

1. Einleitung

1.1 Therapie des akuten Myokardinfarktes

Die Erkrankungen des Herz-Kreislaufsystems gehören in Deutschland heutzutage zu den häufigsten Todesursachen überhaupt. 2002 waren 390.000 Todesfälle alleine dieser Gruppe zuzuordnen; dies entsprach 46% aller verstorbenen Personen. Auf den akuten Myokardinfarkt als Manifestation einer koronaren Herzerkrankung entfielen dabei 64.000 (7,6%) der Gesamttodesfälle (1).

Nachdem in den siebziger und frühen achtziger Jahren die intrakoronare Thrombolyse zur Therapie eines akuten Myokardinfarktes eingeführt wurde (2,3), konnte später auch die Wirksamkeit der intravenösen Thrombolyse nachgewiesen werden (4,5,6). In den folgenden Jahren etablierte sich die Thrombolyse als Therapie bei Patienten mit akutem Myokardinfarkt (7,8). Die rasche Wiedereröffnung der verschlossenen Koronararterie begrenzt dabei die Infarktgröße (9,10) und verbessert die spätere linksventrikuläre Funktion (11-12). In mehreren plazebokontrollierten, doppelblinden Multicenterstudien in der zweiten Hälfte der achtziger Jahre wurde für unterschiedliche Fibrinolytika nachgewiesen, dass eine rechtzeitige thrombolytische Therapie die Mortalitätsrate des akuten Infarktes signifikant senkt. Aufgrund dieser Daten wurde die Thrombolyse mit unterschiedlichen Therapeutika wie Streptokinase oder t-PA (tissue plasminogen activator) zwar endgültig zur Standardtherapie des akuten Myokardinfarktes, für die Lyse-Therapie steht jedoch nur ein begrenztes Zeitfenster von 6 h, maximal 12 h, zur Verfügung (13-26).

Eine Alternative zur Therapie des akuten Myokardinfarktes ist die primäre mechanische Rekanalisation im Herzkatheterlabor. Zunächst wird normalerweise eine der Femoralarterien punktiert, und ähnlich der Koronarangiographie ein Führungsdraht mittels Seldinger Technik unter kontinuierlicher Durchleuchtung in das stenosierte Gefäß eingeführt. Über diesen Führungsdraht kann ein Ballonkatheter vorgeschoben werden, der es ermöglicht, den stenosierten Gefäßabschnitt aufzudehnen und die Stenosierung somit zu entfernen. Weiterhin wird in manchen Patienten ein Metallgerüst in dem soeben erweiterten Abschnitt belassen (Stent). Sofern die apparativen wie personellen Voraussetzungen gegeben sind, kann die PTCA (percutane transluminale koronare Angioplastie) bei nahezu allen Patienten mit akutem Myokardinfarkt eingesetzt werden. Trotz

zahlreicher Vorteile blieb dieser Therapieansatz lange Zeit vernachlässigt. Bereits 1982 wurde die PTCA beim akuten Infarkt nach intrakoronarer Lyse beschrieben (27), die erste primäre PTCA im folgenden Jahr publiziert (28). In den folgenden Jahren wurde die primäre PTCA an einigen Zentren bereits durchgeführt (29,30) und war bis heute Ziel zahlreicher vergleichender Studien mit unterschiedlichen Thrombolyse-Regimen. Dabei zeigten sich sehr gute und der Lyse-Therapie z.T. auch überlegene Ergebnisse (29-37). Insbesondere bei Patienten mit kardiogenem Schock erwies sie sich als einzige Therapie mit einer wesentlichen Prognosebesserung für den Patienten (13,35,38-42).

Somit stehen heute mit der Thrombolyse und der PTCA zwei im Ansatz unterschiedliche Behandlungsmethoden für Patienten mit akutem Myokardinfarkt zur Verfügung.

1.2 Phänomen des Reperfusionsschadens

Obwohl es unstrittig ist, dass eine Reperfusion des abgeschnittenen Areals zur Rettung des Gewebes notwendig ist, so kann der Prozess der Reperfusion selbst zusätzlichen Schaden verursachen. Der Vorgang der Reperfusion und der damit verbundene Leukozyteneinstrom induziert eine Entzündungsreaktion in dem betroffenen vorher ischämischen Areal. Im Zuge der Reperfusion kommt es dann zu den Phänomenen einer reversiblen kontraktilen Dysfunktion ("stunnings"), einer Beeinträchtigung des Flusses auf mikrovaskulärer Ebene ("no-reflow") und zu Arrhythmien. Es wurde auch spekuliert, dass es sogar zu einer über die rein ischämiebedingten Schäden hinausgehenden weiteren Schädigung des Gewebes führen kann. Sauerstoffradikale und Proteasen, freigesetzt von neutrophilen Granulozyten, werden für diese Schädigung verantwortlich gemacht (43-52). Diese Phänomene werden unter dem Begriff Reperfusionsschaden zusammengefasst.

Bereits vor über 50 Jahren wurde mittels histologischer Untersuchungen belegt, dass es im vormals ischämischen myokardialen Gewebe bei Reperfusion zu einer Ansammlung von Leukozyten kommt (49). Dies geschieht im Zuge der akuten Entzündungsreaktion und ist unerlässlich zur Nekroseabtragung und Narbenbildung und somit von vitaler Bedeutung. Erst in den achtziger Jahren wurde die Möglichkeit näher untersucht, dass es zu Schäden kommt, die bedingt sind durch den Einstrom neutrophiler Granulozyten ins myokardiale Gewebe. Dies geschah hauptsächlich im Zuge von Tierversuchen, in denen ein kardioprotektiver Effekt von induzierter Neutrophilopenie

nachgewiesen wurde. So wurde in Studien mit antineutrophilem Serum, Leukozytenfiltern und anderen Interventionen, die zu einer Reduktion der zirkulierenden neutrophilen Granulozyten führten, eine Verkleinerung der Infarktgröße in Ischämie-Reperfusionversuchen nachgewiesen (50-52). Da diese Methoden jedoch nicht sehr praktikabel sind, erst recht nicht als ergänzende Therapiemöglichkeit bei Patienten mit akutem Myokardinfarkt, wurde nach einer selektiveren Möglichkeit gesucht, den Leukozyteneinstrom in das betroffene Myokard zu reduzieren. Hierbei gelangte der Vorgang der Extravasation der Leukozyten aus dem Blutgefäß in das angrenzende Gewebe in den Mittelpunkt des Interesses.

Für diesen Vorgang der Extravasation sind spezifische Moleküle, sogenannte Adhäsionsmoleküle, essentiell notwendig. Von drei Gruppen von Adhäsionsmolekülen ist soweit bekannt, dass sie bei leukozytär-endothelialen Interaktionen eine Rolle spielen: den Selektinen, den Integrinen (CD11/18-Familie) und den *immunoglobulins*. Die Extravasation kann in einzelne aufeinanderfolgende Abschnitte unterteilt werden, wobei für jeden Abschnitt spezifisch bestimmte Adhäsionsmoleküle von Bedeutung sind.

Voran geht der Vorgang des *Fangens* der Leukozyten aus dem fließenden Blut. Dabei spielt das Phänomen der Margination eine Rolle, dem zufolge Leukozyten sich aufgrund passiver rheologischer Vorgänge eher am Gefäßrand im Blutstrom fortbewegen und nicht in der Strommitte des Gefäßes (53). Die Interaktion zwischen Leukozyten und den endothelialen Zellen wird durch den Selektin-vermittelten Vorgang des Fangens eingeleitet, bei dem es zu einem ersten losen Kontakt kommt (54). L-Selektin und in geringem Maße auch P-Selektin sind hierbei die maßgeblichen Mediatoren (55).

Daran anschließend folgt das „Drei-Schritt“-Paradigma der Rekrutierung von Entzündungszellen: Rollen – Aktivierung – Adhäsion (56). Wieder sind es die Selektine, welche jetzt ein „*Rollen*“ der Leukozyten entlang der Gefäßwand induzieren. P-Selektin ist für diese Vorgänge von entscheidender Bedeutung, jedoch sind L- sowie E-Selektin ebenfalls beteiligt (55,57,58). Einem Mitglied der Immunglobulin-Superfamilie, dem ICAM-1 (intercellular adhesion molecule-1), wird hierbei eine unterstützende Rolle beigemessen (59).

In der nächsten Phase kommt es zu einer *Aktivierung* der Leukozyten, wodurch z.B. L-Selektin abgeschilfert und in seiner löslichen Form sL-Selektin (soluble L-selectin) nachweisbar wird (60). Ferner kommt es zu einer verstärkten *de novo* Synthese von endothelialen Adhäsionsmolekülen wie

Interleukin-8 (Il-8) oder dem Plättchen-aktivierenden-Faktor (PAF) (61).

Die lose Selektin-vermittelte Anbindung wird ersetzt durch eine aktivierungsabhängige, Integrin-vermittelte festere Adhäsion. Diese ist hauptsächlich CD18-abhängig. Dabei benutzen neutrophile Granulozyten in erster Linie die β_2 -Integrine Mac-1 (CD11b/CD18) und LFA-1 (CD11a/CD18), welche Bindungen mit ICAM-1 eingehen (62,63). Lymphozyten, Monozyten und eosinophile Granulozyten binden hingegen an endotheliales VCAM-1 (vascular cell adhesion molecule-1) mittels ihres α_4 -Integrin-Rezeptors an (64). Es wurde ferner gezeigt, dass sowohl E- als auch P-Selektin diese festere Adhäsion unterstützen (63).

Beendet wird der Prozess durch die *transendotheliale Migration*, der Durchdringung der Basalmembran und der abschließenden Auswanderung in das interstitielle Gewebe. PECAM-1 (platelet endothelial cell adhesion molecule-1) und β_2 -Integrine sind für diesen Vorgang unentbehrlich, wie in vitro und in vivo nachgewiesen werden konnte (65).

Schema der Extravaskulation von Leukozyten

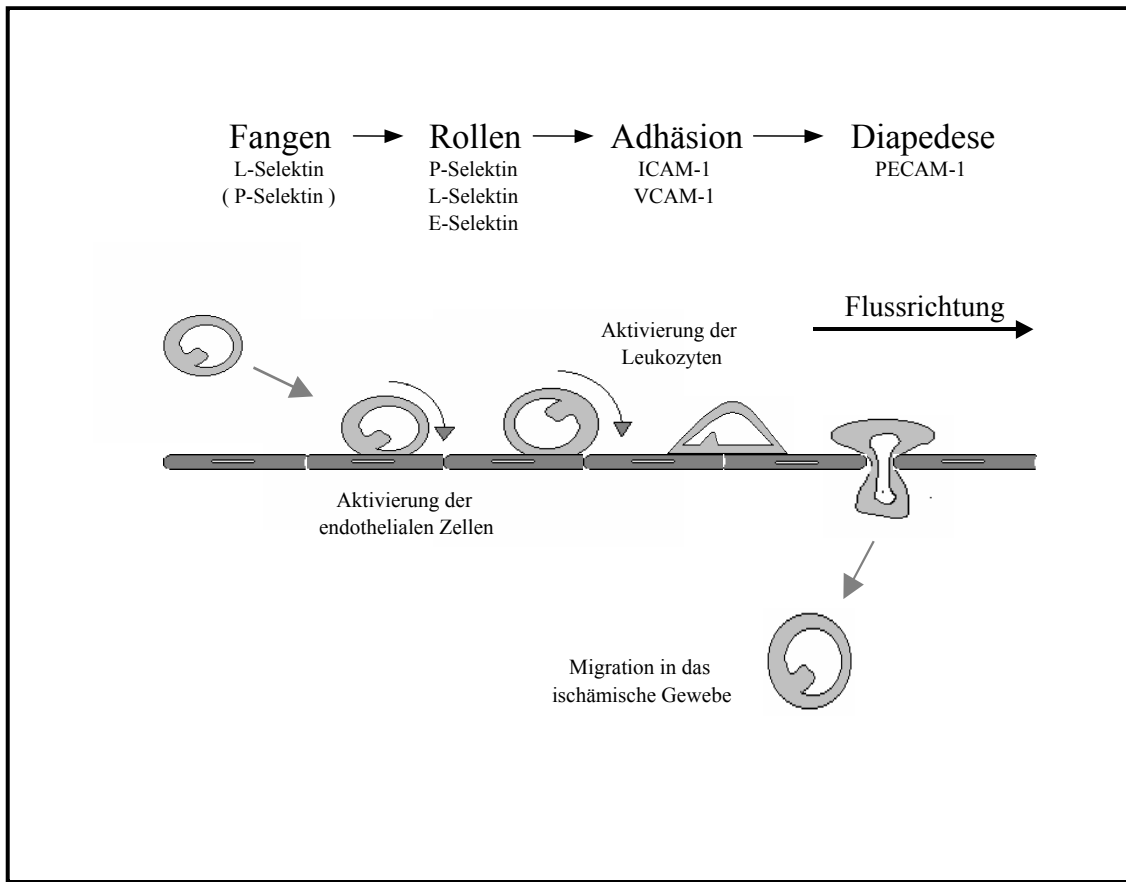


Diagramm 1: Zusammenfassung des Vorganges der Extravasation von Leukozyten, nachdem diese, bedingt durch die Ischämie im Myokard, chemotaktisch angelockt wurden.

(L-Selektin – leukozytäres Selektin, P-Selektin - thrombozytäres Selektin, E-Selektin - endotheliales Selektin, ICAM - intercellular adhesion molecule, VCAM - vascular cell adhesion molecule, PECAM - platelet endothelial cell adhesion molecule)

1.3 Fragestellung der Arbeit

In dieser Arbeit wurden sechs Mitglieder unterschiedlicher Gruppen von Adhäsionsmolekülen gemessen: sE-Selektin, sP-Selektin, sL-Selektin, sICAM-1, sVCAM-1 und sPECAM-1. Dies sind die jeweils plasmalöslichen Formen der bereits erwähnten Adhäsionsmoleküle. Nachdem sie von Zelloberflächen abgestossen wurden, können sie im Blut mittels ELISA (enzyme-linked-immunosorbent-assay)-Technik nachgewiesen werden. Dieser Querschnitt an Faktoren wurde gewählt, um einen Einblick in alle Einzelschritte des Vorganges der Extravasation zu erlangen. Sie waren zwar schon vorher das Ziel zahlreicher Studien gewesen, der Effekt unterschiedlicher therapeutischer Regime auf den Verlauf dieser Faktoren bei Patienten mit akutem Myokardinfarkt ist jedoch nicht bekannt. Wir verglichen in dieser Studie daher drei Standardtherapieregime (t-PA-Lyse, Streptokinase-Lyse und PTCA) bezüglich ihres Einflusses auf den Konzentrationsverlauf dieser Adhäsionsmoleküle bei Patienten mit akutem Myokardinfarkt.