

UNIVERSITÄTSKLINIKUM HAMBURG-EPPENDORF

Aus der Klinik
für Allgemeine und Interventionelle Kardiologie
des Universitären Herzzentrums Hamburg

Direktor: Prof. Dr. Thomas Meinertz

Aktivierung von neutrophilen Granulozyten ist ein zeitlicher Vorläufer von myokardialen Zellschäden bei akutem Myokardinfarkt

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg

vorgelegt von:
Mathias Hillebrand
aus Hamburg

Hamburg 2010

Angenommen von der

Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg am: 19.07.2010

Veröffentlicht mit der Genehmigung der
Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg.

Prüfungsausschuss, der Vorsitzende: Prof. Dr. S. Baldus

Prüfungsausschuss, zweiter Gutachter: PD Dr. K. Sydow

Prüfungsausschuss, dritte Gutachterin: Prof. Dr. Sonja Schrepfer

Arbeitshypothese

Die koronare Herzerkrankung und insbesondere der akute Myokardinfarkt stellen weiterhin die Haupttodesursache in den Industrienationen dar. Daher ist die Akuttherapie des Myokardinfarktes mit einer möglichst schnellen Wiederherstellung der myokardialen Blutversorgung von zentraler Bedeutung für die Prognose des Patienten.

In der Diagnosestellung des akuten Myokardinfarktes werden die Elektrokardiographie und etablierte Marker wie Troponin T und Kreatinkinase benutzt. Allerdings besteht eine diagnostische Lücke, da elektrokardiographische Veränderungen in einem bedeutenden Teil der Fälle fehlen und die klassischen Marker eine Latenz von bis zu sechs Stunden aufweisen, weshalb sich die Therapie um mehrere Stunden verzögern kann. Dies hat einen bedeutenden Einfluss auf die Prognose der Patienten.

In der Pathogenese von Arteriosklerose und koronarer Herzerkrankung hat die Untersuchung von polymorphkernigen neutrophilen Granulozyten an Bedeutung gewonnen. Die Aktivierung dieser Zellen mit konsekutiver Ausschüttung von Enzymen aus den Granula konnte erstmals im Rahmen von Plaquerupturen während perkutaner Koronarinterventionen gezeigt werden, ein Mechanismus, welcher in der Folge auch bei akuten Koronarsyndromen bestätigt wurde.

Eines der ausgeschütteten Enzyme ist die Myeloperoxidase, ein Protein, welches als Marker für die Aktivierung von neutrophilen Granulozyten verwendet wird und auch erhöhte Plasmakonzentrationen während akuten Koronarsyndromen zeigt.

In mehreren retrospektiven Analysen konnte gezeigt werden, dass erhöhte Konzentrationen von MPO insbesondere in den Frühstadien eines akuten Myokardinfarktes bei negativem Troponin hilfreich für die Diagnosesicherung und Prognoseabschätzung sein können. Ein direkter Vergleich zwischen den etablierten Markern des myokardialen Zelltodes und der MPO fehlt bis zum heutigen Datum.

Das Ziel der vorliegenden Arbeit ist daher eine Analyse der Plasmakonzentration von MPO während des Akutstadiums eines Myokardinfarktes und ein Vergleich dieser Ergebnisse mit den etablierten Markern.

Inhaltsverzeichnis

1. EINLEITUNG	1
1.1 DIE KORONARE HERZERKRANKUNG	1
1.2 PATHOPHYSIOLOGIE VON ARTERIOSKLEROSE UND AKUTEM KORONARSYNDROM	2
1.3 DIAGNOSTIK DES AKUTEN KORONARSYNDROMS UND DIE BEDEUTUNG FÜR DIE WEITERE THERAPIE	3
1.4 THERAPIE DES AKUTEN KORONARSYNDROMS	4
1.5 PROBLEMATIK DER RISIKOSTRATIFIZIERUNG VON PATIENTEN MIT ACS/NSTEMI	5
1.6 INFLAMMATORISCHE PROZESSE IM RAHMEN DER KHK	5
1.7 DAS ENZYM MYELOPEROXIDASE	6
1.8 MYELOPEROXIDASE UND KORONARE HERZERKRANKUNG	7
1.8.1 LIPOPROTEINMODIFIKATION DURCH MYELOPEROXIDASE	7
1.8.2 MYELOPEROXIDASE UND NO-STOFFWECHSEL, DIE ENDOTHELIALE DYSFUNKTION	8
1.8.3 MYELOPEROXIDASE UND VULNERABLE PLAQUES	9
1.8.4 MYELOPEROXIDASE UND VENTRIKULÄRES REMODELLING	9
1.8.5 ZUSAMMENFASSUNG DER ROLLE VON MPO IN DER GENESE DER KHK	10
1.9 MYELOPEROXIDASE BEI SYSTEMISCHEN ERKRANKUNGEN	11
1.10 MYELOPEROXIDASE UND RISIKOSTRATIFIZIERUNG DER KHK	12
2. MATERIAL UND METHODEN	15
2.1 MATERIAL	15
2.1.1 DAS KOLLEKTIV	15
2.1.2 AUSSCHLUSSKRITERIEN	17
2.1.3 PROBENENTNAHME	17
2.2 METHODEN	18
2.2.1 BESCHREIBUNG DER METHODIK	18
2.2.2 PRAKTISCHES VORGEHEN	19
2.3 STATISTISCHE ANALYSEN	20
3. ERGEBNISSE	21
3.1 INITIALE MPO-PLASMAKONZENTRATIONEN BEI AKUTEM KORONARSYNDROM	21

3.2 VERGLEICH DER MPO-PLASMAKONZENTRATION MIT MARKERN DER MYOKARDIALEN ZELLNEKROSE	21
3.3 VERLAUF DER MPO-PLASMAKONZENTRATION IM VERGLEICH ZU DEN MARKERN DER ZELLNEKROSE ÜBER 24 STUNDEN	24
3.4 DER EFFEKT VON INTRAVENÖSER HEPARINGABE AUF DIE MPO-KONZENTRATION	25
3.5 LEUKOZYTENZAHLE UND VERLAUF DES MPO/LEUKOZYTEN-QUOTIENTEN	28
4. DISKUSSION	32
4.1 ROLLE DER INFLAMMATORISCHEN PROZESSE BEI DER PLAQUERUPTUR	32
4.2 BEDEUTUNG DER MPO ALS DIAGNOSTISCHE HILFE BEIM ACS	34
4.3 MPO-KONZENTRATION UND HEPARIN	36
4.4 KONZENTRATIONSVORLAUF DER MPO ÜBER 24 STUNDEN	37
4.5 KRITISCHE BETRACHTUNG DER ERGEBNISSE	37
4.6 ZUKÜNFTIGE ENTWICKLUNG UND PROBLEME IM KLINISCHEN EINSATZ	41
5. ZUSAMMENFASSUNG	43
6. ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	44
7. LITERATURVERZEICHNIS	45
8. DANKSAGUNG	53
9. LEBENSLOUF	54
10. EIDESSTATTLICHE ERKLÄRUNG	55

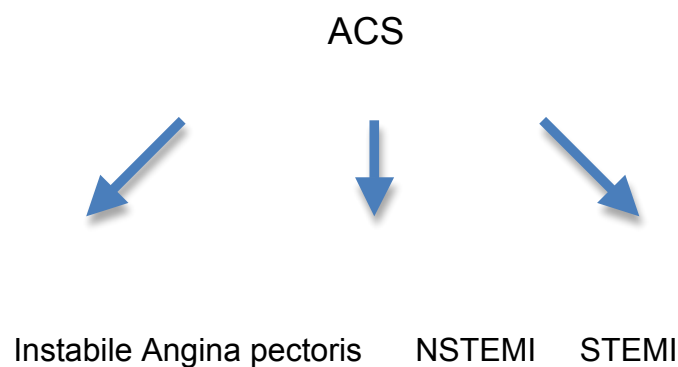
1. Einleitung

1.1 Die koronare Herzerkrankung

Die koronare Herzerkrankung ist in den Industrienationen weiterhin die häufigste Todesursache. Ursächlich sind durch Arteriosklerose verursachte Durchblutungsstörungen der kardialen Myozyten (Klebanoff 2005). Die Symptomatik ist wie der Verlauf vielfältig. Häufige Manifestationen sind die Angina pectoris und der akute Myokardinfarkt.

In den letzten Jahren ist es zu einer Neufassung der Systematik gekommen. Neben den Begriffen stabile und instabile Angina pectoris wird das akute Koronarsyndrom beschrieben:

Eine stabile Angina liegt bei reproduzierbaren Symptomen unter gleicher Belastung ohne Verschlechterung vor. Als instabile Angina wird jedes Erstauftreten und jede Verschlechterung der Symptomatik bezeichnet. Das akute Koronarsyndrom unterscheidet die instabile Angina pectoris, den nicht-transmuralem Myokardinfarkt (NSTEMI) und den transmuralen Myokardinfarkt (STEMI) (Kalra, Duggal et al. 2008) (Grafik 1). Diese Unterscheidung ist für die Therapie von entscheidender Bedeutung, da insbesondere bei einem transmuralen Myokardinfarkt eine schnelle Wiederherstellung des Blutflusses von entscheidender prognostischer Bedeutung ist.



Grafik 1: Das akute Koronarsyndrom

Zur Diagnosefindung dienen neben dem 12-Kanal-EKG Blutanalysen mit den etablierten Markern Troponin T, Kreatinkinase-MB und Myoglobin (Galvani, Ferrini et al. 2001). Auch das hochsensitive CRP wurde als Marker für eine koronare Herzerkrankung beschrieben (Toss, Lindahl et al. 1997). Ein Myokardinfarkt liegt definitionsgemäß bei einer signifikanten Erhöhung der kardialen Nekrosemarker vor (Alpert, Thygesen et al. 2008).

1.2 Pathophysiologie von Arteriosklerose und akutem Koronarsyndrom

Die Arteriosklerose erlangt als pathophysiologische Grundlage einer Reihe von Krankheitsbildern eine immer größere Bedeutung. Bis zum heutigen Zeitpunkt wurden eine Vielzahl von Risikofaktoren erkannt: die Hauptrisikofaktoren sind der arterielle Hypertonus, Diabetes mellitus, Hypercholesterinämie, familiäre Belastung und der Nikotinkonsum.

Während die Arteriosklerose noch vor wenigen Jahren als degenerative Erkrankung des fortgeschrittenen Alters mit zunehmender Verfettung und daraus resultierender Verkalkung der Gefäße gedeutet wurde, rückt eine entzündliche Komponente in der Genese immer weiter in den Mittelpunkt des Interesses. Daher wird die Arteriosklerose heutzutage als chronisch entzündliche und degenerative Erkrankung der Gefäße verstanden, deren Anfangsstadium mit der endothelialen Dysfunktion beginnt (Ross 1999).

Das weitere Fortschreiten der Erkrankung beinhaltet eine Vielzahl von beteiligten Prozessen unterschiedlichster Regulations- und Enzymsysteme. In der frühen Phase der Arteriosklerose beobachtet man das Einwandern von Makrophagen in die subendothelialen Schichten der Gefäße und eine zunehmende Akkumulation von Lipiden mit dem folgenden Wandel zu Schaumzellen. Histologisch repräsentieren sich diese als „fatty-streaks“, also streifenförmige Fetteinlagerungen in der Gefäßwand. Während die fatty-streaks als morphologisches Korrelat der frühen Arteriosklerose klinisch nicht in Erscheinung treten, wird durch Rekrutierung von Makrophagen und glatten Gefäßmuskelzellen über die Anreicherung eines Debridements aus Stoffwechselprodukten, nekrotischem Material und Verkalkungen das Bild der intraluminär wachsenden

und damit das Gefäß stenosierenden Plaques erreicht (Libby 2000).

Dies ist das chronische und stabile Bild der Erkrankung. Im weiteren Verlauf kommt es zu einer zunehmenden Instabilität der Plaques (Klein 2005). Akute Präsentationen entstehen durch die Ruptur des mit einer fibrinösen Kappe bedeckten Plaques und Freilegung von thrombogenem Material, wodurch sich die Gefäßthrombose und die nachfolgende Ischämie ergeben (Schettler and Morl 1978).

1.3 Diagnostik des akuten Koronarsyndroms und die Bedeutung für die weitere Therapie

Die gültigen Leitlinien zur Behandlung eines ST-Elevationsinfarktes sind deutlich. Weniger klar sind die Behandlungsstrategien beim NSTEMI und der instabilen Angina pectoris. Es gibt einen großen Bedarf für Marker zur Risikostratifizierung der Patienten.

Auch in der heutigen Zeit bleibt die Diagnose des akuten Koronarsyndroms und allen voran die Unterteilung in die drei Untergruppen eine große klinische Herausforderung.

In vielen Fällen bleiben auch transmurale Myokardinfarkte ohne charakteristische EKG-Veränderungen (Gottlieb, Weisfeldt et al. 1986). Eine weitere diagnostische Säule sind Marker des myokardialen Zellschadens. Hier sind insbesondere das Troponin I und T zu nennen, aber auch Kreatinkinase-MB und Myoglobin. Troponin-Konzentrationen steigen etwa drei Stunden nach einer myokardialen Ischämie an (Galvani, Ferrini et al. 2001).

Akute Koronarsyndrome ohne ST-Elevation beinhalten ein sehr unterschiedliches Kollektiv von Patienten in Bezug auf Symptomatik und Prognose. Als Mittel der Risikostratifizierung stehen klinische Evaluierung, EKG und biochemische Marker zur Verfügung. Troponin ist der etablierte Marker für die Therapieentscheidung beim ACS (Morrow 2001), einerseits zur Sicherung der Diagnose Myokardinfarkt, andererseits als Marker für Patienten, die aufgrund ihres Risikos für ein kardiales Ereignis auch bei fehlenden EKG-Veränderungen von einer frühzeitigen invasiven

Diagnostik oder ausgedehnten medikamentösen Therapie profitieren (Lenderink, Boersma et al. 2003).

1.4 Therapie des akuten Koronarsyndroms

Die Therapie des akuten Koronarsyndroms ist heutzutage in Leitlinien geregelt. Grundsätzlich wird in den Therapieempfehlungen zwischen Patienten mit STEMI und NSTEMI unterschieden.

Patienten mit transmuralem Myokardinfarkt sollten schnellstmöglich einer Revaskularisierung zugeführt werden. Als Möglichkeiten sind hier die perkutane Koronarintervention (PCI) oder die systemische Thrombolysetherapie zu nennen, wobei sich in den letzten Jahren ein deutlicher Überlebensvorteil für die PCI gezeigt hat (Tubaro and Sonia Petronio 2009). Entscheidend ist weiterhin die Zeit von Symptombeginn bis zur Revaskularisierungstherapie, die sogenannte door-to-ballon oder door-to-needle Zeit. In Deutschland existiert ein gut ausgebautes Netz von Herzkatheterlaboren mit 24-stündiger Bereitschaft, so dass hierzulande fast ausschließlich die PCI durchgeführt wird (Silber, Albertsson et al. 2005). In Ländern mit weniger flächiger Verbreitung von Laboren wird allerdings weiterhin die Thrombolyse verwendet (Van de Werf, Bax et al. 2008; Loomba and Arora 2009).

Patienten mit einem NSTEMI oder einer instabilen Angina pectoris bedürfen einer umfassenderen Risikostratifizierung. Es wird hier unterteilt nach Symptomatik und Risikoprofil. Bei schwerer und konservativ therapierefraktärer Symptomatik wird ebenfalls die Akut-PCI innerhalb von zwei Stunden empfohlen. Auch bei Patienten mit hohem Risikoprofil für unerwünschte Ereignisse und damit schlechterer Prognose sollte eine zeitnahe invasive Diagnostik erfolgen, welche nach den gültigen Leitlinien innerhalb von 72 Stunden durchgeführt werden sollte.

Ebenso vom Risikoprofil wird die Ausweitung der medikamentösen Akuttherapie abhängig gemacht. Glykoprotein-IIb/IIIa-Antagonisten bringen für Patienten mit hohem Risiko einen prognostischen Vorteil, sollten jedoch aufgrund von Risiken auch nur diesen vorbehalten bleiben (Nieuwlaat, Vermeer et al. 2004; Bassand, Hamm et al. 2007).

1.5 Problematik der Risikostratifizierung von Patienten mit ACS/NSTEMI

In der klinischen Routine wird häufig das hochsensitive Troponin als einziger Biomarker zur Erkennung von Hochrisikopatienten genutzt, was zu einer starken Differenz zwischen aktuellem Risiko und klinischer Einschätzung führen kann (Yan, Yan et al. 2007) (Bhatt, Roe et al. 2004). Dies gilt insbesondere für Patienten mit NSTEMI.

Als Risikoscores haben sich der TIMI-RS, Pursuit-RS und Grace-RS etabliert, welche in Zusammenschau aller Befunde eine bessere Bewertung des Risikoprofils erlauben (Yan, Yan et al. 2007).

Allerdings steht auch hier eine Erhöhung der kardialen Biomarker und insbesondere des Troponins im Vordergrund der Bewertung. Besonders ist zu betonen, dass die etablierten kardialen Marker Indikatoren der myokardialen Zellnekrose sind und damit erst eine Diagnose nach erfolgtem Zelluntergang erlauben. Patienten kurz vor einem ischämischen Ereignis lassen sich so nicht erfassen.

So bleibt auch weiterhin in einem Teil der Fälle Unsicherheit über das korrekte Vorgehen (Boersma, Pieper et al. 2000). Generell ist zu entscheiden, welche Patienten der akuten invasiven Koronardiagnostik zugeführt werden sollten, und welche Patienten weitere nicht-invasive Diagnostik benötigen.

1.6 Inflammatorische Prozesse im Rahmen der KHK

Pathophysiologisch sind die Aktivierung und Aggregation von Thrombozyten zentrale Bausteine der koronaren Thrombose, welche auf die Plaqueruptur folgt (Davies, Thomas et al. 1986). Diese Vorgänge sind gut belegt und auch Ziel der medikamentösen Therapie mit z. B. Acetylsalicylsäure. Unklarer sind dagegen die Vorgänge, welche zu der Plaqueruptur führen:

Trotz unterschiedlichem histologischem Aufbau von rupturierten Plaques konnte immer eine deutliche inflammatorische Aktivität nachgewiesen werden (van der

Wal, Becker et al. 1994). Dies legt eine Beteiligung von inflammatorischen Prozessen insbesondere bei der Plaqueinstabilität und –ruptur nahe.

In den letzten Jahren konnte die Bedeutung der lokalen intrakoronaren Aktivierung und Degranulation von polymorphkernigen neutrophilen Granulozyten gezeigt werden (De Servi, Mazzone et al. 1995; Takeshita, Isshiki et al. 1997; Naruko, Ueda et al. 2002). Im Rahmen eines akuten Koronarsyndroms kommt es zu einer vermehrten Degranulation von polymorphkernigen neutrophilen Granulozyten (Buffon, Biasucci et al. 2002) (Jaremo, Hansson et al. 2000). Die Bedeutung eines inflammatorischen Prozesses rückte bei der gesamten Genese der Arteriosklerose in den Mittelpunkt des Interesses. Es konnte die prognostische Rolle des hochsensitiven CRP mehrfach gezeigt werden (Libby, Ridker et al. 2002) (Biasucci, Liuzzo et al. 2001). Mehrfach wurde ebenso die Bedeutung von freien Radikalen in der Entwicklung von kardiovaskulären Erkrankungen und auch dem Myokardinfarkt bewiesen (Stocker and Keaney 2004). Beschrieben wurde Ihre Beteiligung sowohl bei der endothelialen Dysfunktion, als auch bei Plaqueruptur, ventrikulärem Remodelling und ischämischem- und Reperfusionsschaden im Rahmen des Myokardinfarktes (Cai and Harrison 2000) (Vita, Brennan et al. 2004). Somit ist von einer weitreichenden ursächlichen Beteiligung von Inflammation bei der Pathogenese der Arteriosklerose auszugehen (Ross 1999; Stocker and Keaney 2004).

1.7 Das Enzym Myeloperoxidase

Es finden sich wachsende Beweise für den deutlichen Beitrag des Enzyms Myeloperoxidase zur Entwicklung der koronaren Herzerkrankung.

Myeloperoxidase wird von einem einzelnen Gen kodiert, welches etwa 11 kb groß ist und 11 Introns und 12 Exons enthält (Yamada, Hur et al. 1987). Es ist lokalisiert auf dem langen Arm von Chromosom 17 (Weil, Rosner et al. 1987).

MPO ist eines der am stärksten von aktivierten neutrophilen Granulozyten sezernierten Enzyme. Dies wurde erstmals 1920 beschrieben. Eine detaillierte Beschreibung der Vorgänge der Degranulation im Rahmen der Phagozytose folgte 1960 (Hirsch and Cohn 1960). Polymorphkernige neutrophile Granulozyten produzieren 95 Prozent der zirkulierenden MPO. Die Synthese der MPO findet

während der Granulozytenreifung im Knochenmark statt und ist vollendet, bevor die Zellen die periphere Blutbahn erreichen (Eiserich, Baldus et al. 2002). Nach der Synthese eines initialen Transskriptionsproduktes, welches ein 80 kD großes Protein ist, wird diese Vorform über mehrere enzymatische Schritte in die aktive Form gebracht (Olsen and Little 1984; Pinnix, Guzman et al. 1994; Nauseef, Cogley et al. 1996). Das Enzym wird in sekretorischen Granula gespeichert und bei Aktivierung der Zellen ausgeschüttet (Klebanoff 1970). MPO setzt freie Radikale frei, welche antimikrobiell wirksam sind, und spielt damit eine wichtige Rolle in der Immunantwort (Hampton, Kettle et al. 1998). MPO katalysiert die Reaktion von Chlorid und Wasserstoff zu Chlorwasserstoff (Hampton, Kettle et al. 1996). MPO wird in die extrazelluläre Matrix sezerniert und kann in der systemischen Zirkulation während inflammatorischer Prozesse vermehrt gefunden werden (Klebanoff 1999).

1.8 Myeloperoxidase und koronare Herzerkrankung

Die Rolle der MPO in der Genese der Arteriosklerose wurde mehrfach beschrieben. MPO lässt sich in erhöhter Konzentration in arteriosklerotischen Plaques nachweisen (Daugherty, Dunn et al. 1994), und fungiert z. B. als Faktor für die Oxygenierung von Lipoproteinen (Hazell, Arnold et al. 1996). Der Nachweis von MPO in den arteriosklerotischen Plaques war der Ausgangspunkt des zunehmenden Interesses.

1.8.1 Lipoproteinmodifikation durch Myeloperoxidase

Ein durch MPO generierter Marker der Proteinmodifikation durch hypochlorige Säure (HOCL) ist Chlorthyrosin, welches in hohen Konzentrationen in arteriosklerotischen Läsionen nachzuweisen ist. Des weiteren lässt sich dieses auch in low-density-Lipoproteinen nachweisen, welche aus artheromatösen Läsionen isoliert wurden, ein Hinweis, dass MPO mit den durch sie produzierten Katalysatoren eine wesentliche Rolle in der Oxygenierung von LDL-Partikeln in der Arterienwand über Chlorid, Bromid, Thiocyanit, Nitrit und Thyrosin spielt (Hazen and Heinecke 1997). Auch hierbei ist vermutlich die von Chlorid abhängige

Bildung von HOCL der wichtigste Mechanismus (Jerlich, Hammel et al. 2001). Die oxidierten LDL-Partikel sind in eine sogenannte high-uptake-Form gebracht, wodurch sie über einen Scavenger-Rezeptor vermittelten Prozess in Makrophagen aufgenommen werden (Podrez, Poliakov et al. 2002). Hieraus entstehen die Schaumzellen.

Ebenso katalysiert MPO die Modifikation von HDL-Partikeln über Nitrifikation und Halogenierung von Thyrosin-Resten im Apolipoprotein A-I (Apo A-I), was die Cholesterol-Eliminierung durch HDL behindert (Bergt, Pennathur et al. 2004; Nicholls, Zheng et al. 2005).

1.8.2 Myeloperoxidase und NO-Stoffwechsel, die endotheliale Dysfunktion

Eine weitere wichtige Funktion scheint die Modulation der vaskulären Funktion über den Signalweg der NO während akuter Entzündungsreaktion zu sein (Eiserich, Baldus et al. 2002). So ist gezeigt worden, dass MPO die intravasalen NO-Spiegel von endothelial gebildetem NO reduziert. NO wird als Substrat für die Produktion von zytotoxischen Radikalen verwendet (Eiserich, Hristova et al. 1998) und so seine Bioverfügbarkeit und damit die Möglichkeit von Vasodilatation und Antiinflammation über diesen Signalweg reduziert (Abu-Soud and Hazen 2000). Neben dem Verbrauch von NO für katalytische Reaktionen wird über MPO auch die NO-Synthetase gehemmt und werden ihre Kofaktoren wie NADPH reduziert. In histopathologischen Studien konnte die Anreicherung von MPO im Gefäßendothelium nachgewiesen werden. In Kombination mit Nitrotyrosin wird im subendothelialen Raum unter arteriosklerotischen Läsionen der NO-Effekt gehemmt. Die Assoziation von MPO mit einer endothelialen Dysfunktion konnte gezeigt werden (Baldus, Rudolph et al. 2006).

Die MPO-Konzentration bei 298 Probanden zeigte sich als unabhängiger Prädiktor für die endotheliale Dysfunktion, welche durch Messung der fluss-getriggerten Dilatation der Brachialarterie bestimmt wurde. Auch nach Adjustierung für die klassischen Risikofaktoren der koronaren Herzerkrankung, Medikation und bekannter KHK hatten die Probanden mit einer MPO-Konzentration in der höchsten Quartile eine 6,4-fach erhöhte Rate von endothelialer Dysfunktion verglichen mit der unteren Quartile von MPO.

1.8.3 Myeloperoxidase und vulnerable Plaques

Der größte Teil der vorliegenden Untersuchungen zur Rolle von MPO in der Genese der KHK konzentriert sich auf den initialen Krankheitsverlauf. Trotzdem gibt es einige Studien aus jüngerer Zeit, welche sich mit den Prozessen der Plaqueinstabilität und Plaqueruptur beschäftigen. Auch hier mehren sich die Hinweise, dass MPO an den akuten Komplikationen wie Myokardinfarkt ursächlich beteiligt ist (Hazen 2004).

Wichtig ist der Nachweis, dass MPO neben der Funktion im Aufbau von arteriosklerotischen Plaques auch insbesondere an dem Abbau der den Plaque schützenden Kollagenschicht beteiligt ist und somit zu einer erhöhten Rupturgefährdung beiträgt (Sugiyama, Okada et al. 2001).

In Autopsien von Patienten mit akutem Koronarsyndrom ist eine ausgedehnte Infiltration von Monozyten und PMN in gerissenen und thrombosierten Plaques nachweisbar. Bei leukozytärer Aktivierung wird MPO ausgeschüttet und lässt sich insbesondere in Bereichen von rupturierten Plaques nachweisen. Eine Schädigung der extrazellulären Matrix des Kollagenlayers über dem arteriosklerotischen Plaque durch HOCL generiert von MPO konnte als möglicher Mechanismus einer Plaqueinstabilität nachgewiesen werden (Fu, Kassim et al. 2003).

In vitro wurde gezeigt, dass die Inkubation von endothelialen Zellen mit geringen Konzentrationen von MPO die Expression von tissuegrowth-factor fördert, was wiederum zu einer erhöhten Thrombogenität führt (Nicholls and Hazen 2005).

HOCl kann zu endotheliale Zelltod durch Apoptose führen. Somit sind mögliche destabilisierende Effekte auf arteriosklerotische Plaques durch die Aktivierung von Metalloproteinasen, Induktion von endothelialer Apoptose und Ausschüttung von Wachstumsfaktoren beschrieben worden. Zusammen mit einer reduzierten Bioverfügbarkeit von NO ergibt sich ein Zustand von erhöhter Thrombogenität.

1.8.4 Myeloperoxidase und ventrikuläres Remodelling

Postischämische leukozytäre Infiltration im Infarktgebiet nach Reperfusion einer okkludierten Arterie führt im ischämischen Areal zu weiterer Inflammation und damit oxidativem Stress. Möglicherweise führen erhöhte MPO-Konzentrationen in

diesem Gebiet zu weiteren Gewebeschäden mit Ausweitung des entstehenden Narbenareals. MPO führt durch verschiedene Mechanismen zu ausgeprägter myokardialer Dysfunktion und ventrikulärem Remodelling nach einem Myokardinfarkt.

MPO produziert freie Radikale und zytotoxische Substanzen, die zu weiteren Schäden an Ionenkanälen führen, welche an der myokardialen Kontraktilität beteiligt sind. Das ischämische Ereignis stimuliert PMN mit begleitender vaskulärer Dysfunktion durch erniedrigte Bioverfügbarkeit von NO. Auch hierbei ist der dominierende Mechanismus die Reaktion von NO mit Superoxiden produziert von der NADPH-Oxidase, welche von stimulierten PMN im Infarktareal ausgeschüttet wird (Baldus, Heitzer et al. 2004).

Im weiteren Postinfarktverlauf beeinflusst MPO das ventrikuläre Remodelling durch Aktivierung der Protease. Inaktivierung von Plasmin-Aktivator-Inhibitor-I (PAI-1) durch Oxidierung - katalysiert von MPO - führt zu erhöhter Plasmin-Aktivität, welche zum Abbau von zellulärer Matrix beiträgt und so die Ausdünnung der ventrikulären Wand weiter unterstützt. Eine Ausdünnung der Wand führt nach dem Laplace-Gesetz über erhöhte Wandspannung langfristig zu ventrikulärer Dilatation. Hier konnten Untersuchungen an MPO-Knock-out Mäusen nachweisen, dass MPO-depletierte Mäuse nach Myokardinfarkt eine signifikant niedrigere Rate an ventrikulärer Dilatation und besseren Erhalt der linksventrikulären Pumpfunktion aufweisen. Gleichzeitig ist die leukozytäre Infiltration nach Infarkt niedriger (Askari, Brennan et al. 2003). In einer weiteren Studie mit MPO-knock-out Mäusen konnte eine geringere Konzentration von Aldehyden im Narbengewebe nach Myokardinfarkt gezeigt werden (Vasilyev, Williams et al. 2005).

1.8.5 Zusammenfassung der Rolle von MPO in der Genese der KHK

MPO könnte also sowohl an dem Aufbau der arteriosklerotischen Läsionen und ihrer zunehmenden Instabilität, als auch an der Verminderung der vasoprotektiven Reaktion durch z. B. NO-vermittelte Vasodilatation beteiligt sein. Somit ist die Untersuchung der MPO als Marker für die Risikostratifizierung von akuten und chronischen kardialen Erkrankungen interessant, da hier ein Marker zu benennen wäre, der im Gegensatz zu den klassischen Markern wie TNT und CK-MB nicht

ein Marker für myokardiale Nekrose, sondern schon für die darauf hinführenden Prozesse wäre.

Einschränkend muss gesagt werden, dass bisher ein direkter Nachweis der Beteiligung von MPO an der generellen Entwicklung der koronaren Herzerkrankung fehlt. So haben MPO-defiziente Mäuse kein geringeres Risiko, arteriosklerotische Läsionen zu entwickeln. Tatsächlich waren die arteriosklerotischen Läsionen in den defizienten Mäusen sogar um die Hälfte größer (Brennan, Anderson et al. 2001). Auch konnte keine erhöhte Konzentration von Markern der MPO-Aktivität in den Läsionen des Wildtyps nachgewiesen werden.

Natürlich bedeutet dies nicht, dass MPO nicht an der Genese der humanen Arteriosklerose beteiligt ist. Die Ergebnisse unterstreichen nur die überaus komplexen Vorgänge, welche an der Entwicklung von Arteriosklerose und koronarer Herzerkrankung beteiligt sind.

1.9 Myeloperoxidase bei systemischen Erkrankungen

Myeloperoxidase ist nicht spezifisch an der Entwicklung der KHK beteiligt. Es ist als Enzym Bestandteil der angeborenen Infektabwehr. Aus diesem Grund können die zirkulierenden Spiegel im Rahmen vieler Erkrankungen erhöht sein. Hier werden auch mögliche Verbindungen mit Erkrankungen des rheumatischen Formenkreises genannt. Ebenso ist eine Beteiligung an Multipler Sklerose, Morbus Alzheimer oder Morbus Parkinson möglich (Klebanoff 2005). Somit wird hierdurch sicherlich die diagnostische Spezifität für kardiale Erkrankungen gemindert.

Die phagozytäre Infektabwehr ist ein grundlegender Baustein der antibakteriellen Immunantwort. Erhöhte MPO-Konzentrationen sind daher bei einem großen Anteil der Patienten zu erwarten. Insbesondere wegen der zunehmenden Vergreisung der Gesellschaft werden immer mehr multimorbide Patienten diagnostiziert und therapiert werden. Die koronare Herzerkrankung hat eine mit dem Alter deutlich zunehmende Prävalenz. Somit wird eine Interferenz verschiedener Erkrankungen mit dem MPO-Spiegel eine bedeutende Rolle spielen. Hier sind u. a. die periphere

arterielle Verschlusskrankheit und die rheumatoide Arthritis zu nennen. Zur Evaluierung dieser Problematik sind weitere Untersuchungen nötig.

1.10 Myeloperoxidase und Risikostratifizierung der KHK

In den letzten zehn Jahren gab es verschiedene Studien, welche sich mit dem Zusammenhang von MPO und KHK auseinandergesetzt haben. Hierbei handelt es sich um Arbeiten, die sich mit dem Stellenwert als prognostischem Marker beschäftigen. Einerseits geht es um die Assoziation zwischen erhöhten MPO-Konzentrationen und schlechterer Prognose bei stabiler KHK und auch im Langzeitverlauf nach akuten Koronarsyndromen. Andererseits gibt es ein starkes Interesse an der Assoziation von MPO und der Risikostratifizierung von Patienten, die sich mit akuten thorakalen Schmerzen vorstellen. Hier geht es insbesondere um Patienten mit einem NSTEMI, da hier das Erkennen von Hochrisikopatienten von enormer therapeutischer Bedeutung ist.

Bei Patienten mit bekannter stabiler koronarer Herzerkrankung oder gesunden Individuen konnte in verschiedenen Untersuchungen eine Assoziation zwischen erhöhten MPO-Konzentrationen und kardialen Ereignissen gezeigt werden:

Bei gesunden Individuen sind erhöhte MPO-Spiegel mit einer schlechteren kardiovaskulären Prognose assoziiert (Meuwese, Stroes et al. 2007). Interessanterweise war die MPO unabhängig von den klassischen Risikofaktoren. Auch nach Adjustierung für diese zeigte sich eine Korrelation von erhöhten MPO-Konzentrationen und Entwicklung von KHK. Das Risiko für die Entwicklung einer KHK war mit einer odds-Ratio von 1,49 bei einem 95%-Konfidenzintervall zwischen 1,20 und 1,84 im Vergleich des untersten und obersten Viertels der MPO-Konzentrationen signifikant erhöht. Die Assoziation von MPO und KHK war allerdings weniger stark als die Assoziation von KHK und klassischen Risikofaktoren.

Erhöhte MPO-Werte scheinen ebenso prädiktiv für eine angiographisch nachweisbare KHK zu sein: Es konnte ein 15 – 20-fach erhöhtes Risiko im Vergleich zwischen erster und vierter Quartile der MPO-Konzentration gezeigt werden. Die Probanden unterzogen sich nach Blutentnahme einer Koronarangiographie (Zhang, Brennan et al. 2001).

Eine prognostische Bedeutung der MPO bei KHK-Patienten zeigte sich für Patienten mit nach Myokardinfarkt erhöhten MPO-Werten, welche damit eine schlechtere Prognose im fünf-Jahres-Verlauf aufwiesen, Ergebnisse, die zu der schon bekannten prognostischen Bedeutung von erhöhten pro-BNP-Spiegeln und reduzierter LV-Funktion nach Myokardinfarkt beitragen (Mocatta, Pilbrow et al. 2007).

In einer Querschnittsstudie konnte nachgewiesen werden, dass bei Patienten mit bekannter koronarer Herzerkrankung die MPO-Konzentration mit Ausdehnung und Relevanz der Stenosen des Koronarsystems korrelierte. Der Schweregrad der Stenosen wurde bei der ersten Gruppe koronarangiographisch und bei der zweiten Gruppe durch kardiale Computertomographie evaluiert. In beiden Kollektiven zeigten sich signifikante p-Werte (0,044/0,017) (Duzguncinar, Yavuz et al. 2008).

Bei etwa einem von 2000-4000 weißen Individuen tritt ein genetisch bedingter MPO-Mangel auf. Individuen mit einer vollständigen oder partiellen MPO-Defizienz scheinen ein insgesamt niedrigeres kardiovaskuläres Risiko zu haben (Kutter, Devaquet et al. 2000).

In der Evaluierung von Patienten, welche sich mit einem akuten Koronarsyndrom vorstellen, wurde mehrfach die Bedeutung der MPO unterstrichen:

Es konnte gezeigt werden, dass erhöhte MPO-Werte bei Patienten mit akutem Brustschmerz sowohl das Risiko für einen akuten Myokardinfarkt, als auch das Risiko für schwere kardiovaskuläre Ereignisse wie Myokardinfarkt, Revaskularisierung und Tod nach 30 Tagen und auch sechs Monaten erhöhen (Brennan, Penn et al. 2003).

Ebenso konnte gezeigt werden, dass erhöhte MPO-Spiegel im Rahmen eines akuten Koronarsyndroms auch ohne Erhöhung des Troponins ein schlechteres sechs-Monats-Outcome für kardiovaskuläre Ereignisse bedeuten (Baldus, Heeschen et al. 2003). Hier wurden 1090 Patienten untersucht, welche sich im Rahmen eines akuten Koronarsyndroms vorstellten. Obwohl die MPO nicht mit den etablierten Markern korrelierte, hatten Patienten mit erhöhter MPO-Konzentration bei Vergleich der untersten und obersten Quartile ein 2,25-fach höheres Risiko für unerwünschte Ereignisse, definiert als Reinfarkt oder Tod durch

kardiale Ursache. In einer Multivariatanalyse war MPO der stärkste unabhängige Vorhersageparameter.

Bei 38 Patienten mit kardiogenem Schock durch Myokardinfarkt, welche durch PCI therapiert wurden, war die initiale MPO-Konzentration ein unabhängiger Prädiktor der Mortalität während des stationären Aufenthaltes, auch nach Adjustierung für klinische, laborchemische und angiographische Unterschiede mit einer odds-Ratio von 3,9 mit einem CI von 95% von 1,8 bis 7,5 (Dominguez-Rodriguez, Samimi-Fard et al. 2008).

In einer Untersuchung neueren Datums wurde der Zusammenhang von höheren MPO-Spiegeln und schlechterem Outcome bei der Thrombolyse im ACS nachgewiesen (Karadag, Vatan et al. 2009).

Generell lässt sich sagen, dass MPO bei Patienten mit stabiler koronarer Herzerkrankung einen deutlich schlechteren prädiktiven Wert hat, als bei akuten Verläufen dieses Krankheitsbildes (Brennan, Penn et al. 2003).

Bis zum heutigen Datum fehlt allerdings ein Vergleich der Kinetik zwischen den etablierten Markern des myokardialen Zellunterganges und der MPO im Rahmen eines akuten Koronarsyndromes. Diese Untersuchung hat sowohl klinische als auch wissenschaftliche Aspekte.

Zum einen könnte mit der MPO ein neuer klinischer Marker generiert werden, welcher die Diagnosesicherung bei akuten Koronarsyndromen vereinfacht und vor allem beschleunigt. Wie schon oben erwähnt, ist die umgehende Versorgung dieses Patientenkollektives von entscheidender prognostischer Bedeutung.

Aus wissenschaftlicher Sicht ist die Frage zu klären, ob die MPO erst bei schon erfolgter Plaqueruptur im Rahmen des inflammatorischen Prozesses ausgeschüttet wird, oder ob dieses Enzym auch eine entscheidende Rolle in dem Aufbau und der progressiven Instabilität von koronaren Plaques spielt. Zwar kann eine Beteiligung der MPO an unterschiedlichen Prozessen bei der Entstehung der Arteriosklerose nachgewiesen werden, eine endgültige Klärung der ursächlichen Beteiligung steht aber noch aus. Dieses würde die Untersuchungen zur Rolle von inflammatorischen Prozessen in der Entwicklung der koronaren Herzerkrankung weiter stärken.

2. Material und Methoden

2.1 Material

2.1.1 Das Kollektiv

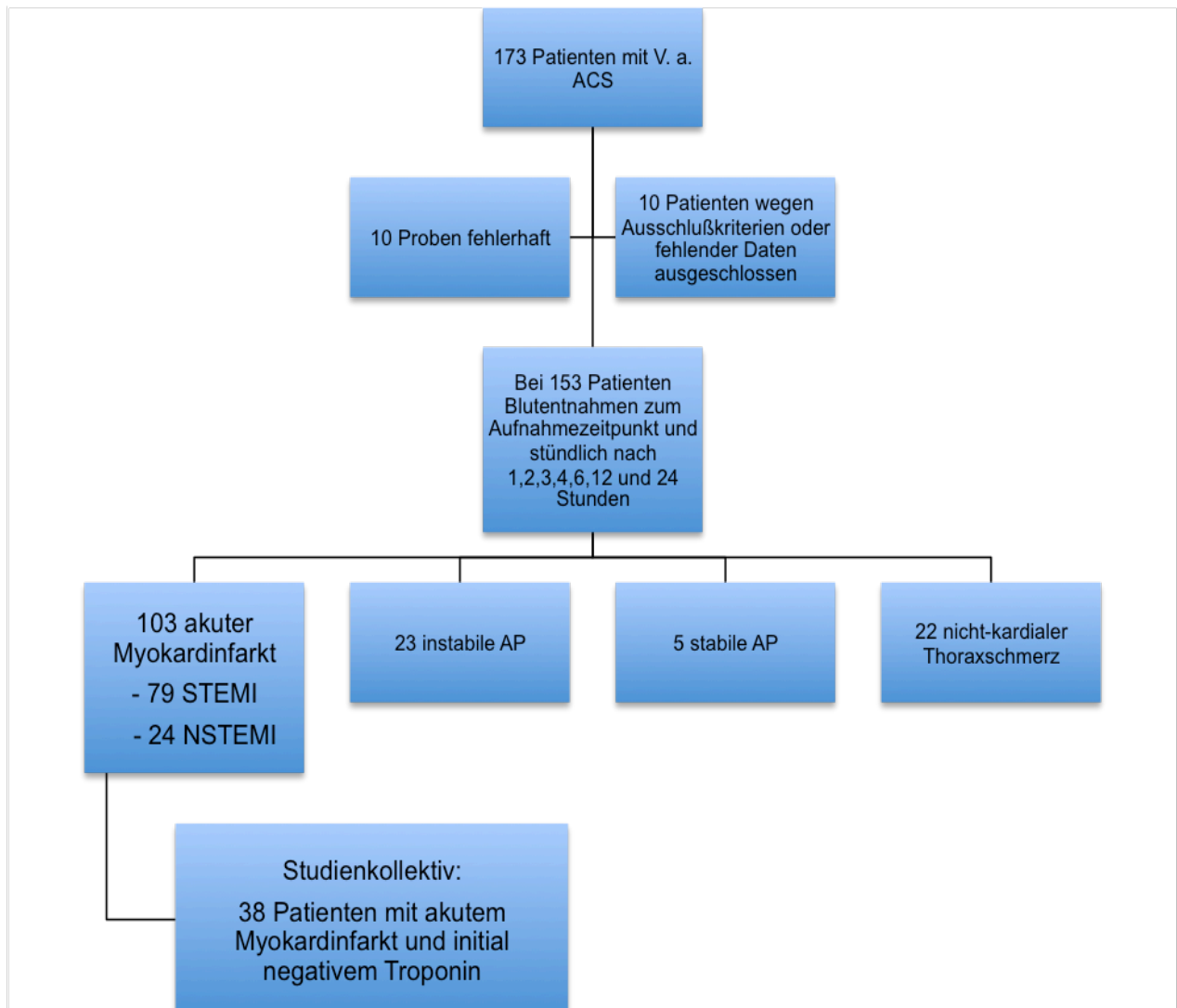
Für die Untersuchung wurden 173 Patienten, welche sich mit akuten Brustschmerzen und Verdacht auf ein akutes Koronarsyndrom in der medizinischen Notaufnahme des Universitätsklinikums Hamburg Eppendorf vorstellten, gescreent. Es wurden 38 Patienten in die Studie eingeschlossen (Gruppe I, AMI). Bei diesen Patienten lag der Schmerzbeginn weniger als zwei Stunden zurück, und es wurde im Verlauf ein akuter Myokardinfarkt diagnostiziert, nachdem der initiale Troponinwert negativ war.

Als Kontrollgruppe diente ein Kollektiv von 50 Patienten mit angiographisch bewiesener, aber klinisch nicht als akutes Koronarsyndrom imponierender koronarer Herzerkrankung, die sich einer diagnostischen Koronarangiographie unterzogen (Gruppe II, stabile KHK).

	AMI n=38	Stabile KHK n=50	p-Wert
Alter in Jahren mit Standardabweichung	61,6±10,6	65,3±9,0	0,10
Anteil von Männern	32 (84,2)	30 (78,9)	0,55
Nikotinkonsum	15 (39,5)	7 (18,4)	0,04
BMI>25	20 (52,6)	24 (63,2)	0,35
Hypercholesterinämie	29 (76,3)	27 (71,1)	0,60
Diabetes	9 (23,7)	10 (26,3)	0,79
Arterielle Hypertonie	25 (65,8)	33 (86,8)	0,06

Tabelle 1: Das Kollektiv der Studie; Daten sind angegeben als Mittelwert ± Standardabweichung oder Häufigkeit des Auftretens (prozentual).

Die Charakteristika des Kollektives sind in Tabelle 1 aufgeführt. Es fanden sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Patienten mit akutem Myokardinfarkt und der Kontrollgruppe bis auf den Nikotinkonsum, welcher in der Myokardinfarktgruppe signifikant höher war.



Grafik 2: Das Studienkollektiv

2.1.2 Ausschlusskriterien

Patienten mit einer bekannten Vorgeschichte von nicht-ischämischen kardialen Erkrankungen wie Perikarditis und Myokarditis, aber auch Arrhythmien, schwerer arterieller Hypertonie, pulmonaler Hypertonie oder durchgemachten Myokardinfarkten und chirurgischer Revaskularisierung wurden nicht eingeschlossen. Außerdem waren akute oder chronische Infektionen, Autoimmunerkrankungen, maligne Grunderkrankungen oder eine Niereninsuffizienz mit einem Kreatininwert über 2,0 mg/dl Ausschlusskriterien.

2.1.3 Probenentnahme

Die Behandlung der Patienten folgte den etablierten Leitlinien zur Behandlung des akuten Koronarsyndrom mit oder ohne ST-Elevation (Smith, Feldman et al. 2006). Alle Patienten wurden mittels 12-Kanal-Elektrokardiogramm untersucht, welches unabhängig ausgewertet wurde. Eine signifikante ST-Elevation wurde bei einer Abweichung der ST-Strecke von mehr als 0,2 mV in zwei parallelen Brustwandableitungen oder bei mehr als 0,1 mV in zwei Extremitätenableitungen gewertet.

Blutproben wurden bei der initialen Aufnahme und dann in stündlichen Intervallen in den ersten vier Stunden und weiter nach sechs, 12 und 24 Stunden nach Symptombeginn abgenommen.

Bei den 50 Patienten der Kontrollgruppe wurden Blutproben unmittelbar vor und 15 Minuten nach intravenöser Gabe von 60 IE Heparin pro kg Körpergewicht abgenommen.

Die Studie wurde geprüft und zugelassen von der Ehtikkommission der Universität Hamburg und wurde durchgeführt nach den Richtlinien der Konferenz von Helsinki. Alle Patienten wurden vor Einschluss ausführlich aufgeklärt und haben ihr schriftliches Einverständnis gegeben.

2.2 Methoden

2.2.1 Beschreibung der Methodik

Unmittelbar nach Abnahme wurden die Blutproben für zehn Minuten zentrifugiert, das Plasma abgetrennt und im Anschluss bei -80°C tiefgefroren.

In dieser Arbeit wurde als grundlegende Labormethode die Bestimmung von Konzentrationen mittels Enzyme Linked Immunosorbent Assay (ELISA) verwendet. Das Verfahren basiert auf einer enzymatischen Farbreaktion, mit dessen Hilfe Proteine, Hormone oder Viren nachgewiesen werden können. Der Sandwich-ELISA verwendet zwei Antikörper, die beide an das Antigen binden. Der erste Antikörper (Coating-Antikörper) wird an eine feste Phase gebunden. Die Probe mit dem nachzuweisenden Antigen wird auf die Phase gegeben und inkubiert. Während dieser Zeit binden Antigen und Antikörper. Nach Ablauf der Inkubation wird die Phase gewaschen und damit ungebundenes Antigen entfernt. Im nächsten Schritt wird ein Detektionsantikörper zugegeben, an dessen Ende ein Enzym gebunden ist. Der zweite Antikörper bindet ebenfalls an das Antigen und es entsteht ein Komplex aus zwei Antikörpern und Antigen, daher auch der Name Sandwich-ELISA. Nach erneutem Waschen wird ein chromogenes Substrat hinzugegeben. Dieses wird durch das am Detektionsantikörper gebundene Enzym umgesetzt, wodurch ein Farbumschlag oder Fluoreszenz/Chemolumineszenz produziert wird.

Für quantitative Nachweise wird üblicherweise eine Serie mit bekannten Antikörperkonzentrationen durchgeführt, um so eine Kalibrierungskurve für das optische Signal zu erhalten.

Aus ökonomischen Gründen können auch ein ungekoppelter Detektionsantikörper und ein sekundärer enzymgekoppelter Antikörper, welche an die Fc-Region der Antikörper binden, verwendet werden. Hierdurch wird die Herstellung der Detektionsantikörper kostengünstiger.

Der ELISA wird auch als nicht-kompetitives Bestimmungsverfahren bezeichnet. Im Gegensatz dazu ist der mikroPartikel ImmunoEssay (MEIA) ein kompetitives Verfahren, da hier in zwei Antigene, nämlich die zu messende Probe und ein markiertes Antigen, an den gleichen Antikörper binden. Je nach Häufigkeitsverteilung entsteht ein unterschiedliches Verhältnis von gebundener

Probe zu gebundenem markiertem Antigen. Die Markierung kann über radioaktive Isotope oder Enzyme erfolgen.

2.2.2 Praktisches Vorgehen

MPO wurde mittels ELISA nach den Vorgaben des Herstellers (PrognostiX, Cleveland, OH, USA) bestimmt. Der kommerziell erhältliche Kit trägt den Namen CardioMPO™-Assay. Es ist ein Sandwich-ELISA mit zwei hochspezifischen Antikörpern für die Messung der MPO-Konzentration in humanen heparinisierten Plasma. Das Assay besteht aus drei Komponenten, dem CardioMPO™ Reagenzien-Kit, -Kalibrator-Kit und -Kontroll-Kit.

Troponin T wurde nach der Standardmethode mittels Elektrochemolumineszenz Immunoassaytechnologie auf dem Elecsys 2010 (RocheDiagnostics, Mannheim, Deutschland) bestimmt. Ein positiver Wert wurde ab 0,1 ng/ml angenommen.

Hoch-sensitives CRP wurde mittels des Roche/Hitachi Modular P Analyzer bestimmt, die Nachweisgrenze lag bei 0,3 mg/L, mit einem Messbereich zwischen 0,1 und 20 mg/L. Myoglobin wurde ebenfalls mit dem Elektrochemolumineszenz Immunoassay auf dem Elecsys 2010 bestimmt (Messbereich 21-3000 ng/ml, Roche Diagnostics, Mannheim, Deutschland).

Kreatininkinase-MB wurde mittels des AySYM CK-MB Assay basierend auf der mikroPartikel-Enzym-Immunoassay Technology (MEIA) (Abbott Diagnostics, Illinois, USA) nach den Herstellerangaben bestimmt. Die Nachweisgrenze lag hier bei 0,7 ng/ml, der Grenzwert für die Diagnose eines Myokardinfarktes liegt nach Herstellerangabe bei 9,3 mg/ml.

Alle anderen Parameter wurden nach den Routinemethoden des Zentrallabors des Universitätsklinikums Hamburg Eppendorf bestimmt.

Als Kontrollparameter wurde zusätzlich die Elastase bestimmt. Dieses Enzym wird in den gleichen Granula wie MPO gespeichert und somit auch gleichzeitig ausgeschüttet (Henriksen and Sallenave 2008).

2.3 Statistische Analysen

Kategorische oder qualitative Daten wurden als Prozentzahlen oder Häufigkeiten dargestellt. Verglichen wurden die Verteilungen entweder mittels dem Chi-Quadrat-Test (χ^2) oder exakt Fischer-Test.

Kontinuierliche oder lineare Variablen wurden zuerst auf Normalverteilung geprüft (Kolmogorow-Smirnow-Test). Variablen ohne lineare Verteilung wurden vor Analyse logarithmisiert und das Ergebnis als Mittelwert \pm Standardabweichung präsentiert.

Zum Vergleich von Gruppen wurden der gepaarte oder ungepaarte T-Test verwendet. Die Korrelation wurde mittels des Signifikanzwertes p abgeschätzt. Signifikante Zusammenhänge wurden bei einem p -Wert kleiner 0,05 angenommen.

Alle statistischen Analysen wurden unter der engen Anleitung von Dr. Volker Rudolph vom Universitären Herzzentrum Hamburg durchgeführt.

3. Ergebnisse

3.1 Initiale MPO-Plasmakonzentrationen bei akutem Koronarsyndrom

Im Vergleich zur Kontrollgruppe fanden sich bei Patienten mit akutem Myokardinfarkt signifikant erhöhte Plasmalevel für Myeloperoxidase schon zwei Stunden nach Symptombeginn ($1607,6 \pm 647,5$ vs. $415,4 \pm 325,6$ pM, $p < 0,01$); Abbildung 1.

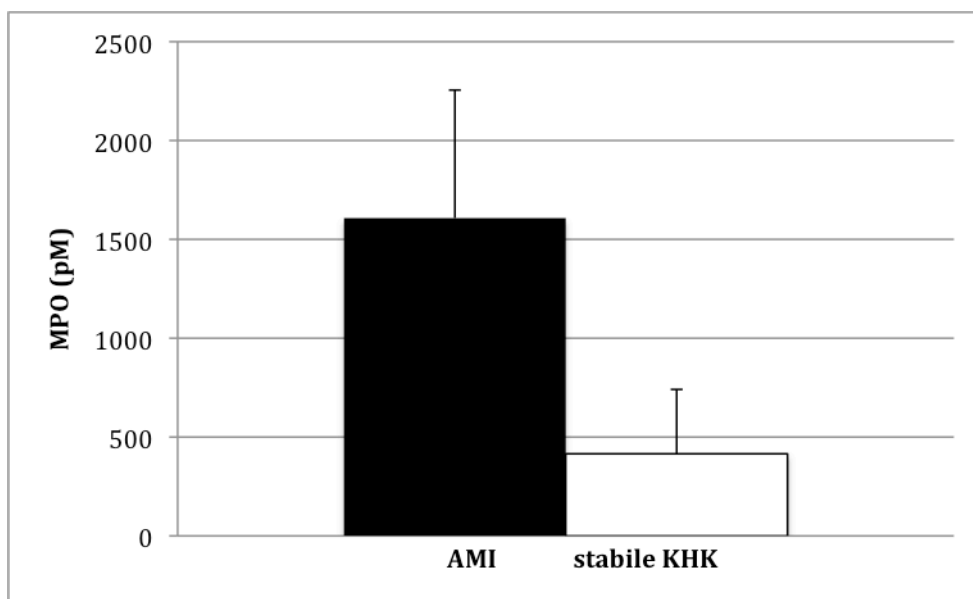


Abbildung 1: MPO-Plasmaspiegel im Vergleich zwischen beiden Gruppen

3.2 Vergleich der MPO-Plasmakonzentration mit Markern der myokardialen Zellnekrose

Bei der initialen Aufnahme in der Notaufnahme fanden sich keine signifikanten Unterschiede in den Plasmakonzentrationen bei den klassischen kardialen Markern zwischen den beiden Gruppen (TNT $0,03 \pm 0,04$ vs. $0,03 \pm 0,06$ ng/ml, $p = 0,07$, CK-MB $7,7 \pm 17,6$ vs. $4,4 \pm 7,0$ U/L, $p = 0,10$, Myoglobin $113,7 \pm 113,9$ vs. $85,1 \pm 93,4$ ng/ml, $p = 0,08$); Abbildung 2-4.

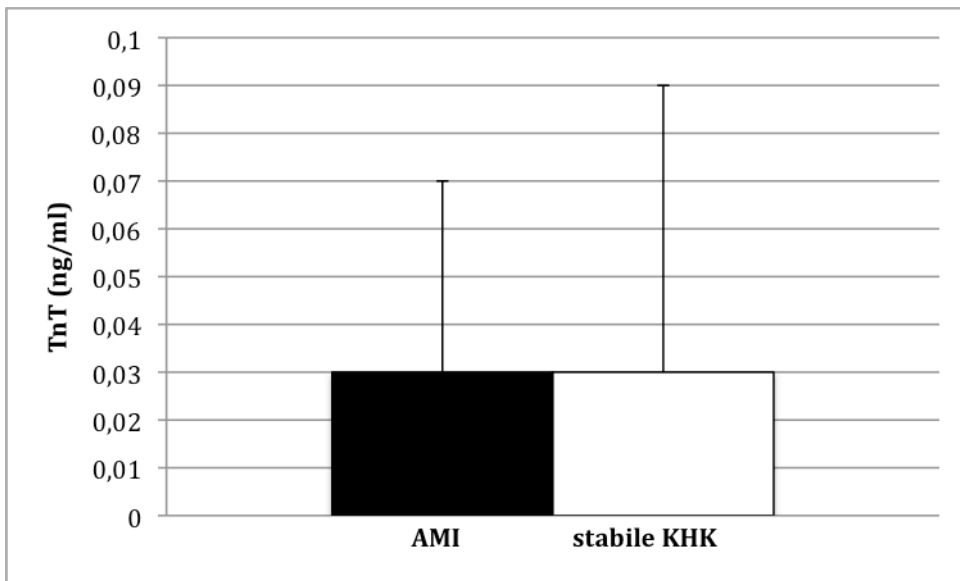


Abbildung 2: TnT-Konzentration im Vergleich zwischen beiden Gruppen

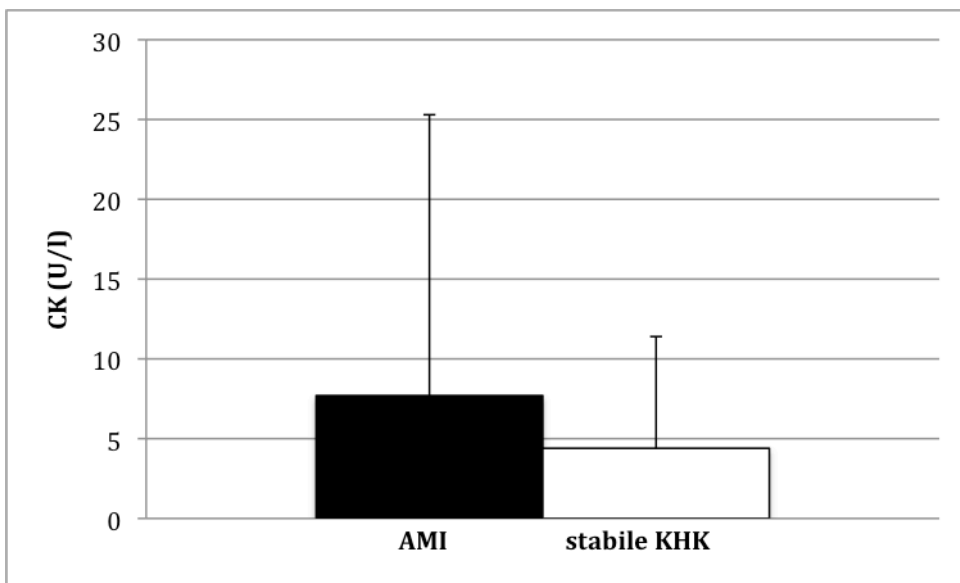


Abbildung 3: CK-Konzentration im Vergleich zwischen beiden Gruppen

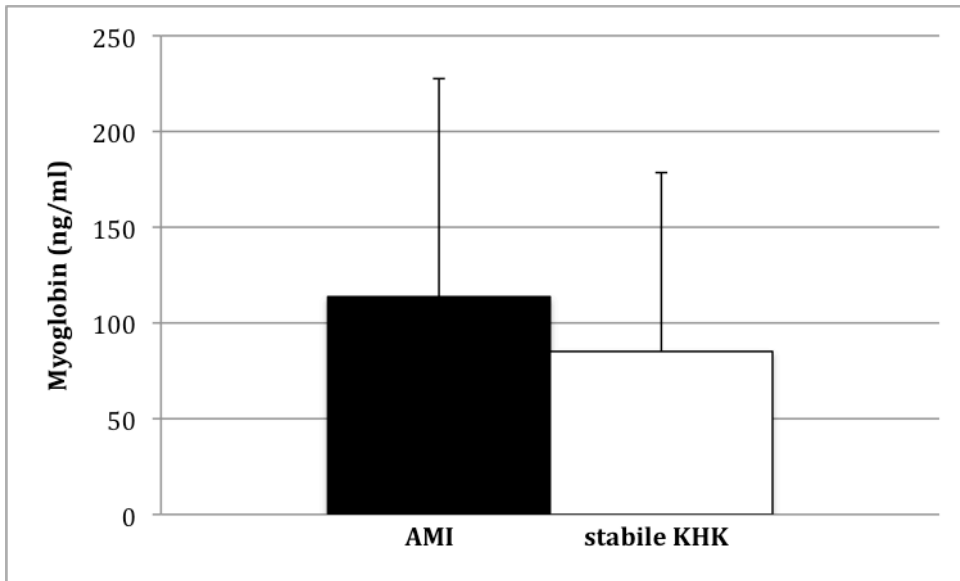


Abbildung 4: Myoglobin-Konzentration im Vergleich zwischen beiden Gruppen

Die Werte des hoch-signifikanten CRP waren ohne signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen ($5,3 \pm 8,7$ vs. $5,6 \pm 7,9$ mg/dl, $p=0,58$); Abbildung 5.

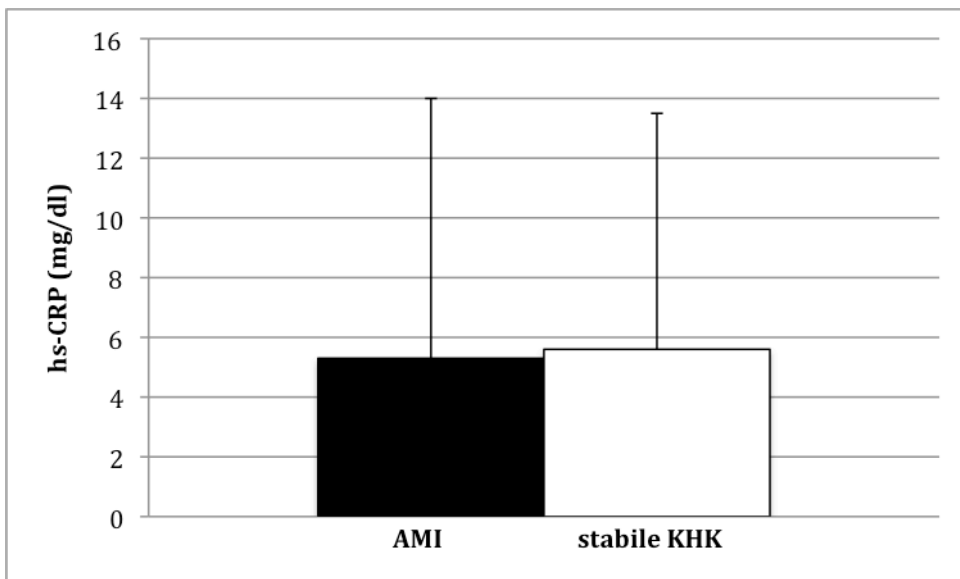


Abbildung 5: hs-CRP-Konzentration im Vergleich zwischen beiden Gruppen

3.3 Verlauf der MPO-Plasmakonzentration im Vergleich zu den Markern der Zellnekrose über 24 Stunden

Die MPO-Plasmaspiegel waren nach Symptombeginn für vier Stunden erhöht und zeigten dann einen Rückgang der Level. Ähnliches ließ sich für die Konzentrationen der Elastase im Plasma zeigen.

Nach 24 Stunden kam es zu einem Wiederanstieg der MPO-Plasmaspiegel. Im Vergleich hierzu zeigte das TNT erst nach 12 Stunden seine maximale Plasmakonzentration, welche im Anschluss langsam abfiel. Myoglobinplasmalevel zeigten einen Anstieg drei Stunden nach Symptombeginn und einen maximalen Wert nach sechs Stunden; Abbildung 6.

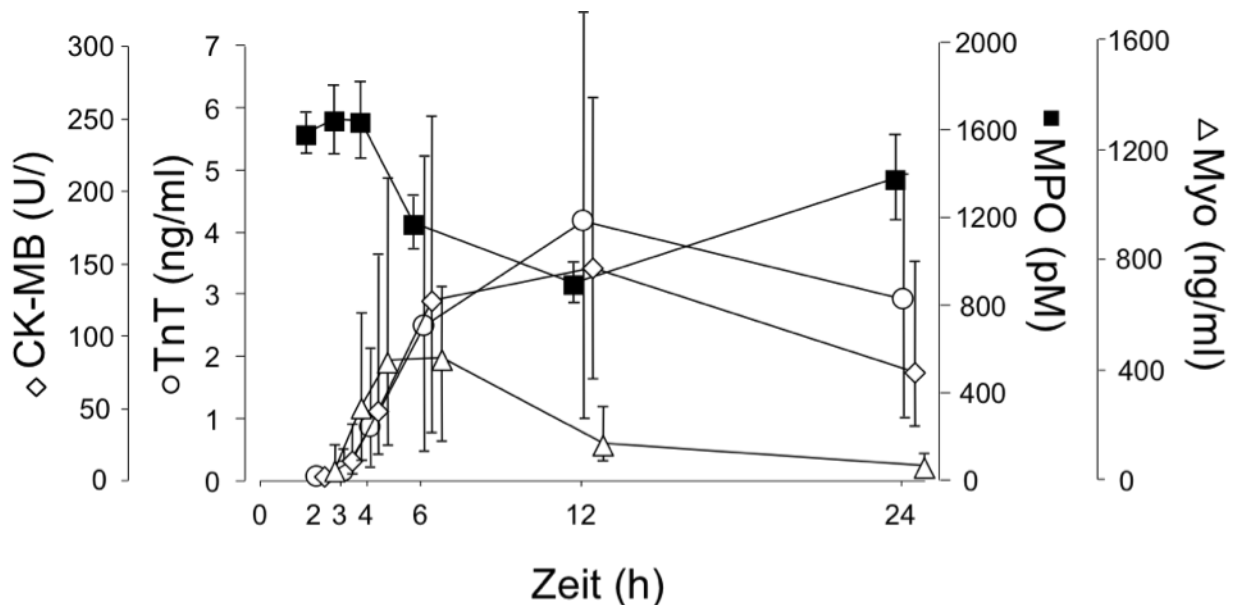


Abbildung 6: Zeitverläufe der Markerkonzentrationen, Zeit in Stunden (h)

Im Gegensatz zu allen getesteten klassischen Markern zeigte die MPO bei 73,7% aller Patienten mit akutem Myokardinfarkt eine maximale Plasmakonzentration schon in den ersten drei Stunden. Nur 2,6% dieser Patienten zeigten innerhalb der ersten drei Stunden ein Maximum für TnT oder CK, 28,1% einen Peak des hs-CRP und 47,4 % ein Maximum des Myoglobins. Damit waren die Spitzenwerte von hs-CRP und Myoglobin zwar deutlich häufiger als von TNT und CK, erreichten aber nicht die Werte von MPO (χ^2 : 89,0, $p < 0,01$); Abbildung 7.

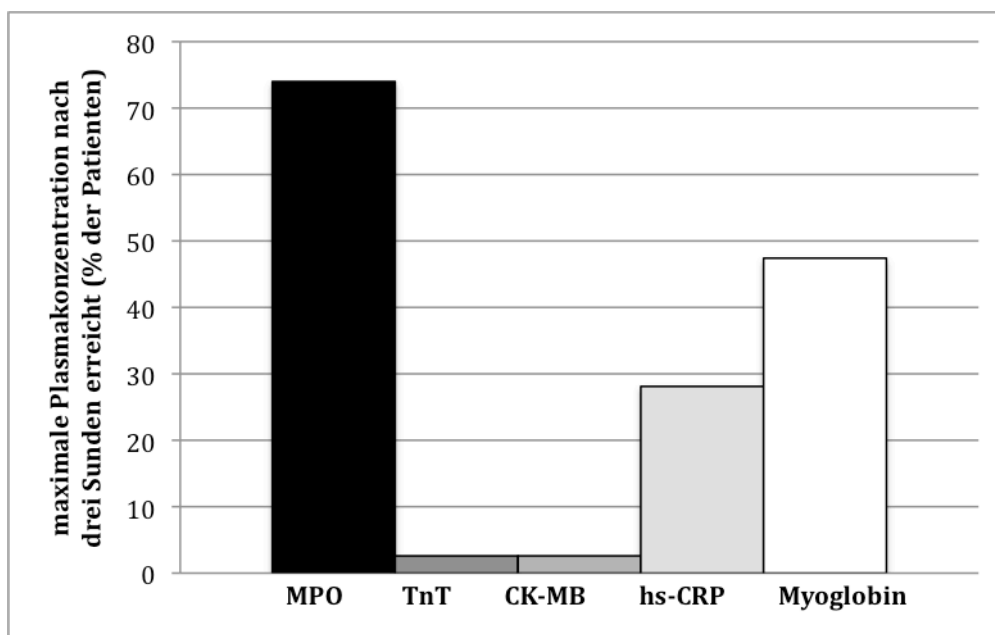


Abbildung 7: Prozent der Probanden, welche maximale Konzentrationen nach drei Stunden für die einzelnen Marker aufwiesen

3.4 Der Effekt von intravenöser Heparin-gabe auf die MPO-Konzentration

Da Heparin bekanntermaßen die MPO-Plasmaspiegel durch die Ausschüttung von an das Endothel gebundener MPO erhöht (Baldus, Rudolph et al. 2006), wurden die Patienten der Myokardinfarktgruppe in zwei Untergruppen unterteilt. Der ersten Gruppe wurde schon vor der ersten Blutabnahme Heparin intravenös gespritzt, am ehesten im Rahmen der Akutversorgung durch den Notarzt, der zweiten Gruppe

erst nach der initialen Blutabnahme. Hier wurden 60 IE pro Kg Körpergewicht unfraktioniertes Heparin intravenös appliziert.

Es gab bei Patienten mit akutem Myokardinfarkt keine signifikanten Unterschiede in den MPO-Konzentrationen mit oder ohne intravenöser Heparin-gabe (1569,4±607,8 vs. 1635±687,6 pM, p=0,69); Abbildung 8.

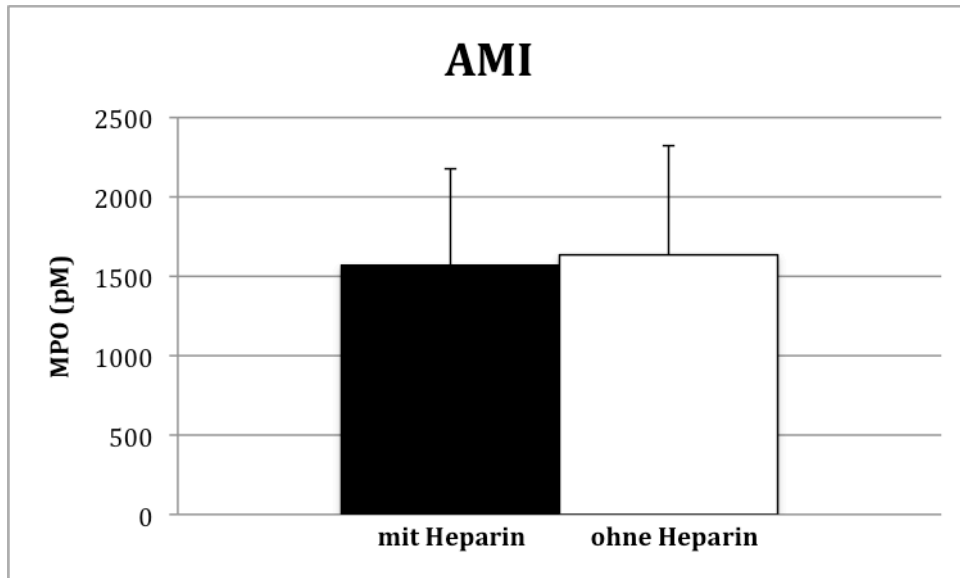


Abbildung 8: Vergleich der MPO-Konzentration vor und nach Heparin-gabe in der AMI-Gruppe

Bei Patienten mit stabiler koronarer Herzkrankung erhöhte Heparin signifikant die MPO-Konzentration im Plasma ($415,4 \pm 325,6$ vs. $1589,3 \pm 743,7$ pM, $p < 0,01$); Abbildung 9.

Im Vergleich der Gruppen nach Heparin-gabe konnte kein signifikanter Unterschied der MPO-Konzentration zwischen Patienten mit stabiler KHK nach intravenöser Heparin-gabe und Patienten mit AMI festgestellt werden.

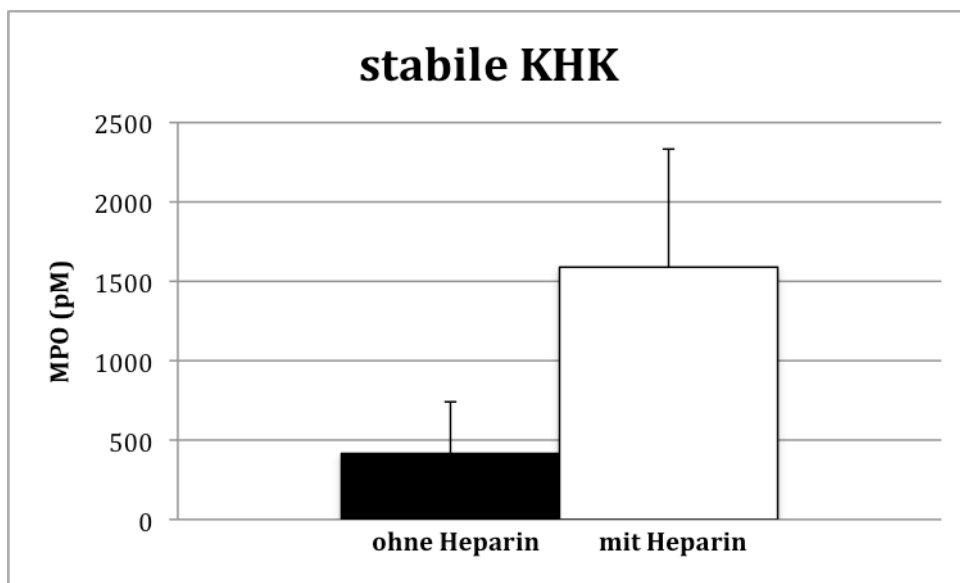


Abbildung 9: MPO-Konzentration vor und nach Heparin-gabe in der Gruppe mit stabiler KHK

3.5 Leukozytenzahl und Verlauf des MPO/Leukozyten-Quotienten

Im Blutbild ließ sich keine signifikante Änderung der Anzahl an weißen Blutkörperchen nach zwei und nach 24 Stunden finden ($9,8 \pm 2,9$ vs. $10,3 \pm 2,4 \times 10^6/\text{ml}$ $p=0,59$); Abbildung 10.

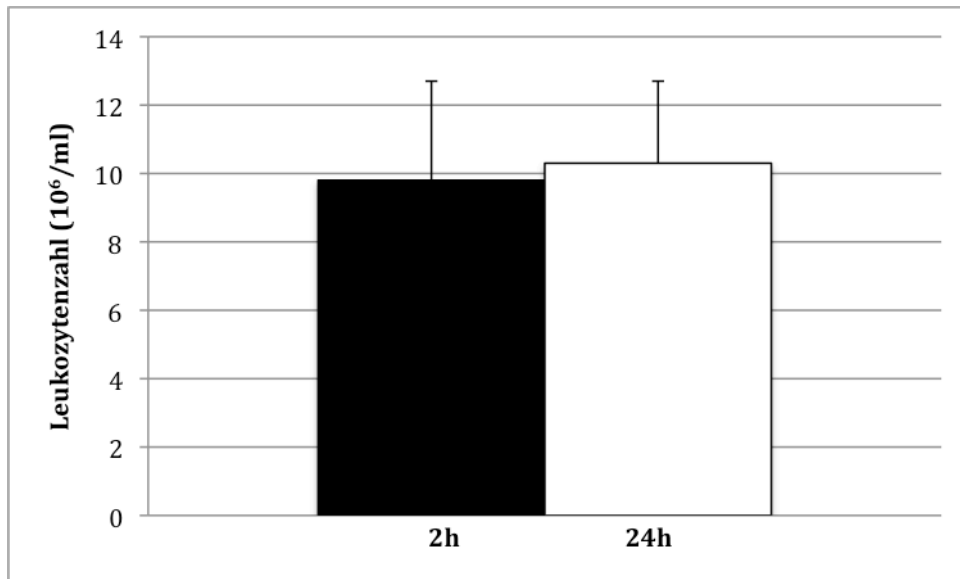


Abbildung 10: Leukozytenzahl nach zwei und 24 Stunden (h)

Allerdings zeigte sich der Quotient zwischen MPO und Leukozytenzahl nach 24 Stunden deutlich erniedrigt im Vergleich zum Ausgangswert nach zwei Stunden (2 h: $165 \pm 95,9$ vs. 24 h: $80,8 \pm 35,4$, $p < 0,05$); Abbildung 11.

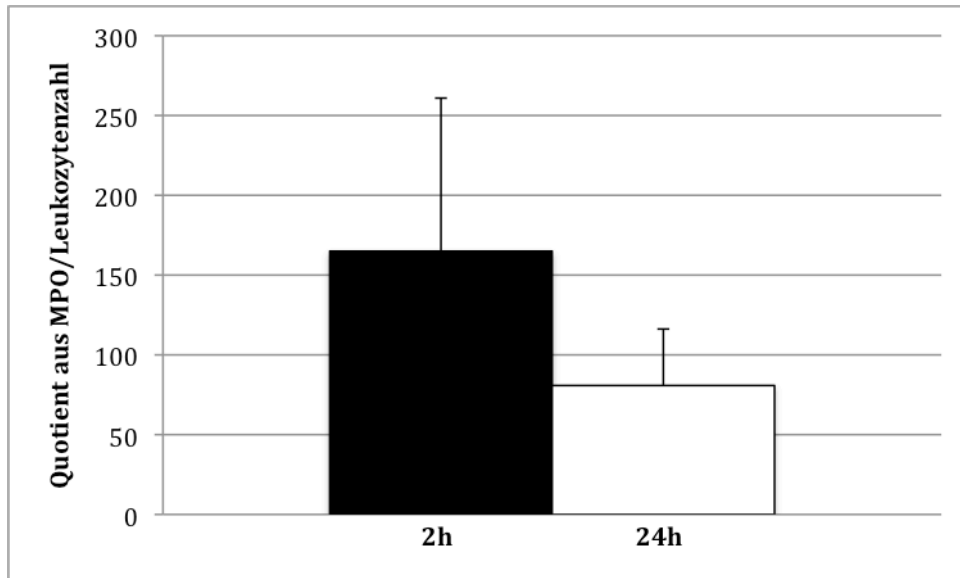


Abbildung 11: Quotient aus MPO-Konzentration und Leukozytenzahl bei zwei und 24 Stunden (h)

Ebenso fanden sich die Plasmaspiegel der Elastase im gleichen Sinne wie MPO in der AMI-Gruppe signifikant erhöht ($247 \pm 252,98$ vs. $105,8 \pm 132,7$ ng/ml, $p < 0,01$); Abbildung 12.

In Ergänzung zeigte sich eine hochsignifikante Korrelation zwischen Plasmakonzentration der MPO und der Elastase (Spearman's Rangkorrelationskoeffizient: $0,33$, $p < 0,01$).

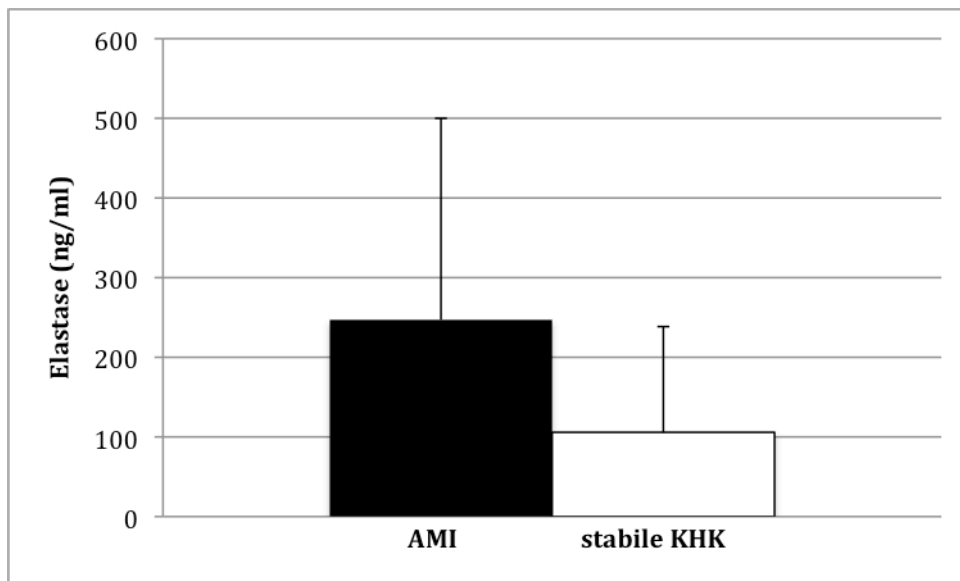


Abbildung 12: Elastase-Konzentration im Vergleich zwischen den beiden Gruppen

Das hochsensitive CRP war in seinen messbaren Konzentrationen über die ersten sechs Stunden unverändert und zeigte keine maximale Konzentration innerhalb von 24 Stunden; Abbildung 13.

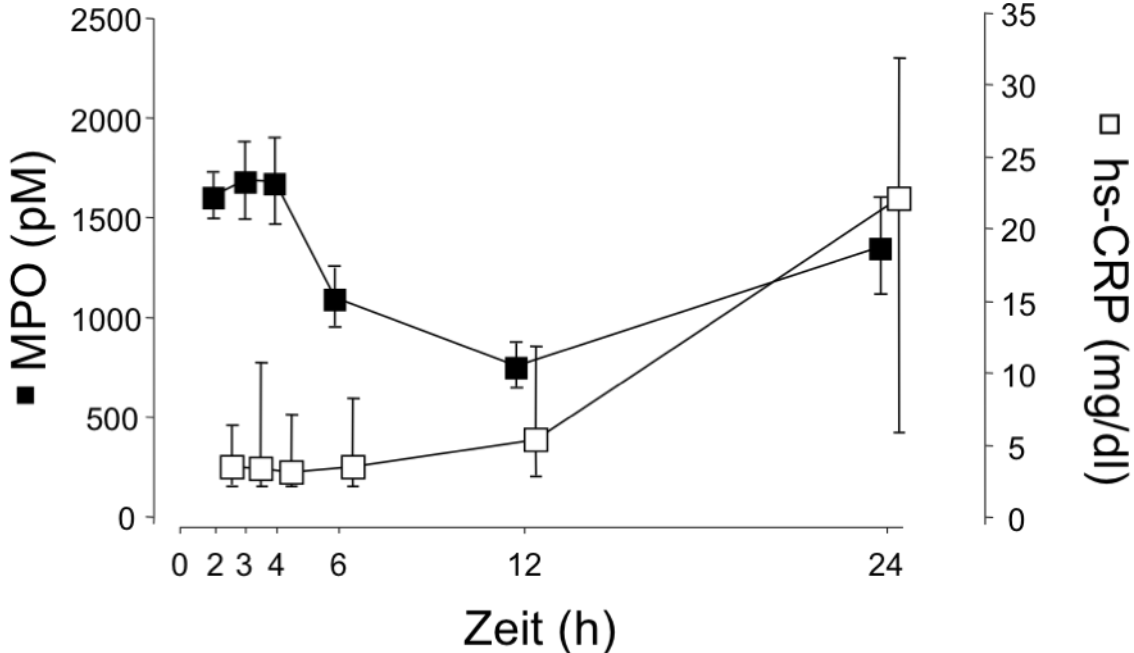


Abbildung 13: Konzentrationsverlauf von hs-CRP und MPO, Zeit in Stunden (h)

4. Diskussion

In dieser Untersuchung konnte gezeigt werden, dass MPO-Plasmaspiegel in einem Patientenkollektiv mit akutem Myokardinfarkt deutlich früher ansteigen als die etablierten Marker des myokardialen Zelltodes. Bei 73,7% aller Patienten aus der AMI-Gruppe dieser Studie wurden die höchsten Plasmawerte für MPO schon nach drei Stunden erreicht.

Es ergeben sich hieraus wichtige Schlussfolgerungen sowohl aus wissenschaftlichen als auch klinischen Gesichtspunkten:

4.1 Rolle der inflammatorischen Prozesse bei der Plaqueruptur

In dieser Untersuchung konnte gezeigt werden, dass im Rahmen eines Myokardinfarktes die MPO deutlich früher ansteigt als die etablierten Marker. Troponin T und CK sind Marker, welche als Konsequenz des myokardialen Zelltodes freigesetzt werden. MPO hingegen wird durch die Aktivierung von polymorphkernigen Leukozyten ausgeschüttet.

95% der im Körper vorhandenen MPO wird durch PMN sezerniert (Shishebor, Aviles et al. 2003). Somit kann bei erhöhten MPO-Konzentrationen von einer vorherrschenden PMN-Aktivierung ausgegangen werden.

Der Zeitverlauf der MPO-Konzentration weist auf eine sehr frühe Aktivierung der polymorphkernigen Leukozyten und damit auf die vielleicht bedeutsame Rolle dieses Zelltyps bei Myokardinfarkt hin. Tatsächlich konnte in dieser Studie nachgewiesen werden, dass schon in den ersten zwei Stunden nach Symptombeginn die MPO-Konzentration bei akutem Myokardinfarkt im Vergleich zu Patienten mit stabiler KHK deutlich erhöht war. Auffällig ist in diesem Zusammenhang, dass nicht nur die Marker des myokardialen Zellunterganges, sondern auch der am besten untersuchte Marker der koronaren Entzündungsreaktion, das hoch-sensitive CRP, nicht erhöht waren.

Inflammatorische Prozesse wurden mit allen Phasen der Arterioskleroseentwicklung von den initialen intimalen Ablagerungen bis zur Plaqueruptur in Zusammenhang gebracht (Libby, Ridker et al. 2002). PMN

spielen in diesem Zusammenhang eine zentrale Rolle in allen Stadien des Prozesses. Sowohl Monozyten als auch PMN konnten in frühesten arteriosklerotischen Läsionen aber auch in rupturierten Plaques gefunden werden.

Die These, dass erhöhte MPO-Konzentrationen tatsächlich durch die Aktivierung und Degranulation von PMN bewirkt werden, wird weiter dadurch unterstützt, dass erstens die Leukozytenzahl im Verlauf der beobachteten 24 Stunden sich nicht signifikant änderte. Dadurch unterlag der initial deutlich erhöhte Quotient aus MPO und Leukozytenzahl einem starken Abfall über 24 Stunden. Zweitens konnten über den gleichen Zeitraum ähnliche Konzentrationsverläufe für die Elastase gezeigt werden, ebenfalls ein Enzym, welches in den gleichen Granula wie die MPO gespeichert wird, und genauso ein bedeutsamer Marker für die Aktivierung von neutrophilen Granulozyten ist (Henriksen and Sallénave 2008).

Natürlich kann nicht ausgeschlossen werden, dass die Freisetzungskinetik der Marker des myokardialen Zellschadens deutlich langsamer als die der MPO ist. Trotzdem bleibt die Möglichkeit, dass MPO nicht als Konsequenz des myokardialen Schadens, sondern im Rahmen der Plaqueruptur ausgeschüttet wird, und damit dem myokardialen Zellschaden vorausgeht. Die sehr unterschiedlichen Zeitverläufe der einzelnen Marker legen diese These nahe. Die Rolle von inflammatorischen Prozessen bei der Pathogenese der Arteriosklerose kann als bewiesen gelten. Inwieweit Inflammation und insbesondere das Enzym MPO bei der zunehmenden Plaqueinstabilität eine ursächliche Rolle spielen, ist noch nicht endgültig geklärt.

Schon vorausgehende Studien haben diese Frage aufgeworfen. Die vorliegende Untersuchung ist allerdings die erste, welche einen Vergleich der Konzentrationsverläufe der einzelnen Marker in den sehr frühen Stunden eines akuten Myokardinfarktes zieht. Wie oben gezeigt werden konnte, wird hier ein zeitlicher Vergleich zwischen dem myokardialen Schaden und der leukozytären Aktivierung gezogen. Bis jetzt wurde von einer leukozytären Aktivierung bei Myokardinfarkt als Konsequenz des Zellschadens und nicht der Plaqueinstabilität ausgegangen.

Die Daten der vorliegenden Untersuchung untermauern die Bedeutung des vermutlich engen Zusammenhanges aus Plaqueinstabilität und –ruptur und leukozytärer Aktivierung. Makrophagen können in deutlich erhöhter Anzahl aus

arteriosklerotischen Plaques von Patienten mit instabiler Angina oder NSTEMI nachgewiesen werden. Vergleichsweise niedriger sind die Mengen in Plaques von Patienten mit stabiler Angina Pectoris (Moreno, Falk et al. 1994).

Lange Zeit war die Rolle von PMN in der Entwicklung und insbesondere Ruptur von koronaren Plaques unterschätzt worden. Da PMN kein vorherrschender Zelltyp in der Plaquematrix sind, wurde von einer geringen Bedeutung im Prozess der Plaquebildung ausgegangen. In den letzten Jahren ist dieses Konzept allerdings durch Untersuchungen von Enzymen aus den PMN revidiert worden. MPO ist hier in den Mittelpunkt des Interesses gerückt.

MPO ist sowohl in stabilen als auch insbesondere in instabilen Plaques vorhanden (Baldus, Eiserich et al. 2002; Libby, Ridker et al. 2002). Hier ist es beteiligt an der Entwicklung von oxidiertem LDL (Podrez, Schmitt et al. 1999), senkt die Konzentration von NO aus dem Endothel (Eiserich, Hristova et al. 1998; Eiserich, Baldus et al. 2002) und modifiziert HDL-Partikel (Zheng, Nukuna et al. 2004).

Des Weiteren konnte gezeigt werden, dass MPO die Aktivität von Enzymen erhöht, welche die zelluläre Matrix angreifen und abbauen, was zu einer vermehrten Instabilität von Plaques führt (Fu, Kassim et al. 2003).

Die frühere Unterschätzung der Rolle von PMN und den aus ihnen sezernierten Enzymen rührt von der Fehleinschätzung her, dass eine hohe Zelldichte von PMN nötig ist. Es konnte gezeigt werden, dass auch freie MPO nach Sekretion durch PMN an die endotheliale Glycokalix bindet und danach durch Transzytose in den subendothelialen Raum gelangt (Baldus, Eiserich et al. 2001; Baldus, Eiserich et al. 2002). Somit resultieren auch niedrigere systemische MPO-Konzentrationen als im instabilen Krankheitsverlauf.

4.2 Bedeutung der MPO als diagnostische Hilfe beim ACS

Wie schon eingangs gezeigt wurde, ist die klinische Einschätzung von Patienten, welche sich mit akuten thorakalen Schmerzen vorstellen, schwierig. Bis heute gibt es kein verlässliches diagnostisches Kriterium, welches eine frühe und gleichzeitig sichere Diagnose erlaubt.

In der Diagnosefindung werden nach den internationalen Standards das EKG und die kardialen Nekrosemarker Troponin und CK verwendet. Beide Methoden haben diagnostische Lücken. Außerdem erreichen die Konzentrationen der kardialen Marker häufig erst nach mehreren Stunden signifikante Bereiche und sind Marker des myokardialen Zellunterganges. Bis zu 60% der Patienten mit Myokardinfarkt präsentieren sich initial mit Troponinwerten unterhalb der Nachweisgrenze (Morrow, de Lemos et al. 2003).

Somit besteht eine hohe diagnostische Unsicherheit mit häufiger Zeitverzögerung bis zur Entscheidung über das weitere Vorgehen. Für die Prognose der Patienten ist allerdings eine schnelle Wiederherstellung des koronaren Blutflusses entscheidend.

Somit ist die Suche nach Markern, welche schon im frühen Verlauf des Krankheitsbildes diagnostische Hinweise geben, von hoher Bedeutung. Idealerweise sollte ein Marker noch vor dem stattgehabten myokardialen Zelltod signifikant ansteigen, um früh eine Intervention vornehmen zu können und so das Absterben von Muskelgewebe zu verhindern.

Myeloperoxidase-Spiegel sind früher als alle anderen getesteten Marker erhöht. Bei den 38 Patienten, welche sich mit einem akuten Myokardinfarkt vorstellten, konnte eine erhöhte MPO-Konzentration schon vor dem Nachweis von erhöhten Werten der etablierten Marker gezeigt werden.

Auch der gesamte Verlauf der Plasmakonzentration der MPO zeigt eine andere Dynamik: mehr als 70% der von uns untersuchten Patienten erreichten die maximale Plasmakonzentration von MPO innerhalb der ersten drei Stunden nach Symptombeginn. Dem gegenüber erreichten die Konzentrationen von Troponin T erst nach 12 Stunden ihre maximalen Werte.

Zwar konnte schon nachgewiesen werden, dass Myeloperoxidase-Spiegel bei Patienten mit akuten Koronarsyndromen erhöht sind (Baldus, Heeschen et al. 2003; Mocatta, Pilbrow et al. 2007), und dass diese Spiegel eine prognostische Rolle haben. Ein direkter Vergleich der Kinetik von MPO und den etablierten Markern fehlt allerdings bis zum heutigen Tag.

4.3 MPO-Konzentration und Heparin

Insbesondere die Beobachtung, dass die intravenöse Administration von Heparin zu erhöhten Werten der MPO führt, bedarf einer weiteren kritischen Betrachtung. Dass die Gabe von Heparin auch außerhalb von akuten Koronarsyndromen zur Erhöhung der MPO-Plasmakonzentration durch Mobilisation von gefäßwandadhärenten Molekülen führt, ist vorbeschrieben (Baldus, Rudolph et al. 2006; Rudolph, Rudolph et al. 2007).

In den meisten vorbeschriebenen Studien, welche die Rolle der MPO als Biomarker im Rahmen des ACS untersucht haben, wurde der Effekt von Heparin nicht untersucht. Es besteht daher Unklarheit, ob die Gabe von Heparin, welches in der Behandlung des ACS eine dominierende Rolle spielt, nicht die diagnostische Signifikanz der MPO beeinflusst.

MPO bindet durch ihre kationische Oberflächenladung an negativ geladenes Heparinsulfat. Daher konkurriert Heparin um die Bindung an MPO und erhöht die freie Konzentration im Plasma um mindestens das 1,6-fache. Hierdurch konnte auch eine verbesserte endotheliale Funktion nachgewiesen werden. Elastase war nach Gabe von Heparin nicht erhöht, die MPO-Konzentration wurde also nicht durch leukozytäre Aktivierung verändert (Baldus, Rudolph et al. 2006).

Die Daten der vorliegenden Untersuchung zeigen, dass MPO-Konzentrationen bei bewiesenem ACS nicht durch die Gabe von Heparin beeinflusst werden. Vermutlich wird dies durch die ohnehin schon hohe Konzentration im Rahmen des Krankheitsbildes bedingt, so dass die zusätzliche Liberation keine signifikanten Änderungen bewirkt.

Dieser Vorgang hat allerdings gravierende Auswirkungen auf die mögliche diagnostische Rolle der MPO: Heparin-Gabe bei Patienten mit stabiler koronarer Herzerkrankung führt zu MPO-Konzentrationen, welche die gleiche Höhe wie bei akuten Koronarsyndromen erreichen. Dies konnte durch die vorliegende Arbeit bestätigt werden. Bei diesen Patienten kann die Höhe der Plasmakonzentration zu einer Fehldiagnose führen, da es kein Unterscheidungskriterium zur Differenzierung zwischen erhöhten MPO-Konzentrationen durch ein akutes Koronarsyndrom oder durch Heparin bei Patienten, die ein anderes akutes Problem mit ähnlichen Symptomen, wie z. B. eine Lungenembolie, aufweisen.

4.4 Konzentrationsverlauf der MPO über 24 Stunden

Betrachtet man die in der vorliegenden Untersuchung gewonnenen Daten, fällt ein zweiter Peak in der Konzentration der MPO 24 Stunden nach Symptombeginn auf. Schon länger wird eine Rolle von PMN bei dem myokardialen Schaden während eines Myokardinfarktes angenommen. Diese Daten werden aber eher mit Vorgängen im Rahmen der Reperfusion in Zusammenhang gebracht (Frangogiannis 2008). Gewebeeinfiltration mit PMN wird typischerweise erst 24 Stunden nach Symptombeginn festgestellt (Reimer, Murry et al. 1989; Vinten-Johansen 2004).

Es ist also anzunehmen, dass der erste Anstieg der MPO-Konzentration nach 2 Stunden durch eine vaskuläre Aktivierung bedingt ist. Der zweite Anstieg nach 24 Stunden unterliegt einem gesonderten Pathomechanismus und reflektiert Rekrutment und Aktivierung von PMN im Rahmen der myokardialen Reperfusion und des Unterganges von Myokardzellen.

4.5 Kritische Betrachtung der Ergebnisse

Die vorliegende Untersuchung ist sicherlich durch das kleine Kollektiv in ihrer Aussagekraft limitiert. Dennoch ist sie nach unseren Kenntnissen die erste Untersuchung, welche die Marker-Kinetik zu einem sehr frühen Stadium des akuten Myokardinfarktes prospektiv untersucht. In den vorhergehenden Studien zeigte sich ein sehr niedriger Anteil an Patienten, welcher sich innerhalb der ersten drei Stunden nach Symptombeginn vorstellte (Boersma 2006; Elbarouni, Goodman et al. 2008). Somit konnte erstmalig der direkte Vergleich von Markern der myokardialen Zellnekrose und MPO schon im Initialstadium des akuten Myokardinfarktes gezogen werden.

Betrachtet man die diagnostische Lücke des Troponin T in der Initialphase des Myokardinfarktes und die Statistik, dass sich bis zu 60% aller ACS-Patienten zu Beginn mit einem Troponin T unterhalb des diagnostischen Cut-Off vorstellen (Morrow, de Lemos et al. 2003), so ist die Bedeutung, welche ein neuer Marker hat, der schon frühe diagnostische Sicherheit liefert, ersichtlich. Mit MPO als

Marker der koronaren Inflammation und Plaqueinstabilität könnten Patienten einer Therapie noch vor der myokardialen Ischämie zugeführt werden. Da nach heutigem Wissensstand keine untergegangenen Myokardzellen ersetzt werden können, ist hier ein Absterben von Muskelgewebe unbedingt zu vermeiden.

Die Hypothese, dass MPO ein Marker für kritisch einzuschätzende Patienten ist, wird durch eine Untersuchung unterstützt, in der nachgewiesen werden konnte, dass MPO nur bei Patienten mit akutem Koronarsyndrom, also Myokardinfarkt und instabiler Angina, erhöht ist, nicht aber bei stabiler Angina, welche durch einen Stresstest provoziert wurde. Somit sollte die erhöhte MPO-Konzentration also nicht Folge einer Ischämie sein, sondern im Rahmen einer zunehmenden Plaqueinstabilität auftreten (Biasucci, D'Onofrio et al. 1996). Interessant in diesem Zusammenhang ist auch die Beobachtung, dass bei Patienten, welche elektiv wegen stabiler Angina pectoris eine Koronarintervention mit Stentversorgung erhalten, die MPO-Konzentration signifikant ansteigt. Hier scheint die Plaqueruptur im Rahmen der Koronarintervention die MPO-Konzentration zu erhöhen (Aminian, Boudjeltia et al. 2009).

Weiter unterstützt wird diese These durch folgende Studie: Bei 604 Patienten, die sich mit Brustschmerzen in der Notaufnahme vorstellten, konnte auch bei negativem Troponin eine Korrelation von erhöhter MPO-Konzentration und unerwünschten Ereignissen in der Folge festgestellt werden. Auch hier waren die MPO-Konzentrationen schon bei der initialen Blutabnahme innerhalb von 2 Stunden nach Symptombeginn erhöht. Interessanterweise konnten erhöhte CRP-Werte das Risiko für das Vorliegen eines Myokardinfarktes zeigen, waren aber nicht prädiktiv für kardiale Ereignisse im weiteren Verlauf in der Troponin-negativen Gruppe – dies im Gegensatz zu MPO, welches prädiktiv für kardiale Ereignisse war (Brennan, Penn et al. 2003).

Hieraus lässt sich folgern, dass CRP und MPO unterschiedliche prognostische Bedeutung haben: CRP scheint ein Marker für die vaskuläre Inflammation im chronischen Krankheitsverlauf zu sein, während MPO eher auf Plaqueinstabilität hindeutet, und somit ein Marker für die Kurzzeitprognose ist (Loria, Dato et al. 2008). Auch weitere Studien zeigten eine gute Assoziation der MPO-Konzentration mit rezidivierenden kardialen Ischämien. Das CRP scheint dagegen ebenso wie das BNP eher ein Prädiktor des Langzeitverlaufes zu sein (Morrow, Sabatine et al. 2008). Dies konnte in einer zwei-Jahres-Follow-up Studie gezeigt

werden, in welcher 115 Patienten mit ACS über zwei Jahre untersucht wurden. MPO-Konzentrationen bei Erstvorstellung hatten im Gegensatz zum CRP keine Assoziation mit dem Langzeit-Outcome (Borges, Stella et al. 2009). Dies steht im Gegensatz zu den schon zitierten Studien, in welchen eine Korrelation zwischen MPO-Konzentration und dem Risiko für unerwünschte Ereignisse besteht. Allerdings wurde schon in anderen Studien erwähnt, dass MPO eine bessere Korrelation für akute Ereignisse während instabiler Krankheitsphasen hat und nicht so sehr als diagnostische Hilfe bei stabilen Verläufen geeignet scheint (Brennan, Penn et al. 2003). Möglicherweise ist dies ein weiterer Hinweis auf die komplexen Zusammenhänge bei der Entwicklung der Arteriosklerose, welche durch sehr viele unterschiedliche Faktoren beeinflusst wird.

Es darf nicht übersehen werden, dass zwar die Studienlage zur Korrelation von MPO und KHK größtenteils sehr ermutigend ist - insbesondere auch die Rolle von MPO als Risikostratifizierungsmittel - aber auch mehrere Studien existieren, in denen keine Korrelation gefunden werden konnte:

Bei 382 Patienten mit stabiler KHK konnte keine Korrelation von MPO-Konzentration und Mortalität über ein Follow-up von dreieinhalb Jahren gefunden werden (Stefanescu, Braun et al. 2008). Zu beachten ist hier, dass von der Gesamtmortalität ausgegangen wurde. In einer Fall-Kontroll-Studie konnte bei HIV-Patienten keine signifikante Korrelation von MPO zu kardiovaskulären Events gefunden werden. Hier wurden Fälle ausgewertet, in denen bei HIV-positiven Patienten mit Myokardinfarkt gleichzeitig Plasmaproben von den dem Ereignis vorausgehenden 12 Monaten vorhanden waren. Auffallend ist, dass hier eine Patientengruppe untersucht wurde, welche in der vorliegenden Untersuchung ausgeschlossen wurde: Patienten mit einer chronischen und infektiösen Erkrankung. Geht man von der Pathophysiologie aus, so lassen sich erhöhte MPO-Konzentrationen in diesem Kollektiv gut durch andere Ursachen als KHK erklären, was auch gleichzeitig einen signifikanten Unterschied zwischen koronarkranken und koronargesunden Patienten verfälschen würde.

In einer weiteren Studie wurden Patienten, welche sich einer elektiven Koronarangiographie unterzogen, auf ihre MPO-Werte untersucht. Eingeschlossen waren Patienten mit stabiler Angina bei angiographisch nachgewiesener KHK, sowie Patienten mit angiographisch ausgeschlossener KHK. Es konnte kein

signifikanter Unterschied der MPO-Konzentration zwischen den Gruppen gefunden werden (Kubala, Lu et al. 2008). Hier wurden Patienten mit afroamerikanischer und kaukasischer Herkunft untersucht.

Interessanterweise konnte auch in Studien zum Langzeitverlauf trotz positiver Korrelation der MPO mit schlechterem kardiovaskulären Outcome keine Korrelation von MPO und den klassischen Risikofaktoren gefunden werden. Es wurde aber gezeigt, dass durch Änderung des Lebensstils mit Modifikation einiger kardiovaskulärer Risikofaktoren die MPO-Konzentration und generell die inflammatorischen Marker sowie die endotheliale Dysfunktion gesenkt werden konnten (Roberts, Chen et al. 2007). Auch hier scheint also MPO eher eine Rolle im akuten Krankheitsverlauf zu spielen.

Zusammenfassend ergibt sich das schon weiter oben erwähnte Bild. MPO scheint ein Marker für das akute Krankheitsgeschehen zu sein, was die These einer Beteiligung von MPO an der Plaqueinstabilität unterstützt.

Generell ist das Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse bei instabiler Symptomatik höher (Rossi, Franceschini et al. 2006). In der zitierten Studie wurde bei Patienten mit akutem Myokardinfarkt eine erhöhte Rate von instabilen Plaques in den Karotiden verglichen mit Patienten ohne Koronarsyndrom nachgewiesen. Auch konnten Studien mehrfach zeigen, dass Patienten mit akutem Koronarsyndrom in der Autopsie nicht nur ein instabiles Areal sondern multiple instabile oder rupturierte Plaques im gesamten Koronarsystem haben (Arbustini, Grasso et al. 1991; Goldstein, Demetriou et al. 2000). Es lässt sich argumentieren, dass zwar die Beteiligung der MPO in der Entwicklung der Arteriosklerose und insbesondere der KHK ein lokales Geschehen ist, dass aber bei zunehmender Krankheitsinstabilität eine systemische Komponente hinzukommt, die zu einer Plaqueinstabilität im gesamten arteriellen System führt. Im Rahmen von akuten Koronarsyndromen konnte ein Gradient des intrazellulären MPO-Gehaltes in Blutproben aus dem Koronarvenensinus und der Femoralarterie nachgewiesen werden. Da Blut aus der rechten Koronararterie nicht in den Koronarvenensinus drainiert wird, musste eine erhöhte MPO-Konzentration hier durch ubiquitäre kardiale Aktivierung entstehen. Der Aktivierungsgradient aus MPO und Leukozytenzahl war unabhängig von dem Ort der Stenose erhöht, womit das Konzept einer systemischen inflammatorischen Reaktion hier am Beispiel des

gesamten Koronarsystems unterstützt wird (Buffon, Biasucci et al. 2002). Gleichzeitig konnte eine signifikante Korrelation zwischen CRP-Konzentration aus femoralem und Koronarsinus-Blut gefunden werden. Zwar wurde im Tiermodell eine Aktivierung der neutrophilen Granulozyten schon 15 Minuten nach Okklusion einer Koronararterie erfasst (Jordan, Zhao et al. 1999). Dies lässt sich als Erklärungsmechanismus für die MPO-Erhöhung aber nicht heranziehen, da bei Patienten mit stabiler Angina pectoris, welche im Stresstest durch Ischämie symptomatisch wird, keine korrelierende MPO-Erhöhung entsteht.

Eine signifikante Erhöhung der systemischen MPO-Konzentration scheint also erst im Rahmen der sich entwickelnden Plaqueruptur aufzutreten. Dies lässt sich weiterhin mit dem Konzept der lokalen Prozesse von MPO bei der Pathogenese der KHK vereinbaren. Schließlich kann MPO in allen Stadien der Krankheit in Plaques nachgewiesen werden. Wie es letztendlich zu der Transformation von einem stabilen Krankheitsbild mit zwar sicherlich vorhandener Inflammation als Teil der Arteriosklerose aber kaum vorliegenden systemischen MPO-Plasmaspiegeln und wenig instabilen Plaques zu einem akuten Geschehen mit Plaqueruptur kommt, muss an dieser Stelle unbeantwortet bleiben. Hierfür sind sicherlich experimentelle Ansätze nötig. Die Rolle der MPO als vielversprechendem Marker für koronare Hochrisikopatienten konnte aber in der vorliegenden Untersuchung nahegelegt werden.

4.6 Zukünftige Entwicklung und Probleme im klinischen Einsatz

Der sehr frühe Anstieg der MPO in dieser Untersuchung sollte Anlass zu weiteren Untersuchungen sein, welche die Kinetik von Markern der leukozytären Aktivierung beim akuten Koronarsyndrom untersuchen.

Auch unter pathophysiologischen Aspekten unterstützen die erhobenen Daten das Konzept der sehr frühen Freisetzung von MPO durch PMN während des akuten Koronarsyndromes mit einerseits vermutlich unterschätzten ursächlichen inflammatorischen Prozessen bei koronarer Herzerkrankung und andererseits noch nicht in vollem Ausmaß bekannten proinflammatorischen und

vasoregulatorischen Effekten durch MPO im weiteren Verlauf des akuten Myokardinfarktes.

MPO ist ein Marker für Inflammation und oxidativen Stress. Die erhöhten Werte beim akuten Koronarsyndrom konnten wiederholt gezeigt werden. Dennoch sind die bisher vorliegenden Daten relativ beschränkt und ein Vergleich der Studien zusätzlich durch unterschiedliche methodische Ansätze limitiert, was auch teils kontroverse Aussagen erklären könnte. Eine standardisierte Untersuchung ist deshalb für den routinemäßigen klinischen Einsatz nötig. Anscheinend sind auch die präanalytischen Vorgehensweisen für die Ergebnisse von entscheidender Bedeutung: Die Länge des Zeitraumes, über den die Blutproben nach Entnahme bei Raumtemperatur gelagert werden, hat deutlich erhöhende Effekte auf die MPO-Konzentration. Proben, welche direkt nach Entnahme auf Eis gelegt wurden, wiesen keine erhöhte MPO-Konzentration auf. Auch die Unterschiede, welche zwischen Proben aus Serum und Plasma bestehen, lassen sich so erklären: Serum hat längere Standzeiten, welche für die Blutgerinnung nötig sind. Damit erklären sich höhere MPO-Werte durch weitere Freisetzung aus Leukozyten (Chang, Wu et al. 2006).

Des Weiteren ist MPO sicherlich nicht spezifisch für kardiale Vorgänge, sondern ist im Rahmen von verschiedensten Erkrankungen mit leukozytärer Aktivierung erhöht.

Es wird daher vermutlich zukünftig nicht nur einen Marker zur Risikostratifizierung von akuten Koronarsyndromen ohne Troponinerhöhung geben. Für die MPO gilt, dass standardisierte Labormethoden und auch Referenzwerte geschaffen werden müssen, bevor ein Einsatz in der klinischen Routine denkbar ist. Falls sich tatsächlich nachweisen lässt, dass MPO an einer zunehmenden Plaqueinstabilität beteiligt ist, eröffnen sich auch Therapieansätze (Libby 2000), wobei der Inhibition von MPO möglicherweise zukünftig therapeutische Bedeutung zukommt.

So gibt es erste Untersuchungen, in denen Statine die Konzentrationen von Oxidanzien senken konnten (Dupuis 2001). Somit sollten antioxidative und antientzündliche Effekte zu den Wirkungen dieser Substanzklasse addiert werden (Vojacek 2009). Durch das Statin Atorvastatin kann die MPO-Konzentration gesenkt werden (Zhou, Zhou et al. 2006; Nicholls and Hazen 2009).

Somit scheint es schon heute mögliche therapeutische Ansätze zu geben.

5. Zusammenfassung

Das Protein Myeloperoxidase, produziert und sezerniert von polymorphkernigen neutrophilen Granulozyten, zeigt sich als ein kritischer Faktor in der Genese und Pathophysiologie der koronaren Herzerkrankung. In retrospektiven Analysen konnte gezeigt werden, dass die Höhe der Plasmaspiegel von MPO mit einer schlechteren Prognose bei Patienten mit initial normalen Troponin T-Spiegeln und konsekutiv diagnostiziertem Myokardinfarkt assoziiert ist.

Das Ziel der vorliegenden Arbeit war die Bestimmung der Plasmaspiegel von MPO im Verlauf von 24 Stunden im Akutstadium des Myokardinfarkts. 38 Patienten, welche sich innerhalb von zwei Stunden nach Symptombeginn eines Myokardinfarktes vorstellten, wurden in die Untersuchung eingeschlossen.

Sequentielle Blutproben wurden in den ersten 24 Stunden nach Symptombeginn abgenommen und die Konzentrationen von Myeloperoxidase, Troponin T, Kreatininkinase MB, Myoglobin und hochsensitivem C-reaktiven Protein bestimmt. 50 Patienten mit angiographisch bewiesener und stabiler koronarer Herzerkrankung wurden in die Kontrollgruppe eingeschlossen.

Im Gegensatz zu allen anderen etablierten Markern der akuten Myokardischämie war Myeloperoxidase bei Patienten mit nachfolgend gesichertem Myokardinfarkt innerhalb der ersten drei Stunden nach Symptombeginn signifikant erhöht.

Obwohl gezeigt werden konnte, dass intravenös appliziertes Heparin die Plasmakonzentration von Myeloperoxidase im Rahmen der stabilen koronaren Herzerkrankung erhöht, zeigte sich kein Effekt im Akutstadium eines Myokardinfarktes.

Das frühe Erreichen der maximalen Plasmakonzentration deutet darauf hin, dass die Aktivierung von polymorphkernigen neutrophilen Granulozyten ein frühes Ereignis im Rahmen des akuten Koronarsyndromes ist und dass dieses möglicherweise vor dem Untergang von kardialen Myozyten geschieht.

Somit erweist sich MPO als wichtiger Marker zur Risikostratifizierung im Akutstadium des Koronarsyndromes. Außerdem ergeben sich Hinweise auf die pathophysiologische Bedeutung der MPO und damit eventuell auch für zukünftige Therapieansätze.

6. Abkürzungsverzeichnis

ACS:	Akutes Koronarsyndrom
AMI:	Akuter Myokardinfarkt
Apo A-I:	Apolipoprotein A-I
BMI:	Body Mass Index
CAD:	Coronary Artery Disease
CI:	Konfidenzintervall
CK:	Kreatinkinase
CRP	C-reaktives Protein
Hs-CRP	Hoch-sensitives C-reaktives Protein
ELISA:	Enzyme-linked Immunosorbent Assay
HDL:	High-density-Lipoprotein
HOCL:	Hypochlorige Säure
IE:	Internationale Einheiten
KG:	Körpergewicht
KHK:	Koronare Herzerkrankung
LDL:	Low-density Lipoprotein
MEIA:	Mikropartikel Enzym Immunosorbent Assay
MPO:	Myeloperoxidase
NADPH:	Nicotinamadenindinukleotidphosphat
NO:	Stickstoffmonoxid
NSTEMI	Nicht-ST-Streckenhebungsinfarkt
PCI:	Perkutane Koronarintervention
pM:	Picomol pro Liter
PMN:	Polymorphkernige neutrophile Granulozyten / Neutrophile Granulozyten
ST:	ST-Strecke
STEMI:	ST-Streckenhebungsinfarkt
TNT:	Troponin T
UKE:	Universitätsklinikum Hamburg Eppendorf

7. Literaturverzeichnis

Abu-Soud, H. M. and S. L. Hazen (2000). "Nitric oxide is a physiological substrate for mammalian peroxidases." J Biol Chem **275**(48): 37524-37532.

Alpert, J. S., K. Thygesen, et al. (2008). "The universal definition of myocardial infarction: a consensus document: ischaemic heart disease." Heart **94**(10): 1335-1341.

Aminian, A., K. Z. Boudjeltia, et al. (2009). "Coronary stenting is associated with an acute increase in plasma myeloperoxidase in stable angina patients but not in patients with acute myocardial infarction." Eur J Intern Med **20**(5): 527-532.

Arbustini, E., M. Grasso, et al. (1991). "Coronary atherosclerotic plaques with and without thrombus in ischemic heart syndromes: a morphological, immunohistochemical, and biochemical study." Am J Cardiol **68**(7): 36B-50B.

Askari, A. T., M. L. Brennan, et al. (2003). "Myeloperoxidase and plasminogen activator inhibitor 1 play a central role in ventricular remodeling after myocardial infarction." J Exp Med **197**(5): 615-624.

Baldus, S., J. P. Eiserich, et al. (2002). "Spatial mapping of pulmonary and vascular nitrotyrosine reveals the pivotal role of myeloperoxidase as a catalyst for tyrosine nitration in inflammatory diseases." Free Radic Biol Med **33**(7): 1010.

Baldus, S., J. P. Eiserich, et al. (2001). "Endothelial transcytosis of myeloperoxidase confers specificity to vascular ECM proteins as targets of tyrosine nitration." J Clin Invest **108**(12): 1759-1770.

Baldus, S., C. Heeschen, et al. (2003). "Myeloperoxidase serum levels predict risk in patients with acute coronary syndromes." Circulation **108**(12): 1440-1445.

Baldus, S., T. Heitzer, et al. (2004). "Myeloperoxidase enhances nitric oxide catabolism during myocardial ischemia and reperfusion." Free Radic Biol Med **37**(6): 902-911.

Baldus, S., V. Rudolph, et al. (2006). "Heparins increase endothelial nitric oxide bioavailability by liberating vessel-immobilized myeloperoxidase." Circulation **113**(15): 1871-1878.

Bassand, J. P., C. W. Hamm, et al. (2007). "Guidelines for the diagnosis and treatment of non-ST-segment elevation acute coronary syndromes." Eur Heart J **28**(13): 1598-1660.

Bergt, C., S. Pennathur, et al. (2004). "The myeloperoxidase product hypochlorous acid oxidizes HDL in the human artery wall and impairs ABCA1-dependent cholesterol transport." Proc Natl Acad Sci U S A **101**(35): 13032-13037.

Bhatt, D. L., M. T. Roe, et al. (2004). "Utilization of early invasive management strategies for high-risk patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes: results from the CRUSADE Quality Improvement Initiative." JAMA **292**(17): 2096-2104.

Biasucci, L. M., G. D'Onofrio, et al. (1996). "Intracellular neutrophil myeloperoxidase is reduced in unstable angina and acute myocardial infarction, but its reduction is not related to ischemia." J Am Coll Cardiol **27**(3): 611-616.

Biasucci, L. M., G. Liuzzo, et al. (2001). "Clinical use of C-reactive protein for the prognostic stratification of patients with ischemic heart disease." Ital Heart J **2**(3): 164-171.

Boersma, E. (2006). "Does time matter? A pooled analysis of randomized clinical trials comparing primary percutaneous coronary intervention and in-hospital fibrinolysis in acute myocardial infarction patients." Eur Heart J **27**(7): 779-788.

Boersma, E., K. S. Pieper, et al. (2000). "Predictors of outcome in patients with acute coronary syndromes without persistent ST-segment elevation. Results from an international trial of 9461 patients. The PURSUIT Investigators." Circulation **101**(22): 2557-2567.

Borges, F. K., S. F. Stella, et al. (2009). "Serial Analyses of C-Reactive Protein and Myeloperoxidase in Acute Coronary Syndrome." Clin Cardiol.

Brennan, M. L., M. M. Anderson, et al. (2001). "Increased atherosclerosis in myeloperoxidase-deficient mice." J Clin Invest **107**(4): 419-430.

Brennan, M. L., M. S. Penn, et al. (2003). "Prognostic value of myeloperoxidase in patients with chest pain." N Engl J Med **349**(17): 1595-1604.

Buffon, A., L. M. Biasucci, et al. (2002). "Widespread coronary inflammation in unstable angina." N Engl J Med **347**(1): 5-12.

Cai, H. and D. G. Harrison (2000). "Endothelial dysfunction in cardiovascular diseases: the role of oxidant stress." Circ Res **87**(10): 840-844.

Chang, P. Y., T. L. Wu, et al. (2006). "Development of an ELISA for myeloperoxidase on microplate: normal reference values and effect of temperature on specimen preparation." Clin Chim Acta **373**(1-2): 158-163.

Daugherty, A., J. L. Dunn, et al. (1994). "Myeloperoxidase, a catalyst for lipoprotein oxidation, is expressed in human atherosclerotic lesions." J Clin Invest **94**(1): 437-444.

Davies, M. J., A. C. Thomas, et al. (1986). "Intramyocardial platelet aggregation in patients with unstable angina suffering sudden ischemic cardiac death." Circulation **73**(3): 418-427.

- De Servi, S., A. Mazzone, et al. (1995). "Clinical and angiographic correlates of leukocyte activation in unstable angina." J Am Coll Cardiol **26**(5): 1146-1150.
- Dominguez-Rodriguez, A., S. Samimi-Fard, et al. (2008). "Prognostic value of admission myeloperoxidase levels in patients with ST-segment elevation myocardial infarction and cardiogenic shock." Am J Cardiol **101**(11): 1537-1540.
- Dupuis, J. (2001). "Mechanisms of acute coronary syndromes and the potential role of statins." Atheroscler Suppl **2**(1): 9-14.
- Duzguncinar, O., B. Yavuz, et al. (2008). "Plasma myeloperoxidase is related to the severity of coronary artery disease." Acta Cardiol **63**(2): 147-152.
- Eiserich, J. P., S. Baldus, et al. (2002). "Myeloperoxidase, a leukocyte-derived vascular NO oxidase." Science **296**(5577): 2391-2394.
- Eiserich, J. P., M. Hristova, et al. (1998). "Formation of nitric oxide-derived inflammatory oxidants by myeloperoxidase in neutrophils." Nature **391**(6665): 393-397.
- Elbarouni, B., S. G. Goodman, et al. (2008). "Impact of delayed presentation on management and outcome of non-ST-elevation acute coronary syndromes." Am Heart J **156**(2): 262-268.
- Frangogiannis, N. G. (2008). "The immune system and cardiac repair." Pharmacol Res **58**(2): 88-111.
- Fu, X., S. Y. Kassim, et al. (2003). "Hypochlorous acid generated by myeloperoxidase modifies adjacent tryptophan and glycine residues in the catalytic domain of matrix metalloproteinase-7 (matrilysin): an oxidative mechanism for restraining proteolytic activity during inflammation." J Biol Chem **278**(31): 28403-28409.
- Galvani, M., D. Ferrini, et al. (2001). "Cardiac markers and risk stratification: an integrated approach." Clin Chim Acta **311**(1): 9-17.
- Goldstein, J. A., D. Demetriou, et al. (2000). "Multiple complex coronary plaques in patients with acute myocardial infarction." N Engl J Med **343**(13): 915-922.
- Gottlieb, S. O., M. L. Weisfeldt, et al. (1986). "Silent ischemia as a marker for early unfavorable outcomes in patients with unstable angina." N Engl J Med **314**(19): 1214-1219.
- Hampton, M. B., A. J. Kettle, et al. (1996). "Involvement of superoxide and myeloperoxidase in oxygen-dependent killing of *Staphylococcus aureus* by neutrophils." Infect Immun **64**(9): 3512-3517.
- Hampton, M. B., A. J. Kettle, et al. (1998). "Inside the neutrophil phagosome: oxidants, myeloperoxidase, and bacterial killing." Blood **92**(9): 3007-3017.

Hazell, L. J., L. Arnold, et al. (1996). "Presence of hypochlorite-modified proteins in human atherosclerotic lesions." J Clin Invest **97**(6): 1535-1544.

Hazen, S. L. (2004). "Myeloperoxidase and plaque vulnerability." Arterioscler Thromb Vasc Biol **24**(7): 1143-1146.

Hazen, S. L. and J. W. Heinecke (1997). "3-Chlorotyrosine, a specific marker of myeloperoxidase-catalyzed oxidation, is markedly elevated in low density lipoprotein isolated from human atherosclerotic intima." J Clin Invest **99**(9): 2075-2081.

Henriksen, P. A. and J. M. Sallénave (2008). "Human neutrophil elastase: mediator and therapeutic target in atherosclerosis." Int J Biochem Cell Biol **40**(6-7): 1095-1100.

Hirsch, J. G. and Z. A. Cohn (1960). "Degranulation of polymorphonuclear leucocytes following phagocytosis of microorganisms." J Exp Med **112**: 1005-1014.

Jaremo, P., G. Hansson, et al. (2000). "Elevated inflammatory parameters are associated with lower platelet density in acute myocardial infarctions with ST-elevation." Thromb Res **100**(6): 471-478.

Jerlich, A., M. Hammel, et al. (2001). "An improved method for the sensitive monitoring of low density lipoprotein modification by myeloperoxidase." Redox Rep **6**(4): 257-264.

Jordan, J. E., Z. Q. Zhao, et al. (1999). "The role of neutrophils in myocardial ischemia-reperfusion injury." Cardiovasc Res **43**(4): 860-878.

Kalra, S., S. Duggal, et al. (2008). "Review of acute coronary syndrome diagnosis and management." Postgrad Med **120**(1): 18-27.

Karadag, B., B. Vatan, et al. (2009). "Serum myeloperoxidase level predicts reperfusion in patients with myocardial infarction receiving thrombolytic therapy." Heart Vessels **24**(4): 247-253.

Klebanoff, S. J. (1970). "Myeloperoxidase: contribution to the microbicidal activity of intact leukocytes." Science **169**(950): 1095-1097.

Klebanoff, S. J. (1999). "Myeloperoxidase." Proc Assoc Am Physicians **111**(5): 383-389.

Klebanoff, S. J. (2005). "Myeloperoxidase: friend and foe." J Leukoc Biol **77**(5): 598-625.

Klein, L. W. (2005). "Clinical implications and mechanisms of plaque rupture in the acute coronary syndromes." Am Heart Hosp J **3**(4): 249-255.

Kubala, L., G. Lu, et al. (2008). "Plasma levels of myeloperoxidase are not elevated in patients with stable coronary artery disease." Clin Chim Acta **394**(1-2): 59-62.

Kutter, D., P. Devaquet, et al. (2000). "Consequences of total and subtotal myeloperoxidase deficiency: risk or benefit ?" Acta Haematol **104**(1): 10-15.

Lenderink, T., E. Boersma, et al. (2003). "Elevated troponin T and C-reactive protein predict impaired outcome for 4 years in patients with refractory unstable angina, and troponin T predicts benefit of treatment with abciximab in combination with PTCA." Eur Heart J **24**(1): 77-85.

Libby, P. (2000). "Coronary artery injury and the biology of atherosclerosis: inflammation, thrombosis, and stabilization." Am J Cardiol **86**(8B): 3J-8J; discussion 8J-9J.

Libby, P. (2001). "Current concepts of the pathogenesis of the acute coronary syndromes." Circulation **104**(3): 365-372.

Libby, P., P. M. Ridker, et al. (2002). "Inflammation and atherosclerosis." Circulation **105**(9): 1135-1143.

Loomba, R. S. and R. Arora (2009). "ST Elevation Myocardial Infarction Guidelines Today: A Systematic Review Exploring Updated ACC/AHA STEMI Guidelines and Their Applications." Am J Ther.

Loria, V., I. Dato, et al. (2008). "Myeloperoxidase: a new biomarker of inflammation in ischemic heart disease and acute coronary syndromes." Mediators Inflamm **2008**: 135625.

Meuwese, M. C., E. S. Stroes, et al. (2007). "Serum myeloperoxidase levels are associated with the future risk of coronary artery disease in apparently healthy individuals: the EPIC-Norfolk Prospective Population Study." J Am Coll Cardiol **50**(2): 159-165.

Mocatta, T. J., A. P. Pilbrow, et al. (2007). "Plasma concentrations of myeloperoxidase predict mortality after myocardial infarction." J Am Coll Cardiol **49**(20): 1993-2000.

Moreno, P. R., E. Falk, et al. (1994). "Macrophage infiltration in acute coronary syndromes. Implications for plaque rupture." Circulation **90**(2): 775-778.

Morrow, D. A. (2001). "Troponins in patients with acute coronary syndromes: biologic, diagnostic, and therapeutic implications." Cardiovasc Toxicol **1**(2): 105-110.

Morrow, D. A., J. A. de Lemos, et al. (2003). "The search for a biomarker of cardiac ischemia." Clin Chem **49**(4): 537-539.

- Morrow, D. A., M. S. Sabatine, et al. (2008). "Concurrent evaluation of novel cardiac biomarkers in acute coronary syndrome: myeloperoxidase and soluble CD40 ligand and the risk of recurrent ischaemic events in TACTICS-TIMI 18." Eur Heart J **29**(9): 1096-1102.
- Naruko, T., M. Ueda, et al. (2002). "Neutrophil infiltration of culprit lesions in acute coronary syndromes." Circulation **106**(23): 2894-2900.
- Nauseef, W. M., M. Cogley, et al. (1996). "Effect of the R569W missense mutation on the biosynthesis of myeloperoxidase." J Biol Chem **271**(16): 9546-9549.
- Nicholls, S. J. and S. L. Hazen (2005). "Myeloperoxidase and cardiovascular disease." Arterioscler Thromb Vasc Biol **25**(6): 1102-1111.
- Nicholls, S. J. and S. L. Hazen (2009). "Myeloperoxidase, modified lipoproteins, and atherogenesis." J Lipid Res **50** Suppl: S346-351.
- Nicholls, S. J., L. Zheng, et al. (2005). "Formation of dysfunctional high-density lipoprotein by myeloperoxidase." Trends Cardiovasc Med **15**(6): 212-219.
- Nieuwlaat, R., F. Vermeer, et al. (2004). "[Treatment of patients with acute coronary syndromes in the Netherlands in 2000-2001; a comparison with other European countries and with the guidelines]." Ned Tijdschr Geneesk **148**(38): 1878-1882.
- Olsen, R. L. and C. Little (1984). "Studies on the subunits of human myeloperoxidase." Biochem J **222**(3): 701-709.
- Pinnix, I. B., G. S. Guzman, et al. (1994). "The post-translational processing of myeloperoxidase is regulated by the availability of heme." Arch Biochem Biophys **312**(2): 447-458.
- Podrez, E. A., E. Poliakov, et al. (2002). "A novel family of atherogenic oxidized phospholipids promotes macrophage foam cell formation via the scavenger receptor CD36 and is enriched in atherosclerotic lesions." J Biol Chem **277**(41): 38517-38523.
- Podrez, E. A., D. Schmitt, et al. (1999). "Myeloperoxidase-generated reactive nitrogen species convert LDL into an atherogenic form in vitro." J Clin Invest **103**(11): 1547-1560.
- Reimer, K. A., C. E. Murry, et al. (1989). "The role of neutrophils and free radicals in the ischemic-reperfused heart: why the confusion and controversy?" J Mol Cell Cardiol **21**(12): 1225-1239.
- Roberts, C. K., A. K. Chen, et al. (2007). "Effect of a short-term diet and exercise intervention in youth on atherosclerotic risk factors." Atherosclerosis **191**(1): 98-106.
- Ross, R. (1999). "Atherosclerosis--an inflammatory disease." N Engl J Med **340**(2): 115-126.

Rossi, A., L. Franceschini, et al. (2006). "Carotid atherosclerotic plaque instability in patients with acute myocardial infarction." Int J Cardiol **111**(2): 263-266.

Rudolph, V., T. K. Rudolph, et al. (2007). "Activation of polymorphonuclear neutrophils in patients with impaired left ventricular function." Free Radic Biol Med **43**(8): 1189-1196.

Schettler, G. and H. Morl (1978). "[Etiology and pathogenesis of arteriosclerosis]." Naturwissenschaften **65**(3): 130-136.

Shishehbor, M. H., R. J. Aviles, et al. (2003). "Association of nitrotyrosine levels with cardiovascular disease and modulation by statin therapy." JAMA **289**(13): 1675-1680.

Silber, S., P. Albertsson, et al. (2005). "[Percutaneous coronary interventions. Guidelines of the European Society of Cardiology-ESC.]" Kardiol Pol **63**(3): 265-320; discussion 321-263.

Smith, S. C., Jr., T. E. Feldman, et al. (2006). "ACC/AHA/SCAI 2005 Guideline Update for Percutaneous Coronary Intervention--summary article: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (ACC/AHA/SCAI Writing Committee to Update the 2001 Guidelines for Percutaneous Coronary Intervention)." Circulation **113**(1): 156-175.

Stefanescu, A., S. Braun, et al. (2008). "Prognostic value of plasma myeloperoxidase concentration in patients with stable coronary artery disease." Am Heart J **155**(2): 356-360.

Stocker, R. and J. F. Keaney, Jr. (2004). "Role of oxidative modifications in atherosclerosis." Physiol Rev **84**(4): 1381-1478.

Sugiyama, S., Y. Okada, et al. (2001). "Macrophage myeloperoxidase regulation by granulocyte macrophage colony-stimulating factor in human atherosclerosis and implications in acute coronary syndromes." Am J Pathol **158**(3): 879-891.

Takeshita, S., T. Isshiki, et al. (1997). "Systemic inflammatory responses in acute coronary syndrome: increased activity observed in polymorphonuclear leukocytes but not T lymphocytes." Atherosclerosis **135**(2): 187-192.

Toss, H., B. Lindahl, et al. (1997). "Prognostic influence of increased fibrinogen and C-reactive protein levels in unstable coronary artery disease. FRISC Study Group. Fragmin during Instability in Coronary Artery Disease." Circulation **96**(12): 4204-4210.

Tubaro, M. and A. Sonia Petronio (2009). "ST-segment elevation myocardial infarction management in Europe." J Cardiovasc Med (Hagerstown) **10** Suppl 1: S3-6.

Van de Werf, F., J. Bax, et al. (2008). "Management of acute myocardial infarction in patients presenting with persistent ST-segment elevation: the Task Force on the Management of ST-Segment Elevation Acute Myocardial Infarction of the European Society of Cardiology." Eur Heart J **29**(23): 2909-2945.

van der Wal, A. C., A. E. Becker, et al. (1994). "Site of intimal rupture or erosion of thrombosed coronary atherosclerotic plaques is characterized by an inflammatory process irrespective of the dominant plaque morphology." Circulation **89**(1): 36-44.

Vasilyev, N., T. Williams, et al. (2005). "Myeloperoxidase-generated oxidants modulate left ventricular remodeling but not infarct size after myocardial infarction." Circulation **112**(18): 2812-2820.

Vinten-Johansen, J. (2004). "Involvement of neutrophils in the pathogenesis of lethal myocardial reperfusion injury." Cardiovasc Res **61**(3): 481-497.

Vita, J. A., M. L. Brennan, et al. (2004). "Serum myeloperoxidase levels independently predict endothelial dysfunction in humans." Circulation **110**(9): 1134-1139.

Vojacek, J. (2009). "[Some current views on chronic ischemic heart disease]." Vnitr Lek **55**(9): 827-831.

Weil, S. C., G. L. Rosner, et al. (1987). "cDNA cloning of human myeloperoxidase: decrease in myeloperoxidase mRNA upon induction of HL-60 cells." Proc Natl Acad Sci U S A **84**(7): 2057-2061.

Yamada, M., S. J. Hur, et al. (1987). "Isolation and characterization of a cDNA coding for human myeloperoxidase." Arch Biochem Biophys **255**(1): 147-155.

Yan, A. T., R. T. Yan, et al. (2007). "Risk scores for risk stratification in acute coronary syndromes: useful but simpler is not necessarily better." Eur Heart J **28**(9): 1072-1078.

Yan, A. T., R. T. Yan, et al. (2007). "Management patterns in relation to risk stratification among patients with non-ST elevation acute coronary syndromes." Arch Intern Med **167**(10): 1009-1016.

Zhang, R., M. L. Brennan, et al. (2001). "Association between myeloperoxidase levels and risk of coronary artery disease." JAMA **286**(17): 2136-2142.

Zheng, L., B. Nukuna, et al. (2004). "Apolipoprotein A-I is a selective target for myeloperoxidase-catalyzed oxidation and functional impairment in subjects with cardiovascular disease." J Clin Invest **114**(4): 529-541.

Zhou, T., S. H. Zhou, et al. (2006). "The effect of atorvastatin on serum myeloperoxidase and CRP levels in patients with acute coronary syndrome." Clin Chim Acta **368**(1-2): 168-172.

8. Danksagung

Ich möchte mich ganz herzlich bei allen bedanken, die mich bei der Durchführung dieser Arbeit unterstützt haben. Insbesondere geht mein Dank an:

Herrn Prof. Dr. Th. Meinertz danke ich für die Möglichkeit, die vorliegende Dissertation an der Klinik für Allgemeine und Interventionelle Kardiologie des UHZ zu erarbeiten.

Herrn Prof. Dr. Stephan Baldus danke ich für die Bereitstellung des interessanten Themas und die Gelegenheit, unter seiner Verantwortung diese Arbeit zu erstellen.

Frau Dr. Britta Goldmann gilt mein besonderer Dank für ihre hervorragende fachliche Betreuung. Ohne ihre Einweisung in das Forschungsgebiet, ihre unzähligen Anregungen und ständige Bereitschaft, mir bei Problemen zur Seite zu stehen, wäre die Dissertation nicht in dieser Form möglich gewesen.

Herrn Dr. Volker Rudolph danke ich für die Erarbeitung der Statistik und die gründliche Einführung in die Methodik.

Sabine Gerth und Hartwig Wieboldt möchte ich für ihre zahlreichen Tipps und aufmunternden Worte danken. Ihre fachliche Kompetenz hat erheblich zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen. Die zahlreichen Stunden, die sie investiert haben, waren eine riesige Hilfe.

Jil, wie immer warst Du da – danke für Deine Unterstützung und für Vieles mehr.

Insbesondere möchte ich meinen Eltern danken. Sie haben mir die Universitätsausbildung ermöglicht und standen mir jederzeit und in jeder Hinsicht zur Seite.

9. Lebenslauf

Mathias Hillebrand

geboren in Hamburg am 12.01.1980

ledig

Schulbildung:

1986-1990 Besuch der Grundschule in Hamburg

1990-1999 Besuch der Gelehrtenschule des Johanneum zu Hamburg

Medizinstudium:

2000-2007 Studium der Humanmedizin an der Universität zu Lübeck

5/2007 Ärztliche Prüfung, Gesamtnote 1,00

05/2007 Approbation als Arzt

Beruflicher Werdegang:

10/2007- 03/2008 Assistenzarzt der Medizinischen Klinik II der Charite Berlin,
Kardiologie/Pulmologie
Direktor: Prof. Dr. H.-P. Schultheiss

Ab 04/2008 Assistenzarzt am Universitären Herzzentrum Hamburg
Klinik für Allgemeine und Interventionelle Kardiologie
Direktor: Prof. Dr. Th. Meinertz

10. Eidesstattliche Erklärung

Ich versichere ausdrücklich, dass ich die Arbeit selbständig und ohne fremde Hilfe verfasst, andere als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel nicht benutzt und die aus den benutzten Werken wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen einzeln nach Ausgabe (Auflage und Jahr des Erscheinens), Band und Seite des benutzten Werkes kenntlich gemacht habe.

Ferner versichere ich, dass ich die Dissertation bisher nicht einem Fachvertreter an einer anderen Hochschule zur Überprüfung vorgelegt oder mich anderweitig um Zulassung zur Promotion beworben habe.

Unterschrift: