

Aus dem Zentrum für Herz- und Gefäßmedizin  
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

*S100A8/A9 - Charakterisierung eines neuen  
inflammatorischen Markers in der koronaren Herzerkrankung*

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät  
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Teodora Taubert, geb. Ioanovici

aus Temeschburg, Rumänien

Gutachter/in:     1. Prof. Dr. med. V. Stangl  
                          2. Prof. Dr. med. S. Felix  
                          3. Prof. Dr. med. H. Hauner

Datum der Promotion: 24.02.2012

<b>1.</b>	<b>Einleitung</b>	<b>4</b>
1.1.	Atherogenese	4
1.2.	Plaqueruptur	6
1.3.	Inflammatorische Biomarker	7
	hsCRP	8
	Interleukin-6	9
	TNF $\alpha$	9
	Myeloperoxidase	10
	Matrixmetalloproteinase	11
	Löslicher CD40 Ligand	11
1.4.	S100 Proteine	12
	S100 Proteine in inflammatorischen Erkrankungen	13
	S100A8/A9 in der Atherogenese	14
	S100 A8/A9 im instabilen Plaque	15
	S100A8/A9 im akuten Koronarsyndrom	16
<b>2.</b>	<b>Zielsetzung der Arbeit</b>	<b>18</b>
<b>3.</b>	<b>Material und Methoden</b>	<b>19</b>
3.1.	Klinische Studie	19
3.2.	Probenasservierung	20
3.3.	Bestimmung der Zytokine im Serum	21
3.4.	Datenverarbeitung, Statistik	22
<b>4.</b>	<b>Ergebnisse</b>	<b>23</b>
4.1.	Patientencharakteristika	23
4.2.	Kinetik von S100A8/A9 im peripheren Blut	24
	Kinetik von S100A8/A9 im peripheren Blut nach Koronarintervention	24
	Kinetik von S100A8/A9 im peripheren Blut nach Herzkatheterdiagnostik	27
4.3.	Kinetik von S100A8/A9 im Koronarvenensinus	31
4.4.	Kinetik von hsCRP	33
4.5.	Kinetik von IL-6	38
4.6.	Kinetik von TNF- $\alpha$	45
4.7.	Subgruppenanalyse in der Kinetik des S100 A8/A9 Proteins	49
	Vorbehandlung mit Statinen	49
	Einfluss von Diabetes mellitus	51
	Kinetik in Abhängigkeit von den implantierten Stents	54
	Zusammenfassung der inflammatorischen Marker	57
<b>5.</b>	<b>Diskussion</b>	<b>59</b>
5.1.	Basalwerte inflammatorischer Marker im peripheren Blut	59
5.2.	Zeitkinetik inflammatorischer Marker im peripheren Blut nach Koronarintervention	61
5.3.	Kinetik von S100A8/A9 im Koronarvenensinus	65
<b>6.</b>	<b>Zusammenfassung</b>	<b>67</b>
<b>7.</b>	<b>Abkürzungen, Geräte und Materialien</b>	<b>69</b>
<b>8.</b>	<b>Literaturverzeichnis</b>	<b>71</b>
<b>9.</b>	<b>Danksagung</b>	<b>77</b>
<b>10.</b>	<b>Lebenslauf</b>	<b>78</b>
<b>11.</b>	<b>Selbstständigkeitserklärung</b>	<b>79</b>

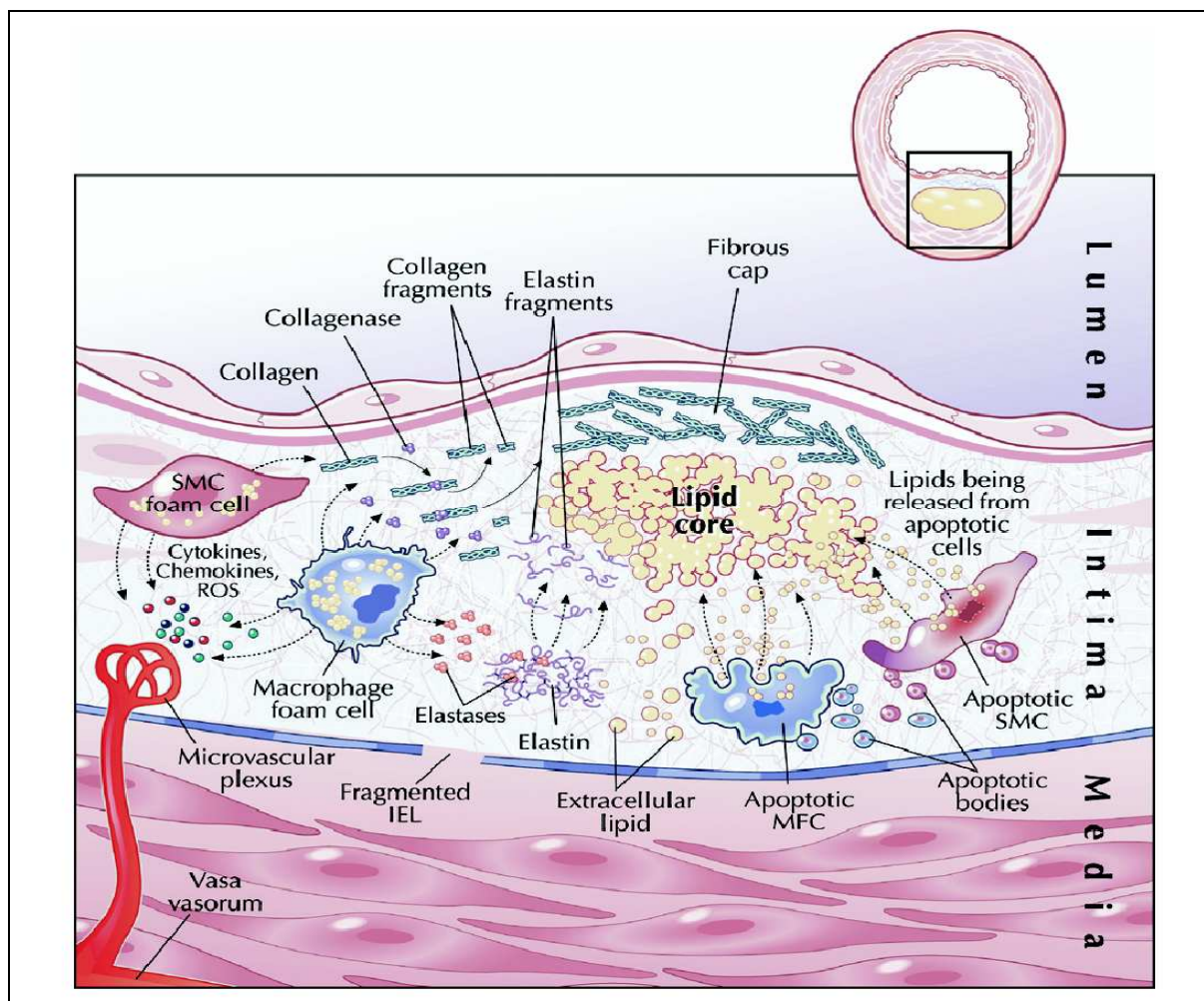
# 1 Einleitung

## 1. 1. Atherogenese

Die Atherosklerose wird heute zunehmend als eine inflammatorische Gefäßerkrankung gesehen.<sup>[1]</sup> In Zusammenwirkung mit vorbestehenden kardiovaskulären Risikofaktoren wie Hyperlipidämie, Hypertonie, Diabetes mellitus, Nikotinabusus oder Adipositas ist die erste Stufe in der Atherogenese die Läsion der Endothelzelle.<sup>[2]</sup> Die geschädigte Endothelzelle sezerniert Adhäsionsmoleküle (intercellular adhesion molecule-1, ICAM-1, vascular cell adhesion molecule-1 VCAM-1) und Zytokine, die chemotaktische Wirkungen haben und die Adhärenz von zirkulierenden Monozyten und T-Lymphozyten an der Gefäßwand verstärken.<sup>[3]</sup> Nach Transmigration der Monozyten durch die Gefäßwand übernehmen diese lokale phagozytäre Funktionen, wie die Aufnahme von oxidiertem LDL (low density lipoprotein) - Cholesterin und Bildung von großen, mit Lipidpartikeln gefüllten Zellen, den sogenannten Schaumzellen (foam cells). Durch Interaktion mit aktivierten Makrophagen kommt es zur Umwandlung der T-Lymphozyten in eine sekretorische T helper 1 (Th1) Subpopulation, die proinflammatorische Zytokine wie Interleukin 1 (IL-1), Interferon gamma (IFN  $\gamma$ ) und tissue necrosis factor-alpha (TNF- $\alpha$ ) freisetzen.<sup>[4]</sup> Diese Zytokine vermitteln eine inflammatorische Antwort durch systemische Wirkungen wie die Stimulation der Bildung von IL-6 (Interleukin-6), CRP (C-reaktives Protein) oder Stimulation der Kollagensynthese in den glatten Gefäßmuskelzellen.<sup>[5]</sup> Andere, durch Antigenrezeptor aktivierte T-Zellen können an den löslichen CD40 Liganden (sCD40L) der mit Lipiden gefüllten Makrophagen (foam cells) andocken. Die somit aktivierten Makrophagen setzen Zytokine und Matrixmetalloproteinasen (MMP) frei.<sup>[6]</sup> Die inflammatorische Reaktion kann zusätzlich durch Endprodukte der Lipidoxidation und der Glykosilierung im Gewebe perpetuiert und verstärkt werden.<sup>[7]</sup> Durch diese Prozesse entstehen in der Gefäßwand Lipidablagerungen, sogenannte „fatty streaks“. Im extrazellulären Raum bilden Lipide aus abgestorbenen Makrophagen zusammen mit Kollagenfasern und verbliebenen glatten Gefäßmuskelzellen eine neue, komplexe extrazelluläre Matrix.<sup>[4]</sup> Die weitere Entwicklung des Plaques ist ein dynamischer Prozess, reguliert durch Genese und Abbau der Kollagenfasern, der Größenzunahme des Lipidkerns und der Aktivität der Makrophagen.

Normale interstitielle Kollagenfasern vom Typ I und III tragen im extrazellulären Bereich der Gefäßwand zusammen mit den glatten Gefäßmuskelzellen zur biomechanischen Stabilität bei.<sup>[8]</sup> Das aus Th1-Lymphozyten sezernierte IFN-  $\gamma$  hemmt die Kollagenogenese in den

glatten Gefäßmuskelzellen,<sup>[5]</sup> wodurch die Elastizität der extrazellulären Matrix reduziert wird. Zusätzlich können Proteasen, die aus aktivierten Makrophagen freigesetzt werden, die Kollagenfasern zerstören. Dazu gehören auch Kollagenasen aus der Gruppe der MMP.<sup>[9]</sup> In der Regulation der Kollagenfasern schreiben Hansson & Libby den Th1-Lymphozyten eine Schlüsselrolle zu: sei es durch Modulation der Kollagensynthese in den glatten Gefäßmuskelzellen oder durch Kollagenzerstörung mittels Makrophagenproteasen.<sup>[8]</sup>



**Abb. 1** – Ausbildung des atherosklerotischen Plaques. Vernetzung der Kollagen- und Elastinfasern in einer extrazellulären Matrix mit Bildung des „fibrous cap“. Ansammlung von Lipiden im Plaquekern mit Verdrängung der Wand in Richtung Lumen. Apoptose der glatten Muskelzellen. Sekretion von Proteinasen aus den Makrophagen, die die extrazelluläre Matrix zerstören. Kollagenasen verändern die Kollagenfragmente mit Ausdünnung der Oberschicht.

(Abbildung übernommen aus Libby, JACC 2006)

Durch Schädigung der normalen Kollagen- und Elastinfasern kann es zu einem fibrotischen Umbau der extrazellulären Matrix mit Ausbildung eines „fibrous cap“ kommen (Abb.1). Die Stabilität einer atherosklerotischen Plaque wird durch die Dicke dieser fibrösen Kappe

determiniert. Wohingegen eine breite Kappe in der Regel eine stabile Läsion charakterisiert, ist eine dünne, fibröse Plauekappe eher anfällig für mechanische Läsionen und geht – vor allem in der Schulterregion - mit einem erhöhten Risiko für Plaqueruptur einher.<sup>[8]</sup>

## 1. 2. Die Plaqueruptur

Die schwerste Komplikation der Atherosklerose resultiert aus dem akuten thrombotischen Verschluss eines Gefäßes. Häufigste Ursache ist hierfür die mechanische Plaqueruptur mit konsekutiver Ausbildung eines Thrombus.<sup>[10]</sup> Der Auslöser ist meist eine Läsion des Endothels im Bereich der Plaqueschulter einer dünnen fibrösen Kappe. In der Folge kommen subendotheliale Strukturen mit prokoagulatorischer Wirkung wie der Gewebefaktor (tissue factor) mit der Blutstrombahn in Kontakt, initiieren die Koagulationskaskade und bilden konsekutiv Thrombin.<sup>[8]</sup> Die Aktivierung des Gerinnungssystems kann durch mehrere Faktoren zusätzlich verstärkt werden. Zum einen kann die Bindung von aktivierten T-Zellen an das CD40-Oberflächenantigen der Makrophagen die Expression von tissue factor weiter erhöhen.<sup>[11]</sup> Buchner fand CD40L exprimierende T-Zellen in unmittelbarer Nähe der tissue factor exprimierenden Makrophagen im Lipidkern.<sup>[12]</sup> Zweitens können Thrombozyten über eine Stimulation der CD40L Expression den tissue factor hochregulieren und so das Gerinnungssystem weiter anschieben. Ferner kommt es über eine vermehrte PAI-1 Sekretion aus aktivierten Endothel- und glatten Muskelzellen zu einer Hemmung der endogenen Fibrinolyse. Führende Autoren in der Atheroskleroseforschung (Hansson, Libby) postulieren, dass Th-Zellen zwar eine Schlüsselrolle in der Pathophysiologie der Plaqueruptur spielen, die anschließende Initiierung und Amplifikation der Koagulationskaskade jedoch über antigen-unspezifische Wege erfolgt.<sup>[8]</sup>

Infolge der Plaqueruptur kommt es zu einer Rekrutierung von zirkulierenden Leukozyten und Monozyten an das verletzte Endothel.<sup>[13]</sup> Aus den aktivierten Immunzellen werden proinflammatorische Zytokine wie IL-1, IL-6, TNF- $\alpha$ <sup>[14]</sup> sezerniert und dadurch die Synthese von Akutphaseproteinen (z. B. CRP) stimuliert.<sup>[15]</sup>

Die Relevanz inflammatorischer Prozesse im Rahmen akuter koronarer Prozesse wird durch Ergebnisse großer klinischer Studien (CAPTURE,<sup>[16]</sup> MIRACL,<sup>[17]</sup> PROVE IT-TIMI 22<sup>[18]</sup>) untermauert, die zeigen konnten, dass inflammatorische Marker, wie z.B. CRP, eine wichtige prognostische Einschätzung bezüglich zukünftiger kardiovaskulärer Ereignisse liefert.

### 1. 3. Inflammatorische Biomarker

Im dynamischen Prozess der Plaquentstehung und Progression wurde eine Vielzahl von Markern beschrieben, die in der Gefäßwand akkumulieren oder in der Blutstrombahn zirkulieren:<sup>[3][28][30]</sup> Zytokine wie IL-1, IL-6, TNF- $\alpha$ , Akutphaseproteine wie CRP, Pentraxin3 (PTX3), Fibrinogen, katalytische Enzyme wie Myeloperoxidase (MPO), MMP, Adhäsionsmoleküle wie ICAM-1, VCAM-1, und prokoagulatorische Faktoren wie der Gewebefaktor, sCD40L und PAI-1. (Tab. 1).

**Tab. 1. Biomarker in verschiedenen Stadien der Atherosklerose**<sup>[19][20][21]</sup>

	Atherosklerose Plaques	Instabiles Plaques	Plaqueruptur	Gefäß- thrombose	Ischämie	Nekrose
<b>Marker</b>	LDL Oxidiertes LDL CRP PTX3 IL-6 IL-10 IL-18 Fibrinogen TNF $\alpha$	MMP-1,2,9 MPO ICAM-1 VCAM-1 E-Selectin SAA	sCD40L PAPP-A VCAM-1	PAI-1 sCD40L vWF DDimere	IMA FFA Choline BNP IL-6 TF	cTNT cTNI CK-MB Myoglobin

LDL (low density lipoprotein), CRP (C-reactive protein), MCP-1 (macrophage chemotactic protein 1), PTX3 (Pentraxin3), IL-6, IL-10, IL-18 (Interleukine 6, 10, 18), TNF $\alpha$  (tumor necrosis factor  $\alpha$ ). MMP 1,2,9 (Matrixmetalloproteinasen 1,2,9), MPO (Myeloperoxidase), ICAM-1 (intercellular adhesion molecule-1), VCAM-1 (vascular cell adhesion molecule-1), SAA (Serum Amyloid A). sCD40L (soluble CD40 Ligand), PAPP-A (pregnancy associated plasma protein A), PAI-1 (plasminogen inhibitor activator1), vWF (von Willebrand Faktor), IMA (ischämisch modifiziertes Albumin), FFA (free fatty acids), BNP (B-type natriuretic peptide), TF (tissue factor), cTNT (cardiac troponin T), cTNI (cardiac troponin I), CK-MB (creatinfosfokinase isoforme MB)

In den folgenden Abschnitten werden für unsere Arbeit relevante inflammatorische Marker (CRP, IL-6, TNF $\alpha$ ) näher gekennzeichnet und ihr Stellenwert in der aktuellen Literatur dargestellt. Des Weiteren werden prognostische Marker wie MPO, MMP und sCD40L und ihre Bedeutung in der Plaqueruptur beschrieben.

## **C-reaktives Protein (CRP), hsCRP (high sensitive CRP)**

Das C-reaktive Protein ist ein Akutephaseprotein der Pentraxin-Familie, das von Hepatozyten, glatten Muskelzellen und Makrophagen nach Stimulation durch proinflammatorische Zytokine wie IL-1 und IL-6 sezerniert wird.<sup>[22]</sup> Obwohl es als unspezifischer inflammatorischer Marker betrachtet wird, gibt es Hinweise darauf, dass CRP auch eine direkte pathophysiologische Rolle in der Entstehung und Progression des Atheroms spielen könnte.<sup>[23]</sup> Es wird vermutet, dass es in der Gefäßwand, z.B. in glatten Gefäßmuskelzellen, zu einer lokalen Synthese von CRP kommt und dass die Akkumulation dieses inflammatorischen Markers folgende proatherogene Effekte vermittelt: Aktivierung des terminalen Komplementkomplexes,<sup>[24]</sup> Expression von Adhäsionsmolekülen am aktivierten Endothel, Hemmung der NO-Produktion (durch Downregulation der NO-Synthase), Induktion von Gewebefaktorexpression in den Makrophagen oder Aufnahme von nativem LDL Cholesterin in den Makrophagen.<sup>[23]</sup>

Folgende Auswirkungen des CRP wurden *in vitro* an humanen Endothelzellen beschrieben: Expression von Adhäsionsmolekülen (VCAM-1, ICAM-1, E-Selectin) und MCP-1 (monocyte chemo-attractant protein 1).<sup>[25]</sup> In humanen Monozyten konnte gezeigt werden, dass CRP die Produktion von Gewebefaktor stimuliert.<sup>[25]</sup> Somit könnten die Effekte von zirkulierendem CRP am Endothel zur lokalen Perpetuierung der inflammatorischen Reaktion führen.

In der Klinik wird CRP heute zumeist in der Risikostratifizierung nach kardiovaskulären Ereignissen wie z.B. Myokardinfarkt oder Schlaganfall eingesetzt. In einer Metaanalyse von Ridker aus dem Jahr 2003 wurde bereits ein erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre Erstereignisse bei Patienten mit pathologischen CRP-Werten beschrieben.<sup>[26]</sup> Darüberhinaus haben große randomisierte Studien (CAPTURE,<sup>[16]</sup> MIRACL,<sup>[17]</sup> PROVE IT-TIMI 22<sup>[18]</sup>) eine deutliche Assoziation zwischen erhöhten CRP-Werten bei Aufnahme, Entlassung und/oder innerhalb der ersten 3 Monate nach Myokardinfarkt und einer erhöhten kardiovaskulären Mortalität gezeigt.

Untersuchungen inflammatorischer Biomarker nach Myokardinfarkt<sup>[27]</sup> oder nach Koronarinterventionen<sup>[28]</sup> konnten einen deutlichen, jedoch relativ späten Anstieg der CRP-Werte im Serum nachweisen, mit einem Maximum nach 48-72 h.<sup>[28]</sup> Diese Beobachtung deckt sich mit weiteren Daten aus der Literatur, die den verspäteten Anstieg des CRP durch den biochemischen Umwandlungsprozess vermuten: das aus der Leber infolge von Stimulation durch IL-1 und IL-6 freigesetzte CRP ist ein Pentamer, das in Monomere konvertieren muss,



um einen proinflammatorischen Effekt am Endothel zu bewirken.<sup>[29]</sup> Die Wirkung der Monomere am Endothel tritt nach 4 h auf, die des Pentamers erst nach 24 Stunden.

Ein weiteres Akutphaseprotein aus der Pentraxin-Familie, das Pentraxin 3 (PTX3), wird extrahepatisch, aus verschiedenen inflammatorischen Zellen, wie z.B. aus Monozyten/Makrophagen, Endothelzellen, glatten Muskelzellen oder Fibroblasten im Gewebe sezerniert.<sup>[25]</sup> In einer kürzlich publizierten Arbeit von Munk konnte ein früher, signifikanter Anstieg von PTX3 bereits 3 h nach einer elektiven Koronarintervention nachgewiesen werden, während der maximale CRP-Anstieg erst nach 72 h verzeichnet wurde.<sup>[28]</sup> Dies spricht dafür, dass lokal produziertes PTX3 durch die Plaqueruptur freigespült wird oder aus unmittelbar aktivierten Leukozyten sezerniert wird.

### **IL-6 (Interleukin 6)**

IL-6 ist ein ubiquitäres proinflammatorisches Zytokin. Es gibt Hinweise darauf, dass es vermehrt in der Schulterregion atherosklerotischer Plaques exprimiert wird und dass es durch verstärkte Expression von MMP, MCP-1 und TNF  $\alpha$  zur Plaqueinstabilität beitragen kann.<sup>[21]</sup> Patienten mit akutem Koronarsyndrom weisen höhere zirkulierende IL-6 Spiegel auf als Patienten mit einer stabilen Angina.<sup>[30]</sup> In der FRISC-II Studie (Fragmin and/or early Revascularization during Instability in Coronary artery disease) waren pathologische IL-6 Werte mit einer erhöhten Mortalität nach 6 und 12 Monaten assoziiert.<sup>[31]</sup>

Maier et al. haben bei Patienten mit akutem Koronarsyndrom erhöhte Serumkonzentrationen von IL-6, CRP und Serum Amyloid A beschrieben.<sup>[27]</sup> Die Bestimmung derselben Zytokine in Blutproben aus dem rupturierten Plaque erbrachte erhöhte lokale IL-6 Werte im Vergleich zu den peripheren Serumwerten. Die Proben wurden aus dem Infarktgefäß, distal der „culprit lesion“ abgenommen. Der distale Abfluss nach dem rupturierten Plaque wurde durch ein Thrombenaspirationssystem mit Ballonverschluss vorübergehend unterbrochen. Die Autoren deuten die lokal erhöhten Werte als Hinweis für eine mögliche lokale Produktion, eine lokale Freisetzung aus dem rupturierten Plaque oder aus den im Thrombus sequestrierten Zellen.<sup>[27]</sup>

### **TNF $\alpha$ (Tumor necrosis factor $\alpha$ )**

TNF $\alpha$  ist ein proinflammatorische Zytokin, das aus aktivierten Immunzellen wie Makrophagen, T-Lymphozyten, Leukozyten oder Mastzellen freigesetzt wird.<sup>[8]</sup> Es triggert

die inflammatorische Reaktion in der Gefäßwand (via NF- $\kappa$ B) durch verschiedene Mechanismen: Produktion von reaktiven Sauerstoffspezies und proteolytischen Enzymen sowie vermehrte Synthese von Gewebefaktor in den Endothelzellen. TNF $\alpha$  hat ebenfalls proatherogene metabolische Auswirkungen durch Inhibierung der Lipoproteinlipase A2 und Erhöhung der Lipoproteinkonzentration im Blut.<sup>[32]</sup>

TNF $\alpha$  ist beteiligt an myokardialen Remodelingprozessen nach einem akuten Myokardinfarkt.<sup>[33]</sup> In der Risikostratifizierung nach einem akuten Koronarsyndrom deuten erhöhte initiale TNF $\alpha$  Werte auf eine ungünstige Prognose. In der CARE Studie (Cholesterol and Recurrent Events) hatte die Patientengruppe mit erhöhten TNF $\alpha$ -Werten vermehrt kardiovaskuläre Ereignisse und ein 2,7-fach erhöhtes Risiko für einen Reinfarkt oder kardialen Tod.<sup>[34]</sup>

### **Myeloperoxidase (MPO)**

Die Myeloperoxidase ist ein Enzym, das aus den lysosomalen Granulationen von Neutrophilen, Monozyten und gewebespezifischen Makrophagen sezerniert wird. MPO ist an der Oxidation der LDL-Lipoproteine und Bildung der Schaumzellen beteiligt, bewirkt einen erhöhten Verbrauch von Stickstoffmonoxid (NO) und verändert die Thrombogenität der Endotheloberfläche durch Expression von pro-thrombotischen und anti-fibrinolytischen Faktoren.<sup>[21]</sup> Darüberhinaus bewirkt MPO durch ihre enzymatische Aktivität eine Ausdünnung der fibrinhaltigen extrazellulären Matrix in der Plaquestruktur und somit eine Destabilisierung des Plaques.<sup>[3]</sup>

Baldus hat im Rahmen einer prospektiven Studie bei Patienten mit akutem Koronarsyndrom erhöhte Serumkonzentrationen der MPO gefunden, ohne direkte Korrelation zum Anstieg des Troponin T, CRP oder sCD40L, so dass postuliert wurde, dass die MPO einen unabhängigen prognostischen Wert für eine Myokardischämie hat. Die Mortalität durch Myokardinfarkt nach 72 Stunden, 30 Tagen und 6 Monaten war deutlich erhöht bei Pat. mit zusätzlich erhöhter MPO.<sup>[35]</sup>

Brennan fand bei Patienten mit neu aufgetretener Angina Pectoris als Leitsymptom erhöhte MPO Werte noch bevor das Troponin T positiv war, so dass die Autoren diesen Marker in der Risikostratifizierung der Patienten mit akutem Koronarsyndrom empfehlen.<sup>[36]</sup>

Somit wird die MPO sowohl als inflammatorischer Marker der Plaqueinstabilität als auch als prognostischen Marker nach Myokardinfarkt diskutiert.

## **Matrixmetalloproteinasen (MMP)**

Matrixmetalloproteinasen, in ihrem Wirkmechanismus der Myeloperoxidase ähnlich, werden von glatten Muskelzellen, Endothelzellen, Monozyten, oder aktivierten Makrophagen freigesetzt.<sup>[21]</sup> MMP werden im Plaque vermehrt in der Schulterregion exprimiert.<sup>[41]</sup> Durch ihre enzymatische Aktivität werden normale Kollagen- und Elastinfasern in ihrer Struktur zerstört.<sup>[9]</sup>

MMP-1, eine interstitielle Kollagenase, wird im Tiermodell nach einer Ischämie / Reperfusion schnell hochreguliert. MMP-2 zerstört das Kollagen vom Typ IV, dem überwiegendem Kollagentyp in der Struktur der subendothelialen Basalmembran. MMP-9 ist beteiligt an Remodelingprozessen im Ventrikel und der konsekutiven Entwicklung einer Herzinsuffizienz.<sup>[21]</sup>

Bei Patienten mit einem akutem koronaren Syndrom wurden innerhalb von 7-14 Tagen nach dem Akutereignis erhöhte Serumwerte der MMP (1, 2 und 9) beschrieben.<sup>[37]</sup> Soejima et al konnten zeigen, dass erhöhte MMP-Werte negativ zur linksventrikulären Ejektionsfraktion korreliert sind.<sup>[38]</sup>

## **Löslicher CD 40 Ligand (sCD40L)**

CD40 L ist ein transmembranäres Glykoprotein, das von Thrombozyten exprimiert wird. Er fördert inflammatorische Prozesse durch Entstehung von Thrombozyten-Monozyten Komplexen und Bildung von reaktiven Sauerstoffradikalen.<sup>[39]</sup> Zusätzlich festigt der CD40 Ligand die Bindung innerhalb der Thrombozytenaggregate.<sup>[40]</sup> Nach Aktivierung von Thrombozyten und Expression von CD40 L, ist dieser in einer löslichen Form (sCD40L), innerhalb von Minuten bis Stunden im Serum nachweisbar.<sup>[41]</sup> Erhöhte sCD40L Werte im Serum wurden sowohl nach elektiven Koronarinterventionen<sup>[28]</sup> als auch bei Patienten mit Myokardinfarkt gefunden.<sup>[42][43]</sup> In einer Arbeit von Heeschen wurde bei Patienten mit akutem Koronarsyndrom und erhöhtem sCD40L ein deutlich erhöhtes 6-Monate Risiko für Myokardinfarkt und Tod gesehen.<sup>[43]</sup> Korrelierend zeigte sich in der OPUS (Orfiban in Patients with Unstable coronary Syndromes)-TIMI 16 Studie, dass sCD40L einen prognostischen Faktor für kardiovaskuläre Ereignisse nach Myokardinfarkt darstellt.<sup>[42]</sup>

Als Biomarker der Thrombozytenaktivierung bietet sCD40L somit wichtige Hinweise bezüglich der Intensität der Plättchenaktivierung sowie der Immunreaktion im akuten

Koronarsyndrom<sup>[21]</sup> und hat sich auch als prognostischer inflammatorischer Biomarker in Studien bewährt.<sup>[42][43]</sup>

#### 1. 4. S100 Proteine

S100 Proteine sind kalzium-bindende Proteine der EF-Hand Familie. Sie bestehen aus zwei  $\alpha$ -Helices (E- und F-Helix), die durch eine kalziumbindende Schleife (loop) miteinander verbunden sind.<sup>[44]</sup> Die einzelnen S100 Proteine unterscheiden sich durch die Aminosäuresequenz in der Verbindungsregion (Scharnierregion) der beiden EF-Hände. Sie sind an vielfältigen physiologischen Prozessen beteiligt wie Zelldifferenzierung, Zellzyklusregulation und Signaltransduktion.<sup>[45]</sup> Intrazellulär liegen die meisten S100 Proteine als Monomere vor.<sup>[46]</sup> Croce et al konnten zeigen, dass die Dimerisierung eine Voraussetzung für verschiedene biologischen Funktionen darstellt, wie z.B. beim Heterodimer S100A8/A9.<sup>[47]</sup>

Derzeit sind 20 verschiedene S100 Proteine bekannt. Die Nomenklatur orientiert sich an der Lokalisierung der Gene in einem Cluster des 1q21 Chromosoms (450 kB).<sup>[44]</sup> In Tab. 2 werden die wichtigsten S100 Proteine und ihre Funktionen *in vivo* näher charakterisiert:

**Tab. 2 S100 Proteine und ihre biologischen Funktionen (nach Barger et al) <sup>[46]</sup>**

S100 PROTEIN	FUNKTION
<b>S100A1</b>	Regulation des myokardialen Kalziumhaushaltes und der Kontraktion Antiapoptotische Effekte an Kardiomyozyten
<b>S100A2</b>	Chemotaktisch für eosinophile Granulozyten Inhibition der Tumorzellmotilität
<b>S100A4</b>	Stimulation der Angiogenese Aktivierung des Erk 1/2 Signaltransduktionswegs in Neuronen
<b>S100A7</b>	Chemotaktisch für CD4+ Lymphozyten
<b>S100A8</b> <b>(Calgranulin A)</b>	Chemotaktisch für Leukozyten
<b>S100A9</b> <b>(Calgranulin B)</b>	Adhäsion der Leukozyten am Endothel
<b>S100A8/A9</b> <b>Heterodimer</b> <b>(Calprotectin)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Proinflammatorische Wirkung und Verstärkung der CD11b Expression in humanen Monozyten, Inhibierung der Makrophagen</li> <li>- Verstärkung der Immunglobulinsynthese in Lymphozyten</li> <li>- Marker der inflammatorischen Aktivität in der rheumatoiden Arthritis, chronisch entzündlichen Darmerkrankung, Transplantatrejektion</li> <li>- Prostatakarzinom</li> </ul>

<b>S100A10</b>	Inhibition der extrinsischen Koagulationskaskade Bindung an Plasminogen
<b>S100A12</b>	Proinflammatorische Wirkung an Endothelzellen Bindung an RAGE (Receptor of advanced glycation end products) auf proinflammatorischen Zellen, nukleäre Translokation von NFκB, Sekretion von Zytokinen

### **S100A8/A9 in inflammatorischen Erkrankungen**

Die Serumkonzentrationen von S100 A8/A9 sind bei verschiedenen inflammatorischen Erkrankungen erhöht. Zuerst wurden erhöhte Serumspiegel bei Patienten mit zystischer Fibrose entdeckt.<sup>[48]</sup> Später konnte auch für die rheumatoide Arthritis,<sup>[49]</sup> den Morbus Crohn oder Colitis ulcerosa<sup>[50]</sup> eine deutliche Korrelation zwischen den Serumspiegeln von S100A8/A9 und der inflammatorischen Krankheitsaktivität gezeigt werden. In der Transplantatrejektion wurden erstmals 2001 erhöhte S100A8/A9 Spiegel beschrieben. Bei der HIV-Erkrankung scheint S100A8/A9 eine besondere pathogenetische Rolle zuzukommen, da es die HIV-Transkription und die Virusproduktion in den T-Lymphozyten reguliert.<sup>[51]</sup>

Auch bei dermatologischen Erkrankungen wie Psoriasis vulgaris und Lupus erythematoses konnte eine vermehrte Expression von S100A8 und S100A9 in Keratinozyten nachgewiesen werden.<sup>[52]</sup>

Mindestens 16 Gene, die die Proteine der S100-Familie kodieren, liegen in einem Cluster des 1q21 Chromosoms, eine Region häufiger chromosomaler Rearrangements, vor allem in der Tumorgenese.<sup>[53]</sup> S100 Proteine scheinen somit auch in Tumorentstehung und Progression eine bedeutende Rolle zu spielen.<sup>[53]</sup> In neoplastischem Gewebe aus Prostatakarzinomen<sup>[53]</sup> wurde eine erhöhte Expression von S100A8 oder S100A9 nachgewiesen. In einer neuen Arbeit von Ichikawa (2011) wurde gezeigt, dass die Expression von S100A8/A9 eine essentielle Rolle in der Tumorgenese, Tumorprogression und Metastasierung bei kolorektalen Karzinomen spielt.<sup>[50]</sup>

## **S100A8/A9 in der Atherogenese**

In der Plaqueentstehung, -progression und destabilisierung sind verschiedene inflammatorische Zellen, insbesondere Leukozyten und Monozyten beteiligt.<sup>[8]</sup> Die S100 Proteine A8 und A9 kommen als Monomere in großen Mengen im Zytosol von Neutrophilen (40%) und von Monozyten (5%) vor.<sup>[54]</sup> Es wird derzeit vermutet, dass auch Thrombozyten, Kardiomyozyten und glatte Gefäßmuskelzellen S100A8/A9 exprimieren.<sup>[55]</sup>

Croce et al. haben in einer tierexperimentellen Studie gezeigt, dass das S100A8/A9 Protein nur als Heterodimer funktionsfähig ist. Die Monomere S100A8 und S100A9 bilden in Gegenwart von Kalzium bevorzugt ein stabiles Heterodimer. Nach Zellaktivierung kommt es zur Translokation des S100A8/A9 Komplexes hin zur Zellmembran, wo es eine chemotaktische Wirkung auf zirkulierende Leukozyten ausübt und deren Adhäsion fördert. Zusätzlich reguliert es die Proliferation der glatten Gefäßmuskelzellen.<sup>[47]</sup>

Eine interessante Hypothese für die Wirkung von S100A9/A9 am Endothel wird von Stroncek formuliert:<sup>[56]</sup> Das gesunde, intakte Endothel exprimiert nicht S100A8/A9. Es konnte gezeigt werden, dass S100A8/A9 an den Endothelregionen exprimiert wird, wo eine Leukozyten- oder Monozytentransmigration stattgefunden hat. Interessanterweise finden sich S100A8/A9 exprimierende Monozyten an Stellen mit akuten inflammatorischen Veränderungen, jedoch nicht in Bereichen der chronischen Inflammation.<sup>[57]</sup>

In vitro Studien haben gezeigt, dass es in aktivierten Monozyten nach Kontakt mit der extrazellulären Matrix oder aktivierten Endothelzellen zu einem intrazellulären Kalziumanstieg, Aktivierung der C Proteinkinase und konsekutiver Sekretion von S100A8/A9 aus den Granulationen kommt.<sup>[49][58]</sup> Nach Freisetzung bindet das S100A8/A9 an Heparansulfat-Proteoglykane der Endothelzelle<sup>[59]</sup> und übt hier proinflammatorische und prokoagulatorische Wirkungen aus: vermehrte Sekretion von Zytokinen und Adhäsionsmolekülen, sowie Zerstörung der strukturellen Integrität des Endothelmonolayers.<sup>[60]</sup> Stroncek hat in einer immunhistochemischen Analyse gezeigt, dass im Rahmen der akuten inflammatorischen Reaktion das am Endothel gebundene S100A8/A9 aus den Granulationen der zirkulierenden und unmittelbar gebundenen Neutrophilen stammt. Aktivierte Leukozyten scheinen bereits nach wenigen Sekunden gespeicherte Mediatoren freizusetzen.<sup>[56]</sup> Somit gibt es einige Hinweise dafür, dass das S100A8/A9 Protein sowohl in den Frühstadien der Plaqueformation wie auch der Endothelläsion eine wesentliche Rolle spielt und zur Perpetuierung der lokalen inflammatorischen Reaktion beiträgt.

Eine weitere wichtige Funktion von S100A8/A9 scheint in der Modulation des Arachidonsäurestoffwechsels zu liegen.<sup>[61]</sup> Das Heterodimer bindet ungesättigte Fettsäuren mit hoher Affinität an der Zellmembran der Neutrophilen oder Endothelzellen und ermöglicht die intrazelluläre Aufnahme der Fettsäuren.<sup>[62]</sup> In einer post mortem Analyse von humanen Plaques der Art. carotis wurde eine vermehrte Expression von S100A8/A9 in den sogenannten fatty streaks und den fortgeschrittenen, teils verkalkten Atheromen nachgewiesen.<sup>[63]</sup>

### **S100A8/A9 im instabilen Plaque**

Plaueinstabilität ist mit einer erhöhten inflammatorischen Aktivität in der atherosklerotischen Läsion assoziiert.<sup>[64]</sup> Es gibt Hinweise darauf, dass S100A8/A9 Proteine durch chemotaktische Wirkungen auf zirkulierenden Leukozyten eine wichtige Rolle bei der Initiierung der akuten inflammatorischen Reaktion spielen könnten. So haben Miyamoto et al. immunhistochemisch vermehrt S100A8/A9 in instabilen Plaques gefunden. Die Instabilität bzw. die inflammatorische Aktivität im Plaque wurde aufgrund des zusätzlichen Nachweises von aktivierten, S100A8/A9 exprimierenden Leukozyten und Makrophagen in der Region vermutet.<sup>[65]</sup> Diese Daten wurden von Ionita et al. untermauert, die im Rahmen einer holländischen Multizenterstudie bei 186 Patienten Plaquecharakteristika und Plaquekonzentrationen von S100A8, S100A9 und S100A8/A9 in Präparaten aus Karotisendarterektomien untersuchten.<sup>[64]</sup> Wohingegen sich in stabilen Plaques geringere Mengen von S100A8/A9 fanden, zeigte sich in Plaques, die Charakteristika einer Instabilität hatten (großer Lipidkern, Makrophagenakkumulation, wenig Muskelzellen, wenig normale Kollagenfasern) größere Mengen von S100A8/A9. In dieser Studie wurden bei Patienten mit instabiler Angina pectoris auch erhöhte Serumwerte von IL-6, IL-8, MMP-8 und MMP-9 Werte ermittelt, was auch für eine verstärkte systemische inflammatorische Aktivität spricht. Ionita fand auch, dass eine Untergruppe von „Nichtschaumzell“-Makrophagen (nonfoam macrophages), die S100A8 und S100A9 exprimierten, in der Nähe rupturierter Plaques akkumulieren. Auf der anderen Seite konnte in vitro gezeigt werden, dass Makrophagen, die kein S100A8/A9 exprimieren, nach Inkubation mit humanem oxidierten LDL Lipoprotein keine Umwandlung in Schaumzellen durchlaufen. Diese Ergebnisse lassen vermuten, dass erhöhte S100A8/A9 Konzentrationen im Plaque als Ausdruck einer Plaueinstabilität betrachtet werden können.<sup>[64]</sup>

## **S100A8/A9 im akuten Koronarsyndrom (ACS)**

Die Arbeitsgruppe um W. Maier hat in aufwendigen invasiven Studien gezeigt, dass es im Rahmen eines akuten Koronarsyndroms im Serum neben den klassischen Nekrosemarkern (cTnT, CK-MB, Myoglobin) auch zu einem Anstieg inflammatorischer Marker wie IL-6, CRP, SAA und S100A8/A9 kommt.<sup>[27][66]</sup> Um zu klären, ob diese Parameter vom Plaque selbst sezerniert werden oder ob sie im Rahmen einer generalisierten entzündlichen Reaktion gebildet werden, wurden Blutproben aus dem Infarktgefäß abgenommen und darin die Konzentrationen von S100A8/A9, IL-6, CRP und SAA bestimmt. Bei Patienten mit akutem Myokardinfarkt wurde die Koronarintervention mit Unterstützung eines Thrombenaspirationssystems (PercuSurge Guard Wire) mit Ballon durchgeführt. Nach der Passage durch den Thrombus/Verschluss und Inflation des distalen Ballons konnten aus dem darüberliegenden Bereich das Blut und die Thromben aspiriert werden. Es zeigte sich, dass die Konzentrationen von S100A8/A9 und IL-6 im Plaque- und Thrombusmaterial im Vergleich zum peripheren Blut deutlich erhöht waren. Die Erklärung hierfür vermuteten die Autoren in der erhöhten lokalen Produktion im instabilen Plaque oder durch den Austritt aus Makrophagen und Leukozyten die im Thrombus eingeschlossen waren.

Interessanterweise war der Anstieg von S100A8/A9 im Serum deutlich früher zu beobachten als jener der klassischen Nekrosemarker (Myoglobin, Troponin T und CK-MB). In den ersten 0-3 h nach Symptombeginn hatten alle Patienten mit einem ACS deutlich erhöhte S100A8/A9 Werte, während zum selben Zeitpunkt 75% der Patienten ein erhöhtes Myoglobin, 25% ein erhöhtes Troponin-T und kein Patient einen Anstieg der CK-MB zeigte.<sup>[66]</sup> Während die Aktivierung der lokalen inflammatorischen Reaktion am rupturierten Plaque somit zu einer frühen Freisetzung von S100A8/A9 aus Leukozyten führt, sind die kardialen Markerenzyme nur nach vollständiger Zellnekrose im Blut nachweisbar.

Zusammenfassend konnte in dieser Arbeit gezeigt werden, dass im akuten Koronarsyndrom die lokale Konzentration von S100A8/A9 im Plaque und konsekutiv im Serum erhöht ist und S100A8/A9 somit möglicherweise als Marker einer Plaqueuruptur diskutiert werden kann.

Darüberhinaus gibt es Hinweise darauf, dass hohe S100A8/A9 Serumwerte mit schlechterer Prognose nach ACS assoziiert sind. Healy et al. fanden, dass Frauen mit STEMI und erhöhten S100A8/A9 Werten ein 3,8-faches Risiko für zukünftige kardiovaskuläre Ereignisse in den folgenden 2,9 Jahren aufwiesen, unabhängig von den anderen klassischen Risikofaktoren oder CRP.<sup>[55]</sup> In dieser Untersuchung zeigte sich auch, dass im Vergleich zu



Patienten mit stabiler KHK die Expression von CD69 und S100A9 in den Thrombozyten der Patienten mit STEMI erhöht war. Somit wurde in den aktivierten Thrombozyten und Megakaryozyten eine zusätzlicher möglicher Ursprung des lokal gebildeten S100A8/A9 Proteins vermutet.<sup>[55]</sup>

Zusammenfassend geht man heute davon aus, dass inflammatorische Prozesse entscheidend für Plaqueentstehung, -progression und -ruptur sind.<sup>[1][8]</sup> Neuere Daten lassen vermuten, dass proinflammatorische S100A8/A9 Proteine pathogenetisch bei der Inflammation im Rahmen von akuten Komplikationen, wie der Plaqueruptur, eine Rolle spielen könnten. Der Ursprung des S100A8/A9 Proteins nach der Plaqueruptur ist allerdings noch nicht eindeutig geklärt.

## **2. Zielsetzung der Arbeit**

Ziel der vorliegenden Arbeit war es zu untersuchen, ob S100A8/A9 Proteine nach einer Koronarintervention (PCI – percutaneous coronary intervention) freigesetzt werden und anschließend im zirkulierenden Blut messbar sind. Während einer PCI kommt es durch Ballonaufdehnung und/oder Stentimplantation zu einer Traumatisierung der Gefäßwand und meist zum Einreißen der Plaque. Auch wenn diese „induzierte“ Plaqueverletzung pathogenetisch nicht mit der Ruptur einer instabilen Plaque vergleichbar ist, kann sie als Modellsystem dienen um unter kontrollierbaren Bedingungen die Freisetzung von S100A8/A9 Proteinen zu untersuchen. Es wurden bei stabilen Patienten vor und sequentiell nach einer elektiven Koronarintervention S100A8/A9 Proteine im Serum in einem Zeitverlauf bis zu 24 Stunden bestimmt. In einer Subgruppe wurden zusätzliche Blutproben aus dem Koronarvenensinus entnommen, in denen die Konzentrationen von S100A8/A9 in einem Zeitverlauf bis zu 4 Stunden bestimmt wurden. Um weitere Hinweise auf die inflammatorische Aktivierung zu erhalten, wurden zusätzlich proinflammatorische Zytokine (IL-6, TNF $\alpha$ ) und CRP bestimmt. Als Kontrollgruppe dienten Patienten, bei denen eine invasive Diagnostik ohne Koronarintervention durchgeführt wurde.

### 3. Material und Methoden

#### 3.1 Klinische Studie

In der Medizinischen Klinik mit Schwerpunkt Kardiologie und Angiologie der Charite am Campus Mitte wurden stationäre Patienten zur elektiven Koronarangiographie in eine prospektive, explorative klinische Studie eingeschlossen. Diese wurde von der Ethikkommission der Charite am Campus Mitte bewilligt (EudraCT-Studiennummer 2005-001842-17).

Folgende Kriterien wurden ausgesucht, um das Patientenkollektiv zu charakterisieren:

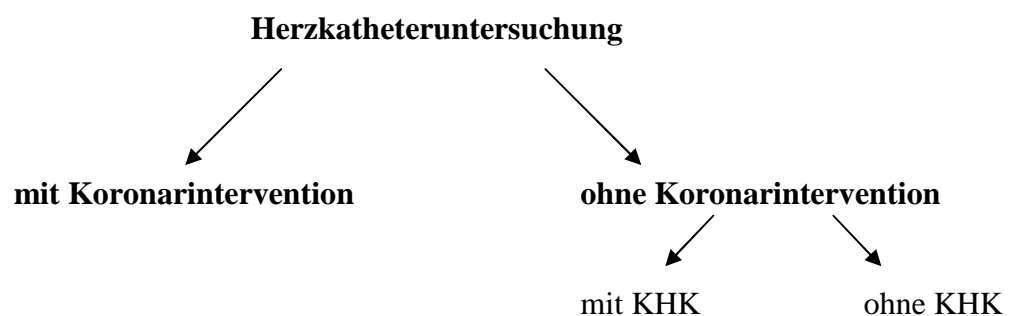
##### Einschlusskriterien

- Indikation zu einer elektiven Koronarangiographie
- Volljährigkeit der Patientin/des Patienten
- Schriftliche bzw. dokumentierte Einwilligung des der Patientin/Patienten

##### Ausschlusskriterien

- bekanntes Tumorleiden
- Erkrankungen des autoimmunen oder rheumatischen Formenkreises
- Bestehen einer akuten oder chronischen Infektion (aktuelle Temp.  $>38,5^{\circ}\text{C}$ ; CRP  $> 5$  mg/dl, Zentrallabor der Charite)
- Antitumoröse oder immunsuppressive Therapie
- Operation innerhalb der letzten 90 Tage
- Chronische Niereninsuffizienz (Serum Kreatinin  $> 2$  mg/dl)
- Bestehende Abhängigkeit von Drogen oder Alkohol
- Schwangerschaft, Wochenbett
- Glasgow-Coma-Scale  $< 14$

Die Patienten wurden nach erfolgter Herzkatheterdiagnostik wie folgt unterteilt:



### 3. 2. Probenasservierung

Die aus peripheren Venen gewonnenen Serumproben wurden durch einmalige Punktion mittels einer 21 G Kanüle/Butterfly oder aus einer Dauerverweilkanüle (Braunüle) in einem Serumröhrchen à 10 ml entnommen, anonymisiert beschriftet und im Kühlschrank bei ca. 4°C bis zur weiteren Aufbereitung gelagert.

Die Proben aus periphervenösem Blut wurden bei allen Patienten entsprechend dem folgenden Zeitplan entnommen:

<b>Zeitpunkt</b>	<b>Zeitlicher Intervall zum Herzkatheter</b>
basal	Vor dem Herzkatheter
pvt1	1 h nach dem Herzkatheter
pvt2	2 h nach dem Herzkatheter
pvt3	4 h nach dem Herzkatheter
pvt4	8 h nach dem Herzkatheter
pvt5	24 h nach dem Herzkatheter

In einer Subgruppe der Patienten, die eine Koronarintervention erhielten, wurde zusätzlich ein Koronarvenensinuskatheter vor der PTCA platziert. Es wurden Serumproben vor und nach der Intervention aus einer peripheren Vene und aus dem Koronarsinuskatheter in den o.g. Zeitintervallen abgenommen.

Der Koronarsinuskatheter wurde für 4 Stunden belassen und es wurden Serumproben im Zeitintervall von 1, 2 und 4 h abgenommen.

Die weitere Probenbearbeitung erfolgte mittels Zentrifugation mit 1500 U/min für 15 Minuten bei 5°C. Der Überstand wurde mit einer Eppendorf Pipette in Eppendorf Gefäße (Proben à ca. 1 ml) aufgetragen und bis zu weiteren Verarbeitung bei -80°C asserviert.

### 3.3. Bestimmung der Zytokine im Serum

Die Bestimmung der Zytokine erfolgte mit kommerziellen ELISA-Kits:

<b>Biomarker</b>	<b>Hersteller</b>
S100 A8/A9	ELISA Firma Bühlmann
hsCRP	ELISA Firma Calbiotech
IL-6	Chemilumineszenz Immunometrie Immulite – Siemens Medical Solutions Diagnostics
TNF- $\alpha$	Chemilumineszenz Immunometrie Immulite – Siemens Medical Solutions Diagnostics

Die tiefgefrorenen Patientenproben wurden aufgetaut und im ELISA Verfahren nach Protokoll des jeweiligen Herstellers in Doppelbestimmung entsprechend verdünnt, so dass die zu erwartenden Werte im linearen Messbereich des jeweiligen Kits lagen.

Die Bestimmung der S100A8/A9 und hsCRP Werte erfolgte durch Messung auf ELISA-Platte des Herstellers nach dem jeweiligen Protokoll.

Die Messungen von IL-6 und TNF- $\alpha$  wurden im Labor für Immunologie des Zentrallabors der Charite am Campus Mitte in einem automatisierten Verfahren mit dem Immulite® 1000 System durchgeführt.

**Tab. 3 Normwerte der gemessenen Biomarker.**

<b>Biomarker</b>	<b>Cut-off Werte (nach Angaben des Testherstellers)</b>
S100 A8/A9	< 12 $\mu\text{g/ml}$
hsCRP	0,068-8,2 mg/l
IL-6	< 5 pg/ml
TNF- $\alpha$	< 10 pg/ml

### **3. 4. Datenverarbeitung, Statistik**

Die Datenverarbeitung, die graphischen Darstellungen und die Berechnungen der statistischen Signifikanz mittels Student t test wurden mit dem Tabellenkalkulationsprogramm Microsoft Excel für Windows durchgeführt. Ein p Wert  $< 0,05$  wurde als signifikant gewertet.

Für eine bessere Beurteilung der Kinetik von Parametern haben wir alle gemessenen Absolutwerte auf den Ausgangswert (basal, vor der Intervention) normiert und die prozentuale Veränderung graphisch dargestellt. Mittelwert, Standardabweichung und Standardabweichung des Mittelwerts wurden aus den Prozentualwerten berechnet und anschließend graphisch dargestellt.

Die Berechnung der statistischen Signifikanz mit den Absolutwerten wurde mit dem Anova Test für die einfaktorielle Varianz von Größen mit normaler Verteilung durchgeführt.

## 4. Ergebnisse

### 4. 1. Patientencharakteristika

In diese explorative Pilot-Studie wurden insgesamt 64 Patienten eingeschlossen. In Abhängigkeit von der Behandlung der Patienten (Kontrolle/Intervention) und dem Abnahmeort der Proben wurden 3 Gruppen unterschieden: Per (periphervenös), Sin (Koronarsinus), Ko (Kontrollgruppe).

**Tab. 4 Patientenverteilung und Probengewinnung**

Patientengruppe	Anzahl	Blutproben
Koronarintervention	28	periphervenös
Koronarintervention und Koronarvenensinuskatheterisierung	5	periphervenös Koronarvenensinus
Ohne Koronarintervention / Kontrollgruppe	31	periphervenös
Gesamt	64	

**Tab. 5 Patientencharakteristika**

Parameter	Patienten mit Intervention (inkl. mit Koronarvenensinuskatheter) n = 33	Patienten ohne Intervention n = 31
<b>Alter</b> (Jahre), MW ± SD	63,09 ± 10,21	63 ± 7,28
<b>Geschlecht</b>		
Männer	27 (81,81%)	23 (74,20%)
Frauen	6 (18,19%)	8 (25,80%)
<b>Risikofaktoren</b>		
Diabetes mellitus	13 (39,39%)	8 (25,80%)
Arterieller Hypertonus	30 (90,90%)	29 (93,54%)
Dyslipidämie	26 (78,78%)	24 (74,41%)
Rauchen	16 (48,48%)	10 (32,25%)

**Tab. 6 Therapie**

	<b>Patienten mit Koronarintervention (inkl. mit Koronarvenensinuskatheter) n = 33</b>	<b>Patienten ohne Koronarintervention n = 31</b>
Statine	27 (81,81%)	11 (35,48%)
ASS	31 (93,93%)	20 (64,51%)
Clopidogrel	13 (39,39%)	2 (6,45%)
Betablocker	27 (81,81%)	21 (67,74%)
RAS Inhibitoren	28 (84,84%)	21 (67,74%)

**Tab. 7 Koronare Herzerkrankung (KHK)**

<b>Patienten mit KHK</b>	<b>Patienten ohne KHK</b>
45	19
Mit Intervention - 33	
Ohne Intervention - 12	

#### 4. 2. Kinetik von S100A8/A9 im peripheren Venenblut

##### Kinetik von S100A8/A9 im peripheren Venenblut nach Koronarintervention

Die Basalwerte von S100A8/A9 im peripheren Venenblut lagen bei  $9,67 \pm 1,30 \mu\text{g/ml}$ .

Nach Koronarintervention zeigte sich im peripheren Venenblut ein deutlicher Anstieg von S100A8/A9 im Vergleich zu den Ausgangswerten vor dem Herzkatheter ( $18,73 \pm 2,88 \mu\text{g/ml}$  vs.  $9,67 \pm 1,30 \mu\text{g/ml}$ ,  $p=0,003$ ). Dieser erreichte ein Maximum nach 2 Stunden und fiel im Verlauf wieder ab. Nach 24 Stunden war der Ausgangswert (vor der Koronarintervention) noch nicht erreicht.

**Tab. 8 Basalwerte S100A8/A9 ( $\mu\text{g/ml}$ ) bei Gesunden und KHK-Patienten**

	<b>Gesunde n=19</b>	<b>KHK n=45</b>
<b>S100A8/A9 Basalwert (MW)</b>	9,79	11,70
<b>STABW</b>	8,86	9,50
<b>SEM</b>	2,03	1,42

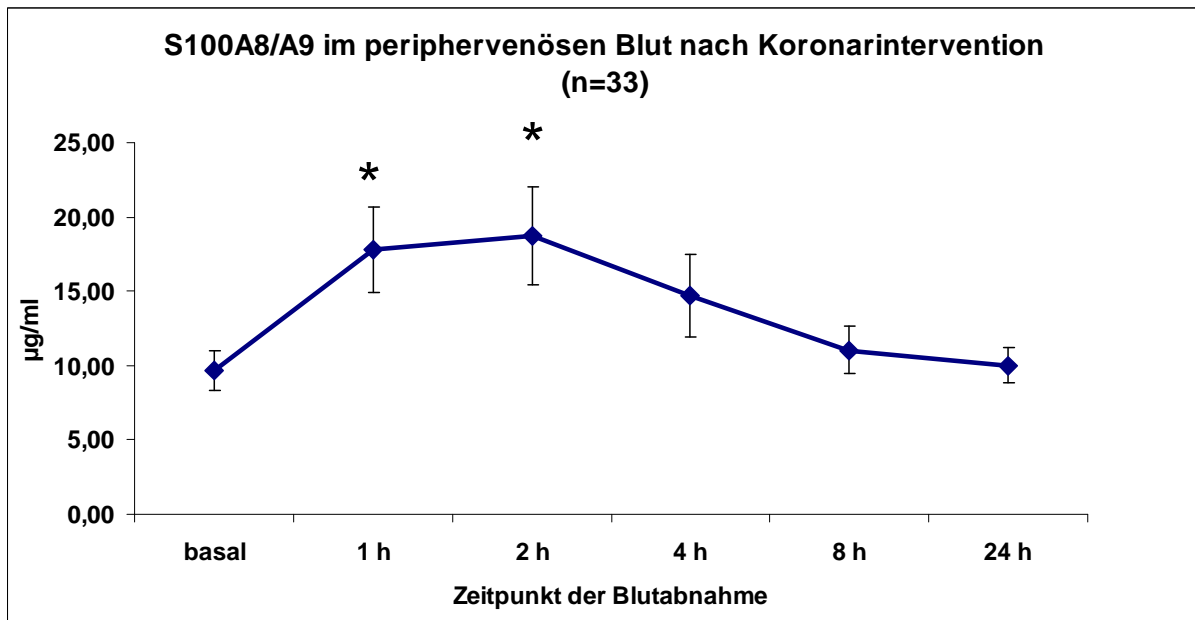


**Tab. 9 Kinetik von S100A8/A9 ( $\mu\text{g/ml}$ ) im peripheren Blut nach Koronarintervention**

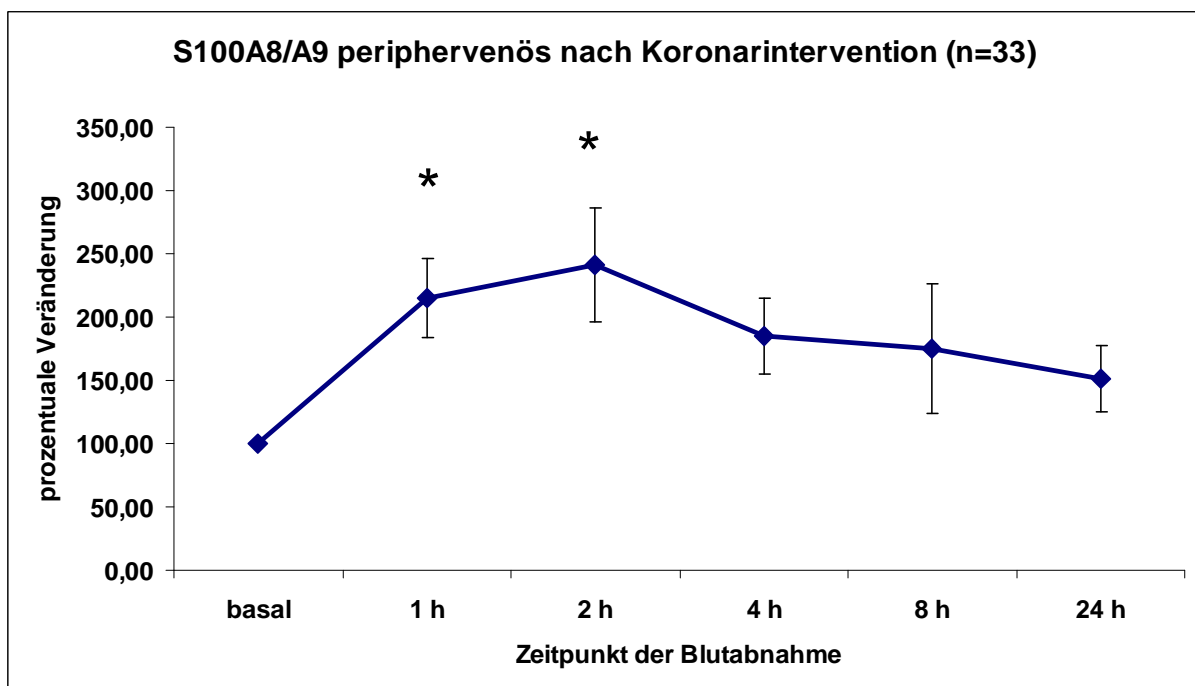
Patient-Code/ Zeitpunkt	Vor Intervention	Nach Intervention				
		1 h	2 h	4 h	8 h	24 h
Sin 1	6,24	3,18	2,47	2,47	5,54	8,47
Sin 2	14,46	13,45	9,66	3,82	6,24	13,66
Sin 3	34,68	32,32	48,60	33,79	*	7,61
Sin 4	2,63	6,84	35,32	13,41	14,01	16,86
Sin 5	5,64	13,72	16,74	19,37	18,60	7,22
Per 1	1,90	1,98	2,31	2,47	4,16	5,02
Per 2	10,89	54,80	17,83	7,39	6,54	13,60
Per 3	10,36	12,24	43,57	78,69	7,97	8,74
Per 4	17,18	15,24	15,35	15,00	28,77	22,68
Per 5	9,78	10,50	60,00	37,87	*	14,81
Per 6	13,66	5,78	5,20	7,05	7,95	7,36
Per 7	6,57	4,86	4,39	4,31	5,58	6,12
Per 8	20,66	10,73	27,01	30,29	30,13	33,05
Per 9	7,74	60,00	46,60	37,69	17,47	12,20
Per 10	8,96	60,00	60,00	9,56	5,41	11,68
Per 11	7,99	18,24	16,82	11,75	9,32	7,07
Per 12	8,99	15,76	16,81	10,72	9,82	10,87
Per 13	10,30	17,62	15,84	12,62	*	8,02
Per 14	15,61	30,00	16,82	11,75	9,32	7,07
Per 15	5,26	29,04	21,46	30,00	18,94	*
Per 16	4,21	13,68	15,05	13,06	8,80	12,80
Per 17	6,46	4,46	4,84	6,31	8,67	7,71
Per 18	8,71	30,00	15,32	12,45	9,44	10,44
Per 19	14,92	30,00	9,70	11,36	4,55	6,52
Per 20	30,00	30,00	30,00	14,44	29,62	3,13
Per 21	3,75	2,33	3,36	4,08	3,62	9,05
Per 22	5,57	13,02	4,76	3,86	5,64	7,55
Per 23	1,75	2,98	1,41	1,50	30,00	13,09
Per 24	7,41	13,87	11,12	6,79	3,31	10,58
Per 25	3,92	5,42	17,56	8,08	5,80	3,14
Per 26	5,61	7,43	12,76	7,50	6,65	4,35
Per 27	4,57	6,35	5,65	13,21	5,79	7,20
Per 28	2,72	11,14	3,61	2,97	3,07	2,84

<b>MW</b>	<b>9,67</b>	<b>17,79</b>	<b>18,73</b>	<b>14,72</b>	<b>11,02</b>	<b>10,02</b>
<b>STABW</b>	<b>7,46</b>	<b>15,88</b>	<b>16,52</b>	<b>15,33</b>	<b>8,51</b>	<b>5,98</b>
<b>SEM</b>	<b>1,30</b>	<b>2,76</b>	<b>2,88</b>	<b>2,67</b>	<b>1,55</b>	<b>1,06</b>

MW (Mittelwert), SD (Standardabweichung), SEM (Standardabweichung des Mittelwerts).  
\*Fehlende Werte



**Abb. 2** Kinetik von S100A8/A9 im peripheren Venenblut nach Koronarintervention (MW±SEM)



**Abb. 3** Kinetik von S100A8/A9 im peripheren Venenblut nach Koronarintervention (prozentuale Veränderung)

## Kinetik von S100A8/A9 im peripheren Venenblut nach Herzkatheterdiagnostik (ohne Koronarintervention)

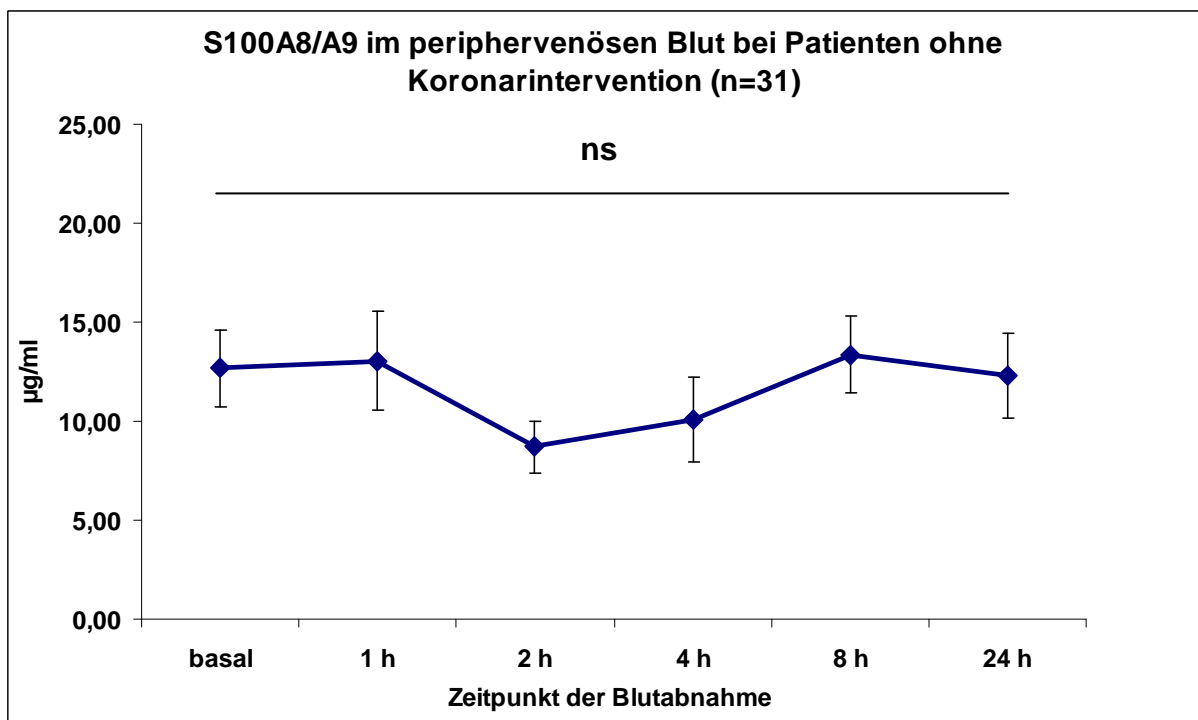
Um auszuschließen, dass die Herzkatheterdiagnostik per se zu einer Freisetzung von S100A8/A9 führt, wurde bei Patienten, bei denen nur eine Koronardiagnostik durchgeführt wurde (zum Ausschluss KHK oder vor koronarer Revaskularisation) ebenfalls die Kinetik von S100A8/A9 im peripheren Venenblut untersucht. In dieser Gruppe zeigten sich keine signifikanten Veränderungen der S100A8/A9 Spiegel im Verlauf.

**Tab. 10 Kinetik von S100A8/A9 ( $\mu\text{g/ml}$ ) im peripheren Venenblut nach diagnostischem Herzkatheter**

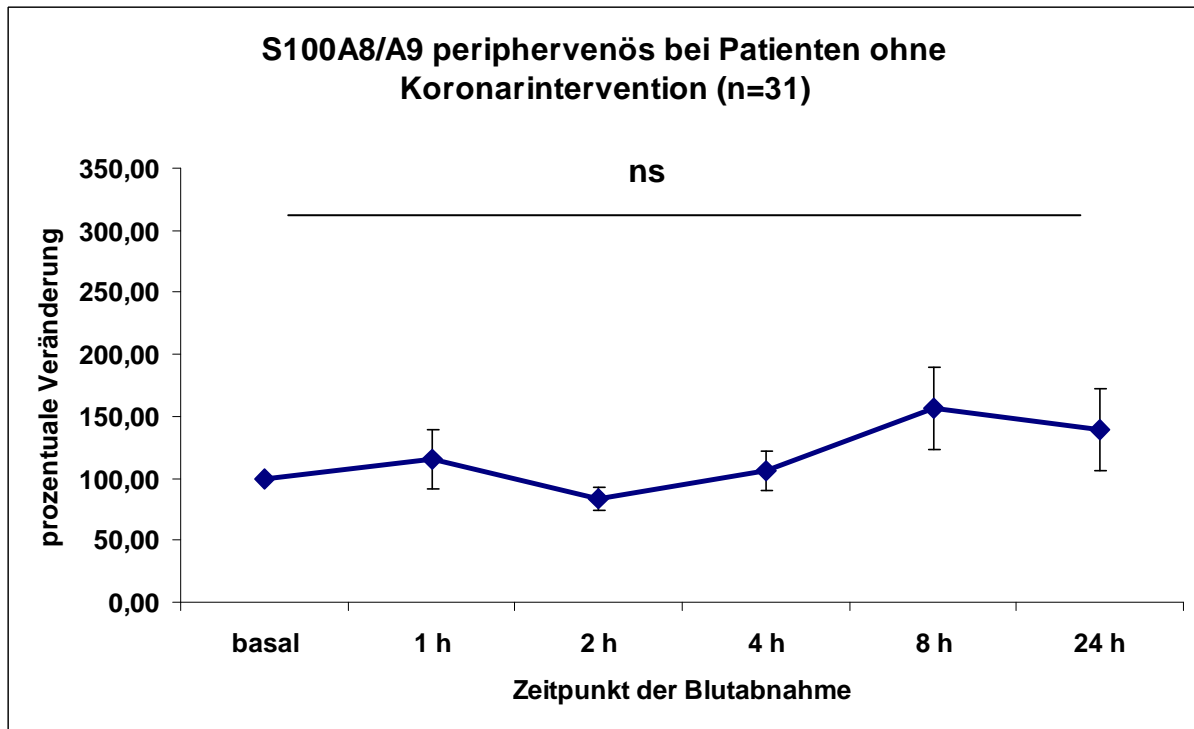
Patientencode/ Zeitpunkt	Vor HK	Nach Herzkatheter				
		1 h	2 h	4 h	8 h	24 h
Ko 1	4,18	30,00	7,15	15,70	24,89	10,84
Ko 2	19,31	6,25	7,69	9,43	5,66	5,61
Ko 3	7,67	3,59	5,65	13,28	4,48	6,66
Ko 4	6,87	4,64	4,04	1,15	4,79	2,49
Ko 5	11,15	3,45	4,47	16,82	28,77	13,73
Ko 6	6,51	3,83	8,72	6,95	30,00	30,00
Ko 7	31,18	26,00	16,53	7,72	30,00	42,25
Ko 8	21,95	23,91	24,31	45,47	32,28	11,78
Ko 9	3,64	3,37	8,19	8,53	30,00	30,00
Ko 10	31,22	37,84	10,63	7,26	33,79	37,82
Ko 11	14,52	18,95	17,52	4,82	8,52	6,53
Ko 12	7,46	2,00	2,00	3,78	3,74	9,35
Ko 13	21,96	30,00	17,34	8,17	21,39	15,67
Ko 14	18,28	9,34	10,50	8,55	12,39	15,32
Ko 15	4,87	4,12	4,04	4,15	3,79	2,49
Ko 16	2,79	1,51	2,62	2,01	3,08	3,54
Ko 17	6,09	2,06	2,45	2,09	3,35	1,98
Ko 18	6,15	11,10	13,51	13,36	11,76	3,16
Ko 19	10,17	2,00	3,75	4,00	2,39	2,52
Ko 20	29,04	30,00	9,99	6,74	13,69	8,82
Ko 21	30,00	12,69	6,53	6,35	10,22	3,67
Ko 22	3,67	1,39	2,66	2,10	5,08	*
Ko 23	43,24	60,00	34,10	57,90	22,90	18,52
Ko 24	9,70	30,00	11,17	12,45	9,43	*
Ko 25	1,55	1,00	1,00	1,56	2,46	7,66

<b>Ko 26</b>	5,44	5,21	3,60	8,59	3,06	3,52
<b>Ko 27</b>	3,28	3,06	3,52	5,77	9,39	4,90
<b>Ko 28</b>	15,39	17,62	14,02	9,32	26,91	8,34
<b>Ko 29</b>	4,40	8,42	5,38	10,03	8,00	6,58
<b>Ko 30</b>	3,47	5,37	3,00	3,91	1,00	3,67
<b>Ko 31</b>	8,03	5,83	3,46	3,63	7,25	30,00
<b>MW</b>	<b>12,69</b>	<b>13,05</b>	<b>8,70</b>	<b>10,06</b>	<b>13,37</b>	<b>11,98</b>
<b>SD</b>	<b>10,81</b>	<b>14,09</b>	<b>7,33</b>	<b>11,95</b>	<b>10,98</b>	<b>11,32</b>
<b>SEM</b>	<b>1,94</b>	<b>2,53</b>	<b>1,32</b>	<b>2,15</b>	<b>1,97</b>	<b>2,10</b>

MW (Mittelwert), SD (Standardabweichung), SEM (Standardabweichung des Mittelwerts), HK (Herzkatheter). \*Fehlende Werte



**Abb. 4** Kinetik von S100A8/A9 im peripheren Blut nach diagnostischer Herzkatheteruntersuchung (MW  $\pm$  SEM)



**Abb. 5** Kinetik von S100A8/A9 im periphervenösen Blut nach diagnostischem Herzkatheter (prozentuale Veränderung)

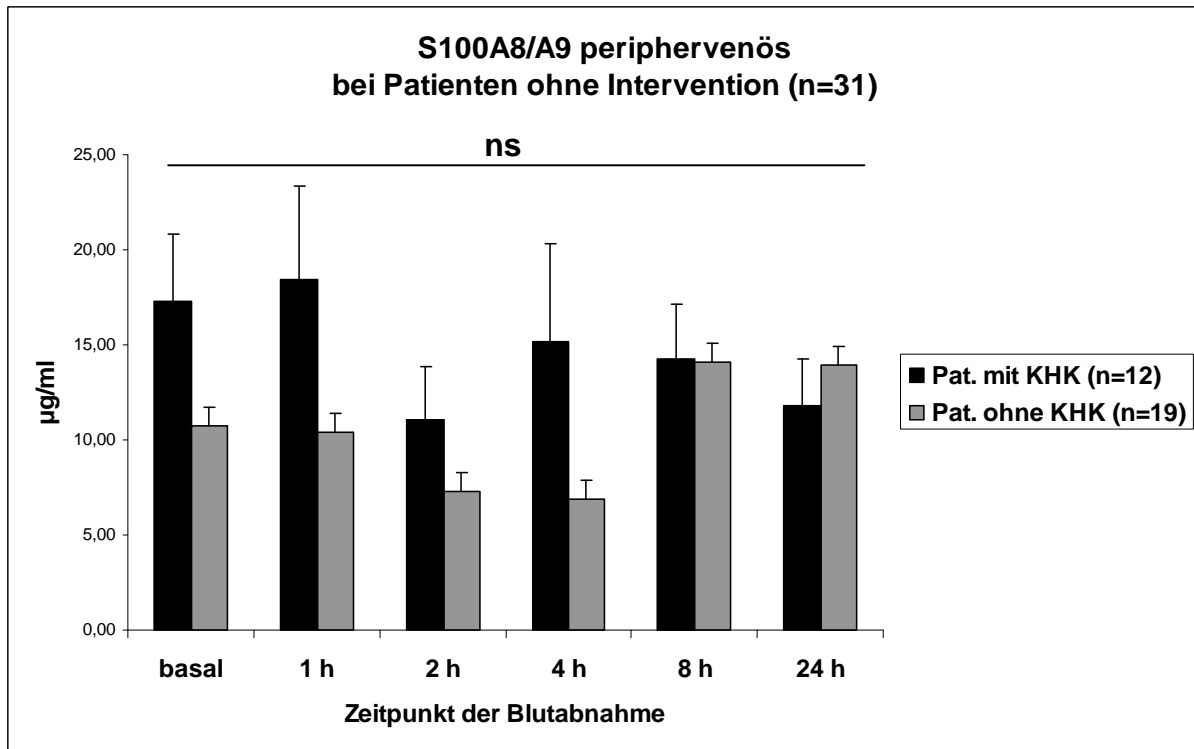
In der Gruppe der Patienten ohne Intervention hatten 19 Pat. (61,29%) keine koronare Herzerkrankung. Bei 12 Patienten (38,71%) wurden komplexe Koronarbefunde erhoben, die entweder einer interventionellen Versorgung nicht zugänglich waren oder operativ versorgt wurden.

**Tab. 11** Kinetik von S100A8/A9 ( $\mu\text{g/ml}$ ) im periphervenösen Blut nach diagnostischem Herzkatheter bei Patienten mit / ohne KHK

Patientencode / Zeitpunkt	Vor HK	Nach Herzkatheter				
		1 h	2 h	4 h	8 h	24 h
<b>Patienten mit KHK (n=12)</b>						
Ko 5	11,15	3,45	4,47	16,82	28,77	13,73
Ko 8	21,95	23,91	24,31	45,47	32,28	11,78
Ko 13	21,96	30	17,34	8,17	21,39	15,67
Ko 14	18,28	9,34	10,5	8,55	12,39	15,32
Ko 17	6,09	2,06	2,45	2,09	3,35	1,98
Ko 20	29,04	30	9,99	6,74	13,69	8,82
Ko 21	30	12,69	6,53	6,35	10,22	3,67
Ko 23	43,24	60	34,10	57,90	22,9	18,52
Ko 24	9,70	30	11,17	12,45	9,43	*

<b>Ko 29</b>	4,40	8,42	5,38	10,03	8,00	6,58
<b>Ko 30</b>	3,47	5,37	3,00	3,91	1	3,67
<b>Ko 31</b>	8,03	5,83	3,46	3,63	7,25	30
<b>MW</b>	<b>17,28</b>	<b>18,43</b>	<b>11,06</b>	<b>15,18</b>	<b>14,23</b>	<b>11,80</b>
<b>STABW</b>	<b>12,36</b>	<b>17,05</b>	<b>9,72</b>	<b>17,72</b>	<b>9,94</b>	<b>8,20</b>
<b>SEM</b>	<b>3,57</b>	<b>4,92</b>	<b>2,81</b>	<b>5,11</b>	<b>2,87</b>	<b>2,47</b>
<b>Patienten ohne KHK (n=19)</b>						
<b>Ko 1</b>	4,17	30	7,15	15,70	24,89	10,84
<b>Ko 2</b>	19,31	6,25	7,69	9,43	5,66	5,61
<b>Ko 3</b>	7,67	3,59	5,65	13,28	4,48	6,66
<b>Ko 4</b>	6,87	4,64	4,04	1,15	4,79	2,49
<b>Ko 6</b>	6,51	3,83	8,72	6,95	30	30
<b>Ko 7</b>	31,18	26,00	16,53	7,72	30	42,25
<b>Ko 9</b>	3,64	3,37	8,19	8,53	30	30
<b>Ko 10</b>	31,22	37,84	10,63	7,26	33,79	37,82
<b>Ko 11</b>	14,52	18,95	17,52	4,82	8,52	6,53
<b>Ko 12</b>	7,46	2	2	3,78	3,74	9,35
<b>Ko 15</b>	4,87	4,13	4,04	4,15	3,80	2,49
<b>Ko 16</b>	2,79	1,51	2,62	2,02	3,09	3,54
<b>Ko 18</b>	6,15	11,1	13,51	13,36	11,76	3,16
<b>Ko 19</b>	10,17	2	3,75	4	2,39	2,52
<b>Ko 22</b>	3,67	1,39	2,66	2,10	5,08	*
<b>Ko 25</b>	1,55	1	1	1,56	2,46	7,66
<b>Ko 26</b>	5,44	5,21	3,60	8,59	3,06	3,52
<b>Ko 27</b>	3,28	3,06	3,52	5,77	9,39	4,90
<b>Ko 28</b>	15,39	17,62	14,07	9,32	26,91	8,34
<b>MW</b>	<b>9,79</b>	<b>9,66</b>	<b>7,21</b>	<b>6,82</b>	<b>12,83</b>	<b>12,60</b>
<b>STABW</b>	<b>8,86</b>	<b>11,04</b>	<b>5,07</b>	<b>4,20</b>	<b>11,82</b>	<b>13,31</b>
<b>SEM</b>	<b>2,03</b>	<b>2,53</b>	<b>1,16</b>	<b>0,96</b>	<b>2,71</b>	<b>3,23</b>

MW (Mittelwert), SD (Standardabweichung), SEM (Standardabweichung des Mittelwerts), HK (Herzkatheter), \* Fehlende Werte



**Abb. 6** Kinetik von S100A8/A9 im periphervenösen Blut nach diagnostischer Herzkatheteruntersuchung (MW + SEM) bei Patienten mit / ohne KHK

#### 4. 3. Kinetik von S100A8/A9 im Koronarvenensinus

In der Gruppe der Patienten, bei denen Koronarvenensinusblut über einen Koronarsinuskatheter entnommen wurde (n=5), zeigte sich bei 3 Patienten vor der Koronarintervention im Koronarsinusblut ein erhöhter S100A8/A9 Spiegel. Nach der Intervention zeigte sich bei diesen 3 Patienten ein fallender Trend von S100A8/A9 (von  $27,22 \pm 10,49$  auf  $14,53 \pm 4,50$  µg/ml; n.s.) im Koronarsinusblut.

Bei 2 Patienten war nach der Intervention auch im Koronarsinus tendenziell ein leichter Anstieg von S100A8/A9 zu sehen, ebenso wie im periphervenösen Blut.

**Tab. 12** Kinetik von S100A8/A9 (µg/ml) im Koronarsinus nach Intervention

Patientencode/ Zeitpunkt	vor Intervention	Nach Intervention			
		Ende PTCA	1 h	2 h	4 h
Sin 1	1,41	4,13	1,59	8,69	6,35
Sin 2	28,10	5,48	4,45	2,47	*
Sin 3	52,98	25,74	13,32	53,11	35,23
Sin 4	47,66	23,93	6,58	6,06	17,85
Sin 5	5,94	13,34	8,38	7,16	*
<b>MW</b>	<b>27,22</b>	<b>14,53</b>	<b>6,87</b>	<b>15,50</b>	<b>19,81</b>

<b>SD</b>	<b>23,46</b>	<b>10,07</b>	<b>4,41</b>	<b>21,15</b>	<b>14,54</b>
<b>SEM</b>	<b>10,49</b>	<b>4,50</b>	<b>1,97</b>	<b>9,46</b>	<b>8,39</b>

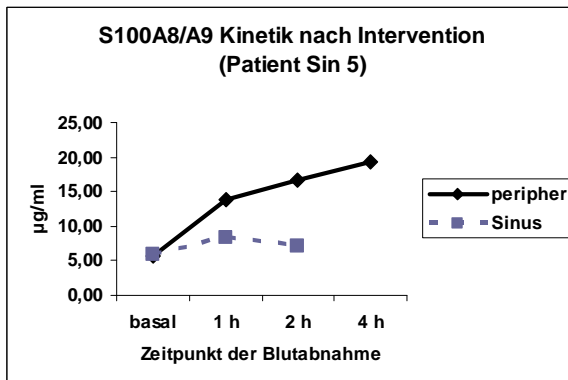
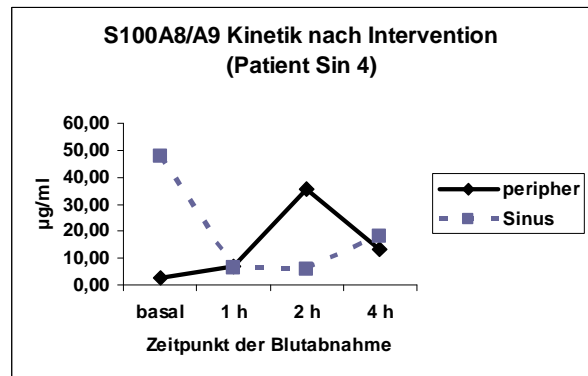
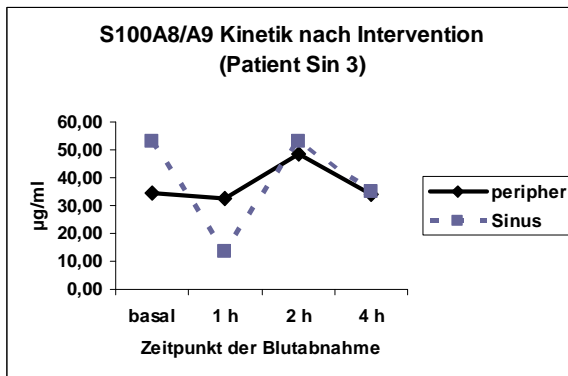
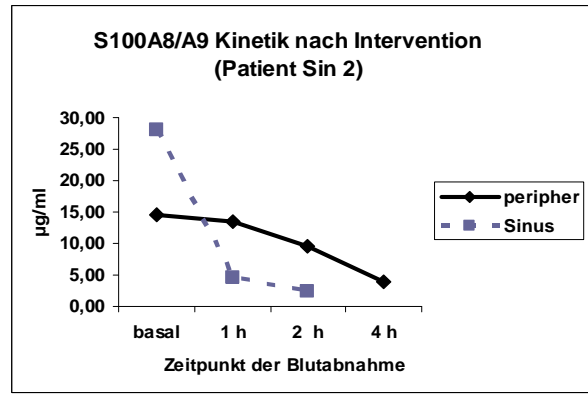
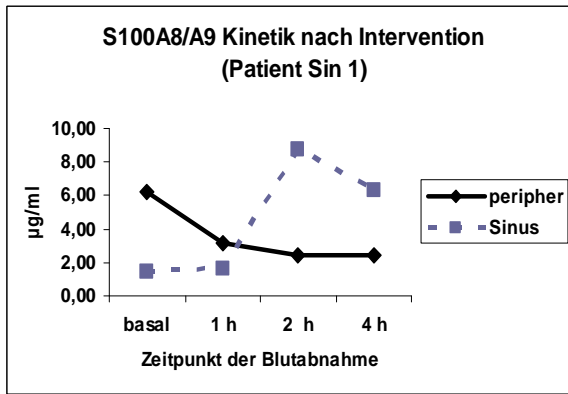
MW (Mittelwert), SD (Standardabweichung), SEM (Standardabweichung des Mittelwerts)

**Tab. 13 Kinetik von S100A8/A9 ( $\mu\text{g/ml}$ ) im Koronarsinus vs periphervenös nach Intervention**

Patientencode Zeitpunkt	Basal		Nach Intervention					
			1 h		2 h		4 h	
	peripher	Sinus	peripher	Sinus	per ipher	Sinus	peripher	Sinus
Sin 1	6,24	1,42	3,18	1,59	2,47	8,70	2,47	6,35
Sin 2	14,46	28,10	13,45	4,46	9,66	2,47	3,82	*
Sin 3	34,68	52,98	32,32	13,32	48,60	53,12	33,79	35,23
Sin 4	2,63	47,66	6,84	6,58	35,32	6,06	13,41	17,86
Sin 5	5,64	5,94	13,72	8,38	16,74	7,16	19,37	*
<b>MW</b>	<b>12,73</b>	<b>27,22</b>	<b>13,90</b>	<b>6,87</b>	<b>22,56</b>	<b>15,50</b>	<b>14,57</b>	<b>19,81</b>
<b>STABW</b>	<b>13,03</b>	<b>23,46</b>	<b>11,23</b>	<b>4,41</b>	<b>19,00</b>	<b>21,15</b>	<b>12,80</b>	<b>14,54</b>
<b>SEM</b>	<b>5,83</b>	<b>10,49</b>	<b>5,02</b>	<b>1,97</b>	<b>8,50</b>	<b>9,46</b>	<b>5,73</b>	<b>8,39</b>

MW (Mittelwert), SD (Standardabweichung), SEM (Standardabweichung des Mittelwerts)





**Abb. 7** Darstellung der S100A8/A9 Kinetik im Koronarsinus und periphervenös bei den Patienten, die einen Koronarsinuskatheter erhalten haben (Sin1-5) (Absolutwerte)

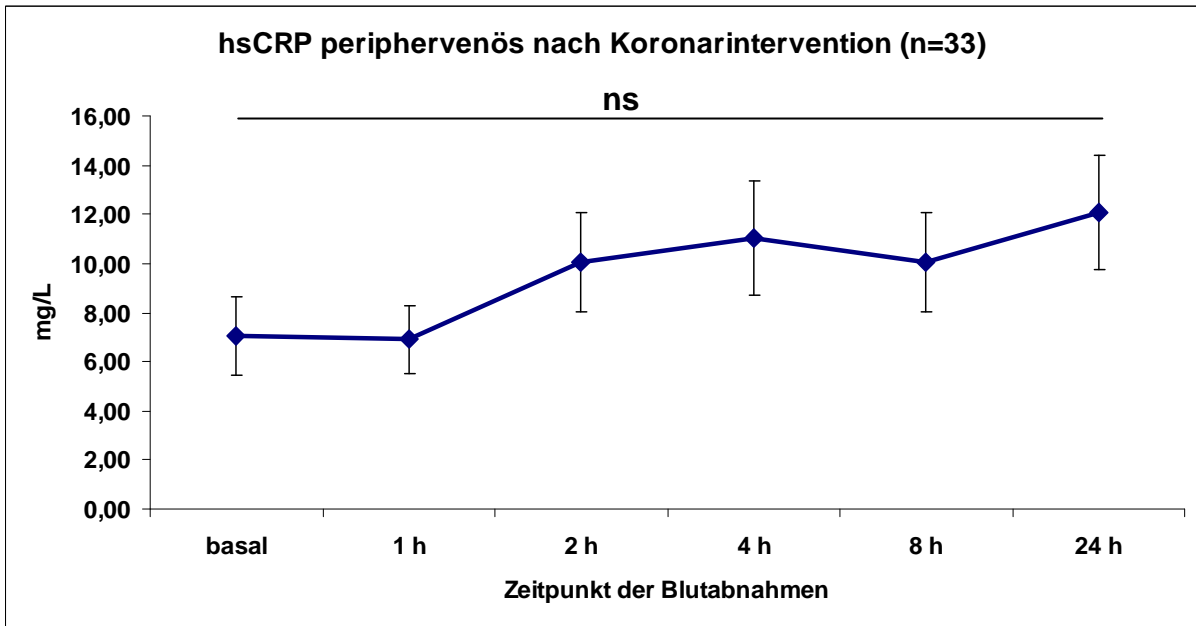
#### 4. 4 Kinetik von hsCRP

Die Basalwerte von hsCRP lagen bei  $7,06 \pm 1,61$  mg/l.

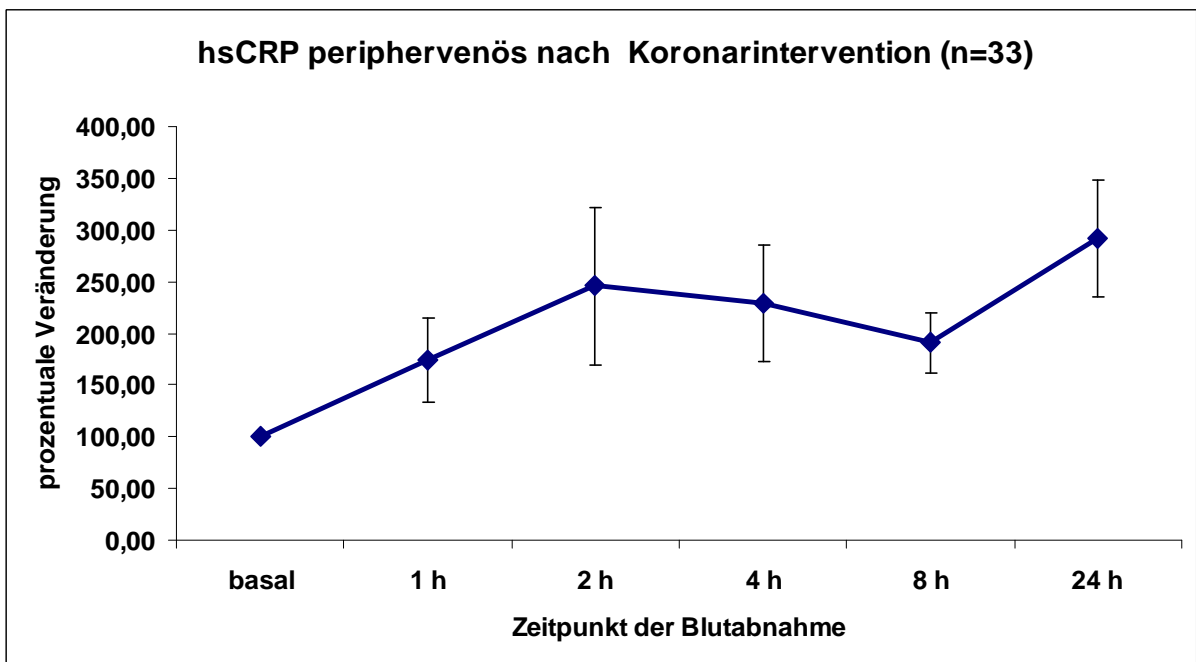
Nach Koronarintervention kam es im periphervenösen Blut zu einem kontinuierlichen, in den ersten 24 Stunden nicht signifikanten Anstieg von hsCRP ( $12,09 \pm 2,35$  vs  $7,06 \pm 1,61$  mg/l;  $P=0,062$ ).

**Tab. 14 Kinetik von hsCRP (mg/l) periphervenös nach Koronarintervention**

Patientencode/ Zeitpunkt	vor Intervention	Nach Intervention				
		1 h	2 h	4 h	8 h	24 h
Sin 1	39,2	19,8	24,4	53,9	50,5	27,5
Sin 2	22	23,5	26,6	29,3	31,4	22,5
Sin 3	1,24	10	7,9	9,86	3,51	10
Sin 4	15,8	3,3	21,5	10,1	13	30,3
Sin 5	1,59	1,09	1,13	1,3	1,51	1,53
Per 1	1,62	5,84	2,67	4,21	3,55	2,82
Per 2	9,5	13	17	59,6	32	31
Per 3	2,79	1,99	1,84	3,11	4,59	3,64
Per 4	4,2	12,5	43,5	32,1	38,8	53,2
Per 5	44,7	43,7	42,3	45,7	43,2	64,6
Per 6	1,42	1,1	0,86	0,4	1,15	3,26
Per 7	1,43	1,07	2,02	1,89	1,54	1,34
Per 8	13,8	7,5	10,8	10,3	8,3	9,8
Per 9	1	11	24	17,1	2,8	1,7
Per 10	1,3	1,56	1,63	1,94	2,04	1,71
Per 11	2,89	3,86	5,17	6,02	4,27	8,87
Per 12	0,97	0,57	1,06	1,18	1,54	1,98
Per 13	8,4	9,2	9,11	9,32	9,43	8,83
Per 14	1,74	1,22	1,5	1,49	3,79	2,48
Per 15	3,44	2,46	4,24	3,28	3,31	2,6
Per 16	17	17,8	38,2	11,9	14,4	32,8
Per 17	1,3	0,1	0,6	1,27	1,16	2,68
Per 18	0,88	1,24	1,02	1,14	1,1	0,9
Per 19	5,02	3,79	3,85	5,83	5,19	10
Per 20	2,85	3,58	4,12	4,03	4,23	3,89
Per 21	6,5	5,41	7,74	7,43	7,07	6,83
Per 22	13,8	7,4	11,4	19,8	22,8	15,8
Per 23	0,68	2,66	1,95	2,35	2,87	6,88
Per 24	1,1	6,09	6,3	3,09	3,91	3,54
Per 25	1,47	1,03	1,63	1,6	2,62	10
Per 26	2,21	3,12	4,83	2,21	2,46	5,9
Per 27	1,44	1,26	1,22	1,22	1,51	3,15
Per 28	0,55	0,17	0,22	0,15	2,22	6,81
<b>MW</b>	<b>7,09</b>	<b>6,91</b>	<b>10,07</b>	<b>11,03</b>	<b>10,05</b>	<b>12,09</b>
<b>SD</b>	<b>10,60</b>	<b>8,89</b>	<b>12,56</b>	<b>15,67</b>	<b>13,58</b>	<b>15,29</b>
<b>SEM</b>	<b>1,84</b>	<b>1,55</b>	<b>2,19</b>	<b>2,73</b>	<b>2,36</b>	<b>2,66</b>



**Abb. 8** Kinetik von hsCRP im periphervenösen Blut nach Koronarintervention (MW± SEM)



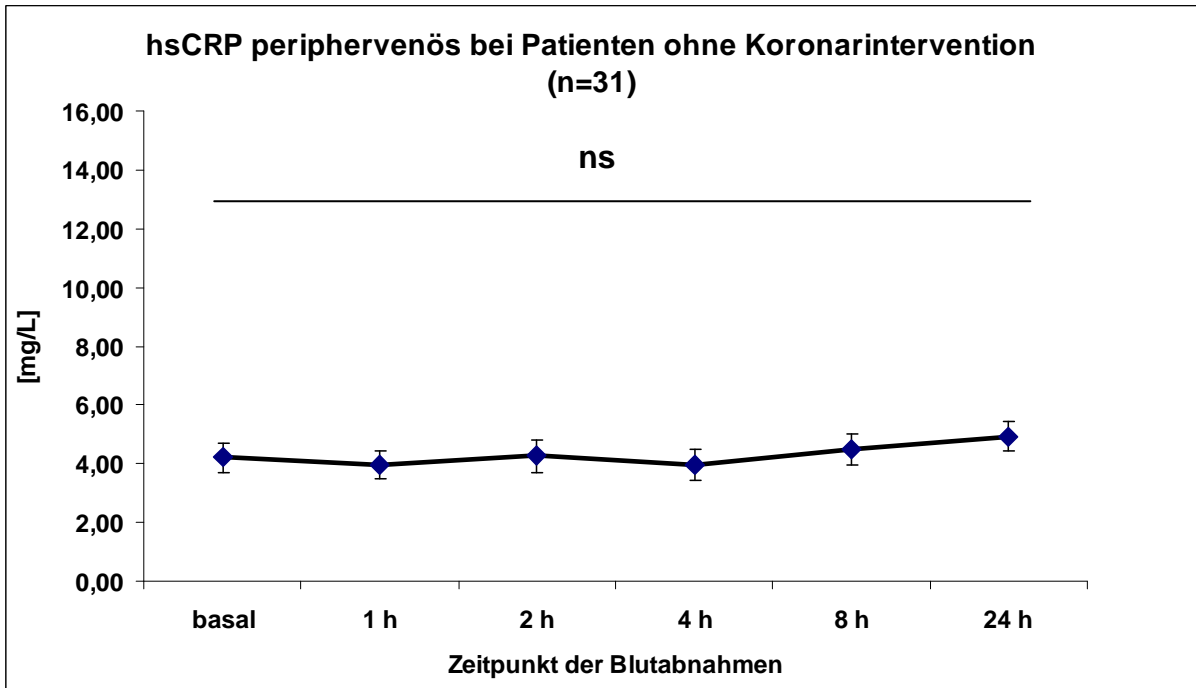
**Abb. 9** Kinetik von hsCRP im periphervenösen Blut nach diagnostischem Herzkatheter (prozentuale Veränderung)

In der Patientengruppe ohne Koronarintervention zeigte sich keine eindeutige Änderung der hsCRP-Werte im peripheren Blut nach dem Herzkatheter.

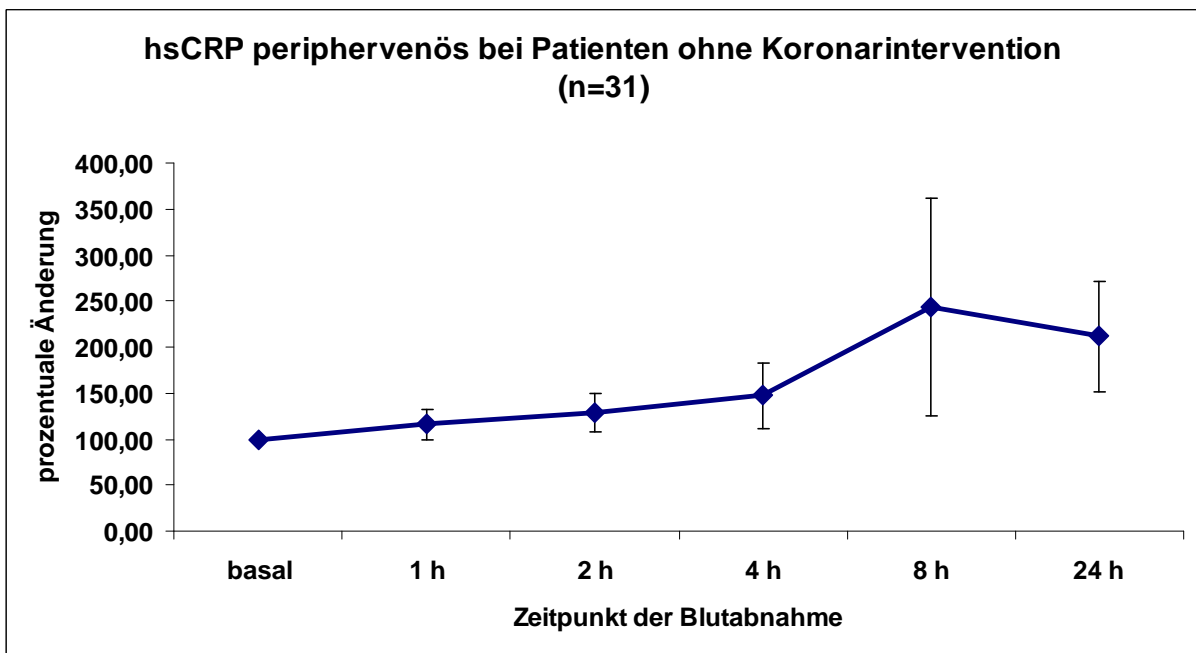
**Tab.15 Kinetik von hsCRP periphervenös nach Herzkatheter ohne Koronarintervention**

Patientencode/ Zeitpunkt	vor HK	Nach Herzkatheter				
		1 h	2 h	4 h	8 h	24 h
Ko1	9,04	10	10	10	9,54	6,63
Ko 2	5,52	5,21	5,02	4,06	3,7	5,06
Ko 3	2,33	3,03	3,33	2,85	2,12	1,77
Ko 4	10,4	9,7	9,4	12,6	11,2	7,5
Ko 5	0,6	3,4	3,9	1,2	1,9	1,5
Ko 6	4,74	3,99	5,73	4,81	4,7	5,98
Ko 7	4,97	3,66	5,1	6,4	2,1	10
Ko 8	3,04	2,58	3,17	3,27	5,74	1,13
Ko 9	0,2	0,5	0,6	1,9	7,5	3,6
Ko 10	4,76	3,57	0,34	0,56	1,25	3,64
Ko 11	4,92	6,34	6,42	6,89	7,15	8,48
Ko 12	3,27	2,85	2,4	3,3	3,37	5,66
Ko 13	6,1	5,92	7,35	6,03	5,22	5,51
Ko 14	7,07	6,83	7,01	5,84	5,85	5,76
Ko 15	3,76	2,57	1,34	1,56	1,85	2,64
Ko 16	1,78	2,02	1,61	1,46	2,45	1,21
Ko 17	7,04	6,67	6,07	7,83	8,54	10
Ko 18	7,8	5,36	6,48	7,02	7,45	8,15
Ko 19	7,45	5,11	4,35	4,08	4,13	4,23
Ko 20	5,5	3,64	4,14	3,71	4,17	6,95
Ko 21	2,78	2,02	1,81	1,66	2,45	2,21
Ko 22	1,08	1,14	1,09	1,09	0,44	10
Ko 23	8,22	7,05	9,04	5,15	8,46	7,59
Ko 24	6,8	6,69	6,51	5,38	4,86	6,88
Ko 25	1,05	1,3	1,26	2,27	2,78	2,73
Ko 26	0,48	0,6	0,87	3,96	0,7	1,52
Ko 27	3,5	4,8	11,1	2,3	5,4	6,29
Ko 28	2	2,23	2,15	1,74	10	2,47
Ko 29	1,53	1,51	1,91	1,42	1,49	3,41
Ko 30	1,93	1,32	1,69	1,4	1,57	1,71
Ko 31	0,86	0,97	0,96	0,87	0,98	2,37
<b>MW</b>	<b>4,21</b>	<b>3,95</b>	<b>4,26</b>	<b>3,96</b>	<b>4,49</b>	<b>4,92</b>
<b>STABW</b>	<b>2,82</b>	<b>2,55</b>	<b>3,06</b>	<b>2,87</b>	<b>3,01</b>	<b>2,81</b>
<b>SEM</b>	<b>0,51</b>	<b>0,46</b>	<b>0,55</b>	<b>0,51</b>	<b>0,54</b>	<b>0,51</b>

MW (Mittelwert), SD (Standardabweichung), SEM (Standardabweichung des Mittelwerts).



**Abb. 10** Kinetik von hsCRP im periphervenösen Blut ohne Koronarintervention (MW  $\pm$  SEM)



**Abb. 11** Kinetik von hsCRP im periphervenösen Blut nach diagnostischem Herzkatheter (prozentuale Veränderung).

#### 4. 5. Kinetik von Interleukin-6 (IL-6)

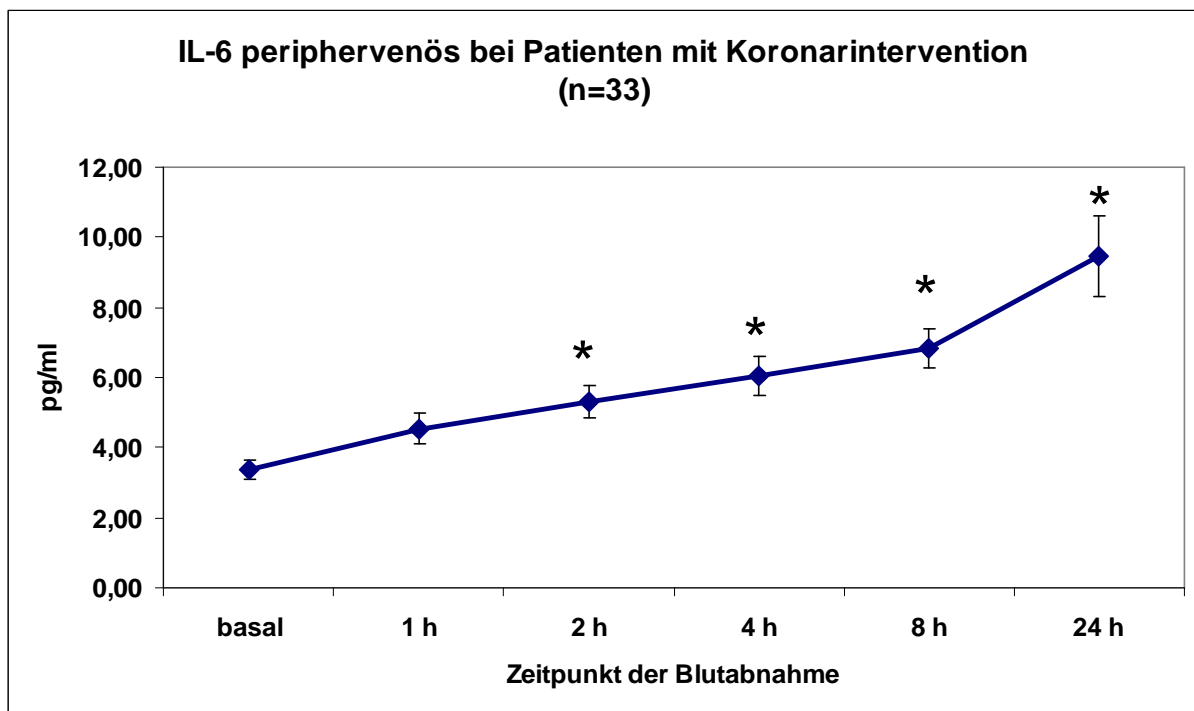
Die Basalwerte von IL-6 lagen in der Patientengruppe mit Intervention bei  $3,35 \pm 0,26$  pg/ml. In der Gruppe der Patienten mit Koronarintervention kam es bereits nach 2 Stunden zu einem signifikanten Anstieg des IL-6 im peripheren Blut ( $5,31 \pm 0,51$  vs  $3,35 \pm 0,26$  pg/ml;  $p=0,003$ ), der bis nach 24 Stunden persistierte ( $9,46 \pm 1,07$  vs  $3,35 \pm 0,26$  pg/ml;  $p < 0,001$ ).

**Tab. 16 Kinetik von IL-6 (pg/ml) im peripheren Blut nach Koronarintervention**

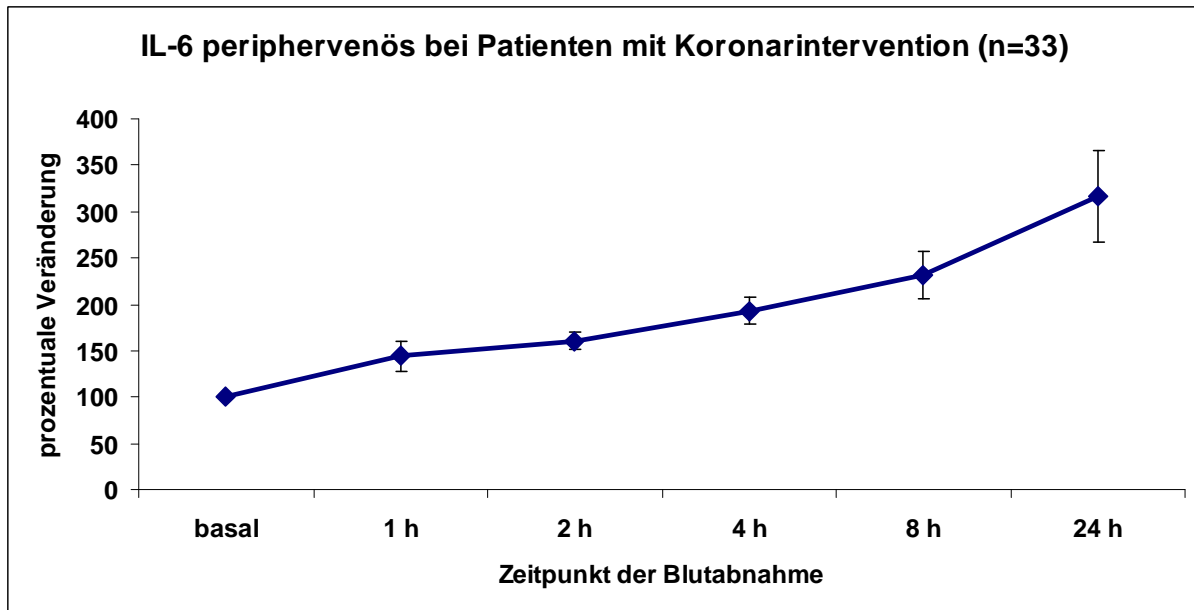
Patientencode/ Zeitpunkt	Vor Intervention	Nach Intervention				
		1 h	2 h	4 h	8 h	24 h
Sin 1	2,4	3,3	3,9	6,1	7,8	13,8
Sin 2	2	10,9	2,5	2,9	3,2	4,8
Sin 3	2,4	6,3	6,6	6,7	10,9	
Sin 4	3,9	3,8	4,3	4,2	5,2	12,2
Sin 5	3,2	5,5	6,3	8,3	8,5	7,8
Per 1	1,8	2,7	4,6	7,3	15,4	17,9
Per 2	5,7		13,2	14,4	9,4	14,9
Per 3	2,4	4,2	3,4	4,3	4,4	2
Per 4	2,3	5,2	5	7,9	5,9	6,3
Per 5	6,2	8,1	8,7	10,4	7,9	9
Per 6	2	2	3	3,5	4,3	2
Per 7	4,3	5	5,2	4,4	7,8	8,8
Per 8	3,1	3,9	5,1	4,6	5,2	5,5
Per 9	2,8	3,3	5,2	4,9	8,6	12,2
Per 10	2,2	2	2,8	4,7	2,4	11,8
Per 11	3	4,4	5,6	8,3	7,9	24,2
Per 12	2	2	2,8	5,8	7,8	12,8
Per 13	2,9	2	2	2	2	4,5
Per 14	2	2	2	2	4	5
Per 15	2	2	2	3,1	3	2,8
Per 16	5,9	6,2	6,2	6,4	7,2	12,3
Per 17	3,4	5,4	5,1	6,6	8,4	4,4
Per 18	2,5	3,3	4,8	8,9	6,4	4,6
Per 19	2,9	5,3	7,1	4,6	13,6	17
Per 20	2	3,7	4,7	4,5	4,3	26,7
Per 21	3,9	3,9	5,1	5,2	8,1	13,1
Per 22	4,9	5,3	6,6	7,2	6,8	7,8
Per 23	4,6	3,9	7,3	7,5	8,4	4,9

Per 24	2,1	3,7	3,2	4,3	4,8	3,4
Per 25	3,3	8,2	6,9	6,4	8,1	4,5
Per 26	5,2	4,2	4,2	4,2	4,3	10,1
Per 27	7,6	10,3	15,7	12,9	7,7	7,5
Per 28	3,8	3,4	4,1	5,3	6,2	9,2
<b>MW</b>	<b>3,35</b>	<b>4,54</b>	<b>5,31</b>	<b>6,05</b>	<b>6,85</b>	<b>9,46</b>
<b>SD</b>	<b>1,47</b>	<b>2,28</b>	<b>2,91</b>	<b>2,78</b>	<b>2,94</b>	<b>6,05</b>
<b>SEM</b>	<b>0,26</b>	<b>0,40</b>	<b>0,51</b>	<b>0,48</b>	<b>0,51</b>	<b>1,07</b>

MW (Mittelwert), SD (Standardabweichung), SEM (Standardabweichung des Mittelwerts).



**Abb. 12** Kinetik von IL-6 im peripherenösen Blut nach Koronarintervention (MW ± SEM)



**Abb. 13** Kinetik von IL-6 im periphervenösen Blut nach Koronarintervention (prozentuale Veränderung)

In der Patientengruppe ohne Koronarintervention zeigte sich ebenfalls ein steigender Trend der IL-6 Werte im periphervenösen Blut ( $5,15 \pm 0,55$  vs  $2,77 \pm 0,17$  pg/ml;  $p=0,002$ ).

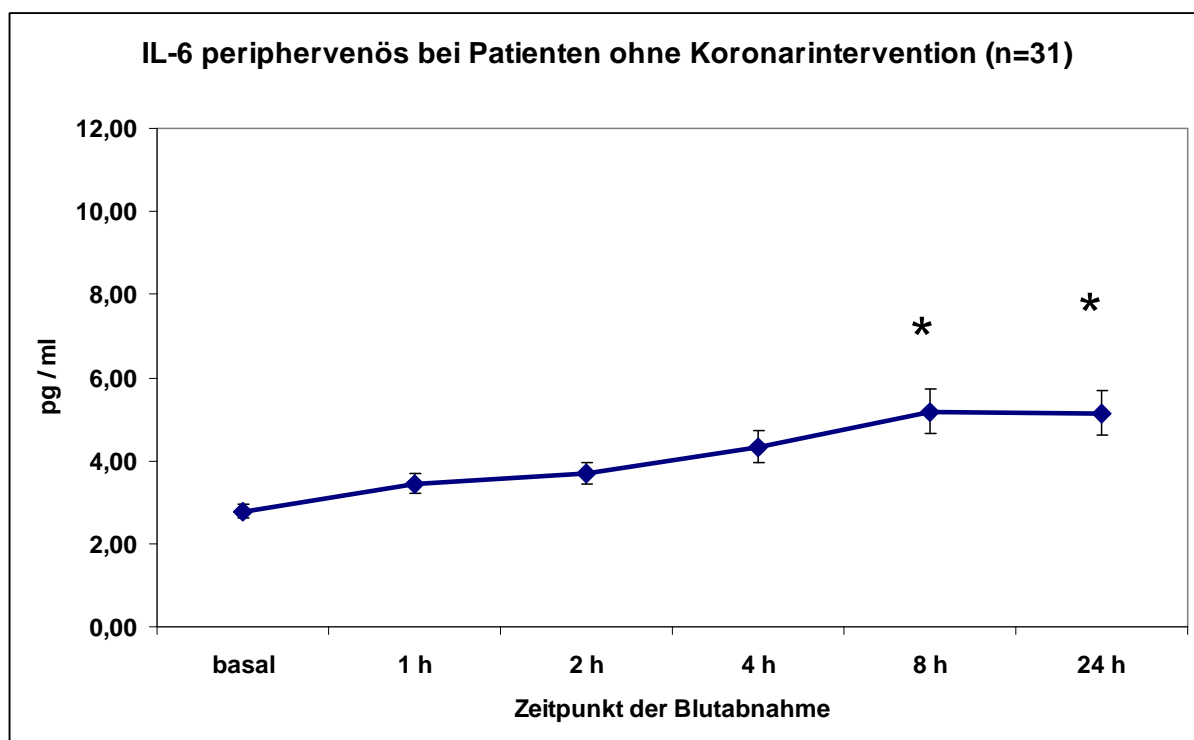
**Tab. 17** Kinetik von IL-6 (pg/ml) im periphervenösen Blut nach Herzkatheter ohne Intervention

Patientencode/ Zeitpunkt	Vor HK	Nach Herzkatheter				
		1 h	2 h	4 h	8 h	24 h
Ko 1	4,8	6,8	3,1	2,9	2,2	5,3
Ko 2	2	2	2	2	2,9	2
Ko 3	2	2	2	2	2	2
Ko 4	2	2	2	2,8	3,8	2,7
Ko 5	2,1	3,5	3,2	3,9	3	4,9
Ko 6	2,7	2,4	3	4,3	5,4	5,6
Ko 7	2	3,3	4	4,2	4,1	5,6
Ko 8	2,3	5,7	5,2	6,3	6,1	3,5
Ko 9	2,5	2,7	2,9	2,5	3,1	2,3
Ko 10	2,6	2,7	3,1	6,1	13,9	7,4
Ko 11	2,5	4,3	7,7	7,8	3,3	5,8
Ko 12	4	3,4	3	3,3	3,2	4,5
Ko 13	3	3,9	4,9	4,2	5,5	3,8
Ko 14	5,7	4,1	4,1	5,3	5,8	6

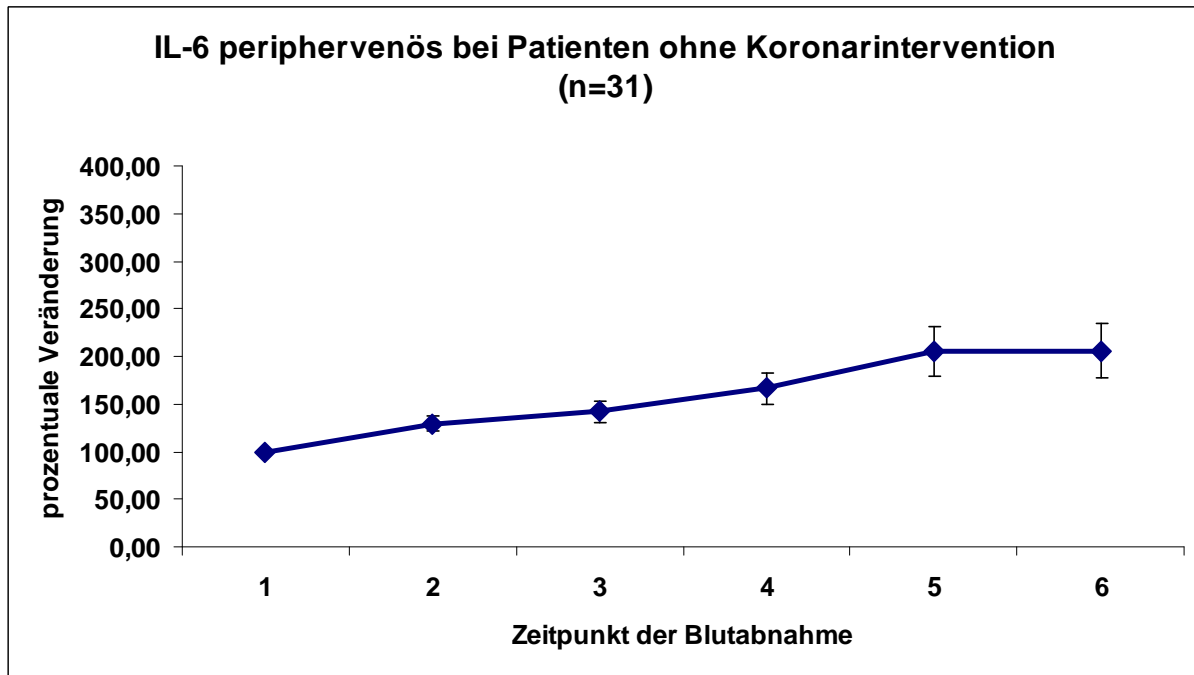


Ko 15	1,6	2,4	3,2	6,1	10,9	12,3
Ko 16	3,7	4,1	5,7	8,6	9,4	13,2
Ko 17	3,1	4,4	4,5	4	4,9	3,6
Ko 18	2,1	2,3	2,6	4,1	4,4	3,3
Ko 19	2,1	2,8	2,2	2,1	3,6	3,8
Ko 20	2	2,5	2	2	2,4	4,9
Ko 21	2	3,5	6,1	8,7	9,6	8,6
Ko 22	2,5	2,7	3	3,4	4,8	4,2
Ko 23	3,6	2,6	2,1	2	2,6	2,4
Ko 24	3,7	2	3,7	3,6	3,4	3,2
Ko 25	2	2	4	3	6,3	13,5
Ko 26	2,3	4,4	2,9	3,2	4,4	3,2
Ko 27	3,5	6,3	3,2	5,2	4,5	5
Ko 28	2,6	3,3	2,7	2,3	10,7	3,4
Ko 29	3,8	4	5,1	9,1	9,7	6,4
Ko 30	2,7	5,5	6	6,6	2,8	2,5
Ko 31	2,5	3,2	5,4	2,7	2	4,7
<b>MW</b>	<b>2,77</b>	<b>3,45</b>	<b>3,70</b>	<b>4,33</b>	<b>5,18</b>	<b>5,15</b>
<b>SD</b>	<b>0,93</b>	<b>1,30</b>	<b>1,45</b>	<b>2,13</b>	<b>3,06</b>	<b>3,05</b>
<b>SEM</b>	<b>0,17</b>	<b>0,23</b>	<b>0,26</b>	<b>0,38</b>	<b>0,55</b>	<b>0,55</b>

MW (Mittelwert), SD (Standardabweichung), SEM (Standardabweichung des Mittelwerts)



**Abb. 14** Kinetik von IL-6 im peripherenösen Blut nach Herzkatheter ohne Koronarintervention (MW ± SEM)



**Abb. 15** Kinetik von IL-6 im periphervenösen Blut nach diagnostischem Herzkatheter (prozentuale Veränderung)

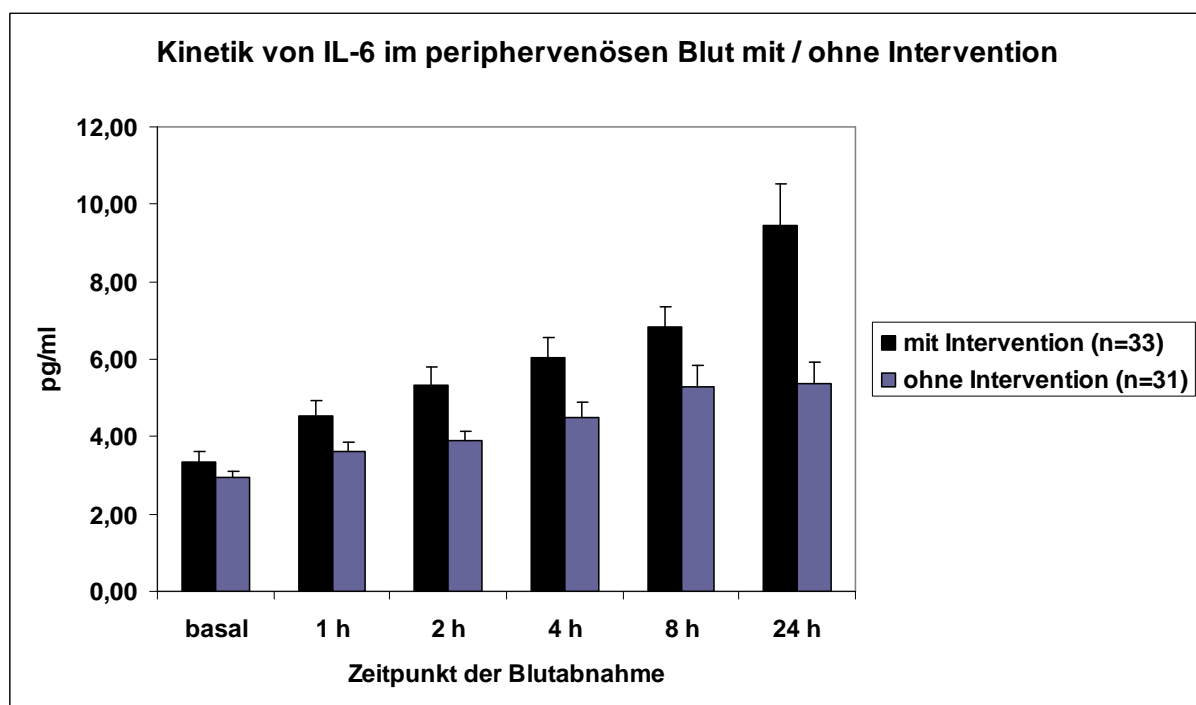
**Tab. 18** Kinetik von IL-6 periphervenös bei Patienten mit / ohne Koronarintervention

Patientencode / Zeitpunkt	Vor HK	Nach Herzkatheter / Intervention				
		1 h	2 h	4 h	8 h	4 h
<b>mit Intervention (n=33)</b>						
Sin 1	2,4	3,3	3,9	6,1	7,8	13,8
Sin 2	2	10,9	2,5	2,9	3,2	4,8
Sin 3	2,4	6,3	6,6	6,7	10,9	
Sin 4	3,9	3,8	4,3	4,2	5,2	12,2
Sin 5	3,2	5,5	6,3	8,3	8,5	7,8
Per 1	1,8	2,7	4,6	7,3	15,4	17,9
Per 2	5,7		13,2	14,4	9,4	14,9
Per 3	2,4	4,2	3,4	4,3	4,4	2
Per 4	2,3	5,2	5	7,9	5,9	6,3
Per 5	6,2	8,1	8,7	10,4	7,9	9
Per 6	2	2	3	3,5	4,3	2
Per 7	4,3	5	5,2	4,4	7,8	8,8
Per 8	3,1	3,9	5,1	4,6	5,2	5,5
Per 9	2,8	3,3	5,2	4,9	8,6	12,2
Per 10	2,2	2	2,8	4,7	2,4	11,8
Per 11	3	4,4	5,6	8,3	7,9	24,2

Per 12	2	2	2,8	5,8	7,8	12,8
Per 13	2,9	2	2	2	2	4,5
Per 14	2	2	2	2	4	5
Per 15	2	2	2	3,1	3	2,8
Per 16	5,9	6,2	6,2	6,4	7,2	12,3
Per 17	3,4	5,4	5,1	6,6	8,4	4,4
Per 18	2,5	3,3	4,8	8,9	6,4	4,6
Per 19	2,9	5,3	7,1	4,6	13,6	17
Per 20	2	3,7	4,7	4,5	4,3	26,7
Per 21	3,9	3,9	5,1	5,2	8,1	13,1
Per 22	4,9	5,3	6,6	7,2	6,8	7,8
Per 23	4,6	3,9	7,3	7,5	8,4	4,9
Per 24	2,1	3,7	3,2	4,3	4,8	3,4
Per 25	3,3	8,2	6,9	6,4	8,1	4,5
Per 26	5,2	4,2	4,2	4,2	4,3	10,1
Per 27	7,6	10,3	15,7	12,9	7,7	7,5
Per 28	3,8	3,4	4,1	5,3	6,2	9,2
<b>MW</b>	<b>3,35</b>	<b>4,54</b>	<b>5,31</b>	<b>6,05</b>	<b>6,85</b>	<b>9,46</b>
<b>STABW</b>	<b>1,47</b>	<b>2,28</b>	<b>2,91</b>	<b>2,78</b>	<b>2,94</b>	<b>6,05</b>
<b>SEM</b>	<b>0,26</b>	<b>0,40</b>	<b>0,51</b>	<b>0,48</b>	<b>0,51</b>	<b>1,07</b>
<b>ohne Intervention (n=31)</b>						
Ko 1	4,8	6,8	3,1	2,9	2,2	5,3
Ko 2	2	2	2	2	2,9	2
Ko 3	2	2	2	2	2	2
Ko 4	2	2	2	2,8	3,8	2,7
Ko 5	2,1	3,5	3,2	3,9	3	4,9
Ko 6	2,7	2,4	3	4,3	5,4	5,6
Ko 7	2	3,3	4	4,2	4,1	5,6
Ko 8	2,3	5,7	5,2	6,3	6,1	3,5
Ko 9	2,5	2,7	2,9	2,5	3,1	2,3
Ko 10	2,6	2,7	3,1	6,1	13,9	7,4
Ko 11	2,5	4,3	7,7	7,8	3,3	5,8
Ko 12	4	3,4	3	3,3	3,2	4,5
Ko 13	3	3,9	4,9	4,2	5,5	3,8
Ko 14	5,7	4,1	4,1	5,3	5,8	6
Ko 15	1,6	2,4	3,2	6,1	10,9	12,3
Ko 16	3,7	4,1	5,7	8,6	9,4	13,2

Ko 17	3,1	4,4	4,5	4	4,9	3,6
Ko 18	2,1	2,3	2,6	4,1	4,4	3,3
Ko 19	2,1	2,8	2,2	2,1	3,6	3,8
Ko 20	2	2,5	2	2	2,4	4,9
Ko 21	2	3,5	6,1	8,7	9,6	8,6
Ko 22	2,5	2,7	3	3,4	4,8	4,2
Ko 23	3,6	2,6	2,1	2	2,6	2,4
Ko 24	3,7	2	3,7	3,6	3,4	3,2
Ko 25	2	2	4	3	6,3	13,5
Ko 26	2,3	4,4	2,9	3,2	4,4	3,2
Ko 27	3,5	6,3	3,2	5,2	4,5	5
Ko 28	2,6	3,3	2,7	2,3	10,7	3,4
Ko 29	3,8	4	5,1	9,1	9,7	6,4
Ko 30	2,7	5,5	6	6,6	2,8	2,5
Ko 31	2,5	3,2	5,4	2,7	2	4,7
<b>MW</b>	<b>2,77</b>	<b>3,645</b>	<b>3,70</b>	<b>4,33</b>	<b>5,18</b>	<b>5,15</b>
<b>STABW</b>	<b>0,93</b>	<b>1,30</b>	<b>1,45</b>	<b>2,13</b>	<b>3,06</b>	<b>3,05</b>
<b>STABW M</b>	<b>0,17</b>	<b>0,23</b>	<b>0,26</b>	<b>0,38</b>	<b>0,55</b>	<b>0,55</b>

MW (Mittelwert), SD (Standardabweichung), SEM (Standardabweichung des Mittelwerts)



**Abb. 16** Kinetik von IL-6 im peripheren Blut nach Herzkatheter mit / ohne Koronarintervention (MW + SEM)

#### 4. 6. Kinetik von TNF $\alpha$

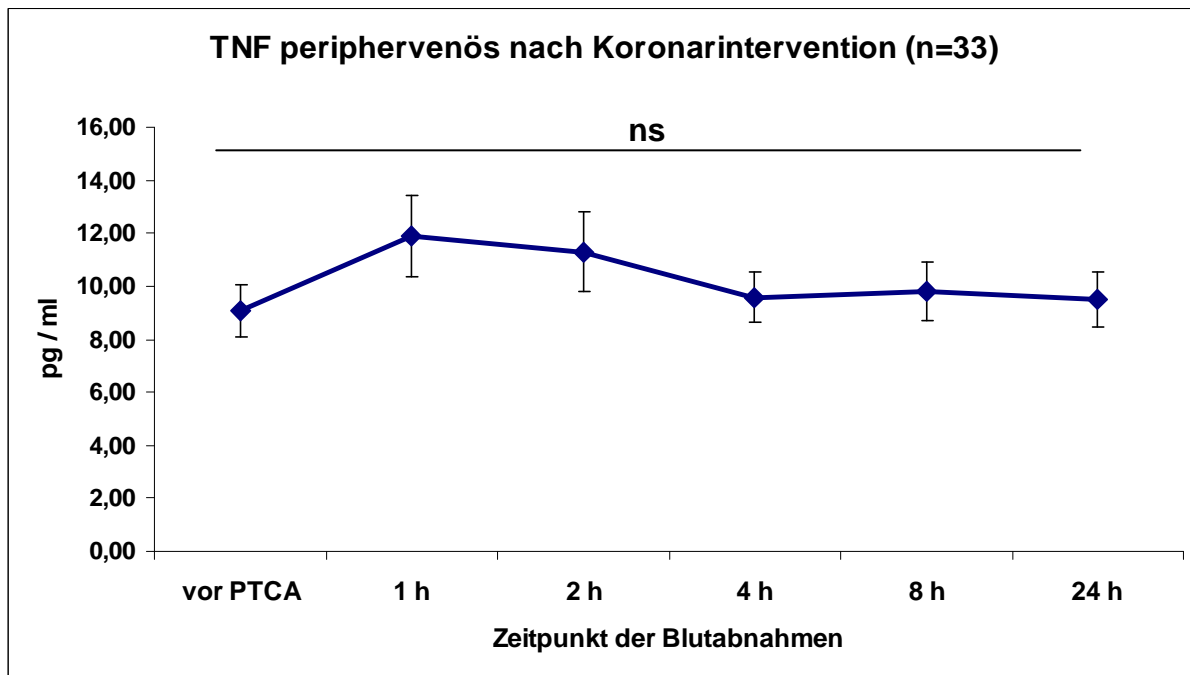
Die Basalwerte von TNF $\alpha$  lagen in der Gruppe der Patienten mit Koronarintervention bei  $9,08 \pm 0,98$  pg/ml), in der Gruppe der Patienten, die nur einer Koronardiagnostik unterzogen wurden, bei  $7,88 \pm 0,54$  pg/ml. 2 Stunden nach der Koronarintervention kam es zu einem leichten, nicht signifikanten Anstieg von TNF $\alpha$  im peripheren venösen Blut ( $11,87 \pm 1,54$  vs  $9,08 \pm 0,98$ ;  $p=0,132$ ).

**Tab. 19 Kinetik von TNF $\alpha$  (pg/ml) im peripheren venösen Blut nach Koronarintervention**

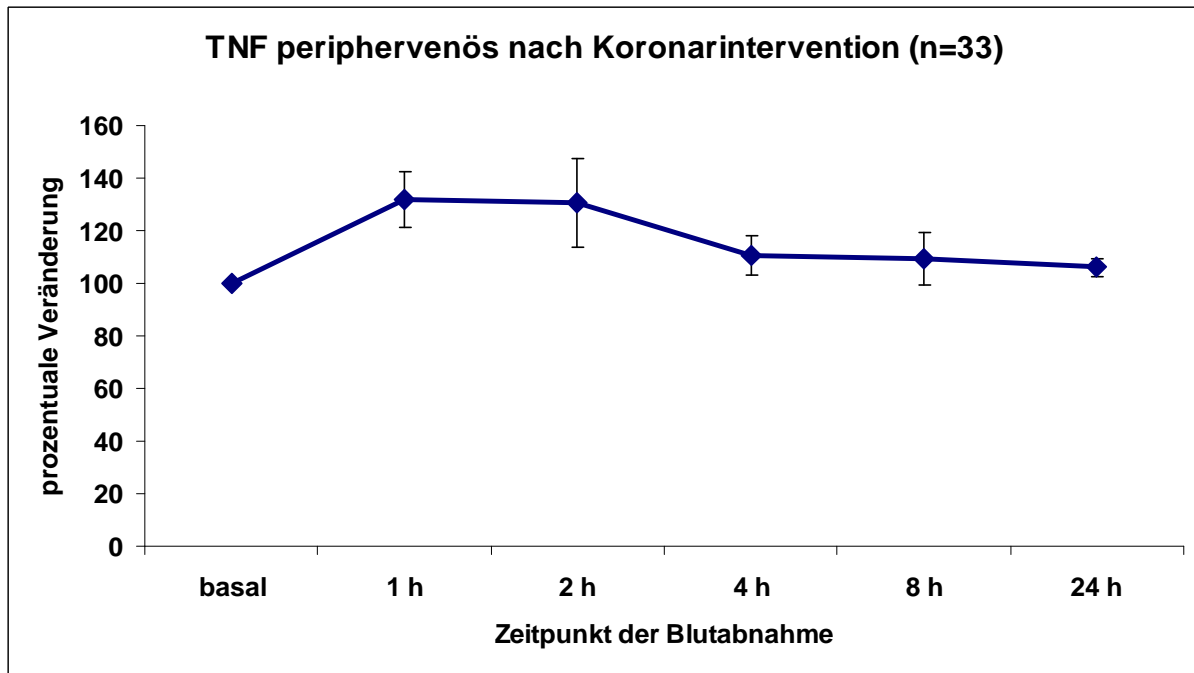
Patientencode/ Zeitpunkt	Vor PTCA	Nach PTCA				
		1 h	2 h	3 h	4 h	24 h
Sin 1	10,8	10,2	9,8	12,3	10,4	11,9
Sin 2	6,8	6,7	6,6	6,3	6,2	7,5
Sin 3	6,3	11,4	8,6	12,4		8,2
Sin 4	6,9	13,8	8,3	7,3	7	10,2
Sin 5	11,2	30,5	19,7	15,9	15,8	14,5
Per 1	8,4	9,4	8,1	8,8	9	8,8
Per 2	10,3	9,8	9,5	9,7	8,8	8,6
Per 3	13,5	34,3	18,4	13	10,9	9,8
Per 4	5,2	6,3	5,4	5,4	4,4	5,2
Per 5	8,6	9,1	9,2	7,6	8,8	9
Per 6	4,5	4,7	4,4	4,9	10,6	4,8
Per 7	10,5	5,4	11,5	10,4	9,7	9,5
Per 8	7,5	12,9	10,3	7,9	8,5	8,8
Per 9	8,8	8,4	11,4	9	8,2	7,2
Per 10	9	9,1	8	7,2	7,6	11,3
Per 11	23,2	17,5	22,4	22,2	22	28,8
Per 12	6,2	6,1	7	7,8	8,7	9,9
Per 13	6	7,6	10,6	5,5	8,4	6,2
Per 14	5,3	7,8	4,5	5,9	5,7	5,9
Per 15	4,2	4,3	4	4	4,5	4
Per 16	10,4	8,8	6,4	10,5	9	10,4
Per 17	6,7	6,9	7,4	8	7,5	8,5
Per 18	7,2	6,2	9,7	5,9	6,7	6,9
Per 19	5,8	11	6,7	6	4,5	6,8
Per 20	5,6	7,1	5,5	5,8	6,3	5,6
Per 21	5,2	4	5,5	5,8	5,8	4
Per 22	7,4	7,3	46,6	7,9	8,9	8,3

Per 23	6,1	14,6	16,7	19,5	21,8	6,4
Per 24	10,9	10,1	9,4	6,5	8,4	11,2
Per 25	10,5	31,1	10,3	9	9,5	6,8
Per 26	10,8	15,3	10,7	9,6	10,8	11,7
Per 27	6,4	5,7	6,7	7,8	4,1	5,4
Per 28	33,6	38,4	33,9	30	35,1	31,8
<b>MW</b>	<b>9,08</b>	<b>11,87</b>	<b>11,31</b>	<b>9,57</b>	<b>9,80</b>	<b>9,51</b>
<b>SD</b>	<b>5,65</b>	<b>8,86</b>	<b>8,76</b>	<b>5,45</b>	<b>6,19</b>	<b>5,91</b>
<b>SEM</b>	<b>0,98</b>	<b>1,54</b>	<b>1,53</b>	<b>0,95</b>	<b>1,09</b>	<b>1,03</b>

MW (Mittelwert), SD (Standardabweichung), SEM (Standardabweichung des Mittelwerts).



**Abb. 17** Kinetik von TNFα peripherenös nach Koronarintervention (MW ± SEM)



**Abb. 18** Kinetik von TNF $\alpha$  periphervenös nach Koronarintervention (prozentuale Veränderung)

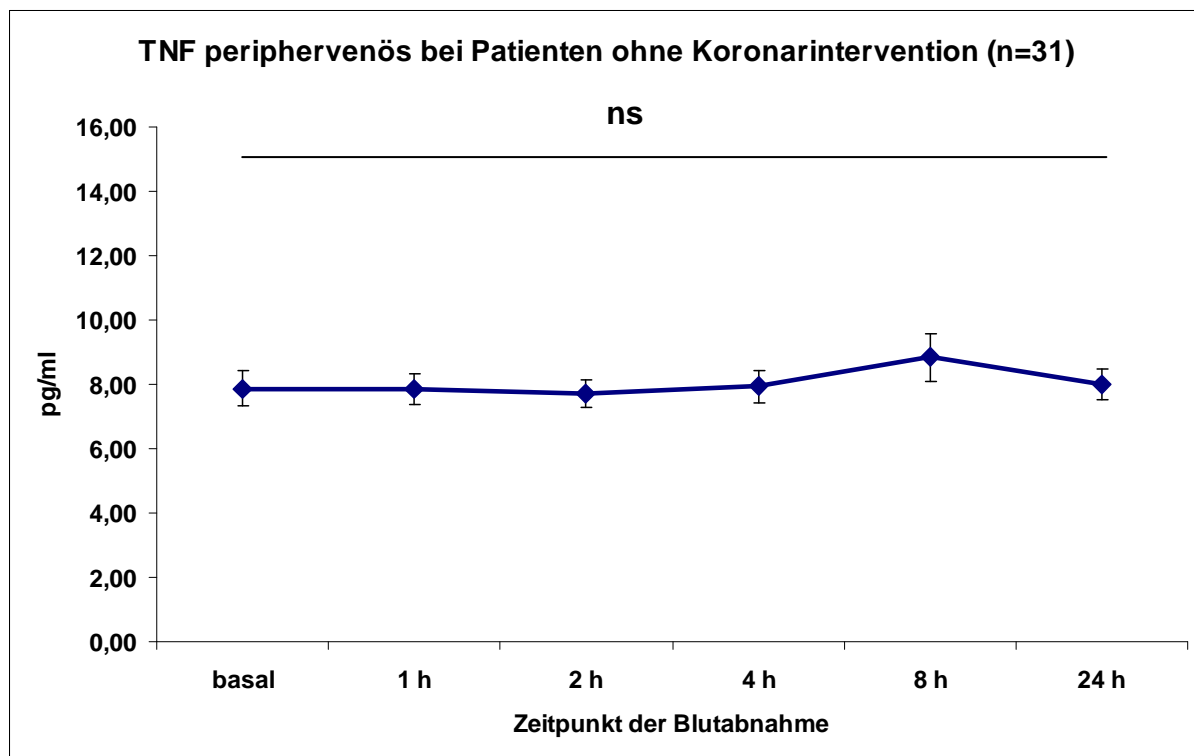
In der Patientengruppe ohne Intervention zeigten sich keine Änderungen der TNF $\alpha$  Konzentration nach der Herzkatheteruntersuchung.

**Tab. 20** Kinetik von TNF $\alpha$  im periphervenösen Blut nach Herzkatheter ohne Intervention

Patientencode/ Zeitpunkt	Vor HK	Nach HK				
		1 h	2 h	4 h	8 h	24 h
Ko 1	9	11	7,6	8,6	8,1	8,7
Ko 2	8,2	8,1	7,9	8,9	7,2	6,5
Ko 3	4,7	5,4	4,2	4,8	4,6	4,6
Ko 4	4,6	4,7	5,2	4,6	4,3	4,1
Ko 5	7,5	7,3	9,3	8	8,3	7,8
Ko 6	9,4	8,8	8,4	9,2	12,6	14,3
Ko 7	5,5	6	5,8	5,7	5,7	5,9
Ko 8	11,7	16,2	16,1	17,4	15,6	13,8
Ko 9	5,2	5,8	5,9	6,2	6,7	7,4
Ko 10	6,6	6,1	5,5	5,3	7,6	6,2
Ko 11	8,9	6,6	6,4	5,4	7,1	7,7
Ko 12	8,9	8,6	8,2	6,7	7,6	8
Ko 13	10,5	10,4	9,6	9,3	10,5	9,5
Ko 14	10,1	10,6	9,9	10,2	10,4	10,6
Ko 15	4,2	4,8	5,2	6,1	6,3	6,9

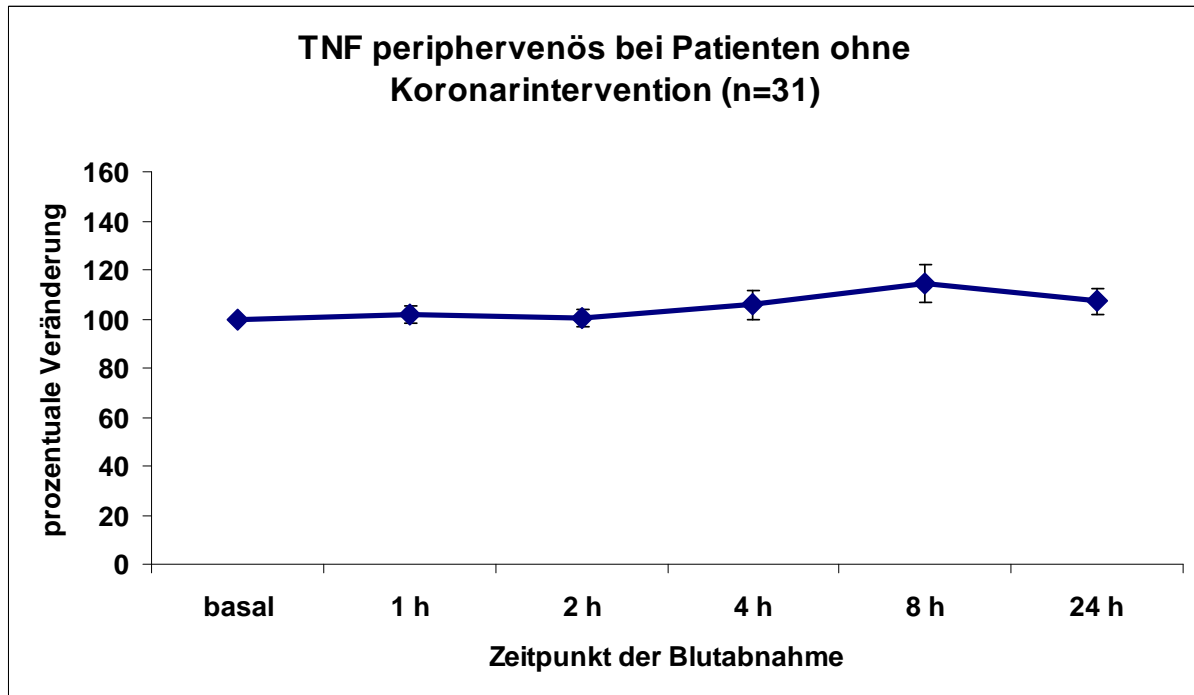
Ko 16	7	8,2	8,5	9,2	8,3	8,1
Ko 17	6,1	5,8	5,4	5,2	6,1	4,5
Ko 18	5,6	5,8	5,7	5,4	5,4	6,2
Ko 19	7,1	5,9	6,5	5,1	5,7	5,9
Ko 20	7,8	6,9	7,7	8	6	6,3
Ko 21	6,2	9,6	8,1	9,1	8,3	8,8
Ko 22		10,7	10,8	9,8	12,2	6,5
Ko 23	9,1	9,4	8,4	8,8	8,9	8,5
Ko 24	9	8,2	9,5	9,2	8,4	8,1
Ko 25	6,4	6,2	6,5	6,9	16,7	7
Ko 26	5,8	4,9	5,9	12,1	7	8,5
Ko 27	4,4	4,8	5,2	6,3	5	7,2
Ko 28	8,3	7,9	7,7	7	14,4	8,2
Ko 29	8,7	10,4	9,5	11,3	10,2	11,8
Ko 30	10,6	11,7	11,1	11,3	23,6	13,8
Ko 31	19,2	6,3	6,8	5,2	5,1	6,3
<b>MW</b>	<b>7,88</b>	<b>7,84</b>	<b>7,69</b>	<b>7,95</b>	<b>8,84</b>	<b>7,99</b>
<b>SD</b>	<b>2,94</b>	<b>2,61</b>	<b>2,39</b>	<b>2,77</b>	<b>4,20</b>	<b>2,58</b>
<b>SEM</b>	<b>0,54</b>	<b>0,47</b>	<b>0,43</b>	<b>0,50</b>	<b>0,75</b>	<b>0,46</b>

MW (Mittelwert), SD (Standardabweichung), SEM (Standardabweichung des Mittelwerts)



**Abb. 19** Kinetik von TNF $\alpha$  peripherenös nach Herzkatheter ohne Intervention (MW $\pm$ SEM)





**Abb. 20** Kinetik von TNF $\alpha$  bei Patienten mit Herzkatheter ohne Koronarintervention (prozentuale Veränderung)

#### 4. 7. Subgruppenanalysen in der Kinetik des S100 A8/A9 Proteins

##### Vorbehandlung mit Statinen

In der Patientengruppe mit Koronarintervention wurde die Kinetik von S100A8/A9 auch in Abhängigkeit von der Vorbehandlung mit Statinen untersucht.

In beiden Populationen (mit/ohne Statin) kam es zu einem signifikanten Anstieg von S100A8/A9 (mit Statin  $p=0,032$ ; ohne Statin  $p=0,026$ ). Der Maximalwert lag in der Gruppe ohne Statinbehandlung bei  $23,00 \pm 8,12 \mu\text{g/ml}$ , in der Gruppe mit Statintherapie bei  $20,03 \pm 3,44 \mu\text{g/ml}$ .

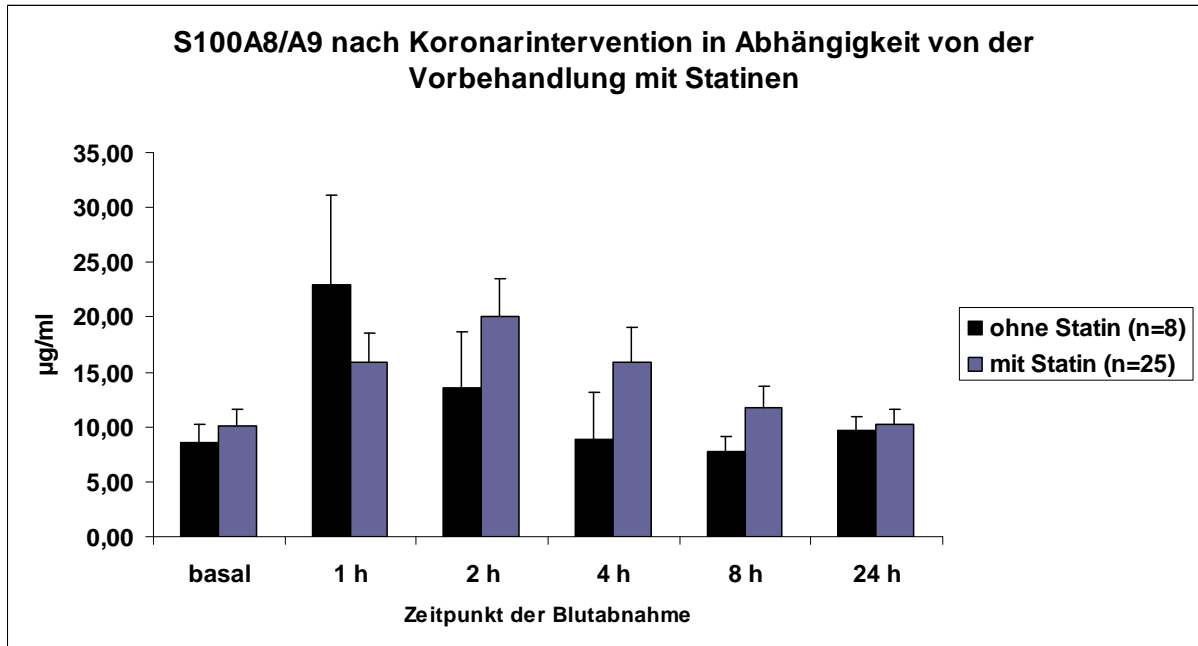
**Tab. 21** Kinetik von S100A8/A9 in Abhängigkeit von der Vorbehandlung mit Statinen

Patientengruppe / Zeitpunkt	vor Intervention	Nach Intervention				
		1 h	2 h	4 h	8 h	24 h
<b>Ohne Statin (n=8)</b>						
Sin 1	6,24	3,18	2,47	2,47	5,54	8,47
Sin 2	14,45	13,44	9,65	3,82	6,24	13,65
Sin 5	6,22	7,54	7,89	1,62	6,65	*
Per 1	1,89	1,98	2,30	2,46	4,16	5,02

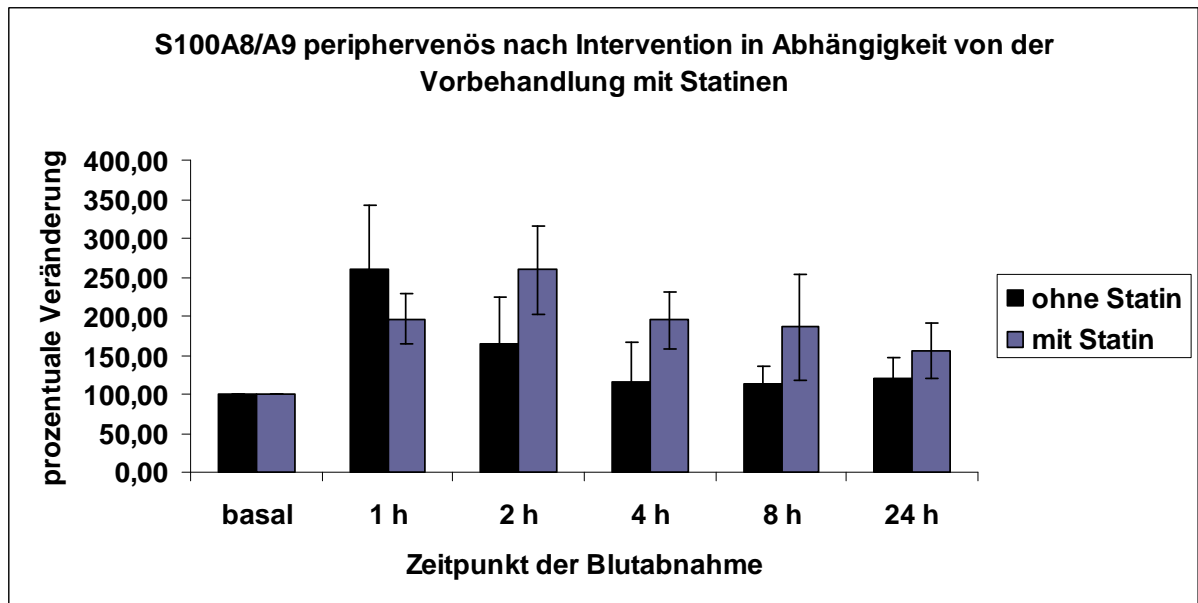
<b>Per 2</b>	10,88	54,8	17,83	7,39	6,54	13,60
<b>Per 9</b>	7,74	60	46,60	37,69	17,46	12,2
<b>Per 14</b>	15,60	30	16,82	11,75	9,32	7,07
<b>Per 22</b>	5,57	13,02	4,76	3,86	5,64	7,55
<b>MW ohne Stat</b>	<b>8,58</b>	<b>23,00</b>	<b>13,54</b>	<b>8,88</b>	<b>7,70</b>	<b>9,65</b>
<b>STABW</b>	<b>4,70</b>	<b>22,97</b>	<b>14,61</b>	<b>12,11</b>	<b>4,21</b>	<b>3,47</b>
<b>SEM</b>	<b>1,66</b>	<b>8,12</b>	<b>5,17</b>	<b>4,28</b>	<b>1,49</b>	<b>1,31</b>
<b>mit Statin (n=25)</b>						
<b>Sin 3</b>	34,684	32,32	48,6	33,79	*	7,612
<b>Sin 4</b>	2,634	6,844	35,318	13,414	14,01	16,864
<b>Per 3</b>	10,364	12,24	43,566	78,688	7,969	8,744
<b>Per 4</b>	17,18	15,242	15,35	15,002	28,766	22,684
<b>Per 5</b>	9,776	10,504	60	37,868	*	14,806
<b>Per 6</b>	13,664	5,778	5,2	7,048	7,946	7,358
<b>Per 7</b>	6,572	4,858	4,386	4,306	5,576	6,116
<b>Per 8</b>	20,656	10,732	27,014	30,29	30,134	33,052
<b>Per 10</b>	8,962	60	60	9,556	5,41	11,684
<b>Per 11</b>	7,99	18,24	16,82	11,75	9,32	7,07
<b>Per 12</b>	8,99	15,76	16,81	10,72	9,82	10,87
<b>Per 13</b>	10,3	17,62	15,84	12,62	*	8,02
<b>Per 15</b>	5,26	29,043	21,455	30	18,942	
<b>Per 16</b>	4,207	13,678	15,052	13,062	8,804	12,802
<b>Per 17</b>	6,457	4,464	4,836	6,312	8,667	7,712
<b>Per 18</b>	8,705	30	15,32	12,45	9,439	10,435
<b>Per 19</b>	14,922	30	9,699	11,358	4,545	6,523
<b>Per 20</b>	30	30	30	14,437	29,62	3,13
<b>Per 21</b>	3,75	2,329	3,364	4,082	3,62	9,048
<b>Per 23</b>	1,747	2,982	1,406	1,496	30	13,091
<b>Per 24</b>	7,414	13,872	11,122	6,793	3,308	10,581
<b>Per 25</b>	3,92	5,424	17,561	8,082	5,802	3,139
<b>Per 26</b>	5,61	7,43	12,76	7,5	6,65	4,35
<b>Per 27</b>	4,566	6,348	5,645	13,208	5,79	7,199
<b>Per 28</b>	2,724	11,142	3,611	2,965	3,065	2,838
<b>MW mit Stat</b>	<b>10,04</b>	<b>15,87</b>	<b>20,03</b>	<b>15,87</b>	<b>11,69</b>	<b>10,24</b>
<b>STABW</b>	<b>8,18</b>	<b>13,16</b>	<b>17,20</b>	<b>16,25</b>	<b>9,36</b>	<b>6,69</b>
<b>SEM</b>	<b>1,64</b>	<b>2,63</b>	<b>3,44</b>	<b>3,25</b>	<b>1,99</b>	<b>1,36</b>

MW (Mittelwert), SD (Standardabweichung), SEM (Standardabweichung des Mittelwerts).

\* Fehlende Werte



**Abb. 21** Kinetik von S100A8/A9 peripherenös nach Intervention in Abhängigkeit von der Vorbehandlung mit Statinen (MW+SEM)



**Abb. 22** Kinetik von S100A8/A9 nach Intervention in Abhängigkeit von der Vorbehandlung mit Statinen (prozentuale Änderung)

### **Einfluss von Diabetes mellitus auf die Kinetik von S100 A8/A9**

Diabetes mellitus bewirkt strukturelle und funktionale Veränderungen von Proteinen durch Glykosilierungsendprodukte (AGE), die infolge der Alterungsprozesse und der Langzeithyperglykämie gebildet werden.<sup>[81]</sup> In atherosklerotischen Plaques von Diabetikern

wurden vermehrt RAGE (Receptor for advanced glycation end products)-exprimierende Makrophagen und glatte Gefäßmuskelzellen gefunden, als möglicher Hinweis für eine stärkere inflammatorische Aktivität.<sup>[55]</sup>

In der Patientengruppe mit Koronarintervention waren 11 Patienten (33,3%) Diabetiker.

In dieser Gruppe zeigte sich ein deutlicher Anstieg von S100A8/A9 nach 1 h (von  $7,98 \pm 1,27$  auf  $18,57 \pm 5,06 \mu\text{g/ml}$ ;  $p=0,047$ ). In der Gruppe der Nicht-Diabetiker ( $n=22$ ) zeigte sich erst nach 2 Stunden ein statistisch signifikanter Anstieg ( $21,36 \pm 4,23$  vs  $10,59 \pm 1,92 \mu\text{g/ml}$ ;  $p=0,025$ ). Zwischen den Maximalwerten zeigte sich kein signifikanter Unterschied ( $p=0,69$ ).

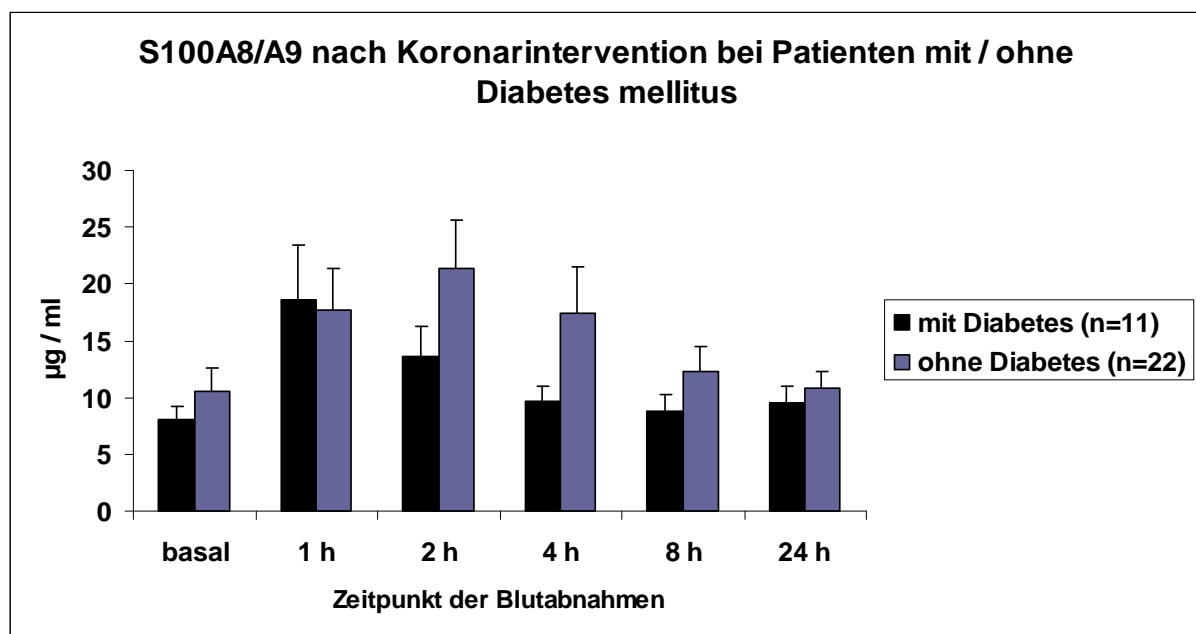
**Tab. 22 Kinetik von S100A8/A9 in Abhängigkeit von Diabetes mellitus**

Patientengruppe/ Zeitpunkt	vor Intervention	Nach Intervention				
		1 h	2 h	4 h	8 h	24 h
<b>mit Diabetes (n=11)</b>						
Sin 4	2,634	6,844	35,318	13,414	14,01	16,864
Sin 5	5,642	*	13,728	16,748	19,372	18,6
Per 1	1,895	1,981	2,308	2,465	4,161	5,023
Per 2	10,888	54,8	17,83	7,391	6,543	13,602
Per 6	13,664	5,778	5,2	7,048	7,946	7,358
Per 11	7,99	18,24	16,82	11,75	9,32	7,07
Per 13	10,3	17,62	15,84	12,62	*	8,02
Per 18	8,705	30	15,32	12,45	9,439	10,435
Per 19	14,922	30	9,699	11,358	4,545	6,523
Per 22	5,57	13,022	4,762	3,86	5,644	7,55
Per 26	5,61	7,43	12,76	7,5	6,65	4,35
MW	<b>7,98</b>	<b>18,57</b>	<b>13,60</b>	<b>9,69</b>	<b>8,76</b>	<b>9,58</b>
STABW	<b>4,21</b>	<b>16,01</b>	<b>8,94</b>	<b>4,36</b>	<b>4,71</b>	<b>4,76</b>
SEM	<b>1,27</b>	<b>5,06</b>	<b>2,70</b>	<b>1,31</b>	<b>1,49</b>	<b>1,44</b>
<b>Ohne Diabetes (n=22)</b>						
Sin 1	6,241	3,184	2,474	2,471	5,543	8,471
Sin 2	14,459	13,445	9,658	3,823	6,243	13,657
Sin 3	34,684	32,32	48,6	33,79	*	7,612
Per 3	10,364	12,24	43,566	78,688	7,969	8,744
Per 4	17,18	15,242	15,35	15,002	28,766	22,684
Per 5	9,776	10,504	60	37,868	*	14,806
Per 7	6,572	4,858	4,386	4,306	5,576	6,116
Per 8	20,656	10,732	27,014	30,29	30,134	33,052

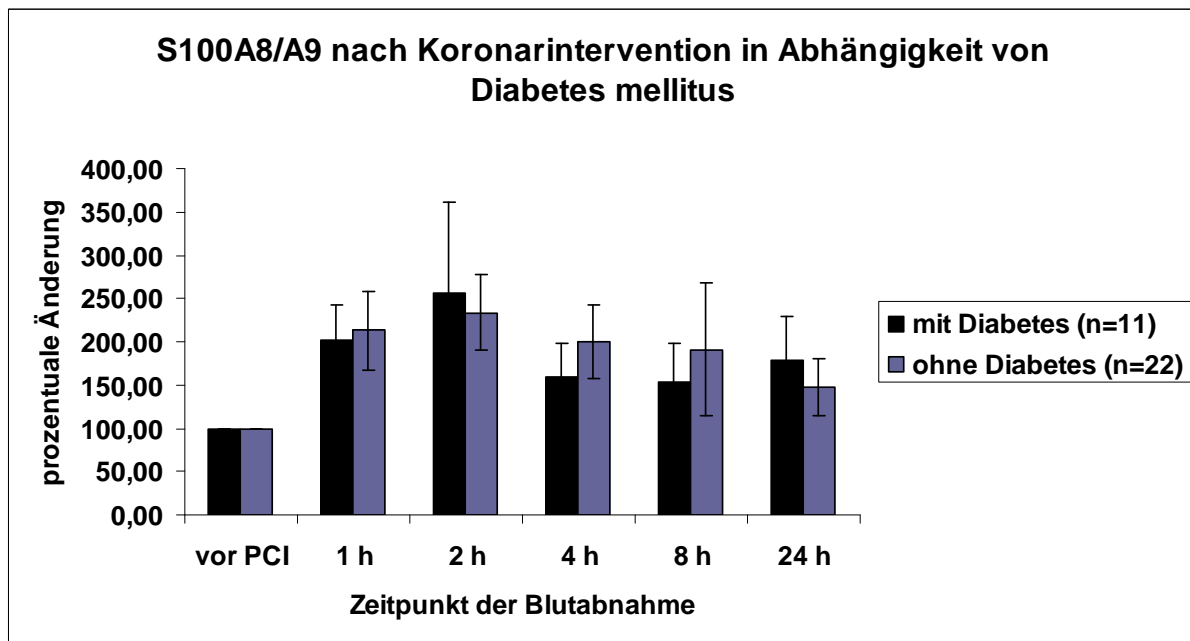
<b>Per 9</b>	7,74	60	46,602	37,694	17,468	12,2
<b>Per 10</b>	8,962	60	60	9,556	5,41	11,684
<b>Per 14</b>	15,609	30	16,82	11,75	9,32	7,07
<b>Per 15</b>	5,26	29,043	21,455	30	18,942	*
<b>Per 16</b>	4,207	13,678	15,052	13,062	8,804	12,802
<b>Per 17</b>	6,457	4,464	4,836	6,312	8,667	7,712
<b>Per 20</b>	30	30	30	14,437	29,62	3,13
<b>Per 21</b>	3,75	2,329	3,364	4,082	3,62	9,048
<b>Per 23</b>	1,747	2,982	1,406	1,496	30	13,091
<b>Per 24</b>	7,414	13,872	11,122	6,793	3,308	10,581
<b>Per 25</b>	3,92	5,424	17,561	8,082	5,802	3,139
<b>Per 27</b>	4,566	6,348	5,645	13,208	5,79	7,199
<b>Per 28</b>	2,724	11,142	3,611	2,965	3,065	2,838
<b>MW</b>	<b>10,59</b>	<b>17,71</b>	<b>21,36</b>	<b>17,41</b>	<b>12,32</b>	<b>10,78</b>
<b>STABW</b>	<b>8,81</b>	<b>16,93</b>	<b>19,39</b>	<b>18,53</b>	<b>10,08</b>	<b>7,01</b>
<b>SEM</b>	<b>1,92</b>	<b>3,70</b>	<b>4,23</b>	<b>4,04</b>	<b>2,31</b>	<b>1,57</b>

MW (Mittelwert), SD (Standardabweichung), SEM (Standardabweichung des Mittelwerts).

\* Fehlende Werte



**Abb. 23** Kinetik von S100 A8/A9 nach Koronarintervention in Abhängigkeit von Diabetes mellitus (MW+SEM)



**Abb. 24** Periphervenöse Kinetik von S100 A8/A9 nach Koronarintervention in Abhängigkeit von Diabetes mellitus (prozentuale Änderung)

#### Kinetik von S100A8/A9 nach Intervention in Abhängigkeit von den implantierten Stents

Drug-eluting Stents (DES) sind mit einem Polymer beschichtet, in dem ein antiproliferatives Medikament (z. B. Sirolimus) eingebettet ist. Dessen lokale Wirkung besteht in der Minderung der Zellproliferation (glatte Gefäßmuskelzellen) im Bereich des implantierten Stents und somit in einer Reduktion der Restenoserate.

Von den Patienten mit Koronarintervention erhielten 15 Patienten (45,45%) bare-metal Stents, 11 (33,33%) erhielten DES.

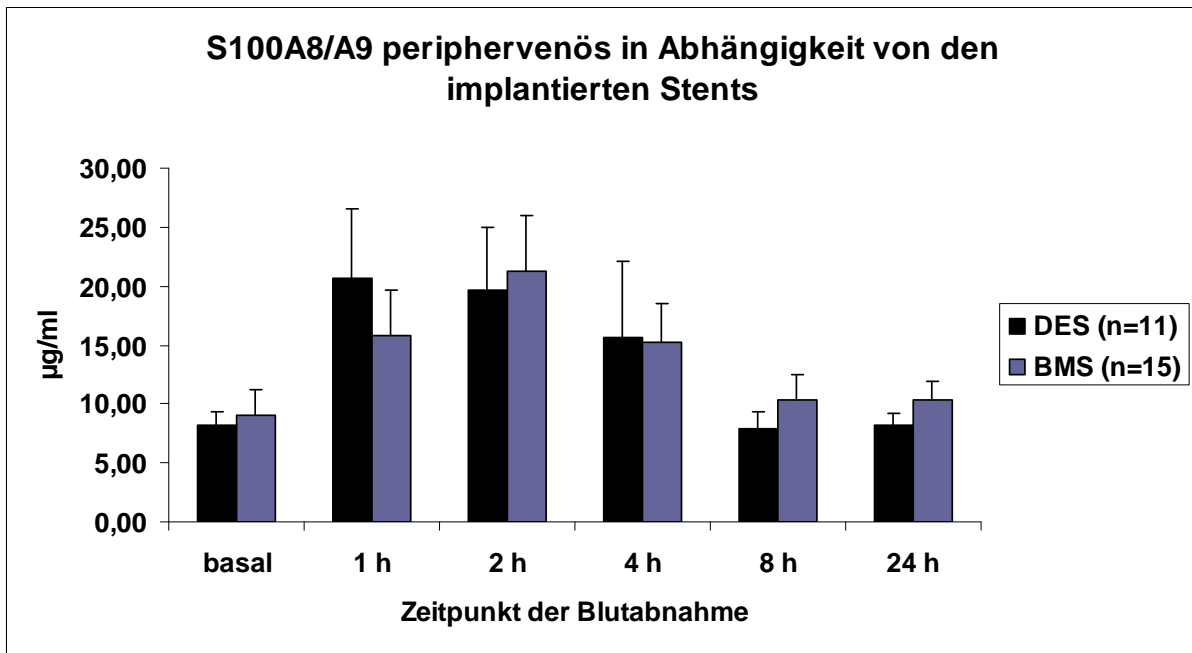
**Tab. 23** Kinetik von S100A8/A9 ( $\mu\text{g/ml}$ ) in Abhängigkeit von den implantierten Stents

Patientencode/ Zeitpunkt	basal	Nach Intervention				
		1 h	2 h	4 h	8 h	24 h
<b>DES (n=11)</b>						
Sin 5	5,64	13,72	16,74	19,37	18,60	7,22
Per 2	12,92	54,80	17,83	7,39	6,54	13,60
Per 3	10,36	12,24	43,57	78,69	7,97	8,74
Per 10	8,96	60,00	60,00	9,56	5,41	11,68
Per 12	8,99	15,76	16,81	10,72	9,82	10,87
Per 13	10,30	17,62	15,84	12,62		8,02
Per 14	15,61	30,00	16,82	11,75	9,32	7,07

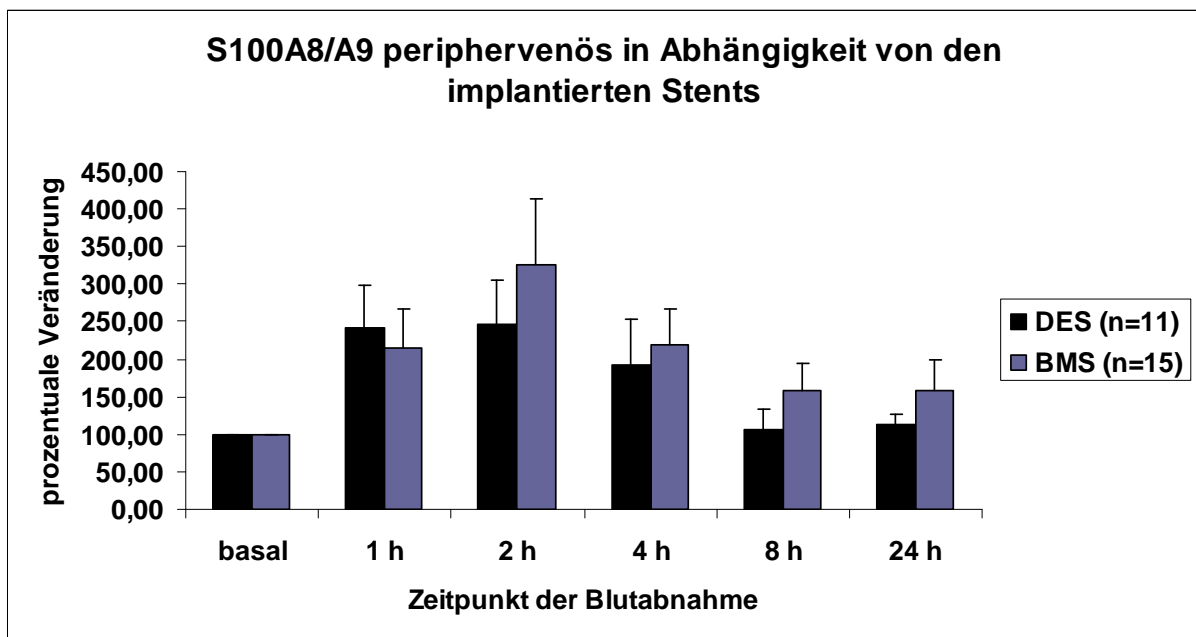
<b>Per 17</b>	6,46	4,46	4,84	6,31	8,67	7,71
<b>Per 21</b>	3,75	2,33	3,36	4,08	3,62	9,05
<b>Per 25</b>	3,92	5,42	17,56	8,08	5,80	3,14
<b>Per 28</b>	2,72	11,14	3,61	2,97	3,07	2,84
<b>DES MW</b>	<b>8,15</b>	<b>20,68</b>	<b>19,73</b>	<b>15,59</b>	<b>7,88</b>	<b>8,18</b>
<b>STABW</b>	<b>4,06</b>	<b>19,68</b>	<b>17,29</b>	<b>21,40</b>	<b>4,41</b>	<b>3,26</b>
<b>SEM</b>	<b>1,23</b>	<b>5,93</b>	<b>5,21</b>	<b>6,45</b>	<b>1,39</b>	<b>0,98</b>
<b>BMS (n=15)</b>						
<b>Sin 1</b>	6,24	3,18	2,47	2,47	5,54	8,47
<b>Sin 2</b>	14,46	13,45	9,66	3,82	6,24	13,66
<b>Sin 3</b>	34,68	32,32	48,60	33,79		7,61
<b>Sin 4</b>	2,63	6,84	35,32	13,41	14,01	16,86
<b>Per 1</b>	1,90	1,98	2,31	2,47	4,16	5,02
<b>Per 4</b>	17,18	15,24	15,35	15,00	28,77	22,68
<b>Per 5</b>	9,78	10,50	60,00	37,87		14,81
<b>Per 7</b>	6,57	4,86	4,39	4,31	5,58	6,12
<b>Per 9</b>	7,74	60,00	46,60	37,69	17,47	12,20
<b>Per 11</b>	7,99	18,24	16,82	11,75	9,32	7,07
<b>Per 15</b>	5,26	29,04	21,46	30,00	18,94	
<b>Per 16</b>	4,21	13,68	15,05	13,06	8,80	12,80
<b>Per 24</b>	7,41	13,87	11,12	6,79	3,31	10,58
<b>Per 25</b>	3,92	5,42	17,56	8,08	5,80	3,14
<b>Per 26</b>	5,61	7,43	12,76	7,50	6,65	4,35
<b>BMS MW</b>	<b>9,04</b>	<b>15,74</b>	<b>21,30</b>	<b>15,20</b>	<b>10,35</b>	<b>10,38</b>
<b>STABW</b>	<b>8,20</b>	<b>15,07</b>	<b>17,93</b>	<b>12,98</b>	<b>7,45</b>	<b>5,48</b>
<b>SEM</b>	<b>2,12</b>	<b>3,89</b>	<b>4,63</b>	<b>3,35</b>	<b>2,07</b>	<b>1,47</b>

MW (Mittelwert), SD (Standardabweichung), SEM (Standardabweichung des Mittelwerts).  
\* Fehlende Werte

In der Patientengruppe mit DES zeigte sich ein deutlicher Anstieg von S100A8/A9 nach 1 h ( $20,68 \pm 5,93$  vs  $8,15 \pm 1,23$   $\mu\text{g/ml}$ ;  $p=0,037$ ). In der Gruppe mit BMS war der maximale Anstieg nach 2 h statistisch signifikant ( $21,30 \pm 4,63$  vs  $9,04 \pm 2,12$ ;  $p=0,052$ ). Zwischen den beiden Gruppen gab es keine signifikanten Unterschiede bezüglich den erreichten Maximalwerten ( $p=0,368$ ).



**Abb. 25** Kinetik von S100A8/A9 im periphervenösen Blut nach Intervention in Abhängigkeit von den implantierten Stents (MW+SEM)



**Abb. 26** Kinetik von S100A8/A9 im periphervenösen Blut nach Intervention in Abhängigkeit von den implantierten Stents (prozentuale Darstellung)



## Zusammenfassung der inflammatorischen Marker

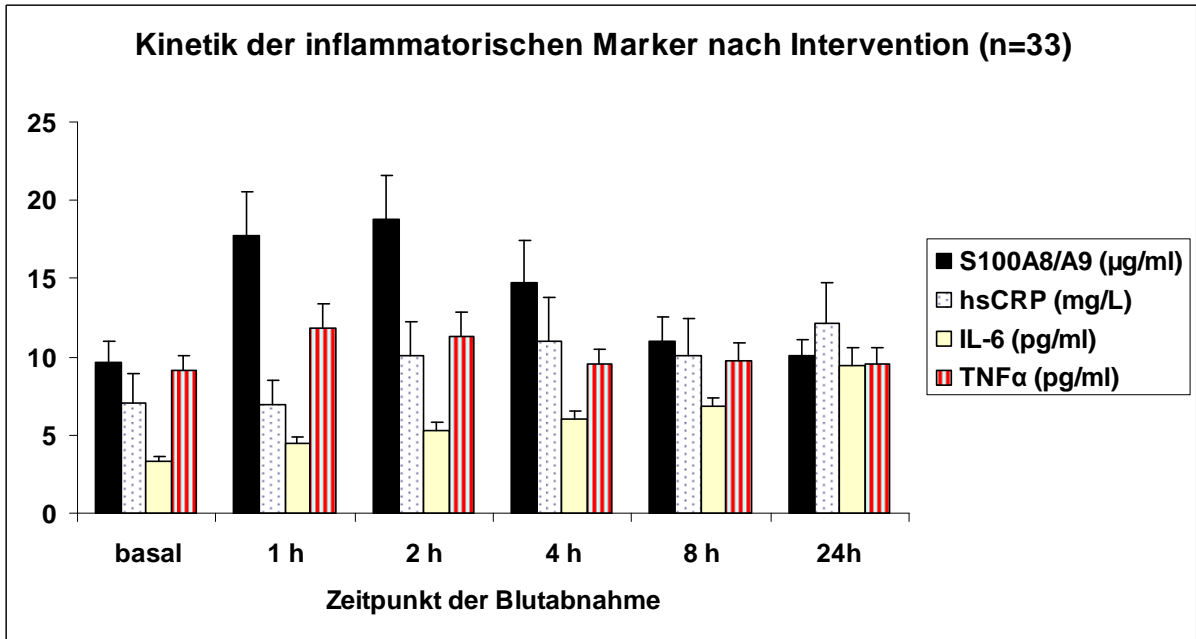
Zusammenfassend können nach der Koronarintervention ein signifikanter, frühzeitiger Anstieg von S100A8/A9 und ein signifikanter, kontinuierlicher Anstieg von IL-6 gesehen werden. TNF $\alpha$  zeigt nur einen leichten, nicht signifikanten Anstieg nach 2 h. hsCRP steigt vermutlich weiter an, hat nach 24 h noch keine Signifikanz erreicht.

**Tab. 24 Periphervenöse Kinetik aller inflammatorischer Marker nach Koronarintervention**

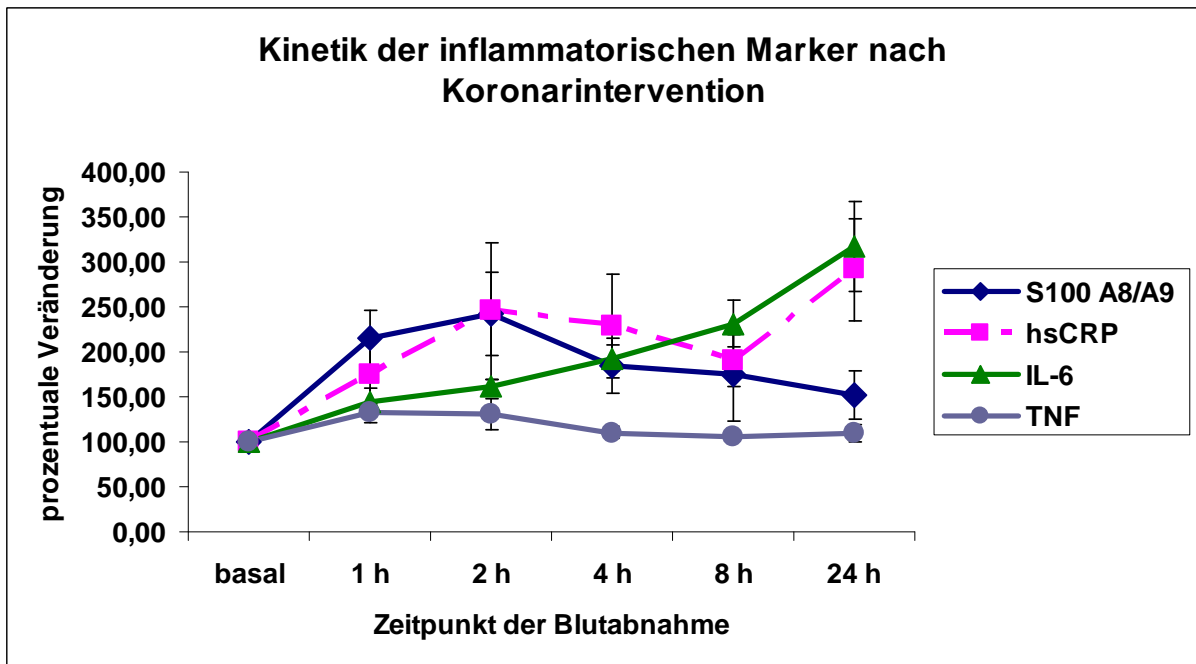
Parameter / Zeitpunkt	basal	Nach Intervention				
		1 h	2 h	4 h	8 h	24 h
<b>S100A8/A9 MW</b>	9,67	17,79	18,73	14,72	11,02	10,02
<b>S100A8/A9 STABW</b>	7,46	15,88	16,52	15,33	8,51	5,98
<b>S100A8/A9 SEM</b>	1,30	2,76	2,88	2,67	1,55	1,06
<b>hsCRP MW</b>	7,09	6,91	10,07	11,03	10,05	12,09
<b>hsCRP STABW</b>	10,60	8,89	12,56	15,67	13,58	15,29
<b>hsCRP SEM</b>	1,84	1,55	2,19	2,73	2,36	2,66
<b>IL-6 MW</b>	3,35	4,5	5,31	6,05	6,85	9,49
<b>IL-6 STABW</b>	1,47	2,28	2,91	2,78	2,94	6,05
<b>IL-6 SEM</b>	0,26	0,40	0,51	0,48	0,51	1,07
<b>TNF<math>\alpha</math> MW</b>	9,08	11,87	11,31	9,57	9,80	9,51
<b>TNF<math>\alpha</math> STABW</b>	5,65	8,86	8,76	5,45	6,19	5,91
<b>TNF<math>\alpha</math> SEM</b>	0,98	1,54	1,53	0,95	1,09	1,03

MW (Mittelwert), SD (Standardabweichung), SEM (Standardabweichung des Mittelwerts).

\* Fehlende Werte



**Abb. 27** Kinetik der inflammatorischen Marker nach Koronarintervention (Absolutwerte, MW +SEM)



**Abb. 28** Kinetik der inflammatorischen Marker nach Koronarintervention (prozentuale Veränderung)

## 5. Diskussion

In der vorliegenden Arbeit konnte erstmals gezeigt werden, dass es bei Patienten mit koronarer Herzerkrankung innerhalb der ersten 24 Stunden nach einer Koronarintervention zu einem deutlichen Anstieg von S100A8/A9 im peripheren Blut kommt. Dieser war maximal nach 2 Stunden, im weiteren Beobachtungsverlauf von 24 Stunden fielen die Werte dann wieder kontinuierlich ab. In der Kontrollgruppe fand sich im Zeitverlauf nach diagnostischem Herzkatheter (ohne PCI) kein signifikanter Anstieg von S100A8/A9. Andere inflammatorische Marker wie CRP und IL-6 zeigen ebenfalls einen – allerdings verzögerten – Anstieg nach koronarer Intervention. Die Werte von TNF-alpha veränderten sich hingegen nicht signifikant.

### 5. 1. Basalwerte inflammatorischer Marker im peripheren Blut

Korrelierend mit Daten von Altwegg und Maier<sup>[66]</sup> lagen in unserer Studie die Basalwerte von S100A8/A9 bei Koronargesunden aber auch bei Patienten mit stabiler KHK im Normbereich. Healy et al. haben in einer Kontrollgruppe (255 Patienten) bestehend aus Gesunden und KHK-Patienten ebenfalls normale S100A8/A9 und CRP-Werte ermittelt.<sup>[55]</sup> Somit scheinen S100A8/A9 Proteine keine Marker der stabilen Atherosklerose zu sein.

Allerdings gibt es Hinweise darauf, dass diese kalzium-bindenden Proteine bei akuten koronaren Syndromen im Serum erhöht messbar sind.<sup>[55][65][67]</sup> Miyamoto et al fanden bei Patienten mit instabiler Angina Pectoris zum Zeitpunkt der Aufnahme im Krankenhaus 4-fach höhere S100A8/A9 Werte im Vergleich zu stabilen KHK-Patienten.<sup>[65]</sup> Altwegg et al. zeigten in einer aufwendigen Studie beim akutem Myokardinfarkt, dass die S100A8/A9 Spiegel im Infarktgefäß höher waren als die aortalen Werte.<sup>[66]</sup> Eine interessante Frage ist daher, welchen Ursprung die bei akuten koronaren Syndromen im Serum erhöht gemessenen S100 Proteine haben. Einerseits zeigten histologische Untersuchungen in einem Kollektiv von 230 Patienten mit Carotisstenosen, die mit Endarterektomie behandelt wurden, eine Akkumulation von S100A8/A9 in rupturgefährdeten Plaques als Zeichen einer verstärkten lokalen inflammatorischen Aktivität.<sup>[57]</sup> In einer Arbeit von Miyamoto wurden in Atherektomiepräparaten von Patienten mit instabiler Angina ebenfalls eine erhöhte lokale S100A8/A9 Expression bestimmt.<sup>[65]</sup> Interessanterweise fanden Katashima et al. bei Infarktpatienten sowohl erhöhte Serumwerte als auch eine Akkumulation von S100A8/A9 im infarzierten Myokard, was wiederum für eine Beteiligung von S100 Proteinen am akuten

inflammatorischen Prozess spricht.<sup>[67]</sup> In einer kürzlich publizierten Arbeit von Du et al. wird letztendlich eine allgemeine, akute Leukozytenaktivierung als wichtigste Quelle des Anstiegs der S100A8/A9 Werte beim Myokardinfarkt genannt.<sup>[68]</sup> Erkenntnisse aus diesen klinischen Daten und den experimentellen Untersuchungen legen den Schluss nahe, dass der Anstieg von S100A8/A9 im Serum Ausdruck einer akuten inflammatorischen Reaktion im Rahmen des Myokardinfarkts ist.

In Analogie dazu zeigen auch Daten bei nichtkardialen entzündlichen Erkrankungen, dass S100A8/9 Proteine bei akuter inflammatorischer Exazerbation ansteigen. So berichten Soyfoo et al., dass S100A8/A9 ein Marker der akuten Entzündungsreaktion und Krankheitsaktivität beim Lupus erythematodes ist. Als Quellen der verstärkten S100A8/A9 Freisetzung identifizierten die Autoren zirkulierende Neutrophile und Monozyten in Frühstadien der Maturation.<sup>[69]</sup> Auch bei chronisch inflammatorischen Darmerkrankungen werden verschiedene S100 Proteine (S100A8, S100A9, S100A12) als Marker der akuten Entzündung und Krankheitsaktivität diskutiert.<sup>[70][71]</sup>

Parallel zur Untersuchung von S100A8/A9 Proteinen bestimmten wir in unserem Patientenkollektiv etablierte proinflammatorische Mediatoren wie CRP, IL-6 und TNF  $\alpha$ . Erwartungsgemäß fanden wir bei gesunden Kontrollen aber auch bei Patienten mit koronarer Herzerkrankung im Normbereich liegende hsCRP Werte, wenngleich die Patienten mit KHK im Trend höhere (hochnormale) Werte aufwiesen. Die IL-6 und TNF  $\alpha$  Basalwerte lagen in beiden Gruppen (mit/ohne KHK) im Normbereich mit ebenfalls tendenziell höheren Werten in der Gruppe mit KHK.

Unsere Daten stehen im Einklang mit Befunden von Kang et al.<sup>[72]</sup> sowie Munk et al.<sup>[28]</sup> die in vergleichbaren Patientenkollektiven (stabile KHK, Stentimplantation) Normwerte für hsCRP und IL-6 beschrieben haben. Insgesamt haben inflammatorische Marker wie hsCRP und IL-6 - wohl damit vergleichbar S100 A8/A9 - bei stabilen Stadien der Atherosklerose keine wesentliche diagnostische Relevanz, allerdings sind sie - wie große Multizenterstudien gezeigt haben - im akuten koronaren Syndrom erhöht und werden als wichtige prognostische Marker diskutiert. Randomisierte Studien wie CAPTURE,<sup>[16]</sup> MIRACL,<sup>[17]</sup> PROVE IT-TIMI 22<sup>[18]</sup> haben eine deutliche Assoziation zwischen erhöhten CRP- und IL-6 Werten beim akuten Myokardinfarkt und der kardiovaskulären Mortalität gezeigt.

Nishida et al. geben IL-6 sogar einen höheren prädiktiven Wert in Hinblick auf zukünftige kardiovaskuläre Ereignisse als hsCRP.<sup>[73]</sup> In einer Metaanalyse der „Emerging Risk Factors Collaboration“ aus dem Jahr 2010 (116 prospektive Studien, 1,2 Millionen Patienten) wurde in

der Prädiktion einer Gefäßerkrankung eine lineare Korrelation zwischen CRP und klassischen kardiovaskulären Risikofaktoren wie LDL-Cholesterin, arteriellem Hypertonus oder Body-mass Index aber auch IL-6 und Fibrinogen als Ausdruck der Inflammation errechnet. Ebenso wurde eine starke Assoziation zwischen CRP und der kardiovaskulärer Mortalität gesehen.<sup>[74]</sup> Im Gegensatz zur breiten Datenlage für CRP und Zytokine gibt es kaum Daten zu S100A8/A9 und kardiovaskulärem Outcome. Lediglich eine Arbeit gibt Hinweise darauf, dass höhere S100A8/A9 Serumwerte mit schlechterer Prognose nach ACS assoziiert sind. Healy et al. fanden, dass Frauen mit STEMI und erhöhten S100A8/A9 Werten ein 3,8-faches Risiko für zukünftige kardiovaskuläre Ereignisse in den folgenden 2,9 Jahren aufwiesen, unabhängig von den anderen klassischen Risikofaktoren oder CRP.<sup>[55]</sup>

## **5. 2. Zeitkinetik inflammatorischer Marker im peripheren Blut nach Koronarintervention**

Durch engmaschiges Monitoring konnten wir erstmals zeigen, dass es bereits innerhalb von einer Stunde nach Koronarintervention (Plaqueruptur) zu einem signifikanten Anstieg um das Zweifache des Basalwertes von S100A8/A9 im peripheren Blut kommt. Dieser Anstieg ist kurz andauernd und erreicht nach 2 Stunden sein Maximum. Parallel dazu sahen wir einen postinterventionellen Anstieg von hsCRP und IL-6. In unserer Studie betrug der hsCRP Anstieg etwa 300 % des Ausgangswertes und erreichte sein Maximum nach 24 Stunden. Die Größenordnung dieses hsCRP Anstiegs ist im Einklang mit der Literatur: so beschreiben mehrere Studien nach 24 Stunden um den Faktor 3 bis 5 höhere hsCRP Werte nach Katheterintervention bei Patienten mit stabiler KHK.<sup>[75][76]</sup> Analog zu hsCRP stieg IL-6 kontinuierlich an und erreichte ebenfalls nach 24 Stunden das Dreifache des Ausgangswertes. Dieser Anstieg ist ebenfalls konkordant mit Ergebnissen zum postinterventionellen Verlauf von IL-6 in anderen Studien, die über Zunahmen zwischen dem 1,5- und 4-fachen der Basalwerte berichten.<sup>[72][76][77][78]</sup> Während die von uns bestimmten Marker der frühen Inflammation, S100A8/A9, hsCRP und IL-6 einen in der Höhe vergleichbaren Anstieg im postinterventionellen Verlauf haben, so zeigt jedoch S100A8/A9 mit dem sehr frühen Anstieg innerhalb einer Stunde und dem Maximum nach bereits 2 Stunden eine völlig andere Kinetik im Vergleich zu den Maxima der anderen Marker.

Wie kommt es nun zu dem postinterventionellen Anstieg inflammatorischer Marker? Prinzipiell sind drei Mechanismen denkbar:

1. Direkte Freisetzung aus dem Plaque

Das katheterinterventionell bedingte Barotrauma der koronaren Gefäßwand hat mit der spontanen Plaqueruptur im akuten koronaren Syndrom gemeinsam, dass die Plaque aufbricht. Im Fall der Katheterintervention geschieht dies „gewaltsam“ durch die Balloninsufflation, im akuten koronaren Syndrom spontan durch Plaqueruptur. In beiden Fällen könnten im Plaque akkumulierte proinflammatorische Mediatoren vom Blutstrom ausgespült werden und der spill over in der systemischen Zirkulation als Anstieg gemessen werden. Dieser Mechanismus greift dann, wenn die diskutierten Mediatoren überhaupt im Plaque vorkommen. Für S100A8/A9 trifft diese Bedingung zu: immunhistologische Befunde von Miyamoto an humanen Atherektomiepräparaten zeigen, dass S100A8/A9 in Plaques bei stabiler KHK nachweisbar ist und die Menge im instabilen Plaque offensichtlich zunimmt: so war S100A8/A9 in der „culprit lesion“ bei Patienten mit instabiler Angina erhöht im Vergleich zu Patienten mit stabiler KHK.<sup>[65]</sup> Ob die Menge von freigesetzten S100A8/A9 jedoch ausreicht, in der systemischen Zirkulation einen messbaren Anstieg zu induzieren, ist fraglich (siehe Diskussion unten). McCormick et al. fanden S100A8/A9 im Atherosklerosemodell der ApoE -/- Maus in Makrophagen, in Schaumzellen und in den neovaskulären Plaquestrukturen.<sup>[79]</sup> Eine neue Arbeit von Averill et al. weist im Atherosklerosemodell von LDLR-/- Mäusen S100A8/A9 in Neutrophilen, Makrophagen und dendritischen Zellen nach. Über den bloßen Nachweis von S100A8/A9 in der atherosklerotischen Läsion hinaus konnten die Autoren in aufwendigen Transplantationsversuchen mit S100A9 defizienten Chimeren die Wirkung von S100A8/A9 auf die verschiedenen Zelltypen genauer charakterisieren und zeigen, dass S100A8/A9 in den verschiedenen Zelltypen keine uniforme proinflammatorische Aktivierung induziert: S100A8/A9 wirkte in Neutrophilen proinflammatorisch, in Makrophagen neutral, in dendritischen Zellen sogar antiinflammatorisch.<sup>[80]</sup>

Ein weiterer Hinweis auf direkte Freisetzung aus dem rupturiertem Plaque wäre der sofortige oder wenigstens sehr frühe postinterventionelle Anstieg des Mediators in der systemischen Zirkulation. Dieses Kriterium trifft auf den Zeitverlauf von S100A8/A9 zu, aber wohl nicht auf die Kinetik von hsCRP und IL-6.

## 2. Systemische inflammatorische Reaktion

Bei dem langsamen, kontinuierlichen Anstieg der beiden Mediatoren ist vielmehr die Induktion einer systemischen inflammatorischen Reaktion auf die Endothelverletzung im Rahmen der Koronarintervention (Ballondilatation, Stenting) als weitere Möglichkeit des postinterventionellen Anstiegs zu diskutieren. Es konnte gezeigt werden, dass es im Rahmen von Katheterinterventionen zu Leukozytenaktivierung und Sekretion von Zytokinen kommt.<sup>[54]</sup> Dabei scheinen Faktoren wie das Ausmaß des Gefäßwandtraumas und der Stenttyp eine Rolle in der Höhe der inflammatorischen Antwort zu spielen. So fanden Kralisz et al. bei Katheterinterventionen an mehr als einem Koronargefäß in einer Sitzung um 51% höhere hsCRP Werte nach 24 Stunden im Vergleich zu Patienten mit Eingefäßintervention.<sup>[75]</sup> Die Komplexität der Stenosemorphologie spielte dabei keine signifikante Rolle. Im Kontext der Gefäßverletzung beleuchtet eine interessante Arbeit von Li et al. eine mögliche Bedeutung der routinemäßigen Vordilatation vor Stentimplantation (complementary stenting, CS) auf die systemische Inflammation: Die Autoren verglichen bei 39 Patienten die Prozeduren CS mit direkter Stentimplantation (DS) und fanden, dass nach 24 Stunden bei Patienten mit CS die Werte für hsCRP um 34%, die für IL-6 um 72% im Vergleich zu DS erhöht waren.<sup>[78]</sup>

Auch unterschiedliche konstruktive Eigenschaften von Stents scheinen in die inflammatorische Antwort einzugehen. Unter der Vorstellung, dass drug eluting Stents (DES) durch ihre antiinflammatorisch wirksamen Beschichtungen die systemisch inflammatorische Antwort im Vergleich zu bare metal Stents (BMS) am Ort des Traumas möglicherweise attenuieren, verglichen etliche Studien beide Stenttypen hinsichtlich der systemischen Entzündungsreaktion. In einer kleinen Studie mit 16 Patienten fanden Kefer et al. bei BMS tendenziell höhere CRP Werte im Vergleich zu Sirolimus eluting Stents (SES), im Koronarsinus war die Konzentration von v. Willebrand Faktor nach 2 Stunden und in der systemischen Zirkulation nach 24 Stunden in der SES Gruppe signifikant niedriger.<sup>[77]</sup> In einer Studie von Ozer et al mit 90 Patienten waren die hsCRP Werte in der BMS Gruppe nach 48 Stunden periphervenös 1,8 fach höher.<sup>[81]</sup> Signifikant niedrigere hsCRP Werte nach 24 Stunden unter DES berichteten auch Li et al.<sup>[82]</sup>

Hinsichtlich S100A8/A9 liegen zu dieser Fragestellung in der Literatur keine Daten vor. In unserer Studie fand sich nach Stratifizierung der Patienten ein nicht signifikanter Trend zu höheren S100A8/A9 Werten in der BMS Gruppe im Vergleich zu DES Patienten. Weitere Subgruppenanalysen in unserer Studie stratifiziert nach Vorliegen von Diabetes mellitus oder Einnahme von Statinen erbrachte keine signifikanten Unterschiede.

Insgesamt ist die Datenlage zum Vergleich von DES zu BMS bezüglich des Ausmaßes der inflammatorischen Antwort nicht uniform. So fanden sich in den Studien von Gogo et al,<sup>[83]</sup> Rebeiz et al,<sup>[84]</sup> und Sardella et al<sup>[85]</sup> im Gegensatz zu den aufgezeigten positiven Studien mit geringerer Entzündungsreaktion bei DES kein signifikanter Unterschied zwischen DES und BMS hinsichtlich der systemischen Inflammation.

Interessanterweise scheint auch die verwendete antiproliferative Substanz in DES in das Ausmaß der inflammatorischen Reaktion einzugehen: In einer Studie mit 50 Patienten waren hsCRP und IL-6 Werte bei Patienten mit Paclitaxel beschichteten Stents (PES) im Vergleich zu Sirolimus beschichteten Stents (SES) im Trend höher.<sup>[72]</sup> Li et al beschrieben bei 32 Patienten im Vergleich von PES zu SES nach 24 Stunden tendenziell höhere hsCRP Werte und um den Faktor 1,6 signifikant höhere IL-6 Werte bei Patienten mit PES.<sup>[82]</sup>

Insgesamt ist als Limitation der aufgeführten Studien - inklusive unserer - anzumerken, dass sie ausnahmslos nur kleine Fallzahlen aufweisen und ihre Aussagen nur mit entsprechender Einschränkung zu machen sind.

### 3. Fremdmaterial-induzierte systemische inflammatorische Reaktion

Neben den oben diskutierten Möglichkeiten des systemischen Anstiegs von Entzündungsmarkern nach Koronarintervention muss auch die Möglichkeit diskutiert werden, dass das bloße Einbringen und Verweilen von Katheter(fremd)material im Körper, das Gefäßtrauma an der Punktionsstelle, die Applikation von Kontrastmittel etc. zu einer messbaren Entzündungsreaktion führen. Dass diese unspezifische Reaktion nicht von der Hand zu weisen ist, zeigt eine kleine Studie von Goldberg et al, in der allein die diagnostische Koronarangiographie zu einem signifikanten Anstieg von hsCRP sowie IL-6 um den Faktor 2 führte.<sup>[76]</sup>

In unserer Studie führte die alleinige Koronardiagnostik zu keinem signifikanten Anstieg von hsCRP jedoch zu einer 2 fachen Erhöhung von IL-6. S100A8/A9 zeigte keine signifikante Änderung, sodass der unspezifische Mechanismus der bloßen Katheteruntersuchung kaum einen Effekt auf den postinterventionellen Anstieg von S100A8/A9 gehabt haben dürfte.

Welche der aufgezeigten Mechanismen sind nun für den frühen S100A8/A9 Anstieg verantwortlich?



### 5. 3. Kinetik von S100A8/A9 im Koronarvenensinus

Zur weiteren Klärung dieser Frage wurde bei - wegen der zusätzlichen Invasivität der Maßnahme – kleiner Anzahl von Patienten (n=5) ein Katheter im Koronarsinus platziert und 4 Stunden postinterventionell für Blutabnahmen belassen.

Zur definitiven Bestimmung, ob die Koronarien oder das Myokard einen bestimmten Stoff aus der Zirkulation extrahieren oder in die Zirkulation abgeben, ist die gleichzeitige aortale Blutabnahme in Höhe des Koronarabganges notwendig. Findet sich im Koronarsinus eine niedrigere Konzentration des Stoffes als in der Aorta, besteht eine kardiale Extraktion des Stoffes, findet sich eine höhere Konzentration, gibt das Koronarsystem und/oder das Myokard diesen Stoff in die systemische Zirkulation ab.

Auf unsere Fragestellung übertragen, müssten die Messwerte aus dem Koronarsinus mit aortalen Werten verglichen werden, um S100 A8/A9 Proteine in Etagen vor- und nachgeschaltet zur Plaqueruptur zu bestimmen.

Exakt diese Anordnung wurde in einer Studie von Altwegg et al. bei Infarktpatienten durchgeführt. Im Rahmen der Intervention wurde der distale Koronarabfluss durch Ballonokklusion verhindert und durch die PTCA freigesetztes Material mittels eines Thrombusaspirationssystems geborgen. Die Messungen erbrachten erhöhte S100A8/A9 Werte im Bereich distal vom rupturierten Plaque im Vergleich zur Aorta. Die Autoren konnten weiter zeigen, dass die S100A8/A9 Konzentration im Bereich um das rupturierte Plaque deutlich erhöht ist. Aus der Untersuchung ging nicht hervor, ob das S100A8/A9 Protein aus dem Plaque ausgewaschen wurde oder durch die bereits initiierte inflammatorische Kaskade am rupturierten Plaque aus zirkulierenden Leukozyten vermehrt freigesetzt wurde. In einer neueren Arbeit konnte die gleiche Gruppe als Quelle dieser S100A8/A9 Freisetzung Monozyten und Granulozyten identifizieren.<sup>[66]</sup>

Obwohl diese invasiven Arbeiten methodisch einwandfrei und technisch aufwendig durchgeführt wurden, haben sie das immanente Problem, dass die Ergebnisse durch die Einmalmessung während der Intervention lediglich Momentaufnahmen in Verlauf des akuten koronaren Syndroms darstellen. Limitierend dabei ist, dass die Zeitdauer nach Plaqueruptur und konsekutiver Mediatorfreisetzung naturgemäß immer unterschiedlich ist und somit eine exakte Kinetik von S100A8/A9 nicht bestimmt werden kann.

Im Vergleich dazu liegt der große Vorteil unserer Versuchsanordnung darin, dass in der elektiven Interventionssituation bei stabiler KHK der Zeitpunkt der Plaqueruptur durch die Katheterintervention zeitgenau bestimmt werden kann und aus dem Konzentrationsverlauf in

Koronarsinus und der Peripherie Rückschlüsse über eine mögliche koronare Sekretion getroffen werden können. Methodenkritisch muss angemerkt werden, dass wir keine aortalen Werte erfassten, weil uns das Belassen eines Abnahmekatheters in der Aorta ascendens über mehrere Stunden als zu risikobehaftet erschien. Stellvertretend bestimmten wir die periphervenösen Werte, ein Kompromiss, der sicherlich eine Einschränkung der Aussagekraft der Ergebnisse bedeutet.

Diese methodische Limitation berücksichtigt, fanden wir im Verhältnis der Basalwerte von Koronarsinus und Peripherie ein uneinheitliches Bild: bei drei Patienten waren S100A8/A9 Werte in Koronarsinus höher, bei einem gleich, bei einem niedriger. Über die nächsten 4 Stunden fand sich weder eine Gerichtetheit der S100A8/A9 Kinetik im Koronarsinus, noch lagen die Koronarsinus Werte einheitlich über oder unter denen der Peripherie.

Zusammengefasst schließen diese Ergebnisse eine gewisse koronare Freispülung oder aktive Freisetzung von S100A8/A9 als Quelle des peripheren Anstiegs nicht aus, machen diese als Hauptmechanismus jedoch unwahrscheinlich.

Da die Katheteruntersuchung per se keinen Effekt auf die S100A8/A9 Werte hatte, erscheint es am wahrscheinlichsten, dass die Endothelverletzung eine systemische inflammatorische Reaktion induziert, in deren Rahmen immunkompetente Zellen am Ort der Verletzung rekrutiert werden und sehr schnell S100A8/A9 synthetisieren und gegebenenfalls freisetzen. Wie oben beschrieben, wurden Monozyten und Granulozyten sowie dendritische Zellen als Quellen von S100A8/A9 identifiziert.<sup>[66][80]</sup>

Zusammenfassend lassen sich S100A9 und sein Bindungspartner S100A8 in der atherosklerotischen Läsion in verschiedenen Tiermodellen der Atherosklerose sowie im menschlichen atherosklerotischen Plaque bei stabiler koronarer Herzerkrankung sowie verstärkt im akuten koronarem Syndrom nachweisen, Quellen sind immunkompetente Zellen wie Monozyten und Granulozyten sowie dendritische Zellen.

Wir konnten in dieser Studie zeigen, dass nach Katheterintervention mit konsekutiver Plaqueruptur S100A8/A9 sehr viel früher als hsCRP und IL-6 - etablierte Marker der frühen Inflammationsreaktion - im peripheren Blut ansteigt. Neben einer gewissen direkten Freispülung aus der Plaqueregion erscheint die durch Endothelverletzung induzierte systemische inflammatorische Reaktion der Hauptmechanismus dieses S100A8/A9 Anstiegs im peripheren Blut. Aufgrund der schnellen Kinetik mit Erreichen des Maximum bereits nach 2 Stunden erscheint S100A8/A9 als früher Marker eines vaskulären Schadens besonders geeignet.

## 6. Zusammenfassung

S100 Proteine sind kalzium-bindende Proteine der EF-Hand Familie. Sie bestehen aus zwei  $\alpha$ -Helices (E- und F-Helix), die durch eine kalziumbindende Schleife miteinander verbunden sind. Derzeit sind etwa 20 verschiedene S100 Proteine, die in vielen physiologischen Prozessen wie Zelldifferenzierung, Zellzyklusregulation und Signaltransduktion beteiligt sind, bekannt. Zu den S100 Proteinen zählen S100A9 und sein Bindungspartner S100A8, denen eine proinflammatorische Wirkung bei entzündlichen Erkrankungen wie rheumatoider Arthritis, chronisch entzündlichen Darmerkrankungen sowie der Transplantatrejektion zugeschrieben werden. S100A8/A9 scheinen auch im Prozess der Atherogenese eine Rolle zu spielen, so sind S100A8/A9 im Tiermodell in immunkompetenten Zellen der atherosklerotischen Läsion nachweisbar. Ferner finden sich S100A8/A9 auch in menschlichen atherosklerotischen Plaques.

Ziel der vorliegenden Arbeit war es zu untersuchen, ob S100A8/A9 Proteine in der stabilen koronaren Herzerkrankung eine Rolle spielen und ob sie nach einer Koronarintervention (PCI) freigesetzt werden und anschließend im zirkulierenden Blut nachweisbar sind. Die durch die Koronarintervention induzierte „Plaqueruptur“ dient dabei als Modellsystem, um unter zeitlich genau kontrollierbaren Bedingungen die Freisetzungskinetik von S100A8/A9 Proteinen zu bestimmen.

In die Studie wurden insgesamt 64 Patienten (81% Männer, 19 % Frauen, mittleres Alter: 63 Jahre) eingeschlossen. Bei 33 Patienten erfolgte eine PCI, 31 Patienten unterzogen sich einer diagnostischen Katheterisierung ohne PCI und dienten als Kontrollgruppe. Vor der Untersuchung sowie nach 1, 2, 4, 8 und 24 Stunden nach Katheterisierung mit und ohne PCI erfolgte die Bestimmung der S100A8/A9 Proteine im periphervenösen Blut. Parallel zu S100A8/A9 wurden zusätzlich proinflammatorische Marker wie IL-6, TNF $\alpha$  und hsCRP gemessen. Zur Abschätzung einer möglichen Freisetzung von S100A8/A9 aus dem Koronarendothel/Läsion wurde bei einer Subgruppe von 5 Patienten zusätzlich S100A8/A9 in Koronarsinusblut im Zeitverlauf über 4 Stunden bestimmt.

Wir konnten in dieser Studie erstmals zeigen, dass es nach PCI mit mechanisch bedingter „Plaqueruptur“ im periphervenösen Blut zu einem raschen, signifikanten Anstieg von S100A8/A9 nach bereits einer Stunde kommt. Dieser Anstieg erreicht mit einer Zunahme um den Faktor 1,9 gegenüber dem Ausgangswert sein Maximum bereits nach 2 Stunden. Im Vergleich dazu kommt es erst nach 24 Stunden zu einem signifikanten Anstieg von hsCRP und IL-6, etablierten Markern der frühen Inflammationsreaktion. Der Vergleich der

S100A8/A9 Konzentrationen im koronarvenösen und peripheren venösen Blut ließ keine eindeutige Schlussfolgerung zu, ob es zu einer Freisetzung von S100A8/A9 aus der koronaren Läsion kommt. Somit scheint die durch Endothelverletzung induzierte systemische inflammatorische Reaktion der Hauptmechanismus dieses S100A8/A9 Anstiegs im peripheren Blut zu sein.

Aufgrund der schnellen Kinetik mit Erreichen des Maximums bereits nach 2 Stunden erscheint S100A8/A9 als früher Marker eines vaskulären Schadens besonders geeignet zu sein und könnte in Zukunft eine diagnostische Wertigkeit beim akuten koronaren Syndrom erlangen.

## 7. Abkürzungen

ACS	Akutes Koronarsyndrom
BMS	Bare metal Stent
CK	Creatinfosfokinase
CK-MB	Creatinfosfokinase, kardiale Isoform MB
CRP	C reaktives Protein
hs CRP	Hochsensitives Protein C
DES	Drug eluting Stent
ELISA	Enzyme linked Immunosorbent Assay
IL-1	Interleukin 1
IL-6	Interleukin 6
IVUS	Intravascular Ultrasound
KHK	Koronare Herzerkrankung
MCP	Macrophage chemotactic protein
MMP	Matrixmetalloproteinase
MPO	Myeloperoxidase
MRP 8/14	Myeloid Related Protein Komplex 8/14
Pat.	Patient
PTCA	Perkutane transluminale Koronarangioplastie
PCI	Perkutane Koronarintervention
PBS	Phosphat gepufferte Salzlösung
RAGE	Receptor for advanced glycation end products
S100 A8	S100 Protein A8, Calgranulin A
S100 A9	S100 Protein A9, Calgranulin B
S100 A8/A9	Calprotectin
sCD40 L	Soluble CD40 Ligand
TLR-4	Toll-like Receptor 4
cTnT	Kardiales Troponin T
cTn I	Kardiales Troponin I
TNF $\alpha$	Tumor Necrosis Factor alpha

## Geräte und Materialien

ELISA Reader antho hat III, Anthos Labtec

Eppendorf coll centrifuge 5417R

Kreisschüttler MTS 2/4 digital IKA, Roth Laborbedarf

Nunc Immuno Wash 12 Waschbank, Nunc Brand Products

Tiefkühltruhe -80°C MDF -593, Sanyo

Tischzentrifuge mini Spin, Eppendorf AG

Vortex MS1 Minishaker IKA, Roth Laborbedarf

Wasserbad 37°C, GFL

Zentrifuge Megafuge1.0R, Heraeus Sepatech

10 ml Einwegspritze mit Luer-Lock Ansatz, Braun

Combitips plus 5 ml, Eppendorf AG

Eppendorf research Pipetten 0,5-10 µl, Eppendorf AG

Eppendorf research Pipetten 2 - 20 µl, Eppendorf AG

Eppendorf research Pipetten 20 -200 µl, Eppendorf AG

Eppendorf research Pipetten 100-1000 µl, Eppendorf AG

Eppendorf research Pipetten 500-5000 µl, Eppendorf AG

Eppendorf Tubes Sure Lock 1500 µl, 2000 µl

Multipipette Eppendorf research pro 5-100 µl

Pipettenspitzen Eppendorf 0,5-20 µl, 10-200 µl, 100-1000 µl, Eppendorf AG

Pipettenspitzen Eppendorf 100-1000 µl, Sarstedt AG 70.762

S100A8/A9 Elisa Kit, Firma Bühlmann

hsCRP Elisa Kit, Firma Calbiotech

IL-6, TNFα Chemilumineszenz Immunometrie Immulite – Siemens Medical Solutions

## 8. Literaturverzeichnis

1. Libby, P. Inflammation in atherosclerosis. Editorial. *Nature* 2002;420:868-74.
2. Ross, R. Atherosclerosis-An inflammatory disease. *N Engl J Med* 1999;340:115-26.
3. Lewandowski, EC. Update on cardiac biomarkers. *Lab Med* 2006;37(10):598-605.
4. Jonasson L, Holm J, Hansson GK et al. Regional accumulations of T cells, macrophages and smooth muscle cells in the human atherosclerotic plaque. *Arteriosclerosis* 1986;6:131-38.
5. Amento EP, Ehsani N, Libby P et al. Cytokines and growth factor factors positively and negatively regulate interstitial collagen gene expression in human vascular smooth muscle cells. *Arterioscler Thromb* 1991;11(5):1223-30.
6. Lutgens E, Gijbels M, Smook M et al. Transforming growth factor-beta mediates balance between inflammation and fibrosis during plaque progression. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2002;22:975-82.
7. Griending KK, Alexander RW et al. Oxidative Stress and cardiovascular disease. *Circulation* 1997;96(10):3264-5.
8. Hansson GK, Libby P. The immune response in atherosclerosis: a double-edged sword. Review. *Nature* 2006;6:508-19.
9. Dollery C, Libby P. Atherosclerosis and proteinase activation. *Cardiovasc Res* 2006;69(3):625-35.
10. Libby P, Aikawa M. Stabilisation of atherosclerotic plaques: new mechanisms and clinical targets. *Nat Med* 2002;8(11):1257-62.
11. Mach F, Schoenbeck U, Libby P et al. Activation of monocyte/macrophage functions related to acute atheroma complication by ligation of CD40. Induction of collagenase, stromelysin and tissue factor. *Circulation* 1997;96:396-9.
12. Buchner K et al. CD40 ligand is selectively expressed on CD4+ T cells and platelets: implications for CD40-CD40L signaling in atherosclerosis. *J Pathol* 2003; 201:288-95.
13. Libby P, Ridker PM. Inflammation and Atherothrombosis. Review. *JACC* 2006; 48(9):33-46.
14. Bonz AW, Lengenfelder B, Jacobs M et al. Cytokine response after percutaneous coronary intervention in stable angina. *Am Heart J* 2003;145:693-9.
15. Almagor M, Keren A, Babai S et al. Increased c-reactive protein level after coronary stent implantation in patients with stable coronary artery disease. *Am Heart J* 2003;145:248-53.
16. Heeschen C, Hamm CW, Bruemmer J, et al. The chimeric c7E3 antiplatelet therapy

- in unstable angina refractory to standard treatment (CAPTURE) investigators. Predictive value of C-reactive protein and troponin T in patients with unstable angina: a comparative analysis. *J Am Coll Cardiol* 2000;35:1535-42.
17. Tsimikas S, Witztum J, Miller E et al. For the Myocardial Ischemia Reduction with Aggressive Cholesterol Lowering (MIRACL) Study Investigators. *Circulation* 2004;110:1406-12.
  18. Ridker P, Cannon C, Braunwald E. Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy-Thrombolysis in Myocardial Infarction 22 (PROVE IT-TIMI 22) Investigators. C-reactive protein levels and outcomes after statin therapy. *N Engl J Med* 2005;352:20-28.
  19. Vasan R. Biomarkers of Cardiovascular Disease: Molecular basis and practical considerations. *Circulation* 2006;113:2335-62.
  20. Naghavi M, Libby P, Falk E et al. From vulnerable plaque to vulnerable patient: a call for new definitions and risk assessment strategies. Part. I and II. *Circulation* 2003;108:1664-72,1772-8.
  21. Armstrong EJ, Morrow DA, Sabatine MS. Inflammatory biomarkers in acute coronary syndrome. Parts I, II, III, IV. *Circulation* 2006;113:72-75,152-55,289-92, 382-85.
  22. Casas JP, Shah T, Hingorani AD et al. C-reactive protein and coronary heart disease: a critical review. *J Intern Med* 2008;264:295-314.
  23. Verma S, Yeh ET et al. C-reactive protein and atherothrombosis – beyond a biomarker: an actual partaker of lesion formation. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2003; 285(5):R1253-6, discussion R1257–8.
  24. Lagrand W, Niessen H, Wolbink G, et al. C-reactive protein colocalizes with complement in human hearts during acute myocardial infarction. *Circulation* 1997; 95:97-103.
  25. Ridker PM: Inflammation, Infection and Cardiovascular Disease. How good is the clinical evidence? *Circulation* 1998;97:1671-4.
  26. Ridker PM: Clinical application of C-reactive protein for cardiovascular disease detection and prevention. *Circulation* 2003;107:363-9.
  27. Maier W, Altwegg L, Corti R, et al. Inflammatory markers at the site of ruptured plaque in acute myocardial infarction. Locally increased IL-6 and SAA but decreased CRP. *Circulation* 2005;111:1355-61.
  28. Munk PS, Breland UM, Aukrust P et al. Inflammatory response to percutaneous coronary intervention in stable coronary disease. *J Thromb Thrombolysis* 2011;31:92-8.
  29. Khreiss T, Jozef L, Potempa LA, et al. Conformational rearrangement in C-reactive protein is required for proinflammatory actions on human endothelial cells.



Circulation 2004;109:2016-22.

30. Biasucci L, Vitelli A, Liuzzo G et al. Elevated levels of interleukin-6 in unstable angina. *Circulation* 1996;94:874-7.
31. Lindmark E, Diderholm E, Wallentin L et al. Relationship between interleukin-6 and mortality in patients with unstable coronary artery disease. *JAMA* 2001;286:2107-13.
32. Jovinge S et al. Evidence for a role of tumor necrosis factor  $\alpha$  in disturbances of triglyceride and glucose metabolism predisposing to coronary heart disease. *Metabolism* 1998;47:113-18.
33. Nian M, Lee P, Khaper N et al. Inflammatory cytokines and postmyocardial remodeling. *Circ Res* 2004;94:1543-53.
34. Ridker P, Rifai N, Braunwald E et al. Elevation of tumor necrosis factor- $\alpha$  and increased events after myocardial infarction. *Circulation* 2000;101:2149-53.
35. Baldus S, Heeschen C, Meinertz T, et al. Myeloperoxidase serum levels predict risk in patients with acute coronary syndromes. *Circulation* 2003;108:1440-5.
36. Brennan M, Penn M, van Lente F, et al. Prognostic value of myeloperoxidase in patients with chest pain. *N Engl J Med* 2003;349:1595-1604.
37. Eckart R, Uyehara C, Shry E. Matrix metalloproteinases in patients with myocardial infarction and percutaneous revascularisation. *J Interv Cardiol* 2004;17:27-31.
38. Soejima H, Ogawa H, Sakamoto T et al. Increased serum matrix metalloproteinase-1 concentration predicts advanced left ventricular remodeling in patients with acute myocardial infarction. *Circ J* 2003;67(4):301-4.
39. Freedman J, Loscalzo J. Platelet-monocytes aggregates: bridging thrombosis and inflammation. *Circulation* 2002;105:2130-2.
40. Andre P, Prasad K, Denis C, et al. CD40L stabilizes arterial thrombi by a beta3 integrin-dependent mechanism. *Nat Med* 2002;8:247-52.
41. Henn V, Steinbach S, Buchner K, et al. The inflammatory action of CD40 ligand (CD154) expressed on activated human platelets. *Blood* 2001;98:1047-54.
42. Varo N, de Lemos J, Libby P. Soluble CD40L: risk prediction after acute coronary syndromes. *Circulation* 2003;108:1049-52.
43. Heeschen C, Dimmeler S, Hamm C et al. Soluble CD40L in acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2003;348:1104-11.
44. Schafer BW, Heizmann CW. The S100 family of EF-hand calcium-binding proteins: function and pathology. *Trends Biochem Sci* 1996;4:134-40.

45. Hoffmann MA, Drury S, Fu C et al. RAGE mediates a novel proinflammatory axis: a central cell surface receptor for S100/calgranulin polypeptides. *Cell* 1997;7:889-901.
46. Barger SW, Wolchok SR, Van Eldik LJ. Disulfide-linked S100 beta dimers and signal transduction. *Biochim Biophys Acta* 1992;1:105-12.
47. Croce K, Gao H, Wang Y, et al. Myeloid related protein 8/14 is critical for the biological response to vascular injury. *Circulation* 2009;120:427-36.
48. Dorin JR, Novak M, Hill RE et al. A clue to the basic defect in cystic fibrosis from cloning the CF antigen gene. *Nature* 1987;326:614-17.
49. Frosch M, Strey A, Vogl T et al. Myeloid-related proteins 8 and 14 are specifically secreted during interaction of phagocytes and endothelium and are useful markers for monitoring disease activity in pauciarticular-onset juvenile rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2000;43:628-37.
50. Ichikawa M, Williams R, Vogl T et al. S100A8/A9 activate key genes and pathways in colon tumor progression. *Mol Cancer Res* 2011;9:133-48.
51. Muller F, Froland SS, Aukrust P et al. Elevated serum calprotectin levels in HIV-infected patients: the calprotectin response during ZDV treatment is associated with clinical events. *J AIDS* 1994;7:931-9.
52. Eue I, Pietz B, Storck J et al. Transendothelial migration of 27E10 human monocytes. *Internat Immunol* 2000;12:1593-1604.
53. Hermani A, De Servi B, Tessier P et al. S100A8 and S100A9 activate MAP kinase and NF- $\kappa$ B signaling pathways and trigger translocation of RAGE in human prostate cancer cells. *Exp Cell Res* 2006;312:184-197.
54. Lagasse E, Clerc RG. Cloning and expression of two human genes encoding calcium-binding proteins that are regulated during myeloid differentiation. *Mol Cell Biol* 1988;6:2402-10.
55. Healy AM, Pickard MD, Pradhan AD, et al. Platelet expression profiling and clinical validation of myeloid-related Protein 14 as a novel determinant of cardiovascular events. *Circulation* 2006;113:2278-84.
56. Stroncek DF, Shankar RA, Skubitz KM. The subcellular distribution of MRP-8 and MRP-9 in human neutrophils. *Journal of Translational Medicine* 2005;3:36-45.
57. Hogg N, Allen C, Adgeworth J. Monoclonal antibody 5.5 reacts with MRP-8/14, a myeloid molecule associated with vascular endothelium. *Eur J Immunol* 1989;19:1053-61.
58. Rammes A, Roth J, Klempt M. MRP-8 and MRP-9, calcium binding proteins of the S100 family, are secreted by activated monocytes via a novel, tubulin dependent pathway. *J Biol Chem* 1997;272:9496-502.

59. Robinson MJ, Tessier P, Poulsom R. The S100 family heterodimer, MRP-8/14, binds with high affinity to heparin and heparan sulfate glycosaminoglycans on endothelial cells. *J Biol Chem* 2002;277:3658-65.
60. Viemann D, Strey A, Janning A et al. MRP-8 and 14 induce a specific inflammatory response in human microvascular endothelial cells. *Blood* 2005;105:2955-62.
61. Kerkhoff C, Klempt M, Kaever V et al. The two calcium binding proteins, S100A8 and S100A9, are involved in the metabolism of arachidonic acid in human neutrophils. *J Biol Chem* 1999; 274:32672-9.
62. Siegenthaler G, Roulin K, Chatellard D et al. A heterocomplex formed by calcium-binding proteins S100A8 and S100A9 binds unsaturated fatty acids with high affinity. *J Biol Chem* 1997;272:9371-7.
63. Burke A, Kolodgie F, Zieske A, et al. Morphologic findings of coronary atherosclerotic plaques in diabetics. A postmortem study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2004;24:1266-71.
64. Ionita MG, Vink A, Dijke E, et al. High levels of myeloid-related protein 14 in human atherosclerotic plaque correlate with the characteristics of rupture prone lesions. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2009;29:1220-7
65. Miyamoto S, Fueda M, Ikemoto M, et al. Increased serum levels and expression of S100 A8/A9 complex in infiltrated neutrophils in atherosclerotic plaque of unstable angina. *Heart* 2008;94:1002-7
66. Altwegg LA, Neidhart M, Maier W et al. Myeloid-related protein 8/14 complex is released by monocytes and granulocytes at the site of coronary occlusion: a novel, early, and sensitive marker of acute coronary syndromes. *EJH* 2007;28:941-8.
67. Katashima T, Naruko T, Terasaki F et al. Enhanced expression of the S100A8/A9 complex in acute myocardial infarction patients. *Circ J* 2010;74:741-8.
68. Du C, Yang L, Han J et al. The elevated serum S100A8/A9 during acute myocardial infarction is not of cardiac myocyte origin. *Inflammation* 2011, e-published before print.
69. Soyfoo MS, Roth J, Vogl T et al. Phagocyte-specific S100A8/A9 protein levels during disease exacerbations and infections in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatology* 2009;36:2190-4.
70. Sipponen T, Karkkainen P, Kohlo KL et al. Crohn's disease activity assessed by faecal calprotectin and lactoferrin: correlation with Crohn's disease activity index and histological findings. *Inflamm Bowel Dis* 2008;14:40-6.
71. Manolakis AC, Kapsoritakis AN, Tiaka EK et al. Calprotectin, calgranulin C and other members of the S100 protein family in the inflammatory bowel disease. *Dig Dis Sci* 2011;56:1601-11.
72. Kang WC, Ahn TH, Moon CI et al. Comparison of inflammatory markers and

- angiographic outcomes after implantation of sirolimus and paclitaxel-eluting stents. *Heart* 2009;95:970-5.
73. Nishida H, Horio T, Suzuki Y et al. Interleukin-6 as an independent predictor of future cardiovascular events in high-risk Japanese patients: Comparison with C-reactive protein. *Cytokine* 2011;53:342-6.
  74. The Emerging Risk Factors Collaboration. C-reactive protein concentration and risk of coronary heart disease, stroke and mortality: an individual participant meta-analysis. *Lancet* 2010;375:132-40.
  75. Kralisz P, Kemoni H, Dobrzycki S et al. Changes in C-reactive protein levels following coronary stent implantation depend on the extent of periprocedural arterial injury. *Kardiol Pol* 2006;64:364-71.
  76. Goldberg A, Zinder O, Zdrovnyak A et al. Diagnostic coronary angiography induces a systemic inflammatory response in patients with stable angina. *Am Heart J* 2003;146:819-23.
  77. Kefer JM, Galanti LM, Desmet S et al. Time course of release of inflammatory markers after coronary stenting: comparison between bare metal and sirolimus-eluting stent. *Coron Artery Dis* 2005;16:505-9.
  78. Li JJ, Zhang JP, Wang C et al. Impact of direct sirolimus-eluting stent implantation on the early systemic inflammatory response compared with complementary stent implantation. *Coron Artery Dis* 2009;20:65-70.
  79. McCormick MM, Rahimi F, Bobryshev YV et al. S100A8 and S100A9 in human arterial wall. Implications for atherogenesis. *J Biol Chem* 2005;280(50):41521-9.
  80. Averill MM, Barnhart S, Becker L. S100A9 differentially modifies phenotypic states of neutrophils, macrophages and dendritic cells: implications for atherosclerosis and adipose tissue inflammation. *Circulation* 2011;123:1216-26.
  81. Ozer N, Tangurek B, Firat F et al. Effects of drug-eluting stents on systemic inflammatory response in patients with unstable angina pectoris undergoing percutaneous coronary intervention. *Heart Vessels* 2008;23:75-82.
  82. Li JJ, Yan HB, Xiang XP et al. Comparison of changes in early inflammatory markers between Sirolimus- and Paclitaxel-eluting stent implantation. *Cardiovasc Drug Ther* 2009;23:137-143.
  83. Gogo PB Jr, Schneider DJ, Watkins MW et al. Systemic inflammation after drug eluting stent placement. *J Thromb Thrombolysis* 2005;19:87-92.
  84. Rebeiz AZ, Zoghbi E, Harb R et al. Comparison of the systemic levels of inflammatory markers after percutaneous coronary intervention with bare-metal versus sirolimus-eluting stents. *J Interv Cardiology* 2009;22:169-74.
  85. Sardella G, de Luca L, Di Roma A et al. Comparison between sirolimus- and paclitaxel eluting stent in T-cell distribution. *Am J Cardiology* 2006;97:494-8.

## **Danksagung**

Meinem Chefarzt, Herrn Prof. Dr. G. Baumann, vielen Dank für das entgegengebrachte Vertrauen, für die Motivation über die Zeit und die Unterstützung in den entscheidenden Momenten.

Für die Leitung meiner Doktorarbeit, ihrer fachlichen Begleitung und der stets freundlichen Motivation auch in schweren Zeiten ein ganz besonderer Dank meinen Mentoren, Frau und Herr Prof. Dr. Stangl.

Herrn Prof. Dr. K. Stangl, Leiter des Herzkatheterlabors und Herrn PD Dr. M. Laule, herzlichen Dank für die Gewinnung der Proben aus dem Koronarvenensinus und für die Einweisung im ersten Kontakt mit dem Herzkatheterlabor.

Meinem Betreuer und langjährigen Kollegen, Dr. Kai Eggers, vielen Dank für die Unterstützung und die praktischen Hinweise in den Anfängen der Laborarbeit.

Ohne die Unterstützung unserer Labortechniker wäre eine Forschungsarbeit wie die vorliegende nicht möglich. Ich bedanke mich aus ganzem Herzen bei Fr. Angelika Westphal, MTA des kardiologischen Forschungslabors, die mir für die gesamte Dauer in der Ausfertigung meiner Doktorarbeit mit freundlichen Worten, praktischen Tipps und viel Geduld zur Seite gestanden hat.

Für die Unterstützung der Messungen im Immunologischen Labor der Charite möchte ich Fr. Christa Liebenthal ganz besonders danken.

Meinem Ehemann, Dr. Richard Dieter Taubert, aus ganzem Herzen vielen Dank für die Geduld, den lieben Humor und für die moralische Unterstützung während der Ausfertigung der Doktorarbeit.

## **LEBENS LAUF**

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

## Erklärung

„Ich, Teodora Taubert, erkläre, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: [S100A8/A9 - Charakterisierung eines neuen inflammatorischen Markers in der koronaren Herzerkrankung] 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

14.09.2011