipascalsekunde (mPas) nach AHB ausgedrückt als Mittelwert +/- einfache Standardabweichung

	PV (mPas) am Anfang	PV (mPas) am Ende
64 Pat. gesamt	1,29 (+/-0,08)	1,26 (+/- 0,08)

Signifikanzniveau p<0,001

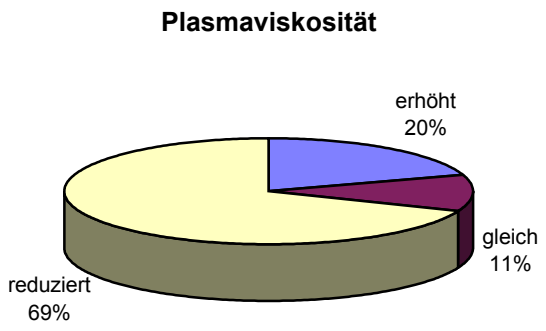


Abb. 2: Relative Änderung der Plasmaviskosität im Vergleich zum Initialwert

Tab. 7: Plasmaviskosität (PV) in Millipascalsekunde (mPas) in den Untergruppen vor und nach AHB ausgedrückt als Mittelwert +/- einfache Standardabweichung

	PV (mPas) am Anfang	PV (mPas) am Ende
35 Pat. mit KHK	1,28 (+/-0,08)	1,25 (+/-0,07)
29 Pat. ohne KHK	1,29 (+/-0,09)	1,27 (+/-0,08)
53 Männer	1,29 (+/-0,08)	1,25 (+/-0,07)
11 Frauen	1,30 (+/-0,11)	1,29 (+/-0,10)
20 Raucher	1,29 (+/-0,10)	1,25 (+/-0,09)
44 Nichtraucher	1,29 (+/-0,08)	1,26 (+/-0,07)
49 Hypertoniker	1,29 (+/-0,08)	1,26 (+/-0,07)
15 Normotoniker	1,26 (+/-0,08)	1,24 (+/-0,08)
11 Diabetiker	1,30 (+/-0,09)	1,27 (+/-0,10)
53 Nicht-Diabetiker	1,29 (+/-0,09)	1,25 (+/-0,08)

Die Unterschiede zwischen Geschlecht, KHK und den Risikofaktoren (Rauchen, Hypertonus und Diabetes mellitus) sind statistisch nicht signifikant.

4.1.3. Fibrinogenkonzentration

Im Gesamtkollektiv wurde zu Beginn der AHB ein mittlerer Fibrinogenwert von 3,27 g/l (+/-0,59 g/l) gemessen. Die Untersuchung zum Ende der AHB zeigte eine marginale, statistisch nicht signifikante mittlere Fibrinogenwerterhöhung auf 3,29 g/l (+/-0,63 g/l). Prozentual der Gesamtgruppe veränderte sich der mittlere Fibrinogenwert wie folgt.: Bei 33 Patienten (52%) erhöhte sich der mittlere Fibrinogenwert, bei 30 Patienten (47%) reduzierte er sich und bei einem Patient (1%) veränderte sich der Fibrinogenwert nicht.

Der Vergleich der mittleren Fibrinogenwerte in den Untergruppen zeigte keine statistisch signifikanten Differenzen zwischen den KHK-und Nicht-KHK-Patienten, Männern und Frauen, Hypertonikern und Normotonikern, Rauchern und Nichtrauchern, Diabetikern und Nichtdiabetikern. Auch im Verlauf wurden keine statistisch signifikanten Unterschiede in diesen Untergruppen beobachtet. Die Tab. 8 zeigt den mittleren Fibrinogenwert der Gesamtgruppe und die Tab. 9 den mittleren Fibrinogenwert der Untergruppen vor und nach AHB. Die Abb. 3 zeigt den prozentualen Anteil der Patienten in Bezug auf die Änderung des Fibrinogen.

Tab. 8: Änderung des mittleren Fibrinogenwertes (Fib) in Gramm pro Liter (g/l) nach AHB ausgedrückt als Mittelwert +/- einfache Standardabweichung

	Fib (g/l) am Anfang	Fib (g/l) am Ende
64 Pat. gesamt	3,27 (+/-0,59)	3,29 (+/-0,63)

Der Unterschied zwischen den Anfangs- und den Endwerten ist statistisch nicht signifikant.

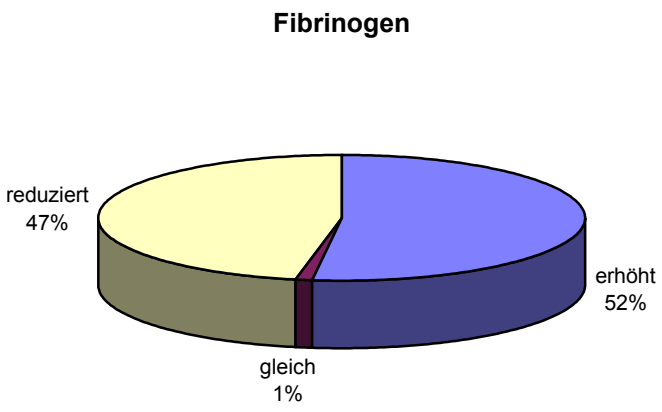


Abb. 3: Relative Änderung des Fibrinogens im Vergleich zum Initialwert

Tab. 9: Fibrinogen (Fib) in Gramm pro Liter (g/l) in den Untergruppen vor und nach AHB ausgedrückt als Mittelwert +/- einfache Standardabweichung

	Fib am Anfang (g/l)	Fib am Ende (g/l)
35 Pat. mit KHK	3,30 (+/-0,66)	3,35 (+/-0,83)
29 Pat. ohne KHK	3,24 (+/-0,49)	3,23 (+/-0,56)
53 Männer	3,27 (+/-0,61)	3,35 (+/-0,57)
11 Frauen	3,29 (+/-0,50)	3,04 (+/-0,83)
20 Raucher	3,40 (+/-0,74)	3,33 (+/-0,67)
44 Nichtraucher	3,21 (+/-0,50)	3,28 (+/-0,60)
49 Hypertoniker	3,23 (+/-0,60)	3,23 (+/-0,62)
15 Normotoniker	3,43 (+/-0,52)	3,53 (+/-0,60)
11 Diabetiker	3,14 (+/-0,49)	3,18 (+/-0,63)
53 Nicht-Diabetiker	3,30 (+/-0,61)	3,32 (+/-0,63)

Die Unterschiede zwischen Geschlecht, KHK und den Risikofaktoren (Rauchen, Hypertonus und Diabetes mellitus) sind statistisch nicht signifikant.

4.2. Einfluß der AHB auf klassisch kardiovaskuläre Risikofaktoren

4.2.1. Der systolische Blutdruck

Im Gesamtkollektiv lag zu Beginn der AHB der mittlere systolische Blutdruckwert bei 140 mmHg (+/-23 mmHg). Dieser reduzierte sich statistisch signifikant (p<0,001) auf einen Durchschnittswert von 124 mmHg (+/-15,8 mmHg). Die Tab.10 zeigt den systolischen Blutdruck der Gesamtgruppe vor und nach AHB.

Prozentual von der Gesamtgruppe verringerte sich bei 43 Patienten (67%) der mittlere systolische Blutdruck, bei 12 Patienten (19%) erhöhte er sich und bei 9 Patienten (14%) blieb er konstant. Die Abb. 4 stellt die prozentuale Verteilung dar.

Tab. 10: systolischer Blutdruck (RR/sys) in Millimeter Quecksilbersäule (mmHg) der Gesamtgruppe vor und nach AHB ausgedrückt in Mittelwert +/- einfache Standardabweichung

	RR/sys am Anfang (mmHg	RR/sys am Ende (mmHg)
64 Pat. gesamt	140 (+/-23)	124 (+/-15,8)

Signifikanz p<0,001

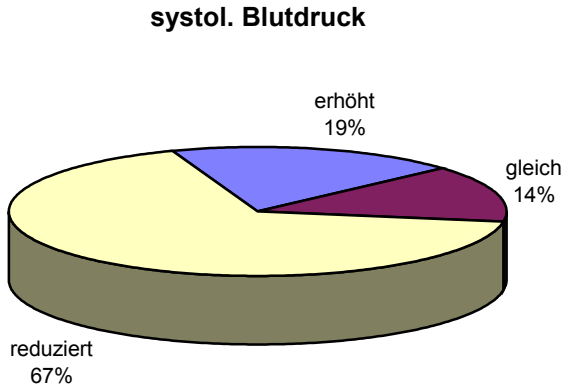


Abb. 4: relative Änderung des systolischen Blutdrucks im Vergleich zum Initialwert

4.2.2. Der diastolische Blutdruck

Zu Beginn der AHB wurde im Gesamtkollektiv ein mittlerer diastolischer Blutdruckwert von 86 mmHg (+/-12,8 mmHg) gemessen. Dieser reduzierte sich statistisch signifikant (p<0,001) bis zum Ende der AHB auf einen Durchschnittswert von 76 mmHg (+/-10,6 mmHg). Bei 55 Patienten (70%) verringerte sich der diastolische Blutdruck, bei 7 Patienten (11%) erhöhte er sich und bei 12 Patienten (19%) veränderte er sich nicht. Die Tab.11 zeigt den mittleren diastolischen Blutdruck der Gesamtgruppe vor und nach AHB und die Abb. 5 die prozentuale Verteilung der Veränderung des mittleren diastolischen Blutdrucks in der Gesamtgruppe.

Tab. 11: Diastolischer Blutdruck (RR/diast) in Millimeter Quecksilbersäule (mmHg) der Gesamtgruppe vor und nach AHB; ausgedrückt als Mittelwert +/- einfache Standardabweichung

	RR/diast (mmHg) am Anfang	RR/diast (mmHg) am Ende
64 Pat. gesamt	86 (+/-12,8)	76 (+/-10,6)

Signifikanz p< 0,001

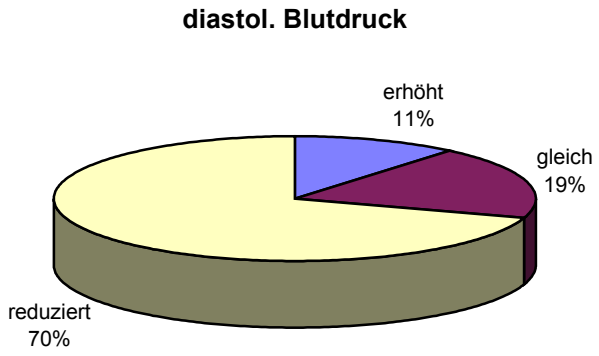


Abb. 5 relative Änderung des diastolischen Blutdrucks im Vergleich zum Initialwert

4.2.3. Body-Mass-Index

Der mittlere Body-Mass-Index des Gesamtkollektivs reduzierte sich statistisch signifikant von 28,9 kg/m² (+/-3,8 kg/m²) auf 28,4 kg/m² (+/-3,6 kg/m²).

Bei 46 Patienten (80%) verringerte sich der Body-Mass-Index, bei 18 Patienten (20 %) erhöhte er sich. In der Tab.12 ist der Body-Mass-Index der Gesamtgruppe vor und nach AHB dargestellt. Die Abb.6 zeigt den prozentualen Anteil der Veränderung des BMI nach AHB.

Tab. 12: Body-Mass-Index (BMI) in Kilogramm/Quadratmeter (kg/m²) der Gesamtgruppe vor und nach AHB

	BMI am Anfang (kg/m²)	BMI am Ende (kg/m²)
64 Pat. gesamt	28,9 (+/-3,8)	28,4 (+/-3,6)

Signifikanz p<0,001

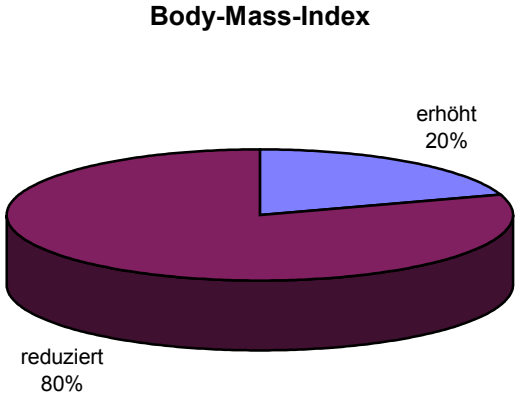


Abb. 6: relative Änderung des BMI im Vergleich zum Initialwert

4.2.4. Gesamtcholesterin

Zu Beginn der AHB wurde im Gesamtkollektiv ein mittlerer Cholesterinwert von 6,03 mmol/l (+/-1,39 mmol/l) gemessen. Bis zum Ende der AHB reduzierte sich der mittlere Gesamtcholesterinwert auf 5,00 mmol/l (+/-1,27 mmol/l). Zwischen beiden Werten bestand eine statistisch hochsignifikante Differenz (p<0,001).

Bei 55 Patienten (86%) verringerte sich der mittlere Cholesterinwert, bei 7 Patienten (11%) erhöhte er sich und bei 2 Patienten (3%) blieb er unverändert. In der Tab.13 ist der mittlere Cholesterinwert der Gesamtgruppe vor und nach AHB dargestellt. Die Abb.7 zeigt die Veränderung des Gesamtcholesterins in Prozent der Gesamtgruppe.

Tab. 13: Gesamtcholesterin (Chol.) in Millimol/Liter (mmol/l) der Gesamtgruppe; ausgedrückt als Mittelwert +/- einfache Standardabweichung

	Chol. am Anfang (mmol/l)	Chol. am Ende (mmol/l)
64 Pat. gesamt	6,03 (+/-1,39)	5,00 (+/-1,27)

Signifikanz p<0,001

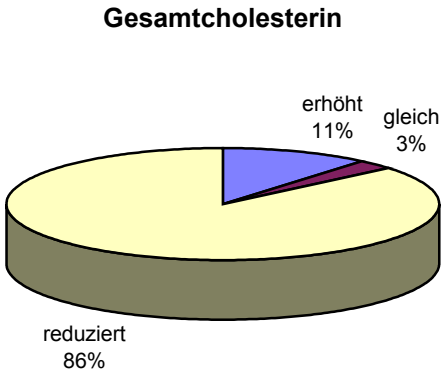


Abb. 7: relative Änderung des Gesamtcholesterins im Vergleich zum Initialwert

4.3. Assoziationen zwischen Änderung hämorheologischer Variablen und kardiovaskulärer Risikofaktoren

Es fanden sich keine statistisch signifikanten Korrelationen zwischen der Änderung hämorheologischer Variablen und kardiovaskulärer Risikofaktoren mit Ausnahme folgender Beziehungen. Eine schwache, aber signifikante Korrelation bestand zwischen der mittleren Hämatokritwertänderung und der mittleren systolischen Blutdruckänderung (r= 0,309; p= 0,013). Die Auswertung ergab weiterhin eine schwache, aber signifikante Korrelation zwischen der mittleren Hämatokritwertänderung und der mittleren BMI-Änderung (r= 0,27; p= 0,03). Ebenfalls eine schwache, aber signifikante Korrelation bestand zwischen der mittleren Plasmaviskositätswertänderung und der mittleren Gesamtcholesterinwertänderung (r= 0,31; p= 0,013).

In der Tabelle 14 sind die Korrelationskoeffizienten zusammengefaßt und in den Abb. 8-10 die graphischen Darstellungen der Korrelationen. Anhand der graphischen Darstellung ist gut ersichtlich, daß nur eine mäßige Assoziation zwischen den drei genannten Parameterpaaren besteht.

Tab. 14: Korrelationskoeffizienten

	ΔFibrinogen	ΔHämatokrit	ΔPlasmaviskosität
ΔBMI	0,01	0,27(*)	0,02
ΔChol.	-0,24	0,23	0,31(*)
ΔRRsys	-0,01	0,31(*)	0,08
ΔRRdiast	-0,08	0,15	-0,03

Δ=Differenz; (*)Korrelation ist signifikant (p< 0,05)

BMI= Body-Mass-Index; Chol.= Cholesterin; RRsys= systolischer Blutdruck

Abb. 8:

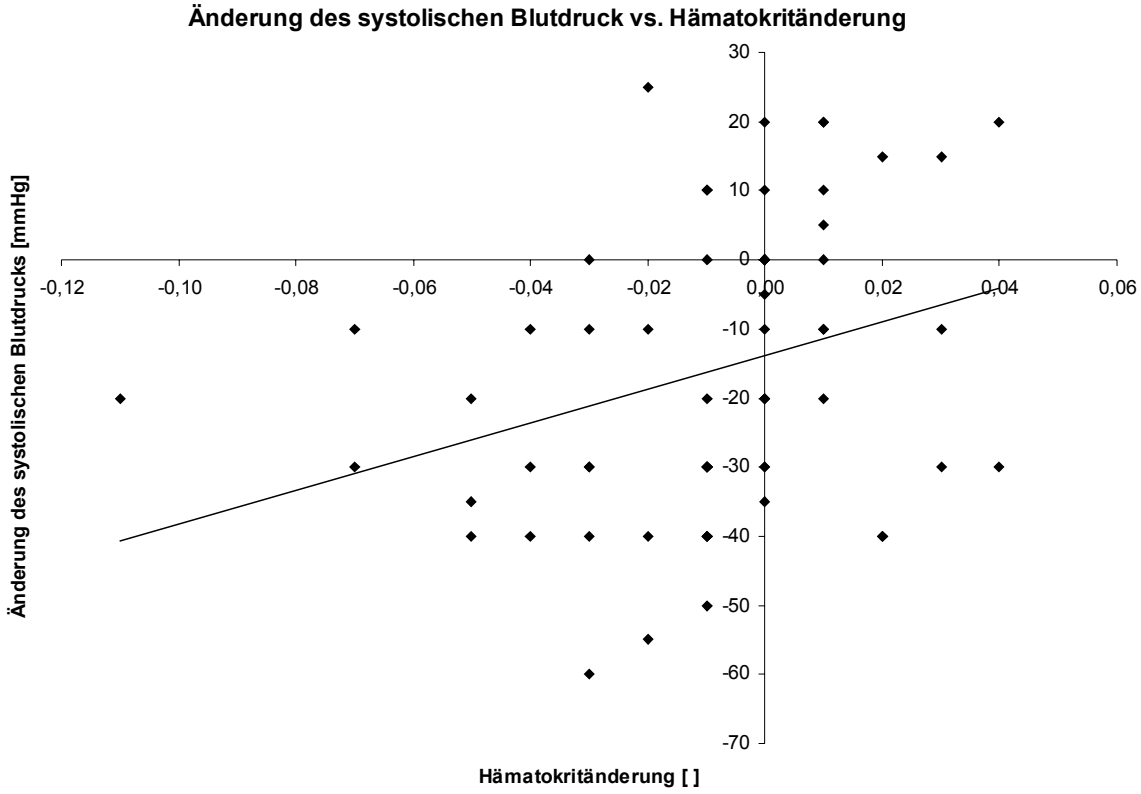

Änderung des systolischen Blutdruck vs. Hämatokritänderung
Änderung des systolischen Blutdrucks [mmHg]
Hämatokritänderung [ ]
30
20
10
0
-10
-20
-30
-40
-50
-60
-70
-0,12
-0,10
-0,08
-0,06
-0,04
-0,02
0,00
0,02
0,04
0,06

Abb. 9:

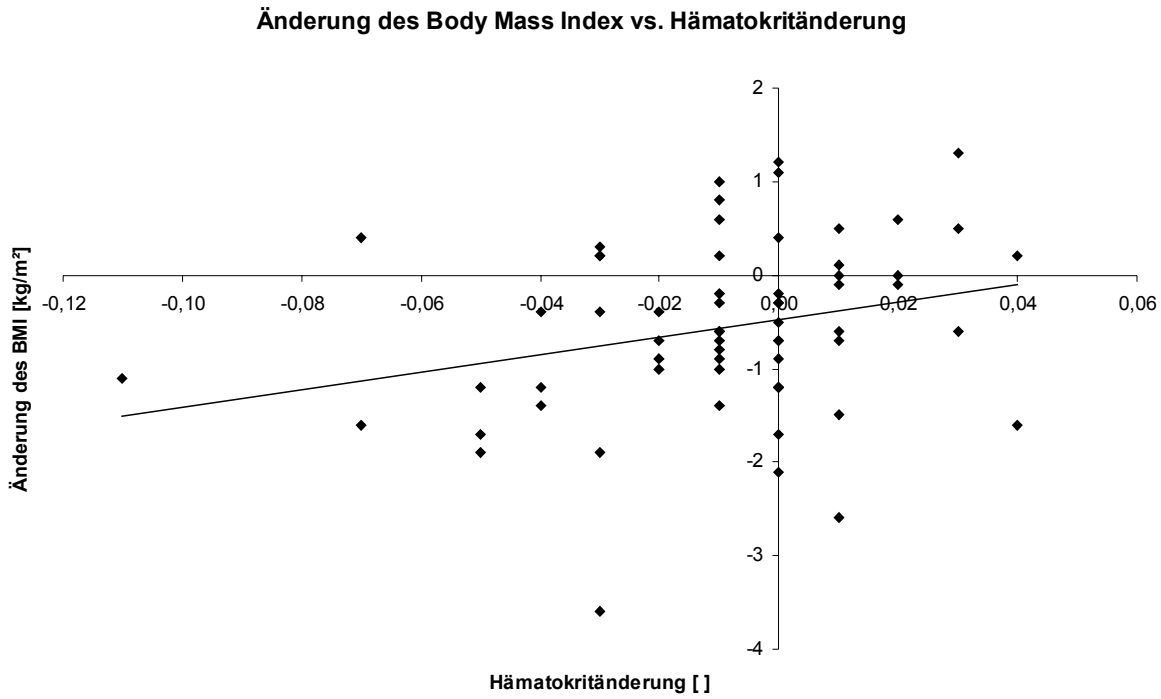
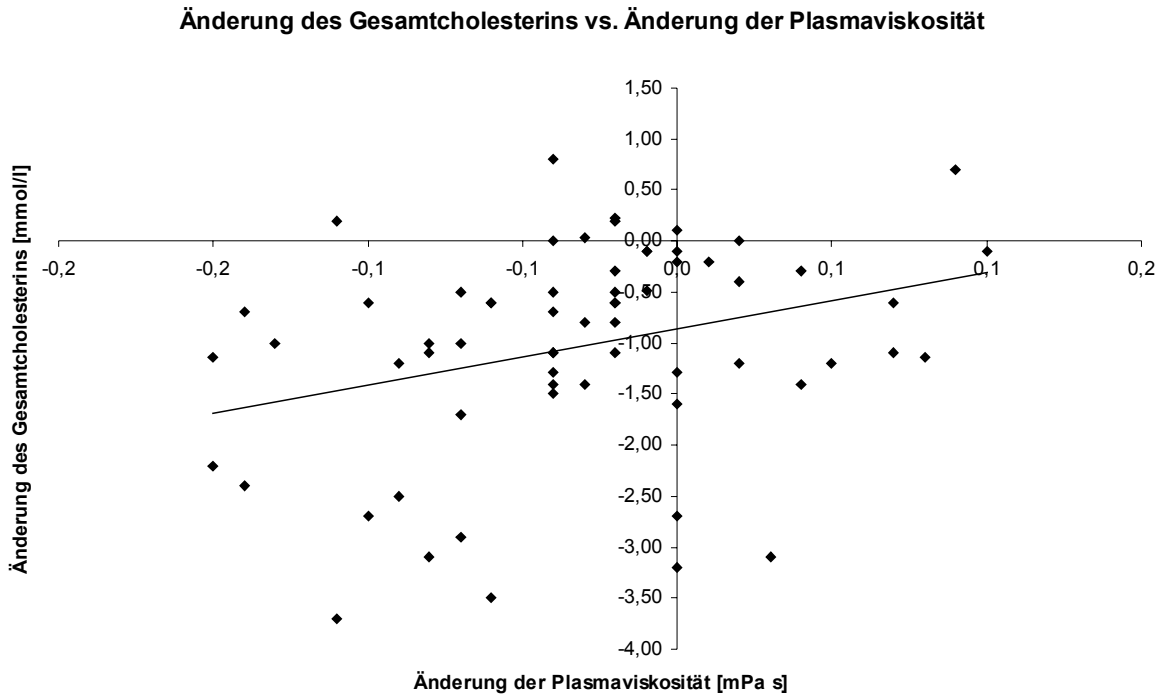

Änderung des Body Mass Index vs. Hämatokritänderung
Änderung des BMI [kg/m²]
Hämatokritänderung [ ]
2
1
0
-1
-2
-3
-4
-0,12
-0,10
-0,08
-0,06
-0,04
-0,02
0,00
0,02
0,04
0,06

Abb. 10:


Änderung des Gesamtcholesterins vs. Änderung der Plasmaviskosität
Änderung des Gesamtcholesterins [mmol/l]
Änderung der Plasmaviskosität [mPa s]
1,50
1,00
0,50
0,00
-0,50
-1,00
-1,50
-2,00
-2,50
-3,00
-3,50
-4,00
-0,2
-0,2
-0,1
-0,1
0,0
0,1
0,1
0,2

5. DISKUSSION

5.1. Klinisch manifeste KHK und Blutfluidität

5.1.1. KHK und Hämatokrit

Im Rahmen dieser Arbeit konnten keine signifikanten Unterschiede der mittleren Hämatokritwerte der KHK-Patienten (Hkt=43%) im Vergleich zur Kontrollgruppe (Hkt=44%) feststellt werden. Dieser Befund steht nicht im Einklang mit den Ergebnissen der folgenden größeren Untersuchungen. Epidemilogische Daten des Puerto-Rico-Heart Health Program, in welcher 8.793 Männer prospektiv über 8 Jahre untersucht wurden, zeigten eine Assoziation zwischen Hämatokrit und kardiovaskulärem Risiko. Die Inzidenz für Herzinfarkt, Koronarinsuffizienz oder Koronartod in der Untergruppe mit hohem Hämatokrit (Hkt= 49%) war im Vergleich mit der niedrigen Hämatokritgruppe (Hkt= 42%) etwa verdoppelt (Sorlie et al., 1981). Auch im Honolulu Heart Program (Carter et al., 1983), in der über 8000 japanische Männer prospektiv über 10 Jahre beobachtet wurden, war der Hämatokritwert ein signifikanter Prädiktor bezüglich der 10-Jahresmortalität an KHK. Wurde allerdings der Blutdruck, Alter, Cholesterin, Rauchen und Alkoholkonsum mitberücksichtigt, so war der Hämatokrit kein unabhängiger Risikofaktor mehr. Die Diskrepanz zwischen der vorliegenden Studie und den Literaturdaten könnte zum einen daran liegen, daß die Fallzahl des untersuchten Patientenkollektivs zu klein war. Weiterhin wurden die Untergruppen nicht nach Geschlecht getrennt und die physiologisch unterschiedlichen Hämatokritwerte könnten störend wirken. Auch könnten Therapieeffekte bei den KHK-Patienten nach Myokardinfarkt eine Störgröße darstellen. So fand eine kleinere klinische Untersuchung bei Patienten nach akutem Myokardinfarkt die Blutviskosität für mehr als 21 Tage erhöht. Dieser Effekt war in den ersten 3 Tagen hauptsächlich dem erhöhtem Hämatokrit zuzuschreiben. Danach war er durch die erhöhte Plasmaviskosität verursacht, welche wiederum durch einen Fibrinogenanstieg bedingt war (Kung-Ming et al., 1975).

5.1.2. KHK und Plasmaviskosität

In der vorliegenden Untersuchung unterschieden sich die mittleren Plasmaviskositätswerte der KHK-Patienten (1,28 mPas) nicht wesentlich von denen ohne manifester KHK (1,29 mPas). Dieses Untersuchungsergebnis steht nicht im Einklang mit den Ergebnissen anderer Studien, in denen die Plasmaviskosität mit dem Schweregrad der KHK korrelierte (Leschke et al., 1988; Junker et al., 1998), bzw. eine relative Plasmaviskositätserhöhung bei Patienten mit koronarer Mehrgefäßerkrankung gefunden wurde (Baller et al., 1995). In einer prospektiven Kohortenstudie, der Aachenstudie, in welcher 2821 Probanden beiderlei Geschlechts über einen Zeitraum von 4 Jahren untersucht wurden, konnte die Plasmaviskosität als einer der wichtigsten rheologischen Risikofaktoren für Herz-Kreislauferkrankungen identifiziert werden (Kiesewetter et al., 1991). Auch die Ergebnisse der Caerphilly- und Speedwell Studie, welche eine Untersuchung von 4860 Männer mittleren Alters umfaßte, deckte die Plasmaviskosität als einen bedeutenden Risikofaktor der KHK auf (Yarnell et al., 1991). Im Rahmen des MONICA-Projekts Augsburg (Monitoring trends and determinants in cardiovascular disease), welche 933 Männer im Alter zwischen 45-64 Jahre umfaßte, wurde die Assoziation der Plasmaviskosität mit der Inzidenz eines ersten größeren Herzereignisses untersucht. Unadjustiert war die Beziehung statistisch signifikant. Nach Adjustierung für Alter, Gesamtcholesterin, HDL-Cholesterin, Rauchen, Blutdruck und Body-Mass-Index reduzierte sich das relative Risiko nur moderat und blieb statistisch signifikant (Koenig et al., 1998).

Die Ursachen für die Diskrepanz zwischen dem vorliegendem Untersuchungsergebnis und den Ergebnissen obengenannter Untersuchungen können vielfältig sein. Denkbar ist, daß die Fallzahl zu gering war, um statistisch signifikante Differenzen zu erfassen. Zum anderen wird die Plasmaviskosität durch verschiedene Makromoleküle z.B. Fibrinogen, Immunglobuline und Lipoproteine beeinflußt (Harkness, 1971). Nicht auszuschließen ist eine durch mangelhafte Ernährungsdisziplin bedingte Hyperlipoproteinämie, welche einen Einfluß auf die Plasmaviskosität hat (Jung et al., 1992; Koenig et al., 1992). Die Plasmaviskosität könnte deshalb verschiedene Aspekte der

kardiovaskulären Erkrankung reflektieren, einschließlich Effekte klassischer Risikofaktoren, Hämostasestörung und Entzündung.

5.1.3. KHK und Fibrinogen

In der vorliegenden Untersuchung wurden keine statistisch signifikanten Differenzen zwischen den Fibrinogenwerten der KHK-Patienten (3,3 g/l) und den Patienen ohne manifester KHK (3,24 g/l) beobachtet. Dieses Ergebnis stimmt nicht mit Ergebnissen größerer epidemiologischerr Untersuchungen überein. Eine Metaanalyse von sieben prospektiven Studien, in der über 15000 primär gesunde Teilnehmer gewertet wurden, stellte das Plasmafibrinogen mit Werten über 300-350 mg/dl als einen bedeutsamen und von anderen Variablen unabhängigen Risikofaktor für das Auftreten eines Myokardinfarktes dar (Ernst und Resch, 1993). Insgesamt lagen die Fibrinogenspiegel von Patienten mit kardiovaskulären Ereignissen 10-20% höher im Vergleich zu den mittleren Fibrinogenkonzentrationen von Personen ohne Myokardinfarkt. Prospektive Studien (Kannel et al., 1987a; Yarnell et al., 1991; Thompson et al., 1995; Rosengren et al., 1996), welche Fibrinogen in die Messung einschlossen, zeigten stets eine direkte unabhängige und statistisch signifikante Assoziation zwischen dem Fibrinogenspiegel und der Inzidenz einer KHK. In einer prospektiven Multicenterstudie, der ECAT-Studie (European Concerted Action on Thrombosis and Disabilities), in der 3043 Patienten mit Angina pectoris über 2 Jahre nachbeobachtet wurden, fanden sich nach Adjustierung des Ausmaßes der KHK und anderer Risikofaktoren ein Anstieg der Inzidenz für Herzinfarkt oder Herztod bei den Patienten mit einem höherem Fibrinogenspiegel (Thompson et al., 1995). Somit galt der Fibrinogenwert als ein unabhängiger Prädiktor akuter Koronarsyndrome (Thompson et al., 1995). In der Framinghamstudie, in welcher 1315 Männer und Frauen, initial frei von kardiovaskulären Erkrankungen, über 12 Jahre nachbeobachtet wurden, war die prädiktive Aussagekraft des Fibrinogenwertes vergleichbar mit anerkannten Risikofaktoren wie Blutdruck, Hämatokrit und Adipositas (Kannel et al., 1987a).

Die Tatsache, daß im Gegensatz zu obengenannten Befunden anderer Arbeitsgruppen in dieser Untersuchung keine statistisch auffälligen Differenzen verifiziert wurden, könnte möglicherweise durch die zu geringe Fallzahl der untersuchten Population bedingt sein. Ferner ist es denkbar, daß auch hier Therapieeffekte eine Rolle spielen (Kung-Ming et al., 1975). Die Erfassung des genauen Stellenwertes von Fibrinogen als koronaren Risikofaktor ist zumindest aus zwei Gründen nicht unproblematisch. Fibrinogen ist wegen seiner Eigenschaft als Akutphasenprotein im Plasma starken Schwankungen unterworfen. Dieses kann die Ergebnisinterpretation erschweren. Bedeutsam erscheint ferner die Assoziation von Fibrinogen und konventionellen Risikofaktoren wie: Alter, Bluthochdruck, Hyperlipidämie, Diabetes mellitus, Body-Mass-Index, Rauchen, Stress und physische Inaktivität (Folsom, 1999). Diese Beziehungen machen es einerseits denkbar, daß ein Teil der Fibrinogenwirkung indirekter Natur ist. Andererseits könnten die klassischen Risikofaktoren über den gemeinsamen Mechanismus einer relativen Hyperfibrinogenämie die Entwicklung der KHK und ihrer thrombotischen Komplikationen fördern (Baller et al., 1995).

5.2. Kardiovaskuläre Risikofaktoren und Blutfluidität

5.2.1. Geschlecht

Eine Geschlechtsabhängigkeit des Hämatokritwertes wurde in der vorliegenden Untersuchung bestätigt. Bei den Männern betrug der mittlere Hämatokritwert 44% und bei den Frauen 40%. Der Unterschied war statistisch signifikant ($p<0,001$). Jung et al. (1986) führen den höheren Hämatokritwert der Männer auf eine gesteigerte Erythropoese, bedingt durch den Einfluß der männlichen Geschlechtshormone, zurück. Andere Faktoren, die hier eine Rolle spielen könnten, sind der menstruelle Blutverlust bei Frauen im entsprechenden Alter.

Beim Vergleich der mittleren Plasmaviskositätswerte der männlichen (1,29 mPas) und weiblichen Patienten (1,25 mPas) ergaben sich keine statistisch signifikante Unterschiede, auch wenn die Plasmaviskositätswerte der Männer

marginal höher erschienen. Eine Geschlechtsabhängigkeit der Plasmaviskosität wurde von den Arbeitsgruppen Jung et al. (1986) und Kiesewetter et al. (1991) nicht beobachtet. Im MONICA-Projekt wurden 4022 gesunden Probanden untersucht und man fand ebenfalls keine Geschlechtsabhängigkeit der Plasmaviskosität (Ernst et al., 1988a). Der Befund der vorliegenden Untersuchung stimmt somit annähernd mit den Ergebnissen obengenannter Untersuchungen überein.

Auch der mittlere Fibrinogenwert der weiblichen Patienten (3,29 g/l) unterschied sich nicht wesentlich von dem der männlichen Patienten (3,27 g/l). Dieser Befund stimmt nicht mit den Ergebnissen größerer Untersuchungen überein. In einer prospektiven Studie, der Scottish Heart Health Study, in welcher 8824 Männer und Frauen im Alter von 40-59 Jahren untersucht wurden, waren die Fibrinogenwerte bei den Frauen geringgradig, jedoch statistisch signifikant höher als bei den Männern (Lee, et al. 1990). Nach der Menopause bleibt diese Differenz erhalten (Folsom, 1999). Allerdings wurde bei Frauen mit Östrogensubstitution ein niedrigerer Fibrinogenwert beobachtet (Folsom et al., 1995). Dieses könnte einen Teil der kardioprotektiven Wirkung einer Hormonsubstitution im Alter erklären. Die Ergebnisse bei jungen Frauen mit regelmäßiger Einnahme oraler Kontrazeptiva sind widersprüchlich. Lee et al. (1990) fanden einen signifikant niedrigeren Fibrinogenspiegel. Dagegen fanden Kienast et al. (1991) unter ähnlichen Bedingungen einen Anstieg der Fibrinogenwerte. In Anbetracht der Vielzahl von möglichen Einflußgrößen, insbesondere der deutlichen Schwankungen unterworfene Hormonhaushalt bei Frauen, machen es verständlich, daß in der vorliegenden Untersuchung keine signifikanten Differenzen zu den Männern gefunden wurden.

5.2.2. Rauchen

In dieser Arbeit wurde untersucht, ob ein Unterschied der mittleren Hämatokritwerte zwischen Rauchern und Nichtrauchern besteht. Ein statistisch signifikanter Unterschied konnte in dieser Untersuchung nicht ermittelt werden, allerdings erschien der mittlere Hämatokritwert bei den Rauchern (Hkt=43%) marginal etwas höher als bei den Nichtrauchern

(Hkt=42%). Ein Zusammenhang zwischen Zigarettenrauchen und erhöhtem Hämatokritwert wurde schon mehrfach beschrieben (Ernst et al., 1988b, Wannamethee et al., 1994; Price et al., 1999). In einer großen englischen prospektiven Studie, der British Regional Heart Study, mit 7735 Männern mittleren Alters (40-59 Jahre) wurde eine strenge Assoziation zwischen dem Hämatokritwert und dem Rauchen unabhängig von anderen Risikofaktoren gefunden (Wannamethee et al., 1994). Im MONICA-Projekt Augsburg war der Hämatokritwert nur bei den weiblichen Rauchern signifikant erhöht. Bei den männlichen Rauchern war die Differenz nicht statistisch signifikant (Ernst et al., 1988b). In der Edinburgh Artery Study, in der 1592 Männer und Frauen untersucht wurden, war Rauchen assoziiert mit erhöhter Blutviskosität und Plasmafibrinogen (Price et al., 1999). Der Mechanismus, vermittels den chronisches Rauchen die rote Blutzellzahl erhöht, ist derzeit noch nicht gänzlich geklärt. Eine Hypothese besagt, daß der Anstieg bedingt ist durch die Umwandlung von Hämoglobin zu funktionell inaktivem Carboxyhämoglobin. Eine Verschlechterung des Sauerstofftransports führt zu einem Anstieg des Erythropoetinwertes und mehr rote Blutkörperchen werden im Knochenmark gebildet (Ernst, 1995).

Die Ergebnisse der vorliegenden Untersuchung zeigten identische mittlere Plasmaviskositätswerte bei den Rauchern und Nichtrauchern (1,29 mPas). Dieses Untersuchungsergebnis steht nicht im Einklang mit den Ergebnissen des MONICA-Projekts (Ernst et al., 1988b). Bei den männlichen Rauchern fand sich eine positive Korrelation zwischen der Plasmaviskosität und der Anzahl bzw. Dauer des Zigarettenkonsums. Diese Veränderung war reversibel innerhalb von drei Monaten nach Einstellung des Rauchens. Bei den Frauen wurde keine analoge statistisch signifikante Veränderung beobachtet. Sowohl bei den männlichen, als auch bei den weiblichen Rauchern war ein altersabhängiger Anstieg der Viskositätswerte zu verzeichnen, der bei den Nichtrauchern fehlte. Dieses Ergebnis deutet darauf hin, daß die Dauer des Zigarettenkonsums eine nicht unbeträchtliche Rolle spielt. Signifikante Effekte auf die Plasmaviskosität könnte auch durch den Anstieg des Fibrinogens, welches das Rauchen begleitet, hervorgerufen werden (Ernst, 1995). Ein anderer Einflußfaktor auf die Plasmaviskosität kann die durch das langjährige Rauchen bedingte chronische Bronchitis sein.

Hier steigt die Plasmaviskosität deutlich an, da die Konzentration von Entzündungseiweißen wie Fibrinogen, α2-Makroglobulin und Coeruloplasmin ansteigen (Kiesewetter et al., 1991).

Rauchen ist ein potenter Trigger für die Freisetzung von Cytokinen, welche den Fibrinogenwert erhöhen (Folsom, 1999). Epidemiologische und klinische Daten zeigen, daß der Fibrinogenspiegel bei Rauchern im Vergleich zu Nichtrauchern signifikant erhöht ist (Kannel et al., 1987b). In der vorliegenden Untersuchung war der mittlere Fibrinogenwert bei den Rauchern nur marginal höher (3,40 g/l), als bei den Nichtrauchern (3,21 g/l). Auch wenn der Unterschied, möglicherweise bedingt durch die geringe Fallzahl, statistisch nicht signifikant war, könnte der vorliegende Befund das Ergebnis der Framingham-Studie widerspiegeln (Kannel, 1987b). In dieser Studie stellt sowohl das Rauchen, als auch das Fibrinogen in der Querschnittsanalyse unabhängige Risikofaktoren dar. Interessant ist hierbei die prädiktive Aussagekraft des Fibrinogens. Nachdem Fibrinogen zum multivaratem Modell hinzugefügt wurde, wies das Rauchen als Prädiktor keine statistische Signifikanz mehr auf. Chronisches Rauchen induziert einen durchschnittlichen Fibrinogenanstieg von rund 10% (Ernst, 1995). Das entspricht auch den Beobachtungen von Folsom (1999), der bei rauchenden Männern einen 0,3-0,5 g/l höheren Fibrinogenspiegel fand. In der Framinghamstudie stieg der altersadjustierte Fibrinogenwert mit der Anzahl der täglich gerauchten Zigaretten bei Männern und Frauen (Kannel et al. 1987b). Exraucher wiesen einen ähnlichen Wert wie Nichtraucher auf, was einen direkt reversiblen Effekt impliziert (Kannel et al., 1987b). Folsom (1999) beobachtete, daß nach Einstellung des Rauchens zwar der hohe Fibrinogenspiegel initial abfällt, aber trotzdem im Vergleich zu Nichtrauchern noch für die nächsten 5 Jahre erhöht bleibt.

5.2.3. Hypertonus

Die Daten meiner Studie zeigten keinen statistisch signifikanten Unterschied der mittleren Hämatokritwerte der Hypertoniker (Hk=43%) im Vergleich zu den Normotonikern (Hk=0,42%), wenngleich der mittlere Hämatokritwert der Hypertoniker marginal etwas höher erschien. Diese Beobachtungen könnten

Ergebnisse größerer Untersuchungen widerspiegeln. So wurde ein Zusammenhang zwischen arteriellem Bluthochdruck und dem mittleren Hämatokritwert sowohl in der British Regional Heart Study (Wannamethee et al., 1994), als auch in der Aachen-Studie (Siebel, 1990) beschrieben. Daß meine Ergebnisse keine statistisch signifikante Differenz ergab, ist möglicherweise bedingt durch die geringe Fallzahl. In diesem Zusammenhang ist es interessant, daß in einer größeren epidemiologischen Untersuchung, dem MONICA-Projekt, ebenfalls keine Korrelation des Blutdrucks mit dem mittleren Hämoglobinwert einer Totalpopulation gefunden wurde (Koenig et al., 1991).

In der vorliegenden Untersuchung waren die mittleren Plasmaviskositätswerte der Hypertoniker (1,29 mPas) marginal höher, als diejenigen der Normotoniker (1,26 mPas). Dieser Unterschied war, möglicherweise bedingt durch die geringe Fallzahl, statistisch nicht signifikant. Er könnte jedoch die Ergebnisse anderer Studien widerspiegeln. In der Aachen-Studie ergaben sich signifikant höhere Plasmaviskositätswerte für die Hypertoniker im Vergleich zu den Normotonikern (Siebel, 1990). Auch im MONICA-Projekt (Koenig et al.,1991) waren die Plasmaviskositätswerte bei unbehandelten Hypertonikern beiderlei Geschlechts signifikant höher als bei Normotonikern. Letcher et al. (1981) untersuchten in einer klinischen Studie die Blut-und Plasmaviskosität, sowie Fibrinogen in einer Gruppe von 49 unbehandelten Hypertonikern im Vergleich zu einer altersgleichen Kontrollgruppe. Die Blutviskosität korrelierte signifikant mit dem Blutdruck. Diese Korrelation wurde hervorgerufen sowohl durch die erhöhte Plasmaviskosität, als auch durch den erhöhten Hämatokritwert.

In der vorliegenden Untersuchung ergab sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen dem mittleren Fibrinogenwert der Hypertoniker (3,23 g/l) und dem der Normotoniker (3,43 g/l). Diese Beobachtung stimmt nicht mit den Ergebnissen anderer Untersuchungen überein. Letcher et al. (1981) fanden bei Hypertoniepatienten erhöhtes Fibrinogen. Ähnliche Ergebnisse wurden kürzlich aus der ARIC-Studie (Atherosclerosis Risk In Communities Study) berichtet. In dieser Studie wurden 7884 Männer und Frauen im Alter zwischen 45-64 Jahre über 6 Jahre nachbeobachtet. Ein hoher Plasmafibrinogenspiegel war assoziiert mit einer ansteigenden Inzidenz von Hyper-

tonie bei Männern, aber nicht bei Frauen (Folsom et al., 1998). Die Diskrepanz der Ergebnisse könnte auf die geringe Fallzahl der untersuchten Patienten zurückzuführen sein. Andererseits ist zu bedenken, daß Fibrinogen ein Akutphasenprotein ist und deutlichen Schwankungen unterworfen ist. Weiterhin können das Geschlecht und die schon im Punkt 5.1.3 beschriebenen Einflußgrößen als Störeffekt wirken.

5.2.4. Diabetes mellitus

Diabetes mellitus, insbesondere wenn schlecht eingestellt, ist regelmäßig mit Hyperviskosität assoziiert. Le Devehat et al. (1996) fanden heraus, daß eine schlechte Insulineinstellung bei Diabetikern mit einem höheren Plasmaviskositäts- und Fibrinogenspiegel assoziiert ist. Dieses war nach Normalisierung der Hyperglykämie reversibel. Eine gute Blutzuckereinstellung bewirkt auch bei Kindern eine Verbesserung der Fließeigenschaften (Koscielny et al., 1998). Brun et al. (1993) untersuchten 101 Probanden und stellten fest, daß die Höhe des Basalinsulins mit der Blutviskosität korreliert. Befunde bezüglich der Fibrinogenspiegel bei Diabetikern sind zum Teil widersprüchlich. In der Untersuchung von Brun et al. (1993) bestand keine Korrelation zwischen dem Fibrinogen und dem Basalinsulin. Fasching et al. (1995) fanden dagegen signifikant erhöhte Fibrinogenwerte mit zunehmender Verschlechterung der metabolischen Kontrolle. Es fanden sich keine signifikanten Differenzen bezüglich der Plasmaviskosität zwischen den Gruppen, die sich durch den Grad ihrer metabolischen Kontrolle unterschieden. In der vorliegenden Untersuchung wurden keine statistisch signifikanten Differenzen der hämorheologischen Parameter Hämatokrit, Plasmaviskosität und Fibrinogen zwischen den Diabetikern und Nichtdiabetikern festgestellt. Bezüglich der Plasmaviskosität entspricht das vorliegende Ergebnis dem Ergebnis der Arbeitsgruppe von Fasching et al. (1995). Die übrigen zur obengenannter Untersuchung von Fasching et al. (1995) diskrepanten Befunde könnten durch die geringe Fallzahl des untersuchten Patientenkollektives bedingt sein. Eine alternative Erklärung wäre aber auch, daß bei guter metabolischer Kontrolle keine Veränderungen hämorheologischer Parameter zu erwarten sind (Le Devehat

et al., 1996; Koscielny et al., 1998). Veränderungen der Fließfähigkeit findet man häufiger bei Diabetikern mit manifester Makro-und Mikroangiopathie (Fasching et al.,1995). Die widersprüchlichen Daten, die in der Literatur gefunden wurden, könnte man somit durch die differenten Patientenkollektive, welche untersucht wurden, erklären (Fasching et al. 1995).

5.3. Änderungen im Verlauf der AHB

5.3.1. Änderung hämorheologischer Parameter

5.3.1.1. Hämatokrit

Im Verlauf der Rehabilitation reduzierte sich der mittlere Hämatokritwert im Gesamtkollektiv statistisch signifikant von 43% auf 42% ($p<0,001$). Die Differenz erscheint gering, ist aber in Anbetracht der Tatsache, daß es sich bei dem Vergleich immer um Werte der gleichen Patienten handelt, trotzdem signifikant. In der Untersuchung von Myrtek et al. (1978) wurden 190 Patienten zu Beginn und am Ende eines vierwöchigen Heilverfahrens untersucht. In der Gesamtgruppe änderte sich hierbei das Hämoglobin nicht, aber es trat eine interessante Wechselwirkung auf. Bei der Aufnahmeuntersuchung wiesen die Infarktpatienten den niedrigsten Wert auf im Vergleich zu den anderen zwei Gruppen (Gruppe mit Angina pectoris und Gruppe mit funktionellen Herzbeschwerden). Im Verlauf des Heilverfahrens bestand eine Tendenz zur Erhöhung des Hämoglobingehaltes bei den Infarktpatienten und eine Tendenz zur Erniedrigung in den übrigen Gruppen. Die Ergebnisse der hier vorliegenden Untersuchung stimmen nicht mit dem Ergebnis obengenannter Untersuchung überein. Es sind keine Unterschiede zwischen den Untergruppen vorhanden und die Verläufe sind ähnlich. Ursache für die Diskrepanz kann zum einen das unterschiedliche Sudiendesign sein. Zum anderen sind die Bedingungen einer Rehabilitation nicht uniform und viele Einflußfaktoren könnten auf den Hämatokrit- bzw Hämoglobinwert wirken. So beschreibt Brun et al. (1998) als Mittelzeiteffekt regelmäßiger körperlicher Aktivität eine Verringerung des Hämatokritwertes. Diese Beobachtung könnte die hier vorliegende Hämatokritwerterniedrigung

erklären. Andere Einflußgrößen könnten zum Beispiel der Blutdruck und das Gewicht sein. Das heißt, die in dieser Untersuchung beschriebene Blutdrucksenkung und Gewichtsreduktion könnten einen direkten Effekt auf den Hämatokritwert gehabt haben. Näheres dazu wird im Kapitel 5.4. beschrieben.

5.3.1.2. Plasmaviskosität und Fibrinogen

Der Vergleich der Werte vor und nach AHB ergab eine signifikante ($p<0,001$) Verringerung der Plasmaviskosität von 1,29 mPas auf 1,26 mPas. Diese Differenz erscheint ebenfalls gering. Die rein mathematisch begründete statistische Signifikanz hat wie beim Hämatokrit keine bedeutsame klinische Relevanz. Das heißt, es ist zwar anzunehmen, daß sich durch die Verringerung des Hämatokrit und der Plasmaviskostät die Fließeigenschaften verbessern, trotzdem hat dieses Ergebnis wegen der minimalen Effektgröße keine größere Bedeutung.

Beim Fibrinogen zeigten sich keine statistisch signifikanten Veränderungen. Da der Fibrinogenspiegel eine wesentliche Determinante der Plasmaviskosität darstellt, hätte man ebenfalls eine Verringerung dieses Wertes erwartet. Eine Erklärung für diese Diskrepanz wäre, daß der methodische Fehler bei der Bestimmung des Fibrinogenspiegels relativ groß ist. Es könnte aber auch postuliert werden, daß andere Makroproteine sich gegenläufig zum Fibrinogen verändert haben, so daß in der Summe eine Veränderung der Plasmaviskosität resultierte.

Eine möglicherweise wichtige Einflußgröße auf die Blutfluidität könnte die während der AHB regelmäßig durchgeführte körperliche Aktivität sein. Brun et al. (1998) beschreiben, daß nach regelmäßig körperlichem Training mittelfristig eine Expansion des Plasmavolumens stattfindet. Dies geht zwangsläufig auch mit einer Verringerung der Plasmaviskosität einher (Brun et al., 1998). Auch andere Untersuchungen bestätigen bei Ausdauersportlern eine geringere Plasmaviskosität (Kiesewetter et al., 1993) und Fibrinogen (Löllgen et al. 1998). Diese Mechanismen könnten die hier beschriebenen Ergebnisse erklären. In einer epidemiologisch angelegten Querschnittsstudie des MONICA-Projekts (Koenig et al., 1997), wurde eine repräsentative

Stichprobe bezüglich ihrer Angaben zur regelmäßig körperlichen Freizeitaktivität untersucht. Es zeigte sich, daß die Plasmaviskosität um so niedriger war, je höher der Aktivitätsgrad angegeben worden war. In der ARIC-Studie (Folsom et al., 1992) ergaben sich ähnliche Ergebnisse. Die multivariate Analyse dieser Daten demonstrierte eine signifikante inverse Korrelation zwischen regelmäßiger körperlicher Aktivität und dem Fibrinogen.

Es gilt zu bedenken, daß die AHB eine komplexe Intervention darstellt. Unter anderem spielen folgende Faktoren eine Rolle. Ernährungsumstellung, Gewichtsreduktion, Raucherentwöhnung, Blutdruckreduktion (Kiesewetter et al., 1994), Diabeteseinstellung, Cholesterinwertsenkung (Leschke et al., 1989,. Diese Faktoren sind ohne Ausnahme auch rheologisch bedeutsam. Eine ausführlichere Stellungnahme findet sich im Kapitel 5.4.

5.3.2. Änderungen klassisch kardiovaskulärer Risikofaktoren

5.3.2.1. Blutdruck

Die Blutdruckwerte konnten in der vorliegenden Studie im Mittel von 140/86 mmHg auf 124/76 mmHg statistisch signifikant ($p<0,001$) gesenkt werden. Im Durchschnitt verringerte sich somit der systolische Wert um 15 mmHg und der diastolische Wert um 10 mmHg. Das Ergebnis dieser Untersuchung bestätigt Ergebnisse vergleichbarer Untersuchungen. Winterfeld et al. (1997) untersuchten den Einfluß einer aktiven stationären Frührehabilitation auf den Blutdruck bei 35 männlichen Patienten mit koronarer Herzkrankheit und fanden eine statistisch signifikante Reduktion des Ruheblutdrucks systolisch im Mittel um 7 mmHg und diastolisch im Mittel um 5 mmHg. Eine andere Untersuchung an 203 Patienten, die sich einer vierwöchigen kardiovaskulären Behandlung mit niedrigdosierter Bewegungstherapie unterzogen, ergab eine statistisch signifikante systolische Blutdrucksenkung von durchschnittlich 160 mmHg auf 147 mmHg (Biermann, 1984). Eine Pilotstudie an 154 Patienten untersuchte die Auswirkung von Rehabilitationsmaßnahmen auf die Risikofaktoren (Deeg et al., 1993). In dieser Studie konnte in der Gruppe mit den höchsten Blutdruckwerten eine signifikante Reduktion des systolischen Blutdrucks nach vierwöchiger

Rehabilitation, aber auch noch nach einem Jahr beobachtet werden. Ursächlich könnte die reguläre Bewegungstherapie während AHB einen günstigen Einfluß auf den Blutdruck ausüben. So ist in zahlreichen Studien eine blutdrucksenkende Wirkung durch Ausdauertraining bei Hypertonikern beschrieben (Jennings, 1995; Puddey et al., 1995; Miller et al., 1997). Aber auch andere Einflußfaktoren könnten wirksam sein. So ist es zum Beispiel durch hydrotherapeutische Maßnahmen möglich, die peripheren Kreislaufwiderstände zu senken und damit eine Verminderung des Blutdrucks zu erreichen (Biermann,1984). Ebenso wird sich eine Gewichtsreduktion in einer Blutdrucksenkung niederschlagen (siehe unten). Eine weitere Einflußgröße könnte die Dosisanpassung bereits begonnener blutdrucksenkender Medikation sein. Zu Beginn der AHB wiesen das Gesamtkollektiv der Patienten einen Durchschnittsblutdruckwert im (oberen) Normbereich auf und dennoch optimierte sich der Blutdruck während der AHB. Dieses kann nur von Vorteil sein, denn in einer größeren multizentrisch angelegten Studie, der EUROASPIRE-Studie (European Action On Secondary Prevention by Intervention to Reduce Events), wurde berichtet, daß der Erfolg einer Rehabehandlung nicht anhält und der Blutdruck unter häuslichen Bedingungen oder im Berufsalltag wieder ansteigt. In dieser Studie hatten durchschnittlich 20 Monate nach Klinikeinweisung und anschließender AHB 50% der nachuntersuchten Patienten einen systolischen Blutdruck über 140 mmHg und 24,8 % einen diastolischen Blutdruck über 90 mmHg (Enbergs et al., 1997).

5.3.2.2. Gewicht

Im Gesamtkollektiv konnte eine mäßiggradige, jedoch statistisch signifikante Gewichtsreduktion (BMI im Mittel von 28,9 kg/m² auf 28,4 kg/m²; $p<0,001$) während der AHB erzielt werden. Dieses Ergebnis bestätigt Ergebnisse anderer vergleichbarer Untersuchungen. In einer Studie von Lavie et al. (1996) wurden 116 adipöse Patienten (mittlere BMI= 31,2 kg/m²) und 198 normalgewichtige Patienten (mittlere BMI=24,6 kg/m²) vor und nach kardiologischer AHB mit Bewegungstherapie untersucht. Die Erniedrigung des BMI nach AHB war in der adipösen Gruppe statistisch signifikant. Die Gewichtsreduktion kann sowohl durch Ernährungsumstellung, als auch durch

körperliche Aktivität oder durch beide Faktoren zusammen hervorgerufen werden. So beschreibt eine weitere Studie eine Summation der Therapieeffekte. Svendsen et al. (1993) untersuchten 121 gesunde übergewichtige postmenopausale Frauen, die in drei Gruppen eingeteilt waren. Eine Kontrollgruppe, eine Gruppe mit 4.200 KJ/d Diät und eine Gruppe mit der gleichen Diät in Kombination mit anaeroben und aeroben Training. Nach 12 wöchiger Intervention hatte sich in den Interventionsgruppen im Vergleich zur Kontrollgruppe das Gewicht signifikant reduziert. Am deutlichsten reduzierte sich dabei das Gewicht in der Sport- und Diätgruppe.

5.3.2.3. Gesamtcholesterin

Die Untersuchung des mittleren Gesamtcholesterins ergab eine statistisch signifikante ($p<0,001$) Reduktion von 6.03 mmol/l (233.4 mg/ dl) auf 5,00 mmol/l (193.5 mg/dl). Die Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin empfiehlt zur Sekundärprävention einen Gesamtcholesterinwert unter 5,5 mmol/l (210 mg/dl) (Classen et al., 1996). Dieses Ziel konnte somit bei den Patienten der vorliegenden Untersuchung erreicht werden. Das Ergebnis der hier vorliegenden Untersuchung bestätigt Vorbefunde von anderen Arbeitsgruppen (Myrtek et al. 1978; Biermann, 1984; Deeg et al. 1993). Die Analyse der Untersuchungsbefunde von Myrtek et al (1978) zeigte, daß vor allem die Gewichtsabnahme mit einer Senkung der Blutfettwerte einhergeht. Die körperliche Aktivität erlangt in Kombination mit Diät eine nicht unbeträchtliche Bedeutung. In der Studie von Svendsen et al. (1993) sank das Gesamtcholesterin in der Diät und Sportgruppe statistisch signifikant mehr, als in der alleinigen Diätgruppe.

Die Mechanismen der Beeinflussung des Lipidstoffwechsels durch körperliche Aktivität sind primär in der Veränderung der Struktur und der Enzymaktivität der Muskelzellen durch Ausdauerbelastung oder Training zu suchen (Biermann, 1984). In der hier vorliegenden Untersuchung könnten mögliche Einflußfaktoren auf das Gesamtcholesterin nicht nur die Ernährungsumstellung und körperliche Aktivität sein, sondern auch die Dosisanpassung bereits begonnenner cholesterinsenkender Therapie. Sicherlich spielen alle genannten Faktoren eine Rolle, und die

Therapieeffekte summieren sich. Zu diesem Schluß kommen die Arbeitsgruppen von Verges et al. (1998) und Halle et al. (1997). Verges et al. (1998) zeigten, daß eine umfassende kardiologische Rehabilitation einer alleinigen Behandlung mit lipidsenkenden Medikamenten vorzuziehen ist. Auch Halle et al. (1997) bestätigten, daß eine alleinige medikamentöse Therapie der multifaktoriellen Genese der Arteriosklerose nicht gerecht wird.

5.4. Assoziationen zwischen kardiovaskulären Risikofaktoren und hämorheologischen Variblen

Die Auswertung ergab drei statistisch signifikante Korrelationen, die im folgenden diskutiert werden.

In der vorliegenden Untersuchung wurde eine schwache, aber signifikante Korrelation zwischen der mittleren systolischen Blutdruckänderung und der mittleren Hämatokritwertänderung (r=0,309, p=0,013) gefunden. Einige Forschungsergebnisse sprechen dafür, daß es bei Bluthochdruck zu einem relativen Anstieg des Hämatokrit oder zur Reduktion des Plasmavolumens kommt (Siebel, 1990; Wannamethee et al., 1994; Ajmani, 1997). Eine Hyperviskosität des Blutes könnte den Blutdruck durch einen Anstieg des peripheren Widerstandes steigern (Folsom et al., 1998). Umgekehrt könnte eine Blutviskositätserniedrigung zur Blutdruckerniedrigung führen. Dieser Pathomechanismus könnte das hier vorliegende Untersuchungsergebnis erklären. Vergleichbare Untersuchungen, die hämorheologische Meßgrößen in Beziehung zur Blutdruckänderung über einen bestimmten Zeitraum analysieren, sind rar. Diesbezügliche Untersuchungen unter den Bedingungen einer kardiologischen AHB hat der Autor nicht gefunden. In anderen Studien wurden Änderungen hämorheologischer Meßgrößen unter antihypertensiver Therapie untersucht. In der Untersuchung von Muravov et al. (1998) wurden zwei Gruppen mit jeweils 22 Patienten unter dreiwöchiger Therapie mit Antihypertensiva (ACE-Inhibitor versus Ca-Antagonist) miteinander verglichen. In beiden Gruppen konnte der Blutdruck statistisch signifikant gesenkt werden. Gleichzeitig erfolgte eine statistisch signifikante Reduzierung des Hämatokrit und der Plasmaviskosität. Letztere ging parallel mit der Verminderung des Fibrinogens einher. Dieses Untersuchungsergebnis stimmt bezüglich des Hämatokrit mit der vorliegenden Untersuchung überein. Eine andere im crossover Design konzipierten plazebokontrollierten Studie mit Felodipin an 100 Hypertonikern im WHO-Stadium I ergab neben einer Senkung des systolischen und diastolischen Blutdrucks um jeweils 10% eine signifikante Reduktion der Plasmaviskosität (Kiesewetter et al.,1994). Eine statistisch signifikante Reduktion des Hämatokritwertes wurde hierbei nicht beobachtet. Die

Arbeitsgruppe führt die Erniedrigung der Plasmaviskosität auf den Einstrom von Flüssigkeit in die erweiterten Gefäße zurück. In der vorliegenden Untersuchung wurden keine statistisch signifikanten Korrelationen zwischen der Blutdruckänderung und der Plasmaviskositätsänderung bzw Fibrinogenwertsänderung gefunden. Die z.T. widersprüchlichen Ergebnisse sind möglicherweise zurückzuführen auf das jeweils unterschiedlich ausgerichtete Studiendesign und auf die Differenzen bezüglich der antihypertensiven Therapie. In der vorliegenden Studie sind die Fallzahlen sehr gering, so daß man die Ergebnisse nur mit Vorsicht interpretieren kann. Weiterhin muß betont werden, daß Korrelationen keinen kausalen Zusammenhang beweisen. Auch wenn Literaturaten keinen Zweifel an der Existenz hämorheologischer Veränderungen bei der essentiellen Hypertonie lassen, so bleibt die Ursachen-Wirkungs-Beziehung dennoch unklar. Möglicherweise ist die periphere Vasokonstriktion bei der Hypertonie ein Grundphänomen, das sowohl die Druckerhöhung als auch die Hämokonzentration verursacht (Ernst, 1989).

In meiner Untersuchung wurde ferner eine schwache positive Korrelation zwischen der mittleren BMI-Änderung und mittleren Hämatokritwertänderung beobachtet ($r=0,28$; $p=0,02$). Dieses Ergebnis stimmt mit einigen Ergebnissen vergleichbarer Untersuchungen überein. Brun et al. (1993) fanden bei 38 Übergewichtigen (BMI 25-30 kg/m²) und 22 stark Übergewichtigen (BMI>31kg/m²) im Vergleich zu Normalgewichtigen einen statistisch signifikant höheren Hämatokritwert. In der Untersuchung von Poggi et al. (1994) wurde nach 3 Monaten Diät bei 34 übergewichtigen gesunden Probanden (Ausgangs-BMI>30 kg/m²), neben einer statistisch signifikanten Gewichtsreduktion, eine statistisch signifikante Hämatokritwerterniedrigung beobachtet. Es gibt aber auch eine Untersuchung, in der eine Gewichtreduktion keinen Effekt auf den Hämatokritwert hat. Craveri et al. (1992) untersuchte 25 adipöse Kinder, die sich einer hypokalorischen Diät unterzogen und fanden nach zwei Monaten keine statistisch signifikante Veränderung des Hämatokrit. Wahrscheinlich ist die Inkonsistenz der Ergebnisse auf eine Anzahl methodischer Differenzen zurückzuführen. Fehlende Kontrolle anderer Einflußgrößen und Risikofaktoren sind mögliche Erklärungen (Juhan-Vague et al.; 1999). Die

Vergleichbarkeit der Ergebnisse ist dadurch erschwert, daß in den einzelnen Untersuchungen die Anzahl der Patienten, die Dauer der Untersuchung, der Grad der Gewichtabnahme und nicht zuletzt das Alter und die Geschlechtsverteilung unterschiedlich sind. Bislang ist nur gesichert, daß eine Gewichtsreduktion, selbst wenn sie nur ein bescheidenes Ausmaß erreicht, die wichtigsten Risikofaktoren wie Hypertonie, Dyslipidämie, Typ 2 Diabetes und gestörte Fibrinolyseparameter günstig beeinflußt (Hauner, 1995).

In dieser Untersuchung wurde eine weitere statistisch signifikante Korrelation zwischen der mittleren Gesamtcholesterinwertänderung und der mittleren Plasmaviskositätswertänderung gefunden (r=0,31; p=0,013). Auch wenn diese Korrelation nur schwach ausgeprägt ist, könnte dieses Untersuchungsergebnis Ergebnisse anderer größerer Studien widerspiegeln. In der Aachen-Studie (Jung et al., 1992) wurde der Einfluß der Proteine und Lipoproteine auf die Plasmaviskosität untersucht. Die 2821 Teilnehmer beiderlei Geschlechts im Alter zwischen 45-65 Jahren zeigten eine positive Assoziation (r=0,35; p=0,0001) zwischen der Plasmaviskosität und dem Gesamtcholesterin. Auch im MONICA-Projekt (Koenig et al., 1992) wurde die Relation zwischen Determinanten der Blutrheologie und verschiedenen Lipidparametern in einer repräsentativen Zufallsstichprobe der Bevölkerung im Alter zwischen 25-64 Jahre untersucht. Die Plasmaviskosität zeigte bei beiden Geschlechtern eine lineare positive Assoziation mit dem Gesamtcholesterin. In einer klinischen Untersuchung von Leschke et al. (1989), normalisierten sich erhöhte Plasmaviskositätswerte von 35 Patienten durch medikamentöse Cholesterinwertsenkung. Das Gesamtcholesterin hat einen wesentlich größerern Einfluß auf die Plasmaviskosität, als das Fibrinogen auf die Plasmaviskostät (Eterovic et al., 1995). Zusammenfassend läßt sich an dieser Stelle festhalten, daß Hyperlipidämiker ein gestörtes hämorheologisches Profil haben, was sich nicht nur in erhöhte Werte für die Plasmaviskosität, sondern auch für das Fibrinogen (Thompson, 1995) zeigt. Die Stärke der positiven Assoziation zwischen bestimmten Lipoproteinen und der Plasmaviskosität ist offenbar abhängig von der Art der Lipoproteinpartikel.

5. 5. Methodenkritik

Aus ethischen Gründen ließ das Studienprotokoll keine prospektive Aufteilung der Patienten in verschiedene Interventionsgruppen zu. Da ein wesentliches Ziel der Rehabilitationsbehandlung die optimale medikamentöse Dauereinstellung ist, wurde den Patienten kein notwendiges Medikament vorenthalten. Überwiegend hieraus resultiert die hohe Zahl der aus der Studie ausgeschlossenen Patienten. Bei allen weitergeführten 64 Patienten wurde die Medikamentendosis dem jeweils individuell unterschiedlichem Bedarf angepasst. Es ist anzunehmen daß die Medikamentenwirkung einen bedeutsamen Einfluß sowohl auf die Risikofaktoren, als auch auf die Blutfließeigenschaften hat. Demnach stellt sich die Frage, ob die AHB-Maßnahmen (wie körperliche Aktivität und Ernährungsumstellung) im Vergleich zur Medikamenteneinnahme eine nur marginale Rolle spielt. Um diese Frage zu klären, ist ein Patientenkollektiv, bei welchem die Medikamentenart und Dosis nicht verändert wird, notwendig. Dieses ist aus ethischer Sicht nicht möglich und würde einen sehr wichtigen Bestandteil der Rehabilitationsmaßnahmen ignorieren. Aus diesem Grunde kann leider nicht unterschieden werden, ob die Rehabilitationsmaßnahmen oder die Änderung der Medikamentendosis die rheologischen Parameter beeinflussen.

Interessant wären in diesem Zusammenhang die Fragen, ob eine ambulante Rehabilitation den gleichen Effekt hat oder ob eine alleinige medikamentöse Therapie auch ausreichend ist. Diese aus ökonomischer Sicht sehr sinnvolle Fragestellung beinhaltet den Wirksamkeitsnachweis einer stationären Rehabilitation. Dazu müssen mehr Patientengruppen mit unterschiedlichen oder nicht erfolgten Rehabilitationsmaßnahmen über einen längeren Zeitraum beobachtet und miteinander verglichen werden. Diesen Wirksamkeitsnachweis zu erbringen, war nicht Ziel dieser Untersuchung.

Die relativ niedrige Fallzahl der vorliegenden Untersuchung bedeutet, daß die Daten mit Vorsicht zu interpretieren sind. Es ist denkbar, daß ein großer Fehler zweiter Art vorliegt, d.h. daß es zum Beispiel eine Abhängigkeit vom Rauchen gibt, aber nicht gesehen wird, weil die Fallzahl zu niedrig ist. Desweiteren verhindert die kleine Fallzahl eine multivariate Analyse, da die

Gruppen dann verschwindend klein werden würden. Deshalb wurde auf eine Fehleradjustierung verzichtet und eine bivariate Analyse zur statistischen Auswertung genutzt. In dieser Analyse wurden nacheinander das Vorhandensein einer KHK oder anderer Risikofaktoren auf den Einfluß der Veränderung hämorheologischer Parameter untersucht. Da die Ergebnisse der vorliegenden Untersuchung zum größten Teil mit den Literaturdaten konkordant sind, ist es sogar wahrscheinlich, daß die hier präsentierten Daten nicht auf Artefakte beruhen, sondern echte pathophysiologische Zusammenhänge beschreiben.

Es gibt weitere Einflußfaktoren die einerseits nicht erkannt und andererseits nicht berücksichtigt wurden. Nicht zu beeinflussen waren u.a. Freizeitaktivitäten der Patienten (z.B. fettreiches Essen), die einen deutlichen Einfluß auf die Blutfließeigenschaften ausüben. Andere nicht zu beeinflussende Störfaktoren sind z.B. saisonale Variationen, die einen Einfluß auf den Fibrinogenspiegel haben. So sind höhere Fibrinogenkonzentrationen im Zusammenhang gehäufter respiratorischer Infekte im Winter zu beobachten (Khaw et al., 1995). Da als Ausschlußkriterium akute respiratorische Infekte galten, konnte dieser Störfaktor weitestgehend vermieden werden. Allerdings erstreckt sich die Rekrutierung der Patienten in dieser Studie über die Herbst-und Wintermonate, so daß hier höhere Werte als in den Sommermonaten vorliegen könnten. Chronische Infekte, hervorgerufen durch Heliobacter pylori oder Chlamydia pneumoniae, führen ebenfalls zur Fibrinogenwerterhöhung (Folsom, 1999) und sind hier nicht berücksichtigt.

Bei beiden Geschlechtern korreliert das Fibrinogen signifikant und direkt mit dem Lebensalter; bei den Frauen ab der 5. und bei den Männern ab der 6. Lebensdekade (Kienast et al., 1991). Nach Folsom (1999) steigt die Fibrinogenkonzentration pro Lebensdekade um 0,1-0,2 g/l. In dieser Untersuchung wurden die Patienten zwar mit einer großen Altersspanne rekrutiert, aber 94%der Patienten befanden sich im Alter zwischen 40-69 Jahre, so daß man diese Einflußgröße sicherlich vernachlässigen könnte.

Die Blutviskosität unterliegt einer zirkadianen Rhythmik (Ehrly und Jung, 1973), deren Fehler man durch eine standardisierte Blutabname in den frühen Morgenstunden minimiert.

Ferner sind grundlegendere Überlegungen im Zusammenhang mit der Methodenkritik relevant. So ist die Kausalität bezüglich der Zusammenhänge zwischen Risikofaktoren der Arteriosklerose und rheologischer Meßgrößen für die meisten Variablen nicht hinreichend bewiesen. Diesen Beweis anzutreten ist schwierig. Querschnittsvergleiche führen hier allein nicht weiter. Notwendig sind vielmehr Längsschnittstudien und (wenn möglich) kontrollierte Interventionsstudien. In derartigen Interventionsstudien sollte eine rheologische Variable durch eine geeignete medizinische Intervention verändert und dann das Ergebnis bezüglich kardiovaskulärer Ereignisse dokumentiert werden. Diese Überlegungen mögen theoretisch korrekt sein, praktisch stoßen sie jedoch auf größte Schwierigkeiten. So existieren z.B. keine medizinische Interventionen die singulär nur einen rheologischen Parameter modifizieren. Solange dies nicht zur Verfügung steht wird es schwer fallen, die in dieser und vielen anderen Studien erstellten Ergebnisse in ein klares, belegbares pathophysiologisches Konzept so einzuordnen, daß die Zusammenhänge eindeutig interpretierbar sind.

6. ZUSAMMENFASSUNG

Bei Patienten mit arteriosklerotischen Gefäßveränderungen imponiert häufig eine pathologisch veränderte Blutfluidität.

Die vorliegende Arbeit sollte deshalb der Frage nachgehen, ob sich im Verlauf einer stationären Anschlußheilbehandlung (AHB) neben einer Normalisierung klassisch kardiovaskulärer Risikofaktoren auch positive Veränderungen rheologischer Parameter beobachten lassen. Dazu wurden 64 männliche und weibliche Patienten zu Beginn und am Ende ihrer vierwöchigen kardiologischen AHB untersucht. Es wurden der Blutdruck, Gewicht und Gesamtcholesterin, sowie die hämorheologischen Parameter Plasmaviskosität, Hämatokrit und Fibrinogen bestimmt. Bis auf geschlechtsspezifische Hämatokritwertunterschiede wurden keine statistisch signifikanten Differenzen der rheologischen Werte in verschiedenen Patientengruppen gefunden. Im Verlauf der AHB kam es neben einer statistisch signifikanten Reduktion klassisch kardiovaskulärer Risikofaktoren zu einer statistisch signifikanten, von koronarer Herzkrankheit und Risikofaktoren unabhängigen Verminderung der Plasmaviskosität und Hämatokrit. Keine statistisch signifikanten Änderungen zeigten sich beim Fibrinogen. Desweiteren wurden einige schwach positive Korrelationen zwischen der Änderung klassischer Risikofaktoren und der Änderung hämorheologischer Faktoren aufgezeigt.

Die hier vorgelegten Daten bestätigen einerseits Zusammenhänge zwischen klassischen Risikofaktoren und hämorheologischen Meßgrößen. Sie zeigen andererseits, daß es im Verlauf einer Rehabilitationsbehandlung nicht nur zu der erhofften Reduktion diverser Risikofaktoren kommt, sondern daß auch hämorheologische Kenngrößen günstig beeinflußt werden.

Derartige Befunde beweisen zwar keinen Kausalzusammenhang, geben aber wertvolle Hinweise für die weitere Forschung. Es ist denkbar, daß klassische Risikofaktoren zum Teil dadurch atherogen wirken, daß sie die Blutfluidität limitieren. Dieses bedeutet, daß die Fließeigenschaften des Blutes möglicherweise einen Prädiktor des Gefäßschadens darstellen. Diese Erkenntnis könnte man sich zunutze machen, indem man die Bestimmung hämorheolologischer Parameter in das Diagnose- und Therapiekonzept einer Rehabilitation aufnimmt.

7. LITERATURVERZEICHNIS

1. AJMANI, R. S.; Hypertension and hemorheology; Clin. Hemorheol. (1997) 397-420

2. BALLER, D.; MICHE, E.; GLEICHMANN, U.; Stellenwert von Fibrinogen als kardiovaskulärer Risikofaktor; Münch. med. Wschr. 137 (1995) 346-350.

3. BIERMANN, J.; Körpertraining zur Steigerung der allgemeinen Leistungsfähigkeit und zum Abbau von Risikofaktoren bei älteren Menschen; Z. Alternsforsch. 39 (1984) 157-161

4. BODEMANN, H.H. ; THOMAS, L.; Blutbild in Thomas L. (Hrsg): Labor und Diagnose 4. Aufl.- Marburg : Die Med.-Verl.-Ges. (1992) S. 595

5. BRUN, J.F.; FONS, C.; SUPPARO, I.; MALLARD, C.; ORSETTI, A.; Relationships between metabolic and hemorheologic modifications associated with overweight; Clin. Hemorheol. 13 (1993) 201-213

6. BRUN, J. F.; KAHLED, S.; RAYNAUD, E.; BOUIX, D.; MICALLEF, J. P.; ORSETTI, A.; The triphasic effects of exercise on blood rheology: Which relevance to physiology and pathophysiology ? Clin. Hemorheol. 19 (1998) 89-104

7. BUCHWALSKY, R.; BLÜMCHEN, G.; Rehabilitation in Kardiologie und Angiologie; Springer-Verlag Berlin Heidelberg New York 1994 S. 281-319

8. CARTER, C.; MC GEE, D.; REED, D.; YANO, K.; STEMMERMANN, G.; Hematocrit and the risk of coronary heart disease: The Honolulu Heart program; Am. Heart J. 105 (1983) 674-679

9. CHIEN, S.; Shear dependence of effective cell volume as a determinant of blood viscosity; Science 168 (1970) 977

10. CLASSEN, M.; DIERKESMANN, R.; HEIMPEL, H.; KALDEN, J. R.; KOCH, K.; M. MEYER, J.; SPENGEL, F. A.; ZIEGLER, R.; Rationelle Diagnostik und Therapie in der Inneren Medizin, Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin in Zusammenarbeit mit dem Berufsverband Deutscher Internisten; Urban und Schwarzenberg, München, Wien, Baltimore; 1996

11. CRAVERI, A.; TORNAGHI, G., PAGANARDI, L.; RANIERIR CIETTO, S.; SCAGLIONI, S.; BELLU, R.; GIOVANNINI, M.; Hemorheological changes in obese children and the effect of weight loss; Clin Hemorheol 12 (1992) 573-578

12. DEEG, P.; DAUNOR, R.; HAUBITZ, I.; Die Risikofaktorenkonstellation vor und nach Rehabilitation bei Pat. mit H-K-L-Erkrankung; Herz/Kreislauf 1 (1993) 22-25

13. EHRLY, A.M.; JUNG, G.; Circadian rhythm of human blood viscosity; Biorheology 10 (1973) 577-583

14. EHRLY, A.M.; Kurze geschichtliche Darstellung sowie Erläuterungen der Begriffe Biorheologie ,Hämorheologie, klinische und therapeutische

Hämorheologie in Ehrly, A.M.(Hrsg): Therapeutische Hämorheologie; Springer Verlag, 1989, S. 18

15. ENBERGS, A.; LIESE, A.; HEIMBACH, M.; KERBER, S.; SCHELD, H. H. BREITHARDT, G.; KLEINE-KATTHOFER, P.; KEIL, U.; Evaluation of secondary prevention of coronary heart disease. Results of the EUROASPIRE study in the Munster region; Z. Kardiol 4 (1997) 284-91

16 a) ERNST, E.; KOENIG, W.; MATRAI, A.; KEIL, U.; Plasma viscosity and hemoglobin in the presence of cardiovascular risk factors; Clin. Hemorheol. 8 (1988) 507-515

17 b). ERNST, E.; KOENIG, W.; MATRAI, A.; FILIPIAK, B. STIEBER, J. Blood Rheology in healthy cigarette smokers. Results from the Monica projekt, Augsburg; Arteriosclerosis 8 (1988) 385-388

18. ERNST, E.; Hämorheologie, Theorie, Klinik, Therapie Stuttgart; New York: Schattauer; 1989, S.109-118

19. ERNST, E.; RESCH, K.; Fibrinogen as a cardiovascular risk factor: a meta-analysis and review of the literature; Ann. Int. Med. 118 (1993) 956-63

20. ERNST, E.; Hemorheological consequences of chronic cigarette smoking J. Cardiovasc Risk 2(1995) 435-439

21. ETEROVIC, D.; PINTARIC, I.; TOCILJ, J.; REINER, Z.; Determinants of plasma viscosity in primary hyperlipoproteinemias; Clin. Hemorheol. 15 (1995) 841-850

22. EUROPEAN ATHEROSCLEROSIS SOCIETY; Strategies for the prevention of coronary heart disease; Eur. Heart J. 8 (1987) 77-88

23. EUROPEAN ATHEROSCLEROSIS SOCIETY; Prevention of coronary heart disease, Scientific background and new clinical guidelines; Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis. 2 (1992) 113-156

24. FANARI, P.; SOMAZZI, R.; NASRAWI, F.; TICOZELLI, P.; GRUGNI, G.; AGOSTI, R.; LONGHINI, E.; Haemorheological changes in obese adolescents after short-term diet; Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord. 17(1993) 487-94

25. FOLSOM, A.R.; WU, K. K.; CONLAN, M. G.; Fibrinogen and cardiovascular risk in the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. in Ernst E. (Hrsg): Fibrinogen: A ”New” Cardiovascular Risk Factor. Blackwell, Oxford, 1992, S. 124-129

26. FOLSOM, A. R.; QAMHIEH, H.T.; WING, R. R.; JEFFERY, R. W.; STINSON, V. L.; KULLER, L. H.; WU, K. K.; Impact of weight loss on plasminogen activator (PAI-1), factor 7, and other hemostatic factors in moderately overweight adults; Arterioscler. Thromb. 13 (1993) 162-169

27. FOLSOM, A. R. Epidemiology of fibrinogen; Eur Heart J 16 (1995) 21-24

28. FOLSOM, A. R.; PEACOCK, J.M.; NIETO, F.J.; ROSAMOND, D.; EIGENBRODT, M. L.; DAVIES, C. E.; WU, K. K.; Plasma fibrinogen and incident hypertension in the Atherosclerosis Risk In Communities (ARIC) Study; J. Hypertens. 16 (1998) 1579-1583

29. FOLSOM, A. R.; Fibrinogen and cardiovascular risk markers; Blood Coagulation and Fibrinolysis 10 (suppl.1) (1999) 13-16

30. HALLE, M.; BERG, A.; KEUL, J.; Reducing cholesterol in cardiovascular rehabilitation- exercise versus drug therapy; Wien. Klin. Wochenschr. Suppl. 2 (1997) 29-32

31. HARKNESS, J.; The viscosity of human blood plasma; its measurement in health and in disease; Biorheol. 8 (1971) 171-193

32. HAUNER, H. Abdominelle Adipositas und koronare Herzkrankheit; Herz 20 (1995) 47-55

33. HOPKINS, P. N.; WILLIAMS, R. R.; A survey of 246 suggested coronary risk factors; Atherosclerosis 40 (1981) 1-52

34. JENNINGS, G.L.; Mechanism for reduction of cardiovascular risk by regular exercise; Clin. Exp. Pharmacol. Physiol. 22 (1995) 209-211

35. JUHAN-VAGUE, P.; MORANGE, P.; RENUCCI, J. F.; ALESSI, M. C.; Fibrinogen, obesity and insulin resistence Blood Coagulation and Fibrinolysis, 10 (suppl. 1) (1999) 25-28

36. JUNG, F.; ROGGENKAMP, H. G.; RINGELSTEIN, E. B.; SCHMIDT, J.; KIESEWETTER, H.; Das Kapillarschlauch-Plasmaviskosimeter: Methodik, Qualitätskontrolle und Referenzbereich; Biomed Technik 30 (1985) 152-158

37. JUNG, F.; KIESEWETTER, H.; ROGGENKAMP, H. G.; NÜTTGENS, H. P.; RINGELSTEIN, E. B.; GERHARDS, M.; KOTITSCHKE, G.; WENZEL, E.; ZELLER H.; Bestimmung der Referenzbereiche rheologischer Parameter: Studie an 653 zufällig ausgewählten Probanden im Kreis Aachen; Klin. Wochenschr. 64 (1986) 375-381

38. JUNG, F.; PINDUR, G.; KIESEWETTER, H.; Plasma viscosity dependence on proteins and lipoproteins: Results of the Aachen Study.; Clin. Hemorheol. 12 (1992) 557-571

39. JUNGE, B.; HOFFMEISTER, H.; FEDERSON, H.M.; RÖCKER, L.; Standardisierung der Blutentnahme. Dtsch. Med. Wschr. 103 (1987) 121-125

40. JUNKER, R.; HEINRICH, J.; ULBRICH, H.; SCHULTE, H.; SCHONFELD, R.; KOHLER, E.; ASSMANN, G.; Relationship between plasma viscosity and the severity of coronary heart disease; Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. 18 (1998) 870-875

41 a) KANNEL, W. B.; WOLF, P. A.; CASTELLI, W. P.; D`AGOSTINO, R. B.;Fibrinogen and risk of cardiovascular disease. The Framingham study. J. Am. Med. Assoc. 258 (1987) 1183-1186

42 b) KANNEL, W. B.; D`AGOSTINO, R. B.; BELANGER, A. J. Fibrinogen, cigarette smoking, and risk of cardiovascular disease: Insights from the Framingham Study; Am. Heart J. 113 (1987) 1006-1010

43. KHAW, K. T.; WOODHOUSE, P.; Interrelation of vitamin C, infection, haemostatic factors, and cardiovascular disease; BMJ 310 (1995) 1559-63

44. KIENAST J.; LEPPELMANN M.; LOO J. VAN DE.; Hämostasefaktoren und Koronare Herzkrankheit- Fibrinogen, Faktor VII und Plasminogenaktivator-Inhibitor; Hämostaseologie 11 (1991) 172-88

45. KIESEWETTER, H.; JUNG, F.; ROGGENKAMP, H. G.; Einfluß der Fließfähigkeit des Blutes auf die Versorgung des Gewebes; in Heilmann L., Kiesewetter H., Ernst E.(Hrsg): Klinische Rheologie und Beta-1-Blockade. Zuckschwerdt Verlag München, Bern, Wien (1984); S.11-18

46 a) KIESEWETTER, H.; JUNG, F.; LADWIG, K. H.; WATERLOH, E.; ROEBBRUCK, P.; SCHNEIDER, R.; KOTITSCHKE, G.; BACH, R.; Prädiktorfunktion hämorheologischer Parameter im Hinblick auf die Inzidenz manifester Durchblutungsstörungen: Konzept der Aachen-Studie; Klin. Wochenschrift 64 (1986) 653-662

47 b) KIESEWETTER, H.; JUNG, F.; KOTITSCHKE, G.; WITT, R.; BACH, R.; SCHNEIDER, R.; NÜTTGENS, H. P.; ROEBRUCK, P.; WATERLOH, E.; Prädiktivität hämorheologischer Parameter im Hinblick auf die Inzidenz von kardialen Durchblutungsstörungen 5. Kongress der Deutschen Gesellschaft für klinische Hämorheologie (1986) S.1146

48. KIESEWETTER, H.; JUNG, F.; SPITZER, S.; WENZEL, E.; Die Fließeigenschaften des Blutes und ihre klinische Bedeutung bei arteriellen Gefäßpatienten; Internist 30 (1989) 420-428

49. KIESEWETTER, H.; JUNG, F.; WENZEL, E.; MÜLLER, G.; Varianz, Einflußfaktoren und klinische Relevanz der Plasmaviskosität; Biomed. Tech. 36 (1991) 241-247

50. KIESEWETTER, H.; JUNG, F.; BRAUN, E.; KOSCIELNY, J.; WENZEL, E.; Fließfähigkeit des Blutes und körperliches Training; Minimal Invasive Medizin MED-TECH 4 (1993) 65-68

51. KIESEWETTER, H.; BIRK, A.; JUNG, F.; RADTKE, H.; Effects of felodipine on the arterial blood pressure and fluidity of blood in patients with arterial hypertension WHO stage I; Clin. Hemorheol. 14 (1994) 355-367

52. KOENIG, W.; SUND, M.; ERNST, E.; KEIL, U.; ROSENTHAL, J.; HOMBACH V.; Association between plasma viscosity and increased plasma viscosity and blood pressure. Results from MONICA projekt Augsburg; Am. J. Hypertens. 4 (1991) 529-536

53. KOENIG, W.; SUND, M.; ERNST, E.; MRAZ, W.; HOMBACH, V.; KEIL, U.; Association between rheology and components of lipoproteins in human blood. Results from the MONICA project.; Circulation 85 (1992) 2197-2204

54. KOENIG, W.; SUND, M.; DÖRING, A.; ERNST, E.; Leisure-time physical activity but not work-related physical activity is associated with decreased plasma viscosity; Circulation 95 (1997) 335-341

55. KOENIG, W.; SUND, M.; FILIPIAK, B.; DÖRING, A.; LOWEL, H.; ERNST, E.; Plasma viscosity and the risk of coronary heart disease: Results from the Monika-Augsburg Cohort Study, 1984 to 1992; Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. 18 (1998) 768-772

56. KOSCIELNY, J.; LATZA, R.; WOLF, S.; KIESEWETTER, H.; JUNG, F.; Early rheological and microcirculatory changes in children with type I diabetes mellitus; Clin. Hemorheol. 19 (1998) 139-150

57. KUNG-MING, J.; CHIEN, SHU; BIGGER, J. T.; Observations on blood viscosity changes after acute myocardial infarction; Circulation 51 (1975) 1079-1084

58. LATZA, R.; KOSCIELNY, J.; KIESEWETTER, H.; Hämorheologische Diagnostik. in: Marshall, Breu (Hrsg): Handbuch der Angiologie für Klinik und Praxis. Ecomed-Verlag, 1999 S.1-6

59. LAVIE, C.J.; MILANI, R.V.; Effects of cardiac rehabilitation and exercise training in obese patients with coronary artery disease; Chest 109 (1996) 52-56

60. LE DEVEHAT, C.; KHODABANDEHLOU, T.; VIMEUX, M.; AOUANE, F.; Diabetes mellitus: its effects on blood rheological properties and microcirculatory consequences; Clin. Hemorheol. 16 (1996) 677-683

61. LEE, A.J.; SMITH, W. C. S.; LOWE, G.D.O.; TUNSTALL-PEDOE, H.; Plasma fibrinogen and coronary risk factors: the Scottish Heart Health Study; J. Clin. Epidemiol. 43 (1990) 913-919

62. LESCHKE, M.; HÖFFGEN, H.; SCHMIDTSDORF, A.; BLANKE, H.; EGBRING, R.; JOSEPH, K.; STRAUER, B. E.; Einfluß von Fenofibrat auf Fibrinogenkonzentration und Blutfluidität; Dtsch. Med. Wschr. 114 (1989) 939-944

63. LETCHER, R. L.; CHIEN, S.; PICKERING, T. G.; SEALY, J. E.; LARAGH, H. J.; Direct relationship between blood pressure and blood viscosity in normal and hypertensive subjects: role of fibrinogen concentration; Am. J. Med. 70 (1981) 1195-1202

64. LOWE, G. D. O.; ANDERSON, J.; LOCKHARD, J.; Erythrozytenaggregation und -deformation bei Ischämie in: MEßMER, K (Hrsg): Ischämische Gefäßerkrankungen und Mikrozirkulation- Neue Erkenntnisse , Frankfurt, Januar; 1989; Internationales Symposium; Zuckschwerdt Verlag München- Bern- Wien-San Francisco (1990) S. 7-13

65. LOWE, G.; RUMLEY, A.; Clinical benefit of fibrinogen evaluation; Blood Coagulation and Fibrinolysis 10 (suppl. 1) (1999) 87-89

66. LÖLLGEN, H.; ULMER, H. V.; Ergometrie-Empfehlungen zur Durchführung und Bewertung ergometrischer Untersuchungen. Ergebnisse einer Klausurtagung in Titisee, 7./8.12.1984; Klin. Wochenschr. 63 (1985) 651

67. LÖLLGEN, H.; DICKHUTH, H. H.; DIRSCHEDL, P.; Vorbeugung durch körperliche Bewegung; Deutsches Ärzteblatt 95 (1998) 1228-1234

68. MARTINEZ, M.; VAYA, A.; LABIOS, M.; GABRIEL, F.; GUIRAL, V.; AZNAR, J.; The effect of long-term treatment with hypotensive drugs on blood viscosity and erythrocyte deformability in patients with essential arterial hypertension; Clin. Hemorheol. 17 (1997) 193-198

69. MEADE, T. W.; Fibrinogen in ischaemic heart disease; Eur. Heart. J. 16 (Suppl A) (1995) 31-35

70. MEYER, K.; WEIDEMANN, H.; Dosierungskriterien für die Bewegungstherapie mit Koronarpatienten. in: Halhuber, M.-J.;.Krasemann E.O.;Mücke, F. (Hrsg.): Ratgeber zur Betreuung von Herzgruppen. Schriftenreihe der Deutschen Arbeitsgemeinschaft für kardiolog. Prävention und Rehabilitation; Echo Verlags-GmbH, Köln Bd.1 (1989) S.56-60

71. MURAVYOV, A. V.; ZAITSEV, L. G.; MURAVYOV, A. A.; YAKUSEVICH, V. V.; SIROTKINA, A. M.; Effects of Ramipril and Isradipin on hemorheological profiles in patients with arterial hypertension; Clin. Hemorheol. 18 (1998) 185-90

72. MURRAY, C. J. L.; LOPEZ, A. D.; Mortality by cause for eight regions of the world: Global burden of disease study; Lancet 349 (1997) 1269-76

73. MÜCKE, F.; Untersuchungsbögen für Herzgruppenpatienten; in Halhuber, M..-J.; Krasemann, E.O.; Mücke, F.; (Hrsg.): Ratgeber zur Betreuung von Herzgruppen. Schriftenreihe der Deutschen Arbeitsgemeinschaft für kardiolog. Prävention und Rehabilitation, Echo Verlags-GmbH, Köln Bd.1 (1989) S.56-60

74. MYRTEK, M.; FOERSTER, F.; KÖNIG, K.; Klinisch-chemische Befunde bei Herz-Kreislauf-Patienten; Med. Klin. 73 (1978) 1209-17

75. NIZZE J.; Pathologie und Pathogenese der Arteriosklerose in Anders O., Jacob J.; (Hrsg): Hämostase, Arteriosklerose und kardiovaskuläre Erkrankung; Pabst Science Publishers (1997) S.13-32

76. ORNISH, D.; BROWN, S. E.; SCHERWITZ, L. W.; BILLINGS, J. H.; ARMSTRONG, W. T.; PORTS, T. A.; McLANAHAN, S. M.; KIRKEEIDE, R. L.; BRAND, R. J.; GOULD, K. L.; Can lifestyle changes reverse coronary heart disease? The Lifestile Heart Trial; Lancet 336 (1990) 129- 133

77. PFAFFEROTT, C.; VOLGER, E.; Bedeutung der Fließeigenschaften des Blutes für die Mikrozirkulation; Dtsch. Med. Wschr. 108 (1983) 1845-1851

78. PINDUR, G.; KIESEWETTER, H.; SCHLEICHER, P.; KOSCIELNY, J.; JUNG, F.; Pathogenese und Risikofaktoren der Atherosklerose: rheologische Aspekte. in: Denck, H., Mehnert, H., Prätorius, C., (Hrsg): Gefäßerkrankungen und Diabetes mellitus. TM-Verlag, Hameln (1991) S.15-19

79. POGGI, M.; PALARETI, G.; BIAGI, R.; LEGANI, C.; PARENTI, M.; BABINI, A. C.; BARALDI, L.; COCCHERI, S.; Prolonged very low calorie diet in highly obese subjects reduces plasmaviscosity an red cell aggregation but not fibrinogen; Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord. 18 (1994) 490-496

80. PRICE, J. F.; MOWBRAY, P. I.; LEE, A.J.; RUMLEY, A.; LOWE, G. D. O.; FOWKES, F.G.; Relationship between smoking and cardiovascular risk factors in the development of peripherial arterial disease and

coronary artery disease: Edinburgh Artery Study; Eur. Heart. J. 20 (1999) 344-53

81. PUDDEY, I. B.; BEILIN L. J.; Exercise in the prevention and treatment of hypertension; Curr. Opin. Nephrol. Hypertens. 4 (1995) 245-50

82. PYÖRÄLÄ, K.; DE BACKER, G.; GRAHAM, I.; POOLE-WILSON, P.; WOOD, D.; Prevention of coronary heart disease in clinical practice. Recommendations of the task force of the European Society of Hypertension. Eur. Heart. J. 15 (1994) 1300-1331

83. RESCH, K. L.; ERNST, E.; MATRAI, A.; BUHL, M.; SCHLOSSER, P.; PAULSEN, H. F.; Can rheologic variables be of prognostic relevance in arteriosclerotic diseases? Angiology 42 (1991) 963-70

84. RIDKER, P. M.; Inflammation, atherosclerosis and cardivascular risk: an epidemiologic view; Blood Coagulation and Fibrinolysis 10 (suppl 1) (1999) 9-12

85. RIESEN, W. F.; Indikation und Bewertung von Laborbefunden für die medizinische Diagnostik in Thomas L. (Hrsg): Labor und Diagnose 5. Aufl.- Frankfurt/ Main : TH-Books-Verl.-Ges.(1998) S. 171

86. SCHERWITZ, L. W.; BRUSIS, O. A.; KESTEN, D.; SAFIAN, P. A.; HASPER, E.; BERG, A.; SIEGRIST, J.; Lebenstiländerung bei Herzinfarktpatienten im Rahmen der stationären und ambulanten Rehabilitation- Ergebnisse einer deutschen Pilotstudie; Z. Kardiol. 84 (1995) 216-221

87. SCHMID-SCHÖNBEIN H.; Physiologie und Pathophysiologie der Mikrozirkulation aus rheologischer Sicht; Internist 23 (1982) 359-374

88. SCHULER G.; HAMBRECHT R.; Die Rolle der Rehabilitation; Deutsches Ärzteblatt 95 (1998) 990- 996

89. SIEBEL M.; Einfluß verhaltensbedingter Risikofaktoren auf die Fließfähigkeit des Blutes und deren Einflußgrößen. Dissertationsschrift an der Universität des Saarlandes, 1996.

90. SORLIE, P. D.; GARCIA PALMIERI, M. R.; COSTAS, R.; HAVLIK, R. J.;Hematocrit and risk of coronary heart disease: the Puerto Rico Heart Health Program ; Am. Heart. J. 101(1981) 456-61

91. STAEDT U.; HEENE D L.; Klinische Aspekte der Hämorheologie im Alter; Internist 32 (1991) 447-452

92. STATISTISCHES BUNDESAMT Statistisches Jahrbuch 1999 für die Bundesrepublik Deutschland, Saarbrücken, 1999, S. 426-428

93. SVENDSEN, O. L.; HASSAGER, C.; CHRISTIANSEN, C.; Effect of an energy-restictive diet, with or without exercise, on lean tissue mass, resting metabolic rate, cardiovascular risk factors, and bone in overweight postmenopausal women; Am. J. Med. 95 (1993) 131-40

94. THOMPSON, S. G.; KIENAST, J.; PYKE, ST.D.M.; HAVERKATE, F.; VAN DE LOO J.C.W.; Hemostatic factors and the risc of myocardial infarction or sudden death in patient with angina pectoris1995; For the EUROPEAN CONCERTED ACTION ON THROMBOSIS AND

DISABILITIES ANGINA PECTORIS STUDY GROUP; N. Engl. J. Med. 332 (1995) 635-641

95. THOMPSON, S. G.; FECHTRUP, C.; SQUIRE, E.; HEYSE, U.; BREITHARDT, G.; VAN DE LOO, J.C.W.; KIENAST, J.; Antithrombin III and Fibrinogen as Predictors of cardiac events in Patients with angina pectoris Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology 16 (1996) 357-362

96. TUNSTALL-PEDOE, H.; KUULASMAA, K.; MÄHÖNEN, M.; TOLONEN, H.; RUOKOKOSKI, E.; AMOUYEL, P.; Contribution of trends in survival and coronary-event rates to changes in coronary heart disease mortality: 10-year results from 37 WHO MONICA Project populations; Lancet 353 (1999) 1547-57

97. WANNAMETHEE, G.; SHAPER, G. Haematocrit: Relationships with Blood Lipids, Blood Pressure and other Cardiovascular Risk factors Schattauer Verlagsgesellschaft mbH (Stuttgart) 72 (1994) 58-64

98. WEIDEMANN, H.; Kardiologische Rehabilitation; Z. ärztl. Fortbild. 90 (1996) 479-486

99. WORLD HEALTH ORGANISATION Report of a WHO Expert Committee: Arterial Hypertension; Technical Report Series, Nr.628, Geneva 1978

100. WINTERFELD, H.-J.; SIEWERT, H.; REISINGER, J.; BOHM, J.; CLAUS, M.; RITTER, J.; HOTZ, H.; KONERTZ, W.; Einfluß einer stationären Frührehabilitation auf Blutdruck und Hämodynamik bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit (KHK); Nieren- und Hochdruckkrankheiten 26 (1997) 210-211

101. VERGES, B.L.; PATOIS-VERGES, B.; COHEN, M.; CASILLAS, J.M.; Comprehensive cardiac rehabilitation improves the control of dyslipidemia in secondary prevention; J. Cardiopulm. Rehabil. 18 (1998) 408-415

102. YARNELL, J. W.; BAKER, I. A.; SWEETNAM, P.M.; BAINTON, D.; O`BRIEN, J. R.; WHITEHEAD, P. J.; ELWOOD, P. C.; Fibrinogen, Viscosity, and white blood cell count are major risk factors for ischemic heart disease. The Caerphilly and Speedwell collaborative heart disease studies. Circulation 83 (1991) 836-844

8. DANKSAGUNG

Herrn Priv.-Doz. Dr. med A. Förster danke ich für die Anregung zu diesem Thema.

Mein besonderer Dank geht an Herrn Prof. Dr. med. Dr. ing. H. Kiesewetter für die Überlassung des Themas und die Förderung bei der Durchführung der Arbeit.

Herrn Dr. med. H. Radtke danke ich für die kompetente und geduldige Unterstützung, ohne sie wäre diese Arbeit nie zustande gekommen.

Für die kontinuierliche Betreuung und die vielen Anregungen möchte ich mich bei Dr. med. J. Koscielny bedanken.

Nicht vergessen möchte ich an dieser Stelle alle Ungenannten, die mir während der Arbeit in irgendeiner Form zur Seite gestanden haben.

Kerstin Köder

Klosterstr. 23

16278 Angermünde

Erklärung an Eides Statt

Ich erkläre hiermit, daß ich die vorliegende Dissertation selbst und ohne die Hilfe Dritter verfaßt habe, daß diese auch in Teilen keine Kopie anderer Arbeiten darstellt und daß die benutzten Hilfsmittel sowie die Literatur vollständig angegeben sind.

Kerstin Köder