

Zusammenfassung:

Eine erhöhte Thrombozytenaktivierung stellt einen unabhängigen Prädiktor für das Auftreten thrombotischer Ereignisse nach perkutaner Koronarintervention bei Patienten mit koronarer Herzerkrankung dar¹. Thrombotische Ereignisse, welche nach perkutaner Koronarintervention bei Patienten mit akutem Myokardinfarkt, besonders nach Absetzen der periinterventionell verabreichten Glycoprotein IIb/IIIa Rezeptorantagonisten sowie bei Patienten mit stabiler KHK nach intrakoronarer Brachytherapie vermehrt auftreten, sind für die klinische Prognose der Patienten von großer Bedeutung^{2,3}.

In unseren Studien untersuchten wir

- 1) den Einfluß der Stentimplantation im akuten Myokardinfarkt auf die Thrombozytenreaktivität und Aggregabilität mit Leukozyten,
- 2) die Wirkung eines während der Koronarintervention verabreichten Glycoprotein IIb/IIIa Rezeptorantagonisten auf die in vivo Thrombozytenaktivierung und Agonist induzierte Aggregabilität, und
- 3) die Bedeutung der intrakoronaren Brachytherapie auf die in vivo Thrombozytenaktivierung und der ionisierenden Bestrahlung auf die zelluläre Thrombogenität.

Zur Analyse der Thrombozytenfunktion entnahmen wir Patienten mit koronarer Herzerkrankung periinterventionell venöses Blut. Die Agonist (ADP und TRAP) induzierte Thrombozytenreaktivität wurde im Vollblut und an präparierten Thrombozytensuspensionen bestimmt. Die Expression von Thrombozytenoberflächenproteinen und die Thrombozyten-Leukozyten Interaktion wurden durchflußzytometrisch quantifiziert.

Die Stentimplantation führt im Vergleich zur alleinigen Ballondilatation zu einer geringeren periinterventionellen Thrombogenität des Blutes. Durch das Stent-bedingte Anlegen der Dissektionsmembran des rupturierten Plaques – dokumentiert durch intravaskuläre Ultraschalluntersuchungen – wird die Thrombozyten-Leukozyten Aggregation gesenkt. Dies entspricht dem in großen Studien nachgewiesenen klinischen Vorteil einer Stentimplantation im akuten Myokardinfarkt^{4,5}. Obwohl Abciximab die Agonist induzierte Thrombozytenaggregation reduziert, zeigte sich unter Abciximab-Therapie im Vergleich zu den nicht mit Abciximab behandelten Kontrollen eine erhöhte in vivo Thrombozytenaktivierung. Dies bedeutet, dass trotz GP IIb/IIIa Rezeptorblockade eine Thrombozytenaktivierung und Freisetzung von Granulainhaltsstoffen erfolgt, was zu einer erhöhten Thrombogenität des Blutes führt und möglicherweise das beobachtete Rebound-phänomen nach Beendigung der Abciximab-Therapie erklärt. Nach intrakoronarer Brachytherapie zeigte sich ebenfalls ein signifikanter Anstieg der Plättchenaktivierungsmarker, welcher nicht auf einem direkten Einfluß der Bestrahlung beruht. Die erhöhte Thrombozytenreaktivität reflektiert das erhöhte Risiko für Koronarthrombosen nach intrakoronarer Brachytherapie. Insgesamt unterstreichen diese Arbeiten die Bedeutung der Thrombozytenfunktion für die Thrombogenität des Blutes und für die klinische Prognose der Patienten nach perkutaner Koronarintervention.

Einleitung und Zielstellung:

Die koronare Herzerkrankung (KHK) ist eine Volkskrankheit mit hoher Morbidität und Mortalität. Die Therapie erfolgt mittels perkutaner Koronarintervention (PCI), die im akuten Myokardinfarkt durch Wiedereröffnung des nach Plaqueruptur^{6,7} verschlossenen Infarktgefäßes lebensrettend ist. Durch den Kontakt zirkulierender Blutplättchen zu prothrombogenen, in den Plaques vorhandenen Substanzen findet in Sekundenschnelle eine Aktivierung und letztendlich Quervernetzung der aktivierten Thrombozyten statt⁸. Die erhöhte Aktivierung des zellulären Systems im akuten Myokardinfarkt ist in der Literatur beschrieben⁹. Ein Maß für die Thrombozytenreaktivität sind die mittels Durchflußzytometrie quantifizierte Thrombozytenoberflächenproteine. Einen stabileren Marker stellen die im Blut zirkulierenden Plättchen-Leukozyten Aggregate dar¹⁰. Eine erhöhte Thrombozytenreaktivität nach Ballonangioplastie ist ein unabhängiger Prädiktor für das Auftreten ischämischer Ereignisse bei Patienten mit stabiler Angina pectoris¹. Vermehrt treten diese thrombotischen Ereignisse besonders bei Patienten mit akutem Myokardinfarkt, nach PCI in Notfallsituationen, nach Beendigung der Therapie mit Glycoprotein IIb/IIIa Inhibitoren auf. Neben der PCI bei Infarktpatienten wurde besonders auch nach Anwendung der intrakoronaren Brachytherapie das vermehrte Auftreten von thrombotischen Ereignissen beschrieben. Daten zur Thrombozytenfunktion liegen bei diesem interventionellen Verfahren bisher nicht vor. Die oben genannten Patienten stellen klinisch ein Hochrisikokollektiv dar, da thrombotische Ereignisse die Prognose der Patienten erheblich verschlechtern^{2,3}. Die Identifikation dieser Hochrisikopatienten anhand der Thrombozytenfunktionsparameter wäre zur Einschätzung der Prognose von großer klinischer Bedeutung. Inwieweit eine Stentimplantation bei Patienten mit akutem Myokardinfarkt die Thrombozytenfunktion beeinflusst und ob die periinterventionelle Gabe von GP IIb/IIIa Inhibitoren die Thrombozytenaktivierung verändert, ist bisher nicht hinreichend untersucht. In unseren Studien untersuchten wir

- 1) den Einfluß der Stentimplantation im akuten Myokardinfarkt auf die Thrombozytenreaktivität und Aggregabilität mit Leukozyten,
- 2) die Wirkung eines während der Koronarintervention verabreichten Glycoprotein IIb/IIIa Rezeptorantagonisten auf die in vivo Thrombozytenaktivierung und Agonist induzierte Aggregabilität, und
- 3) die Bedeutung der intrakoronaren Brachytherapie auf die in vivo Thrombozytenaktivierung und der ionisierenden Bestrahlung auf die zelluläre Thrombogenität.

Methoden:

Studiendesign I und II:

In der ersten Studie wurde die in vivo Thrombozytenreaktivität und Interaktion mit Leukozyten in venösem Blut von Patienten (n=47) mit akutem Myokardinfarkt vor und nach PCI anhand von durchflußzytometrischen Untersuchungen analysiert. Die Blutentnahmen erfolgten zu drei Zeitpunkten: vor der Akut-Herzkatheteruntersuchung, unmittelbar nach der Koronarintervention mit Ballonangioplastie oder Stentimplantation und nach 24 Stunden. Um den Einfluß der Stentimplantation im Vergleich zur alleinigen Ballonangioplastie zu untersuchen, wurden die Patienten randomisiert einer Therapie mit alleiniger Ballonangioplastie oder mit Stentimplantation zugeteilt. Eine Dissektionsmembran als morphologisches Korrelat der Plaqueruptur wurde mittels intravaskulärem Ultraschall (IVUS) bei allen dokumentiert. Ebenfalls mittels IVUS erfolgte die Kontrolle der kompletten Läsionsabdeckung durch den Stent im Sinne eines „Plaque sealing“. Zur Verhinderung thrombotischer Ereignisse wurde die Therapie mit GP IIb/IIIa Inhibitoren etabliert. Diese verhindern eine Thrombozytenaggregation über Fibrinogenbrücken zwischen aktivierten GP IIb/IIIa Rezeptoren verschiedener Thrombozyten. Nach dem Absetzen der GP IIb/IIIa Inhibitoren sind jedoch akute Stentthrombosen beschrieben. Um die Bedeutung der GP IIb/IIIa Inhibitoren auf die Thrombozytendegranulation zu erfassen untersuchten wir in der zweiten Studie Patienten (n=30) mit akutem Myokardinfarkt, von denen 15 Patienten periinterventionell mit dem Glycoprotein IIb/IIIa Rezeptorantagonisten Abciximab behandelt wurden. Die bei diesen Patienten erhobenen Daten wurden verglichen mit denen der Kontrollpatienten, die ebenfalls eine PCI im akuten Infarkt erhielten, jedoch ohne IIb/IIIa Inhibitoren behandelt wurden. Als Maß für die Thrombozytenaktivierung quantifizierten wir die aktivierungsabhängigen Thrombozytenoberflächenproteine P-Selektin und CD 63 anhand von durchflußzytometrischen Meßverfahren. Die Blutentnahmen erfolgten vor Intervention sowie 30 min, 12 h und 24 h danach. Diese Zeitpunkte waren so gewählt, dass die Messwerte vor Beginn, während der Therapie und nach Beendigung der Abciximab-Therapie lagen. Parallel erfolgte die Bestimmung der Plättchenaggregationsfähigkeit anhand eines Plättchenaggregationsassay.

Studiendesign III:

Um die Bedeutung der intrakoronaren Brachytherapie auf die Thrombozytenfunktion zu untersuchen, wurde in der dritten Studie venöses Blut von 50 Patienten mit stabiler

Angina pectoris untersucht, von denen 23 mit einer Brachytherapie behandelt wurden. Die Indikation zur Brachytherapie war eine mindestens 50 %ige In-stent Restenose, die mittels IVUS gesichert wurde. Die Zeitpunkte der Blutentnahme waren vor und unmittelbar nach Intervention. Als Maß für die Thrombozytenfunktion quantifizierten wir die unten genannten aktivierungsabhängigen Thrombozytenoberflächenproteine anhand von durchflußzytometrischen Meßverfahren. Um zu erfassen, ob die ionisierende Bestrahlung per se zu einer Thrombozytenaktivierung führt, wurde Vollblut aliquotiert und im Elektronenbeschleuniger jeweils mit einer Dosis von 20 Gray und 160 Gray bestrahlt.

Experimentelle Methodik:

Durchflußzytometrie:

Die Durchflußzytometrie erlaubt eine Quantifizierung von zellulären Oberflächenproteinen. Das Prinzip der Durchflußzytometrie besteht in der Anregung von zuvor mit der Zielzelle anhand von Antikörpern gekoppelten Fluorochromen durch Laserlicht. Das emittierte Licht einer für jedes Fluorochrom spezifischen Wellenlänge wird detektiert, woraus auf die Menge der durch Fluorochromkopplung spezifisch markierten Moleküle auf der Oberfläche der analysierten Zellsuspension geschlossen werden kann. Zur Vermeidung einer ex vivo Aktivierung ist eine ungestaute Blutentnahme in ein spezielles Entnahmemedium (0,5 ml Hydroxichloroquinsulfat/Heparin/EDTA/Natriumhydroxid) und eine sofortige Fixierung mit 1%igem Paraformaldehyd nötig.

Messung der Thrombozyten-Leukozyten Aggregate:

Vollblut wurde mit einem an das Fluorochrom Phycoerythin gekoppelten Antikörper gegen CD 41, einen Teil des auf Thrombozyten konstitutiv exprimierten Glykoprotein IIb/IIIa Rezeptors, und mit einem weiteren an das Fluorochrom FITC gekoppelten Antikörper gegen CD 45, einem leukozytenspezifischen Antigen, inkubiert. Die Analyse der Thrombozyten-Leukozyten Aggregate erfolgte am Durchflußzytometer.

Untersuchung der Thrombozytenreaktivität:

Parallel erfolgte aus dem Vollblut die Gewinnung von plättchenreichem Plasma (PRP). Die Thrombozyten im PRP wurden mehrfach in physiologischem Puffer gewaschen, die gewonnenen Thrombozyten in einem entsprechenden Gerät (Coulter Counter) gezählt und mit Puffer auf eine resultierende Konzentration von 50,000/µl verdünnt. Zu dieser Plättchensuspension wurden die spezifischen Antikörper in austitrierter

Sättigungskonzentration hinzugegeben. Wir untersuchten Antikörper gegen die aktivierungsabhängigen Marker P-Selektin, CD 63 und Thrombospondin und gegen den konstitutiv auf der Thrombozytenoberfläche exprimierten GP IIb/IIIa Rezeptor. Zur Bestimmung des unspezifisch gebundenen Fluoreszenzfarbstoffes wurde parallel zu dem spezifischen Antikörper eine Probe mit dem Isotyp-Antikörper Mouse-IgG inkubiert. Nach Inkubation mit dem Erstantikörper erfolgte die Gegenmarkierung mit Anti-Mouse F(ab)₂-FITC und die Quantifizierung der markierten Oberflächenadhäsionsproteine am Durchflußzytometer (FACScan, Fa. Becton Dickinson).

Agonist induzierte Thrombozytenaggregabilität:

Die Thrombozytenaggregabilität wurde im Vollblut mit einem Plättchenaggregationsassay gemessen. Mit Fibrinogen beschichtete Polystyrenkügelchen agglutinieren über Querbrücken mit dem aktivierten GP IIb/IIIa Rezeptor nach Stimulation des Vollblutes mit Thrombin Rezeptor Aktivierendem Protein (iso-TRAP, (isoS)FLLRN). Die anhand der Lichtabsorption als Funktion der Zeit gemessene Agglutinationsgeschwindigkeit wurde in Form von Plättchen-Aktivierungs-Units (PAU) quantifiziert.

Intravaskulärer Ultraschall:

Über den Koronardraht erfolgt der Vorschub des mit piezoelektrischen Kristallen besetzten IVUS-Katheters über die zu analysierende Koronarstenose. Aufgrund des maschinellen Rückzuges mit 1 mm/sec. ist eine Längenausmessung von Stenosen möglich. Die auf Ultraschallreflektion an Gewebegrenzflächen basierende tomographische Bildtechnik des intravaskulären Ultraschall (IVUS) erlaubt zudem eine Beurteilung der strukturellen Zusammensetzung der Koronararterie. Bei der Beurteilung einer Dissektionsmembran und einer kompletten Abdeckung der Koronarläsion nach Stentimplantation ist der IVUS der alleinigen Koronarangiographie überlegen.

Statistik:

Die erhobenen Daten wurden mittels Kolmogoroff Smirnow Test auf Normalverteilung geprüft. Bei Normalverteilung erfolgte der Vergleich mit dem Student-t Test, bei nicht normal verteilten Daten mit dem Wilcoxon's rank Test. Die Daten sind als Mittelwert und Standardabweichung bzw. als Median und Interquartilen dargestellt. Mit dem Mann-Whitney U Test wurden verschiedene Gruppen verglichen. Ein p-Wert von < 0,05 im zweiseitigen Test wurde als signifikant angesehen.

Ergebnisse und Diskussion:

Um zu untersuchen, welchen Einfluß die Stentimplantation im akuten Myokardinfarkt auf die Thrombozytenreaktivität und Aggregabilität mit Leukozyten hat, analysierten wir in unserer ersten Studie anhand durchflußzytometrischer Meßverfahren venöses Blut von Infarktpatienten, die randomisiert mit alleiniger Ballonangioplastie oder Stentimplantation therapiert wurden. Wir zeigten, dass im Gesamtkollektiv der Patienten mit akutem Myokardinfarkt, welche bereits vor Intervention eine erhöhte Plättchenaktivierung aufwiesen, während der Akutintervention sowohl durch alleinige Ballondilatation als auch durch Stentimplantation eine deutlich verstärkte Thrombozytenaktivierung stattfand (Publikation 1). Zwischen beiden Patientengruppen zeigte sich zu keinem Zeitpunkt ein signifikanter Unterschied bezüglich der Thrombozytenaktivierung. Die Koronarintervention mit Ballonangioplastie oder Stentimplantation im akuten Myokardinfarkt führt also zu einer Verstärkung der bereits erhöhten Aktivierung des zellulären Systems (Tabelle 1).

Tabelle 1:

A			
Ballon (n=16)	Vor Intervention	Nach Intervention	Nach 24 Stunden
Thrombospondin	9.2 (7.4; 13.1)	11.9 (7.4; 14.8)	11.1 (6.4; 13.8)
CD 63	25.3 (19.7; 29.2)	31.4 (26.7; 39.7)**	30.0 (22.1; 40.8)
Fibrinogen	41.9 (28.9; 57.4)	45.5 (38.5; 49.6)	49.2 (38.1; 56.1)
GPIIb/IIIa	286.1 (235.2; 456.0)	323.7 (220.1; 505.5)	294.3 (223.2; 507.2)

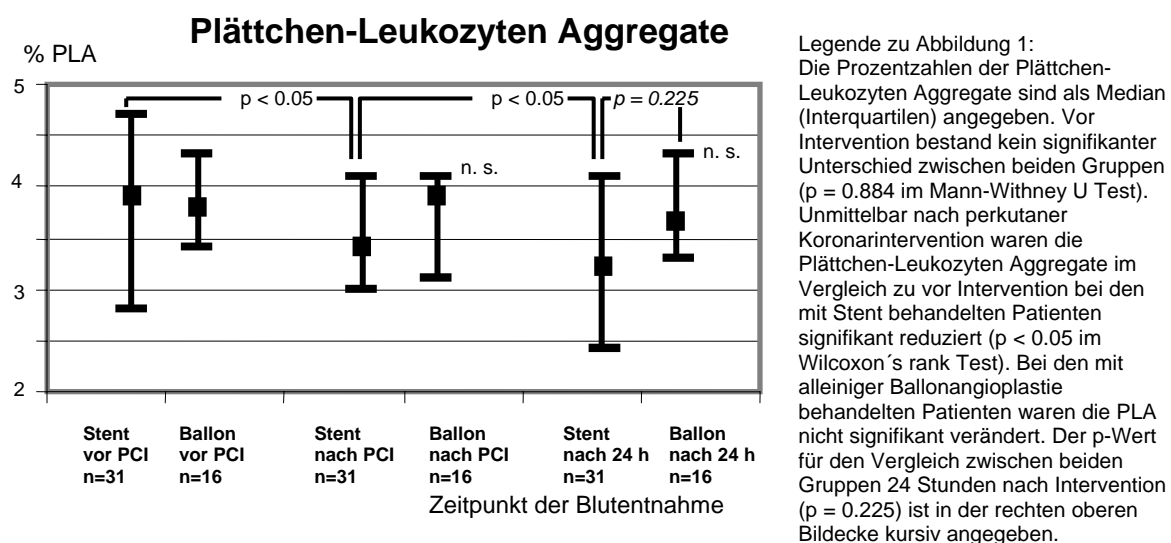
B			
Stent (n=31)	Vor Intervention	Nach Intervention	Nach 24 Stunden
Thrombospondin	11.0 (8.5; 12.9)	12.5 (9.8; 18.1)*	10.0 (7.1; 12.9)
CD 63	29.9 (23.8; 37.7)	33.8 (27.5; 39.5)*	33.4 (25.1; 37.7)
Fibrinogen	40.3 (23.3; 49.9)	43.8 (33.1; 50.8)	41.0 (27.7; 54.4)
GPIIb/IIIa	276.4 (217.3; 336.1)	305.1 (245.8; 356.3)**	313.4 (250.9; 346.5)

Legende zu Tabelle 1:
Plättchenaktivierung (Thrombospondin, CD 63), Fibrinogen und GPIIb/IIIa auf der Thrombozytenoberfläche bei Patienten mit akutem Myokardinfarkt. Die Ergebnisse sind als Prozentzahlen positiver Thrombozyten für den jeweiligen Marker angegeben außer für den GP IIb/IIIa Rezeptor, der auf allen Thrombozyten konstitutiv exprimiert wird und als Fluoreszenzintensität angegeben ist. In A sind die Patienten mit alleiniger Ballonangioplastie aufgeführt (n=16), in B die Patienten, die mit Stent therapiert wurden (n=31). Die p-Werte für den Vergleich innerhalb der Gruppen bedeuten: * p<0,05 und ** p<0,01. Zwischen beiden Gruppen bestanden keine signifikanten Unterschiede.

Diese Daten deuten darauf hin, dass aufgrund der periinterventionell im Infarkt bereits maximal erhöhten Thrombozytenreaktivität die Bestimmung der oben genannten Thrombozytenaktivierungsmarker zur Identifikation von Hochrisikopatienten nicht

geeignet ist. Die Plättchen-Leukozyten Aggregate (PLA) sind im Rahmen von prothrombogenen Interventionen bei Infarktpatienten der bessere Marker für die Analyse der Blutthrombogenität. Vor Intervention war das Ausmaß der Plättchen-Leukozyten Aggregation vergleichbar zwischen beiden Patientengruppen. Die Stentimplantation führte zu einer Reduktion der PLA im zirkulierenden Blut unmittelbar nach perkutaner Koronarintervention. 24 Stunden nach Stentimplantation zeigten sich die Plättchen-Leukozyten Aggregate am niedrigsten, während die alleinige Ballondilatation zu keiner Veränderung der PLA führte (Abbildung 1).

Abbildung 1:

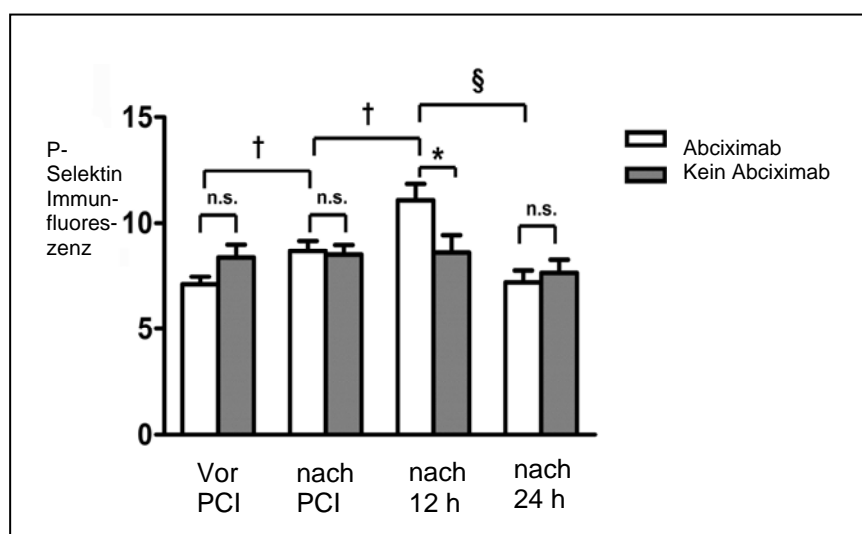


Der in großen klinischen Studien nachgewiesene Vorteil einer Stentimplantation^{11,12} wird durch die nach Stenting erniedrigten Plättchen-Leukozyten Aggregate reflektiert. Pathophysiologisch führt die Stentimplantation durch Verhinderung von Recoil und Remodeling sowohl zu einem verbesserten Blutströmungsprofil als auch durch die der Gefäßwand anliegenden Struts bei Infarktpatienten zu einem Anlegen der Dissektionsmembran, wodurch der lokale Einfluß der im Plaque enthaltenen thrombogenen Substanzen, insbesondere des Tissue Factor vermindert wird. Alle untersuchten Patienten wurden während der Intervention mit ASS und ADP-Rezeptorantagonist behandelt. Trotzdem konnte der Anstieg der Thrombozytenaktivierung dadurch nicht verhindert werden. Dass Patienten mit akutem Myokardinfarkt nach perkutaner Koronarintervention von einer frühzeitigen und langfristig fortgeführten zweifachantiaggregatorischen Therapie mit ASS und ADP

Rezeptorantagonist profitieren, zeigt die PCI-CURE Studie¹³, die die Relevanz der Thrombozytenfunktionshemmung ebenfalls unterstreicht.

Zur Verhinderung von periinterventionellen akuten Koronarthrombosen werden bei Patienten mit akutem Myokardinfarkt GP IIb/IIIa Inhibitoren eingesetzt, die die Thrombozytenaggregation inhibieren. Trotz dieser Aggregationshemmung sind besonders nach Absetzen der Therapie mit GP IIb/IIIa Inhibitoren thrombotische Komplikationen beschrieben. Um zu beantworten, ob die während der Akutintervention verabreichten Glycoprotein IIb/IIIa Inhibitoren einen Einfluß auf die Thrombozytenaktivierung haben, untersuchten wir Blut von Infarktpatienten, die während der PCI mit Abciximab therapiert wurden. Als Kontrolle dienten Infarktpatienten, die mit PCI aber ohne GP IIb/IIIa Inhibitoren therapiert wurden. Die Aggregationsfähigkeit der Thrombozyten war nach Beginn der Abciximab-Therapie im Vergleich zu den Kontrollpatienten signifikant erniedrigt. Diese Wirkung hielt bis zu 12 h nach Beendigung der Abciximab-Therapie an (Publikation 2). Obwohl die Thrombozytenaggregation unter Therapie mit Abciximab gehemmt war, zeigte sich unter der Therapie ein signifikanter Anstieg der Thrombozytendegranulation und –aktivierung. Zum Zeitpunkt der Beendigung der Infusionstherapie mit Abciximab war die Thrombozytenaktivierung am höchsten (Abbildung 2). 12 Stunden nach Beendigung der Abciximab-Therapie fiel die Plättchenaktivierung auf Ausgangsniveau ab, was auf einen Verbrauch aktivierter Thrombozyten hindeutet.

Abbildung 2:



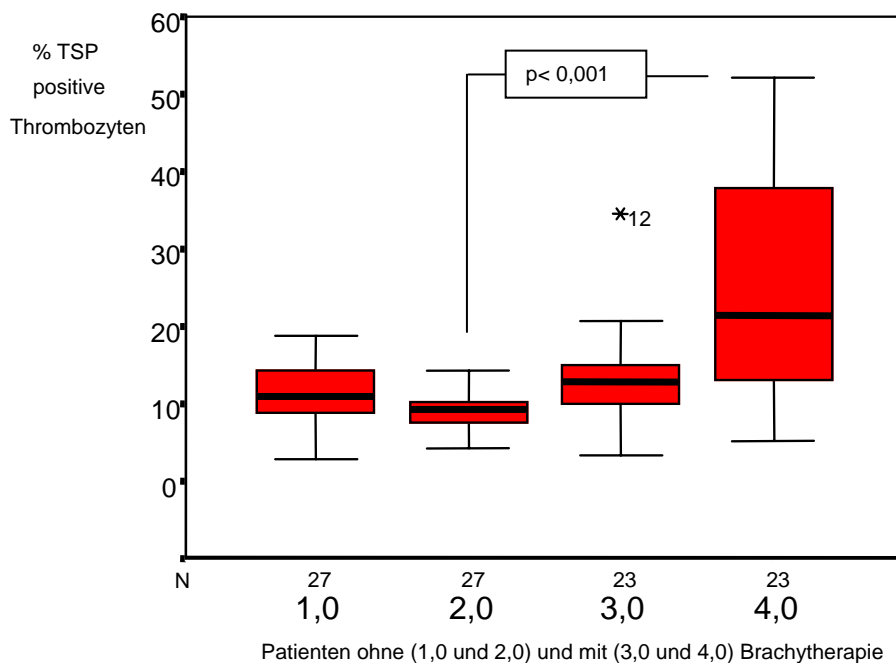
Legende zu Abbildung 2:

Plättchenaktivierung (P-Selektin) bei Patienten mit akutem Myokardinfarkt. P-Werte für den Vergleich innerhalb der Gruppen bedeuten: † p<0.01 und § p<0,001. Der P-Wert für den Vergleich zwischen beiden Patientengruppen bedeutet: * p<0,05.

Diese Daten verdeutlichen, dass trotz GP IIb/IIIa Rezeptorblockade und daraus resultierender Thrombozytenaggregationshemmung eine Thrombozytenaktivierung und Freisetzung von Granulainhaltsstoffen erfolgt. Therapeutisch bedeutsam sind diese Ergebnisse, da die Freisetzung der Thrombozyteninhaltsstoffe mit einem Reboundeffekt verbunden ist und die Patienten gerade nach Absetzen der IIb/IIIa Inhibitoren ein hohes Risiko thrombotischer Komplikationen aufweisen.

Um festzustellen, ob die intrakoronare Brachytherapie einen Einfluß auf die in vivo Thrombozytenaktivierung besitzt und dies auf einem direkten Effekt der ionisierenden Bestrahlung beruht, untersuchten wir in der dritten Studie Patienten mit stabiler KHK, die mit einer intrakoronaren Brachytherapie behandelt wurden. Die Daten dieser Patienten wurden verglichen mit denen von Kontrollpatienten, bei denen die perkutane Koronarintervention nicht mit einer Brachytherapie kombiniert war. Wir zeigten einen signifikanten Anstieg der Plättchenaktivierung nach Brachytherapie (Abbildung 3).

Abbildung 3:



Legende zu Abbildung 3:

Die Prozentwerte der für Thrombospondin (TSP) positiven Plättchen sind dargestellt als Median und Interquartilen. Die Patienten mit intravaskulärer Brachytherapie (n=23) sind rechts zu sehen (Nr. 3,0 und 4,0). Es zeigt sich ein signifikanter Anstieg der TSP positiven Thrombozyten nach Brachy-therapie, $p < 0,01$. Bei den Patienten ohne Brachytherapie (n=27) zeigt sich kein Unterschied zwischen den Werten vor Intervention (Nr. 1,0) und nach Intervention (Nr. 2,0). Der p-Wert für den Vergleich der TSP-positiven Thrombozyten zwischen beiden Patientengruppen nach Intervention (Nr. 2,0 vs. 4,0) beträgt $p < 0,001$.

Die Patientin mit dem stärksten Anstieg der aktivierungsabhängigen Thrombozytenoberflächenproteine wies im Verlauf ein akutes Koronarsyndrom auf. In der Kontrollgruppe ohne Brachytherapie zeigte sich eine im Verlauf unveränderte

Expression von Thrombozytenoberflächenproteinen. Ein direkter Einfluß der Bestrahlung auf die Blutplättchen wurde durch ex vivo Experimente ausgeschlossen (Publikation 3).

Die Daten reflektieren das hohe prothrombogene Potential der intrakoronaren Brachytherapie. Die ex vivo Experimente verdeutlichen, dass die ionisierende Strahlung per se keinen direkten Einfluß auf die Thrombozytenaktivierung hat. Wie in der Originalarbeit diskutiert, ist ein endothelvermittelter Effekt wahrscheinlich, da die Bestrahlung zu einer langstreckigen Zerstörung des Endothels führt. Aufgrund der begrenzten Teilungsfähigkeit von Endothelzellen in den Randbereichen der Bestrahlung ist eine Reendothelialisierung des Koronargefäßes auch nach Monaten nicht möglich. Zusammen mit der erhöhten Thrombozytenaktivierung erklärt dies die prolongierte thrombogene Auswirkung der Brachytherapie, welche auch nach Jahren noch mit Stentthrombosen assoziiert ist und zu akuten Koronarsyndromen führt.

Zusammenfassend weisen unsere Studien auf eine erhöhte Thrombozytenaktivierung bei Patienten hin, die ein hohes kardiovaskuläres Risiko für thrombotische Gefäßverschlüsse besitzen. Dies trifft besonders für Patienten mit akutem Myokardinfarkt zu. Diese Patienten profitieren von einer Stentimplantation und möglichst frühzeitigen Gabe von GP IIb/IIIa Inhibitoren. Bei der Verwendung von GP IIb/IIIa Inhibitoren, die die Plättchenaggregation hemmen, ist jedoch unter der Therapie mit Abciximab eine vermehrte Plättchendegranulation und Thrombozytenaktivierung nachweisbar. Nach Beendigung der Therapie mit GP IIb/IIIa Inhibitoren tragen diese aktivierten Thrombozyten zur Erhöhung der Blutthrombogenität bei, was den gesteigerten Heparinbedarf nach Absetzen von Abciximab erklärt. Ohne engmaschige Kontrollen und effektive Heparinisierung besonders nach Absetzen der Therapie mit GP IIb/IIIa Inhibitoren besteht die Gefahr von Stentthrombosen (sog. „Rebound-effekt“¹⁴). Patienten mit signifikant erhöhter Thrombozytenaktivierung nach PCI sollten engmaschig überwacht werden, da diese zu thrombotischen Ereignissen neigen. Die Untersuchung der Thrombozytenfunktion nach perkutaner Koronarintervention ist für die Identifikation von Hochrisikopatienten von großer klinischer Bedeutung.

Literatur:

1. Tschoepe D, Schultheiss HP, Kolarov P et al. Platelet membrane activation markers are predictive for increased risk of acute ischemic events after PTCA. *Circulation* 1993; 88: 37-42.
2. Rauch U, Osende JI, Fuster V et al. Thrombus formation on atherosclerotic plaques: pathogenesis and clinical consequences. *Ann Intern Med.* 2001; 134: 224-38. Review.
3. De Feyter PJ, de Jaegere PP, Serruys PW et al. Incidence, predictors, and management of acute coronary occlusion after coronary angioplasty. *Am Heart J.* 1994; 127: 643-651.
4. Grines CL, Cox DA, Stone GW et al. Coronary angioplasty with or without stent implantation for acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1999;341:1949-56.
5. Mehta RH, Harijai KJ, Cox DA et al. Comparison of coronary stenting versus conventional balloon angioplasty on five-year mortality in patients with acute myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol.* 2005; 96: 901-6.
6. Rauch U, Osende FI, Fuster V et al. Thrombus formation on atherosclerotic plaques: pathogenesis and clinical consequences. *Ann Intern Med.* 2001; 134: 224-38. Review.
7. Fuster V, Lewis A. Conner Memorial Lecture. Mechanisms leading to myocardial infarction: Insights from studies of vascular biology. *Circulation* 1994; 90: 2126-46. Review.
8. Fernández-Ortiz A, Badimon JJ, Falk E et al. Characterization of the relative thrombogenicity of atherosclerotic plaque components: implications for consequences of plaque rupture. *J Am Coll Cardiol* 1994; 23: 1562-9.
9. Schultheiss HP, Tschoepe D, Esser J et al. Large platelets continue to circulate in an activated state after myocardial infarction. *Eur J Clin Invest* 1994; 24: 243-7.
10. Hagberg IA, Lyberg T. Evaluation of circulating platelet-leukocyte conjugates: a sensitive flow cytometric assay well suited for clinical studies. *Platelets* 2000;11:151-60.
11. Serruys PW, de Jaegere P, Kiemeneij F et al. A comparison of balloon-expandable-stent implantation with balloon angioplasty in patients with coronary artery disease. *N Engl J Med* 1994;331:489-95.

12. Fischman DL, Leon MB, Baim DS et al. A randomized comparison of coronary-stent placement and balloon angioplasty in the treatment of coronary artery disease. *N Engl J Med* 1994;331:496-501.
13. Mehta SR, Yusuf S, Peters RJ et al. 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: 527-33.
14. Quinn MJ, Plow EF, Topol EJ. Platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibitors: recognition of a two-edged sword? *Circulation*. 2002 Jul 16;106(3):379-85.

Für diese Publikationspromotion verwendete Originalarbeiten:

Publikation 1: **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: 285-9.

Publikation 2: Piorkowski M, Priess J, Weikert U, **Jaster M**, Schwimmbeck PL, Schultheiss HP, Rauch U.

Abciximab therapy is associated with increased platelet activation and decreased heparin dosage in patients with acute myocardial infarction. *Thromb Haemost.* 2005; 94: 422-6.

Publikation 3: **Jaster M**, Fuster V, Rosenthal P, Pauschinger M, Tran QV, Janssen D, Hinkelbein W, Schwimmbeck P, Schultheiss HP, Rauch U.

Catheter based intracoronary brachytherapy leads to increased platelet activation. *Heart.* 2004; 90: 160-4.

Publikationsliste:

Originalpublikationen:

Piorkowski M, Priess J, Weikert U, Jaster M, Schwimmbeck PL, Schultheiss HP, Rauch U. Abciximab therapy is associated with increased platelet activation and decreased heparin dosage in patients with acute myocardial infarction. THROMBOSIS AND HAEMOSTASIS 94 (2): 422-426 AUG 2005

Jaster M, Fuster V, Rosenthal P, Pauschinger M, Tran QV, Janssen D, Hinkelbein W, Schwimmbeck P, Schultheiss HP, Rauch U. Catheter based intracoronary brachytherapy leads to increased platelet activation. HEART 90 (2): 160-164 FEB 1 2004

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. THROMBOSIS RESEARCH 112 (5-6): 285-289 2003

Weikert U, Rauch U, Kuhl U, Hohmann C, Jaster M, Pauschinger M, Schwimmbeck PL, Schultheiss HP. Increased platelet activation in dilated cardiomyopathy: a risk factor for development of ventricular thrombi? ZEITSCHRIFT FUR KARDIOLOGIE 91 (5): 423-429 MAY 2002

Abstracts:

Jaster M. Association between fibrinogen on platelet surface and restenosis after thrombolysis. EUROPEAN HEART JOURNAL 24: 196-196 Suppl. S, AUG-SEP 2003

Jaster M, Schwimmbeck PL, Pauschinger M, Spencker S, Schultheiss HP, Rauch U. Effect of stent-implantation versus balloon angioplasty on blood thrombogenicity in patients with acute myocardial infarction. EUROPEAN HEART JOURNAL 23: 343-343 Suppl. S, AUG-SEP 2002

Hohmann C, Spencker S, Jaster M, Krebs P, John C, Pauschinger M. Necessity of IVUS in treating in-stent-restenoses with intravascular brachytherapy. CIRCULATION 104 (17): 744-744 3511 Suppl. S, OCT 23 2001

Spencker S, Schultheiss HP, Jaster M, Piper C, Horstkotte D, Hohmann C, Kuersten B, Pauschinger M, Wunderlich W, Schwimmbeck PL. IVUS-guided stenting improves acute and long-term results of coronary intervention in acute myocardial infarction. EUROPEAN HEART JOURNAL 22: 504-504 Suppl. S, SEP 2001

Jaster, M; Schwimmbeck, P; Rauch U. Effect of heparin coated coiled wire stents on platelet activation during acute intervention in patients with acute myocardial infarction. Results of the Berlin Stent Study in Acute Myocardial Infarction. EUROPEAN HEART JOURNAL, 21: P2855 Suppl. S AUG-SEP 2000

Jaster M, Schwimmbeck P, Spencker S, Rauch U. The time point of platelet blockade is critical in patients with acute myocardial infarction undergoing percutaneous coronary intervention. EUROPEAN HEART JOURNAL 23: 386-386 Suppl. S, AUG-SEP 2002, Vortrag: (10+5 min).

Erklärung über den Anteil an den Publikationen:

Der Promovend hatte folgenden Anteil an den eingereichten Publikationen:

Publikation 1: **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: 285-9.

(insgesamte Beteiligung: 50 %)

Beitrag im Einzelnen: Durchflusszytometrische Quantifizierung der Thrombozytenadhäsionsproteine, Analyse der Plättchen-Leukozyten Interaktion, Durchführung und Auswertung von intravaskulären Ultraschalluntersuchungen an den Infarktpatienten im Rahmen der Koronarangiographie, Quantitative Koronarangiographie.

Publikation 2: Piorkowski M, Priess J, Weikert U, **Jaster M**, Schwimmbeck PL, Schultheiss HP, Rauch U.

Abciximab therapy is associated with increased platelet activation and decreased heparin dosage in patients with acute myocardial infarction. Thromb Haemost. 2005; 94: 422-6.

(insgesamte Beteiligung: 33 %)

Beitrag im Einzelnen: Verschiedene Aggregationsmessungen im Vollblut und an präparierten Thrombozytensuspensionen, durchflusszytometrische Analysen zur Thrombozytenfunktion.

Publikation 3: **Jaster M**, Fuster V, Rosenthal P, Pauschinger M, Tran QV, Janssen D, Hinkelbein W, Schwimmbeck P, Schultheiss HP, Rauch U.

Catheter based intracoronary brachytherapy leads to increased platelet activation. Heart. 2004; 90: 160-4.

(insgesamte Beteiligung: 50 %)

Beitrag im Einzelnen: Durchflusszytometrische Analysen zur Expression der Adhäsionsproteine, Isolation und Stimulation von Thrombozyten, Zellkulturexperimente, experimentelle Bestrahlung von Zellpräparationen.

Berlin, 31.05.2006

Unterschrift und Stempel der betreuenden Hochschullehrerin und Unterschrift des Doktoranden

Erklärung

„Ich, Markus Jaster, erkläre, dass ich die vorgelegte Dissertationsschrift mit dem Thema: „Der Einfluß perkutaner Koronarinterventionen auf die Thrombozytenfunktion“ 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

Unterschrift