

1 Einleitung

1.1 S100-Proteine

S100-Proteine zählen zur Familie der kalzium-bindenden EF-Hand Proteine, erfahren jedoch im Gegensatz zum bekanntesten Vertreter Calmodulin eine gewebsspezifische Expression. Auf diesem Weg kann das ubiquitär vorkommende Kalziumsignal in eine gewebespezifische Antwort umgesetzt werden.

Erstmals beschrieben wurde diese Gruppe von Proteinen von Moore et al. im Jahre 1965. Die Namensgebung erfolgte aufgrund ihrer Löslichkeit in 100%iger Ammoniumsulfatlösung. Zum gegenwärtigen Zeitpunkt sind insgesamt 21 S100-Proteine bekannt. Damit bilden sie die umfangreichste Subgruppe innerhalb der nur im Vertebraten exprimierten EF-Hand Proteinfamilie (Donato et al., 2003), deren vorerst letztes Mitglied 2002 von Pietas et al. als S100A14 entdeckt wurde (Pietas et al., 2002).

Das Motiv der EF-Hand stellt die eigentliche kalziumbindende Struktur dieser Proteinfamilie dar. Es besteht aus zwei α -Helices (E- und F-Helix), welche durch eine kalziumbindende Schleife (Loop) miteinander verbunden sind (siehe Abbildung 1.1).

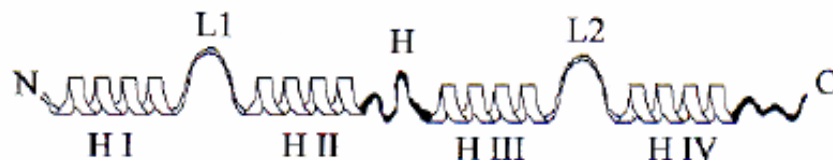


Abb. 1.1: Typische Sekundärstruktur einer monomeren S100-Untereinheit. Jedes Monomer besteht aus zwei kalziumbindenden EF-Hand Motiven (Helix-Loop-Helix; HI-L1-HII, HIII-L2-HIV) die durch eine Scharnierregion (Hinge; H) getrennt werden. Deutlich sind die Loops (L1 und L2) beider EF-Hände zu erkennen, die Kalzium koordinativ binden. Die Enden des Monomers (N und C terminal) weisen im Gegensatz zur Scharnierregion eine ausgeprägte Hydrophobizität auf und dienen u.a. der Stabilität des Dimers. (Donato et al., 1991)

Die Koordination des Kalzium innerhalb des Loops wird durch acht O_2 Atome gewährleistet, welche aus je drei Glutamat- und Aspartatseitenketten und je einem Carbonylsauerstoff der Hauptkette und eines Wassermoleküls stammen. Dieses auch als kanonisch bezeichnete Motiv ist charakteristisch für die Proteine der EF-

Hand Familie. Innerhalb der S100-Proteine bildet es das C-terminale Ende und zeigt eine Kalziumbindungsaffinität von $k_d=20-50\mu\text{M}$.

Das N-terminale Ende wird von einem nicht kanonischen Motiv mit einer deutlich geringeren Kalziumbindungsaffinität von $k_d=200-500\mu\text{M}$ gebildet, das sich innerhalb der Familie konserviert zeigt und somit für diese charakteristisch ist.

Die beiden EF-Hand-Regionen werden durch eine Scharnierregion, die sogenannte ‚hinge-region‘, miteinander verbunden, welche innerhalb der S100-Familie hinsichtlich ihrer Aminosäurezusammensetzung stark variiert und die unterschiedlichen Bindungseigenschaften der verschiedenen S100-Proteine für divalente Kationen begründet (Baudier et al., 1986).

Flankiert werden beide EF-Hand-Regionen von hydrophoben Domänen. Diese ändern kalziumabhängig ihre Konformation und ermöglichen dadurch eine anschließende Bindung an S100-Zielproteine. Aufgrund der zellspezifischen Expression wird so das unspezifische Kalziumsignal in eine gewebspezifische Protein-Protein-Interaktion übersetzt.

Mit Ausnahme der S100-Proteine S100B, CALB 3 (Calbindin 3) und S100P sind alle bisher identifizierten Mitglieder auf einem engen Gen-Cluster auf Chromosom 1q21 kodiert. Ihre Gene weisen sämtlich eine konservierte Struktur auf. Von drei Exons bleibt das erste untranslatiert, die beiden folgenden kodieren je für eine EF-Hand.

Die entsprechenden Translationsprodukte, die ein Molekulargewicht von 9 bis 13 kDa und eine überwiegend saure Aminosäurezusammensetzung aufweisen, liegen fast ausschließlich in dimerisierter Form vor. Von Barger et al. wird dies als weitere Voraussetzung für die Bindung an unterschiedlichste Zielproteine gesehen (Barger et al., 1992). Über diese Interaktion beeinflussen die S100-Proteine in der Zelle u.a. die Regulierung von Enzymaktivitäten, Zellwachstum, Zelldifferenzierung und Kalziumhomöostase. Als Sekretionsprodukte binden S100B, S100A12 und S100A8/A9 an RAGE (Receptor of advanced glycation end-products) und weitere Rezeptoren auf inflammatorischen, epithelialen und neuronalen Zellen (Donato, 2003; Striz et al., 2004).

S 100 Protein	Wirkung und Funktion
S100 A1	Regulation der myokardialen Kalziumhomöostase und Kontraktion. Sensitivierung der dünnen Filamente des kontraktile Apparates für Kalzium. Antiapoptotische Effekte an Kardiomyozyten
S100 A2	Chemotaktisch für eosinophile Granulozyten, Inhibition der Tumorzellmotilität
S100 A3	Motilität und Tubulinpolymerisation
S100 A4	Stimulation der Angiogenese, Neuriten-extensions-Aktivität, Aktivierung des ERK1/2 Signaltransduktionsweges in Neuronen
S100 A6	Stimulation der kalziumabhängigen Insulinfreisetzung, Stimulation der Prolaktinfreisetzung, Exozytose
S100 A7	Chemotaktisch für CD4 positive Lymphozyten
S100 A8	potentes chemotaktisches Agens für Leukozyten
S100 A9	Bindung an Heparansulfat
S100A8/A9	proinflammatorische Wirkung und Verstärkung der CD11b Expression in humanen Monozyten, Makrophagen inhibierende Wirkung, verstärkte Immunglobulinsynthese in Lymphozyten, Beeinflussung des Arachidonsäurestoffwechsels in inflammatorischen Zellen
S100 A10	Inhibition der extrinsischen Wegstrecke der Blutgerinnung, Bindung an Plasminogen, Stimulation der t-Pa abhängigen Plasminogenaktivierung
S100 A12	Proinflammatorische Wirkung an Endothelzellen und inflammatorischen Zellen, Neuriten-extensions-Aktivität

Tab. 1.1: Funktion verschiedener S100-Proteine auf dem Gencluster des Genlocus 1q21 (nach Schäfer et al., 1996)

1.2 Die Calgranuline S100A8 und S100A9

In Bezug auf die Atherogenese und Plaqueruptur sind die beiden S100-Proteine A8 und A9 von besonderem Interesse, da sie sowohl auf der Membran von Monozyten, als auch in hohen Konzentrationen im Zytosol von neutrophilen Granulozyten zu finden sind (siehe Abschnitt 1.3). Zusammen mit S100A12 gehören sie zur Untergruppe der Calgranuline, wobei S100A8 als Calgranulin A, S100A9 als Calgranulin B und S100A12 als Calgranulin C bezeichnet wird.

Die physiologische Funktion der beiden 10,835 kDa bzw. 13,242 kDa schweren Calgranuline A und B ist überwiegend im Rahmen von inflammatorischem Geschehen zu sehen. Neben ihrer Rolle bei der Extravasation von Leukozyten (siehe Abschnitt 1.3) konnte gezeigt werden, dass Serumkonzentrationen zwischen 50 und 250 µg/ml das Wachstum von *E. coli*, *Staph. aureus* und *Staph. epidermidis* inhibieren (Nisapakultorn et al., 2001).

Loomans et al. fanden in diesem Zusammenhang, dass histidinreiche Regionen des S100A8/A9-Heterodimers für eine Zinkchelierung verantwortlich sind, welche zur Inhibierung mikrobiellen Wachstums führt (Loomans et al., 1998). Weiterhin werden durch die Zinksequestration zinkabhängige Matrix-Metallo-Proteasen (MMPs) inhibiert, welche in unterschiedlichsten körpereigenen Vorgängen von embryonaler Entwicklung bis zu Angiogenese und Tumorentstehung beteiligt sind (Striz et al., 2004).

S100A8 war das erste Protein seiner Familie, das als sog. „cystic-fibrosis antigen“ mit einer bestimmten Krankheit in Verbindung gebracht wurde. Dieser Zusammenhang wurde durch die Sequenzierung des CFTR (zystische Fibrose-Transmembran-Regulations-Protein) mittlerweile widerlegt. Schafer et al. sehen S100A8 jedoch als einen zentralen Mediator im Rahmen des chronischen Entzündungsgeschehens innerhalb der zystischen Fibrose (Schafer et al., 1996).

In Gegenwart von Kalzium bilden S100A8 und A9 bevorzugt Heterodimere (Hunter et al., 1998). Diese spielen eine wichtige Rolle bei Rheumatoider Arthritis (Frosch et al., 2000), Morbus Crohn und Colitis ulcerosa (Lugering et al., 1995). Lugering et al. konnten dabei zeigen, dass die S100A8/A9-Serumspiegel mit der Krankheitsaktivität korrelieren. Darüber hinaus finden sich erhöhte Serumspiegel von S100A8/A9 bei Transplantatabstoßung (Jaresova et al., 1994) und im Frühstadium von pulmonalen Erkrankungen (Stockley et al., 1984). Weiterhin spielt S100A8/A9 auch bei

Dermatosen, HIV und zerebraler Malaria eine Rolle (Striz et al., 2004; Schluesener et al., 1998).

Das extrazelluläre S100A8/A9 wird über einen Protein-Kinase C (PKC) abhängigen Weg, der an ein intaktes Mikrotubulinnetz gebunden ist, von Monozyten (Rammes et al., 1997) und polymorphkernigen neutrophilen Granulozyten (PMNs) (Kerkhoff et al., 1999) sezerniert.

Auf diese Weise freigesetztes S100A8/A9 bindet an verschiedenste Strukturen: So konnten RAGE und CD36 als Rezeptoren von S100A8/A9 identifiziert werden (Hofmann et al., 2002; Kerkhoff et al., 1998). Weiterhin bindet eine S100A9-Untereinheit an endotheliales Heparansulfatproteoglykan (Robinson et al., 2002).

Lackmann et al. zeigten eine starke *chemotaktische Wirkung* von S100A8 der Maus auf Leukozyten. In seiner nicht oxidierten Form stimuliert es die Aktinpolymerisation in den Zielzellen, während die oxidierte Form nicht chemotaktisch wirksam ist (Lackmann et al., 1993). Über eine Steigerung der Expression und Affinität des Membranrezeptors CD11b wirkt S100A8/A9 auf die *transendotheliale Migration* von Monozyten, und trägt damit zu deren Akkumulation am Entzündungsort bei (Eue et al., 2000). Lau et al. konnten darüber hinaus nachweisen, dass durch S100A8/A9 stimulierte Makrophagen mehr Scavenger-Rezeptoren exprimieren und signifikant mehr LDL (Low density lipoprotein) akkumulieren als nicht stimulierte Makrophagen (Lau et al., 1995).

Als weiterer Mechanismus im inflammatorischen Geschehen wurde gezeigt, dass eine erhöhte Expression von S100A8/A9 auf alveolären Makrophagen mit einer gesteigerten *Sekretion von Tumornekrosefaktor- α (TNF- α)* einhergeht (Zheng et al., 1995).

Schließlich spielt das S100A8/A9-Heterodimer über eine *Modulation des Arachidonsäurestoffwechsels* eine bedeutende Rolle bei der Bildung entzündlicher Mediatoren. Im Zytosol neutrophiler Granulozyten ist es das einzige Protein mit der Fähigkeit, Arachidonsäure zu binden, und beeinflusst hierüber sowohl deren Mobilisierung, als auch ihre Metabolisierung und Freisetzung (Kerkhoff et al., 1999). Diese Wirkung ist im Gegensatz zur chemotaktischen nicht vom Oxidationszustand des Moleküls abhängig.

Die Atherosklerose wird heute zunehmend als multiples entzündliches Geschehen gesehen (Ross, 1999). Deshalb könnte S100A8/A9 mit seinen vielfältigen Funktionen im Rahmen inflammatorischer Prozesse auf dem Weg von Plaqueentstehung bis zu

Plaqueruptur eine wichtige Rolle spielen. McCormick et al. konnten kürzlich erstmalig S100A8 und S100A9 in humanem Plaquematerial der Aorta und A. carotis nachweisen. Sie beschrieben hohe Konzentrationen sowohl der monomeren als auch der heterodimeren Formen der beiden Proteine und deren mRNA in Makrophagen, Schaumzellen und neovaskularisierten Bereichen des luminalen Endothels. In Gefäßen ohne atherosklerotische Läsionen ließen sich hingegen keine erhöhten Konzentrationen von S100A8 und S100A9 nachweisen (McCormick et al., 2005).

1.3 Pathophysiologische Mechanismen der Plaqueinstabilität

Nach der von Ross etablierten „response-to-injury Hypothese“ stellt Atherosklerose ein chronisches inflammatorisches Geschehen dar (Ross, 1999).

So ist ihre früheste Manifestation, das „fatty streak“, eine aus Makrophagen und T-Lymphozyten bestehende rein entzündliche Läsion, welche sich bereits im Kindes- und Jugendalter findet (Stary et al., 1994). Für das weitere Fortschreiten dieses Prozesses wird die durch Monocyte Chemoattractant Protein-1 (MCP-1) vermittelte monozytäre Migration maßgeblich verantwortlich gemacht. Außerdem führen schädigende Faktoren wie oxidativer Stress, hoher Blutdruck oder hohe Serum-AGE-Werte (Advanced glycation end-products) im Rahmen einer Diabetes mellitus Erkrankung zur Freisetzung proinflammatorischer (Interleukin-1, Interleukin-6, Tumornekrosefaktor- α , C-reaktives Protein, Adhäsionsmoleküle, Granulozyten-Makrophagen-koloniestimulierender Faktor), prokoagulatorischer (z.B. tissue factor) und vasokonstriktorischer (z.B. Endothelin-1) Mediatoren (Kislinger et al., 2001). Schmidt et al. propagieren in diesem Zusammenhang ein so genanntes „Two-hit-model“, in welchem nach einer chronischen Präaktivierung durch AGEs ein zweiter „Hit“ aus der Gruppe der angesprochenen Mediatoren zu einer überschießenden Inflamationsantwort führt (Schmidt et al., 2000).

All diese Faktoren tragen zum Fortschreiten der atherosklerotischen Läsion bei. In einer nächsten Phase kommt es zu ihrer Degeneration und zur Ausbildung zentral nekrotischer Lipidseen aus Cholesterylkristallen, Entzündungszellen und Zelltrümmern. Die so entstandene zentrale proaggregatorische „Core-Region“ wird durch eine fibröse Kappe vom zirkulierenden Blut getrennt.

Aufgrund der starken Sekretion von MCP-1 durch Endothelzellen ist die oberflächliche „*Cap-Struktur*“ des Plaques besonders reich an Monozyten. Im Rahmen der chronischen Entzündungsreaktion exprimieren diese an ihrer Oberfläche das proinflammatorische S100-Protein A8/A9, welches via intrazellulärem Kalziumanstieg nach der Interaktion mit durch Tumornekrosefaktor- α (TNF- α) aktiviertem Endothel freigesetzt wird (Frosch et al., 2000).

Unter dem Einfluss dieser Vielzahl an Stressoren kann das Plaque zunehmend instabil werden. Besonders gefährdet ist der so genannte „Schulterbereich“, an welchem die fibröse Kappe in die Gefäßintima übergeht und das Verhältnis zwischen Lipidkern und fibröser Deckplatte besonders ungünstig ist.

Folge dieser zunehmenden Instabilität können eine Ruptur des Plaques mit anschließender Thrombusbildung sein. Diese Vorgänge stellen in den meisten Fällen das pathophysiologische Korrelat eines akuten koronaren Syndroms (ACS) dar.

Als Ursache für die Plaqueruptur werden neben rein anatomischen Gegebenheiten wie Dicke der fibrösen Kappe und deren Zusammensetzung auch erhöhte Scherkräfte bei arterieller Hypertonie sowie die zytotoxische Wirkung oxidierter Lipoproteine (Steinberg et al., 1989), Stoffwechselmetaboliten wie AGEs und Entzündungsmediatoren diskutiert.

In jüngster Zeit ist bei diesen Vorgängen neben der Rolle der Thrombozyten auch vermehrt jene polymorphkerniger neutrophiler Granulozyten (PMNs) in den Vordergrund wissenschaftlichen Interesses gerückt. So konnten Baldus et al. zeigen, dass neutrophile Granulozyten durch ihren stark proinflammatorischen Mediator Myeloperoxidase (MPO) direkt an der Gewebsverletzung im Frühstadium des ACS beteiligt sind (Baldus et al., 2003). Über die Aktivierung von MMPs führt MPO zur Destabilisierung und anschließenden Ruptur des Plaques.

Eine weitere signifikante Rolle könnte hier wiederum S100A8/A9 zukommen, das 30-60% des zytosolischen Proteins von PMNs ausmacht (Hessian et al., 1993). Hierfür sprechen dessen Rolle bei der Extravasation von Leukozyten (Robinson et al., 2002), sein Zusammenhang mit der Freisetzung von TNF- α (Zheng et al., 1995), seine chemotaktische Wirkung (Cornish et al., 1996) und die Modulation des Arachidonsäuretransports in die Zellen (Klempt et al., 1997) (siehe 1.2).

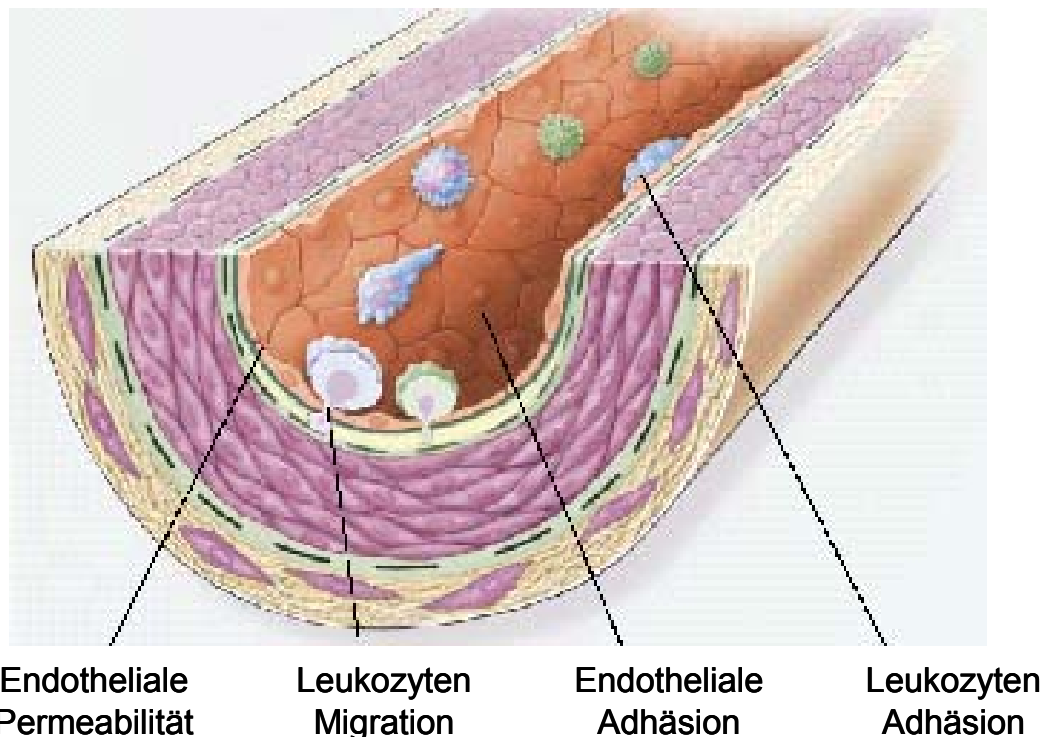


Abb. 1.2: Frühe Veränderungen am Endothel mit erhöhter Permeabilität und vermehrter Expression von Adhäsionsmolekülen und MCP-1. Es kommt zu einer Leukozytenadhäsion mit nachfolgender Plaquebildung (Ross, 1999)

1.4 Grundlagen des akuten koronaren Syndroms

Die pathophysiologischen, diagnostischen und therapeutischen Erkenntnisse beim ACS wurden in den letzten Jahren grundlegend erweitert.

Pathologisch anatomisches Korrelat des ACS ist in 90% der Fälle ein frischer inkomplett oder komplett okkludierender Thrombus (DeWood et al., 1980). Seltener Ursachen sind Koronargefäßspasmus, Koronarembolie oder Dissektion eines Koronargefäßes.

In erstgenanntem Fall kommt es als Folge von Erosion bzw. Ruptur eines vulnerablen, instabilen Plaque zum Einsetzen der primären Hämostase: Vermittelt durch von-Willebrand-Faktor (vWF) lagern sich die Thrombozyten subendothelialen Strukturen der extrazellulären Matrix an. Nach ihrer Aktivierung setzen sie prokoagulatorische und vasokonstriktorische Substanzen wie Adenosindiphosphat (ADP), plättchenaktivierenden Faktor (PAF) und Thromboxan frei, unter deren Einfluss sie schließlich zu einem irreversiblen Thrombozytenaggregat, dem weißen

Thrombus, verschmelzen. Diese pathophysiologischen Vorgänge und deren Folgen führen zu messbaren Veränderungen im Blut, welche durch die Bestimmung geeigneter Biomarker der Inflammation, Leukozyten, Thrombozyten und Endothelaktivierung, der humoralen Gerinnungsaktivität sowie der myokardialen Ischämie und Nekrose dargestellt werden können.

Die Europäische Gesellschaft für Kardiologie definiert den Myokardinfarkt (MI) anhand des kardialen Troponins (The Joint European Society of Cardiology, 2000), (siehe Abb. 1.3).

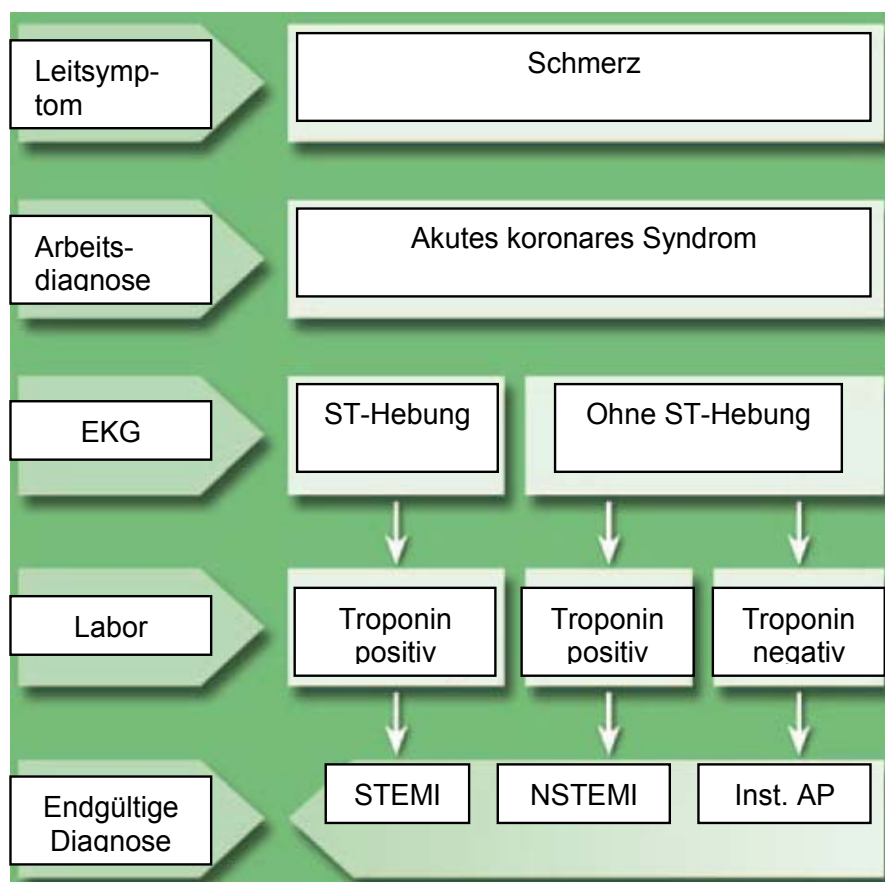


Abb. 1.3: Einteilung des akuten koronaren Syndroms (nach Deutsche Gesellschaft für Kardiologie, 2004)

Während zuvor zwei von drei der typischen Charakteristika Brustschmerz, Anstieg kardialer Enzyme und typische EKG-Veränderungen wie Entstehung von Q-Zacken oder ST-Hebungen einen akuten Myokardinfarkt definierten, wird nun jede Erhöhung des kardialen Troponins oberhalb der 99. Perzentile einer gesunden Referenzpopulation bei Vorliegen ischämischer Symptome wie Vernichtungsschmerz und Dyspnoe als Myokardinfarkt gewertet. In Abhängigkeit von

elektrokardiographischen Befunden kann zwischen „Nicht-ST-Strecken-Hebungsinfarkt“ (NSTEMI) und „ST-Strecken-Hebungsinfarkt“ (STEMI) differenziert werden. Neben diesen beiden Formen umfasst die Entität des ACS noch die instabile Angina pectoris (AP) bei symptomatischen Patienten ohne Nachweis eines signifikanten Troponinanstiegs. Trotz hoher diagnostischer Wertigkeit des Troponins und neuer Infarktdefinition ist die Diagnose eines akuten koronaren Syndroms mit konventionellen Laborparametern weiterhin nicht unkompliziert.

Vor dem Hintergrund der hohen Prävalenz vom Metabolischen Syndrom und Koronarer Herzkrankheit (KHK), deren Erstmanifestation bei Männern in 50% der Fälle ein akuter MI darstellt, kommt dieser frühen und validen Diagnose allerdings eine eminente Bedeutung zu.

1.5 Kardiale Marker beim akuten koronaren Syndrom

Die kardialen *Troponine I und T (cTnT und cTnI)* sind Bestandteil des kontraktile Apparat der Herzmuskelzelle und können frühestens zwei Stunden nach ischämischer Schädigung und anschließendem Zelltod im Blut nachgewiesen werden (Eggers et al., 2004). Die hohe Spezifität und Sensitivität machen Troponin zu einem unverzichtbaren diagnostischen Marker, sein Nachteil ist allerdings in der Tatsache zu sehen, dass die Serumspiegel dieses Nekrosemarkers erst nach dem unwiderruflichen Zelltod der Kardiomyozyten ansteigen. Dieser Nachteil trifft in gleicher Weise auch auf die etablierten Nekrosemarker *Creatinkinase (CK)* und *CK-MB*, beide mit weitaus weniger konsistenter Datenlage (Gibler et al., 2000; McCord et al., 2001), zu.

Weitere Marker, deren pathogenetische Bedeutung in der Perpetuierung der *chronisch-inflammatorischen Prozesse bei der Atheroskleroseentstehung* (siehe Abschnitt 1.3) zu sehen ist, sind u.a. die proinflammatorischen Zytokine *MCP-1*, *Interleukin-6 (IL-6)* und *C-reaktives Protein (CRP)*. Für MCP-1 konnten Matsumori et al. ab neun Stunden nach Einsetzen des Brustschmerzes bei Patienten mit Myokardinfarkt signifikant erhöhte Serumspiegel im Vergleich zu Patienten mit stabiler Angina pectoris nachweisen (Matsumori et al., 1997). Mantén et al. fanden bei Patienten mit instabiler AP und MI 12 Stunden nach Beginn der Schmerzsymptomatik im Vergleich zu Patienten mit stabiler AP signifikant erhöhte Plasmakonzentrationen von IL-6, wobei die Konzentrationen bei MI im Vergleich zu

instabiler AP wiederum signifikant erhöht waren (Manten et al., 1998). *CRP* wird im Rahmen der *Akut-Phase-Reaktion* erst mit zeitlicher Verzögerung durch IL-6 und TNF- α induziert und hepatisch synthetisiert. In einer Studie mit 40 ACS-Patienten konnten de Beer et al. zeigen, dass die CRP-Serumkonzentrationen erst nach 50 Stunden und damit 35 Stunden nach CK-MB ihren Maximalwert erreichten (de Beer et al., 1982).

Proinflammatorische Zytokine: MCP-1 IL-6 und TNF- α	Plaque-Destabilisierung: MPO MMP-9	Plaqueruptur: sCD40L	Thrombusbildung: Fibrinogen
Akute Phase Reaktion: CRP	Ischämie: IMA	Nekrose: TnT und cTnI CK und CK-MB	Myokardiale Dysfunktion



Abb. 1.4: Relevante biochemische Marker bei ACS-Patienten (nach Apple et al., 2005).
sCD40L=löslicher CD40Ligand, IMA=ischämiemodifiziertes Albumin

Das weitere Fortschreiten der Läsion führt zur *Destabilisierung des atherosklerotischen Plaque*, bei welcher der bereits erwähnten *MPO* als Degranulationsprodukt von neutrophilen Granulozyten eine wesentliche Rolle zukommen könnte. Baldus et al. konnten bei Patienten mit ACS zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses allerdings keine Korrelation der *MPO*-Serumspiegel mit etablierten diagnostischen Kriterien wie Troponin oder ST-Streckenveränderungen nachweisen (Baldus et al., 2003).

Die Endopeptidase *MMP-9* ist im ohnehin fragileren Schulterbereich des Plaque am Abbau extrazellulärer Matrix beteiligt, und trägt somit maßgeblich zu dessen

Destabilisierung bei. *MMP-9* wird unter Einfluss von löslichem CD40-Ligand (sCD40L, s.u.) aus T-Lymphozyten von Monozyten sezerniert. In einer Studie, die 33 ACS-Patienten mit 17 koronar gesunden Patienten verglich, konnten für die erste Gruppe bei Studieneinschluss spätestens neun Stunden nach Beginn des Brustschmerzes signifikant erhöhte Plasmakonzentrationen von *MMP-9* im Vergleich zu den Kontrollen beobachtet werden. Die Plasmakonzentrationen fielen kontinuierlich ab, um nach einer Woche den Wert der Kontrollgruppe zu erreichen (Kai et al., 1998).

Kommt es zum Überwiegen dieser destabilisierenden Faktoren, erhöht sich insbesondere unter mechanischem Stress die Gefahr der *Plaqueruptur*. Durch Einreißen der fibrösen Kappe gelangt der proaggregatorische *Core*-Inhalt mit dem zirkulierenden Blut in Kontakt und aktiviert Thrombozyten und das plasmatische Gerinnungssystem. Der bereits erwähnte *sCD40L* aus aktivierten Thrombozyten triggert per Interaktion mit dem CD40-Rezeptor auf Endothelzellen und Leukozyten die inflammatorische Reaktion (Andre et al., 2002). Desweiteren führt er zur Freisetzung von tissue factor, über den es zu einer Perpetuierung der Thrombozytenaktivierung kommt (Szmitko et al., 2003). Garlichs et al. konnten in einer klinischen Studie bei 40 ACS-Patienten mit Beginn der Schmerzsymptomatik in den letzten 48 Stunden vor Studieneinschluss signifikant erhöhte Konzentrationen von *sCD40L* im Vergleich zu 12 koronar Gesunden nachweisen (Garlichs et al., 2001).

Folge der *Plaqueruptur* ist in den meisten Fällen die *Bildung eines komplett oder inkomplett okkludierenden Thrombus* (DeWood et al., 1980), welcher als letzter Schritt vor der Entstehung von Myokardnekrose und nachfolgendem Troponinanstieg zu einer *Myokardischämie* führt. Unter Einwirkung reaktiver Sauerstoffspezies im Rahmen myokardialer Ischämie kommt es zu einer strukturellen Änderung von Albumin an dessen N-terminalen Ende und damit zu einer verminderten Bindung von Kobalt (Sinha et al., 2004). Erste Studien über das hierbei entstehende *Ischämie-modifiziertes Albumin (IMA)* zeigten, dass dieses nicht nur ein früher Marker für Ischämie bei PTCA (perkutane transluminale koronare Angioplastie) ist, sondern auch mit deren Ausmaß korreliert (Quiles et al., 2003; Sinha et al., 2003). Die Sensitivität von IMA konnte auch an Studien mit Infarktpatienten bestätigt werden (Sinha et al., 2004). Nachfolgende Ergebnisse dokumentierten allerdings, dass eher oxidativer Stress als die myokardiale Ischämie per se die Bildung von IMA beeinflusst (Borderie et al., 2004).

Nach dem aktuellen Stand der Literatur erscheint keiner der oben genannten Marker dem Troponin gegenüber ebenbürtig in der Routinediagnostik.

1.6 Fragestellung

Ziel dieser Arbeit ist es, die Rolle des proinflammatorischen Heterodimers S100A8/A9 in der Atherogenese und beim akuten koronaren Syndrom zu charakterisieren. Als Sekretionsprodukt von neutrophilen Granulozyten und Monozyten spielt es eine wichtige regulatorische Rolle in der Entwicklung chronisch inflammatorischer Prozesse, zu denen auch die Entstehung der Atherosklerose gezählt wird.

In der durchgeführten Arbeit soll deshalb das Vorkommen von S100A8/A9 im atherosklerotischen Plaque anhand von Western Blots belegt werden.

Anschließend soll erstmalig Aufschluss über eine Kinetik von S100A8/A9 bei Patienten mit akutem koronarem Syndrom im Vergleich zu Patienten mit stabiler KHK und zu koronar Gesunden gegeben werden. Diese soll mit den etablierten Nekrosemarkern Troponin, CK, CK-MB und dem inflammatorischen Parameter CRP korreliert werden.