

5 Diskussion

Als wichtigstes Ergebnis der vorliegenden Arbeit konnte erstmalig der Nachweis erbracht werden, dass die Serumspiegel des proinflammatorischen Proteins S100A8/A9 bei Patienten mit akutem koronarem Syndrom sowohl im Vergleich zu Patienten mit stabiler Koronarer Herzkrankheit als auch zu koronar gesunden Patienten signifikant erhöht waren.

Bemerkenswert ist hierbei vor allem, dass die S100A8/A9-Serumspiegel ihren Maximalwert bei Studieneinschluss bereits erreicht hatten und im Zeitverlauf kontinuierlich abnahmen, während sich die Serumspiegel etablierter diagnostischer Marker wie Troponin, CK, CK-MB und hsCRP noch im ansteigenden Bereich ihrer Konzentrationskurven befanden. Im Vergleich zwischen STEMI und NSTEMI zeigten sich für die S100A8/A9-Serumspiegel keine signifikanten Unterschiede.

5.1 S100A8/A9 in der Atherogenese und beim ACS

Diese Ergebnisse machen einen Zusammenhang zwischen den Serumspiegeln von S100A8/A9 und der Vulnerabilität des atherosklerotischen Plaque wahrscheinlich.

Das Heterodimer S100A8/A9, welches in hohen Konzentrationen im Zytosol von neutrophilen Granulozyten und auf der Membran von Monozyten vorkommt (Frosch et al., 2000; Hessian et al., 1993), spielt bei verschiedenen entzündlichen Erkrankungen eine wichtige Rolle. Seine erhöhten Serumspiegel bei KHK und die Freisetzung im akuten koronaren Syndrom passen zu der Tatsache, dass Atherosklerose gegenwärtig in erster Linie als typische chronisch-entzündliche Erkrankung gesehen wird.

Die Aktivierung von Monozyten im atherosklerotischen Plaque ist bezüglich dessen Destabilisierung und Ruptur von herausragender Bedeutung und liegt somit den pathophysiologischen Mechanismen des ACS zugrunde (Ross, 1999). Da die Freisetzung von S100A8/A9 von der inflammatorischen Aktivierung der Phagozyten abhängt und mit der inflammatorischen Aktivität korreliert (Rammes et al. 1997; Hunter et al., 1998), wäre es denkbar, dass S100A8/A9 in vulnerablen Plaques exprimiert und aus diesen freigesetzt wird.

S100A8/A9 könnte mit seinen proinflammatorischen Eigenschaften auf vielfältige Weise die Atherogenese begünstigen: So fanden Kerkhoff et al., dass Monozyten mit

membranständigem S100A8/A9 mehr proinflammatorische Zytokine wie TNF- α und IL-1 β als Monozyten ohne membranständiges S100A8/A9 sezernieren, und dass erstere bevorzugt durch das makrovaskuläre Endothel migrieren (Kerkhoff et al., 1999). Lau et al. beschrieben eine Mitwirkung von S100A8 in der Atherogenese durch die Stimulation der Monozytenrekrutierung und deren Adhäsion an das Endothel (Lau et al., 1995). Weiterhin konnte gezeigt werden, dass S100A8/A9 über eine Steigerung von Expression und Affinität des Membranrezeptors CD11b auf die transendotheliale Migration von Monozyten wirkt, und damit zu deren Akkumulation am Entzündungsort beiträgt (Eue et al., 2000). Und schließlich scheint gerade im Bezug auf die Komplikationen der Atherosklerose im Sinne eines akuten koronaren Syndroms von Bedeutung zu sein, dass S100A8/A9 die Thrombozytenaggregation und -adhäsion an Endothelzellen begünstigt (Viemann et al., 2005). Die aufgeführten Zusammenhänge machen das Vorkommen von S100A8/A9 im atherosklerotischen Plaque äußerst wahrscheinlich.

Eue et al. konnten bei Apolipoprotein E-negativen Mäusen nachweisen, dass Monozyten in atherosklerotischen Läsionen S100A9 exprimieren (Eue et al., 2000). Desweiteren wurde durch Burke et al. in einer Postmortem-Studie an koronaratherosklerotischen Plaques von Diabetikern der Nachweis von S100A12 erbracht (Burke et al., 2004). Aufgrund seiner strukturellen und funktionellen Ähnlichkeiten gehört S100A12 zusammen mit S100A8 und S100A9 in die S100-Untergruppe der Calgranuline. Allen drei Calgranulinen ist die hohe Konzentration im Zytosol von neutrophilen Granulozyten gemein. Weiterhin wurde für S100A12 ebenso wie für S100A8/A9 eine Beteiligung an autoimmunen Erkrankungen beschrieben (Moroz et al., 2003). Und schließlich binden sowohl S100A12 als auch die beiden anderen Calgranuline an RAGE und beeinflussen hierdurch das inflammatorische Geschehen (Donato, 2003; Striz et al., 2004).

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).

Wir konnten im Western Blot die Anwesenheit von S100A8/A9 in humanem Plaquematerial aus der Arteria carotis belegen und damit die Ergebnisse von McCormick et al. bestätigen. Das Heterodimer ließ sich sowohl in der zentralen Core-Region, als auch in leicht geringerer Konzentration im peripheren Randwall des Atheroms nachweisen.

Weiterhin bleibt die Frage zu beantworten, ob die von uns gemessenen erhöhten Serumspiegel von S100A8/A9 ausschließlich auf die Ausschwemmung aus dem rupturierten Plaque zurückzuführen sind. Sollte sich diese Hypothese als richtig erweisen, wäre es berechtigt, S100A8/A9 als einen Marker für Plaqueinstabilität zu postulieren, der bereits mehrere Stunden vor den gängigen Nekroseparametern Troponin oder Creatinkinase erhöht ist.

Eine in diesem Zusammenhang interessante Arbeit wurde von Maier et al. über die proinflammatorischen Marker Serum Amyloid A (SAA), IL-6 und CRP durchgeführt. Während SAA und IL-6 in koronararteriellem Serum aus dem Bereich des rupturierten Plaque im Vergleich zu Serumproben aus der Aorta in signifikant erhöhten Konzentrationen nachgewiesen wurden, waren die Konzentrationen von CRP im koronararteriellen Serum signifikant erniedrigt. SAA und IL-6 scheinen also am Ort der koronaren Okklusion entweder durch Zellen der atherosklerotisch veränderten Gefäßwand oder durch im Thrombus eingeschlossene Leukozyten produziert zu werden. CRP hingegen scheint systemischer Herkunft zu sein, mit zumindest teilweise durch die Aufnahme durch phagozytierende Zellen am Ort der Okklusion erniedrigten Serumkonzentrationen (Maier et al., 2005).

In der vorliegenden Arbeit untersuchten wir nur die S100A8/A9-Serumspiegel im peripheren Venenblut, so dass die genaue Herkunft des in deutlich erhöhten Konzentrationen vorhandenen Proteins bisher ungeklärt bleibt. Die Serumspiegel von S100A8/A9 bei Patienten mit ACS waren im Vergleich zu denen von Patienten mit stabiler KHK in unserer Arbeit um mehr als den Faktor sechs erhöht. Aufgrund der starken Verdünnung im peripheren Venenblut stellt sich die Frage, ob im atherosklerotischen Koronarplaque tatsächlich derart große Mengen an S100A8/A9 synthetisiert und ausgeschwemmt werden können, oder ob es im Rahmen des Infarktes zusätzlich zu einer systemischen Produktion und Freisetzung des Heterodimers aus Entzündungszellen kommt. Eine Klärung wird letztlich nur der quantitative Nachweis von S100A8/A9 im humanen koronaren Plaque bzw. der

Vergleich zwischen Konzentrationen im peripher- und koronarvenösen Blut erbringen können.

5.2 Stellenwert von S100A8/A9 beim ACS im Vergleich zu anderen Parametern

Die kardialen Troponine I und T sind Bestandteil des kontraktiven Apparates der Herzmuskelzelle. Als Nekroseparameter können sie frühestens zwei Stunden nach ischämischer Schädigung und anschließendem Zelltod im Blut nachgewiesen werden (Eggers et al., 2004). Ein positiver Troponin-Test korreliert mit einer hohen Rate an Frühkomplikationen, und identifiziert so Patienten, die von einer aggressiven Therapie mit Glykoprotein-IIb/IIIa-Rezeptorantagonisten und einer frühzeitigen Koronarintervention profitieren. Allerdings ist trotz hoher Spezifität und Sensitivität ein Ausbleiben des Troponinanstiegs nicht uneingeschränkt mit der Abwesenheit eines Infarktgeschehens gleichzusetzen (Apple et al., 2005). Da erhöhte Troponinkonzentrationen bereits eine irreversible Myokardschädigung widerspiegeln, könnte es bezüglich einer früheren Beurteilung aller Risikopatienten von großem Nutzen sein, jene Parameter diagnostisch zu etablieren, die sich im pathophysiologischen Geschehen vor dem Eintreten der Myokardnekrose befinden (Apple et al., 2005) (siehe Abbildung 1.4). In Frage käme hier womöglich S100A8/A9, für das es bisher keine Daten über die zeitliche Beziehung zwischen Plaqueruptur und Serumkonzentrationen im peripheren Blut gab. In unserer Studie fiel beim Vergleich der Zeitkurven von S100A8/A9 und Troponin auf, dass die S100A8/A9-Serumspiegel bereits vor bzw. zu Studieneinschluss ihren maximalen Wert erreicht hatten und anschließend kontinuierlich abfielen. Die Serumspiegel von Troponin hingegen erreichten ihren Maximalwert erst 12 Stunden nach Studieneinschluss. Für das direkt aus den lytischen Kardiomyozyten freigesetzte Troponin ist eine Korrelation zwischen dem Ausmaß seiner Konzentrationserhöhung und der Größe des infarzierten Areals bekannt, wobei Katus et al. nachweisen konnten, dass diese Korrelation am dritten bzw. vierten Tag nach Infarkt am größten ist (Katus et al., 1989). Dementsprechend entsprach es unseren Erwartungen, dass in der vorliegenden Studie nach Aufteilung der Patienten mit ACS in STEMI und NSTEMI für erstere Gruppe im gesamten Zeitverlauf signifikant erhöhte Werte nachzuweisen waren. Zudem bestand durchgehend eine signifikante Korrelation zwischen Troponin und den Nekroseparametern CK bzw. CK-MB. Für S100A8/A9 hingegen konnte trotz

der unterschiedlichen Zeitintervalle zwischen beginnender ACS-Symptomatik und Studieneinschluss überraschenderweise kein signifikanter Unterschied zwischen Patienten mit STEMI und Patienten mit NSTEMI festgestellt werden. Auch korrelierten die S100A8/A9-Serumspiegel weder mit Troponin, noch mit CK und CK-MB. Die unterschiedlich stark erhöhten Serumwerte von S100A8/A9 bei verschiedenen Patienten müssen also andere Ursachen als das Ausmaß des Myokardinfarkts haben. Denkbar wäre beispielsweise ein Zusammenhang mit der Größe des ursprünglich für die Gefäßokklusion verantwortlichen rupturierten Plaque. Eine weitere mögliche Ursache könnte auch in einer verschiedenen starken Triggerung der systemischen Freisetzung von S100A8/A9 durch unterschiedliche individuelle Faktoren liegen. Ob es sich bei diesen um voneinander abweichende Ausgangskonzentrationen, Vorkommen von kardialen Risikofaktoren oder Begleiterkrankungen handelt, könnte Gegenstand weiterer Studien sein.

Da S100A8/A9 sowohl in hohen Konzentrationen im Zytosol von neutrophilen Granulozyten als auch auf der Membran von Monozyten zu finden ist (Frosch et al., 2000; Hessian et al., 1993), kommt in diesem Zusammenhang MCP-1 eine Schlüsselrolle zu. Die durch MCP-1 vermittelte monozytäre Migration trägt maßgeblich zum Wachstum der frühen atherosklerotischen Läsionen bei. Sie ist verantwortlich für die Entstehung weicher, instabiler Atherome (Moreno et al., 1994) und dürfte mit den Monozyten sowohl intrazelluläres als auch membranständiges S100A8/A9 in hohen Konzentrationen in die atherosklerotischen Läsionen bringen. Matsumori et al. konnten für MCP-1 bei Patienten mit Myokardinfarkt bereits drei Stunden nach Einsetzen des Brustschmerzes einen Anstieg der Serumspiegel im Vergleich zu Patienten mit stabiler Angina pectoris nachweisen. Nach weiteren sechs Stunden waren die Werte signifikant erhöht und erreichten ihr Maximum 24 Stunden nach Beginn des Schmerzereignisses (Matsumori et al., 1997). Ferner zeigte sich der MCP-1-Plasmaspiegel 15 Tage nach Angioplastie (PTCA) als signifikanter und unabhängiger Prädiktor für Restenose (Cipollone et al., 2001).

Neben MCP-1 wird für das ACS auch die Rolle des ebenfalls proinflammatorischen Markers IL-6 diskutiert, welcher zusammen mit TNF- α den späteren Anstieg von CRP und Fibrinogen induziert. Letzteres wiederum spielt durch seine Vernetzung eine entscheidende Rolle bei der Bildung eines komplett oder inkomplett okkludierenden Thrombus, der in den meisten Fällen als Folge der Plaqueruptur auftritt und somit die unmittelbare Ursache für das ischämische Geschehen darstellt

(DeWood et al., 1980). Manten et al. konnten bei Patienten mit instabiler AP und MI und Beginn der Brustschmerzsymptomatik innerhalb der letzten 12 Stunden im Vergleich zu Patienten mit stabiler AP signifikant erhöhte Plasmakonzentrationen von IL-6 nachweisen (Manten et al., 1998). Biasucci et al. beschrieben für IL-6 außerdem eine Korrelation mit dem Schweregrad des ACS (Biasucci et al., 1999). Darüber hinaus wird IL-6 auch beim Gesunden eine prädiktive Bedeutung für ein späteres Infarktgeschehen beigemessen (Ridker et al., 2000).

CRP wird im Rahmen der Akut-Phase-Reaktion erst mit zeitlicher Verzögerung hepatisch synthetisiert und sezerniert. De Beer et al. konnten in einer Studie mit 40 ACS-Patienten zeigen, dass die CRP-Serumkonzentrationen erst nach 50 Stunden und damit 35 Stunden nach CK-MB ihre maximale Konzentration erreichten (de Beer et al., 1982). Auch in unserer Studie stiegen die Serumkonzentrationen von hs-CRP bis zum Studienende nach 48 Stunden an. Beim Vergleich der Zeitkurven von S100A8/A9 und CRP zeigte sich ein gegenläufiges Muster: Während S100A8/A9 bei Studienbeginn bereits einen maximalen Serumspiegel erreicht hatte und kontinuierlich abnahm, stieg hs-CRP im selben Zeitraum kontinuierlich an. Aufgrund dieses trägen Verlaufs kommt hs-CRP für eine frühzeitige Infarkt Diagnostik nicht in Frage. Für S100A8/A9 hingegen wäre eine entsprechende Verwendung durchaus denkbar. Obwohl CRP ein unspezifischer Entzündungsparameter ist, konnte es dank niedrigerer Nachweisgrenzen durch Bestimmung per Immunkomplexnephelometrie als hs-CRP (high sensitive CRP) in der Beurteilung des Langzeitverlaufs von MI-Patienten etabliert werden (Toss et al., 1997). Darüber hinaus hat es auch therapeutische Bedeutung erlangt, da gezeigt wurde, dass seine Senkung durch ASS (Ridker et al., 1997) oder Statine (Strandberg et al., 1999) die Prognose von Patienten mit KHK deutlich verbessert.

Auch MPO als ein im Wesentlichen unspezifischer Entzündungsparameter (Apple et al., 2005) könnte aufgrund der Fähigkeit, abbauende Matrix-Metallo-Proteasen (MMPs) zu aktivieren (Baldus et al., 2003), eine Rolle bei der Identifizierung des instabilen Plaques bereits vor Entstehung einer Ruptur spielen. Im Zusammenhang mit S100A8/A9 ist MPO bezüglich der Gemeinsamkeiten hinsichtlich der Herkunft von Interesse. Myeloperoxidase macht vier Prozent des zytosolischen Proteins von neutrophilen Granulozyten aus, welche wiederum für 95 Prozent der zirkulierenden MPO verantwortlich sind (Zhang et al., 2001). Für S100A8/A9 wird der Anteil am zytosolischen Protein neutrophiler Granulozyten mit bis zu 60 Prozent beziffert

(Hessian et al., 1993). Trotz fehlender Angaben für den Zusammenhang zwischen zirkulierendem S100A8/A9 und dessen Herkunft dürfte der Anteil ähnlich hoch sein. An der rupturierten atherosklerotischen Läsion werden neutrophile Granulozyten aktiviert und sezernieren Myeloperoxidase. Für S100A8/A9 wäre ein ähnlicher Mechanismus der Aktivierung von Neutrophilen im koronaren Blutstrom im Sinne einer Aktivierung an der Läsion durchaus vorstellbar. Baldus et al. konnten in einer Studie an 1090 Patienten mit ACS keine Korrelationen zwischen MPO-Serumkonzentrationen und Troponin, CRP oder Ausmaß der ST-Streckenveränderungen feststellen (Baldus et al., 2003). In der vorliegenden Studie bestanden ebenso keine Korrelationen zwischen den Serumspiegeln von S100A8/A9, Troponin und CRP.

Die bereits erwähnte MMP-9 führt durch ihre abbauenden Eigenschaften zur Destabilisierung des Plaques. Kai et al. konnten in einer Studie, die 33 ACS-Patienten mit 17 koronar gesunden Patienten verglich, für die erste Gruppe bei Studieneinschluß spätestens neun Stunden nach Beginn der Schmerzsymptomatik signifikant erhöhte Plasmakonzentrationen von MMP-9 im Vergleich zu den Kontrollen beobachten. Die Plasmakonzentrationen fielen kontinuierlich ab, um nach einer Woche den Wert der Kontrollgruppe zu erreichen (Kai et al., 1998). Weitere Studienergebnisse lassen MMP-9 als potentiellen Prädiktor für kardiovaskuläre Ereignisse erscheinen (Blankenberg et al., 2003). Interessant ist weiterhin, dass sich die MMP-9-Plasmakonzentration durch Acetylsalicylsäure (ASS), Atorvastatin und Doxycyclin (Muroso et al., 2000; Xu et al., 2004; Brown et al., 2004) senken ließ, und hier somit auch therapeutische Relevanz bestehen könnte.

Einen weiteren Ansatz in der Diagnostik bietet *Placental Growth factor* (PLGF). Seine Funktion ist nur unvollständig verstanden, er scheint allerdings u.a. über eine vermehrte Expression von TNF- α und MCP-1 in die Initiierung der inflammatorischen Reaktion involviert zu sein (Tjwa et al., 2003). PLGF korreliert mit der Rate für MI oder Tod innerhalb von 30 Tagen nach dem Infarkt ereignis, welches zu Studieneinschluss führte (Indexereignis) (Heeschen et al., 2004). Ein diagnostischer Vorteil gegenüber weiteren potentiellen Markern zur Risikostratifizierung im ACS ist seine stabile Serumkonzentration (Apple et al., 2005). Therapeutisch konnte von Lutun et al. gezeigt werden, dass die Blockade des PLGF-Rezeptors eine Plaquestabilisierung und Regression der Atherosklerose begünstigt (Lutun et al., 2002).

In zwei Studien konnte schließlich gezeigt werden, dass die Konzentration von sCD40L ebenso wie jene von PLGF und MPO mit der Rate an kardiovaskulären Ereignissen innerhalb von 30 Tagen nach dem Indexereignis korreliert (Heeschen et al., 2003; Varo et al., 2003). Darüber hinaus erlaubt sie unabhängig von Troponin die Identifizierung derjenigen Patienten, die von einer Therapie mit dem GP-IIb/IIIa-Antagonisten Abciximab profitieren. In der kritischen Durchsicht der Studie fällt jedoch auf, dass als Schwellenwert für Troponin ein derzeit nicht mehr gebräuchlicher Wert von 0,1 ng/ml angesetzt wurde. Da die 99. Perzentile jedoch einem Wert von 0,01 ng/ml entspricht, ist sCD40L nur für einige Autoren ein vielversprechender Risiko- und Prognoseparameter (Apple et al., 2005).

Ob auch für S100A8/A9 ähnliche Zusammenhänge zwischen Langzeitprognose der Patienten und Serumkonzentrationen bestehen, und ob deren Senkung von therapeutischem Nutzen ist, könnte Gegenstand weiterer Studien sein.

5.3 Limitationen der Arbeit

Um unsere Ergebnisse für die Serumspiegel von S100A8/A9 verlässlich einordnen zu können wären verbindliche Normwerte wünschenswert.

Die verfügbare Literatur differiert hierin jedoch erheblich. Striz et al. geben einen Referenzwert bei Gesunden von $<2 \mu\text{g/ml}$ an (Striz et al., 2004).

Bouma et al. hingegen kommen mit einem Referenzwert bei Gesunden von $<6,6 \mu\text{g/ml}$ auf weitaus höhere Werte (Bouma et al. 2004). Sie konnten eine positive Korrelation zwischen erhöhten Serumwerten von S100A8/A9 und sowohl der Adhäsionskapazität an Fibronectin als auch der Integrinexpression von Monozyten nachweisen. Diese Mechanismen werden für die Akkumulation von Monozyten im Bereich der pankreatischen Inselzellen bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1 verantwortlich gemacht. Der Mittelwert von 23 Patienten beträgt in der Arbeit von Bouma et al. $12,5 \mu\text{g/ml}$ und wird im Vergleich zu einem Mittelwert von $6 \mu\text{g/ml}$ bei 18 gesunden Kontrollpersonen als signifikant erhöht gewertet.

Eine weitere Studie mit ähnlich kleiner Fallzahl vergleicht 21 junge Patienten mit Kawasaki-Syndrom mit 33 gesunden Kindern. Die Serumwerte des Heterodimers waren im Vergleich zu einem Mittelwert von $0,2 \mu\text{g/ml}$ in der Kontrollgruppe mit einem Mittelwert von $3,6 \mu\text{g/ml}$ bei Erkrankten signifikant erhöht, und fielen nach 24-stündiger Immunglobulintherapie auf $2,1 \mu\text{g/ml}$ (Viemann et al., 2005).

In einer größeren Studie, auf die sich auch der Referenzbereich des von uns verwendeten ELISA bezieht, untersuchten Burkhardt et al. 109 gesunde Männer und Frauen im Alter von 18 bis 70 Jahren. Die ermittelten Werte schwanken zwischen 1,1 und 14,1 µg/ml, der Mittelwert beträgt 3,9 µg/ml und der vorgeschlagene Serumgrenzwert (Mittelwert plus drei Standardabweichungen) beläuft sich auf 12,4 µg/ml (Burkhardt et al., 2001). Höchstwahrscheinlich beruhen diese beachtlichen Schwankungen zwischen den Ergebnissen verschiedener Arbeitsgruppen auf Unterschieden in den verwendeten Testkits.

Die von uns bei Infarktpatienten gemessenen Serumkonzentrationen von S100A8/A9 lagen ausnahmslos über dem höchsten der unterschiedlichen Mittelwerte von Gesunden. Um sicherzustellen, dass die erhöhten Werte auf das akute Geschehen und weder allein auf die entzündlichen Veränderungen bei Atherosklerose noch auf die koronarangiographische Untersuchung per se zurückzuführen waren, erfolgte der Vergleich nicht nur mit Patienten mit stabiler KHK, sondern auch mit Patienten, bei denen invasiv eine Atherosklerose ausgeschlossen wurde. Die Werte bei den Patienten mit stabiler KHK schwankten ohne Signifikanz ausschließlich über den oben aufgeführten Referenzen für Gesunde, während sich unsere Werte für koronar gesunde Patienten in Abhängigkeit der zugrunde gelegten Studie ober- oder unterhalb des Serumgrenzwertes befanden.

Eine weitere Limitation von S100A8/A9 ist in seiner Spezifität zu sehen. Das Heterodimer ist sowohl bei chronischen als auch bei akuten Entzündungen unterschiedlichster Ätiologie erhöht (siehe 1.2). Hohe Werte bei chronisch entzündlichen Darmerkrankungen, Erkrankungen des rheumatischen Formenkreises oder chronischer Niereninsuffizienz lassen S100A8/A9 als alleinigen Marker zur Risikostratifizierung im ACS ungeeignet erscheinen. In dieser Eigenschaft ähnelt das Heterodimer aus S100A8 und S100A9 proinflammatorischen Biomarkern wie MPO, IMA oder IL-6 (siehe 1.5), die sich derzeit in der klinisch-experimentellen Erprobung befinden.

Ein zu klärender Punkt, der eine breite klinische Anwendung von S100A8/A9 als Marker in der Früherkennung des ACS überhaupt erst ermöglichen würde, ist die Stabilität des Proteins. Hierzu gibt es noch keine Daten. Voraussetzung für die klinische Anwendung ist weiterhin das Vorhandensein international verbindlicher Normwerte, die auf Untersuchungen an großen Studienpopulationen beruhen.

Abschließend bleibt festzuhalten, dass die vorliegende Studie zum ersten Mal zeigt, dass das Heterodimer aus den kalziumbindenden S100-Proteinen S100A8 und S100A9 bereits mindestens 12 Stunden vor kardialem Troponin bei Patienten mit ACS einen Maximalwert erreicht hat, und dass dieser im Vergleich zu Patienten mit stabiler KHK signifikant erhöht ist. Des Weiteren zeichnet sich S100A8/A9 durch eine hohe Sensitivität bei der Erkennung des akuten koronaren Syndroms aus. Legt man den von Burkhardt ermittelten Serumgrenzwert von 12,4 µg/ml zugrunde (Burkhardt et al., 2001), so ergibt sich für den Zeitpunkt unmittelbar nach Studieneinschluss bei 29 Patienten eine Sensitivität von 100%.