

Das Hitzeschockprotein GRP78 als Biomarker für Diagnose und Prognose bei Patienten mit Koronarer Herzerkrankung

Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades (Dr. med)

der Medizinischen Fakultät

der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität

Bonn

Simon Ernst Sommer-Weisel

aus Dresden

2025

Angefertigt mit der Genehmigung

der Medizinischen Fakultät der Universität Bonn

1. Gutachter: Prof. Dr. med. Vedat Tiyerili
2. Gutachter: Prof. Dr.med. Farhad Bakhtiary

Tag der Mündlichen Prüfung: 10.06.2025

Aus der Medizinischen Klinik II – Innere Medizin (Kardiologie, Pneumologie, Angiologie)

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	7
1. Einleitung	10
1.1 Übersicht	10
1.2 Kardiovaskuläre Erkrankungen und die Koronare Herzerkrankung	11
1.2.1 Definition	11
1.2.2 Ätiologie und Pathogenese	12
1.2.3 Risikofaktoren	14
1.2.4 Klinische Manifestation der KHK	15
1.2.5 Diagnostik der KHK	16
1.2.6 Therapieansätze der KHK	17
1.2.7 Die Koronarangiographie	18
1.2.8 Indikation für eine Koronarangiographie	19
1.2.8.1 Akutes Koronarsyndrom (ACS)	20
1.2.8.2 Chronisches Koronarsyndrom (CCS)	21
1.2.8.3 Herzklappenvitien	21
1.3 Das Endoplasmatische Retikulum	22
1.3.1 ER-Stress	22
1.3.2 Hitzeschockproteine	24
1.3.3 Glucose-regulated-protein 78 (GRP78)	25
1.3.3.1 Ungefaltete Protein-Antwort	25
1.3.3.2 Weitere Funktionen des GRP78	28
1.3.3.3 Klinische Signifikanz des GRP78	29
1.4 Zielsetzung und Fragestellung	31
2. Material und Methoden	32

2.1	Patientenkollektiv	32
2.1.1	Ein- und Ausschlusskriterien	33
2.2	Methoden der Datenanalyse	33
2.2.1	Probengewinnung und Probenverarbeitung	33
2.2.1.1	ELISA	34
2.2.1.2	GRP78 Konzentrationsbestimmung der Patientenproben	39
2.2.2	Patientendatenerhebung	40
2.2.3	Ein- Jahres- Follow-up	40
2.2.4	Etablierung der Variablen	41
2.3	Verwendete Scores	42
2.3.1	PRECISE-DAPT	42
2.3.2	HAS-BLED	43
2.3.3	CHA ₂ DS ₂ -VASc	43
2.3.4	CCS-Score	44
2.3.5	Syntax 1	44
2.4	Statistische Auswertung	45
3.	Ergebnisse	46
3.1	Deskriptive Statistiken	46
3.1.1	Ausgangskarakteristika	46
3.1.2	Peri- und postinterventionelle Variablen	48
3.1.3	Erfasste Scores	50
3.2	GRP78-Konzentration	52
3.2.1	GRP78 und Indikationen zur Koronarangiographie	53
3.2.2	GRP78 und KHK	54
3.2.3	GRP78 und Variablen	56

3.2.3.1	Präinterventionelle Variablen	56
3.2.3.2	Peri- und postinterventionelle Variablen	58
3.2.4	GRP78 und Scores	60
3.3	Follow-up	61
3.3.1	1-Jahres-Mortalität	61
3.3.2	Überlebenszeit	63
3.3.3	Ungeplante Rehospitalisierungen	64
4.	Diskussion	66
4.1	Patientenkollektiv	66
4.2	GRP78-Konzentration	68
4.3	GRP78 und KHK	70
4.4	GRP78 und Indikationen	73
4.5	GRP78 und Variablen	75
4.5.1.1	Präinterventionelle Variablen	75
4.5.1.2	Intra- und postinterventionelle Variablen	77
4.6	GRP78 und Scores	78
4.7	Follow-up	79
4.7.1	Ungeplante Rehospitalisierung	79
4.7.2	1-Jahres-Mortalität und Überlebenszeit	80
4.8	Limitationen	83
5.	Zusammenfassung	85
6.	Abbildungsverzeichnis	86
7.	Tabellenverzeichnis	87
8.	Literaturverzeichnis	88
9.	Erklärung zum Eigenanteil	115

10. Danksagung

116

Abkürzungsverzeichnis

ACS	Akutes Koronarsyndrom (engl.: acute coronary syndrome)
ANOVA	Varianzanalyse (engl.: analysis of variance)
ATF6	Aktivierender Transkriptionsfaktor 6 (engl.: activating transcription factor 6)
ATP	Adenosintriphosphat
AT II	Angiotensin II
BMI	Körpermasseindex (engl.: body mass index)
BMS	Einfacher Metallstent (engl.: bare metal stent)
BSA	Bovines Serumalbumin
CABG	Koronararterielle-Bypassoperation (engl.: coronary artery bypass grafting)
cAVK	Cerebrale arterielle Verschlusskrankheit
CCS	Chronisches Koronarsyndrom (engl.: chronic coronary syndrome)
CCS-Score	Canadian cardiovascular society Score
CD36	Differenzierungscluster 36 (engl.: cluster of differentiation 36)
CI	Konfidenzintervall (engl.: confidence interval)
CKD	Chronische Nierenerkrankung (engl.: chronic kidney disease)
CK-MB	Kreatinkinase-Muskeltyp/Hirntyp (engl.: creatinkinase muscle-brain type)

COPD	Chronische obstruktive Lungenerkrankung (engl.: chronic obstructive pulmonary disease)
CPR	Kardiopulmonale Reanimation (engl.: cardiopulmonary resuscitation)
csGRP78	Zelloberflächenständiges GRP78 (engl.: cell surface GRP78)
DES	Medikamenten-absondernde Stents (engl.: drug eluting stents)
EF	Ejektionsfraktion
ELISA	Enzymimmunoassay (engl.: enzyme-linked immunosorbent assay)
ER	Endoplasmatisches Retikulum
ERAD	ER-assoziierte Proteindegradation (engl.: endoplasmic-reticulum-associated protein degradation)
FFR	Fraktionelle Flussreserve
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
GRP78	Glucose-regulated-protein 78
Hb	Hämoglobin
HCAEC	Humane endotheliale Koronararterienzellen (engl.: human coronary artery endothelial cells)
HR	Hazard Ratio
HSP	Hitzeschockprotein
iAP	Instabile Angina pectoris
IRE 1	Inositol-requiring enzyme 1
IQR	Interquartilsabstand
KHK	Koronare Herzerkrankung

LAD	Left anterior descending
LDL	Niedrigdichtes Lipoprotein (engl.: low density lipoprotein)
LVEF	Linksventrikuläre Ejektionsfraktion
NO	Stickstoffmonoxid (engl.: nitric oxide)
OR	Odds Ratio
oxLDL	Oxidiertes Low Density Lipoprotein
NOX	NADPH Oxidase
NSTEMI	Nicht-ST-Hebungsinfarkt (engl.: non-ST-elevated myocardial infarction)
pAVK	Periphere arterielle Verschlusskrankheit
PCI	Perkutane Koronarintervention (engl.: percutaneous coronary intervention)
PERK	Protein kinase-like ER kinase
PPI	Protonenpumpeninhibitor
RCA	Arteria coronaria dextra (engl.: right coronary artery)
RCX	Ramus circumflexus
ROS	Reaktive Sauerstoffspezies (engl.: reactive oxygen species)
STEMI	ST-Hebungsinfarkt (engl.: ST-elevated myocardial infarction)
TBS	Trisgepufferte Kochsalzlösung (engl.: tris buffered saline)
TMB	Tetramethylbenzidin
UPR	Ungefaltete Proteinantwort (engl.: unfolded protein response)

1. Einleitung

1.1 Übersicht

Kardiovaskuläre Erkrankungen stellen im 21. Jahrhundert die führende Todesursache in der westlichen Welt dar und nehmen in ihrer Bedeutung weiter zu (Townsend et al., 2016). In den letzten 30 Jahren hat sich die weltweite Prävalenz von kardiovaskulären Erkrankungen von etwa 271 auf 523 Millionen Menschen nahezu verdoppelt (Roth et al., 2020). Auch die Mortalität ist in diesem Zeitraum gestiegen; sie erhöhte sich zwischen 1990 und 2019 von etwa 12 Millionen pro Jahr auf etwa 18,5 Millionen (Roth et al., 2020).

In Deutschland sind kardiovaskuläre Erkrankungen für mehr als 40 % aller Tode verantwortlich und stellen eine erhebliche kapazitative Belastung des Gesundheitssystems dar (Vos et al., 2020). Darüber hinaus sind die mit ihnen verbundenen wirtschaftlichen Kosten mit ca. 50 Milliarden Euro pro Jahr in Deutschland höher als bei jeder anderen Krankheitsgruppe. Als Erkrankung des fortgeschrittenen Alters werden sie in den kommenden Jahrzehnten in Folge des demographischen Wandels an Bedeutung weiter zunehmen (Ralapanawa und Sivakanesan, 2021).

Der Anteil an koronaren Herzkrankheiten (KHK) an den weltweiten kardiovaskulären Todesursachen betrug 2019 ca. 49 %, wobei Männer häufiger erkranken als Frauen (Roth et al., 2020). Zuletzt sank allerdings die KHK-Mortalität in vielen westlichen Ländern, was auf bessere Behandlungsmethoden und Präventionsmaßnahmen zurückzuführen ist (Ferreira-González, 2014). In historischen Niedrigprävalenzländern wie Indien oder China ist jedoch durch einen zunehmend westlichen bzw. ungesünderen Lebensstil mit einer steigenden Relevanz dieser Erkrankungen zu rechnen, obwohl dort schon jetzt die höchsten absoluten Prävalenzen weltweit bestehen (Roth et al., 2020).

Aufgrund der zunehmenden Bedeutung kardiovaskulärer Erkrankungen und insbesondere der KHK, ist es wichtig, deren Pathogenese besser zu verstehen und Marker zu identifizieren, die bei der Diagnostik von Erkrankten sowie ihrer korrekten Behandlung unterstützen können.

Eine immer weiter zunehmende Relevanz nimmt dabei die Forschung am endoplasmatischen Retikulum (ER) und dessen Reaktionen auf Stressoren ein. Dabei ist die Rolle des Hauptregulationsproteins *Glucose-regulated-protein 78* (GRP78) und dessen Rolle in der Entstehung und Entwicklung der KHK in dieser Arbeit von besonderem Interesse. Zunächst jedoch soll auf kardiovaskuläre Erkrankungen im Allgemeinen und die koronare Herzerkrankung im Besonderen eingegangen werden. Danach werden die bisher bekannten Eigenschaften und Funktionen des GRP78 im ER und dessen Bedeutung für die Entwicklung und den Verlauf der KHK beschrieben werden.

1.2 Kardiovaskuläre Erkrankungen und die Koronare Herzerkrankung

1.2.1 Definition

Kardiovaskuläre Erkrankungen umfassen im weitesten Sinne alle Erkrankungen, die sich am Herzen oder an den Gefäßen manifestieren. Sie stellen besonders in der westlichen Welt eine Zivilisationskrankheit dar. Hierbei wird eine Vielzahl von Krankheitsbildern, wie u.a. der Schlaganfall und die arterielle Hypertonie erfasst. Entzündliche Veränderungen der arteriellen Gefäßwände werden als Arteriosklerose bezeichnet. Eine häufige Unterform der Arteriosklerose stellt die Atherosklerose dar, bei der durch Lipidablagerungen, beziehungsweise durch die Bildung von „atheromatösen Plaques“, Angiopathien entstehen. Diese führen im fortgeschrittenen Stadium dazu, dass der Blutfluss in Endstromgebieten bei höherem Sauerstoffbedarf nicht mehr genügend gesteigert werden kann oder bei maximaler Ausprägung bereits in Ruhe insuffizient ist. So entsteht ein Missverhältnis zwischen Sauerstoffbedarf und -angebot, das zu lokalen und systemischen Beschwerden führen kann.

Die koronare Herzerkrankung ist die klinische Manifestation der Atherosklerose an den drei Herzkranzgefäßen, die die Herzmuskulatur versorgen. Die Herzmuskulatur vollzieht bereits in Ruhe eine der höchsten Sauerstoffausschöpfungen aller Organe aus dem arteriellen Blut und ist daher prädisponiert unter der Atherosklerose zu leiden (Morgan, 1999). Anders als beispielsweise Skelettmuskulatur, kann das Herz diese Ausschöpfung kaum weiter steigern. Bei gesteigertem Bedarf kann das Sauerstoffangebot somit hauptsächlich über die Dilatation der Koronarien beeinflusst werden. Ist diese Regulation durch die Ausbildung von Stenosen gestört bzw. schnell ausgereizt, leiden die

Kardiomyozyten an einem Sauerstoffdefizit und es kann zu Brustschmerzen, Rhythmusstörungen, einer symptomatischen Herzschwäche oder einem Herzinfarkt kommen (Wolff, 2007; Skattebo et al., 2020).

1.2.2 Ätiologie und Pathogenese

Die Atherosklerose ist eine multifaktorielle und komplexe Erkrankung, deren Verständnis in den letzten Jahren zwar erheblich verbessert werden konnte, bei der jedoch die Entstehung und Entwicklung bis heute noch nicht abschließend geklärt ist (Fræk et al., 2022).

Ein Grundkonzept der Pathogenese, das auf dem „response-to-injury“ Prinzip basiert, wurde bereits 1977 von Ross, Glomset und Parker postuliert und ist inzwischen verbessert, modifiziert und erweitert worden (Ross et al., 1977). Heute ist bekannt, dass in den arteriellen Gefäßwänden, insbesondere der Tunica Intima, eine chronische Entzündung durch eine Vielzahl an proinflammatorischen Faktoren aufrechterhalten wird. Diese Inflammation kann bereits in der Jugend beginnen, wenn ein entsprechend hohes kardiovaskuläres Risikoprofil vorliegt und kennzeichnet dann den Beginn einer bis zu jahrzehntelangen Prodromalphase (Stary, 1990). Die makroskopische Evolution kann dabei typischerweise von sogenannten „fatty streaks“ über stabile Plaques bis hin zu instabilen Plaques beobachtet werden (Bentzon et al., 2014).

Im physiologischen Zustand weist das Gefäßendothel eine niedrige Permeabilität für größere Moleküle auf (Egawa et al., 2013). Turbulente Strömungen etwa an Gefäßbifurkationen sowie Scherkräfte initiieren eine endotheliale Dysfunktion (Ross et al., 1977). In der Folge kommt es zur Schädigung des Endothels mit konsekutiv erhöhter Gefäßpermeabilität. Hierdurch können Bestandteile der extrazellulären Matrix und *low density Lipoproteine* (LDL) in das Endothel wandern. Sie führen dort zu einer vermehrten Aktivierung der NADPH-Oxidase (NOX) und dadurch zu einer gesteigerten Produktion von reaktiven Sauerstoffspezies (ROS) (Cave et al., 2006; Vanhoutte et al., 2009); Violi et al., 2009). Diese ROS hemmen unter anderem das protektive Stickstoffmonoxid-System und führen zur Oxygenierung von LDL zu oxLDL (Poznyak et al., 2020). Diese Prozesse tragen zur Aktivierung des Endothels bei (Ross, 1999).

Das aktivierte Gefäßendothel rekrutiert Monozyten, arretiert sie über die Leukozyten-Adhäsions-Kaskade und lässt sie anschließend nach subendothelial passieren (Mestas und Ley, 2008; Gimbrone und García-Cardena, 2016; Ley et al., 2007). Auch oxLDL selbst wirkt chemotaktisch auf Monozyten (Steinberg, 2009).

Nach der Migration über das Endothel differenzieren die naiven Monozyten sich zu Makrophagen und verbleiben größtenteils in der Tunica Intima. Die Makrophagen erkennen nun das oxLDL über ihr Oberflächenprotein CD36, das zur Klasse B der Scavenger-Rezeptoren gehört (Kunjathoor et al., 2002). In Ermangelung eines Feedbackloops nehmen die Makrophagen das oxLDL weitgehend konzentrationsunabhängig und kontinuierlich bis über ihre physiologische Kapazität hinaus auf (Winther et al., 2000). Sie entwickeln sich durch diese Akkumulation von oxLDL zu sogenannten Schaumzellen, die weniger migrationsfähig sind (Moore et al., 2013; Randolph, 2008). Diese Schaumzellen tragen nun zur weiteren Inflammation bei, indem sie ihrerseits Oxidantien, wie Myeloperoxidasen sezernieren und zu einer zusätzlichen oxLDL-Bildung führen (Carr et al., 2000). Außerdem induziert die Bindung des CD36-Proteins der Makrophagen mit dem oxLDL die Synthese von Zytokinen, welche weitere Immunzellen und glatte Muskelzellen in die Intima rekrutieren (Jiang et al., 2012).

Glatte Muskelzellen sind essenziell, um in diesen wachsenden Plaques eine gewisse Stabilität aufrechtzuerhalten (Harman und Jørgensen, 2019). Sie stellen einen Teil des zellulären Bestandes innerhalb der Plaques dar und bilden größtenteils die fibröse Kappe (Basatemur et al., 2019). Mit der Zeit werden die Plaques jedoch zunehmend vulnerabel (Finn et al., 2010). Innerhalb der Plaques bilden sich nekrotische Kerne und die Kappe dünnt aus, wobei der Anteil an glatten Muskelzellen abnimmt (Hansson et al., 2015). Überdies destabilisieren Metalloproteasen und andere proinflammatorische Faktoren, die von Makrophagen ausgeschüttet werden, die Plaques zusätzlich (Galis et al., 1994).

Im Verlauf kann so der sich selbsterhaltende Prozess nach einer anfänglichen Phase der vasalen Kompensation in eine Phase übergehen, in der die stabilen Plaques zunehmend das Gefäßlumen einengen und so chronische Ischämien verursachen, die mit typischen Symptomen einhergehen (Glagov et al., 1987). Bricht eine Plaque auf, sind thrombogene Materialien wie Kollagenfasern und Gewebefaktoren exponiert (Furie und Furie, 2008).

Es bildet sich ein Thrombus, der die Arterie vollständig verschließen kann, was zur Nekrose und resultierenden akuten Symptomen führt (Yamashita et al., 2021).

Neuere Studien legen über dieses etablierte Modell hinaus einen erheblichen Zusammenhang der Atherosklerose mit Stress im endoplasmatischen Retikulum (ER-Stress) nahe (Minamino et al., 2010). Liu et al. beschrieben den ER-Stress sogar als kontrollierend für den gesamten Prozess der Atherosklerose (Liu et al., 2016). Dabei nimmt der ER-Stress sowohl auf die endotheliale Dysfunktion und die chronische Inflammation, als auch auf die Lipidablagerung in der Intima Einfluss (Yang et al., 2020b).

In atherosklerotischen Plaques herrscht demnach ein erhöhter ER-Stress (Dai et al., 2014). Die durch Scherkräfte entstehenden endothelialen Schäden äußern sich unter anderem in ER-Stress (Feaver et al., 2008). Auch die Bildung der beschriebenen Schaumzellen wird durch erhöhten ER-Stress begünstigt, da er mittelbar zu einer vermehrten oxLDL-Aufnahme in die Zellen beiträgt (Yao et al., 2014). Dieses intrazelluläre oxLDL bewirkt dann wiederum über die Auslösung von ER-Stress das Anhalten der inflammatorischen Reaktion (Gora et al., 2010). Schließlich wird auch die Instabilität der atherosklerotischen Plaques zusätzlich durch die verstärkte Apoptoseneigung der Makrophagen in der Intima begünstigt, da sich so die nekrotischen Kerne bilden. Dieser Prozess ist ebenfalls vom ER-Stress abhängig (Tabas et al., 2009).

1.2.3 Risikofaktoren

Der komplexen Pathogenese kardiovaskulärer Erkrankungen unterliegt eine Vielzahl an sogenannten Risikofaktoren. Im Allgemeinen wird zwischen beeinflussbaren und unbeeinflussbaren Risikofaktoren unterschieden. Weiterhin kann nach metabolischen, Verhaltens-, Umwelt- und sozialen Risikofaktoren unterteilt werden (Knuuti et al., 2020).

Eine Risikostratifizierung von Patienten ist unabdingbar, um gezielte Präventionsangebote machen zu können.

Die Quantifizierung des individuellen Einflusses eines Risikofaktors ist schwierig, da er über verschiedene Patienten- und Bevölkerungsgruppen hinweg heterogen ist (Simonetto et al., 2022). Dennoch werden, einige Faktoren als besonders gefährdend erachtet. Dazu

zählen Adipositas, arterielle Hypertonie, Nikotinabusus, Hyperlipoproteinämie, und eine diabetische Stoffwechsellage als wichtigste beeinflussbare Faktoren. Besonders relevante nicht beeinflussbare Risikofaktoren sind das Lebensalter, das männliche Geschlecht, die ethnische Zugehörigkeit und die Familienanamnese (Yusuf et al., 2020).

Patienten leiden häufig an mehreren oben genannten Risikofaktoren gleichzeitig (Smith, 2007). Mit zunehmender Anzahl an Risiken steigt die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten einer kardiovaskulären Erkrankung überproportional, das heißt über den einfachen additiven Effekt hinaus (Lubin et al., 2017). Obwohl es eine Vielzahl an öffentlichen Gesundheitsinitiativen und allgemeinen Empfehlungen zur Reduktion von Risikofaktoren gibt, bleibt die Anzahl an vermeidbaren Todesfällen hoch (Hermosilla et al., 2017; Stewart et al., 2017).

1.2.4 Klinische Manifestation der KHK

Klinisch wird die KHK in das chronische und das akute Koronarsyndrom (ACS) unterteilt (Knuuti, 2020). Aufgrund der beschriebenen Pathogenese der KHK kommt es klinisch sowohl zu inapparenten als auch zu symptomatischen Verläufen. Letztere können chronisch progressiv oder akut verlaufen und sich in ihrer Intensität und der Art und Dauer der Beschwerden zum Teil erheblich unterscheiden. Häufige chronische Symptome stellen ein Enge- und Druckgefühl im Brustbereich, sowie Kurzatmigkeit unter Belastung und Angst dar (Knuuti et al., 2020). Die Symptome halten häufig für einige Minuten an und können durch körperliche Schonung mediiert werden. Schon früh wurde beobachtet, dass adverse Bedingungen wie kalte Temperaturen oder schwere Mahlzeiten die Symptome verstärken können (Heberden W., 1772). Traditionell erfolgt die Einteilung solcher Schmerzen, in Abhängigkeit davon, wie viele der typischen Symptome der Patient aufweist, in folgende Gruppen: typische Angina, atypische Angina und nicht anginöser Brustschmerz (Diamond et al., 1980). Weiterhin ist die Einteilung nach *der canadian cardiovascular society* (CCS) etabliert (Campeau, 1976).

Neben den chronischen Symptomen, die bei einer KHK bestehen, kommt es häufig auch zu akut auftretenden Ereignissen. Diese können durch körperliche Anstrengung oder emotionalen Stress ausgelöst sein, treten aber auch spontan auf (Zupancic, 2009; Mittleman et al., 1993). Das klinische Bild kann hierbei höchst heterogen sein und reicht

von Patienten, die nur einen leichten thorakalen Druck verspüren bis zu perakuten Notfällen mit starken Schmerzen, Bewusstseinsverlust und Tod (Cervellin und Rastelli, 2016). Dabei zeigen sich erhebliche Unterschiede zwischen Frauen und Männern (Cardeillac et al., 2022). Die sich akut verschlechternde kardiale Symptomatik aufgrund der plötzlich verminderten Blutzufuhr wird unter dem Begriff des akuten Koronarsyndroms subsummiert.

1.2.5 Diagnostik der KHK

Die frühe Diagnose der KHK und die korrekte Einteilung in Risikogruppen mit angepasster Therapie ist ein relevanter Faktor für das Gesamtüberleben, sowie für die Lebensqualität von betroffenen Patienten (Tang et al., 2023). Daher ist es entscheidend bei einem Anfangsverdacht sowohl eine adäquate Anamnese, als auch geeignete apparative und labortechnische Diagnostik durchzuführen. Neben anginösen Brustschmerzen sind eine reduzierte linksventrikuläre Ejektionsfraktion (LVEF) oder Wandbewegungsstörungen in der echokardiographischen Routineuntersuchung häufige Ausgangspunkte, die zur Verdachtsdiagnose einer KHK führen.

Grundsätzlich erfolgt die Diagnostik nach einem in Aufwand und Invasivität eskalierenden Schema. Zunächst werden aus der Anamnese, den Symptomen des Patienten und einer Elektrokardiographie Rückschlüsse über die Wahrscheinlichkeit des Vorliegens einer KHK gezogen (Pretest-Wahrscheinlichkeit). Danach erfolgen risikoadaptierte Maßnahmen wie die CT-Angiographie, die (Stress-)Echokardiographie oder das Kardio-MRT. Bei Hinweisen für eine Koronarinsuffizienz ist eine Koronarangiographie indiziert (vgl. Abbildung 1; (Knuuti et al., 2020).

Tab. 1: Pretest-Wahrscheinlichkeit einer koronaren Herzerkrankung bei symptomatischen Patienten in Abhängigkeit vom Alter, dem Geschlecht und der Art der Symptome gemäß der europäischen Leitlinie zur Diagnose und Behandlung chronischer Koronarsyndrome (Knuuti et al., 2020)

Alter	Typische Schmerzen		Atypische Schmerzen		Nicht-anginöse Schmerzen	
	Männer (%)	Frauen (%)	Männer (%)	Frauen (%)	Männer (%)	Frauen (%)
30 – 39	3	5	4	3	1	1
40 – 49	22	10	10	6	3	2
50 – 59	32	13	17	6	11	3
60 – 69	44	16	26	11	22	6
≥ 70	52	27	34	19	24	10

1.2.6 Therapieansätze der KHK

Die Therapie der KHK ist multimodal und idealerweise patientenindividuell anzupassen (Bil, 2022). Dennoch stützt sie sich stets auf gewisse Grundkonzepte.

Die konservative Behandlung der koronaren Herzerkrankung zielt darauf ab, das Fortschreiten der Atherosklerose zu stoppen, Symptome zu reduzieren und thrombotische Ereignisse zu verhindern. Dafür muss der Patient seine beeinflussbaren Risikofaktoren reduzieren. Hierzu gehören häufig unter anderem der Nikotinverzicht, gesündere Ernährung, sportliche Betätigung und Reduzierung von Gewicht und psychischen Stress (Rippe, 2019). Die Adhärenz an diese Empfehlungen sollte durch gemeinsame Entscheidungsfindung mit den Patienten verbessert werden (Perez Jolles et al., 2019).

Neben individuellen Lifestyleänderungen stellt die medikamentöse Therapie die andere Säule der konservativen KHK-Therapie dar. Eine grundsätzliche Empfehlung für den Gebrauch besteht einerseits für Statine und andererseits für Thrombozytenaggregationshemmer (Knuuti et al., 2020). Beide Substanzklassen reduzieren das kardiovaskuläre Risiko und sind wirkungsvolle Mittel der Sekundärprophylaxe

(Collaboration, 2002; Mehta et al., 2010). Die Dosierungen und erstrebenswerte Zielwerte sind Teil aktueller Forschungen (Hong et al., 2023). Weiterhin können angiotensin-converting-enzyme Inhibitoren (ACE Inhibitoren), Angiotensin-II-Inhibitoren (AT II Inhibitoren), Diuretika und β -Blocker in bestimmten Patientenkollektiven risikomindernd sein (Brugts et al., 2012; Khan et al., 2023). Da allerdings Wechselwirkungen und Synergien verschiedener Medikamentenklassen je nach individuelleren Risikofaktoren heterogen sind, kann kein einheitlich gültiges Regime empfohlen werden. Nitrate, Calciumkanalblocker und Ivabradin gehören im Kontrast dazu primär zu den symptomlindernden antianginösen Medikamenten (Belsey et al., 2015).

Die invasive Säule der KHK-Therapie stellt die Revaskularisierungstherapie dar. Dabei können Patienten per Koronarangiographie oder operativer Bypass-Therapie (CABG) behandelt werden. In der Operation werden poststenotische kardiale Gefäße meist mittels autologer Venen oder Arterien wieder an suffizient perfundierte Gefäße angeschlossen, um die Myokardversorgung zu verbessern (Goetz et al., 1961). Heutzutage wird jedoch ein Großteil der KHK Patienten, die eine invasive Therapie benötigen, mittels einer Koronarangiographie therapiert, bei der die nativen Koronarien interventionell wieder eröffnet werden (Lahoud und Dauerman, 2020).

Um eine evidenzbasierte Entscheidung treffen zu können, welches dieser Therapieregime überlegen ist, wurden mehrere Studien durchgeführt, welche die PCI mit CABG verglichen, ohne jedoch zu einem allgemeingültigen Ergebnis kommen zu können (Gallo et al., 2022).

1.2.7 Die Koronarangiographie

Die Koronarangiographie stellt den invasiven Goldstandard der KHK-Diagnostik dar und ermöglicht zeitgleich eine therapeutische Versorgung (Ramjattan et al., 2022). Die Grundlage der Technik stellt dabei das endoluminale Einbringen von röntgendichtem Kontrastmittel über einen Katheter in die Koronararterien dar, welche dann mittels Röntgenstrahlen in ihrem Verlauf auf morphologische Veränderungen und Stenosen hin beurteilt werden können (vgl. Abb. 1). Hierfür wird der Katheter unter sterilen Bedingungen mittels Seldingertechnik eingebracht (Seldinger, 1953). Den häufigsten Zugangsweg stellt dabei, aufgrund der relativ geringen Komplikationsrate die rechte Arteria radialis dar

(Ferrante et al., 2016). Eine Alternative ist die Arteria femoralis communis, welche besonders bei komplexen Eingriffen mit der Notwendigkeit für den Einsatz von großlumigen Kathetern genutzt wird (Reifart et al., 2022).

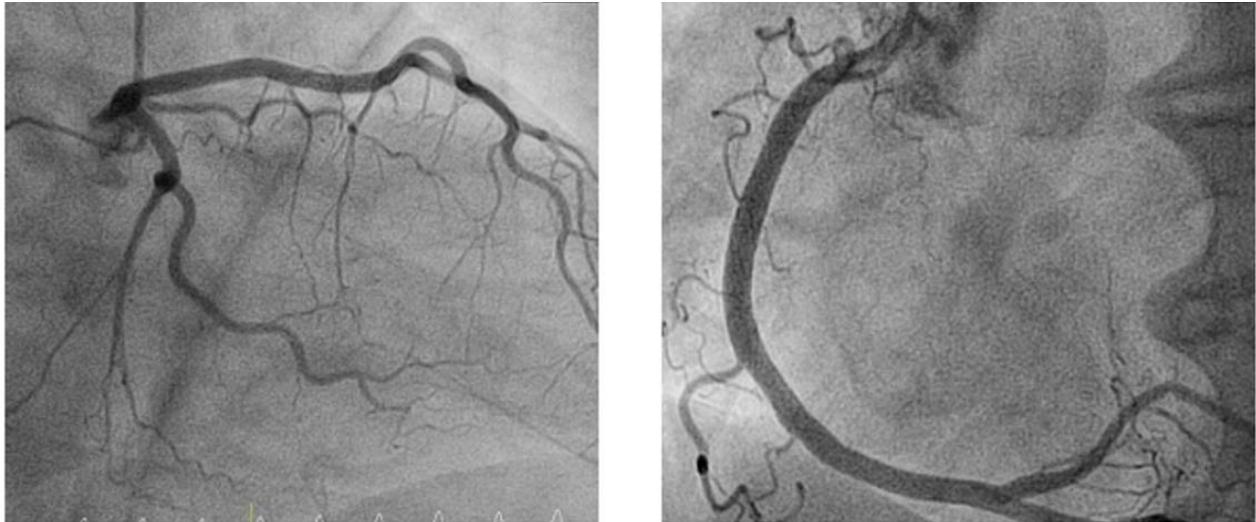


Abb. 1: Koronarangiographie der linken Koronararterien (A) und der rechten Koronararterie (B) ohne Hinweise auf eine KHK (Herzzentrum Bonn, 2020).

Werden relevante Stenosen detektiert, kann einzeitig therapiert werden. Dafür wird zunächst ein Mikroballon auf Höhe der Stenose dilatiert und anschließend ein Stent zwecks dauerhafter Versorgung platziert. Heutzutage werden meist medikamenten-absondernde Stents (DES) eingesetzt, die mit verschiedenen Zytostatika beschichtet sind, um eine Re-Stenosierung und Intimaproliferation zu vermeiden (Kožlik et al., 2023). Zur Reduzierung des Stent-Thromboserisikos wird nach Stent-Implantation eine temporäre duale Antiplättchentherapie empfohlen (Yusuf et al., 2001; Neumann et al., 2019; Chen et al., 2005). Diese besteht aktuell aus Acetylsalicylsäure (ASS) und einem P2Y12-Rezeptorinhibitor; allerdings könnte diese zukünftig durch eine P2Y12-Monotherapie ersetzt werden (Kang et al., 2023).

1.2.8 Indikation für eine Koronarangiographie

Im klinischen Alltag werden überwiegend aus den folgenden Indikationen Koronarangiographien durchgeführt.

1.2.8.1 Akutes Koronarsyndrom (ACS)

Eine häufige zur Koronarangiographie führende Indikation ist die klinische Diagnose eines akuten Koronarsyndroms. Diese Diagnose grenzt noch nicht das Ausmaß oder die Ursache der kardialen Beeinträchtigung ein, nach der in der Koronarangiographie gesucht werden muss. Während der Großteil der ACS-Patienten zwar tatsächlich an einer akuten Ischämie mit konsekutivem Zelluntergang leidet, muss in wenigen Fällen der initiale Verdacht angepasst werden. Beispielsweise kann sich eine virale Myokarditis klinisch wie ein ACS präsentieren und muss gegebenenfalls mittels Magnetresonanztomographie ausgeschlossen werden (Hou et al., 2020).

Innerhalb der Patientengruppe mit ACS erfolgt im klinischen Alltag eine Stratifizierung. Man unterscheidet zwischen Patienten mit instabiler Angina Pectoris (iAP) und Patienten mit Myokardinfarkt. Diese unterteilen sich wiederum in Nicht-ST-Hebungsinfarkt (NSTEMI) und ST-Hebungsinfarkt (STEMI) (Byrne et al., 2023). Die Differenzierung erfolgt über zwei bei Aufnahme des Patienten umgehend zu bestimmende Parameter: Einerseits muss das für den Untergang der Kardiomyozyten hochsensitive Troponin T bestimmt werden. Andererseits muss eine 12-Kanal-Elektrokardiographie geschrieben werden, um eine Elevation der ST-Strecken auszuschließen. Je nach Diagnose unterscheiden sich Behandlungsalgorithmus und Prognose erheblich.

Seit 2007 werden die verschiedenen Arten des Myokardinfarktes außerdem anhand der Pathogenese nach der sogenannten universellen Definition unterschieden, welche regelmäßig aktualisiert wird. Dabei wird zwischen fünf Arten des Myokardinfarktes unterschieden. Den häufigsten Typen stellt der Typ I dar. Bei diesem Typ führt die Disruption einer Plaque durch eine Ruptur oder Erosion zur Bildung eines Thrombus und konsekutiv zu einer plötzlichen Minderversorgung des Herzmuskels. Beim zweithäufigsten Typen, dem Typ II, besteht eine Minderversorgung des Herzmuskels ohne vorangegangene Plaquedisruption zum Beispiel aufgrund eines rapiden Hb-Abfalls bei einer Blutung. Von einem Typ-III-Herzinfarkt wird gesprochen, wenn Patienten typische Beschwerden äußern und einen plötzlichen Tod erleiden, aber vor dem Tod keine Laborparameter bestimmt oder kein EKG geschrieben werden konnten. Die Typen

IV und V sind jeweils prozedural bedingt, wobei der Typ IV mit einer PCI und der Typ V mit einer Bypassoperation assoziiert ist. (Thygesen et al., 2007; Melberg et al., 2010)

Ein Patient mit NSTEMI sollte je nach Risikokonstellation innerhalb von 24 bis 72 Stunden koronarangiographiert werden. Ein Patient mit STEMI sollte dagegen höchstens innerhalb von 2 Stunden koronarangiographiert werden. Für Patienten mit einer iAP gilt keine feste Empfehlung, innerhalb welchen Zeitraums die Katheterintervention stattfinden sollte. Abhängig von der Symptomatik und dem Risikoprofil des Patienten wird jedoch eine zeitnahe Koronarangiographie angestrebt. (Byrne et al., 2023)

1.2.8.2 Chronisches Koronarsyndrom (CCS)

Auch Patienten mit chronischem Koronarsyndrom (CCS) benötigen eine Koronarangiographie. Dabei werden die sechs Formen des CCS unter anderem anhand der Schwere und Bestehensdauer von Symptomen, einer linksventrikulären Dysfunktion und der kardiologischen Anamnese unterschieden. Aufgrund ihrer unterschiedlichen Pretest-Wahrscheinlichkeiten bezüglich einer stenosierenden KHK existieren differierende Empfehlungen für die Notwendigkeit und Dringlichkeit einer Koronarangiographie in Abhängigkeit der CCS-Form. Daneben beeinflussen aber auch das Alter und das Geschlecht die Prepre-Wahrscheinlichkeit (Juarez-Orozco et al., 2019). Vor einer Koronarangiographie durchlaufen Patienten deshalb in der Regel zunächst non-invasive Tests (Knuuti et al., 2020).

Im Vergleich zu akuten Ereignissen müssen die Untersuchungsrisiken beim CCS gegen die möglichen therapeutischen Vorteile besonders kritisch abgewogen werden.

1.2.8.3 Herzklappenvitien

Ein weiterer Grund zur Durchführung einer Koronarangiographie ist die Evaluation eines Herzklappenvitiums mit geplanter operativer bzw. interventioneller Therapie.

Alle vier Herzklappen können sowohl stenosieren als auch insuffizient werden, wodurch sich funktionelle Einschränkungen bilden. Diese Vitien können die Lebensqualität der Betroffenen stark einschränken, gehen mit einer erhöhten Rate an Krankenhauseinweisungen und einem erhöhtem Schlaganfallrisiko einher und verkürzen

insgesamt die Lebenserwartung (Santangelo et al., 2023). Neben dem operativem Herzklappenersatz mittels Prothese bzw. operativer Rekonstruktion der Klappen besteht bei hohem operativem Risiko die Option zur interventionellen Therapie (Carroll et al., 2020; Everett et al., 2018).

Die Ätiologie der Klappenvitien ist insgesamt heterogen und noch nicht vollständig verstanden, jedoch lässt sich ein signifikanter Zusammenhang mit der KHK nachweisen (Matta und Moussallem, 2019).

Eine Koronardiagnostik sollte abhängig vom kardiovaskulären Risikoprofil im Vorfeld einer Klappentherapie erfolgen (Falk et al., 2017).

1.3 Das Endoplasmatische Retikulum

Das endoplasmatische Retikulum (ER) ist ein membranumhülltes Zellorganell, das aus einem Netzwerk von miteinander verbundenen Membranen besteht, die flache, sackartige Strukturen und damit einen Raum bilden, der vom restlichen Zytosol abgeschirmt ist. Es ist eng mit dem Golgi-Apparat, den Vesikeln und anderen Zellorganellen verbunden. Die zwei ER-Typen (glatt und rau) sind an einer Vielzahl von Funktionen beteiligt. Im glatten ER erfolgt die Synthese von Lipiden, die Metabolisierung von Kohlenhydraten, die Entgiftung von Fremdstoffen und die Speicherung von Calciumionen. Das raue ER ist zusammen mit Ribosomen auf seiner Oberfläche vor allem für die Synthese von Proteinen zuständig, die für den Export aus der Zelle oder für die Einbettung in Zellmembranen bestimmt sind. (Schwarz und Blower, 2016; Shibata et al., 2006) Die korrekte Faltung der Proteine wird dabei durch Chaperone kontrolliert und unterstützt. Besteht eine Unfähigkeit, die vorgesehene Konformation durch Faltung zu erreichen, werden die Proteine für den Abbau markiert und es kommt zur Zurückhaltung und Degradation entsprechender Polypeptide (Helenius, 1994; Xu et al., 2012).

1.3.1 ER-Stress

Im Allgemeinen wird unter ER-Stress eine erhebliche Abweichung von den physiologischen Verhältnissen im ER verstanden, die eine gezielte Antwort nötig macht. Möglichen Ursachen stellen eine Ischämie, die Akkumulation von Sauerstoffradikalen, ein

erhöhter Proteinbedarf, ein Glukosemangel, virale Infektionen, Cholesterinüberladungen, Strahlungsexposition, Schwankungen im Calciumhaushalt und die Anhäufung fehlgefalteter Proteine dar (vgl. Abb. 2) (Xu et al., 2012).

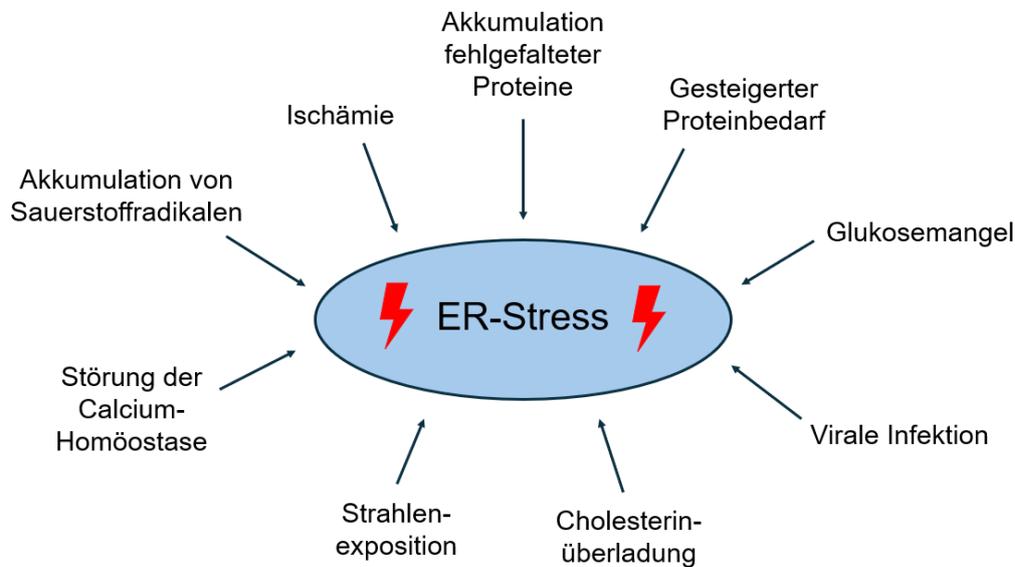


Abb. 2: Ursachen für ER-Stress.

Insbesondere die Akkumulation fehlgefalteter Proteine bei vermehrter Synthese oder verminderten Kapazitäten der Zelle diese Proteine zu erkennen und korrekt darauf zu reagieren, kann zu einer zellulären Dysfunktion führen (Lin et al., 2008). Wichtig ist deswegen, dass Zellen die Entstehung und Aggregation dieser fehlgefalteten Proteine verhindern, da sie den regelrechten Stoffwechsel behindern und pro-apoptotisch wirken (Joly et al., 2010).

Der Faltungsprozess eines Proteins aus seiner linearen Primärstrukturkette ist kompliziert und für Störungen anfällig. Die Sekundärstruktur, die auf Wasserstoffbrückenbindungen basiert, kann entweder die Form eines β -Faltblattes oder einer α -Helix einnehmen (Sun et al., 2004). Durch das präzise Arrangement dieser Sekundärstrukturen kommt es zu komplexeren Tertiärstrukturen, die sich wiederum untereinander verbinden können, um die höchste Organisationsstufe, die Quartärstruktur zu erreichen (Doberentz und Madea, 2019). Die Anfälligkeit dieses Prozesses beruht auf den unterschiedlichen hydrophilen Affinitäten der Aminosäuren. So bilden sich ohne weitere Intervention hydrophobe

Abschnitte, die sich gegen das Zytoplasma abschirmen, dabei aber ihre funktionellen Domänen verlieren. Es kann auch bereits während der ribosomalen Produktion von Proteinen nötig sein, die Faltung zu unterstützen. Hierbei können sonst opportunistische Fehlbindungen entstehen, solange Partnerdomänen noch nicht synthetisiert sind (Deuerling et al., 2019).

1.3.2 Hitzeschockproteine

Hitzeschockproteine (HSP) wurden erstmals im Jahre 1962 von Ferruccio Ritossa beschrieben. Er stellte fest, dass eine bestimmte Gruppe an Proteinen erheblich überexprimiert wurde, sobald Zellen thermischem Stress ausgesetzt wurden (Ritossa, 1962). Dementsprechend etablierte sich der Name Hitzeschockproteine, obwohl inzwischen bekannt ist, dass diese Eiweiße bei vielen weiteren Formen des zellulären Stresses heterogene Aufgaben übernehmen, und zur Homöostase bzw. Proteostase beitragen (Hu et al., 2022). Bereits unter physiologischen Bedingungen stellen die HSP ca. 5-10% der Proteine im Zytoplasma dar (Pockley, 2003). Ihr Anteil kann unter entsprechenden Stressbedingungen erheblich gesteigert werden, wie z.B. bei der Antwort auf ungefaltete Proteine (UPR; vergl. Kap 1.3.4) (Doberentz et al., 2014). Feder und Hofmann beschrieben 1999, dass HSP in allen proteinsynthetisierenden Organismen in ähnlicher Form vorkommen und es sich um hochkonservierte Proteine handelt (Feder und Hofmann, 1999).

Unter physiologischen Zellbedingungen besteht eine wichtige Funktion von HSP in der Rolle als Chaperone zur Unterstützung der Proteinfaltung. Dabei ummanteln bzw. schützen sie die zu faltenden Proteine und bewirken einen beschleunigten Ablauf der Faltung. Außerdem erkennen sie fehlgefaltete Proteine und binden diese, um eine unspezifische Aggregation zu verhindern (Beissinger und Buchner, 1998). Die HSP verhindern so einen irreversiblen Funktionsverlust der Proteine und betreiben Zytoprotektion.

Zur Unterteilung der heterogenen HSP anhand verschiedener Eigenschaften, kann man sich z.B. an den Hauptfunktionen und an der Lokalisation orientieren. Am häufigsten wird jedoch die Einteilung anhand des molekularen Gewichtes verwendet (Jee, 2016). Ab einem molekularen Gewicht von 40 kDa spricht man von großen HSP, darunter von

kleinen. Neben ihrem Gewicht unterscheiden sich die HSP in ihrer Energienutzung. Die großen HSP verfügen über eine Nucleotid-Bindungsstelle, über die sie ATP binden und nutzen können. Dahingegen arbeiten die kleinen HSP ATP-unabhängig und unterstützen die großen HSP als Co-Chaperone.

1.3.3 Glucose-regulated-protein 78 (GRP78)

Das *glucose-regulated-protein 78* wurde erstmals im Jahr 1977 von Robert Shiu und seiner Arbeitsgruppe beschrieben. Sie untersuchten den Einfluss der Hypoglykämie auf die Expression zweier Membranproteine in embryonalen Hühnerfibroblasten (Shiu et al., 1977). GRP78 trägt auch den Namen *binding immunoglobulin protein* (Bip) und wird der Gruppe der HSP zugerechnet. Es entfaltet seine Funktion vornehmlich innerhalb des ER. Hier ist es unter anderem in Situationen von ER-Stress aktiv und der Hauptsignalgeber in der sogenannten „Ungefaltete Protein-Antwort“ (UPR). Aufgrund seiner vielfältigen Funktionen und seiner Reaktionsfähigkeit auf pathologische Zellzustände wird GRP78 auch als „Masterprotein“ des ER angesehen (Wang et al., 2017).

1.3.3.1 Ungefaltete Protein-Antwort

Die UPR beschreibt die schützende Reaktion des ER auf ER-Stress. Häufig tritt dieser ein, wenn eine pathologisch erhöhte Konzentration an fehlgefalteten Proteinen auf eine unzureichende Menge an HSP trifft.

Obwohl der exakte Ablauf der UPR bis heute nicht vollständig verstanden ist, sind die drei wichtigsten Signalwege und ihr Hauptsignalgeber bekannt. Bei den drei Signalwegen handelt es sich um Signalkaskaden, die durch *inositol-requiring enzyme type 1* (IRE1), *protein kinase R-like endoplasmic reticulum* (PERK) und *activating transcription factor 6* (ATF6) vermittelt werden (Haze et al., 1999; Tirasophon et al., 1998; Harding et al., 1999). Als Hauptsignalgeber fungiert das GRP78 / Bip. GRP78 liegt neben seiner Funktion als HSP gebunden an den ER-luminalen Sensordomänen von IRE1, PERK und ATF6 vor (Bertolotti et al., 2000). Bei ER-Stress und somit erhöhtem Bedarf an HSP, dissoziiert der gebundene Anteil des GRP78 von den Signaldomänen, um die Proteinfaltung zu unterstützen. Das GRP78 aktiviert durch diese Dissoziation die Signalwege des IRE1 und

PERK und mittelbar auch des ATF6, und es kommt zu den verschiedenen Reaktionen der UPR (vgl. Abb. 3; (Wang et al., 2017)).

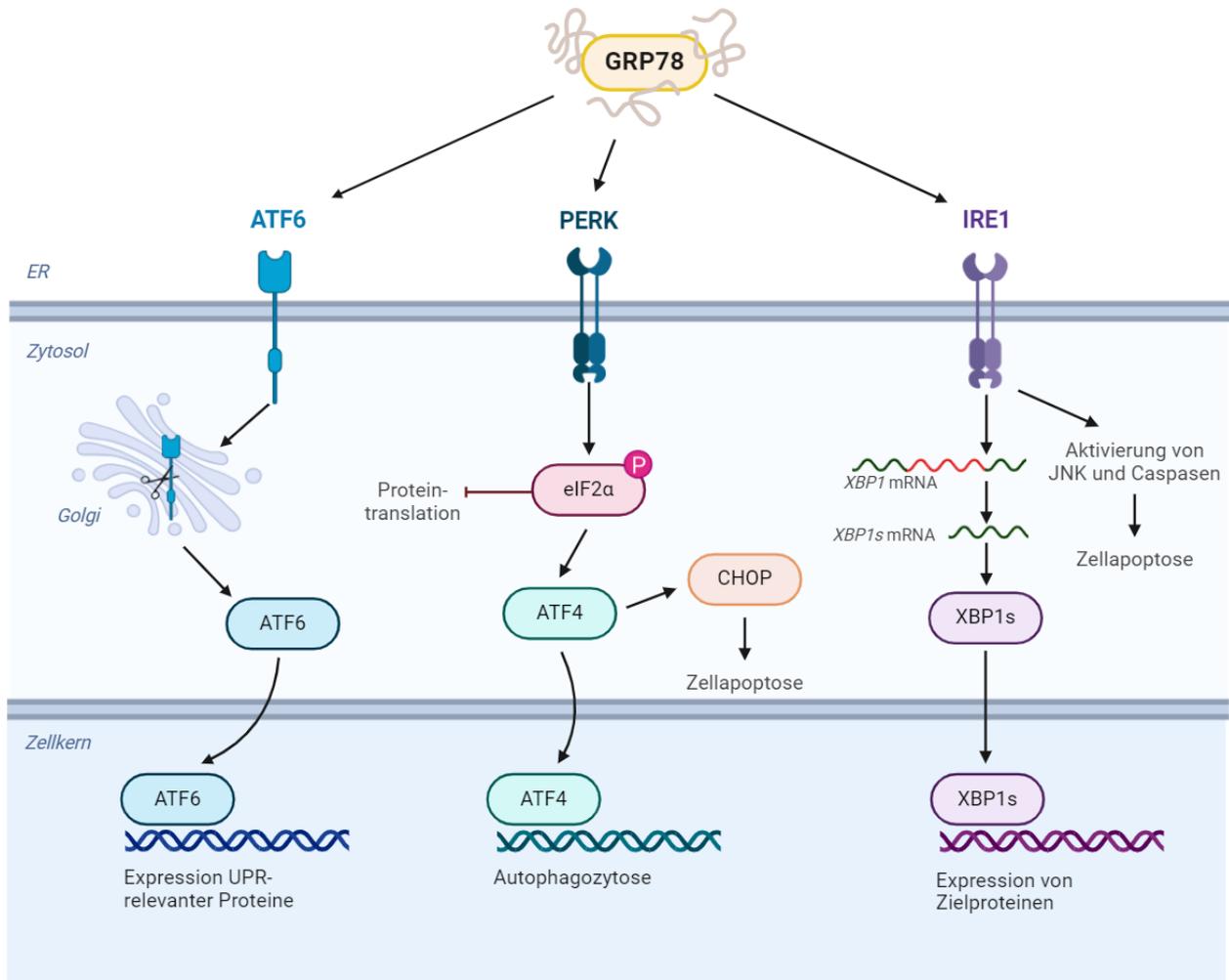


Abb. 3: Drei Signalwege der „ungefaltete Protein-Antwort“ (UPR) bei Dissoziation des GRP78 (Bip) von den Signaldomänen. (Adaptiert nach Vorlage von Emma Madden (NUI, Galway), Biorender 2024)

Grundsätzlich läuft die UPR in drei aufeinanderfolgenden Stadien ab:

Im ersten Schritt erfolgt als sofortige Reaktion auf die unkontrollierbare Menge an zu faltenden Proteinen eine Herabregulation der Translation fast aller sekretorischer Proteine, um keine weiteren möglichen Stressoren zu schaffen. Dieser Mechanismus findet über die Aktivierung einer Signalkaskade statt, die durch die Kinase PERK vermittelt wird. Bei Aktivierung der PERK, wird der eukaryotische Translations-Initiationsfaktor 2α (eIF2α) phosphoryliert, der dann wiederum die Proteinsynthese inhibiert und somit zu

einer Reduktion an Proteinen führt, die im ER gefaltet werden müssen (Read und Schröder, 2021). Die vorhandenen HSP können dann besser auf den bestehenden Stress reagieren und müssen keine weiteren Proteinfaltungen begleiten. Allerdings geschieht dies auf Kosten eines zukünftigen Mangels an diversen Proteinen.

In einem zweiten Stadium wird dann einerseits die Transkription von UPR-relevanten Proteinen durch Freigabe verschiedener Signalwege vorgenommen und andererseits für einen Abbau der fehlgefalteten Proteine gesorgt:

Zur Transkription UPR-relevanter Proteine, unter anderem des GRP78 selbst, sind vor allem zwei Signalwege relevant. Diese werden jeweils bei Akkumulation fehlgefalteter Proteine durch eine Dissoziation des GRP78 von seinen Signaldomänen am ATF6 bzw. IRE1 aktiviert. Der Faktor ATF6 migriert daraufhin in den Golgi-Apparat, wird gespalten und sein NH₂-Ende induziert nach Translokation in den Zellkern eine vermehrte Expression UPR-relevanter Proteine. Das Enzym IRE1 vermittelt nach seiner Aktivierung über das Spleißen eines mRNA-Stranges dessen Translation in das Protein XBP1, welches dann im Zellkern ebenfalls zur gesteigerten Expression von Zielproteinen führt (Hetz, 2012; Read und Schröder, 2021).

Der Abbau irreversibel fehlgefalteter Proteine erfolgt über den als ER-assoziierte Proteindegradation (ERAD) bezeichneten Mechanismus. Zur Degradation binden HSP die hydrophoben Anteile der fehlgefalteten Proteine und markieren sie zum Abbau. Zusätzlich erhöhen die HSP die Löslichkeit der Proteine, um einen anschließenden Transport aus dem ER zu ermöglichen. Fehlgefaltete Proteine werden dann im Proteasom abgebaut (Hiller et al., 1996). Auch hier ist der durch GRP78 aktivierte Faktor ATF6 involviert. Er induziert ein ER-Membranmolekül, das Proteasome näher zum ER bringt und somit eine effizientere ERAD ermöglicht (Read und Schröder, 2021).

Bei erfolgreicher Durchführung der ersten beiden Schritte erfolgt dann der dritte Teil der UPR: das Beenden der Reaktion durch wiedereintretende Inhibition der Signalwege. Hierfür bindet das im zweiten Schritt vermehrt produzierte GRP78 wieder an die Signaldomänen der drei Rezeptoren (IRE1, PERK und ATF6) und inaktiviert diese dadurch (Wang et al., 2017). Bei adäquater Reaktion auf den ER-Stress, kommt die UPR so zum Erliegen und die Synthese und Faltung neuer Proteine nimmt wieder zu.

Ist die Anpassung der Zelle auf fehlgefaltete Proteine mittels UPR jedoch nicht im Stande, schnell wieder physiologische Bedingungen zu etablieren, trägt die UPR dazu bei, den kontrollierten Zellniedergang einzuleiten (Hetz et al., 2015; Wu und Kaufman, 2006). Dafür phosphoryliert einerseits PERK den eukaryotische Translations-Initiationsfaktor 2 (eIF2), der wiederum die Bildung von ATF4 induziert. ATF4 führt dann zu Autophagozytose und zur Expression des Proteins CHOP (C/EBP homologous protein), das pro-apoptotisch wirkt. Andererseits bewirkt IRE1 über die Rekrutierung verschiedener Faktoren und Kinasen eine Aktivierung der Proteinkinase JNK (c-Jun amino-terminal kinase) und der Caspasen 3, 7 und 12, welche schlussendlich zur Apoptose der Zelle führen (Read und Schröder, 2021).

1.3.3.2 Weitere Funktionen des GRP78

GRP78 gehört mit einem molekularen Gewicht von 78 kDa zu den „großen“ HSP, genauer zur Superfamilie der HSP70 und ist insgesamt eines der häufigsten Proteine im ER. Es wird über das HSPA5-Gen kodiert, welches auf dem Genlocus 9q33.3 sitzt (Wang et al., 2017). Im Unterschied zu den anderen Mitgliedern der HSP70-Familie besitzt GRP78 am c-terminalen Ende eine KDEL-Sequenz, die ein Signal für den aktiven Transport in das ER darstellt und gleichzeitig für den Verbleib im ER nötig ist (Newstead und Barr, 2020). Trotz der KDEL-Sequenz kann GRP78 sich unter Beibehaltung dieser Sequenz auch außerhalb des ER befinden. Dies wird unter anderem durch eine Überladung des KDEL-Rezeptors bei hohen GRP78-Konzentrationen erklärt (Delpino und Castelli, 2002). Eine alternative Theorie besagt, dass die KDEL-Sequenz des GRP78 durch andere Proteine maskiert wird (Pizzo, 2018).

GRP78 findet sich sowohl im Zytosol als auch an der Zelloberfläche gebunden (Read und Schröder, 2021). Unter oxidativem Stress ist die GRP78-Konzentration an der Zelloberfläche erhöht und wirkt dort als Signalgeber (Tsai et al., 2018). Darüber hinaus konnte gezeigt werden, dass es aktiv ins Blut sezerniert wird. Bei scheinbar gesunden Patienten wird eine durchschnittliche Serumkonzentration von GRP78 zwischen 100 ng/ml und 2500 ng/ml angenommen (Delpino und Castelli, 2002; Al Zaidi et al., 2022). Der genaue Mechanismus und Trigger für die Sekretion sind Gegenstand der aktuellen Forschung. In neusten Studien konnte jedoch in humanen endothelialen

Koronararterienzellen (HCAEC) gezeigt werden, dass die GRP78-Sekretion auf endoplasmatischen Stress hin stark ansteigt (Repges et al., 2023).

Wie bei allen HSP gehört die Unterstützung der Proteinfaltung zu den Hauptaufgaben von GRP78. Es tut dies sowohl aktiv als „Foldase“ unter ATP-Verbrauch, als auch passiv als „Holdase“, indem es weitere Konformationsänderung durch Anlagerung unterbindet (Wang et al., 2017). Die andere Hauptaufgabe ist, wie oben beschrieben, die Modulation der Zellantwort auf ER-Stress im Rahmen der UPR, der ERAD und ggf. durch Induktion der Apoptose (Feige und Hendershot, 2013; Vogel et al., 1990).

Darüber hinaus fungiert GRP78 als endoplasmatischer Calciumspeicher. Obwohl es keine spezifische Calciumbindungsdomäne aufweist, stellt GRP78 mit ca. 25% des gebundenen Calciums das primäre Bindungsprotein des Elektrolyts im ER dar und trägt so zu dessen Homöostase bei (Lièvreumont et al., 1997).

Als zelloberflächlich gebundenes Protein (csGRP78) kann GRP78 außerdem abhängig von dem bindenden Liganden auf verschiedene Signalwege Einfluss nehmen. Wird es beispielsweise durch Autoantikörper an seinem c-terminalen Ende gebunden, kann es, wie auch in der UPR, pro-apoptotisch wirken. Autoantikörper, welche an das n-terminale Ende binden, können hingegen die Induktion proliferativer Signalwege anstoßen (Pizzo, 2018).

Darüber hinaus kann GRP78 in unterschiedlichen post-translationalen Modifikationen vorkommen. Es wurde unter anderem glykosyliert, citrulliniert und phosphoryliert beobachtet (Freiden et al., 1992). Diese Modifikationen haben unterschiedliche Effekte auf GRP78. So wird die Glykosylierung als Signal zum Transport des Proteins an die Zelloberfläche diskutiert (Gopal und Pizzo, 2018).

1.3.3.3 Klinische Signifikanz des GRP78

Mit fortschreitendem Verständnis der GRP78-Funktionen rückt in jüngerer Zeit seine klinische Signifikanz und Rolle in der Pathogenese verschiedener Krankheiten in den Fokus.

Durch die oben beschriebenen Mechanismen können Zellen, die GRP78 überexprimieren, eine erhöhte Toleranz gegenüber Apoptose-Reizen entwickeln. Dies konnte unter anderem in Mammakarzinom-Zellen gezeigt werden. Die Tumorzellen reagierten mit einer verminderten Sensibilität auf das Chemotherapeutikum Gemcitabine. In gesunden Zellen führt Gemcitabine zur Aktivierung intrinsischer Apoptosewege. In den Tumorzellen führte eine Überexpression des GRP78 jedoch zu einer gesteigerten Apoptose-Resistenz und zu einem insgesamt schlechterem klinischen Outcome für Patienten (Xie et al., 2016). Auch in Ovarialkrebsfällen zeigte sich ein vermehrtes Überleben von Tumorzellen unter Chemotherapie bei Überexpression von GRP78 (Zhang et al., 2015). Dies wurde hier ebenfalls dem Apoptose-protectiven Effekt des GRP78 zugeschrieben. Ein ähnlicher Effekt bestand bei Patienten mit Pankreas- und Kolontumoren (Niu et al., 2015; Xing et al., 2006).

Gleichzeitig kann die Überexpression von GRP78 als potenzieller Tumormarker verstanden werden und somit zukünftig möglicherweise einen Stellenwert in der Früherkennung und in der Diagnostik von Tumorerkrankungen einnehmen (Huang et al., 2018). Darüber hinaus ergeben sich auch medikamentöse und therapeutische Überlegungen csGRP78 gezielt anzusteuern, um Tumoren zu behandeln (Kim et al., 2006; Jiang et al., 2019).

GRP78 kann allerdings in anderen Kontexten protektiv wirken. In Nagernmodellen wurde z.B. ein Molekül entwickelt, welches die GRP78-Expression aktiv induzieren konnte und so durch eine Verminderung von Neuronenuntergängen protektive Effekte nach Schlaganfällen bewirkte (Kudo et al., 2008).

Gegenstand aktueller Studien ist die prognostische Rolle des GRP78 als Biomarker für Zelltod und ER-Stress. Dies wurde bisher in Krankheiten mit akuter oder chronischer Inflammation, wie der Sepsis und COPD untersucht. Hierbei zeigten sich jeweils vielversprechende Ansätze (Doerflinger et al., 2021; Aggarwal et al., 2018).

Im kardiovaskulären Kontext ist die Rolle des GRP78 noch nicht gesichert. ER-Stress wird jedoch, wie oben genauer beschrieben als Risikofaktor für die Ausbildung einer Atherosklerose angesehen. Da GRP78 diesen ER-Stress mindert, könnte es so möglicherweise anti-atherosklerotisch wirken. Dennoch stellt die Überexpression von

GRP78 ein Zeichen der Homöostasestörung dar und es könnte trotz seiner grundsätzlichen, protektiven Eigenschaften ein Marker für ER-Stress-vermittelte schlechtere klinische Outcomes in kardiovaskulären Erkrankungen sein. Darüber hinaus könnte, ähnlich den beschriebenen Krebserkrankungen, der protektive Effekt auf zellulärer Ebene negative Auswirkungen auf den Gewebeverband und das Individuum bewirken. Es ist also noch nicht bekannt, wie hoch die GRP78-Serumkonzentrationen bei KHK-Patienten sind und ob erhöhte GRP78-Konzentrationen insgesamt prognosebeeinflussend sind. Darüber hinaus ist unbekannt, in welchem Maße das Stadium und die klinische Präsentation der KHK mit GRP78 zusammenhängen.

1.4 Zielsetzung und Fragestellung

In der vorgelegten Arbeit soll untersucht werden,

- ob die Konzentration des GRP78 im arteriellen Serum mit dem Bestehen einer angiologisch bestätigten KHK assoziiert ist
- ob sich die Konzentrationen des GRP78 im arteriellen Serum je nach zur Koronarangiographie führenden Indikation unterscheidet
- ob das GRP78 als prognostischer Marker für das 1-Jahres-Gesamtüberleben, die Überlebenszeit und ungeplante Rehospitalisierungen nach einer Koronarangiographie genutzt werden kann.

2. Material und Methoden

2.1 Patientenkollektiv

Im Rahmen der vorgelegten Promotionsarbeit wurde ein Kollektiv von 798 Patienten prospektiv in einer Beobachtungsstudie untersucht. Der Rekrutierungszeitraum erstreckte sich dabei vom März 2020 bis zum November 2020. Es wurden Patienten eingeschlossen, die sich in diesem Zeitraum am Universitätsklinikum Bonn einer Koronarangiografie unterzogen und die Einschlusskriterien erfüllten. Dabei erfolgten alle Untersuchungen im Einklang mit der revidierten Deklaration von Helsinki (2013).

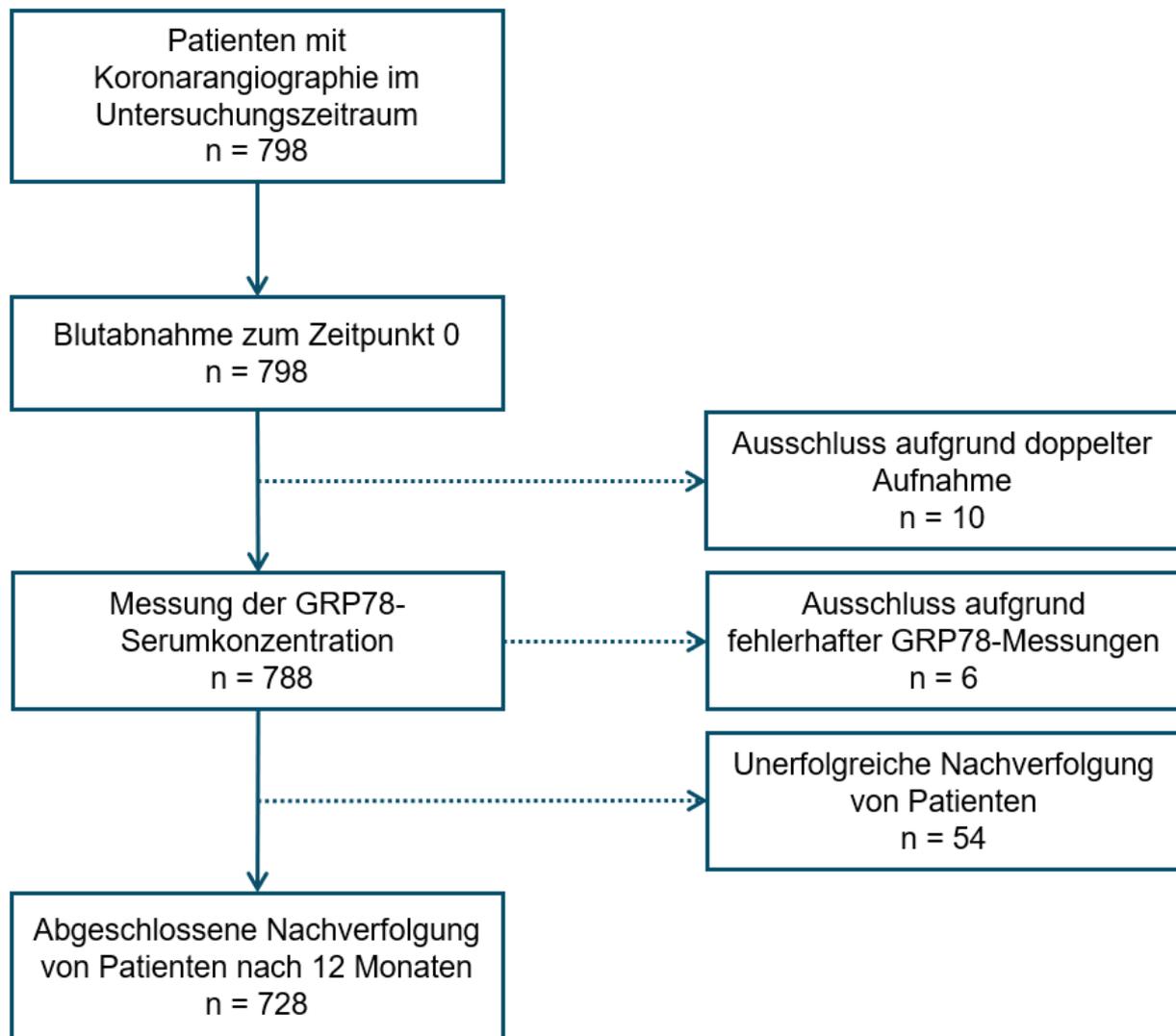


Abb. 4: Flussdiagramm zum inkludierten Patientenkollektiv

Im Anschluss wurde in dem Patientenserum die Konzentration des Hitzeschockproteins GRP78 mittels Enzymimmunoassay (ELISA) bestimmt. Eine Stratifizierung der Patienten erfolgte anhand der Indikation zur Koronarangiografie und hinsichtlich der Feststellung einer angiografisch detektierten koronaren Herzerkrankung. Außerdem wurden weitere unabhängige Variablen wie das Alter, das Gewicht, die kardiologische Anamnese etc. erhoben und analysiert.

2.1.1 Ein- und Ausschlusskriterien

Patienten wurden in das Kollektiv aufgenommen, wenn sie volljährig waren und dem Studieneinschluss zustimmten. Lediglich Patienten mit einem aktiven Tumorleiden, einer aktiven Virusinfektion (Hepatitis B, Hepatitis C, Sars-Cov-2), oder einer aktiven Autoimmunerkrankung wurden aus dem Kollektiv ausgeschlossen.

Bei akzidenteller doppelter Aufnahme eines Patienten in das Kollektiv im Fall einer zweiten Koronarangiographie, wurde der zweite Aufenthalt entfernt und nur im Sinne der Nachverfolgung (Follow-up) berücksichtigt. Patienten, bei denen labortechnisch kein GRP78-Messwert erhoben werden konnte, wurden ebenfalls aus dem Kollektiv entfernt. Schlussendlich wurden die Daten von 782 Patienten in dieser Promotionsarbeit berücksichtigt.

2.2 Methoden der Datenanalyse

2.2.1 Probengewinnung und Probenverarbeitung

Am Anfang der Koronarangiographie und vor der Verabreichung von jeglichen Medikamenten wurde arterielles Blut unter minimaler endoluminaler Manipulation aus dem für die Untersuchung genutzten arteriellen Zugang entnommen und in eine Serum-Monovette pipettiert. Anschließend wurde das Blut zur Serumgewinnung nach einer 30 bis 45-minütigen Gerinnungszeit für 15 Minuten bei 21 °C und 1000 g zentrifugiert. Das Serum wurde unmittelbar danach bis zur weiteren Verarbeitung bei -80 °C eingefroren. Die verwendeten Materialien in diesem Schritt sind Tabelle 2 zu entnehmen.

Tab. 2: Materialien zur Probengewinnung und -lagerung.

Produkt	Beschreibung	Bezugsadresse
Braun INJEKT® Solo Einmalspritze (Luer) 10ml	Spritze	B.Braun, Melsungen, Deutschland
S-Monovetten 9ml Blutentnahmesystem	Serummonovette	Sarstedt (Nürmbrecht, Deutschland)
Centrifuge 5810 R	Zentrifuge	Eppendorf AG, Hamburg, Deutschland
CryoCube F740	Kühlschrank	Eppendorf AG, Hamburg, Deutschland
epT.I.P.S, 50 µl – 1000 µl	Pipettenspitzen	Eppendorf AG, Hamburg, Deutschland
Eppendorf Safe lock Tubes 2 ml	Eppendorfgefäß	Eppendorf AG, Hamburg, Deutschland
Eppendorf Research® Plus Pipette 100 µl – 1000 µl	Präzisionspipetten	Eppendorf AG, Hamburg, Deutschland

2.2.1.1 ELISA

Das ELISA-Verfahren stellt eine seit 1971 etablierte Methode zur quantitativen und qualitativen Detektion von Antigenen dar (Engvall und Perlmann, 1971). Es beruht auf dem Prinzip einer spezifischen Antikörper-Antigenbindung und einer anschließenden enzymkatalysierten Reaktion, die typischerweise zu einem photometrisch erfassbaren Farbumschwung oder einer Fluoreszenz führt. Während der Umschwung das Vorhandensein der gesuchten Substanz beweist, kann über eine genaue Lichtabsorptionsmessung ein ordinaler Vergleich zwischen verschiedenen Proben angestellt werden. Erst durch die Messung der Absorption verschiedener bekannter Konzentrationen des Substrates als Standards, kann durch die Berechnung einer Kalibrierkurve die Konzentration innerhalb der zu untersuchenden Proben bestimmt werden. Es wird zwischen kompetitiven und nicht-kompetitiven (Sandwich) Verfahren

unterschieden (Yorde et al., 1976; Kato et al., 1977). Da hier ein kompetitives ELISA-Verfahren genutzt wurde, soll darauf näher eingegangen werden.

Die grundsätzliche Idee ist, eine Konkurrenz zwischen dem zu untersuchenden Substrat und einer definierten Menge des gleichen Substrats, welches an ein Enzym gebunden ist (Konjugat), herzustellen. Dies geschieht durch Antikörper, die den Kavitäten der ELISA Platte zugefügt werden und die für das Substrat spezifisch sind. Sie binden bis zu ihrer Sättigung, abhängig von der Konzentration des Substrats in der Probe, entweder Konjugat oder unmarkiertes Substrat. Diese Antikörper werden wiederum durch andere Antikörper am Boden der Kavitäten spezifisch gebunden. Unspezifische Antigen- oder Antikörperbindungen an die Kavitätenwände werden durch einen Puffer verhindert, welcher häufig trisgepufferte Kochsalzlösung (TBS), bovines Serumalbumin (BSA) und Detergenzien enthält.

Ungebundenes Probensubstrat und ungebundenes Konjugat werden anschließend ausgewaschen. Hiernach wird den Kavitäten ein Stoff zugegeben, mit dem das im Konjugat enthaltene Enzym reagieren kann. Diese Reaktion führt zu einem Farbumschwung innerhalb der Kavitäten. Typischerweise verwendete Stoffe dabei sind das Enzym Meerrettichperoxidase und dessen Substrat Tetramethylbenzidin (TMB). Nach einer definierten Zeit wird diese Reaktion mittels Zugabe einer Stoppsubstanz, die den pH-Wert in den Kavitäten drastisch und schlagartig verändert, zum Erliegen gebracht. Der resultierende Farbumschwung führt zu einer vermehrten Absorption der Kavitäten für Licht einer definierten Wellenlänge. Diese Absorption verhält sich antiproportional zur Ausgangskonzentration des zu untersuchenden Substrats in den Proben und Standards.

Basierend auf diesem Prinzip und den Anweisungen des Herstellers wurde das GRP78-ELISA, wie im Folgenden dargelegt, durchgeführt. Die für die Durchführung verwendeten Materialien wurden in den Tabellen 3 und 4 angegeben und Abbildung 5 veranschaulicht die aufeinanderfolgenden Schritte bei der Durchführung mit Hilfe des ELISA-Kits.

Tab. 3: Materialien aus dem GRP78-ELISA-Kit.

Produkt	Beschreibung	Produkt- nummer
ELISA- Mikrotiterplatte	Eine transparente mit polyklonalen Esel-Anti-Schaf-Antikörpern beschichtete Mikrotiterplatte mit 96 Kavitäten	80 – 2850
Testpuffer 28	Puffer aus trisgepufferter Kochsalzlösung (TBS), bovinem Serumalbumin (BSA) und Detergenzien	80 – 2860
GRP78 Konjugatlösung	blaue Lösung aus mit Meerrettichperoxidase konjugiertem GRP78	80 – 2461
GRP78- Antikörperlösung	gelbe Lösung eines für GRP78 spezifischen polyklonalen Antikörpers	80 – 2460
GRP78 Standard	Viole mit pulverförmigen rekombinanten GRP78	80 – 2459
Waschpuffer Konzentrat	Lösung mit 20xTBS und Detergenzien	80 – 1287
Stopplösung 2	in Wasser gelöste Salzsäure (1mol/l)	80 – 0377
Tetramethylbenzidin (TMB)	Eine Lösung aus 3,3',5,5'-Tetramethylbenzidin und Wasserstoffperoxid.	80 – 0350

Tab. 4: Weitere für das ELISA-Verfahren genutzte Materialien.

Produkt	Beschreibung	Bezugsadresse
Eppendorf Research® Plus Pipette 0,5 µl – 10 µl	Präzisionspipetten	Eppendorf AG, Hamburg, Deutschland
Eppendorf Research® Plus Pipette 100 µl – 1000 µl	Präzisionspipetten	Eppendorf AG, Hamburg, Deutschland
Eppendorf Research® Plus Mehrkanal-Pipette 30 µl – 300 µl	Mehrkanalpipette	Eppendorf AG, Hamburg, Deutschland
epT.I.P.S, 0,1 µl – 10 µl	Pipettenspitzen	Eppendorf AG, Hamburg, Deutschland
ZepT.I.P.S, 50 µl – 1000 µl	Pipettenspitzen	Eppendorf AG, Hamburg, Deutschland
Eppendorf Safe lock Tubes 2 ml	Eppendorfgefäße	Eppendorf AG, Hamburg, Deutschland
Digital Microplate Shaker	Mikrotiterplatten- schüttler	Thermo Fisher Scientific, Waltham, Vereinigte Staaten
Agilent BioTek Synergy HTXS Multimodus-Mikrotiterplatten- Lesegerät	Mikrotiterplatten- lesegerät	Thermo Fisher Scientific, Waltham, Vereinigte Staaten
LP Vortexmischer	Vortexmischer	Thermo Fisher Scientific, Waltham, Vereinigte Staaten

Das ELISA-Verfahren wurden folgendermaßen durchgeführt:

Zur Herstellung des Waschpuffers wurde das gelieferte Waschpufferkonzentrat im Verhältnis 1:20 mit destilliertem Wasser gemischt. Zur Standardgewinnung wurde das gelieferte GRP78-Pulver von ENZO mittels 1000 µl Testpuffer gelöst, wodurch eine GRP78-Ausgangslösung mit einer Konzentration von 4500 ng/ml hergestellt wurde. Anschließend wurden 200 µl dieses Standards zusammen mit weiteren 800 µl Testpuffer genutzt, um einen Standard der GRP78-Konzentration 900 ng /ml herzustellen. Dieser

Prozess wurde in gleicher Weise für die Herstellung weiterer Standards in einer Pipettierreihe bis zu einer Konzentration von 1,44 ng/ml wiederholt.

Die eingefrorenen Patientenproben wurden über einen Zeitraum von einer Stunde auf eine Zieltemperatur von 4 °C erwärmt. Jede Probe wurde mittels Testpuffer 28 um den Faktor 1:25 verdünnt. Anschließend erfolgte die Pipettierung von 100 µl der Standards bzw. der Patientenproben in die Kavitäten der ELISA-Platte, wobei zwei Kavitäten leer blieben und zwei nur mit Testpuffer gefüllt wurden. Auch die Proben und Standards wurden zwecks Qualitätssicherung stets doppelt getestet, sodass 40 Patienten auf einer 96 Kavitäten ELISA-Platte gleichzeitig untersucht werden konnten. Die Kavitäten waren herstellerseits bereits mit dem Esel-Anti-Schaf-IgG-Antikörper beschichtet.

Allen Kavitäten außer den Leeren wurde anschließend 50 µl des Anti-GRP78-Antikörpers beigegeben, und die Proben wurden unter Raumtemperatur eine Stunde lang leicht geschüttelt (200 rpm). Danach erfolgte die Zugabe von 50 µl des Konjugats aus GRP78 und Meerrettichperoxidase (erneut exklusive der leeren Kavitäten) und eine weitere einstündige Schüttelphase unter Raumtemperatur. Im Anschluss wurden alle Kavitäten viermalig mittels 400 µl Waschpuffer gespült.

Nun wurde allen Kavitäten (inklusive den leeren) 200 µl TMB beigegeben und dessen Reaktion mit der Meerrettichperoxidase 30 Minuten unter Raumtemperatur und Schütteln laufen gelassen, ehe diese mittels Zugabe von 50 µl der Stopplösung 2 beendet wurde. Anschließend wurde die Lichtabsorption in den einzelnen Kavitäten mittels eines ELISA-Mikrotiterplattenlesegeräts unter Belichtung mit Licht der Wellenlänge 450 nm bestimmt.

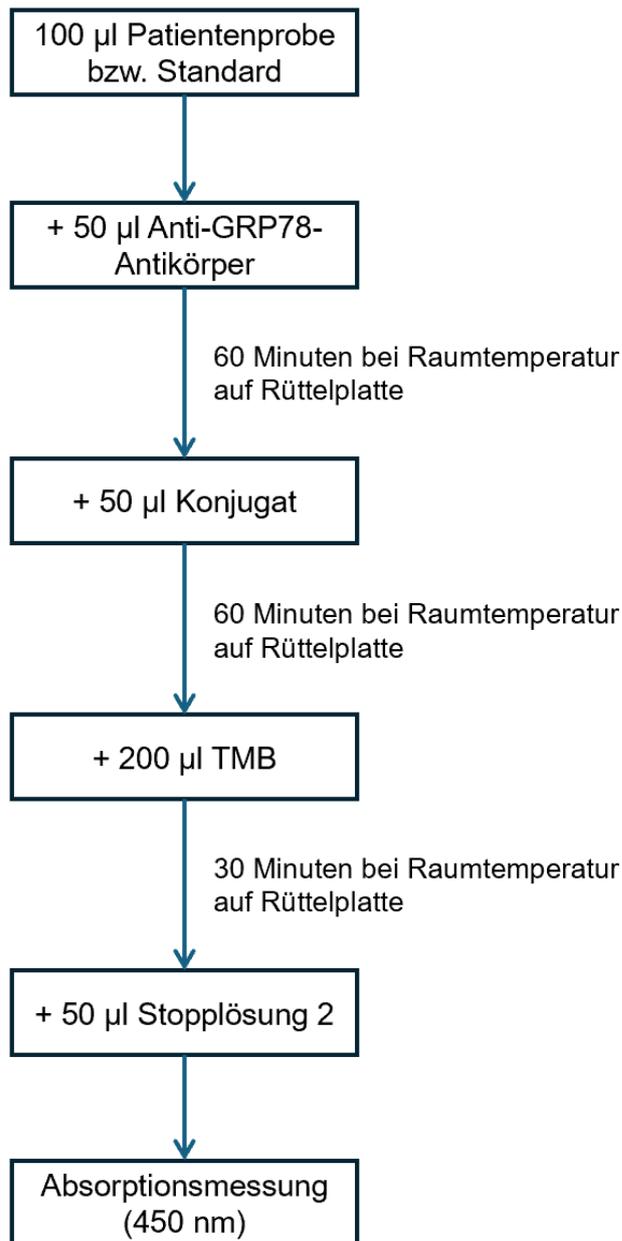


Abb. 5: Protokoll des GRP78-ELISA-Kits gemäß den Herstellerangaben

2.2.1.2 GRP78 Konzentrationsbestimmung der Patientenproben

Die photometrisch bestimmten Absorptionswerte der bekannten Konzentrationen von GRP78 wurden mittels des Computerprogramms GraphPad PRISM (Version 9.2.1), (GraphPad Software, La Jolla, CA, USA) genutzt, um, wie vom Hersteller empfohlen, eine sigmoidale 4-Parameter-Logistik-Kalibrierkurve zu errechnen. Dafür wurde jeweils der photometrische Mittelwert zweier Standards mit den GRP78-Konzentrationen 0 ng/ml

(Testpuffer), 1,44 ng/ml, 7,2 ng/ml, 36 ng/ml, 180 ng/ml, 900 ng/ml und 4500 ng/ml verwendet. Nach Abzug des photometrischen Mittelwertes der leeren Kavitäten wurde der dekadische Logarithmus der Absorptionen gebildet und gegen die korrespondierenden logarithmierten Konzentrationen aufgetragen. Mittels der berechneten Kalibrierkurve konnte anschließend die GRP78-Konzentration der Patientenproben interpoliert werden.

Abbildung 6 zeigt zwei Beispiele der logarithmierten Verteilung der Standards mit sich daraus ergebener Kalibrierkurve.

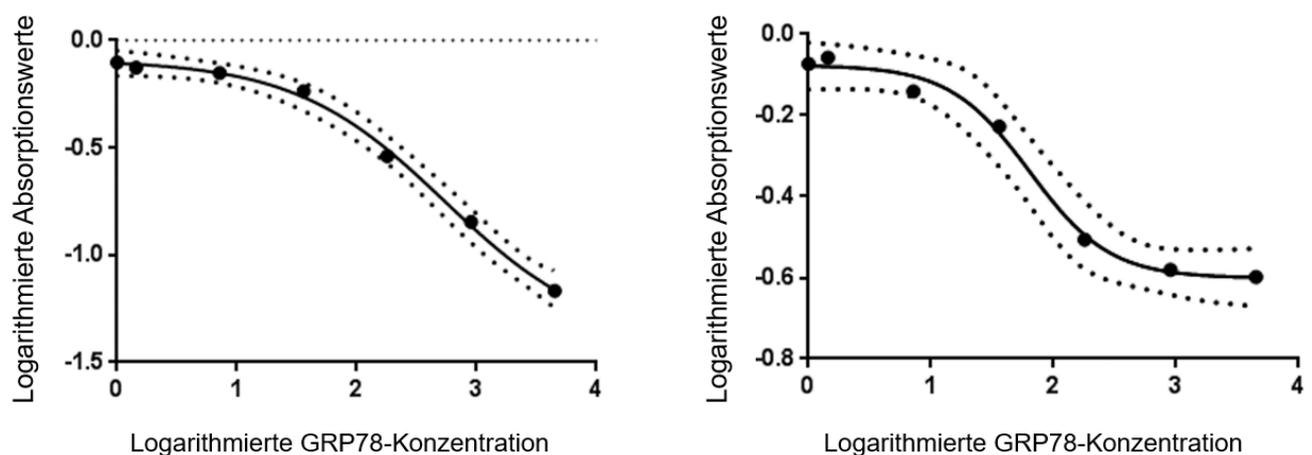


Abb. 6: Verteilung der Standards anhand der logarithmierten photometrisch bestimmten Absorptionswerte und korrespondierenden logarithmierten bekannten GRP78-Konzentrationen plus mittels 4 Parameter Logistik errechneten Kalibrierkurve mit Standardfehler.

2.2.2 Patientendatenerhebung

Es wurden verschiedene Patientendaten und Variablen in die Analyse aufgenommen. Diese wurden dem Arztbrief, welcher über die Koronarangiographie und den weiteren Krankenhausaufenthalt der Patienten geschrieben wurde, entnommen. Zur weiteren Evaluation dieser Patienteninformationen wurden anschließend verschiedene klinische Scores berechnet.

2.2.3 Ein- Jahres- Follow-up

Die weiteren Patientenverläufe nach Entlassung aus der Kardiologie des Uniklinikums Bonn wurden insgesamt über ein Jahr beobachtet. Die Patienten wurden dafür telefonisch

kontaktiert. Bei wiederholter Unmöglichkeit der telefonischen Kontaktaufnahme wurde das Krankenhaus-Informationssystem des Universitätsklinikums Bonn (Orbis, Version 08044103.00020.DACHL) auf aktuelle Vorstellungen der Patienten hin überprüft. Konnte das Überleben oder Versterben des Patienten auf keine dieser Arten festgestellt werden, wurde der Patient als während der Nachverfolgung verloren definiert. In den Fällen, in denen der genaue Todeszeitpunkt nicht bekannt war, wurde das Datum der letzten Nachverfolgung, bei dem der Patient noch lebte, als Todeszeitpunkt definiert.

2.2.4 Etablierung der Variablen

Die Indikation zur Koronarangiographie „kardiogener Schock“ wurde immer dann als solche gewertet, wenn der Patient während der Koronarangiographie kardiogen bedingt katecholaminpflichtig war. Basierte der Schock auf einer anderen Form des ACS (außer CPR) wurde diese Indikation zu Gunsten des Schocks fallengelassen. Die Indikation „CPR“ war gegeben, wenn der Patient unter der Koronarangiographie oder unmittelbar davor eine kardiopulmonale Reanimation (CPR) benötigte. Basierte die Reanimationspflicht auf einer anderen Form des ACS wurde diese zu Gunsten der CPR fallengelassen.

Eine „Blutungsneigung“ wurde bei diagnostizierter und bekannt pathogener Mutation im Gerinnungssystem oder einer bestehenden chronischen Krankheit mit Beeinträchtigung des Gerinnungssystems als vorhanden definiert.

Eine „vorheriges Blutungsereignis“ wurde als eine bekannte Blutung schwerer als Typ I nach der Klassifikation des BARC (bleeding academic research consortium) definiert.

Die linksventrikuläre Ejektionsfraktion (LVEF) wurde ab einem Wert $< 50\%$ in der aktuellsten Echokardiographie als Parameter für Herzinsuffizienz verwendet, wenn keine anderweitigen Informationen (bspw. Herzinsuffizienz bei erhaltener LVEF oder aktueller Ausschluss einer Insuffizienz, trotz verminderter LVEF) vorhanden waren.

Da in der laborchemischen Bestimmung der glomerulären Filtrationsrate (GFR) am Universitätsklinikum Bonn bei Werten, die 70 ml/min übersteigen, keine absoluten Werte mehr bestimmt werden, wurde für Patienten, deren GFR 70 ml/min überstieg, eine GFR

von 90 ml/min angenommen. Den Ergebnissen von Eriksen et al. nach wäre eine mediane GFR von ungefähr 70 – 80 ml/min in unserer Gesamtpopulation zu erwarten (Eriksen et al., 2020). Da die betreffenden Patienten durchschnittlich 66 Jahre alt waren und bereits bekannt war, dass ihre GFR über dem des Populationsdurchschnitts lag, wurde die GFR in Anlehnung an die aus der Studie zu erwartenden Werte entsprechend adjustiert. Durch die Adjustierung stiegen die tatsächlich beobachteten Werte der Gesamtpopulation auf einen Mittelwert von 69 ml/min und einen Median von 70 ml/min.

Gemäß der weithin anerkannten klinischen Definition wurde bei einer Stenosierung von über 50 % des Lumens einer Koronararterie von einer relevanten Stenose und dem Bestehen einer koronaren Herzerkrankung gesprochen (Serruys et al., 2009). Eine 1-Gefäß-KHK bestand, wenn eine solche Stenose nur in einer der drei Kranzadern bestand. Eine 2-Gefäß-KHK bestand, wenn entweder zwei Kranzgefäße individuelle Stenosen aufwiesen oder der Hauptstamm der linken Koronarie betroffen war. Eine 3-Gefäß-KHK bestand bei Auftreten relevanter Stenosen in allen Koronarien oder gleichzeitig in der rechten Koronararterie und dem linken Hauptstamm.

Eine schwerwiegende intrainterventionelle Komplikation wurde definiert als Auftreten mindestens einer der folgenden Zustände: Dissektion einer Koronarie schwerer als Typ B nach dem National Heart Lung and Blood Institute, abrupter Gefäßverschluss ohne verbleibenden Blutfluss oder Perforation einer Koronarie (Rogers und Lasala, 2004).

Die Unterscheidung zwischen aktivem und ehemaligem Nikotinabusus wurde anhand des Einhaltens einer mindestens sechsmonatigen Abstinenz getroffen.

Aktiver Alkoholabusus wurde als schädlicher Konsum definiert, der in den letzten sechs Monaten zu körperlichen oder psychischen Schädigungen geführt hat.

2.3 Verwendete Scores

2.3.1 PRECISE-DAPT

Der PRECISE-DAPT wurde entwickelt, um das Blutungsrisiko für Patienten, die per doppelter Plättchenhemmung therapiert werden, besser einschätzen zu können (Costa et al., 2017). Er wurde mehrfach validiert und hat sich gegen andere Einschätzungstools

bewährt (Cordero et al., 2018). Die Berechnung basiert auf fünf klinischen Angaben: Hämoglobin- und Leukozytenkonzentration, Kreatininclearance und Alter des Patienten, sowie Auftreten von behandlungsbedürftigen Blutungsereignissen in der Anamnese.

Der Score unterscheidet drei Gruppen: geringes Risiko (< 17), moderates Risiko ($17 - 24$) und hohes Risiko (≥ 25) für eine leichte oder schwerwiegende Blutung innerhalb des nächsten Jahres (Costa et al., 2017).

2.3.2 HAS-BLED

HAS-BLED ist ein Score, der 2010 entwickelt wurde, um das Blutungsrisiko von Patienten, die unter einem Vorhofflimmern leiden und mit oralen Antikoagulantien behandelt werden, zu evaluieren. Jedoch kann der Score auch bei Patienten ohne Vorhofflimmern ein sinnvolles Mittel sein, um Blutungsrisiken zu beurteilen. Die Parameter, die dabei einbezogen werden, sind die folgenden: arterielle Hypertonie, abnormale Leberfunktion, abnormale Nierenfunktion, Schlaganfall in der Anamnese, Blutung in der Anamnese oder Prädisposition zur Blutung, ein labiler INR-Wert, ein Alter von mehr als 65 Jahren, regelmäßige Einnahme von gerinnungsrelevanten Medikamenten und regelmäßiger Alkoholkonsum (Pisters et al., 2010; Hsieh et al., 2015). Ein erhöhtes Risiko für eine schwerwiegende Blutung innerhalb eines Jahres besteht ab einem Score von > 2 Punkten.

Eine Stratifizierung in drei Gruppen zum besseren Vergleich erfolgte in: niedriges Risiko (0), moderates Risiko (1 – 2) und hohes Risiko (3 – 9), wie auch Zhu et al. für sinnvoll befunden (Zhu et al., 2015).

2.3.3 CHA₂DS₂-VASc

Der CHA₂DS₂-VASc ist eine Weiterentwicklung des CHA₂DS₂-Scores und liefert eine Risikoeinschätzung für Patienten mit einem nicht-valvulärem Vorhofflimmern, innerhalb eines Jahres einen Schlaganfall zu erleiden (Lip et al., 2010). Dafür werden das Alter und Geschlecht, sowie die Anamnese für Diabetes mellitus Typ II, Herzinsuffizienz, pAVK, arterielle Hypertonie und Schlaganfall betrachtet. Mitchell et al. konnten zeigen, dass der

Score auch bei Patienten ohne Vorhofflimmern sinnvoll zur Risikostratifizierung eingesetzt werden kann (Mitchell et al., 2014).

Hioki et al. schlugen 2015 eine Dreiteilung des Scores in die Gruppen niedriges Risiko (0 – 2), moderates Risiko (3 – 4) und hohes Risiko (≥ 5) vor, welche auch hier angewandt wurde (Hioki et al., 2015).

2.3.4 CCS-Score

Der CCS-Score (Canadian Cardiovascular Society Score) wird seit 1976 verwendet, um den klinischen Schweregrad von Angina Pectoris zu klassifizieren. Die Klassifizierung erfolgt auf einer Skala von 0 bis 4, wobei 0 für die Abwesenheit von Angina und 4 für sehr schwere Angina steht (Campeau, 1976). Der Score ist ein geeignetes Werkzeug, um die Mortalitätsrisiko und das Risiko für die Notwendigkeit einer Koronarangiographie oder Bypassoperation zu beurteilen (Owlia et al., 2019).

2.3.5 Syntax 1

Der Syntax-Score wurde erstmals 1981 vorgestellt und hat den Zweck, die Anatomie und Komplexität atherosklerotischer Läsionen in den Koronargefäßen einheitlich zu beurteilen. Außerdem schafft er eine Vergleichbarkeit des Schweregrades der koronaren Herzkrankheit, die - verbunden mit spezifischen Informationen zum Gesundheitsstatus des Patienten - dazu beitragen kann, die richtige Behandlungsmethode (PCI vs. CABG) zu wählen (Leaman et al., 1981). Zur Berechnung des dimensionslosen Scores wird jede Läsion, die in der Koronarangiografie identifiziert wurde bezüglich ihrer Morphologie, ihrer Länge, dem Grad der Kalzifizierung und weiteren Parametern beurteilt.

Eine Teilung in verschiedene Risikogruppen wurde wie bei Wykrzykowska et al. anhand der erhobenen Daten vorgenommen, um drei gleichgroße Tertiale zu erhalten. (Wykrzykowska et al., 2010). Ein niedriges Risiko wurde demnach bei Werten von 1 – 7,5 angenommen, ein moderates bei 8 – 15,5 und ein hohes bei ≥ 16 .

2.4 Statistische Auswertung

Die statistische Analyse und graphischen Darstellungen der vorliegenden Doktorarbeit erfolgten mithilfe einer Excel-Datenbank (Microsoft Excel, Version 2311, Microsoft 365, Redmond WA, USA) und der Software SPSS, Version 29.0.1.1 (IBM Corp., Armonk, NY, USA).

Kontinuierliche Werte wurden als Mittelwert mit Standardabweichung (SD) oder, wenn angemessen, als Mediane mit Interquartilabstand [IQR] angegeben. Kategoriale Variablen wurden als Anzahl mit entsprechenden Prozentzahlen angegeben.

Zur Überprüfung der Normalverteilung wurde der Shapiro-Wilk-Test angewendet. In großen Populationen wurde der Theorie des zentralen Grenzwertsatzes entsprechend eine Normalverteilung angenommen (Kwak und Kim, 2017).

Zum Vergleich normalverteilter Daten kamen der ungepaarte Students t-Test für kontinuierliche Variablen und der χ^2 -Test für kategoriale Variablen zum Einsatz. Für nicht-normalverteilte kontinuierliche Daten wurde der Mann-Whitney-U-Test verwendet. Bei Vergleichen von mehr als zwei Gruppen wurde eine Varianzanalyse (ANOVA) angewendet.

Die Überlebenszeit wurde mittels einer Kaplan-Meier-Analyse untersucht. Unterschiede zwischen Gruppen wurden mithilfe des Log-Rank-Tests verglichen und eine Cox-Regressionen unter Angabe der Hazard Ratio wurde erstellt. Für das 1-Jahres-Gesamtüberleben wurde eine binäre logistische Regression unter Angabe der Odds Ratio berechnet.

Für alle Analysen wurde ein beidseitiger p-Wert von $< 0,05$ als statistisch signifikant betrachtet.

3. Ergebnisse

3.1 Deskriptive Statistiken

3.1.1 Ausgangscharakteristika

Das Kollektiv umfasste initial 798 Patienten, von denen 16 Patienten nachträglich aufgrund von doppelter Aufnahme (n = 10) oder fehlenden GRP78-Messwerten (n = 6) ausgeschlossen wurden.

Die verbliebenen 782 Patienten zeigten verschiedene Indikationen für die Durchführung einer Koronarangiographie. 232 Patienten erlitten ein akutes Koronarsyndrom, 380 erhielten aufgrund eines chronischen Koronarsyndroms eine Koronarangiographie, bei 115 Patienten wurde die Intervention im Zuge einer Evaluation vor einer Herzklappenintervention und bei 55 zur Fortführung einer vorhergegangenen Koronarangiographie durchgeführt. Tabelle 5 zeigt die Verteilung der Indikationen für die Durchführung der Koronarintervention.

Tab. 5: Unterteilung der zur Koronarangiographie führenden Indikationen.

	Gesamtkollektiv (n = 782)
ACS (n, %)	232 (29,7)
- Instabile Angina Pectoris	39 (16,8)
- NSTEMI	163 (70,3)
- STEMI	17 (7,3)
- Kardiogener Schock	7 (3,0)
- CPR	6 (2,6)
CCS (n, %)	380 (48,6)
Herzklappenevaluation (n, %)	115 (14,7)
Fortführung der Koronarangiographie bei vorheriger Intervention (n, %)	55 (7,0)
- ACS	32 (58,2)
- CCS	20 (36,4)
- Klappenevaluation	3 (5,5)

Im Kollektiv waren 509 (65 %) männliche und 273 (35 %) weibliche Patienten. Das mittlere Alter der Patienten betrug 70,9 (\pm 11,9) Jahre. Die Altersspanne erstreckte sich von 26 bis 94 Jahren.

Die weiteren Patientencharakteristika sind in der folgenden Tabelle 6 dargestellt.

Tab. 6: Ausgangscharakteristika des Kollektivs inklusive stetiger und kategorialer präinterventioneller Variablen.

	Gesamtkollektiv (n = 782)
Arterielle Hypertonie (n, %)	597 (76,3)
BMI (MW \pm SD)	27,94 (\pm 6,66)
Diabetes mellitus (n, %)	207 (26,5)
Hyperlipoproteinämie (n, %)	377 (48,2)
Positive Familienanamnese für kardiovaskuläre Erkrankungen (n, %)	117 (15,0)
Aktiver Nikotinabusus (n, %)	130 (16,6)
Ehemaliger Nikotinabusus (n, %)	223 (28,5)
Chronisch obstruktive Lungenerkrankung (COPD) (n, %)	101 (12,9)
Vorbekannte KHK (n, %)	384 (49,1)
Myokardinfarkt in Vorgeschichte (n, %)	234 (29,9)
Bypass in Vorgeschichte (n, %)	89 (11,4)
pAVK (n, %)	160 (20,5)
Schlaganfall in Vorgeschichte (n, %)	103 (13,2)
Vorhofflimmern (n, %)	268 (34,3)
Blutung in Vorgeschichte (n, %)	92 (11,8)
Antikoagulation mit Vitamin-K-Antagonist oder NOAK (n, %)	269 (34,4)
Tumor in Vorgeschichte (n, %)	161 (20,6)

Chronische Nierenerkrankung (n, %)	156 (19,9)
Dialysepflichtigkeit (n, %)	22 (2,8)
Eingeschränkte Leberfunktion (n, %)	59 (7,5)
Kreatinkinase vor Koronarangiographie (U/l; n = 194; MW \pm SD)	253 (\pm 1424)
Aktiver Alkoholabusus (n, %)	20 (2,6)
Protonenpumpeninhibitoren in der Medikation (n, %)	486 (62,1)

3.1.2 Peri- und postinterventionelle Variablen

Bei 567 (72,5 %) Patienten wurde durch die Koronarangiographie eine KHK festgestellt; diese war bei 380 (67 %) Patienten vorbekannt und wurde bei 187 (33 %) neu diagnostiziert. 4 (0,5 %) Patienten hatten anamnestisch eine KHK, die während der Koronarangiographie nicht nachvollziehbar war.

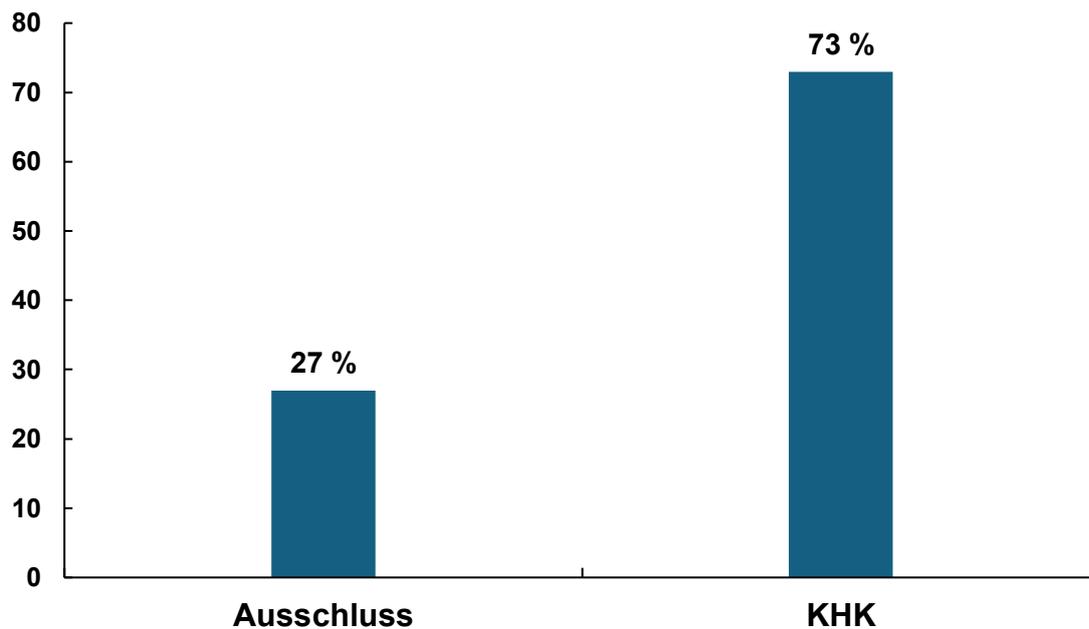


Abb. 7: Einteilung der Patienten bezüglich des Bestehens einer koronaren Herzkrankheit nach der Koronarangiographie.

Unter den Patienten mit KHK bestand bei 141 (24,9 %) eine 1-Gefäß-KHK, bei 129 (22,7 %) eine 2-Gefäß-KHK und bei 297 (52,4 %) eine 3-Gefäß-KHK.

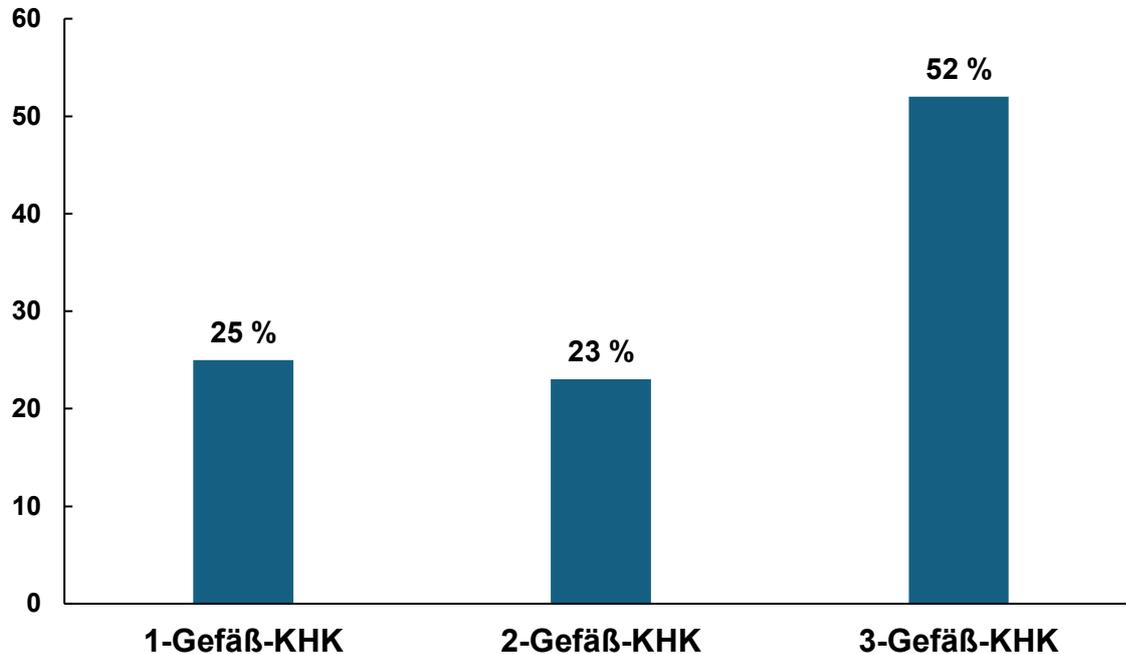


Abb. 8: Aufteilung in 1-, 2- und 3-Gefäß-KHK bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit.

Insgesamt wurde bei 287 (36,7 %) Patienten interventionell ein Stent platziert. Die Stent-Anlage erfolgte bei 21 (7,3 %) Patienten im linken Hauptstamm, bei 130 (45,1 %) Patienten in der LAD, bei 67 (23,3 %) im RCX, bei 84 (29,2 %) in der RCA, bei 7 (2,4 %) im vorbestehenden Bypass und bei 18 (6,3 %) in mehreren Gefäßen (Hauptstamm exkludiert). Durchschnittlich wurden 0,64 ($\pm 1,01$) Stents pro Patienten eingesetzt und 1,75 ($\pm 0,93$) Stents bei Patienten, die mindestens einen Stent erhielten.

Der Zugang für die Intervention erfolgte in 554 (70,8 %) Fällen von radial und in 268 (34,3 %) von femoral, wobei in 42 (5,4 %) Fällen während der Intervention der Zugangsweg von radial auf femoral gewechselt wurde.

Tabelle 7 zeigt die Verteilung weiterer intra- und postinterventioneller Variablen.

Tab. 7: Intra- und postprozedurale Variablen.

	Gesamtkollektiv (n = 782)
Zusatzdiagnostik (n, %)	
- IVUS	31 (4)
- OCT	7 (0,9)
- FFR	96 (12,3)
KM-Menge (ml; n = 775; MW \pm SD)	87,89 (53,68)
Schwerwiegende intraprozedurale Komplikationen (n, %)	8 (1,0)
Zeitraum bis Entlassung aus Kardiologie (Tage; n = 772; MW \pm SD)	5,29 (8,1)
EF vor Entlassung (%; MW \pm SD)	55,1 (11,3)
Hb bei Entlassung (g/dl; MW \pm SD)	12,3 (2,2)
Leukozyten bei Entlassung (1000/ μ l; MW \pm SD)	8,2 (5,3)
Kreatinin bei Entlassung (mg/dl; MW \pm SD)	1,30 (1,25)
Kreatinkinase bei Entlassung (U/l; n = 31; MW \pm SD)	370 (427)

3.1.3 Erfasste Scores

Zur Einteilung und besseren Vergleichbarkeit der Patienten wurden aus den Patientendaten verschiedene Scores berechnet. Die folgende Tabelle 8 zeigt die Verteilung der Patienten in den verschiedenen Scores.

Tab. 8: Verteilung der klinischen Scores.

Klinischer Score	Median [IQR]	Klasse	Absolute Häufigkeit (n = 782)	Relative Häufigkeit (%)
HAS-BLED	3 [2 – 4]	0	20	2,6
		1	89	11,4
		2	189	24,2
		3	263	33,6
		4	151	19,3
		5	62	7,9
		6	8	1,0
		Niedrig (0)	20	2,6
		Moderat (1 – 2)	278	35,6
		Hoch (≥ 3)	484	61,8
CHA ₂ DS ₂ -VASc	4 [3 – 5]	0	18	2,3
		1	46	5,9
		2	112	14,3
		3	156	19,9
		4	197	25,2
		5	140	17,9
		6	68	8,7
		7	31	4,0
		8	14	1,8
		Niedrig (0 – 2)	176	22,5
Moderat (3 – 4)	353	45,1		
Hoch (≥ 5)	253	32,4		
Syntax 1 (n = 527)	11 [7 – 19]	Niedrig (1 – 7,5)	185	35,1
		Moderat (8 – 15,5)	171	29,8
		Hoch (≥ 16)	171	29,8

Klinischer Score	Median [IQR]	Klasse	Absolute Häufigkeit (n = 782)	Relative Häufigkeit (%)
PRECISE-DAPT	24,5 [15 – 38]	Niedrig (< 17)	222	28,4
		Moderat (17 – 24)	169	21,6
		Hoch (\geq 25)	391	50,0
CCS	3 [2 – 3]	1	52	6,6
		2	302	38,6
		3	297	38,0
		4	131	16,8

3.2 GRP78-Konzentration

Der durchschnittlich gemessene Wert für die Konzentration des GRP78-Proteins lag bei 2520 ng/ml (\pm 2605). Die mediane Konzentration betrug 1776 ng/ml [IQR: 1065 – 3061]. Die gesamte Spannweite reichte von 34 bis 27689 ng/ml. Im folgenden Histogramm (Abb. 9) ist die Verteilung aller GRP78-Werte verbildlicht.

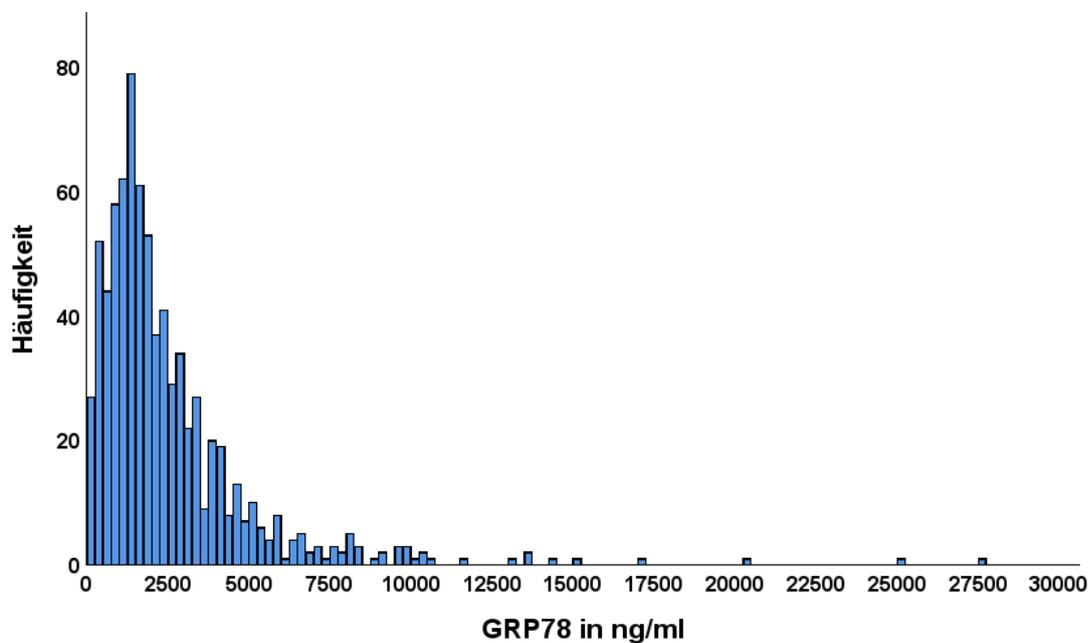


Abb. 9: Verteilung der GRP78-Konzentrationswerte aller Patienten.

3.2.1 GRP78 und Indikationen zur Koronarangiographie

Im Vergleich der GRP78-Mittelwerte der Patienten aller verschiedenen Indikationsgruppen wurde kein signifikanter Unterschied verzeichnet ($p = 0,302$).

Auch im dualen Vergleich zwischen den CCS-Patienten und den ACS-Patienten ergab sich kein signifikanter Unterschied: 2556 ng/ml (± 2551) vs. 2322 ng/ml (± 2461); $p = 0,237$.

Tabelle 9 zeigt den Vergleich der GRP78-Mittelwerte der einzelnen Indikationsgruppen im Vergleich zu den Mittelwerten aller Patienten außerhalb der jeweiligen Indikationsgruppe. Auch hier konnte kein signifikanter Unterschied zwischen den GRP78-Mittelwerten festgestellt werden.

Tab. 9: Mittelwertvergleiche der verschiedenen Indikationsgruppen (t-Test).

	GRP78-Mittelwert in der Indikationsgruppe (ng/ml)	GRP78-Mittelwert außerhalb der Indikationsgruppe (ng/ml)	Signifikanz (p-Wert)
ACS (n \pm SD)	2322 (2461)	2604 (2661)	0,167
- Instabile Angina Pectoris	2244 (1909)	2534 (2637)	0,498
- NSTEMI	2412 (2638)	2549 (2598)	0,551
- STEMI	1915 (1612)	2533 (2622)	0,333
- Kardiogener Schock	2538 (3465)	2520 (2599)	0,985
- CPR	1288 (1331)	2530 (2611)	0,245
CCS (n \pm SD)	2556 (2551)	2486 (2658)	0,709
Klappenevaluation (n \pm SD)	2776 (3208)	2476 (2487)	0,254
Fortführung der Koronarangiographie bei vorheriger Intervention (n \pm SD)	2441 (1779)	2526 (2658)	0,816

3.2.2 GRP78 und KHK

Patienten mit KHK wiesen einen signifikant höheren GRP78-Mittelwert auf als Patienten ohne KHK: 2642 ng/ml (\pm 2742) vs. 2198 ng/ml (\pm 2153) $p = 0,033$ (vgl. Abbildung 10).

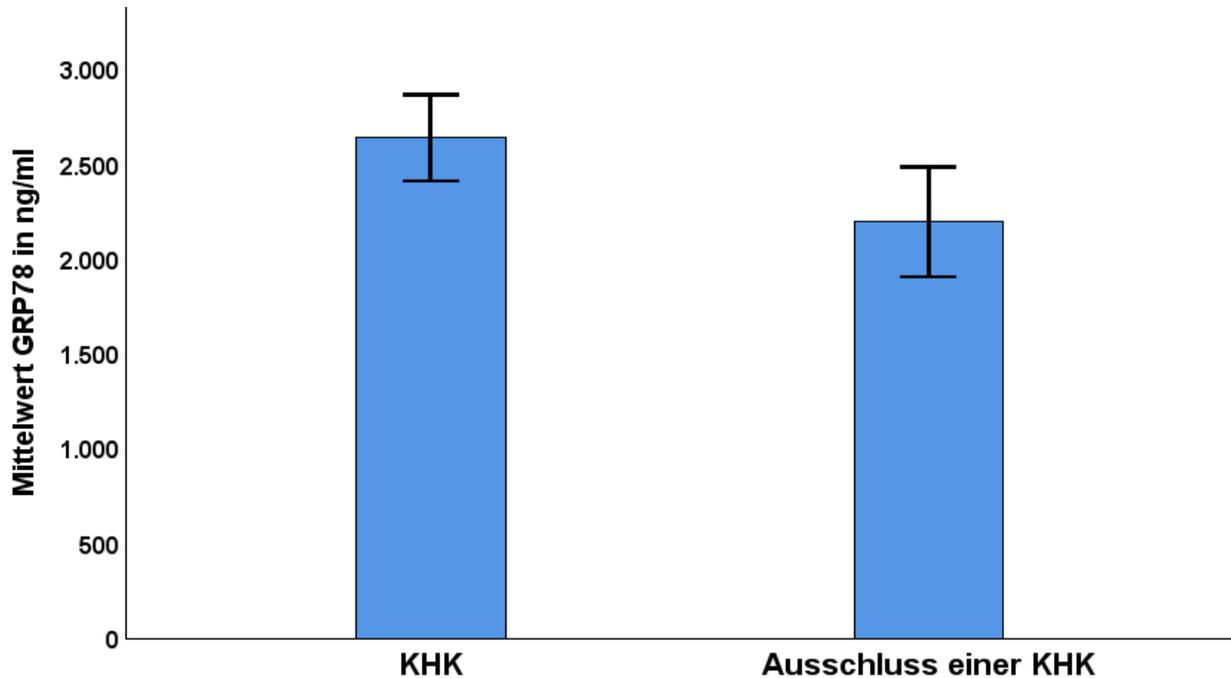


Abb. 10: GRP78-Konzentration in Abhängigkeit des Bestehens einer KHK mit 95 % Konfidenzintervallen.

Ein Unterschied des GRP78-Mittelwertes zwischen Patienten mit neu diagnostizierter und vorbekannter KHK war nicht signifikant: 2909 ng/ml (\pm 3452) vs. 2498 ng/ml (\pm 2303); $p = 0,093$. Darüber hinaus bestand kein signifikanter Unterschied der mittleren GRP78-Konzentrationen zwischen Patienten mit vorbekannter KHK, bei denen Stents eingesetzt wurden, im Vergleich zu den Patienten mit vorbekannter KHK, die keinen Stent erhielten: 2543 ng/ml (\pm 2468) vs. 2459 ng/ml (\pm 2150) $p = 0,721$.

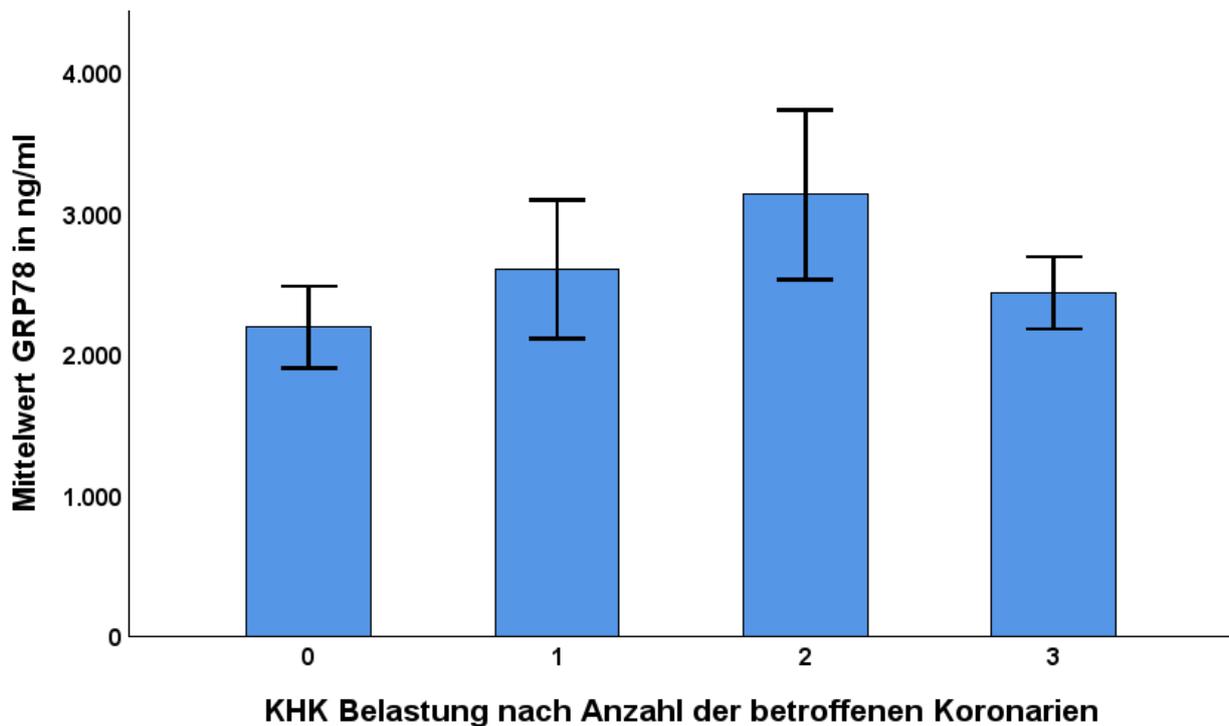


Abb. 11: GRP78-Konzentrationen bei Patienten mit Ausschluss bzw. bei verschiedener Ausprägung einer KHK.

Bei näherer Betrachtung konnte im gleichzeitigen Vergleich zwischen Patienten mit 1-, 2- und 3-Gefäß-KHK ein GRP78-Konzentrationsunterschied festgestellt werden, der jedoch knapp unterhalb des Signifikanzniveaus blieb ($p = 0,054$). Die absoluten Werte der Gruppen betragen hierbei 2609 ng/ml (± 2956) für die 1-Gefäß-KHK, 3139 ng/ml (± 3433) für die 2-Gefäß-KHK und 2441 ng/ml (± 2234) für die 3-Gefäß-KHK (vgl. Abbildung 11).

Patienten mit einer 2-Gefäß-KHK besaßen jedoch eine signifikant höhere GRP78-Konzentration als KHK-Patienten mit 1- oder 3-Gefäß-KHK: 3139 ng/ml (± 3433) vs. 2495 ng/ml (± 2490); $p = 0,02$)

Bei einem Vergleich der dichotomisierten Gruppen aus Patienten mit GRP78-Konzentrationen über bzw. unter dem Median zeigte sich, dass fast doppelt so viele Patienten mit 2-Gefäß-KHK eine GRP-Konzentration oberhalb des Medians hatten, wie unterhalb des Medians ($p = 0,001$; vgl. Tab. 10). Zwischen Patienten mit 1- bzw. 3-Gefäß-KHK gab es keinen Unterschied in den GRP78-Konzentrationen.

Tab. 10: Vergleich der Patientenzahl mit und ohne KHK in den dichotomisierten Gruppen (ober- oder unterhalb der medianen GRP78-Konzentration).

	GRP78-Konzentration < Median	GRP78-Konzentration > Median	Signifikanz (p-Wert)
n	391	391	
KHK (n, %)	264 (67,5)	303 (77,5)	0,002
1-Gefäß-KHK	72 (18,4)	69 (17,6)	0,780
2-Gefäß-KHK	48 (12,3)	81 (20,7)	0,001
3-Gefäß-KHK	144 (36,8)	153 (39,1)	0,507

3.2.3 GRP78 und Variablen

3.2.3.1 Präinterventionelle Variablen

Vergleiche zwischen den anhand der GRP78-Konzentration dichotomisierten Patientengruppen erfolgten bezüglich der erhobenen präinterventionellen Variablen und zeigten bei vier Variablen signifikante Unterschiede auf: Patienten mit GRP78-Werten oberhalb des Medians hatten einen durchschnittlichen BMI, der um 2,05 kg/m² höher war als bei Patienten mit GRP78-Konzentration unterhalb des Medians: 26,92 kg/m² vs. 28,97 kg/m²; $p < 0,001$ (vgl. Tab. 11). Ebenfalls lagen die GRP78-Konzentrationen bei Patienten mit Diabetes mellitus, chronischer Nierenerkrankung und Dialysepflichtigkeit signifikant häufiger oberhalb des GRP78-Medians ($p = 0,029$, bzw. $p = 0,020$, bzw. $p = 0,031$; vgl. Tab. 11).

Tab. 11: Zusammenhang präinterventioneller Variablen mit den anhand des Medians dichotomisierten GRP78-Konzentrationsgruppen (χ^2 - bzw. Students-t-Test).

	GRP78-Konzentration < Median	GRP78-Konzentration > Median	Signifikanz (p-Wert)
n	391	391	
Alter (Jahre; MW \pm SD)	70,97 (11,92)	70,76 (11,91)	0,801
Geschlecht (weiblich; n, %)	134 (34,3)	139 (35,5)	0,708

	GRP78-Konzentration < Median	GRP78-Konzentration > Median	Signifikanz (p-Wert)
Arterielle Hypertonie (n, %)	287 (73,4)	310 (79,2)	0,053
BMI (kg/m ² ; MW ± SD)	26,92 (5,96)	28,97 (7,15)	< 0,001
Diabetes mellitus (n, %)	90 (23,0)	117 (29,9)	0,029
Hyperlipoproteinämie (n, %)	189 (48,3)	188 (48,1)	0,943
Positive Familienanamnese für kardiovaskuläre Erkrankungen (n, %)	52 (13,3)	65 (16,6)	0,192
Aktiver Nikotinkonsum (n, %)	56 (14,3)	74 (18,9)	0,084
Ehemaliger Nikotinabusus (n, %)	119 (30,4)	104 (26,6)	0,235
COPD (n, %)	47 (12,0)	54 (13,8)	0,455
Vorbekannte KHK (n, %)	185 (47,3)	199 (50,9)	0,317
Myokardinfarkt in Vorgeschichte (n, %)	120 (30,7)	114 (29,2)	0,639
Bypass in Vorgeschichte (n, %)	94 (24,0)	40 (10,2)	0,311
pAVK (n, %)	75 (19,2)	85 (21,7)	0,375
Schlaganfall in Vorgeschichte (n, %)	55 (14,1)	48 (12,3)	0,459
Vorhofflimmern (n, %)	128 (32,7)	140 (35,8)	0,366
Blutung in Vorgeschichte (n, %)	47 (12,0)	45 (11,5)	0,824
Antikoagulation (n, %)	127 (32,5)	142 (36,3)	0,259
Tumor in Vorgeschichte (n, %)	74 (18,9)	87 (22,3)	0,250
Chronische Nierenerkrankung (n, %)	65 (16,6)	91 (23,3)	0,020
Dialysepflichtigkeit (n, %)	6 (1,5)	16 (4,1)	0,031

	GRP78-Konzentration < Median	GRP78-Konzentration > Median	Signifikanz (p-Wert)
Eingeschränkte Leberfunktion (n, %)	28 (7,2)	31 (7,9)	0,685
Kreatinkinase vor Koronarangiographie (U/l; MW \pm SD; n = 194)	351 (1974)	149 (201)	0,311

3.2.3.2 Peri- und postinterventionelle Variablen

Patienten, die während der Koronarangiographie einen Stent eingesetzt bekamen, hatten häufiger eine GRP78-Konzentration über dem Median; dieser Unterschied war jedoch nicht signifikant ($p = 0,119$). Auch die Lokalisation der Stents und die Anzahl an eingesetzten Stents zeigten keinen signifikanten Zusammenhang mit der GRP78-Konzentration (vgl. Tab. 12).

Tab. 12: Zusammenhang von Stent-Anlage, -Lokalisation und -Anzahl mit der anhand des Medians dichotomisierten GRP78-Konzentration.

	GRP78-Konzentration < Median	GRP78-Konzentration > Median	Signifikanz (p-Wert)
Stent-Anlage (n = 782; n, %)	132 (33,8)	155 (39,6)	0,119
Stent-Lokalisation (n = 287; (n, %)			
Hauptstamm	12 (9,1)	9 (5,8)	0,280
LAD	53 (40,2)	77 (49,7)	0,118
RCX	33 (25,0)	34 (21,9)	0,521
RCA	45 (34,1)	39 (25,2)	0,091
Bypass-Stent	2 (1,5)	5 (3,2)	0,353
Mehrgefäßintervention (ohne Hauptstamm)	11 (8,3)	7 (4,5)	0,167
Stent-Anzahl (n = 286; MW \pm SD)	1,76 (0,88)	1,75 (0,97)	0,947

Auch weitere intra- und postinterventionelle Variablen erwiesen keine signifikanten Unterschiede im Vergleich der GRP78-Konzentrationsgruppen. Lediglich hatten Patienten, die eine Zusatzdiagnostik mittels FFR erhalten hatten, häufiger eine GRP78-Konzentration oberhalb des Median. Dieser Unterschied blieb jedoch knapp unterhalb des Signifikanzniveaus ($p = 0,050$; vgl. Tab. 13).

Tab. 13: Zusammenhang intra- und postinterventioneller Variablen mit der anhand des Medians dichotomisierten GRP78-Konzentration (χ^2 - bzw. Students-t-Test).

	GRP78-Konzentration < Median	GRP78-Konzentration > Median	Signifikanz (p-Wert)
n	391	391	
Zugangsweg (n, %)			
Femoral	138 (35,3)	130 (33,2)	0,547
Radial	274 (70,0)	280 (71,6)	0,637
Zusatzdiagnostik (n, %)			
IVUS	17 (4,3)	14 (3,6)	0,582
OCT	4 (1,0)	3 (0,8)	0,704
FFR	39 (10,0)	57 (14,6)	0,050
Kontrastmittel (ml; MW \pm SD; n = 775)	87 (54)	89 (53)	0,481
Schwerwiegende intrainterventionelle Komplikationen (n, %)	6 (1,5)	2 (0,5)	0,155
Zeitraum bis Entlassung (d; MW \pm SD n = 772)	5,83 (10,01)	4,76 (5,64)	0,070
EF vor Entlassung (%; MW \pm SD)	55 (12)	55 (11)	0,818
Hb bei Entlassung (g/dl; MW \pm SD)	12,3 (2,2)	12,4 (2,1)	0,269
Leukozyten bei Entlassung (1000/ μ l; MW \pm SD)	8,6 (6,8)	7,9 (3,1)	0,072

	GRP78-Konzentration < Median	GRP78-Konzentration > Median	Signifikanz (p-Wert)
Kreatinin bei Entlassung (mg/dl; MW ± SD)	1,23 (1,24)	1,38 (1,25)	0,103
Kreatinkinase bei Entlassung PCI (U/l; MW ± SD; n = 31)	367 (309)	374 (572)	0,968

3.2.4 GRP78 und Scores

Der Zusammenhang von verschiedenen Scores mit der GRP78-Konzentration wird in der folgenden Tabelle (Tab. 14) aufgeführt. Keiner der Scores zeigte signifikante Unterschiede bezüglich des GRP78-Mittelwerts auf.

Tab. 14: Vergleich der Mittelwerte der GRP78-Konzentration mit verschiedenen klinischen Scores (ANOVA).

Klinischer Score	Klasse	GRP78-Mittelwert (±; ng/ml)	Signifikanz (p-Wert)
PRECISE-DAPT	Niedrig (< 17)	2531 (2791)	0,731
	Moderat (17 – 24)	2383 (2022)	
	Hoch (≥ 25)	2572 (2713)	
HAS-BLED	Niedrig (0)	1861 (1642)	0,135
	Moderat (1 – 2)	2333 (2427)	
	Hoch (≥ 3)	2655 (2721)	
CHA₂DS₂-VASC	Niedrig (0 – 2)	2206 (1973)	0,190
	Moderat (3 – 4)	2597 (3073)	
	Hoch (≥ 5)	2631 (2231)	

Klinischer Score	Klasse	GRP78-Mittelwert (±; ng/ml)	Signifikanz (p-Wert)
CCS	1	2441 (2330)	0,339
	2	2642 (3006)	
	3	2570 (2362)	
	4	2157 (2155)	
Syntax 1	Niedrig (1 – 7,5)	2867 (3485)	0,163
	Moderat (8 – 15,5)	2792 (2521)	
	Hoch (≥ 16)	2337 (2212)	

3.3 Follow-up

54 (6,9 %) der 782 Patienten konnten für das 1-Jahres-Follow-up nicht beurteilt werden. Diese wurden aus der Berechnung über die 1-Jahres-Mortalität entfernt, womit 728 Patienten (93,1 %) verblieben. In der Überlebenszeitanalyse wurden die „lost to Follow-up“ Patienten dem letzten Follow-up Kontakt entsprechend zensiert. Anschließend erfolgten die Auswertungen bezüglich ungeplanter Rehospitalisierung, Mortalität und Überlebenszeit (s.u.).

3.3.1 1-Jahres-Mortalität

Nach einem Jahr waren 66 Patienten verstorben, die 1-Jahres-Mortalität betrug demnach 9,1 % bei den Patienten, die den Beobachtungszeitraum vollendeten.

Im Vergleich zu den überlebenden Patienten bestand bei den Verstorbenen kein signifikanter Unterschied bezüglich der GRP78-Mittelwerte: 2519 ng/ml (± 2457) vs. 2822 ng/ml (± 4118); $p = 0,376$.

Ein Zusammenhang der Mortalität mit der GRP78-Konzentration konnte nicht festgestellt werden. Bei 37 (56 %) der Verstorbenen wurde einen GRP78-Wert gemessen, der unterhalb des Medians lag, bei 29 (46 %) der Verstorbenen lag der GRP78-Wert oberhalb

des Medians. Ein signifikanter Unterschied war zwischen den Gruppen nicht zu verzeichnen ($p = 0,280$).

Korrigierte man hingegen in einer insgesamt signifikanten ($p < 0,001$), multivariablen binären Regressionsanalyse für das Bestehen eines Diabetes mellitus und die GFR der Patienten, stieg die Signifikanz der GRP78-Klassen deutlich ($p = 0,067$).

Die Korrekturfaktoren wurden anschließend noch um folgende Faktoren erweitert: PPI in der Medikation, aktiver Alkoholabusus, Ausschluss einer KHK in der aktuellen Koronarangiographie und Bestehen einer COPD. So erhielt man einen signifikanten Einfluss der GRP78-Klassenzugehörigkeit (größer/kleiner Median; $p = 0,049$) innerhalb einer signifikanten binären multivariablen Regressionsanalyse ($\chi^2 = 39,443$ (7); $p < 0,001$). Allerdings betrug Nagelkerkes R^2 lediglich 0,116. Die Korrelationen zwischen den Prädiktoren waren gering ($r < 0,20$), was darauf hindeutet, dass Multikollinearität die Analyse nicht konfundierte (Dattalo, 2013). Die Anpassungsgüte wurde mit dem Hosmer-Lemeshow-Test überprüft, der eine hohe Anpassungsgüte zeigte ($p = 0,996$). Die einzelnen Faktoren können der Tabelle 15 entnommen werden.

Tab.15: Binäre Regressionsanalyse der 1-Jahres-Mortalität in Abhängigkeit der GRP78-Konzentrationsgruppe und anderer Faktoren.

Unabhängige Variablen	Hazard Ratio	95 % Konfidenzintervall	Signifikanz (p-Wert)
GRP78-Konzentration > Median	0,580	0,337 – 0,997	0,049
Diabetes Mellitus	2,394	1,400 – 4,094	0,001
Ausschluss einer KHK	0,823	0,430 – 1,577	0,558
GFR (ml/min)	0,975	0,964 – 0,985	< 0,001
Protonenpumpeninhibitoren in Medikation	0,856	0,491 – 1,494	0,585
Aktiver Alkoholabusus	0,538	0,068 – 4,267	0,557
COPD	1,267	0,617 – 2,605	0,519

Unter Verwendung eines Klassifikationstrennwertes von 0,2 zeigte sich eine Sensitivität von 25,8 % und eine Spezifität von 92,7 % bei 86,7 % korrekten Vorhersagen. Verwendete man einen Klassifikationstrennwert von 0,04 ergaben sich hingegen eine Sensitivität von 93,8 % und eine Spezifität von 22,4 % bei 28,8 % korrekten Vorhersagen.

Aus dem Modell ergab sich eine Odds Ratio für die 1-Jahres-Mortalität von 0,580 (95 % CI: 0,337 – 0,997) bei Zugehörigkeit zu der Gruppe mit GRP78-Werten über dem Median.

3.3.2 Überlebenszeit

34 (4,3 %) Patienten verstarben innerhalb der ersten 90 Tage, 54 (6,9 %) innerhalb der ersten 180 Tage und 66 (8,4 %) im ersten Jahr nach der Koronarangiographie. Das Versterben der Patienten ereignete sich im Median 90 Tage [IQR: 35,7 – 153,0] nach der Intervention. Die folgende Kaplan-Meier-Funktion (vgl. Abbildung 12) zeigt die Überlebenszeit der Patienten bis zum Follow-up 12 Monate nach der Koronarangiographie.

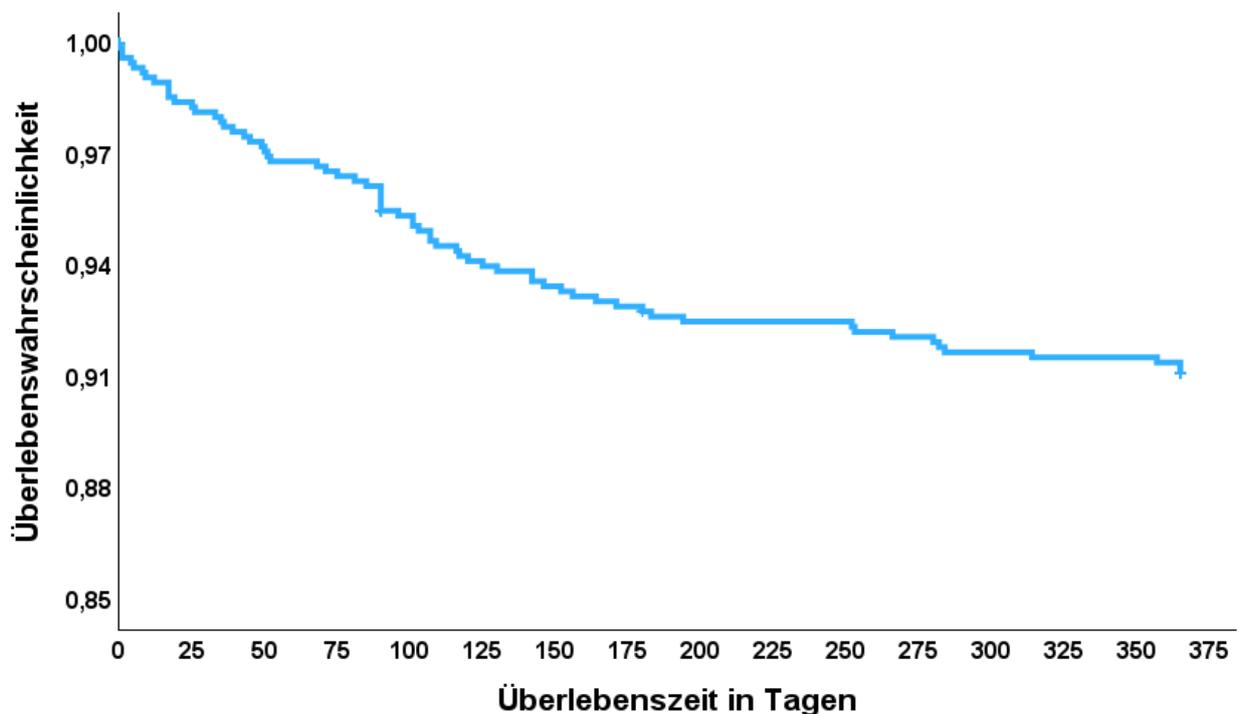


Abb. 12: Kaplan-Meier-Überlebenszeitanalyse aller Patienten.

Ein Zusammenhang der Überlebenszeit mit der GRP78-Konzentration (in pg/ml) war in einer Cox-Regression nicht erkennbar: HR = 1,034; 95 % CI: 0,958 – 1,116; p = 0,387.

Ein Log-Rank-Test wurde durchgeführt, um festzustellen, ob signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen der Patienten mit GRP78-Konzentrationen oberhalb bzw. unterhalb des Medians bestanden. Die Ergebnisse zeigen, dass sich die Überlebensverteilungen der Gruppen nicht signifikant voneinander unterschieden (p = 0,279; vgl. Abbildung 13).

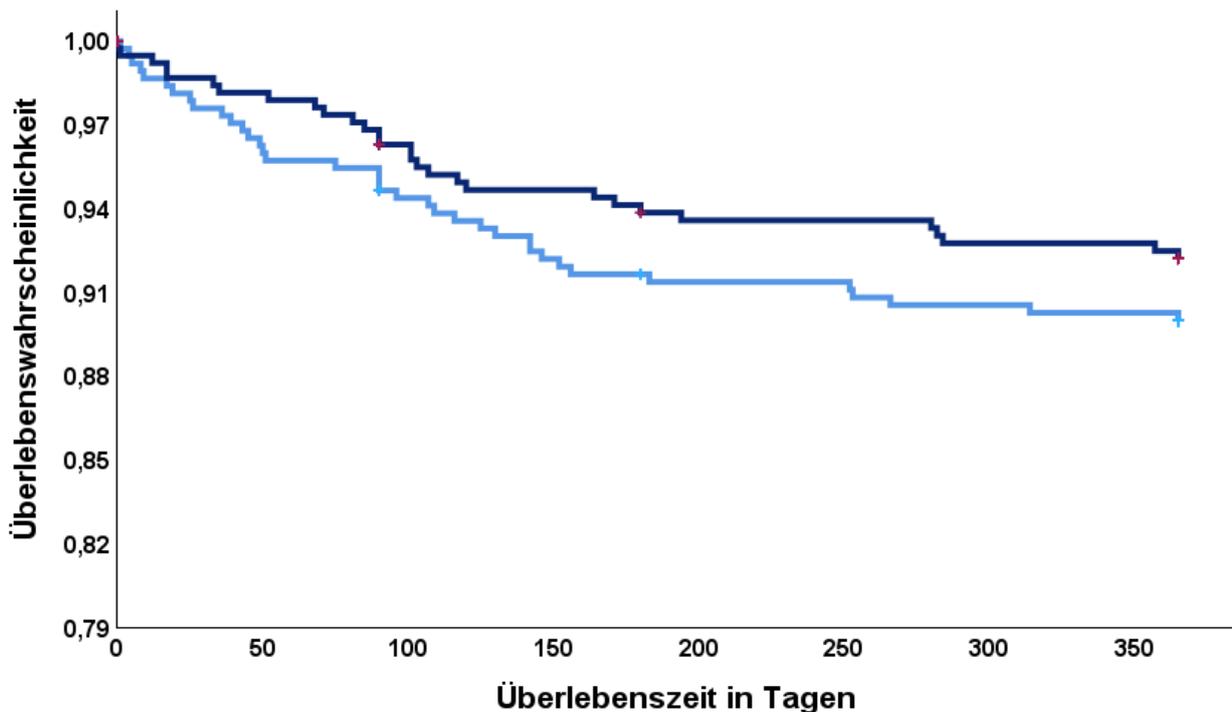


Abb. 13: Zusammenhang der Überlebenszeit mit einer GRP78-Konzentration oberhalb der GRP78-Mediankonzentration (dunkelblau) oder unterhalb der GRP78-Mediankonzentration (hellblau).

3.3.3 Ungeplante Rehospitalisierungen

Eine ungeplante Rehospitalisierung im ersten Jahr nach der Koronarangiographie erfolgte bei 192 (26,3%) der 728 Patienten, welche das Follow-up vollendeten. Davon waren 93 (48,4%) primär kardial bedingt. Ein Zusammenhang mit der anhand des Medians dichotomisierten GRP78-Konzentrationsgruppen konnte weder für die Gesamt-Rehospitalisierungen (2548 ng/ml (\pm 2101) vs. 2544 ng/ml (\pm 2814); p = 0,988), noch für

die kardialen Rehospitalisierungen (2379 ng/ml (\pm 1791) vs. 2569 ng/ml (\pm 2746); $p = 0,518$) gefunden werden.

Im Vergleich der dichotomisierten GRP78-Gruppen bei den 728 Patienten aus dem Follow-up zeigten sich ebenfalls insignifikante Unterschiede: $\chi^2 = 0,6$ (1); $p = 0,439$ bei Gesamt-Rehospitalisierungen und $\chi^2 = 0,084$ (1); $p = 0,771$ bei kardial begründeten Rehospitalisierungen.

4. Diskussion

4.1 Patientenkollektiv

Um die klinische Relevanz der gemessenen GRP78-Konzentrationen diskutieren zu können, soll zunächst gezeigt werden, dass das untersuchte Kollektiv repräsentativ für ein typisches Kollektiv ist, welches sich einer Koronarangiographie unterziehen muss.

Dafür wurden die unabhängigen Variablen mit einer anderen aktuellen und großen „all-comer“ Koronarangiographie-Studie aus dem Jahr 2022 verglichen, die 1191 Patienten einschloss. Insgesamt zeigte sich, dass die unabhängigen Variablen unseres Kollektivs in ihren Ausprägungen vergleichbar mit den Studienergebnissen von Roeschl et al. waren. Das mediane Alter von 72 Jahren (71,4 Jahren bei Roeschl et al.), der Überhang an männlichen Patienten (65 % bzw. 71,5 %) und der durchschnittlich erhöhte BMI (27,9 kg/m² bzw. 28,4 kg/m²) sind typisch für eine Kohorte mit hohem kardiovaskulärem Risikoprofil, die möglicherweise an einer KHK leidet und entsprechen eine Indikation zur invasiven Koronardiagnostik hat. Auch die häufigsten Vorerkrankungen waren in beiden Kollektiven vergleichbar: 76,3 % bzw. 87,1 % litten an arterieller Hypertonie, 26,5 % bzw. 27,9 % an Diabetes mellitus und 16,6 % bzw. 25,2 % waren aktive Raucher (Roeschl et al., 2022).

Bezüglich der zur Koronarangiographie führenden Indikationen waren die vorliegende Analyse und die Studie von Roeschl et al. von der Tendenz her vergleichbar. In dieser Studie erhielten bei Zusammenfassung aller nicht-akuten Indikationen 70,3 % eine Koronarangiographie, während bei Roeschl et al. 82,2 % der Patienten bei einem CCS koronarangiographiert wurden. Die akut zur Koronarangiographie führenden Indikationen waren wie folgt verteilt (STEMI: 2,2 % bzw. 6,9 %; NSTEMI: 20,8 % bzw. 10,4 %; Kardiogener Schock: 0,9 % bzw. 0,3 %; CPR 0,8 % bzw. 0,1 %). Allenfalls auffällig ist, dass in unserer Kohorte eine etwas höhere Rate an Patienten mit NSTEMI und eine etwas geringere Anzahl an STEMI-Patienten enthalten waren (Roeschl et al., 2022).

Das kardiovaskuläre Risikoprofil der Patienten unserer Studie war sowohl anhand des CHA₂DS₂-VASc Scores (Mittelwert: (3,79 ± 1,67), als auch der Rate an Patienten mit 3-Gefäß-KHK (33 %) tendenziell mit den Ergebnissen von Teodorovich et al. zu vergleichen,

die 2023 ebenfalls eine prospektive „all-comer“ Studie durchführten. Hierbei ergaben sich durchschnittliche CHA₂DS₂-VASc-Werte von 3,35 (\pm 1,71) und eine Rate an 3-Gefäß-KHK von 38 % (Teodorovich et al., 2023).

Die Komplexität der diagnostizierten Läsionen gemessen anhand des Syntax Scores I war mit einer Spanne von 1 – 54 und einem Durchschnitt von 13,95 (\pm 10,67) bzw. einem Median von 11 [IQR: 7-19] im Vergleich zu Li et al. leicht erniedrigt (Li et al., 2021). In besagter Studie fanden sich Werte von 1 bis 47,5 mit einem Mittelwert von 14,90 (\pm 8,83) und einem Median von 13 [IQR: 7-21] unter allen KHK Patienten eines tertiären Zentrums. Probleme in der Vergleichbarkeit verschiedener Patienten ergaben sich bei Patienten nach erfolgter Revaskularisation. Bei ihnen ergab sich in der erneuten Beurteilung mittels Syntax ein Wert von 0, da alle Stenosen bereits behandelt waren. Somit erhielten sie den gleichen Score wie Patienten ohne KHK. Dies könnte die Aussagekraft der Gruppenwerte beeinflusst haben.

Die Rate an schwerwiegenden intraprozeduralen Komplikationen war insgesamt mit einem Prozent niedrig und vergleichbar mit der laut Tavakol et al. anzunehmenden Rate; dabei traten die Komplikationen, den Ergebnissen von Al-Hijji et al. entsprechend, nur bei Patienten auf, die eine PCI erhielten. (Tavakol et al., 2012; Al-Hijji et al., 2019). Insgesamt wurden in dieser Studie bei allen 782 koronarangiographierten Patienten durchschnittlich 0,64 Stents (\pm 1,01) eingesetzt; unter den Patienten mit mindestens einem Stent entspricht dies einer durchschnittlichen Stent-Anzahl von 1,75 (\pm 0,93). Diese Ergebnisse waren vergleichbar mit den durchschnittlichen Werten aller Zentren in Deutschland im Jahr 2017 (1,01 Stents bei allen koronarangiographierten Patienten bzw. 1,82 Stents bei mindestens einem Stent) (Oettinger et al., 2023). Die etwas geringere Rate an Stents in unserem Gesamtkollektiv lässt sich am Ehesten durch eine höhere Rate an Ausschlüssen erklären (s.u.).

Als Zentrum für strukturelle Herzerkrankungen mit hohem Anteil an Herzklappeneingriffen wurde zudem eine hohe Zahl an Koronarangiographien am UKB primär im Rahmen der Evaluation für einen interventionellen Eingriff oder eine Herzoperation und nicht bei unmittelbarem Verdacht auf eine KHK durchgeführt. Entsprechend war der Anteil an Ausschlüssen für die Diagnose einer KHK bei Herzklappenevaluation mit 34,8 % höher

als bei anderen Indikationen zur Koronarangiographie (26,2 %). Dieser Umstand trägt dazu bei, die hohe Quote an Ausschlüssen im Gesamtkollektiv dieser Studie (27,4 %) zu erklären. Die Quote an KHK-Ausschlüssen in der Koronarangiographie bei Patienten, bei denen vorher keine KHK bekannt war, lag mit 53 % ähnlich hoch, wie bei Chmiel et al. (51 %), die diese Quote im Zeitraum von 2016 bis 2018 für alle durchgeführten Koronarangiographien in einem tertiären Zentrum überprüften (Chmiel et al., 2018). Ob vor jeder Koronarangiographie die nötigen Voruntersuchungen durchgeführt wurden, um eine zufriedenstellende Pretest-Wahrscheinlichkeit zu etablieren, wurde in dieser Arbeit nicht untersucht.

Zusammenfassend kann festgehalten werden, dass das untersuchte Patientenkollektiv durch seine Größe und seine Ausprägung der Ausgangscharakteristika eine repräsentative Stichprobe aller kardiologischen Patienten mit Bedarf einer Katheteruntersuchung in einem maximalversorgenden Zentrum darstellt.

4.2 GRP78-Konzentration

Die durchschnittliche Serumkonzentration an GRP78 der Patienten lag bei 2520 (\pm 2605) ng/ml. Damit lag sie über den Werten in der Studie von Ma et al., welche die Serumkonzentrationen von GRP78 bei Patienten mit nicht-kleinzelligem Lungenkrebs untersuchten. Die durchschnittliche Konzentration lag hier bei 326,5 (\pm 50) ng/ml im Früh- und bei 1227 (\pm 224) ng/ml im Spätstadium von Patienten mit nicht-kleinzelligen Lungenkrebs (Ma et al., 2015). In der Studie von Sabirli et al. fanden sich ebenfalls niedrigere Serumkonzentrationen. Ihre Studie zeigte eine mediane Konzentration von 1429 pg/mL [IQR: 1167 – 1710] bei Covid-19-positiven Patienten (Sabirli et al., 2021).

Clavier et al. hingegen maßen in ihrer Studie zum zeitlichen Verlauf der GRP78-Konzentration nach Herzbybpassoperationen Werte, die mit den vorliegenden Ergebnissen vergleichbar sind. Die präoperative mediane Konzentration lag bei 2348 ng/ml (IQR: 1655 – 3730). Darüber hinaus entdeckten sie eine signifikante Verminderung der GRP78-Konzentration zwei Stunden nach der Operation, welche aber 24 Stunden nach der Operation reversibel war. Dies könnte Hinweise bezüglich der Dynamik der GRP78-Konzentration geben, auf die später eingegangen wird (Clavier et al., 2020).

In einer weiteren Studie konnten Aggarwal et al. 2018 in ihrem Vergleich zwischen COPD-Patienten und Patienten ohne COPD höhere durchschnittliche GRP78-Werte zeigen als unsere Studie. Die GRP78-Konzentrationen für die Kontrollgruppe lag über 1000 ng/ml, während Patienten im Stadium GOLD-IV eine Konzentration von über 5000 ng/ml aufwiesen (Aggarwal et al., 2018).

In unserem Kollektiv zeigte die Verteilung der GRP78-Konzentrationen eine Rechtsschiefe mit Ausreißern hin zu höheren Konzentrationen. Dies führte zu einer sehr großen Standardabweichung mit entsprechenden statistischen Schwachpunkten. Beachtenswert ist außerdem, dass die zehn Patienten mit den höchsten GRP78-Werten insgesamt einen ebenso hohen Einfluss auf errechnete Mittelwerte hatten, wie die 243 Patienten mit den niedrigsten Werten. Daraus ergab sich eine herausragende statistische Bedeutung für diese zehn Patienten. Entsprechend war es wichtig, dass sie in ihren Ausgangscharakteristiken möglichst mit den anderen Patienten vergleichbar waren. Insgesamt war dies abgesehen von einem erhöhten BMI ($36,4 \text{ kg/m}^2$ vs. $27,8 \text{ kg/m}^2$) der Fall, welcher jedoch wiederum durch eine einzige Person stark verzerrt wurde, ohne die der Unterschied nicht signifikant wäre.

Nichtsdestotrotz wurde für einige Berechnungen eine Unterteilung der Patienten in zwei gleich große Gruppen in Abhängigkeit der medianen GRP78-Konzentration vorgenommen, um mögliche Verzerrungen zu minimieren und dichotomisierte Berechnungen vornehmen zu können.

Insgesamt lässt sich feststellen, dass die gemessenen GRP78-Konzentrationen in der Größenordnung ähnlich mit anderen Studien waren, die vergleichbare Patientenkollektive untersuchten. Verglichen mit einer angenommenen Konzentration von ca. 100 ng/ml in gesunden Patienten, wie sie Al Zaidi et al. vorschlugen, waren die vorliegenden Werte im Durchschnitt auch unter Patienten mit Ausschluss einer KHK erhöht. Der Vergleich mit den durchschnittlichen GRP78-Konzentrationen der Kontrollgruppe aus scheinbar gesunden Probanden in der Studie von Girona et al. zeigte jedoch mit einem Durchschnittswert von über 2500 ng/ml eine ähnliche Größenordnung wie unsere Studie (Al Zaidi et al., 2022; Girona et al., 2019).

4.3 GRP78 und KHK

Die durchschnittliche GRP78-Konzentration der KHK-Gruppe war signifikant höher als die durchschnittliche Konzentration der Patienten ohne KHK ($p = 0,033$).

Die Konzentration des GRP78 ist mit dem Bestehen einer KHK assoziiert. In Anbetracht der primären Funktionen des GRP78 scheint dies nachvollziehbar. Da die KHK, wie oben beschrieben, zu erheblichen Teilen durch eine Störung der ER-Homöostase bedingt ist, wird das GRP78 hier aktiv vermehrt exprimiert. Dies soll der korrekten Proteinfaltung assistieren, Fehlproduktionen vermeiden und die ER-Homöostase wiederherstellen. Das genaue Verhältnis zwischen den GRP78-Konzentrationen im ER, Zytosol und dem Serum ist nicht ausreichend erforscht, und eine lineare Beziehung sollte nicht leichtfertig angenommen werden. Dennoch darf aus vorherigen Studien und unseren Ergebnissen gefolgert werden, dass eine erhöhte GRP78-Serumkonzentration ein guter Marker für erhöhten ER-Stress darstellt (Girona et al., 2019).

Girona et al. konnten überdies zeigen, dass eine erhöhte GRP78-Konzentration im Serum mit dem Bestehen von Gefäßplaques in der Intima der Karotiden assoziiert ist (Girona et al., 2019). Die Plaqueeentwicklung in den Karotiden im Sinne einer cAVK stellt eine typische Enderkrankung der Arteriosklerose dar und ist entsprechend auch stark mit der KHK assoziiert (Bytyçi et al., 2021; Bir und Kelley, 2022). Die Ergebnisse von Girona et al. unterstützen so die Plausibilität unserer Ergebnisse.

Aufgrund der ähnlichen Pathogenese und der Rolle als weitere Enderkrankung atherosklerotischer Prozesse, wäre eine mit der KHK und cAVK gleichgerichtete Beziehung der pAVK zur GRP78-Konzentration erwartbar. Dies konnte sich allerdings anhand unserer Daten nicht bestätigen; es bestand kein signifikanter Unterschied der GRP78-Konzentrationen zwischen Patienten mit und ohne pAVK. Es zeigte sich zwar eine Tendenz vermehrter pAVK-Fälle in der Patientengruppe mit erhöhten GRP78-Werten, doch blieb diese insignifikant ($p = 0,375$). Ein Erklärungsansatz hierfür böten die kürzlich gewonnenen Erkenntnisse von Levin et al., die eine stärker abweichende Pathogenese zwischen pAVK und KHK beschrieben, als mitunter vermutet (Levin et al., 2021). Dementsprechend wäre es möglich, dass auch der ER-Stress weniger relevant für die Entwicklung einer pAVK ist, als bei der KHK. Ein weiterer Erklärungsansatz könnte sein,

dass die Menge der beobachteten Patienten mit pAVK in unserem Kollektiv zu klein war, um signifikante Ergebnisse liefern zu können. Auch Kumar et al. nach ist die Rate an pAVK-Patienten in unserem Kollektiv sehr gering (Kumar et al., 2021); es ist also zu vermuten, dass Patienten, die an einer pAVK leiden fälschlicherweise nicht erkannt wurden. Aussagen zur pAVK bezüglich des Einflusses des GRP78 sollten daher nur unter Vorbehalt gedeutet werden.

Das Protein GRP78 könnte insgesamt also dennoch eine sinnvolle Ergänzung in der multimodalen Diagnostik der Atherosklerose im Allgemeinen und der KHK im Besonderen darstellen. Ob sich die daraus ableitbaren klinische Ansätze bewähren können, ist allerdings noch nicht abzuschätzen und erfordert weitergehende Studien.

Bei näherer Betrachtung der Patienten mit KHK und weiterer Unterteilung zwischen Patienten mit 1-, 2- oder 3-Gefäß-KHK, waren erhebliche GRP78-Konzentrationsunterschiede zu finden. Die ANOVA zwischen allen Gruppen zeigte sich zwar knapp nicht signifikant, dafür aber der t-Test zwischen Patienten mit 2-Gefäß-KHK und Patienten mit 1- oder 3-Gefäß-KHK.

Es ist zu bedenken, dass das Vorhandensein von elevierten GRP78-Werten grundsätzlich für eine zelluläre Stresssituation spricht, in der die Homöostase gestört ist. Aus dieser Situation ergibt sich ein erhöhter Schutzbedarf, weshalb die Konzentration von GRP78 reaktiv und physiologisch noch weiter ansteigt. Eine lineare Beziehung aus der GRP78-Konzentration als Marker für den ER-Stress und der Schwere der KHK wäre demnach zu erwarten. Tatsächlich ist auch eine steigende Tendenz der durchschnittlichen GRP78-Konzentrationen vom Ausschluss über die 1-Gefäß zur 2-Gefäß-KHK zu verzeichnen.

Allerdings kann im Umkehrschluss eine reguläre oder nur leicht erhöhte Konzentration nicht zwangsläufig als funktionierende Homöostase mit geringem GRP78-Bedarf interpretiert werden. Der fehlende Konzentrationsanstieg des GRP78 kann im Gegenteil eine gefährliche Situation für die Zelle darstellen, weil dem Chaperone-Bedarf nicht adäquat begegnet wird. Eine solche Situation besteht am ehesten in der Gruppe von Patienten mit 3-Gefäß-KHK, bei denen die durchschnittliche GRP78-Konzentration in dieser Studie nur knapp höher war als die der Ausschluss-Patienten.

Für die Entwicklung dieses fehlenden Konzentrationsanstiegs bei Patienten mit 3-Gefäß-KHK sind zwei Hypothesen zu diskutieren:

Einerseits wäre es möglich, dass die Patienten zu einem früheren Zeitpunkt ihrer Krankheitsgeschichte, als sie noch an einer 1- oder 2-Gefäß-KHK litten, durchschnittlich höhere GRP78-Konzentrationen aufwiesen, diese aber mit zunehmendem Progress der Erkrankung sanken. Dies wäre dadurch zu erklären, dass die Transkription und Translation *aller* Proteine, auch die der UPR, durch den massiven ER-Stress bei 3-Gefäß-KHK erheblich gestört sind. Die eigentlich gesteigerte GRP78-Produktion ist hierbei auch reduziert und erreicht nicht das wünschenswerte Niveau. Für diese Theorie sprächen auch die Ergebnisse von Gazit et al. und Lee. Sie konnten zeigen, dass in manchen Brustkrebszellen eine Entkoppelung der Transkriptionssteigerung von der eigentlich zu resultierenden Steigerung der Proteinkonzentration des GRP78 erfolgte. Eine grundsätzlich erwartete Zunahme der Proteinkonzentration fand also in diesen unphysiologischen und unter Stress stehenden Zellen nicht statt (Gazit et al., 1999; Lee, 2005).

Alternativ denkbar wäre jedoch auch, dass Patienten, die eine 3-Gefäß-KHK entwickeln, von vorneherein eine geringere GRP78-Konzentration aufweisen. Durch den hierdurch fehlenden Schutz könnten sie gegenüber Risikofaktoren und Stressoren für die Entwicklung einer KHK anfälliger sein. Die im Vergleich zu Patienten mit KHK-Ausschlüssen nur leicht erhöhten GRP78-Konzentrationen wären dann nicht das Resultat des Krankheitsgrades, sondern im Gegenteil für diesen mitverantwortlich.

Die kausale Beziehung der GRP78-Konzentration mit dem Progress der KHK kann an dieser Stelle nicht aufgelöst werden und es bedarf weiterführender Forschung.

Durchaus bemerkenswert ist, dass die präinterventionellen Variablen „vorbekannte KHK“ und „vorbestehender Bypass“ bezüglich der GRP78-Konzentration keine signifikanten Unterschiede zeigten, obwohl sie jeweils definitionsgemäß nur Patienten mit KHK einschlossen. Der Konzentrationsunterschied zwischen allen Patienten mit KHK und Patienten ohne KHK war hingegen in der Gesamtpopulation signifikant. Ein solcher Signifikanzunterschied lässt sich einerseits schlicht aus der geringeren Populationsgröße, die das Erreichen einer Signifikanz erschwert, erklären. Andererseits könnten jedoch auch

entweder natürliche Verbesserungen im zeitlichen Verlauf nach Erstdiagnose oder zurückliegende erfolgreiche Revaskularisierungsmaßnahmen der Grund sein. Beide könnten den ER-Stress reduzieren, wodurch sich die GRP78-Konzentration wieder der Ausschlusspopulation angleichen könnte.

Tendenziell zeigte sich zwar tatsächlich, dass die GRP78-Konzentration bei Erstdiagnose einer KHK durchschnittlich höher war, als wenn die KHK bereits bekannt war, dieser Unterschied war allerdings statistisch nicht signifikant ($p = 0,093$). Es scheint auch, wie oben näher beschrieben, nicht plausibel, dass nur wegen eines längeren Bestehens der KHK der ER-Stress und damit die GRP78-Konzentration sinken sollte. Der Unterschied dürfte sich eher aus dem deutlich höheren Anteil an Patienten mit 3-Gefäß-KHK in der Gruppe mit bekannter KHK im Vergleich zu neudiagnostizierter KHK erklären. Diese Gruppe zeigt, wie oben diskutiert, eher niedrigere GRP78-Werte auf als durchschnittliche KHK-Patienten.

Gleiches gilt für die Revaskularisierungsmaßnahmen: Patienten, welche bereits in der Vergangenheit einen Stent erhalten hatten, besaßen tatsächlich einen niedrigeren GRP78-Wert als jene, die trotz einer diagnostizierten KHK keinen Stent erhalten hatten. Dies könnte für die positiven Effekte der Revaskularisierung sprechen. Jedoch war dieses Ergebnis nicht signifikant ($p = 0,721$) und ist auch nur eingeschränkt zu verwenden, ohne die Ausgangswerte vor der Revaskularisierung zu kennen. Letztlich bleibt es unklar, ob die geringere Populationsgröße, die vorgeschlagenen Faktoren Zeit und Revaskularisierung oder andere Einflussfaktoren zu der beschriebenen Irrelevanz der Variablen „vorbekannte KHK“ und „vorbestehender Bypass“ führen.

4.4 GRP78 und Indikationen

In der statistischen Analyse zeigte sich kein Unterschied der mittleren GRP78-Konzentration zwischen den verschiedenen zur Koronarangiographie führenden Indikationen ($p = 0,302$). Insbesondere zwischen den Patienten mit ACS und denen mit CCS zeigte sich kein signifikanter Unterschied ($p = 0,237$). Gleichwohl insignifikant, ergab sich aber die leichte Tendenz, dass Patienten mit ACS eine niedrigere GRP78-Konzentration aufwiesen als Patienten mit CCS.

Grundsätzlich wäre dagegen auch vorstellbar gewesen, dass durch die beim ACS akut verschlechterte Versorgung im poststenotischen Gewebe und dem damit einhergehendem ER-Stress eine schnelle GRP78-Vermehrung induziert wird.

Insgesamt stellt sich die Frage, ob die GRP78-Konzentrationen der ACS-Patienten tatsächlich zu jedem Zeitpunkt vergleichbar mit denen der CCS-Patienten sind, oder ob sich Konzentrationsunterschiede erst nach einem längeren Zeitraum nach dem Ereignis einstellen. Patienten mit STEMI, CPR und Schock wurden alle leitliniengerecht in weniger als 2 Stunden nach Symptombeginn koronarangiographiert, die Blutproben wurden entsprechend zu diesem Zeitpunkt entnommen. Die NSTEMI-Patienten wurden spätestens nach 72 Stunden, meist aber deutlich früher behandelt. Etwaige dem Akutereignis nachfolgende Änderungen in der GRP78-Konzentration könnten möglicherweise also methodenbedingt verpasst worden sein.

Im Widerspruch dazu stehen allerdings die Ergebnisse von Clavier et al., die zeigten, dass sich die GRP78-Konzentration bereits über den Verlauf einer kardialen Bypassoperation bzw. über weniger als zwei Stunden nach deren Ende erheblich ändern können (Clavier et al., 2020). Dementsprechend müssten sich gravierende Änderungen der GRP78-Menge nach initialem Auftreten des ACS bereits in unseren Messungen zeigen. Wahrscheinlicher scheint also, dass die gemessenen Werte den wahren Basalwerten des Kollektivs entsprechen.

Schaut man sich die Ergebnisse von Clavier et al. allerdings genauer an, so ergibt sich noch eine andere Theorie. Ihre Probanden zeigten kurz nach der Bypass-Operation im Durchschnitt eine Reduktion der GRP78-Konzentration von über 40 %. Diese Messungen überraschen, wenn man davon ausgeht, dass unmittelbar postoperativ durch Trauma und Blutverlust insgesamt eher ein erhöhter ER-Stress herrscht. Ausgehend von diesen Ergebnissen könnte sich die tendenzielle, wenn auch insignifikante Reduktion der Konzentration unserer ACS-Patienten doch als Reaktion auf das akute Ereignis deuten lassen. Dabei wäre die GRP78-Konzentration dieser im Durchschnitt stark unter ER-Stress leidenden Patienten nach dem ACS auf ein den CCS-Patienten ähnliches Niveau gefallen. So würde ein eigentlich erhöhter Basalwert verschleiert, und Rückschlüsse auf diesen wären methodenbedingt nicht möglich (Clavier et al., 2020).

Einen postoperativ erhöhten ER-Stress vermuten auch Clavier et al. Sie erklären sich die beobachtete GRP78-Reduktion im Serum durch einen entsprechend erhöhten intrazellulären Bedarf des GRP78 mit bedarfsgerechter Verschiebung aus dem Serum. Die tendenziell besonders niedrige Konzentration bei den Patienten mit STEMI ließe sich hiernach durch den besonders hohen intrazellulären Bedarf erklären. Ein solcher adaptionsfähiger Mechanismus ist derzeit allerdings noch nicht ausreichend beschrieben (Clavier et al., 2020).

Eine direkte Analogie zwischen einem ACS und einer kardialen Operation besteht ohnehin nicht und weitere Untersuchungen an ACS-Patienten, die den Verlauf der GRP78-Konzentration über die Zeit berücksichtigen, sind nötig. Bis dahin erscheint es deswegen am wahrscheinlichsten, dass die gemessenen Konzentrationen tatsächlich repräsentativ für die Basalwerte von Patienten mit ACS sind und es insgesamt keinen signifikanten Unterschied der GRP78-Konzentrationen bezüglich der Indikation zur Koronarangiographie gibt. Die initiale Fragestellung ist dementsprechend zu verneinen.

4.5 GRP78 und Variablen

4.5.1.1 Präinterventionelle Variablen

Neben den bereits besprochenen Parametern und Variablen, welche die Hauptfragen dieser Arbeit darstellen, wurden weitere Variablen erhoben, deren gemessener Einfluss auf die GRP78-Konzentration an dieser Stelle diskutiert werden soll.

Das Alter der Patienten hatte keinen Einfluss auf die durchschnittliche GRP78-Konzentration der Patienten. Da die korrekte Proteinfaltung und Reaktion auf ER-Stress auch im höheren Alter integraler Bestandteil der Homöostase ist, scheint das Ergebnis plausibel zu sein. Allerdings widerspricht diese Beobachtung Ibrahim et al., nach denen der ER-Stress mit zunehmenden Alter normalerweise zu, und die Chaperone-Expression abnimmt (Ibrahim et al., 2019). Auch im Tierversuch von Paffenbach und Lee war eine verminderte GRP78-Expression in alten gegenüber jungen Mäusen zu sehen (Paffenbach und Lee, 2011). Zwischen männlichem und weiblichem Geschlecht ergaben sich ebenfalls keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der durchschnittlichen GRP78-Konzentration. Dieses Ergebnis ist gleich zu der Studie von Ma et al, bei der kein

Geschlechterunterschied und überdies auch keine Altersabhängigkeit bestand (Ma et al., 2015).

Das Bestehen eines Diabetes mellitus war mit einer signifikant höheren Serumkonzentration an GRP78 assoziiert ($p = 0,029$). Dies lässt sich durch die Rolle von oxidativem Stress auf die Entstehung und den Progress von Diabetes erklären. Es ist seit längerem bekannt, dass erhöhte Level an Sauerstoffradikalen die Entstehung eines Diabetes mellitus durch Veränderungen in enzymatischen Systemen wie der Lipidperoxidation, durch beeinträchtigten Glutathion-Stoffwechsel und durch reduzierte Vitamin C-Spiegel begünstigen können (Asmat et al., 2016). Da auch GRP78 bei oxidativem Stress vermehrt gebildet wird, erscheint der Zusammenhang plausibel. Gleiches gilt auch für einen erhöhten BMI. Wonisch et al. zeigten, dass ein erhöhter BMI mit einem gesteigerten oxidativen Stress einhergeht und daher ein erhöhter GRP78-Wert zu erwarten ist (Wonisch et al., 2012). Dies konnte in der vorliegenden Studie bestätigt werden; der BMI war signifikant mit der GRP78-Konzentration assoziiert ($p < 0,001$).

Darüber hinaus sind allerdings auch ein Bestehen von Hyperlipoproteinämie und das aktive Rauchen mit oxidativem Stress assoziiert (Babakr et al., 2023). Bei diesen zwei Variablen ergaben sich in unserer Studie jedoch keine Hinweise auf eine signifikant erhöhte GRP78-Konzentration ($p = 0,943$ bzw. $p = 0,084$), wenngleich der Raucherstatus eine entsprechende Tendenz aufwies. Erhöhter oxidativer Stress kann demnach, wie zu erwarten, nicht als monokausale Erklärung dienen, weshalb einige Variablen mit GRP78 korrelieren und andere nicht.

Die Pathogenese der chronischen Nierenerkrankung (CKD) ist kompliziert und multifaktoriell bedingt. Es konnte allerdings gezeigt werden, dass sie u.a. auch durch ER-Stress und begleitend erhöhten GRP78-Konzentrationen begünstigt wird (Wu et al., 2023). Entsprechend konnten Ma et al. zeigen, dass die GRP78-Konzentration bei Patienten mit CKD erhöht ist und das Protein daher potenziell als ergänzender Marker zur Diagnostik genutzt werden könnte. (Ma et al., 2021). Dazu passen die in dieser Arbeit gefundenen Ergebnisse: Patienten mit CKD wiesen signifikant höhere Konzentrationen an GRP78 auf ($p = 0,020$).

Gleichzeitig muss beachtet werden, dass, obwohl große Proteine (größer 60 kDa) in der Regel nicht durch die Niere filtrierte werden und GRP78 somit keiner direkten Filtration unterstehen sollte, eine CKD die Konzentrationen zirkulierender Proteine aller Größen massiv beeinflussen kann (Yang et al., 2020a; Schenk et al., 2008). Daraus ergibt sich ein unklarer Zusammenhang zwischen dem GRP78 und der CKD, bei dem nicht offensichtlich ist, ob eher die erhöhten GRP78 Werte als Surrogat für Homöostasestörungen für die CKD mitverantwortlich sind, oder aber eine bestehende CKD die GRP78 Konzentration im Serum beeinflusst. Die kausale Beziehung konnte in dieser Studie nicht herausgearbeitet werden.

4.5.1.2 Intra- und postinterventionelle Variablen

Patienten, die während der Koronarangiographie eine FFR erhielten, zeigten insgesamt erhöhte GRP78-Konzentrationen, allerdings verblieb der Unterschied knapp unterhalb des Signifikanzniveaus ($p = 0,050$). Es scheint auch nicht sinnvoll, die FFR als eigenständige Diskriminante zu sehen, da es sich um keine Patienteneigenschaft handelt, sondern von der Entscheidung des interventionellen Kardiologen abhängt, ob eine FFR durchgeführt wird. Eher sollte dieses Ergebnis als Unterstützung der Aussage, dass KHK-Patienten höhere GRP78-Werte aufweisen als Ausschluss-Patienten interpretiert werden, da die FFR häufig, wenn auch nicht ausschließlich, eingesetzt wird, um in Grenzfällen zwischen einem Ausschluss und KHK zu entscheiden. Dementsprechend wiesen die Patienten, die eine FFR erhielten, insgesamt deutlich höhere GRP78-Werte auf (3481 ng/ml), als Patienten, die den Ausschluss einer KHK diagnostiziert bekamen.

Diese These wird durch die Betrachtung der ebenfalls intrainerventionell durchgeführten OCT und IVUS Verfahren unterstützt. Diese können zwar auch jeweils zur primären Detektion von hämodynamisch relevanten Stenosen eingesetzt werden, sind aber vor allem zur weiteren Beurteilung von Stenosen bei bereits diagnostizierter KHK relevant. Entsprechend wurden sie in diesem Kollektiv nur bei einem einzigen Patienten ohne KHK eingesetzt und es ergaben sich abhängig von deren Nutzung keine signifikanten Unterschiede in der GRP78-Konzentration.

Auch schwerwiegende intraprozedurale Komplikationen zeigten keine statistische Abhängigkeit von der GRP78-Konzentration ($p = 0,155$). Da die Gesamtanzahl an

schwerwiegenden Komplikationen mit 8 Patienten jedoch sehr niedrig war, sind weitere Schlüsse nicht möglich. Eine mögliche Reaktion beziehungsweise Änderung der GRP78-Konzentration nach der Komplikation konnte aufgrund des singulären Messzeitpunktes nicht wahrgenommen werden. Darüber hinaus wäre es aber auch fragwürdig, einen messbaren protektiven oder schädigenden Effekt der GRP78 Konzentration zu erwarten, da die Genese schwerwiegender Komplikationen maßgeblich von der Erfahrung des Arztes, der die Intervention durchführt, von der Schwere der KHK und der Größe des Katheters abhängt (Ammann et al., 2003).

4.6 GRP78 und Scores

Innerhalb der zwei Blutungsscores PRECISE-DAPT und HAS-BLED bewegten sich die medianen Score-Ausprägungswerte, sowie die Verteilung der Patienten unseres Kollektivs in Risikogruppen mit niedrigem, moderatem oder hohem Blutungsrisiko im erwarteten Rahmen (Munafò et al., 2023). Bei beiden Scores zeigten sich in einer ANOVA keine relevanten Unterschiede zwischen den Risikogruppen in Bezug auf die GRP78-Konzentration ($p = 0,731$ bzw. $p = 0,135$). Da diese Scores vornehmlich das Blutungsrisiko eines Patienten beurteilen und in keinem unmittelbaren Zusammenhang mit dem endoplasmatischen Stress eines Organismus stehen, sind diese Ergebnisse plausibel. Die GRP78-Konzentration scheint unseren Ergebnissen nach somit nicht geeignet, die Blutungsgefahr eines Patienten zu beurteilen, da sie mit zwei validierten Scores zum Blutungsrisiko nicht korreliert.

Die medianen Werte für den $\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{-VASc}$ -Score im vorliegenden Patientenkollektiv (4 [IQR: 3 – 5]) waren im Vergleich zur Normalbevölkerung zwar deutlich erhöht, jedoch nicht verwunderlich in einem Kollektiv, welches sich einer Koronarangiographie unterzieht. Liu et al. zeigten hierzu passend, dass bei Patienten mit ACS der mediane $\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{-VASc}$ -Wert signifikant höher war, als in der Kontrollgruppe (2 [IQR: 1 – 3] vs. 1 [IQR: 1 – 2]; $p = 0,022$) (Liu et al., 2022). Im Kollektiv von Horikoshi et al., das nur Patienten mit NSTEMI enthielt, war die Ausprägung der $\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{-VASc}$ -Werte unserer Studie ähnlich (37,0 % vs. 22,5 % niedriger, 43,3 % vs. 45,1 % moderater und 19,5 % vs. 32,4 % hoher Scorewert) (Horikoshi et al., 2023). In der Tendenz stiegen zwar die durchschnittlichen GRP78-Werte mit dem kardiovaskulären Risiko nach $\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{-VASc}$ an, in einer ANOVA

zeigte sich jedoch letztlich kein signifikanter Unterschied der GRP78-Konzentration zwischen den drei anhand des CHA₂DS₂-VASc-Scores unterteilten Gruppen ($p = 0,190$).

Eine Assoziation zwischen dem CHA₂DS₂-VASc-Score und der Konzentration von GRP78 erschien zunächst plausibel, da der CHA₂DS₂-VASc-Score vorrangig das kardiovaskuläre Risiko beurteilt, das, wie zuvor erörtert, mit Stress im endoplasmatischen Retikulum in Verbindung steht. Die fehlende statistische Signifikanz könnte jedoch darauf zurückzuführen sein, dass bedeutende Einflussfaktoren für den CHA₂DS₂-VASc wie Alter und Geschlecht offenbar keine signifikante Auswirkung auf die Konzentration von GRP78 haben. Die beschriebene Insignifikanz betont den möglichen Wert des GRP78 als eigenständigen ergänzender Marker in der KHK-Diagnostik.

Weder zwischen den nach CCS, noch zwischen den nach Syntax-1-Score aufgeteilten Patientengruppen, ergaben sich signifikante Unterschiede bezüglich der GRP78-Konzentration ($p = 0,339$ bzw. $p = 0,163$). Die Tendenz abnehmender GRP78-Konzentrationen bei starken morphologischen bzw. symptomatischen KHK-Belastungen zeigte sich tendenziell jedoch analog zu den Überlegungen bezüglich der 3-Gefäß-KHK.

4.7 Follow-up

4.7.1 Ungeplante Rehospitalisierung

Die gesamte Quote an ungeplanten Rehospitalisierungen (26,3 %), sowie die Quote an kardial bedingten Rehospitalisierungen (48,4 % aller Rehospitalisierungen) bewegte sich in unserem Kollektiv in einem normalen Rahmen. Eccleston et al. beschrieben typische 1-Jahres-Rehospitalisierungen mit 18,6 % bis 50,4 % der Patienten. Davon waren in ihren eigenen Untersuchungen 46,4 % primär kardial bedingt. Sie bezogen sich dabei zwar ausschließlich auf Patienten nach PCI, der Unterscheid zwischen der PCI-Gruppe und der rein diagnostischen Gruppe in unserem Kollektiv war allerdings vernachlässigbar gering (26,3 % vs. 26,8 %) (Eccleston et al., 2023).

Die GRP78-Konzentration war weder mit Rehospitalisierungen im Allgemeinen noch mit kardialen Rehospitalisierungen assoziiert.

Da 54 Patienten im Zuge der Nachverfolgung verloren wurden, kann ein womöglich resultierender Bias nicht ausgeschlossen werden. Es ist demnach denkbar, dass Patienten, die eine ungeplante Rehospitalisation erlitten im Krankenhaus für das Follow-up nicht erreichbar waren. Die ermittelte Quote wäre dann leicht erniedrigt und die Signifikanz der GRP78-Konzentrationen konsekutiv verfälscht. Allerdings scheint es in Anbetracht des ermittelten hochgradig insignifikanten p-Wertes wahrscheinlicher, dass die GRP78-Konzentration tatsächlich mit keinem signifikanten Unterschied assoziiert ist.

4.7.2 1-Jahres-Mortalität und Überlebenszeit

Die 1-Jahres-Gesamtmortalität lag in der Population bei 9,1 %, während sie bei Patienten, die eine PCI erhielten, bei 9,8 % lag. Damit war die beobachtete Mortalität deutlich über den ermittelten Werten der Autoren Kunadian et al., die das britische PCI-Register in der Zeit zwischen 2007 und 2011 auswerteten und eine 1-Jahres-Gesamtmortalität von 4,4% fanden. Darüber hinaus ermittelten sie als stärkste Prädiktoren für die Mortalität ein erhöhtes Alter, einen Diabetes mellitus und vorangegangene Myokardinfarkte (Kunadian et al., 2017). Da das durchschnittliche Alter der untersuchten Patienten in der britischen Population mit 64,59 Jahren deutlich jünger war als in unserem Kollektiv, lässt sich ein Teil der Diskrepanz hierüber erklären.

In der Gruppe der verstorbenen Patienten lag der durchschnittliche GRP78-Wert zwar etwas höher als bei den Überlebenden, doch konnte unadjustiert insgesamt kein signifikanter Zusammenhang mit der Mortalität gezeigt werden ($p = 0,376$). Dies ist insbesondere der hohen Standardabweichung geschuldet, die in der Gruppe der Verstorbenen zu verzeichnen ist und auf zwei Patienten mit stark elevierten Werten zurückgeführt werden kann. Bei näherer Betrachtung dieser beiden Patienten zeigte sich, dass beide im Verlauf der Nachverfolgung einen Pankreastumor diagnostiziert bekamen und daran auch letztendlich verstarben. Da bekannt ist, dass Pankreastumore von einer GRP78-Konzentrationssteigerung begleitet werden können, liegt der Verdacht nahe, dass die Patienten unbekannterweise bereits an den Tumoren litten, als die Koronarangiographien stattfanden (Kunadian et al., 2017). Wäre dies vorher bekannt gewesen, wären sie nicht ins Kollektiv eingeschlossen worden. Schließt man diese beiden Patienten nachträglich aus den Berechnungen aus, fällt der durchschnittliche GRP78-

Wert der Verstorbenen von 2822 ng/ml auf 2209 ng/ml. Dies hat zwar insgesamt nur einen marginalen Einfluss auf die Signifikanz des Vergleichs (Vorher: $p = 0,376$, Nachher: $p = 0,33$), zeigt allerdings die Sensibilität der Beobachtungen für einzelne ausreißende Elemente.

Auch der Log-rank Test mit dichotomisierten GRP78-Gruppen erwies keinen Zusammenhang zwischen der GRP78-Konzentration und der Überlebenszeit ($p = 0,279$). Die beobachtete Tendenz erhöhter Mortalitätsgefahr bei erniedrigten GRP78-Werten war nicht groß genug, um als signifikant gewertet zu werden.

Aus diesen Beobachtung allein darf jedoch noch nicht gefolgert werden, dass GRP78 keinen messbaren Effekt auf die Mortalität hat. Die univariablen Analysen können irreführend sein, weil sie mögliche Confounder nicht beachten. Deswegen erfolgte eine multivariable Analyse in Form einer binären Regression bezüglich der Mortalität nach einem Jahr. In einem insgesamt signifikanten, aber schwachen Modell (Nagelkerkes R^2 lediglich 0,116), war die Zugehörigkeit der GRP78-Mediangruppe mit der 1-Jahres-Mortalität signifikant assoziiert ($p = 0,049$). Die Angehörigkeit in der Gruppe mit GRP78-Konzentrationen oberhalb des Medians war in diesem Modell mit einer Reduktion des Mortalitätsrisikos von 42 % verbunden.

Die initiale Fragestellung muss demnach differenziert beantwortet werden. Die alleinige GRP78-Konzentration ist nicht mit dem Gesamtüberleben der Patienten nach einem Jahr assoziiert. Unter Korrektur einiger Confounder ist sie es hingegen doch. Höhere GRP78-Konzentrationen sind unter diesen Voraussetzungen mit einem verminderten Versterbensrisiko assoziiert.

Grundsätzlich sind alle in diese binäre Regressionsanalyse aufgenommenen Variablen spätestens zum Zeitpunkt der Entlassung eines Patienten bekannt und könnten tatsächlich in ein Modell aufgenommen werden. Anhand dessen könnte beispielsweise eine intensivierete Beobachtung von Risikopatienten vorgenommen werden. Unter kritischer Auseinandersetzung mit den in das Modell aufgenommen Variablen und unter Einbeziehung des geringen R^2 -Wertes, sowie in Anbetracht der geringen Sensitivität und Spezifität scheint dies allerdings nicht sinnvoll. Ein Klassifikationstrennwert von 0,04 könnte zwar gewählt werden, um eine höhere Sensitivität des Modells (93,8 %) zu

erreichen. In Anbetracht der korrespondierenden Spezifität von 22,4 %, die zwar vergleichbar mit der von D-Dimeren in der Testung auf pulmonale Embolien ist, erscheint das Modell dennoch nicht geeignet, um klinische Entscheidungen allein darauf zu basieren (Abolfotouh et al., 2020).

Eine wichtige Überlegung, weshalb Modelle, die die GRP78-Konzentration einbeziehen, keine zufriedenstellenden Werte aufweisen, könnte in der Grundannahme der Regressionsanalyse liegen, die eine lineare Beziehung zwischen der abhängigen und den unabhängigen Variablen voraussetzt. Wie bereits bei dem Vergleich zwischen der 1-, 2- und 3-Gefäß-KHK erörtert, könnte hier jedoch ein Beobachtungsparadox ein Grund für die geringe Relevanz des GRP78 für die 1-Jahres-Mortalität und die Überlebenszeit sein.

Dabei leiden einige Patienten an einer schweren KHK und entwickeln reaktiv und adäquat hohe GRP78-Konzentrationen. Dennoch versterben sie, weil GRP78 den Progress der Grunderkrankung nicht entscheidend genug beeinflussen kann. Andere Patienten hingegen könnten sogar weniger krank sein aber inadäquate GRP78-Konzentrationen entwickeln, welche zu einem schnelleren Tod führen. So könnte man sowohl *trotz* adäquat hoher und *wegen* pathologisch niedriger GRP78-Konzentrationen versterben. Der GRP78-Konzentrationsmittelwert der Verstorbenen wäre dann im Durchschnitt gegebenenfalls unauffällig, während die Standardabweichung, wie auch tatsächlich beobachtet, hoch wäre. Ein Modell, das eine lineare Beziehung zwischen der GRP78-Konzentration und dem Versterben voraussetzt, ohne das korrespondierende Maß der Grunderkrankung einzubeziehen, wäre dann verfälscht beziehungsweise entwertet.

Diese Theorie misst dem GRP78 allerdings eine hohe Relevanz für das Überleben bei, welche möglicherweise übertrieben ist. Es ist ebenso möglich, dass der Effekt, den die GRP78-Konzentration auf das Mortalität ausübt, insgesamt tatsächlich zu marginal ist, um sich klinisch anwendbar und ohne Confounder-Korrektur niederschlagen. Darüber hinaus könnte auch der Beobachtungszeitraum noch zu kurz sein, um eine klare Differenzierung zu erreichen. Allerdings ist die 1-Jahres-Mortalität in unserem Kollektiv hoch genug, als dass man relevante Effekte üblicherweise bereits erwarten würde.

Einschränkend muss, wie oben besprochen, gesagt werden, dass 54 Patienten nicht über das gesamte Jahr beobachtet werden konnten und somit bei Betrachtung der 1-Jahres-

Mortalität ausgeschlossen wurden. Obwohl naturgemäß nicht bekannt ist, ob diese Patienten überlebten, scheint es möglich, dass Todesfälle übersehen wurden. Da Behandlungsergebnisse telefonisch abgefragt wurden, konnten Verstorbene methodisch bedingt schwieriger erfasst werden als Überlebende. Ein Bias kann deshalb nicht ausgeschlossen werden.

Weitere Studien sollten in Zukunft den Effekt des GRP78 und dessen möglichen nicht-linearen Zusammenhang mit dem Überleben untersuchen. Gleiches gilt für die erweiterte Fragestellung, ob sich eine erhöhte GRP78-Konzentration protektiv auf die 1-Jahres-Mortalität auswirkt. Der Kontrast zwischen einem erhöhten Risiko unter einer KHK zu leiden und einem verbesserten Überleben bei elevierten GRP78-Konzentrationen kann zwar teilweise mit den oben beschriebenen Theorien erklärt werden, bedarf aber weiterer Untersuchungen.

4.8 Limitationen

In dieser Studie konnte mit einer Anzahl von 782 eingeschlossenen Patienten und einem Beobachtungszeitraum von einem Jahr eine repräsentative Darstellung eines Patientenkollektivs erfolgen, das sich in einem tertiären Krankenhaus in Deutschland einer Koronarangiographie unterzieht. Es wurde allerdings nur ein einziges Zentrum für Koronarangiographien untersucht, wodurch keine Aussagen zu möglichen Unterschieden durch differierende Prozesse oder Patientenkollektive gemacht werden kann. Zur Steigerung der Aussagekraft und weiteren Differenzierung signifikanter Variablen, wären somit weitergehende Studien mit größeren, multizentrischen Kollektiven und längeren Beobachtungszeiträumen durchzuführen. Darüber hinaus wären randomisiert-kontrollierte Studien von Vorteil, um ein besseres Abbild der Gesamtbevölkerung zu bilden und die verminderte Aussagekraft unsere Studie durch eine fehlende Kontrollgruppe zu reduzieren.

Auch bei Analytik sowie der Durchführung der Labormessungen muss mit Limitationen gerechnet werden. Prozedurale Fehler in der Gewinnung oder Verarbeitung des Blutes können zu einer Verfälschung der Messwerte geführt haben. Zudem zeigten sich methodische Schwächen, die sich durch teils erhebliche GRP78-Konzentrationsunterschiede zwischen zwei ELISA-Messungen der gleichen Probe

offenbaren. Zur Reduzierung dieser Messungenauigkeiten wurden die zwei Ergebnisse zwar wie empfohlen standardmäßig gemittelt, für die Unterschiede konnte jedoch keine zufriedenstellende Erklärung gefunden werden. Darüber hinaus war es konzeptionell aufgrund der singulären Blutabnahme nicht möglich, GRP78-Veränderungen im Serum über die Zeit zu beobachten; hierfür wären mehrfache Blutabnahmen interessant gewesen. Auch der Blutabnahmezeitpunkt nach Auftreten eines ACS differierte teilweise stark und könnte unter der Annahme einer relevanten Konzentrationsänderung nach dessen Auftreten zu einer Verzerrung der gemessenen GRP78-Konzentrationen geführt haben.

Eine weitere Limitation war dadurch vorhanden, dass bei Patienten mit sehr hohen GRP78-Konzentrationen möglicherweise unerkannte Autoimmunkrankheiten oder Tumoren für diese ausreißenden Werte verantwortlich waren.

Weiterhin mussten einige Variablen, wie die GFR aus klinischen Überlegungen heraus und ohne eindeutige Empfehlungen definiert werden, was zu einer verminderten Reproduzierbarkeit der Studie führen könnte.

Die Quote an Patienten, welche während der Nachverfolgung verloren wurden, war mit 6,7 % zwar akzeptabel, könnte allerdings zu einem Bias für die beobachteten Endpunkte ungeplante Rehospitalisation und Tod geführt haben.

5. Zusammenfassung

Das Hitzeschockprotein Glucose-regulated-protein-78 (GRP78) hat einen entscheidenden Einfluss auf die Homöostase im endoplasmatischen Retikulum und ist maßgeblich an der Antwort auf Stress des endoplasmatischen Retikulums beteiligt. Dieser Stress steht nach neueren Erkenntnissen im Zusammenhang mit der Entwicklung einer KHK. Um den mutmaßlichen Zusammenhang zu untersuchen, wurde in dieser Promotionsstudie prospektiv die Serumkonzentration des Hitzeschockproteins GRP78 in 782 Patienten untersucht, die sich im Jahr 2020 im Universitätsklinikum Bonn einer Koronarangiographie unterzogen.

Dafür wurde zu Beginn der Koronarangiographie arterielles Blut der Patienten gewonnen und zu Serum verarbeitet. Anschließend erfolgte die Bestimmung der GRP78-Konzentrationen mittels einer Enzymimmunoassay-Untersuchung mit bekannten Standardkonzentrationen und statistischen Verfahren.

Die ermittelten GRP78-Konzentrationen in diesem Kollektiv waren zwar zwischen verschiedenen Gruppen teils stark unterschiedlich, aber in ihrer Größenordnung insgesamt vergleichbar mit Ergebnissen aus anderen Studien. Es zeigte sich, dass Patienten, die an einer koronaren Herzerkrankung litten, durchschnittlich tatsächlich eine erhöhte Konzentration des GRP78 im Serum aufwiesen. Dabei bestand jedoch kein linearer Zusammenhang mit der Anzahl der betroffenen Koronarien.

Die rechtfertigende Indikation für die Koronarangiographie und besonders die Unterscheidung zwischen akutem und chronischem Leiden war nicht signifikant mit der GRP78-Konzentration assoziiert.

Darüber hinaus konnte für das GRP78 kein signifikanter Zusammenhang für die ungeplante Rehospitalisierung und die Überlebenszeit über ein Jahr gezeigt werden. Die Gesamtmortalität über ein Jahr war unabhängig von der GRP78-Konzentration, wenn man sie allein betrachtete. Unter Berücksichtigung von Confoundern zeigte sich jedoch für Patienten mit einer GRP78-Serumkonzentration oberhalb des Medians des Kollektivs ein protektiver Effekt durch das GRP78.

6. Abbildungsverzeichnis

Abb. 1: Koronarangiographie der linken Koronararterien (A) und der rechten Koronararterie (B) ohne Hinweise auf eine KHK (Herzzentrum Bonn, 2020).	19
Abb. 2: Ursachen für ER-Stress.	23
Abb. 3: Drei Signalwege der „ungefaltete Protein-Antwort“ (UPR) bei Dissoziation des GRP78 (Bip) von den Signaldomänen. (Adaptiert nach Vorlage von Emma Madden (NUI, Galway), Biorender 2024)	26
Abb. 4: Flussdiagramm zum inkludierten Patientenkollektiv	32
Abb. 5: Protokoll des GRP78-ELISA-Kits gemäß den Herstellerangaben	39
Abb. 6: Verteilung der Standards anhand der logarithmierten photometrisch bestimmten Absorptionen und korrespondierenden logarithmierten bekannten GRP78-Konzentrationen plus mittels 4 Parameter Logistik errechneten Kalibrierkurve mit Standardfehler.	40
Abb. 7: Einteilung der Patienten bezüglich des Bestehens einer koronaren Herzkrankheit nach der Koronarangiographie.	48
Abb. 8: Aufteilung in 1-, 2- und 3-Gefäß-KHK bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit.	49
Abb. 9: Verteilung der GRP78-Konzentrationswerte aller Patienten.	52
Abb. 10: GRP78-Konzentration in Abhängigkeit des Bestehens einer KHK mit 95 % Konfidenzintervallen.	54
Abb. 11: GRP78-Konzentrationen bei Patienten mit Ausschluss bzw. bei verschiedener Ausprägung einer KHK.	55
Abb. 12: Kaplan-Meier-Überlebenszeitanalyse aller Patienten.	63
Abb. 13: Zusammenhang der Überlebenszeit mit einer GRP78-Konzentration oberhalb der GRP78-Mediankonzentration (dunkelblau) oder unterhalb der GRP78-Mediankonzentration (hellblau).	64

7. Tabellenverzeichnis

Tab. 1: Pretest-Wahrscheinlichkeit einer koronaren Herzerkrankung bei symptomatischen Patienten.	17
Tab. 2: Materialien zur Probengewinnung und -lagerung.	34
Tab. 3: Materialien aus dem GRP78-ELISA-Kit.	36
Tab. 4: Weitere für das ELISA-Verfahren genutzte Materialien.	37
Tab. 5: Unterteilung der zur Koronarangiographie führenden Indikationen.	46
Tab. 6: Ausgangscharakteristika des Kollektivs inklusive stetiger und kategorialer präinterventioneller Variablen.	47
Tab. 7: Intra- und postprozedurale Variablen.	50
Tab. 8: Verteilung der klinischen Scores.	51
Tab. 9: Mittelwertvergleiche der verschiedenen Indikationsgruppen (t-Test).	53
Tab. 10: Vergleich der Patientenzahl mit und ohne KHK in den dichotomisierten Gruppen (ober- oder unterhalb der medianen GRP78-Konzentration).	56
Tab. 11 : Zusammenhang präinterventioneller Variablen mit den anhand des Medians dichotomisierten GRP78-Konzentrationsgruppen.	56
Tab. 12: Zusammenhang von Stent-Anlage, -Lokalisation und -Anzahl mit der anhand des Medians dichotomisierten GRP78-Konzentration.	58
Tab. 13: Zusammenhang intra- und postinterventioneller Variablen mit der anhand des Medians dichotomisierten GRP78-Konzentration.	59
Tab. 14: Vergleich der Mittelwerte der GRP78-Konzentration mit verschiedenen klinischen Scores.	60
Tab. 15: Binäre Regressionsanalyse der 1-Jahres-Mortalität in Abhängigkeit der GRP78-Konzentrationsgruppe und anderer Faktoren.	62

8. Literaturverzeichnis

Abolfotouh MA, Almadani K, Al Rowaily MA. Diagnostic Accuracy of D-Dimer Testing and the Revised Geneva Score in the Prediction of Pulmonary Embolism. *International journal of general medicine* 2020; 13: 1537–1543

Aggarwal S, Ahmad I, Lam A, Carlisle MA, Li C, Wells JM, Raju SV, Athar M, Rowe SM, Dransfield MT, Matalon S. Heme scavenging reduces pulmonary endoplasmic reticulum stress, fibrosis, and emphysema. *JCI Insight* 2018; 3

Al Zaidi M, Pizarro C, Bley C, Repges E, Sedaghat A, Zimmer S, Jansen F, Tiyerili V, Nickenig G, Skowasch D, Aksoy A. ER-stress-induced secretion of circulating glucose-regulated protein 78kDa (GRP78) ameliorates pulmonary artery smooth muscle cell remodelling. *Cell Stress & Chaperones* 2022; 27: 561–572

Al-Hijji MA, Lennon RJ, Gulati R, El Sabbagh A, Park JY, Crusan D, Kanwar A, Behfar A, Lerman A, Holmes DR, Bell M, Singh M. Safety and Risk of Major Complications With Diagnostic Cardiac Catheterization. *Circulation. Cardiovascular interventions* 2019; 12: e007791

Ammann P, Brunner-La Rocca HP, Angehrn W, Roelli H, Sagmeister M, Rickli H. Procedural complications following diagnostic coronary angiography are related to the operator's experience and the catheter size. *Catheterization and cardiovascular interventions : official journal of the Society for Cardiac Angiography & Interventions* 2003; 59: 13–18

Asmat U, Abad K, Ismail K. Diabetes mellitus and oxidative stress-A concise review. *Saudi pharmaceutical journal : SPJ : the official publication of the Saudi Pharmaceutical Society* 2016; 24: 547–553

Babakr A, Mukhtar M, Althubiti M, Al-Amodi H, Almaimani R, Nour Eldin MM, Elzubeir Abdalla M, Nasif W. Investigation of Hyperlipidemia Associated with Increased Levels of Oxidized Low-Density Lipoproteins and 8-Hydroxy-2'-Deoxyguanosine. *Diabetes, metabolic syndrome and obesity : targets and therapy* 2023; 16: 447–455

Basatemur GL, Jørgensen HF, Clarke MCH, Bennett MR, Mallat Z. Vascular smooth muscle cells in atherosclerosis. *Nature reviews. Cardiology* 2019; 16: 727–744

Beissinger M, Buchner J. How chaperones fold proteins. *Biological chemistry* 1998; 379: 245–259

Belsey J, Savelieva I, Mugelli A, Camm AJ. Relative efficacy of antianginal drugs used as add-on therapy in patients with stable angina: A systematic review and meta-analysis. *European journal of preventive cardiology* 2015; 22: 837–848

Bentzon JF, Otsuka F, Virmani R, Falk E. Mechanisms of plaque formation and rupture. *Circulation research* 2014; 114: 1852–1866

Bertolotti A, Zhang Y, Hendershot LM, Harding HP, Ron D. Dynamic interaction of BiP and ER stress transducers in the unfolded-protein response. *Nature cell biology* 2000; 2: 326–332

Bil J. Individualized Management of Patients with Coronary Artery Disease. *Journal of personalized medicine* 2022; 12

Bir SC, Kelley RE. Carotid atherosclerotic disease: A systematic review of pathogenesis and management. *Brain Circulation* 2022; 8: 127–136

Brugts JJ, Maat MPM de, Danser AHJ, Boersma E, Simoons ML. Individualised therapy of angiotensin converting enzyme (ACE) inhibitors in stable coronary artery disease: overview of the primary results of the PERindopril GENetic association (PERGENE) study. *Netherlands heart journal : monthly journal of the Netherlands Society of Cardiology and the Netherlands Heart Foundation* 2012; 20: 24–32

Byrne RA, Rossello X, Coughlan JJ, Barbato E, Berry C, Chieffo A, Claeys MJ, Dan G-A, Dweck MR, Galbraith M, Gilard M, Hinterbuchner L, Jankowska EA, Jüni P, Kimura T, Kunadian V, Leosdottir M, Lorusso R, Pedretti RFE, Rigopoulos AG, Rubini Gimenez M, Thiele H, Vranckx P, Wassmann S, Wenger NK, Ibanez B. 2023 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes. *European heart journal* 2023; 44: 3720–3826

Bytyçi I, Shenouda R, Wester P, Henein MY. Carotid Atherosclerosis in Predicting Coronary Artery Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology* 2021; 41: e224-e237

Campeau L. Letter: Grading of angina pectoris. *Circulation* 1976; 54: 522–523

Cardeillac M, Lefebvre F, Baicry F, Le Borgne P, Gil-Jardiné C, Cipolat L, Peschanski N, Abensur Guillaume L. Symptoms of Infarction in Women: Is There a Real Difference Compared to Men? A Systematic Review of the Literature with Meta-Analysis. *Journal of clinical medicine* 2022; 11

Carr AC, McCall MR, Frei B. Oxidation of LDL by myeloperoxidase and reactive nitrogen species: reaction pathways and antioxidant protection. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology* 2000; 20: 1716–1723

Carroll JD, Mack MJ, Vemulapalli S, Herrmann HC, Gleason TG, Hanzel G, Deeb GM, Thourani VH, Cohen DJ, Desai N, Kirtane AJ, Fitzgerald S, Michaels J, Krohn C, Masoudi FA, Brindis RG, Bavaria JE. STS-ACC TVT Registry of Transcatheter Aortic Valve Replacement. *Journal of the American College of Cardiology* 2020; 76: 2492–2516

Cave AC, Brewer AC, Narayanapanicker A, Ray R, Grieve DJ, Walker S, Shah AM. NADPH oxidases in cardiovascular health and disease. *Antioxidants & redox signaling* 2006; 8: 691–728

Cervellin G, Rastelli G. The clinics of acute coronary syndrome. *Annals of Translational Medicine* 2016; 4

Chen ZM, Jiang LX, Chen YP, Xie JX, Pan HC, Peto R, Collins R, Liu LS. Addition of clopidogrel to aspirin in 45,852 patients with acute myocardial infarction: randomised placebo-controlled trial. *Lancet (London, England)* 2005; 366: 1607–1621

Chmiel J, Książek MK, Stryszak W, Iwaszczuk P, Hołda MK, Świtacz G, Kozanecki A, Wilkołek P, Rubiś P, Kopeć G, Odrowąż-Pieniążek P, Przewłocki T, Tracz W, Podolec P, Musiałek P. Temporal changes in the pattern of invasive angiography use and its outcome in suspected coronary artery disease: implications for patient management and healthcare

resources utilization. *Postępy w Kardiologii Interwencyjnej = Advances in Interventional Cardiology* 2018; 14: 247–257

Clavier T, Demailly Z, Semaille X, Thill C, Selim J, Veber B, Doguet F, Richard V, Besnier E, Tamion F. A Weak Response to Endoplasmic Reticulum Stress Is Associated With Postoperative Organ Failure in Patients Undergoing Cardiac Surgery With Cardiopulmonary Bypass. *Frontiers in medicine* 2020; 7: 613518

Collaboration AT. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ* 2002; 324: 71–86

Cordero A, Garcia-Acuna JM, Rodriguez-Manero M, Agra-Bermejo R, Cid-Alvarez B, Alvarez B, Bertomeu-Martinez V, Gonzalez-Juanatey JR. Accuracy of the PRECISE-DAPT score vs. CRUSADE score for in-hospital and post-discharge bleeding prediction in patients with acute coronary syndrome. *European heart journal* 2018; 39

Costa F, van Klaveren D, James S, Heg D, Räber L, Feres F, Pilgrim T, Hong M-K, Kim H-S, Colombo A, Steg PG, Zanchin T, Palmerini T, Wallentin L, Bhatt DL, Stone GW, Windecker S, Steyerberg EW, Valgimigli M. Derivation and validation of the predicting bleeding complications in patients undergoing stent implantation and subsequent dual antiplatelet therapy (PRECISE-DAPT) score: a pooled analysis of individual-patient datasets from clinical trials. *The Lancet* 2017; 389: 1025–1034

Dai M-X, Zheng X-H, Yu J, Yin T, Ma M-J, Le Zhang, Liu M, Ma Y, Liu L-W, Gao X, Li Y, Song L-Q, Wang H-C. The impact of intermittent and repetitive cold stress exposure on endoplasmic reticulum stress and instability of atherosclerotic plaques. *Cellular physiology and biochemistry : international journal of experimental cellular physiology, biochemistry, and pharmacology* 2014; 34: 393–404

Dattalo P. *Analysis of multiple dependent variables*. New York: Oxford University Press 2013

Delpino A, Castelli M. The 78 kDa glucose-regulated protein (GRP78/BIP) is expressed on the cell membrane, is released into cell culture medium and is also present in human peripheral circulation. *Bioscience reports* 2002; 22: 407–420

Deuerling E, Gamerdinger M, Kreft SG. Chaperone Interactions at the Ribosome. *Cold Spring Harbor perspectives in biology* 2019; 11

Diamond GA, Forrester JS, Hirsch M, Staniloff HM, Vas R, Berman DS, Swan HJ. Application of conditional probability analysis to the clinical diagnosis of coronary artery disease. *The Journal of clinical investigation* 1980; 65: 1210–1221

Doberentz E, Genneper L, Böker D, Lignitz E, Madea B. Expression of heat shock proteins (hsp) 27 and 70 in various organ systems in cases of death due to fire. *International journal of legal medicine* 2014; 128: 967–978

Doberentz E, Madea B. Hitzeschockproteine als forensisch und klinisch bedeutende Stressmarker. *Rechtsmedizin* 2019; 29: 219–231

Doerflinger M, Reljic B, Menassa J, Nedeva C, Jose I, Faou P, Mackiewicz L, Mansell A, Pellegrini M, Hotchkiss R, Puthalakath H. Circulating BiP/Grp78 is a novel prognostic marker for sepsis-mediated immune cell death. *The FEBS journal* 2021; 288: 1809–1821

Eccleston D, Duong M-N, Chowdhury E, Schwarz N, Reid C, Liew D, Conradie A, Worthley SG. Early vs. Late Readmission following Percutaneous Coronary Intervention: Predictors and Impact on Long-Term Outcomes. *Journal of clinical medicine* 2023; 12

Egawa G, Nakamizo S, Natsuaki Y, Doi H, Miyachi Y, Kabashima K. Intravital analysis of vascular permeability in mice using two-photon microscopy. *Scientific Reports* 2013; 3: 1932

Engvall E, Perlmann P. Enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) quantitative assay of immunoglobulin G. *Immunochemistry* 1971; 8: 871–874

Eriksen BO, Palsson R, Ebert N, Melsom T, van der Giet M, Gudnason V, Indridason OS, Inker LA, Jenssen TG, Levey AS, Solbu MD, Tighiouart H, Schaeffner E. GFR in Healthy Aging: an Individual Participant Data Meta-Analysis of Iohexol Clearance in European

Population-Based Cohorts. *Journal of the American Society of Nephrology* : JASN 2020; 31: 1602–1615

Everett RJ, Clavel M-A, Pibarot P, Dweck MR. Timing of intervention in aortic stenosis: a review of current and future strategies. *Heart (British Cardiac Society)* 2018; 104: 2067–2076

Falk V, Baumgartner H, Bax JJ, Bonis M de, Hamm C, Holm PJ, Iung B, Lancellotti P, Lansac E, Muñoz DR, Rosenhek R, Sjögren J, Tornos Mas P, Vahanian A, Walther T, Wendler O, Windecker S, Zamorano JL. 2017 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. *European journal of cardio-thoracic surgery : official journal of the European Association for Cardio-thoracic Surgery* 2017; 52: 616–664

Feaver RE, Hastings NE, Pryor A, Blackman BR. GRP78 upregulation by atheroprone shear stress via p38-, alpha2beta1-dependent mechanism in endothelial cells. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology* 2008; 28: 1534–1541

Feder ME, Hofmann GE. Heat-shock proteins, molecular chaperones, and the stress response: evolutionary and ecological physiology. *Annual review of physiology* 1999; 61: 243–282

Feige MJ, Hendershot LM. Quality control of integral membrane proteins by assembly-dependent membrane integration. *Molecular cell* 2013; 51: 297–309

Ferrante G, Rao SV, Jüni P, Da Costa BR, Reimers B, Condorelli G, Anzuini A, Jolly SS, Bertrand OF, Krucoff MW, Windecker S, Valgimigli M. Radial Versus Femoral Access for Coronary Interventions Across the Entire Spectrum of Patients With Coronary Artery Disease: A Meta-Analysis of Randomized Trials. *JACC. Cardiovascular interventions* 2016; 9: 1419–1434

Ferreira-González I. The epidemiology of coronary heart disease. *Revista española de cardiología (English ed.)* 2014; 67: 139–144

Finn AV, Nakano M, Narula J, Kolodgie FD, Virmani R. Concept of vulnerable/unstable plaque. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology* 2010; 30: 1282–1292

Frańk W, Wojtasińska A, Lisińska W, Młynarska E, Franczyk B, Rysz J. Pathophysiology of Cardiovascular Diseases: New Insights into Molecular Mechanisms of Atherosclerosis, Arterial Hypertension, and Coronary Artery Disease. *Biomedicines* 2022; 10

Freiden PJ, Gaut JR, Hendershot LM. Interconversion of three differentially modified and assembled forms of BiP. *The EMBO Journal* 1992; 11: 63–70

Furie B, Furie BC. Mechanisms of thrombus formation. *The New England journal of medicine* 2008; 359: 938–949

Galis ZS, Sukhova GK, Lark MW, Libby P. Increased expression of matrix metalloproteinases and matrix degrading activity in vulnerable regions of human atherosclerotic plaques. *The Journal of clinical investigation* 1994; 94: 2493–2503

Gallo M, Blitzer D, Laforgia PL, Doulamis IP, Perrin N, Bortolussi G, Guariento A, Putzu A. Percutaneous coronary intervention versus coronary artery bypass graft for left main coronary artery disease: A meta-analysis. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery* 2022; 163: 94-105.e15

Gazit G, Lu J, Lee AS. De-regulation of GRP stress protein expression in human breast cancer cell lines. *Breast cancer research and treatment* 1999; 54: 135–146

Gimbrone MA, García-Cardena G. Endothelial Cell Dysfunction and the Pathobiology of Atherosclerosis. *Circulation research* 2016; 118: 620–636

Girona J, Rodríguez-Borjabad C, Ibarretxe D, Vallvé J-C, Ferré R, Heras M, Rodríguez-Calvo R, Guaita-Esteruelas S, Martínez-Micaelo N, Plana N, Masana L. The Circulating GRP78/BiP Is a Marker of Metabolic Diseases and Atherosclerosis: Bringing Endoplasmic Reticulum Stress into the Clinical Scenario. *Journal of clinical medicine* 2019; 8

Glagov S, Weisenberg E, Zarins CK, Stankunavicius R, Kolettis GJ. Compensatory enlargement of human atherosclerotic coronary arteries. *The New England journal of medicine* 1987; 316: 1371–1375

Goetz RH, Rohman M, Haller JD, Dee R, Rosenak SS. Internal mammary-coronary artery anastomosis. A nonsuture method employing tantalum rings. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery* 1961; 41: 378–386

Gopal U, Pizzo SV. The Endoplasmic Reticulum Chaperone GRP78 Also Functions as a Cell Surface Signaling Receptor. In: Pizzo SV, Hrsg. *Cell Surface GRP78, a New Paradigm in Signal Transduction Biology*. Saint Louis: Elsevier Science & Technology, 2018: 9–40

Gora S, Maouche S, Atout R, Wanherdrick K, Lambeau G, Cambien F, Ninio E, Karabina S-A. Phospholipolyzed LDL induces an inflammatory response in endothelial cells through endoplasmic reticulum stress signaling. *FASEB journal : official publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology* 2010; 24: 3284–3297

Hansson GK, Libby P, Tabas I. Inflammation and plaque vulnerability. *Journal of internal medicine* 2015; 278: 483–493

Harding HP, Zhang Y, Ron D. Protein translation and folding are coupled by an endoplasmic-reticulum-resident kinase. *Nature* 1999; 397: 271–274

Harman JL, Jørgensen HF. The role of smooth muscle cells in plaque stability: Therapeutic targeting potential. *British journal of pharmacology* 2019; 176: 3741–3753

Haze K, Yoshida H, Yanagi H, Yura T, Mori K. Mammalian transcription factor ATF6 is synthesized as a transmembrane protein and activated by proteolysis in response to endoplasmic reticulum stress. *Molecular biology of the cell* 1999; 10: 3787–3799

Heberden W... Some account of a disorder of the breast. London: Medical Transactions of the Royal College of Physicians 1772

Helenius A. How N-linked oligosaccharides affect glycoprotein folding in the endoplasmic reticulum. *Molecular biology of the cell* 1994; 5: 253–265

Hermosilla SC, Kujawski SA, Richards CA, Muennig PA, Galea S, El-Sayed AM. An Ounce of Prevention: Deaths Averted From Primary Prevention Interventions. *American journal of preventive medicine* 2017; 52: 778–787

Hetz C. The unfolded protein response: controlling cell fate decisions under ER stress and beyond. *Nature reviews. Molecular cell biology* 2012; 13: 89–102

Hetz C, Chevet E, Oakes SA. Proteostasis control by the unfolded protein response. *Nature cell biology* 2015; 17: 829–838

Hioki H, Miura T, Miyashita Y, Motoki H, Shimada K, Kobayashi M, Nakajima H, Kimura H, Mawatari E, Akanuma H, Sato T, Ebisawa S, Ikeda U. Risk stratification using the CHA2DS2-VASc score in patients with coronary heart disease undergoing percutaneous coronary intervention; sub-analysis of SHINANO registry. *International journal of cardiology. Heart & vasculature* 2015; 7: 76–81

Hong S-J, Lee Y-J, Lee S-J, Hong B-K, Kang WC, Lee J-Y, Lee J-B, Yang T-H, Yoon J, Ahn C-M, Kim J-S, Kim B-K, Ko Y-G, Choi D, Jang Y, Hong M-K. Treat-to-Target or High-Intensity Statin in Patients With Coronary Artery Disease: A Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2023; 329: 1078–1087

Horikoshi T, Nakamura T, Yoshizaki T, Nakamura J, Uematsu M, Kobayashi T, Saito Y, Obata J-E, Sawanobori T, Takano H, Umetani K, Asakawa T, Sato A. Predictive Value of CHADS2, CHA2DS2-VASc and R2-CHADS2 Scores for Short- and Long-Term Major Adverse Cardiac Events in Non-ST-Segment Elevation Myocardial Infarction. *Circulation journal : official journal of the Japanese Circulation Society* 2023

Hou Y-M, Han P-X, Wu X, Lin J-R, Zheng F, Lin L, Xu R. Myocarditis presenting as typical acute myocardial infarction: A case report and review of the literature. *World journal of clinical cases* 2020; 8: 415–424

Hsieh M-J, Wang C-C, Chen C-C, Wang C-L, Wu L-S, Hsieh I-C. HAS-BLED score predicts risk of in-hospital major bleeding in patients with acute non-ST segment elevation myocardial infarction. *Thrombosis research* 2015; 136: 775–780

Hu C, Yang J, Qi Z, Wu H, Wang B, Zou F, Mei H, Liu J, Wang W, Liu Q. Heat shock proteins: Biological functions, pathological roles, and therapeutic opportunities. *MedComm* 2022; 3

Huang F, Li X, Zhao N, Duan L, Chen Y. Circulating GRP78 acts as a biomarker in the early diagnosis of lung cancer. *International Journal of Clinical and Experimental Pathology* 2018; 11: 5223–5231

Ibrahim IM, Abdelmalek DH, Elfiky AA. GRP78: A cell's response to stress. *Life Sciences* 2019; 226: 156–163

Jee H. Size dependent classification of heat shock proteins: a mini-review. *Journal of exercise rehabilitation* 2016; 12: 255–259

Jiang B, Zhang R, Zhang J, Hou Y, Chen X, Zhou M, Tian X, Hao C, Fan K, Yan X. GRP78-targeted ferritin nanocaged ultra-high dose of doxorubicin for hepatocellular carcinoma therapy. *Theranostics* 2019; 9: 2167–2182

Jiang Y, Wang M, Huang K, Zhang Z, Shao N, Zhang Y, Wang W, Wang S. Oxidized low-density lipoprotein induces secretion of interleukin-1 β by macrophages via reactive oxygen species-dependent NLRP3 inflammasome activation. *Biochemical and biophysical research communications* 2012; 425: 121–126

Joly A-L, Wettstein G, Mignot G, Ghiringhelli F, Garrido C. Dual role of heat shock proteins as regulators of apoptosis and innate immunity. *Journal of innate immunity* 2010; 2: 238–247

Juarez-Orozco LE, Saraste A, Capodanno D, Prescott E, Ballo H, Bax JJ, Wijns W, Knuuti J. Impact of a decreasing pre-test probability on the performance of diagnostic tests for coronary artery disease. *European heart journal. Cardiovascular Imaging* 2019; 20: 1198–1207

Kang J, Park KW, Lee H, Hwang D, Yang H-M, Rha S-W, Bae J-W, Lee NH, Hur S-H, Han J-K, Shin E-S, Koo B-K, Kim H-S. Aspirin Versus Clopidogrel for Long-Term Maintenance Monotherapy After Percutaneous Coronary Intervention: The HOST-EXAM Extended Study. *Circulation* 2023; 147: 108–117

Kato K, Hamaguchi Y, Okawa S, Ishikawa E, Kobayashi K. Use of rabbit antibody IgG bound onto plain and aminoalkylsilyl glass surface for the enzyme-linked sandwich immunoassay. *Journal of biochemistry* 1977; 82: 261–266

Khan O, Patel M, Tomdio AN, Beall J, Jovin IS. Beta-Blockers in the Prevention and Treatment of Ischemic Heart Disease: Evidence and Clinical Practice. *Heart Views : The Official Journal of the Gulf Heart Association* 2023; 24: 41–49

Kim Y, Lillo AM, Steiniger SCJ, Liu Y, Ballatore C, Anichini A, Mortarini R, Kaufmann GF, Zhou B, Felding-Habermann B, Janda KD. Targeting heat shock proteins on cancer cells: selection, characterization, and cell-penetrating properties of a peptidic GRP78 ligand. *Biochemistry* 2006; 45: 9434–9444

Knuuti J, Wijns W, Saraste A, Capodanno D, Barbato E, Funck-Brentano C, Prescott E, Storey RF, Deaton C, Cuisset T, Agewall S, Dickstein K, Edvardsen T, Escaned J, Gersh BJ, Svitil P, Gilard M, Hasdai D, Hatala R, Mahfoud F, Masip J, Muneretto C, Valgimigli M, Achenbach S, Bax JJ. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. *European heart journal* 2020; 41: 407–477

Koźlik M, Harpula J, Chuchra PJ, Nowak M, Wojakowski W, Gașior P. Drug-Eluting Stents: Technical and Clinical Progress. *Biomimetics (Basel, Switzerland)* 2023; 8

Kudo T, Kanemoto S, Hara H, Morimoto N, Morihara T, Kimura R, Tabira T, Imaizumi K, Takeda M. A molecular chaperone inducer protects neurons from ER stress. *Cell death and differentiation* 2008; 15: 364–375

Kumar A, Bano S, Bhurgri U, Kumar J, Ali A, Dembra S, Kumar L, Shahid S, Khalid D, Rizwan A. Peripheral Artery Disease as a Predictor of Coronary Artery Disease in Patients Undergoing Coronary Angiography. *Cureus* 2021; 13: e15094

Kunadian V, Qiu W, Lagerqvist B, Johnston N, Sinclair H, Tan Y, Ludman P, James S, Sarno G. Gender Differences in Outcomes and Predictors of All-Cause Mortality After Percutaneous Coronary Intervention (Data from United Kingdom and Sweden). *The American journal of cardiology* 2017; 119: 210–216

Kunjathoor VV, Febbraio M, Podrez EA, Moore KJ, Andersson L, Koehn S, Rhee JS, Silverstein R, Hoff HF, Freeman MW. Scavenger receptors class A-I/II and CD36 are the principal receptors responsible for the uptake of modified low density lipoprotein leading to lipid loading in macrophages. *The Journal of biological chemistry* 2002; 277: 49982–49988

Kwak SG, Kim JH. Central limit theorem: the cornerstone of modern statistics. *Korean journal of anesthesiology* 2017; 70: 144–156

Lahoud R, Dauerman HL. Fall and Rise of Coronary Intervention. *Journal of the American Heart Association* 2020; 9: e016853

Leaman DM, Brower RW, Meester GT, Serruys P, van den Brand M. Coronary artery atherosclerosis: severity of the disease, severity of angina pectoris and compromised left ventricular function. *Circulation* 1981; 63: 285–299

Lee AS. The ER chaperone and signaling regulator GRP78/BiP as a monitor of endoplasmic reticulum stress. *Methods (San Diego, Calif.)* 2005; 35: 373–381

Levin MG, Zuber V, Walker VM, Klarin D, Lynch J, Malik R, Aday AW, Bottolo L, Pradhan AD, Dichgans M, Chang K-M, Rader DJ, Tsao PS, Voight BF, Gill D, Burgess S, Damrauer SM. Prioritizing the Role of Major Lipoproteins and Subfractions as Risk Factors for Peripheral Artery Disease. *Circulation* 2021; 144: 353–364

Ley K, Laudanna C, Cybulsky MI, Nourshargh S. Getting to the site of inflammation: the leukocyte adhesion cascade updated. *Nature reviews. Immunology* 2007; 7: 678–689

Li X-Q, Yin C, Li X-L, Wu W-L, Cui K. Comparison of the prognostic value of SYNTAX score and clinical SYNTAX score on outcomes of Chinese patients underwent percutaneous coronary intervention. *BMC cardiovascular disorders* 2021; 21: 334

Lièvremon JP, Rizzuto R, Hendershot L, Meldolesi J. BiP, a major chaperone protein of the endoplasmic reticulum lumen, plays a direct and important role in the storage of the rapidly exchanging pool of Ca²⁺. *The Journal of biological chemistry* 1997; 272: 30873–30879

Lin JH, Walter P, Yen TSB. Endoplasmic reticulum stress in disease pathogenesis. *Annual review of pathology* 2008; 3: 399–425

Lip GYH, Nieuwlaat R, Pisters R, Lane DA, Crijns HJGM. Refining clinical risk stratification for predicting stroke and thromboembolism in atrial fibrillation using a novel risk factor-based approach: the euro heart survey on atrial fibrillation. *Chest* 2010; 137: 263–272

Liu J, Ma Y, Bu H, Qin W, Shi F, Zhang Y. Predictive Value of CHA₂DS₂-VASc-HSF Score for Severity of Acute Coronary Syndrome. *Clinical and applied thrombosis/hemostasis : official journal of the International Academy of Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis* 2022; 28: 10760296211073969

Liu M, Chen Z, Chen L. Endoplasmic reticulum stress: a novel mechanism and therapeutic target for cardiovascular diseases. *Acta pharmacologica Sinica* 2016; 37: 425–443

Lubin JH, Couper D, Lutsey PL, Yatsuya H. Synergistic and Non-synergistic Associations for Cigarette Smoking and Non-tobacco Risk Factors for Cardiovascular Disease Incidence in the Atherosclerosis Risk In Communities (ARIC) Study. *Nicotine & tobacco research : official journal of the Society for Research on Nicotine and Tobacco* 2017; 19: 826–835

Ma N, Xu N, Yin D, Zheng P, Liu W, Wang G, Hui Y, Han G, Yang C, Cheng X. Levels of circulating GRP78 and CHOP in endoplasmic reticulum stress pathways in Chinese type 2 diabetic kidney disease patients. *Medicine* 2021; 100: e26879

Ma X, Guo W, Yang S, Zhu X, Xiang J, Li H. Serum GRP78 as a Tumor Marker and Its Prognostic Significance in Non-Small Cell Lung Cancers: A Retrospective Study. *Disease Markers* 2015; 2015: 814670

Matta A, Moussallem N. Coronary artery disease is associated with valvular heart disease, but could it Be a predictive factor? *Indian heart journal* 2019; 71: 284–287

Mehta SR, Bassand J-P, Chrolavicius S, Diaz R, Eikelboom JW, Fox KAA, Granger CB, Jolly S, Joyner CD, Rupprecht H-J, Widimsky P, Afzal R, Pogue J, Yusuf S. Dose

comparisons of clopidogrel and aspirin in acute coronary syndromes. *The New England journal of medicine* 2010; 363: 930–942

Melberg T, Burman R, Dickstein K. The impact of the 2007 ESC-ACC-AHA-WHF Universal definition on the incidence and classification of acute myocardial infarction: a retrospective cohort study. *International journal of cardiology* 2010; 139: 228–233

Mestas J, Ley K. Monocyte-endothelial cell interactions in the development of atherosclerosis. *Trends in cardiovascular medicine* 2008; 18: 228–232

Minamino T, Komuro I, Kitakaze M. Endoplasmic reticulum stress as a therapeutic target in cardiovascular disease. *Circulation research* 2010; 107: 1071–1082

Mitchell LB, Southern DA, Galbraith D, Ghali WA, Knudtson M, Wilton SB. Prediction of stroke or TIA in patients without atrial fibrillation using CHADS2 and CHA2DS2-VASc scores. *Heart (British Cardiac Society)* 2014; 100: 1524–1530

Mittleman MA, Maclure M, Tofler GH, Sherwood JB, Goldberg RJ, Muller JE. Triggering of acute myocardial infarction by heavy physical exertion. Protection against triggering by regular exertion. Determinants of Myocardial Infarction Onset Study Investigators. *The New England journal of medicine* 1993; 329: 1677–1683

Moore KJ, Sheedy FJ, Fisher EA. Macrophages in atherosclerosis: a dynamic balance. *Nature reviews. Immunology* 2013; 13: 709–721

Morgan TJ. The Significance of the P50. In: Vincent J-L, Hrsg. *Yearbook of Intensive Care and Emergency Medicine* 1999. Berlin, Heidelberg: Springer, 1999: 433–447

Morice M-C, Serruys PW, Sousa JE, Fajadet J, Ban Hayashi E, Perin M, Colombo A, Schuler G, Barragan P, Guagliumi G, Molnàr F, Falotico R. A randomized comparison of a sirolimus-eluting stent with a standard stent for coronary revascularization. *The New England journal of medicine* 2002; 346: 1773–1780

Munafò AR, Montalto C, Franzino M, Pistelli L, Di Bella G, Ferlini M, Leonardi S, D'Ascenzo F, Gragnano F, Oreglia JA, Oliva F, Ortega-Paz L, Calabrò P, Angiolillo DJ, Valgimigli M, Micari A, Costa F. External validity of the PRECISE-DAPT score in patients

undergoing PCI: a systematic review and meta-analysis. *European heart journal. Cardiovascular pharmacotherapy* 2023; 9: 709–721

Neumann F-J, Sousa-Uva M, Ahlsson A, Alfonso F, Banning AP, Benedetto U, Byrne RA, Collet J-P, Falk V, Head SJ, Jüni P, Kastrati A, Koller A, Kristensen SD, Niebauer J, Richter DJ, Seferovic PM, Sibbing D, Stefanini GG, Windecker S, Yadav R, Zembala MO. 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. *European heart journal* 2019; 40: 87–165

Newstead S, Barr F. Molecular basis for KDEL-mediated retrieval of escaped ER-resident proteins - SWEET talking the COPs. *Journal of cell science* 2020; 133

Niu Z, Wang M, Zhou L, Yao L, Liao Q, Zhao Y. Elevated GRP78 expression is associated with poor prognosis in patients with pancreatic cancer. *Scientific Reports* 2015; 5: 16067

Oettinger V, Hehn P, Bode C, Zehender M, zur Mühlen C von, Westermann D, Stachon P, Kaier K. Center Volumes Correlate with Likelihood of Stent Implantation in German Coronary Angiography. *Journal of interventional cardiology* 2023; 2023: 3723657

Owlia M, Dodson JA, King JB, Derington CG, Herrick JS, Sedlis SP, Crook J, DuVall SL, LaFleur J, Nelson R, Patterson OV, Shah RU, Bress AP. Angina Severity, Mortality, and Healthcare Utilization Among Veterans With Stable Angina. *Journal of the American Heart Association* 2019; 8: e012811

Perez Jolles M, Richmond J, Thomas KC. Minority patient preferences, barriers, and facilitators for shared decision-making with health care providers in the USA: A systematic review. *Patient education and counseling* 2019; 102: 1251–1262

Pfaffenbach KT, Lee AS. The critical role of GRP78 in physiologic and pathologic stress. *Current opinion in cell biology* 2011; 23: 150–156

Pisters R, Lane DA, Nieuwlaat R, Vos CB de, Crijns HJGM, Lip GYH. A novel user-friendly score (HAS-BLED) to assess 1-year risk of major bleeding in patients with atrial fibrillation: the Euro Heart Survey. *Chest* 2010; 138: 1093–1100

Cell Surface GRP78, a New Paradigm in Signal Transduction Biology. Pizzo SV, Reg. Saint Louis: Elsevier Science & Technology 2018

Pockley AG. Heat shock proteins as regulators of the immune response. *The Lancet* 2003; 362: 469–476

Poznyak AV, Nikiforov NG, Markin AM, Kashirskikh DA, Myasoedova VA, Gerasimova EV, Orekhov AN. Overview of OxLDL and Its Impact on Cardiovascular Health: Focus on Atherosclerosis. *Frontiers in pharmacology* 2020; 11: 613780

Ralapanawa U, Sivakanesan R. Epidemiology and the Magnitude of Coronary Artery Disease and Acute Coronary Syndrome: A Narrative Review. *Journal of epidemiology and global health* 2021; 11: 169–177

Ramjattan NA, Lala V, Kousa O, Makaryus AN. *StatPearls*. Treasure Island (FL) 2022

Randolph GJ. Emigration of monocyte-derived cells to lymph nodes during resolution of inflammation and its failure in atherosclerosis. *Current opinion in lipidology* 2008; 19: 462–468

Read A, Schröder M. The Unfolded Protein Response: An Overview. *Biology* 2021; 10

Reifart J, Göhring S, Albrecht A, Haerer W, Levenson B, Ringwald G, Gärtner P, Reifart N. Acceptance and safety of femoral versus radial access for percutaneous coronary intervention (PCI): results from a large monitor-controlled German registry (QuIK). *BMC cardiovascular disorders* 2022; 22: 7

Repges E, Al Zaidi MAZ, Jansen FJ, Zimmer SZ, Tiyerlili VT, Nickenig GN, Aksoy AA. The endoplasmic reticulum (ER) chaperone GRP78 is secreted during ER Stress and alleviates endothelial cell inflammation. *European heart journal* 2023; 44

Rippe JM. Lifestyle Strategies for Risk Factor Reduction, Prevention, and Treatment of Cardiovascular Disease. *American journal of lifestyle medicine* 2019; 13: 204–212

Ritossa F. A new puffing pattern induced by temperature shock and DNP in drosophila. *Experientia* 1962; 18: 571–573

Roeschl T, Jano AM, Fochler F, Grewe MM, Wacker M, Meier K, Schmidt C, Maier L, Grewe PH. Standardized Forearm Angiography Increases Procedural Success Rates of Coronary Angiography and PCI: A Retrospective Analysis of an all-Comers Patient Cohort in a Real-Life Scenario. *Cardiology and cardiovascular medicine* 2022; 6: 124–136

Rogers JH, Lasala JM. Coronary artery dissection and perforation complicating percutaneous coronary intervention. *The Journal of invasive cardiology* 2004; 16: 493–499

Ross R. Atherosclerosis--an inflammatory disease. *The New England journal of medicine* 1999; 340: 115–126

Ross R, Glomset J, Harker L. Response to injury and atherogenesis. *The American Journal of Pathology* 1977; 86: 675–684

Roth GA, Mensah GA, Johnson CO, Addolorato G, Ammirati E, Baddour LM, Barengo NC, Beaton AZ, Benjamin EJ, Benziger CP, Bonny A, Brauer M, Brodmann M, Cahill TJ, Carapetis J, Catapano AL, Chugh SS, Cooper LT, Coresh J, Criqui M, DeCleene N, Eagle KA, Emmons-Bell S, Feigin VL, Fernández-Solà J, Fowkes G, Gakidou E, Grundy SM, He FJ, Howard G, Hu F, Inker L, Karthikeyan G, Kassebaum N, Koroshetz W, Lavie C, Lloyd-Jones D, Lu HS, Mirijello A, Temesgen AM, Mokdad A, Moran AE, Muntner P, Narula J, Neal B, Ntsekhe M, Moraes de Oliveira G, Otto C, Owolabi M, Pratt M, Rajagopalan S, Reitsma M, Ribeiro ALP, Rigotti N, Rodgers A, Sable C, Shakil S, Sliwa-Hahnle K, Stark B, Sundström J, Timpel P, Tleyjeh IM, Valgimigli M, Vos T, Whelton PK, Yacoub M, Zuhlke L, Murray C, Fuster V. Global Burden of Cardiovascular Diseases and Risk Factors, 1990-2019: Update From the GBD 2019 Study. *Journal of the American College of Cardiology* 2020; 76: 2982–3021

Sabirli R, Koseler A, Goren T, Turkcuer I, Kurt O. High GRP78 levels in Covid-19 infection: A case-control study. *Life Sciences* 2021; 265: 118781

Santangelo G, Bursi F, Faggiano A, Moscardelli S, Simeoli PS, Guazzi M, Lorusso R, Carugo S, Faggiano P. The Global Burden of Valvular Heart Disease: From Clinical Epidemiology to Management. *Journal of clinical medicine* 2023; 12

Schenk S, Schoenhals GJ, Souza G de, Mann M. A high confidence, manually validated human blood plasma protein reference set. *BMC medical genomics* 2008; 1: 41

Schwarz DS, Blower MD. The endoplasmic reticulum: structure, function and response to cellular signaling. *Experientia* 2016; 73: 79–94

Seldinger SI. Catheter replacement of the needle in percutaneous arteriography; a new technique. *Acta radiologica* 1953; 39: 368–376

Serruys PW, Morice M-C, Kappetein AP, Colombo A, Holmes DR, Mack MJ, Ståhle E, Feldman TE, van den Brand M, Bass EJ, van Dyck N, Leadley K, Dawkins KD, Mohr FW. Percutaneous coronary intervention versus coronary-artery bypass grafting for severe coronary artery disease. *The New England journal of medicine* 2009; 360: 961–972

Shibata Y, Voeltz GK, Rapoport TA. Rough sheets and smooth tubules. *Cell* 2006; 126: 435–439

Shiu RP, Pouyssegur J, Pastan I. Glucose depletion accounts for the induction of two transformation-sensitive membrane proteins in Rous sarcoma virus-transformed chick embryo fibroblasts. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 1977; 74: 3840–3844

Simonetto C, Rospleszcz S, Kaiser JC, Furukawa K. Heterogeneity in coronary heart disease risk. *Scientific Reports* 2022; 12: 10131

Skattebo Ø, Calbet JAL, Rud B, Capelli C, Hallén J. Contribution of oxygen extraction fraction to maximal oxygen uptake in healthy young men. *Acta Physiologica (Oxford, England)* 2020; 230: e13486

Smith SC. Multiple risk factors for cardiovascular disease and diabetes mellitus. *The American journal of medicine* 2007; 120: S3-S11

Stary HC. The sequence of cell and matrix changes in atherosclerotic lesions of coronary arteries in the first forty years of life. *European heart journal* 1990; 11 Suppl E: 3–19

Steinberg D. The LDL modification hypothesis of atherogenesis: an update. *Journal of lipid research* 2009; 50 Suppl: S376-81

Stewart J, Manmathan G, Wilkinson P. Primary prevention of cardiovascular disease: A review of contemporary guidance and literature. *JRSM cardiovascular disease* 2017; 6: 2048004016687211

Sun PD, Foster CE, Boyington JC. Overview of protein structural and functional folds. *Current Protocols in Protein Science* 2004; Chapter 17: Unit 17.1

Tabas I, Seimon T, Timmins J, Li G, Lim W. Macrophage apoptosis in advanced atherosclerosis. *Annals of the New York Academy of Sciences* 2009; 1173 Suppl 1: E40-5

Tang P, Wang Q, Ouyang H, Yang S, Hua P. The feasibility of early detecting coronary artery disease using deep learning-based algorithm based on electrocardiography. *Aging (Albany NY)* 2023; 15: 3524–3537

Tavakol M, Ashraf S, Brener SJ. Risks and complications of coronary angiography: a comprehensive review. *Global Journal of Health Science* 2012; 4: 65–93

Teodorovich N, Gandelman G, Jonas M, Fabrikant Y, Swissa MS, Shimoni S, George J, Swissa M. The CHA2DS2-VASC Score Predicts Mortality in Patients Undergoing Coronary Angiography. *Life (Basel, Switzerland)* 2023; 13

Thygesen K, Alpert JS, White HD, Jaffe AS, Apple FS, Galvani M, Katus HA, Newby LK, Ravkilde J, Chaitman B, Clemmensen PM, Dellborg M, Hod H, Porela P, Underwood R, Bax JJ, Beller GA, Bonow R, van der Wall EE, Bassand J-P, Wijns W, Ferguson TB, Steg PG, Uretsky BF, Williams DO, Armstrong PW, Antman EM, Fox KA, Hamm CW, Ohman EM, Simoons ML, Poole-Wilson PA, Gurfinkel EP, Lopez-Sendon J-L, Pais P, Mendis S, Zhu J-R, Wallentin LC, Fernández-Avilés F, Fox KM, Parkhomenko AN, Priori SG, Tendera M, Voipio-Pulkki L-M, Vahanian A, Camm AJ, Caterina R de, Dean V, Dickstein K, Filippatos G, Funck-Brentano C, Hellemans I, Kristensen SD, McGregor K, Sechtem U, Silber S, Widimsky P, Zamorano JL, Morais J, Brener S, Harrington R, Morrow D, Lim

M, Martinez-Rios MA, Steinhubl S, Levine GN, Gibler WB, Goff D, Tubaro M, Dudek D, Al-Attar N. Universal definition of myocardial infarction. *Circulation* 2007; 116: 2634–2653

Tirasophon W, Welihinda AA, Kaufman RJ. A stress response pathway from the endoplasmic reticulum to the nucleus requires a novel bifunctional protein kinase/endoribonuclease (Ire1p) in mammalian cells. *Genes & development* 1998; 12: 1812–1824

Townsend N, Wilson L, Bhatnagar P, Wickramasinghe K, Rayner M, Nichols M. Cardiovascular disease in Europe: epidemiological update 2016. *European heart journal* 2016; 37: 3232–3245

Tsai Y-L, Ha DP, Zhao H, Carlos AJ, Wei S, Pun TK, Wu K, Zandi E, Kelly K, Lee AS. Endoplasmic reticulum stress activates SRC, relocating chaperones to the cell surface where GRP78/CD109 blocks TGF- β signaling. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 2018; 115: E4245-E4254

Vanhoutte PM, Shimokawa H, Tang EHC, Feletou M. Endothelial dysfunction and vascular disease. *Acta Physiologica (Oxford, England)* 2009; 196: 193–222

Vogel JP, Misra LM, Rose MD. Loss of BiP/GRP78 function blocks translocation of secretory proteins in yeast. *The Journal of cell biology* 1990; 110: 1885–1895

Vos T, Lim SS, Abbafati C, Abbas KM, Abbasi M, Abbasifard M, Abbasi-Kangevari M, Abbastabar H, Abd-Allah F, Abdelalim A, Abdollahi M, Abdollahpour I, Abolhassani H, Aboyans V, Abrams EM, Abreu LG, Abrigo MRM, Abu-Raddad LJ, Abushouk AI, Acebedo A, Ackerman IN, Adabi M, Adamu AA, Adebayo OM, Adekanmbi V, Adelson JD, Adetokunboh OO, Adham D, Afshari M, Afshin A, Agardh EE, Agarwal G, Agesa KM, Aghaali M, Aghamir SMK, Agrawal A, Ahmad T, Ahmadi A, Ahmadi M, Ahmadi H, Ahmadpour E, Akalu TY, Akinyemi RO, Akinyemiju T, Akombi B, Al-Aly Z, Alam K, Alam N, Alam S, Alanzi TM, Albertson SB, Alcalde-Rabanal JE, Alema NM, Ali M, Ali S, Alicandro G, Alijanzadeh M, Alinia C, Alipour V, Aljunid SM, Alla F, Allebeck P, Almasi-Hashiani A, Alonso J, Al-Raddadi RM, Altirkawi KA, Alvis-Guzman N, Alvis-Zakzuk NJ, Amini S, Amini-Rarani M, Aminorroaya A, Amiri F, Amit AML, Amugsi DA, Amul GGH, Anderlini D, Andrei CL, Andrei T, Anjomshoa M, Ansari F, Ansari I, Ansari-Moghaddam A,

Antonio CAT, Antony CM, Antriyandarti E, Anvari D, Anwer R, Arabloo J, Arab-Zozani M, Aravkin AY, Ariani F, Ärnlov J, Aryal KK, Arzani A, Asadi-Aliabadi M, Asadi-Pooya AA, Asghari B, Ashbaugh C, Atnafu DD, Atre SR, Ausloos F, Ausloos M, Ayala Quintanilla BP, Ayano G, Ayanore MA, Aynalem YA, Azari S, Azarian G, Azene ZN, Babae E, Badawi A, Bagherzadeh M, Bakhshaei MH, Bakhtiari A, Balakrishnan S, Balalla S, Balassyano S, Banach M, Banik PC, Bannick MS, Bante AB, Baraki AG, Barboza MA, Barker-Collo SL, Barthelemy CM, Barua L, Barzegar A, Basu S, Baune BT, Bayati M, Bazmandegan G, Bedi N, Beghi E, Béjot Y, Bello AK, Bender RG, Bennett DA, Bennitt FB, Bensenor IM, Benziger CP, Berhe K, Bernabe E, Bertolacci GJ, Bhageerathy R, Bhala N, Bhandari D, Bhardwaj P, Bhattacharyya K, Bhutta ZA, Bibi S, Biehl MH, Bikbov B, Bin Sayeed MS, Biondi A, Biriha BM, Bisanzio D, Bisignano C, Biswas RK, Bohlouli S, Bohluli M, Bolla SRR, Bolor A, Boon-Dooley AS, Borges G, Borzì AM, Bourne R, Brady OJ, Brauer M, Brayne C, Breitborde NJK, Brenner H, Briant PS, Briggs AM, Briko NI, Britton GB, Bryazka D, Buchbinder R, Bumgarner BR, Busse R, Butt ZA, Caetano dos Santos FL, La Cámara LA, Campos-Nonato IR, Car J, Cárdenas R, Carreras G, Carrero JJ, Carvalho F, Castaldelli-Maia JM, Castañeda-Orjuela CA, Castelpietra G, Castle CD, Castro F, Catalá-López F, Causey K, Cederroth CR, Cercy KM, Cerin E, Chandan JS, Chang AR, Charlson FJ, Chattu VK, Chaturvedi S, Chimed-Ochir O, Chin KL, Cho DY, Christensen H, Chu D-T, Chung MT, Cicuttini FM, Ciobanu LG, Cirillo M, Collins EL, Compton K, Conti S, Cortesi PA, Costa VM, Cousin E, Cowden RG, Cowie BC, Cromwell EA, Di Cross H, Crowe CS, Cruz JA, Cunningham M, Dahlawi SMA, Damiani G, Dandona L, Dandona R, Darwesh AM, Daryani A, Das JK, Das Gupta R, das Neves J, Dávila-Cervantes CA, Davletov K, Leo D de, Dean FE, DeCleene NK, Deen A, Degenhardt L, Dellavalle RP, Demeke FM, Demsie DG, Denova-Gutiérrez E, Dereje ND, Derveniz N, Desai R, Desalew A, Dessie GA, Dharmaratne SD, Dhungana GP, Dianatinasab M, Diaz D, Dibaji Forooshani ZS, Dingels ZV, Dirac MA, Djalalinia S, Do HT, Dokova K, Dorostkar F, Doshi CP, Doshmangir L, Douiri A, Doxey MC, Driscoll TR, Dunachie SJ, Duncan BB, Duraes AR, Eagan AW, Ebrahimi Kalan M, Edvardsson D, Ehrlich JR, El Nahas N, El Sayed I, El Tantawi M, Elbarazi I, Elgendy IY, Elhabashy HR, El-Jaafary SI, Elyazar IRF, Emamian MH, Emmons-Bell S, Erskine HE, Eshrati B, Eskandarieh S, Esmailnejad S, Esmailzadeh F, Esteghamati A, Estep K, Etemadi A, Etisso AE, Farahmand M, Faraj A, Fareed M, Faridnia R, Farinha CSeS, Farioli A, Faro A, Faruque M, Farzadfar F, Fattahi N, Fazlzadeh M,

Feigin VL, Feldman R, Fereshtehnejad S-M, Fernandes E, Ferrari AJ, Ferreira ML, Filip I, Fischer F, Fisher JL, Fitzgerald R, Flohr C, Flor LS, Foigt NA, Folayan MO, Force LM, Fornari C, Foroutan M, Fox JT, Freitas M, Fu W, Fukumoto T, Furtado JM, Gad MM, Gakidou E, Galles NC, Gallus S, Gamkrelidze A, Garcia-Basteiro AL, Gardner WM, Geberemariyam BS, Gebrehiwot AM, Gebremedhin KB, Gebreslassie AAAA, Gershberg Hayoon A, Gething PW, Ghadimi M, Ghadiri K, Ghafourifard M, Ghajar A, Ghamari F, Ghashghaee A, Ghiasvand H, Ghith N, Gholamian A, Gilani SA, Gill PS, Gitimoghaddam M, Giussani G, Goli S, Gomez RS, Gopalani SV, Gorini G, Gorman TM, Gottlich HC, Goudarzi H, Goulart AC, Goulart BNG, Grada A, Grivna M, Grosso G, Gubari MIM, Gugnani HC, Guimaraes ALS, Guimaraes RA, Guled RA, Guo G, Guo Y, Gupta R, Haagsma JA, Haddock B, Hafezi-Nejad N, Hafiz A, Hagins H, Haile LM, Hall BJ, Halvaei I, Hamadeh RR, Hamagharib Abdullah K, Hamilton EB, Han C, Han H, Hankey GJ, Haro JM, Harvey JD, Hasaballah AI, Hasanzadeh A, Hashemian M, Hassanipour S, Hassankhani H, Havmoeller RJ, Hay RJ, Hay SI, Hayat K, Heidari B, Heidari G, Heidari-Soureshjani R, Hendrie D, Henrikson HJ, Henry NJ, Herteliu C, Heydarpour F, Hird TR, Hoek HW, Hole MK, Holla R, Hoogar P, Hosgood HD, Hosseinzadeh M, Hostiuc M, Hostiuc S, Househ M, Hoy DG, Hsairi M, Hsieh VC, Hu G, Huda TM, Hugo FN, Huynh CK, Hwang B-F, Iannucci VC, Ibitoye SE, Ikuta KS, Ilesanmi OS, Ilic IM, Ilic MD, Inbaraj LR, Ippolito H, Irvani SSN, Islam MM, Islam M, Islam SMS, Islami F, Iso H, Ivers RQ, Iwu CCD, Iyamu IO, Jaafari J, Jacobsen KH, Jadidi-Niaragh F, Jafari H, Jafarinia M, Jahagirdar D, Jahani MA, Jahanmehr N, Jakovljevic M, Jalali A, Jalilian F, James SL, Janjani H, Janodia MD, Jayatilleke AU, Jeemon P, Jenabi E, Jha RP, Jha V, Ji JS, Jia P, John O, John-Akinola YO, Johnson CO, Johnson SC, Jonas JB, Joo T, Joshi A, Jozwiak JJ, Jürisson M, Kabir A, Kabir Z, Kalani H, Kalani R, Kalankesh LR, Kalhor R, Kamiab Z, Kanchan T, Karami Matin B, Karch A, Karim MA, Karimi SE, Kassa GM, Kassebaum NJ, Katikireddi SV, Kawakami N, Kayode GA, Keddie SH, Keller C, Kereselidze M, Khafaie MA, Khalid N, Khan M, Khatab K, Khater MM, Khatib MN, Khayamzadeh M, Khodayari MT, Khundkar R, Kianipour N, Kieling C, Kim D, Kim Y-E, Kim YJ, Kimokoti RW, Kisa A, Kisa S, Kissimova-Skarbek K, Kivimäki M, Kneib CJ, Knudsen AKS, Kocarnik JM, Kolola T, Kopec JA, Kosen S, Koul PA, Koyanagi A, Kravchenko MA, Krishan K, Krohn KJ, Kuate Defo B, Kucuk Bicer B, Kumar GA, Kumar M, Kumar P, Kumar V, Kumares G, Kurmi OP, Kusuma D, Kyu HH, La Vecchia C, Lacey B, Lal DK, Laloo R, Lam JO, Lami FH,

Landires I, Lang JJ, van Lansingh C, Larson SL, Larsson AO, Lasrado S, Lassi ZS, Lau KM-M, Lavados PM, Lazarus JV, Ledesma JR, Lee PH, Lee SWH, LeGrand KE, Leigh J, Leonardi M, Lescinsky H, Leung J, Levi M, Lewington S, Li S, Lim L-L, Lin C, Lin R-T, Linehan C, Linn S, Liu H-C, Liu S, Liu Z, Looker KJ, Lopez AD, Lopukhov PD, Lorkowski S, Lotufo PA, Lucas TCD, Lugo A, Lunevicius R, Lyons RA, Ma J, MacLachlan JH, Maddison ER, Maddison R, Madotto F, Mahasha PW, Mai HT, Majeed A, Maled V, Maleki S, Malekzadeh R, Malta DC, Mamun AA, Manafi A, Manafi N, Manguerra H, Mansouri B, Mansournia MA, Mantilla Herrera AM, Maravilla JC, Marks A, Martins-Melo FR, Martopullo I, Masoumi SZ, Massano J, Massenburg BB, Mathur MR, Maulik PK, McAlinden C, McGrath JJ, McKee M, Mehndiratta MM, Mehri F, Mehta KM, Meitei WB, Memiah PTN, Mendoza W, Menezes RG, Mengesha EW, Mengesha MB, Mereke A, Meretoja A, Meretoja TJ, Mestrovic T, Miazgowski B, Miazgowski T, Michalek IM, Mihretie KM, Miller TR, Mills EJ, Mirica A, Mirrakhimov EM, Mirzaei H, Mirzaei M, Mirzaei-Alavijeh M, Misganaw AT, Mithra P, Moazen B, Moghadaszadeh M, Mohamadi E, Mohammad DK, Mohammad Y, Mohammad Gholi Mezerji N, Mohammadian-Hafshejani A, Mohammadifard N, Mohammadpourhodki R, Mohammed S, Mokdad AH, Molokhia M, Momen NC, Monasta L, Mondello S, Mooney MD, Moosazadeh M, Moradi G, Moradi M, Moradi-Lakeh M, Moradzadeh R, Moraga P, Morales L, Morawska L, Moreno Velásquez I, Morgado-da-Costa J, Morrison SD, Mosser JF, Mouodi S, Mousavi SM, Mousavi Khaneghah A, Mueller UO, Munro SB, Muriithi MK, Musa KI, Muthupandian S, Naderi M, Nagarajan AJ, Nagel G, Naghshtabrizi B, Nair S, Nandi AK, Nangia V, Nansseu JR, Nayak VC, Nazari J, Negoï I, Negoï RI, Netsere HBN, Ngunjiri JW, Nguyen CT, Nguyen J, Nguyen M, Nguyen M, Nichols E, Nigatu D, Nigatu YT, Nikbakhsh R, Nixon MR, Nnaji CA, Nomura S, Norrving B, Noubiap JJ, Nowak C, Nunez-Samudio V, Oțoiu A, Oancea B, Odell CM, Ogbo FA, Oh I-H, Okunga EW, Oladnabi M, Olagunju AT, Olusanya BO, Olusanya JO, Oluwasanu MM, Omar Bali A, Omer MO, Ong KL, Onwujekwe OE, Orji AU, Orpana HM, Ortiz A, Ostroff SM, Otstavnov N, Otstavnov SS, Øverland S, Owolabi MO, P A M, Padubidri JR, Pakhare AP, Palladino R, Pana A, Panda-Jonas S, Pandey A, Park E-K, Parmar PGK, Pasupula DK, Patel SK, Paternina-Caicedo AJ, Pathak A, Pathak M, Patten SB, Patton GC, Paudel D, Pazoki Toroudi H, Peden AE, Pennini A, Pepito VCF, Peprah EK, Pereira A, Pereira DM, Perico N, Pham HQ, Phillips MR, Pigott DM, Pilgrim T, Pilz TM, Pirsaeheb M, Plana-Ripoll O, Plass D, Pokhrel KN, Polibin RV, Polinder S,

Polkinghorne KR, Postma MJ, Pourjafar H, Pourmalek F, Pourmirza Kalhori R, Pourshams A, Poznańska A, Prada SI, Prakash V, Pribadi DRA, Pupillo E, Quazi Syed Z, Rabiee M, Rabiee N, Radfar A, Rafiee A, Rafiei A, Raggi A, Rahimi-Movaghar A, Rahman MA, Rajabpour-Sanati A, Rajati F, Ramezanzadeh K, Ranabhat CL, Rao PC, Rao SJ, Rasella D, Rastogi P, Rathi P, Rawaf DL, Rawaf S, Rawal L, Razo C, Redford SB, Reiner RC, Reinig N, Reitsma MB, Remuzzi G, Renjith V, Renzaho AMN, Resnikoff S, Rezaei N, Rezai Ms, Rezapour A, Rhinehart P-A, Riahi SM, Ribeiro ALP, Ribeiro DC, Ribeiro D, Rickard J, Roberts NLS, Roberts S, Robinson SR, Roever L, Rolfe S, Ronfani L, Roshandel G, Roth GA, Rubagotti E, Rumisha SF, Sabour S, Sachdev PS, Saddik B, Sadeghi E, Sadeghi M, Saeidi S, Safi S, Safiri S, Sagar R, Sahebkar A, Sahraian MA, Sajadi SM, Salahshoor MR, Salamati P, Salehi Zahabi S, Salem H, Salem MRR, Salimzadeh H, Salomon JA, Salz I, Samad Z, Samy AM, Sanabria J, Santomauro DF, Santos IS, Santos JV, Santric-Milicevic MM, Saraswathy SYI, Sarmiento-Suárez R, Sarrafzadegan N, Sartorius B, Sarveazad A, Sathian B, Sathish T, Sattin D, Sbarra AN, Schaeffer LE, Schiavolin S, Schmidt MI, Schutte AE, Schwebel DC, Schwendicke F, Senbeta AM, Senthilkumaran S, Sepanlou SG, Shackelford KA, Shadid J, Shahabi S, Shaheen AA, Shaikh MA, Shalash AS, Shams-Beyranvand M, Shamsizadeh M, Shannawaz M, Sharafi K, Sharara F, Sheena BS, Sheikhtaheri A, Shetty RS, Shibuya K, Shiferaw WS, Shigematsu M, Shin JI, Shiri R, Shirkoohi R, Shrimel MG, Shuval K, Siabani S, Sigfusdottir ID, Sigurvinsdottir R, Silva JP, Simpson KE, Singh A, Singh JA, Skiadaresi E, Skou STS, Skryabin VY, Sobngwi E, Sokhan A, Soltani S, Sorensen RJD, Soriano JB, Sorrie MB, Soyiri IN, Sreeramareddy CT, Stanaway JD, Stark BA, Ștefan SC, Stein C, Steiner C, Steiner TJ, Stokes MA, Stovner LJ, Stubbs JL, Sudaryanto A, Sufiyan MB, Sulo G, Sultan I, Sykes BL, Sylte DO, Szócska M, Tabarés-Seisdedos R, Tabb KM, Tadakamadla SK, Taherkhani A, Tajdini M, Takahashi K, Taveira N, Teagle WL, Teame H, Tehrani-Banihashemi A, Teklehaimanot BF, Terrason S, Tessema ZT, Thankappan KR, Thomson AM, Tohidinik HR, Tonelli M, Topor-Madry R, Torre AE, Touvier M, Tovani-Palone MRR, Tran BX, Travillian R, Troeger CE, Truelsen TC, Tsai AC, Tsatsakis A, Tudor Car L, Tyrovolas S, Uddin R, Ullah S, Undurraga EA, Unnikrishnan B, Vacante M, Vakilian A, Valdez PR, Varughese S, Vasankari TJ, Vasseghian Y, Venketasubramanian N, Violante FS, Vlassov V, Vollset SE, Vongpradith A, Vukovic A, Vukovic R, Waheed Y, Walters MK, Wang J, Wang Y, Wang Y-P, Ward JL, Watson A, Wei J, Weintraub RG,

Weiss DJ, Weiss J, Westerman R, Whisnant JL, Whiteford HA, Wiangkham T, Wiens KE, Wijeratne T, Wilner LB, Wilson S, Wojtyniak B, Wolfe CDA, Wool EE, Wu A-M, Wulf Hanson S, Wunrow HY, Xu G, Xu R, Yadgir S, Yahyazadeh Jabbari SH, Yamagishi K, Yaminfirooz M, Yano Y, Yaya S, Yazdi-Feyzabadi V, Yearwood JA, Yeheyis TY, Yeshitila YG, Yip P, Yonemoto N, Yoon S-J, Yoosefi Lebni J, Younis MZ, Younker TP, Yousefi Z, Yousefifard M, Yousefinezhadi T, Yousuf AY, Yu C, Yusefzadeh H, Zahirian Moghadam T, Zaki L, Zaman SB, Zamani M, Zamanian M, Zandian H, Zangeneh A, Zastrozhin MS, Zewdie KA, Zhang Y, Zhang Z-J, Zhao JT, Zhao Y, Zheng P, Zhou M, Ziapour A, Zimsen SRM, Naghavi M, Murray CJL. Global burden of 369 diseases and injuries in 204 countries and territories, 1990–2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *The Lancet* 2020; 396: 1204–1222

Wang J, Lee J, Liem D, Ping P. HSPA5 Gene encoding Hsp70 chaperone BiP in the endoplasmic reticulum. *Gene* 2017; 618: 14–23

Winther MP de, van Dijk KW, Havekes LM, Hofker MH. Macrophage scavenger receptor class A: A multifunctional receptor in atherosclerosis. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology* 2000; 20: 290–297

Wolff CB. Normal cardiac output, oxygen delivery and oxygen extraction. *Advances in experimental medicine and biology* 2007; 599: 169–182

Wonisch W, Falk A, Sundl I, Winklhofer-Roob BM, Lindschinger M. Oxidative stress increases continuously with BMI and age with unfavourable profiles in males. *The aging male : the official journal of the International Society for the Study of the Aging Male* 2012; 15: 159–165

Wu D, Huang L-F, Chen X-C, Huang X-R, Li H-Y, An N, Tang J-X, Liu H-F, Yang C. Research progress on endoplasmic reticulum homeostasis in kidney diseases. *Cell death & disease* 2023; 14: 473

Wu J, Kaufman RJ. From acute ER stress to physiological roles of the Unfolded Protein Response. *Cell death and differentiation* 2006; 13: 374–384

Wykrzykowska JJ, Garg S, Girasis C, Vries T de, Morel M-A, van Es G-A, Buszman P, Linke A, Ischinger T, Klauss V, Corti R, Eberli F, Wijns W, Morice M-C, Di Mario C, van Geuns RJ, Juni P, Windecker S, Serruys PW. Value of the SYNTAX score for risk assessment in the all-comers population of the randomized multicenter LEADERS (Limus Eluted from A Durable versus ERodable Stent coating) trial. *Journal of the American College of Cardiology* 2010; 56: 272–277

Xie J, Tao Z-H, Zhao J, Li T, Wu Z-H, Zhang J-F, Zhang J, Hu X-C. Glucose regulated protein 78 (GRP78) inhibits apoptosis and attenuates chemosensitivity of gemcitabine in breast cancer cell via AKT/mitochondrial apoptotic pathway. *Biochemical and biophysical research communications* 2016; 474: 612–619

Xing X, Lai M, Wang Y, Xu E, Huang Q. Overexpression of glucose-regulated protein 78 in colon cancer. *Clinica chimica acta; international journal of clinical chemistry* 2006; 364: 308–315

Xu J, Zhou Q, Xu W, Cai L. Endoplasmic reticulum stress and diabetic cardiomyopathy. *Experimental Diabetes Research* 2012; 2012: 827971

Yamashita A, Nishihira K, Gi T, Maekawa K, Hatakeyama K, Horiuchi S, Wada K, Shibata Y, Asada Y. Pathological Features of Ruptured Coronary Plaque and Thrombus Interfaces: Fibrin and von Willebrand Factor as Platelet Scaffolds on Rupture Sites. *Thrombosis and Haemostasis* 2021; 121: 234–241

Yang J, Brody EN, Murthy AC, Mehler RE, Weiss SJ, DeLisle RK, Ostroff R, Williams SA, Ganz P. Impact of Kidney Function on the Blood Proteome and on Protein Cardiovascular Risk Biomarkers in Patients With Stable Coronary Heart Disease. *Journal of the American Heart Association* 2020a; 9: e016463

Yang S, Wu M, Li X, Zhao R, Zhao Y, Liu L, Wang S. Role of Endoplasmic Reticulum Stress in Atherosclerosis and Its Potential as a Therapeutic Target. *Oxidative medicine and cellular longevity* 2020b; 2020: 9270107

Yao S-T, Zhao L, Miao C, Tian H, Yang N-N, Guo S-D, Zhai L, Chen J, Wang Y-W, Qin S-C. Endoplasmic reticulum stress mediates oxidized low density lipoprotein-induced

scavenger receptor A1 upregulation in macrophages. *Sheng li xue bao : [Acta physiologica Sinica]* 2014; 66: 612–618

Yorde DE, Sasse EA, Wang TY, Husa RO, Garancis JC. Competitive enzyme-linked immunoassay with use of soluble enzyme/antibody immune complexes for labeling. I. Measurement of human choriogonadotropin. *Clinical chemistry* 1976; 22: 1372–1377

Yusuf S, Joseph P, Rangarajan S, Islam S, Mente A, Hystad P, Brauer M, Kutty VR, Gupta R, Wielgosz A, AlHabib KF, Dans A, Lopez-Jaramillo P, Avezum A, Lanus F, Oguz A, Kruger IM, Diaz R, Yusoff K, Mony P, Chifamba J, Yeates K, Kelishadi R, Yusufali A, Khatib R, Rahman O, Zatonska K, Iqbal R, Wei L, Bo H, Rosengren A, Kaur M, Mohan V, Lear SA, Teo KK, Leong D, O'Donnell M, McKee M, Dagenais G. Modifiable risk factors, cardiovascular disease, and mortality in 155 722 individuals from 21 high-income, middle-income, and low-income countries (PURE): a prospective cohort study. *The Lancet* 2020; 395: 795–808

Yusuf S, Zhao F, Mehta SR, Chrolavicius S, Tognoni G, Fox KK. Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. *The New England journal of medicine* 2001; 345: 494–502

Zhang L-Y, Li P-L, Xu A, Zhang X-C. Involvement of GRP78 in the Resistance of Ovarian Carcinoma Cells to Paclitaxel. *Asian Pacific journal of cancer prevention : APJCP* 2015; 16: 3517–3522

Zhu W, He W, Guo L, Wang X, Hong K. The HAS-BLED Score for Predicting Major Bleeding Risk in Anticoagulated Patients With Atrial Fibrillation: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clinical Cardiology* 2015; 38: 555–561

Zupancic ML. Acute psychological stress as a precipitant of acute coronary syndromes in patients with undiagnosed ischemic heart disease: a case report and literature review. *Primary care companion to the Journal of clinical psychiatry* 2009; 11: 21–24

9. Erklärung zum Eigenanteil

Die Arbeit wurde in der Medizinischen Klinik II der Universitätsklinik Bonn unter Betreuung von Professor Vedat Tiyerili durchgeführt.

Die Konzeption der Arbeit erfolgte in Zusammenarbeit mit Dr. Adem Aksoy und Professor Tiyerili.

Sämtliche Versuche und Analysen wurden (nach Einarbeitung durch Elena Repges und Dr. Muntadher Al Zaidi) von mir eigenständig durchgeführt.

Die verwendeten laborchemischen Parameter des betrachteten Kollektivs wurden durch das Zentrallabor des Universitätsklinikum Bonn erhoben.

Das zur Auswertung verwendete Datenmaterial wurde eigenständig zusammengestellt.

Die statistische Auswertung erfolgte, nach freundlicher Einarbeitung durch Dr. Isabelle Schröder, eigenständig durch mich.

Bei der Erstellung dieser Arbeit verwendete ich Chat-GPT um die Lesbarkeit und Sprache des Manuskripts zu verbessern. Nach der Verwendung dieses Tools habe ich die entsprechenden Passagen überprüft und bearbeitet und übernehme die volle Verantwortung für den Inhalt der veröffentlichten Dissertationsschrift.

Ich versichere, die Dissertationsschrift selbständig verfasst zu haben und keine weiteren als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel verwendet zu haben.

10.Danksagung

Mein Dank gilt Prof. Tiyerili für die freundliche Überlassung des Themas und seine Unterstützung sowie seinen hilfreichen Anmerkungen zu meiner Arbeit.

Für die hervorragende Betreuung, Durchsicht und Korrektur der Arbeit danke ich Herrn Dr. med. Adem Aksoy.

Schließlich möchte ich mich ganz besonders bei meiner Lebenspartnerin Isabelle für ihre bedingungslose Unterstützung, Hilfe und Liebe bedanken. Zuletzt möchte ich mich bei meinen Eltern bedanken.