

Aus der Klinik für Kardiologie und Pulmologie
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

„Die Bedeutung des Tissue Faktor Pathway für die Entstehung der
arteriellen Thrombose und Restenose nach intrakoronarer
Intervention“

zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät Charité –
Universitätsmedizin Berlin

von

Yunus Ayrar

aus Berlin

Gutachter:

1. Prof. Dr. med. U. Rauch-Kröhnert
2. Prof. Dr. med. H. Völler
3. Prof. Dr. med. J.-H. Gerds-Li

Datum der Promotion: 03.06.2012

Inhaltsverzeichnis

1.	Zusammenfassung	
	1.1. Abstract.....	01
	1.2. Einleitung und Zielsetzung.....	02
	1.3. Methodik.....	03
	1.4. Ergebnisse und Diskussion.....	04
	1.5. Literatur.....	10
2.	Anteilerklärung.....	11
3.	Ausgewählte Publikationen.....	12
	3.1. “Prolonged clopidogrel application reduces tissue factor expression after percutaneous coronary intervention in the porcine model.”	
	3.2. “Prolonged application of clopidogrel reduces inflammation after percutaneous coronary intervention in the porcine model.	
	3.3. “Clopidogrel-mediated reduction of circulating tissue factor in patients with stable coronary artery disease”	
4.	Lebenslauf.....	33
5.	Publikationsliste.....	34
6.	Selbständigkeitserklärung.....	35

Zusammenfassung

1.1. Abstract

Die intrakoronare Bestrahlung (ICBT) gilt als ein antiproliferatives Behandlungsverfahren, welches im Rahmen der interventionellen Therapie von In-Stent-Rezidivstenosen bei Vorliegen einer koronaren Herzkrankheit (KHK) eingesetzt wurde. Durch die zusätzliche Gabe von Clopidogrel reduziert sich das Auftreten von thrombotischen Spätkomplikationen in der bestrahlten Koronararterie. Ziel der Promotion war es, 1. die Wirkung der ICBT auf die tissue factor (TF)-Expression und Prokoagulabilität der Gefäßwand im Tiermodell zu erforschen, und 2. die Bedeutung der Dauer der antithrombotischen Begleittherapie mit Clopidogrel für die vaskuläre TF-Expression, die Prokoagulabilität des Blutes und den Inflammationsparameter C-reaktives Protein (CRP) zu erfassen. Dazu wurden *in vivo*-Experimente am Schweinmodell durchgeführt, um die Auswirkung der ICBT auf die TF-Expression der Koronararterienwand im Zusammenhang mit der Dauer der antithrombotischen Begleittherapie zu untersuchen. Sowohl die alleinige perkutane transluminale koronare Angioplastie (PTCA) als auch die PTCA plus ICBT führten im Vergleich zu den unbehandelten Kontrollgefäßen zu einer verstärkten immunhistologisch darstellbaren TF-Färbung in der Intima und Media der verletzten Koronargefäße. Die Quantifizierungen der koronaren TF-mRNA mittels Real-Time PCR bestätigten im Wesentlichen die Ergebnisse der morphometrischen Untersuchungen. Die längerfristige Behandlung mit Clopidogrel führte im Vergleich zur kürzeren Gabe zu einer signifikanten Reduktion der vaskulären TF-Expression nach ICBT. Eine Reduktion der TF-Konzentration im Blut war tendenziell zu beobachten, wenn Clopidogrel länger gegeben wurde. Ferner stieg die CRP-Konzentration im Plasma unmittelbar nach der Intervention signifikanter an. Im weiteren Verlauf fielen die CRP-Konzentrationen wieder ab und waren bei fortgeführter Therapie mit Clopidogrel signifikant verringert. Insgesamt weisen die Ergebnisse dieser Untersuchungen auf eine gesteigerte Thrombogenität bei Durchführung einer ICBT im Vergleich zur alleinigen PTCA hin. Die nach ICBT langfristig erhöhte vaskuläre Expression des TF-Proteins trägt zu einer gesteigerten Thrombogenität der koronaren Gefäßwand bei und erklärt – zumindest teilweise – das nach ICBT beobachtete Thromboserisiko.

1.2. Einleitung und Zielsetzung

Die Anwendung ionisierender Strahlung ist mit einem erhöhten Risiko des Auftretens von thrombotischen Spätkomplikationen assoziiert. Die Inzidenz von thrombotischen Komplikationen beträgt 2,5 bis 9,6% nach intrakoronarer Brachytherapie (ICBT).^{1,2} Das späte Auftreten von akuten Koronarthrombosen begründet auch die erhöhte Mortalität nach Anwendung von neueren anti-proliferativen Behandlungsverfahren, nämlich der Implantation von mit Chemotherapeutika beschichteten Stents in stenosierte Koronargefäße.^{3, 4} Die Mechanismen, welche die Spätthrombosen bedingen, sind nicht ausreichend erforscht. Dass es nach Anwendung von ionisierenden Strahlen zu einer Aktivierung des Tissue Faktor (TF) abhängigen Koagulationssystems und zur erhöhten Gewebsthrombogenität mit Thrombosen in den jeweils bestrahlten Organen kommen kann, ist seit vielen Jahren bekannt.^{5, 6} Entzündliche Prozesse spielen bei der Progression einer koronaren Herzkrankheit (KHK) eine wichtige Rolle. Bezüglich der zirkulierenden Inflammationsparameter ist alleine das C-reaktive Protein (CRP) als unabhängiger Faktor mit einem erhöhten Risiko für atherothrombotische Erkrankungen assoziiert.⁷ Durch die Gabe von Clopidogrel zusätzlich zum ASS wird das Mortalitätsrisiko von Patienten mit akutem Herzinfarkt signifikant reduziert.^{8, 9} Clopidogrel hemmt irreversibel den Adenosindiphosphat-Rezeptor (P2Y₁₂-Rezeptor) der Thrombozyten, was die Degranulation und die Expression thrombozytärer-Oberflächenadhäsionsmoleküle verhindert. Hierdurch werden auch die Wechselwirkungen von Thrombozyten mit Leukozyten verändert und die TF-Freisetzung aus Thrombozyten beeinflusst.^{10, 11} Ziel der Promotion war es, 1. die Wirkung der perkutanen koronaren Intervention (Brachytherapie bzw. Ballondilatation) auf die TF-Expression und Prokoagulabilität der Gefäßwand im Tiermodell zu erforschen, und 2. die Bedeutung der Dauer der antithrombotischen Begleittherapie mit Clopidogrel für die vaskuläre TF-Expression, die Prokoagulabilität des Blutes und den Inflammationsparameter CRP zu erfassen. Dazu wurden *in vivo*-Experimente am Schweinmodell durchgeführt, um die Auswirkung der intrakoronaren Brachytherapie auf TF-Expression der Koronararterienwand im Zusammenhang mit der Dauer der antithrombotischen Begleittherapie zu untersuchen. Im Rahmen einer zweiten Studie wurde die Prokoagulabilität des zirkulierenden Blutes bei Patienten mit ST-Hebungsmyokardinfarkt (STEMI) bzw. stabiler koronarer Herzkrankheit (KHK) in Abhängigkeit der Clopidogrel-Medikation analysiert.¹²

1.3. Methodik

48 deutsche Hausschweine (Gewicht 22-27 kg) erhielten Azetylsalizylsäure (ASS, 325 mg pro Tag) sowie Clopidogrel in einer Sättigungsdosis von 300 mg am Vortag der Intervention, gefolgt von einer Erhaltungsdosis von 75 mg pro Tag. Die Tiere wurden durch eine Überdosis von Kaliumchlorid nach 24 Stunden (n=12), einem Monat (n=12) und drei Monaten postinterventionell (n=24) getötet. Die Schweine, die drei Monate postinterventionell getötet wurden, teilten wir in zwei Gruppen (Gruppe I und II) ein. Die erste Gruppe (Gruppe I, n=12) erhielt Clopidogrel zusätzlich zu Aspirin für drei Monate, wobei die zweite Gruppe (Gruppe II, n=12) mit Clopidogrel für nur einen Monat nach perkutaner koronarer Intervention (PCI) behandelt wurde. Aspirin wurde für die gesamte Dauer der Studie verabreicht. Im Rahmen der Herzkatheteruntersuchung wurde bei allen Schweinen eine PTCA in zwei der drei großen Koronararterien durchgeführt. Nach Randomisierung erfolgte die sofortige Bestrahlung einer der verletzten Koronararterien durch eine β -Strahlen-emittierende Quelle ($^{90}\text{Sr}/\text{Y}$, Novoste Beta-Cath-System, Novoste, Norcross, USA.). Die Bestrahlungsmodalitäten wurden so berechnet, dass 19.9 - 22.2 Gray kontrolliert bis in eine Tiefe von 2 mm appliziert wurden. Die unterschiedlich behandelten Koronararterien wurden 24 Stunden sowie einen und drei Monate nach der Intervention entnommen und entsprechend für die immunhistochemischen Untersuchungen (jeweils n=6 Tiere pro Gruppe) sowie für die Analyse der vaskulären TF-Expression (jeweils n=6 Tiere pro Gruppe) präpariert. Immunhistochemische Färbungen wurden für TF und Fibrin/Fibrinogen durchgeführt. Die morphometrische Analyse erfolgte digitalisiert unter Verwendung der Software LUCIA G (Version 3.52ab, Nikon, Düsseldorf, Deutschland). Dabei ermittelte ich den prozentualen Anteil des positiven gefärbten Bereichs bezogen auf das gesamte Gefäß (Intima und Media der Arterienwand). Die Bestimmung der vaskulären TF-Expression erfolgte per Real-time Polymerase-Kettenreaktion (RT-PCR). Um die Wirkung der verlängerten Behandlung mit Clopidogrel nach ICBT/PCI auf die im Plasma zirkulierenden TF- und CRP-Konzentrationen zu analysieren, wurde den Tieren vor und direkt nach Beendigung der ICBT/PCI sowie einen und drei Monate nach der Koronarintervention Blut zur Gewinnung von Plasma abgenommen. Die Plasmakonzentrationen von TF und CRP wurden mittels Enzyme-linkes Immunosorbent Assay (ELISA) bestimmt. Als Maß für die Prokoagulabilität von TF führte ich einen modifizierten einstufigen Gerinnungstest mit Hilfe eines 4-Kanal-Aggregometers (PAP4 möLAB, Langenfeld, Deutschland) durch.

Im Rahmen einer zweiten Studie wurden die Prokoagulabilität des zirkulierenden Blutes bei Patienten mit STEMI (n=20) bzw. stabiler KHK (n=33) vor Clopidogrel-Aufsättigung (300

mg) sowie 96 Stunden nach erfolgter kathetertechnischer Intervention bestimmt und miteinander verglichen. Hierzu wurde der TF-Spiegel mittels ELISA gemessen.

1.4. Ergebnisse und Diskussion

Sowohl die alleinige PTCA als auch die PTCA plus ICBT führten im Vergleich zu den unbehandelten Kontrollgefäßen zu einer verstärkten immunhistologisch darstellbaren TF-Expression in der Intima und Media der verletzten Koronargefäße (Abb. 1A). Im Vergleich zur alleinigen PTCA zeigte sich ein Monat nach ICBT, dass der Anteil der TF-positiv gefärbten Intima-/Media-Fläche an der Gesamt-Intima-/Media-Fläche tendenziell erhöht war (Abb. 1A). Die Quantifizierungen der koronaren TF-mRNA mittels Real-Time PCR im zeitlichen Verlauf bestätigten im Wesentlichen die Ergebnisse der morphometrischen Untersuchungen zur TF-Expression nach Intervention (Abb. 2). Die immunhistochemische Darstellung des koronaren Fibrins und Fibrinogens ergab, dass die ICBT mit einer vermehrten koronaren Fibrinogen-Expression bzw. Fibrinablagerung im Vergleich zur alleinigen PTCA assoziiert war (Abb. 1B). Der vermehrte Nachweis von Fibrin bzw. Fibrinogen weist möglicherweise auf die erhöhte Prokoagulabilität der Koronararterien nach ICBT hin.

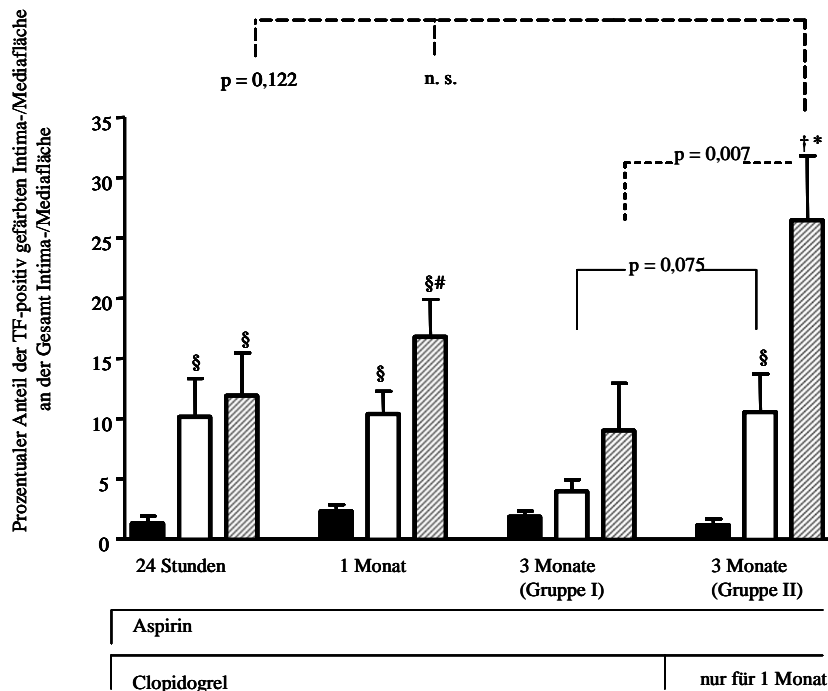


Abbildung 1A: Morphometrische Quantifizierungen der Koronargefäße (24 Stunden, ein Monat und drei Monate nach der Intervention, n=6 für jeden Zeitpunkt). Die antithrombotische Therapie ist unter dem Graphen dargestellt. Kontrollgefäße (schwarze Box), Koronargefäße nach alleiniger PTCA (weiße Box) und nach PTCA plus ICBT (gestreifte Box). Koronare TF-Färbung: † $p \leq 0,01$, § $p \leq 0,05$ vs. Kontrollgefäße. * $p = 0,029$, # $p = 0,072$ vs. alleinige PTCA.

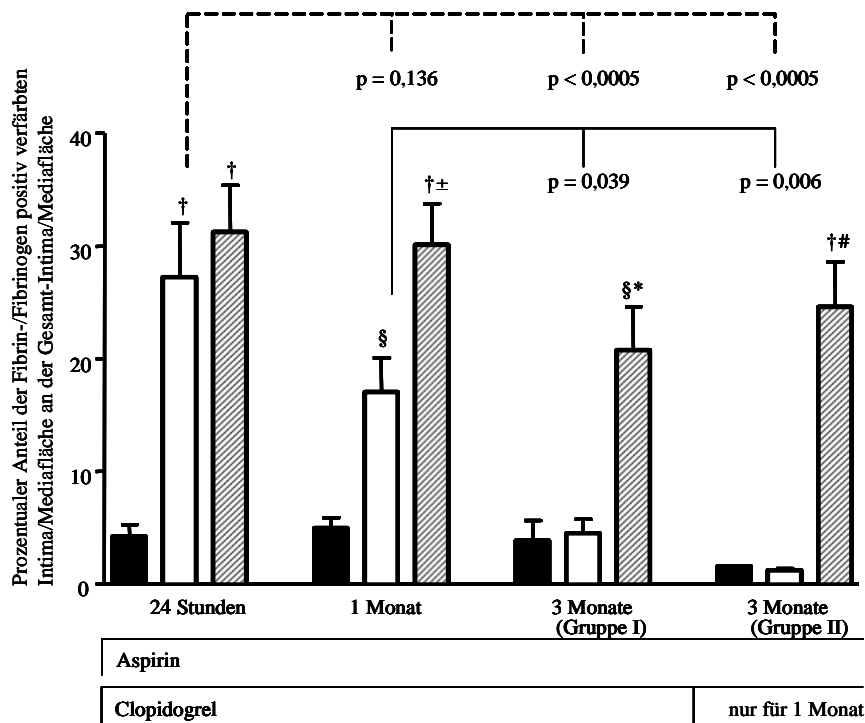


Abbildung 1B: Morphometrische Quantifizierungen der Koronargefäße (24 Stunden, ein Monat und drei Monate nach der Intervention, n=6 für jeden Zeitpunkt). Die antithrombotische Therapie ist unter den Graphen dargestellt. Kontrollgefäße (schwarze Box), Koronargefäße nach alleiniger PTCA (weiße Box) und nach PTCA plus ICBT (gestreifte Box). † $p \leq 0,005$, § $p \leq 0,05$ vs. Kontrollen. ± $p = 0,018$, * $p = 0,004$, # $p = 0,002$ vs. alleinige PTCA.

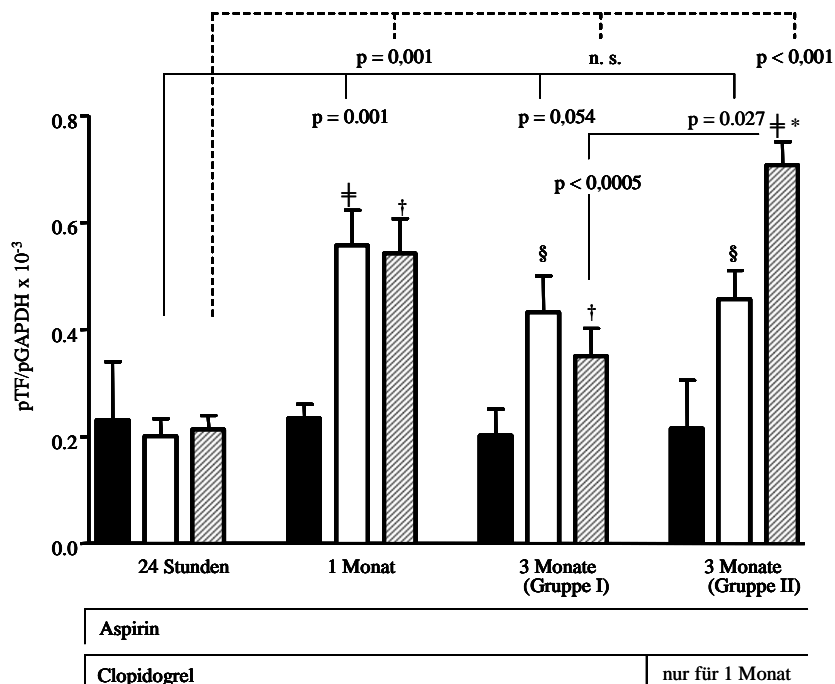


Abbildung 2: Quantifizierung der koronaren TF-mRNA (Ratio pTF/pGAPDH) per Real-Time PCR über verschiedene Zeitperioden (24 Stunden, ein Monat und drei Monate nach der Intervention, n=6 für jeden Zeitpunkt). † $p \leq 0,005$, § $p \leq 0,05$, †± $p \leq 0,01$ vs. Kontrolle. * $p = 0,046$ vs. PTCA. Kontrollgefäße (schwarze Box), Koronargefäße nach alleiniger PTCA (weiße Box) und nach PTCA plus ICBT (gestreifte Box).

Um die Bedeutung der Dauer der antithrombotischen Begleittherapie mit Clopidogrel für die koronare TF-Expression zu erfassen, wurden die Clopidogrelgaben in einer zweiten Gruppe (n=6) nicht nur für einen Monat sondern für drei Monate nach der Intervention fortgeführt (siehe Legende der Abb. 1). Die Ergebnisse dieser Untersuchungen belegen, dass die dreimonatige Behandlung mit Clopidogrel im Vergleich zu der einmonatigen Gabe die vaskuläre TF-Expression nach ICBT signifikant verringerte.

Die TF- und CRP-Konzentrationen wurden mittels ELISA quantifiziert. Unmittelbar nach der Koronarintervention fand sich eine Reduktion der TF-Konzentrationen im zirkulierenden Blut, was auf einen Verbrauch von prokoagulativen TF im Rahmen der Intervention hinweisen könnte (Abb. 3). Im weiteren Verlauf zeigte sich ein über die Zeit kontinuierlicher Anstieg der TF-Proteinkonzentration im Plasma. Tendenziell war eine Reduktion der TF-Konzentration im Blut zu beobachten, wenn Clopidogrel für die Dauer von drei Monaten im Vergleich zu einem Monat appliziert wurde (Abb. 3). Ferner zeigte sich unmittelbar nach der Intervention ein signifikanter Anstieg der CRP-Konzentrationen im Plasma (Abb. 4A). Im weiteren Verlauf fielen die CRP-Konzentrationen wieder ab und waren signifikant niedriger, wenn die Therapie mit Clopidogrel für die Dauer von drei Monaten im Vergleich zu einem Monat nach ICBT durchgeführt wurde (Abb. 4B).

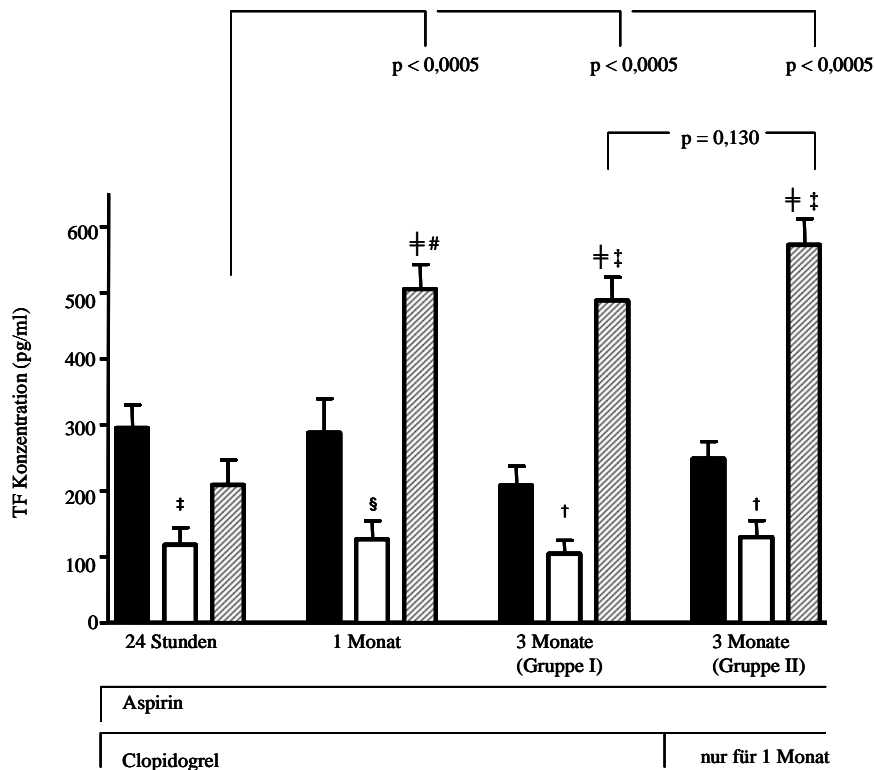


Abbildung 3. Die TF-Konzentrationen im zirkulierenden Blut (n=12 für jeden Zeitpunkt). TF-Konzentration vor Intervention (schwarze Box), unmittelbar nach (weiße Box) sowie 24 Stunden, ein Monat und drei Monate nach der Intervention (gestreifte Box). ‡ p < 0,001, † p < 0,01, § p < 0,05 vs. vor Intervention. ‡# p ≤ 0,001 vs. unmittelbar nach Intervention.

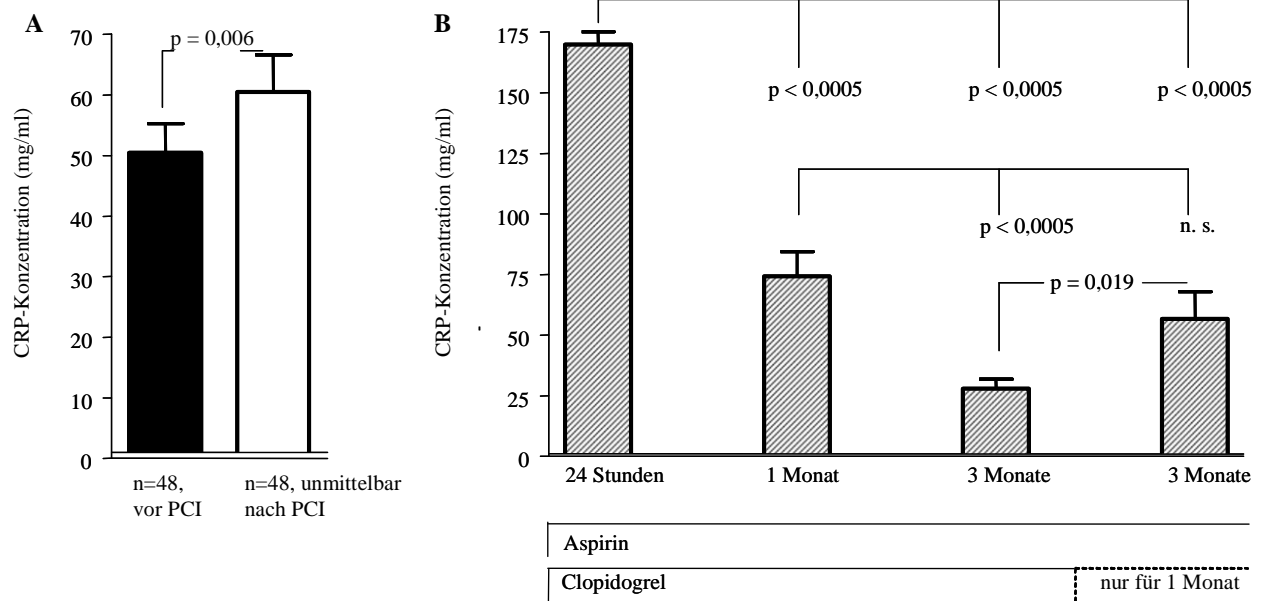


Abbildung 4A und B. Die CRP-Konzentrationen vor und unmittelbar nach der Koronarintervention (Abb. 4A). Unmittelbar nach der Intervention zeigte sich ein signifikanter Anstieg der CRP-Konzentrationen im Plasma. CRP-Konzentrationen 24 Stunden, ein und drei Monate nach der Koronarintervention (Abb. 4B). Die CRP-Konzentrationen waren signifikant niedriger, wenn Clopidogrel für die Dauer von drei Monaten im Vergleich zu einem Monat nach der Koronarintervention appliziert wurde ($p = 0,019$).

Als Maß für die Prokoagulabilität des TF wurde ein modifizierter einstufiger Gerinnungstest durchgeführt. Die Thrombogenität war nach einem Monat postinterventionell signifikant höher als präinterventionell. Die Gerinnungszeit in der Gruppe der Tiere (Gruppe II), welche in drei Monaten nur einen Monat lang mit Clopidogrel behandelt wurden, zeigte eine tendenzielle Verkürzung verglichen mit den Tieren vor der Intervention (Abb. 5B).

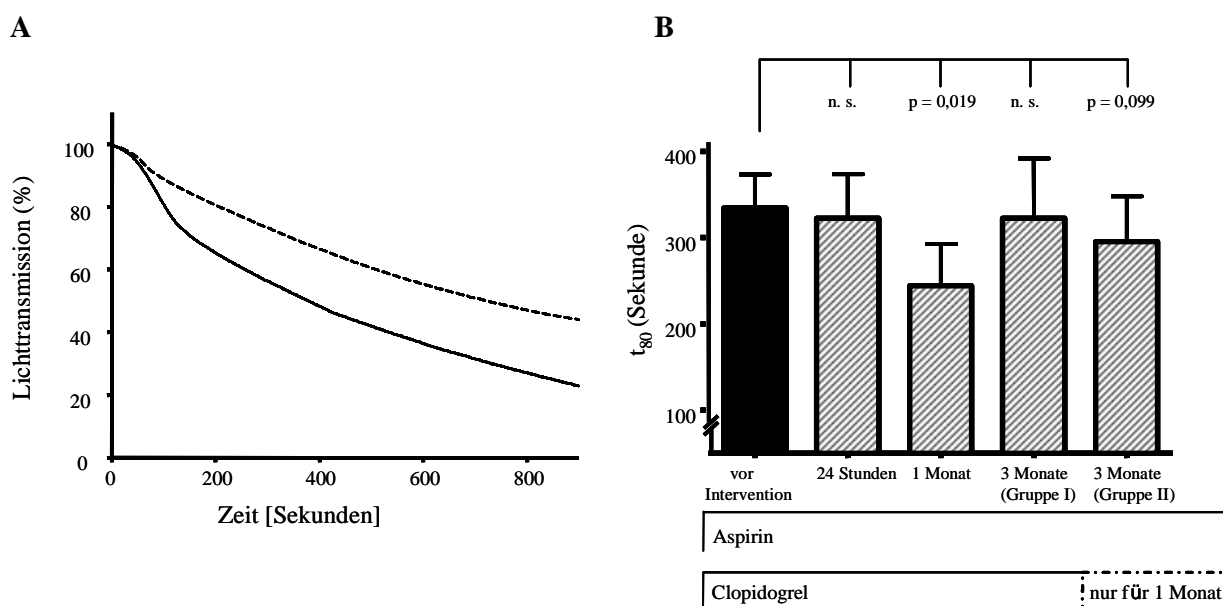


Abbildung 5A und B: Darstellung der Lichttransmissionsabnahme als Maß für schnellere Gerinnungszeit nach einem Monat (durchgezogene Linie, n=12) im Vergleich zu vor Intervention (gestrichelte Linie, n=44) (Abb. 5A). t₈₀ = die Zeit, wo die Lichttransmission auf 80% des Basiswertes abnimmt. Statistischer Vergleich der t₈₀-Werte von vor Intervention (n=44) gegenüber 24 Stunden (n=12), ein Monat (n=12) sowie zwei Gruppen nach drei Monaten (I: durchgehende Clopidogrel-Gabe, n=11; II: nur ein monatige Clopidogrel-Behandlung, n=12). Die Gerinnungszeiten waren in fünf Proben nicht messbar (vier in der Gruppe vor Intervention, eine Probe in Gruppe I nach drei Monaten).

Insgesamt weisen diese Ergebnisse darauf hin, dass die Durchführung einer ICBT im Vergleich zur alleinigen PTCA mit einer gesteigerten Prokoagulabilität assoziiert ist. Die nach ICBT langfristig erhöhte vaskuläre Expression des TF-Proteins trägt zu einer gesteigerten Thrombogenität der koronaren Gefäßwand bei und erklärt – zumindest teilweise – das nach ICBT beobachtete Thromboserisiko.

Ferner reduziert die Therapie mit Clopidogrel die nach einer Koronarintervention auftretende Entzündungsreaktion. Diese „pleiotrope“ Wirkung der antithrombotischen Therapie könnte möglicherweise die unter Langzeittherapie mit Clopidogrel beobachtete Verbesserung der klinischen Prognose nach einer Koronarintervention erklären.

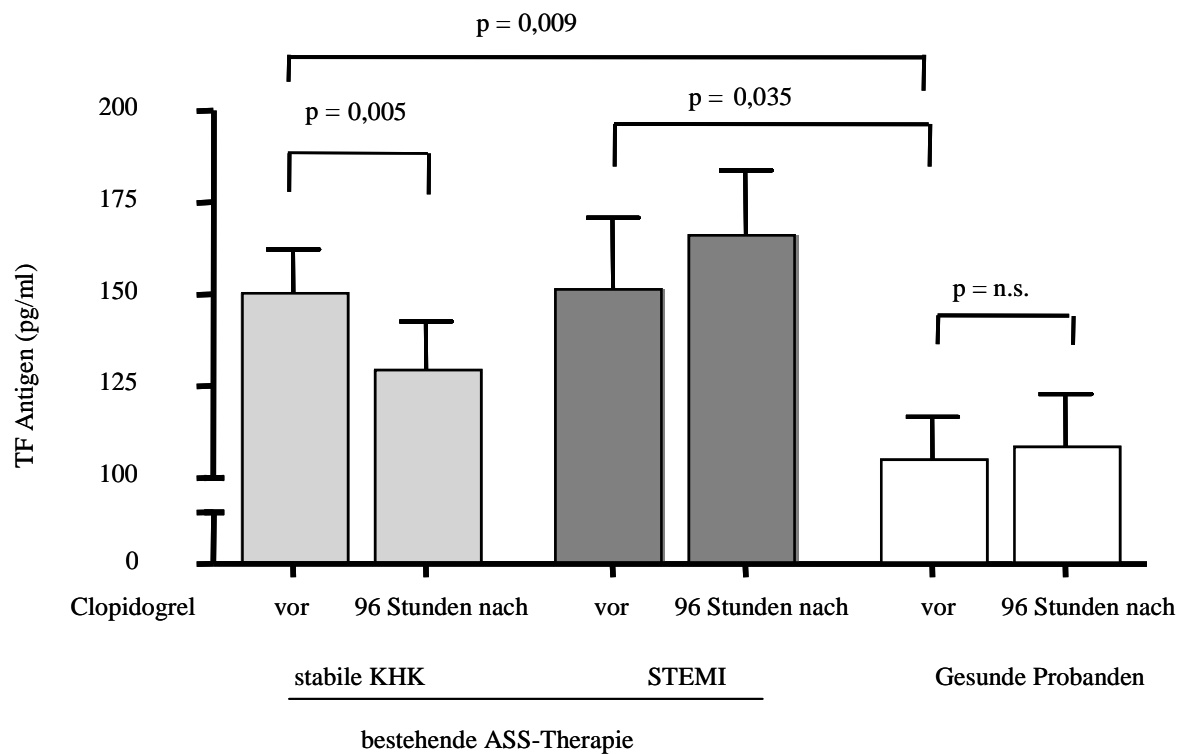


Abbildung 6: Die TF-Konzentrationen im zirkulierenden Blut bei Patienten mit stabiler KHK (n=33) bzw. STEMI (n=20) vor sowie 96 Stunden nach erfolgter Clopidogrel-Gabe.

Die Therapie mit Clopidogrel reduziert auch die TF-Spiegel nach einer Koronarintervention bei Patienten mit stabiler KHK, aber nicht bei Patienten mit ST-Hebungsmyokardinfarkt (STEMI) (Abb. 6). Diese Unterschiede führen wir einerseits auf den Verbrauch von TF bei stabiler KHK und andererseits auf die fortbestehende Bildung von Gerinnungsfaktoren bei Patienten mit einem ST-Hebungsmyokardinfarkt zurück.

1.5. Literatur

1. Cha DH, Ajani AE, Cheneau E, Waksman R. Clinical trials of intracoronary gamma radiation therapy for in-stent restenosis. *J Invasive Cardiol* 2002;14:432-437.
2. Waksman R, Bhargava B, White RL, Chan RC, Gierlach LM, Mehran R, Lansky A, Kent KM, Mintz GS, Satler LF, Pichard AD, Leon MB. Intracoronary radiation for patients with refractory in-stent restenosis: an analysis from the WRIST-Crossover Trial. *Washington Radiation for In-stent Restenosis Trial. Cardiovasc Radiat Med* 1999;1:317-322.
3. Jaster M, Schwimmbeck P, Spencker S, Schultheiss HP, Rauch U. Randomized comparison of platelet-leukocyte aggregates and platelet activation in blood: heparin-coated coiled wire stent implantation versus balloon angioplasty in acute myocardial infarction. *Thromb Res* 2003;112:285-289.
4. Liistro F, Falsini G, Angioli P, Ducci K, Bolognese L. Late acute thrombosis after implantation of sirolimus-eluting stent to treat in-stent restenosis. *Acute Card Care* 2006;8:116-118.
5. Saleem MA, Aronow WS, Ravipati G, Moorthy CR, Singh S, Agarwal N, Monsen CE, Pucillo AL. Intracoronary brachytherapy for treatment of in-stent restenosis. *Cardiol Rev* 2005;13:139-141.
6. Teirstein PS, Kuntz RE. New frontiers in interventional cardiology: intravascular radiation to prevent restenosis. *Circulation* 2001;104:2620-2626.
7. Yaron G, Brill A, Dashevsky O, Yosef-Levi IM, Grad E, Danenberg HD, Varon D. C-reactive protein promotes platelet adhesion to endothelial cells: a potential pathway in atherothrombosis. *Br J Haematol* 2006;134:426-431.
8. Mehta SR, Yusuf S, Peters RJ, Bertrand ME, Lewis BS, Natarajan MK, Malmberg K, Rupprecht H, Zhao F, Chrolavicius S, Copland I, Fox KA. Effects of pretreatment with clopidogrel and aspirin followed by long-term therapy in patients undergoing percutaneous coronary intervention: the PCI-CURE study. *Lancet* 2001;358:527-533.
9. Steinhubl SR, Berger PB, Mann JT, III, Fry ET, DeLago A, Wilmer C, Topol EJ. Early and sustained dual oral antiplatelet therapy following percutaneous coronary intervention: a randomized controlled trial. *JAMA* 2002;288:2411-2420.
10. Chew DP, Bhatt DL, Robbins MA, Mukherjee D, Roffi M, Schneider JP, Topol EJ, Ellis SG. Effect of clopidogrel added to aspirin before percutaneous coronary intervention on the risk associated with C-reactive protein. *Am J Cardiol* 2001;88:672-674.
11. Klinkhardt U, Graff J, Harder S. Clopidogrel, but not abciximab, reduces platelet leukocyte conjugates and P-selectin expression in a human ex vivo in vitro model. *Clin Pharmacol Ther* 2002;71:176-185.
12. Stellbaum C, Willich T, Boltzen U, Ayrat Y, Szotowski B, Piorkowski M, Schultheiss HP, Rauch U. Clopidogrel-mediated reduction of circulating tissue factor in patients with stable coronary artery disease. *Eur J Haematol* 2007;78:347-352.

2. Erklärung über den Anteil an den ausgewählten Publikationen:

1. **Ayral Y**, Rauch U, Goldin-Lang P, Eisenreich A, Pepke W, Deiner C, Schwimbeck PL, Schultheiss HP, Pels K.

Prolonged clopidogrel application reduces tissue factor expression after percutaneous coronary intervention in the porcine model. *Cardiovasc Revasc Med.* 2011 Jan-Mar;12(1):47-55. Epub 2010 Oct 20.

(insgesamte Beteiligung: 60 %)

Beitrag im Einzelnen: Immunhistochemische Färbungen (TF und Fibrinogen), ELISA zur Quantifizierung der TF-Plasmakonzentrationen

2. **Ayral Y**, Rauch U, Goldin-Lang P, Stellbaum C, Deiner C, Schwimbeck PL, Schultheiss HP, Pels K.

Prolonged application of clopidogrel reduces inflammation after percutaneous coronary intervention in the porcine model. *Cardiovasc Revasc Med.* 2007 Jul-Sep;8(3):183-8.

(insgesamte Beteiligung: 50 %)

Beitrag im Einzelnen: Durchführung der ELISA-Untersuchung zur Quantifizierung der CRP-Spiegels, Bestimmung der Plasmagerinnungszeiten

3. Stellbaum C, Willich T, Boltzen U, **Ayral Y**, Szotowski B, Piorkowski M, Schultheiss HP, Rauch U.

Clopidogrel-mediated reduction of circulating tissue factor in patients with stable coronary artery disease. *Eur J Haematol.* 2007 Apr;78(4):347-52. Epub 2007 Feb 27.

(insgesamte Beteiligung: 10 %)

Beitrag im Einzelnen: Durchführung der ELISA zur Quantifizierung der TF-Plasmakonzentrationen

3. Ausgewählte Publikationen

Publikation 1:

Titel: Prolonged clopidogrel application reduces tissue factor expression after percutaneous coronary intervention in the porcine model.

Autoren: Ayral Y, Rauch U, Goldin-Lang P, Eisenreich A, Pepke W, Deiner C, Schwimmbeck PL, Schultheiss HP, Pels K.

Journal: Cardiovasc Revasc Med. 2011 Jan-Feb;12(1):47-55. Epub 2010 Oct 20.

Publikation 2:

Titel: Prolonged application of clopidogrel reduces inflammation after percutaneous coronary intervention in the porcine model.

Autoren: Ayral Y, Rauch U, Goldin-Lang P, Stellbaum C, Deiner C, Schwimmbeck PL, Schultheiss HP, Pels K.

Journal: Cardiovasc Revasc Med. 2007 Jul-Sep;8(3):183-8.

Publikation 3:

Titel: Clopidogrel-mediated reduction of circulating tissue factor in patients with stable coronary artery disease.

Autoren: Stellbaum C, Willich T, Boltzen U, Ayral Y, Szotowski B, Piorkowski M, Schultheiss HP, Rauch U.

Journal: Eur J Haematol. 2007 Apr;78(4):347-52. Epub 2007 Feb 27

4. Lebenslauf

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

5. Publikationsliste

Titel: Clopidogrel-mediated reduction of circulating tissue factor in patients with stable coronary artery disease.

Autoren: Stellbaum C, Willich T, Boltzen U, Ayrál Y, Szotowski B, Piorkowski M, Schultheiss HP, Rauch U.

Journal: Eur J Haematol. 2007 Apr;78(4):347-52. Epub 2007 Feb 27

Titel: Prolonged application of clopidogrel reduces inflammation after percutaneous coronary intervention in the porcine model.

Autoren: Ayrál Y, Rauch U, Goldin-Lang P, Stellbaum C, Deiner C, Schwimmbeck PL, Schultheiss HP, Pels K.

Journal: Cardiovasc Revasc Med. 2007 Jul-Sep;8(3):183-8.

Titel: Role of the PI3K/Akt pathway in regulating alternative splicing of Tissue Factor mRNA in human endothelial cells.

Autoren: Andreas Eisenreich, Wojciech Pepke, Yunus Ayrál, Wolfgang Poller, Heinz-Peter Schultheiss, Ursula Rauch

Journal: Circ J. 2009 Sep;73(9):1746-52. Epub 2009 Jul 13.

Titel: Prolonged clopidogrel application reduces tissue factor expression after percutaneous coronary intervention in the porcine model.

Autoren: Ayrál Y, Rauch U, Goldin-Lang P, Eisenreich A, Pepke W, Deiner C, Schwimmbeck PL, Schultheiss HP, Pels K.

Journal: Cardiovasc Revasc Med. 2011 Jan-Feb;12(1):47-55. Epub 2010 Oct 20.

Titel: Bivalirudin Inhibits Periprocedural Platelet Function and Tissue Factor Expression of Human Smooth Muscle Cells.

Autoren: Pepke W, Eisenreich A, Jaster M, Ayrál Y, Bobbert P, Mayer A, Schultheiss HP, Rauch U.

Journal: Cardiovasc. Ther. 2011 Dec 29. doi: 10.1111/j.1755-5922.2011.00305.x

Titel: Doubling the clopidogrel dose in patients with reduced responsiveness to the standard dose is associated with a limited effectiveness as evaluated by impedance aggregometry

Autoren: Stellbaum C., Ayrál Y., Morguet A., Schultheiss H.-P., Rauch U.

Journal: Cardiovasc Revasc Med, accepted 27.12.2012

6. Selbständigkeitserklärung

„Ich, Yunus Ayrar, erkläre, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Die Bedeutung des Tissue Faktor Pathway für die Entstehung der arteriellen Thrombose und Restenose nach intrakoronarer Intervention“ selbst verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt, ohne die (unzulässige) Hilfe Dritter verfasst und auch in Teilen keine Kopien anderer Arbeiten dargestellt habe.“

Datum 20.09.2011

Unterschrift