

Aus der Medizinischen Universitätsklinik Tübingen
Abteilung Innere Medizin III
Ärztlicher Direktor: Professor Dr. M. Gawaz

Der Effekt von Abciximab auf die Hämostase, Fibrinolyse
sowie die Veränderungen von inflammatorischen Parametern
und Adhäsionsmolekülen bei Patienten mit
Akutem Koronarsyndrom und PTCA

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der Medizinischen Fakultät
der Eberhard Karls Universität
zu Tübingen

vorgelegt von
ASTRID BETTINA BRUMMER
aus
Stuttgart

2006

Aus der Medizinischen Universitätsklinik Tübingen
Abteilung Innere Medizin III
Ärztlicher Direktor: Professor Dr. M. Gawaz

Der Effekt von Abciximab auf die Hämostase, Fibrinolyse
sowie die Veränderungen von inflammatorischen Parametern
und Adhäsionsmolekülen bei Patienten mit
Akutem Koronarsyndrom und PTCA

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der Medizinischen Fakultät
der Eberhard Karls Universität
zu Tübingen

vorgelegt von
ASTRID BETTINA BRUMMER
aus
Stuttgart

2006

Dekan: Professor Dr. I. B. Autenrieth

1. Berichterstatter: Professor Dr. H. M. Hoffmeister

2. Berichterstatter: Professor Dr. T. Risler

Meinen Eltern

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	1-17
1.1. Überblick	1
1.1.1. Arteriosklerose und akutes Koronarsyndrom	1
1.1.2. Hämostase	5
1.1.3. Fibrinolyse	10
1.1.4. GPIIb/IIIa-Rezeptor und Abciximab	15
1.2. Zielsetzung	17
2. Material und Methoden	18-52
2.1. Patienten und Kontrollgruppe	18
2.2. Blutentnahme und Abnahmezeitpunkte	22
2.3. Materialien und Aufbereitung	22
2.4. Durchflusszytometrische Bestimmung	23
2.4.1. CD41/GPIIb/IIIa	
2.4.2. CD42b/GPI β /von Willebrand-Faktor	
2.4.3. CD54/cICAM-1/zelluläres interzelluläres Adhäsionsmolekül	
2.5. Labormethoden	32
2.5.1. Hämostaseparameter	33
2.5.1.1. Thrombin-Antithrombin III-Komplex (TAT)	33
2.5.1.2. Prothrombinfragment F1+2 (F1+2)	34
2.5.1.3. Aktivierter Faktor XII (FXIIa)	36
2.5.1.4. Antithrombin III (ATIII)	37
2.5.1.5. Prothrombinzeit (Quick)	38
2.5.1.6. Partielle Thromboplastinzeit (PTT)	39
2.5.1.7. Fibrinogen	39
2.5.2. Adhäsionsmoleküle	40
2.5.2.1. Lösliches interzelluläres Adhäsionsmolekül (sICAM-1)	40
2.5.2.2. Zelluläres interzelluläres Adhäsionsmolekül (cICAM-1)	42
2.5.3. Fibrinolyseparameter	42
2.5.3.1. Plasmin-Alpha2-Antiplasmin Komplex (PAP)	42
2.5.3.2. Tissue-Type-Plasminogenaktivator (t-PA)	43
2.5.3.3. Aktivierter Typ I Plasminogenaktivator Inhibitor (aPAI-1)	45
2.5.3.4. D-Dimere (DD)	46
2.5.4. Thrombozytenaktivierung und –aggregation	48
2.5.4.1. Thrombozyten	48
2.5.4.2. GPIIb/IIIa-Rezeptorblockade	48
2.5.5. Inflammation und Akute Phase	49
2.5.5.1. Leukozyten	49
2.5.5.2. High sensitive CRP (hsCRP)	49
2.5.6. Thrombozyten-Leukozyten Interaktion	50
2.5.6.1. CD41/GPIIb/IIIa	50
2.5.6.2. CD42b/GPI β	50

2.5.7. Routineparameter	50
2.5.7.1. Leukozyten, Thrombozyten, Erythrozyten, Hämoglobin und Hämatokrit	50
2.5.7.2. Creatinkinase (CK)	51
2.6. Statistik	52

3. Ergebnisse **53-114**

3.1. Hämostase	53
3.1.1. Thrombin-Antithrombin III-Komplex (TAT)	53
3.1.2. Prothrombinfragment F1+2 (F1+2)	54
3.1.3. Aktivierter Faktor XII (FXIIa)	55
3.1.4. Antithrombin III (ATIII)	57
3.1.5. Thromboplastinzeit (Quick)	59
3.1.6. Partielle Thromboplastinzeit (PTT)	62
3.1.7. Fibrinogen	64
3.2. Adhäsionsmoleküle	67
3.2.1. Lösliches interzelluläres Adhäsionsmolekül (sICAM-1)	67
3.2.2. Zelluläres interzelluläres Adhäsionsmolekül (cICAM-1)	69
3.3. Fibrinolyse	70
3.3.1. Plasmin-Alpha2-Antiplasmin Komplex (PAP)	70
3.3.2. Tissue-Type-Plasminogenaktivator (t-PA)	73
3.3.3. Aktivierter Typ I Plasminogenaktivator Inhibitor (PAI-1a)	76
3.3.4. D-Dimere (DD)	78
3.4. Thrombozytenaktivierung und –aggregation	81
3.4.1. Thrombozyten	81
3.4.2. GPIIb/IIIa-Rezeptorblockade	82
3.5. Inflammation	86
3.5.1. Leukozyten	86
3.5.2. High sensitive CRP (hsCRP)	88
3.6. Thrombozyten-Leukozyten-Interaktion	91
3.6.1. CD41/GPIIb/IIIa	91
3.6.2. CD42b/GPIIb/von Willebrand-Faktor	98
3.7. Routineparameter	106
3.7.1. Erythrozyten	106
3.7.2. Hämoglobin	108
3.7.3. Hämatokrit	110
3.7.4. Creatinkinase (CK)	112

4. Diskussion **115-143**

4.1. Hämostase	115
4.1.1. Thrombin-Antithrombin III-Komplex (TAT)	115
4.1.2. Human-Prothrombinfragment F1+2 (F1+2)	116
4.1.3. Aktivierter Faktor XII (FXIIa)	118
4.1.4. Antithrombin III (ATIII)	119
4.1.5. Thromboplastinzeit (Quick)	120

4.1.6. Partielle Thromboplastinzeit (PTT)	121
4.1.7. Fibrinogen	122
4.2. Adhäsionsmoleküle	123
4.2.1. lösliches interzelluläres Adhäsionsmolekül (sICAM-1)	123
4.2.2. zelluläres interzelluläres Adhäsionsmolekül (cICAM-1)	124
4.3. Fibrinolyse	126
4.3.1. Plasmin-Alpha2-Antiplasmin Komplex (PAP)	126
4.3.2. Tissue-Type-Plasminogenaktivator (t-PA)	126
4.3.3. Aktivierter Typ I Plasminogenaktivator Inhibitor (PAI-1a)	128
4.3.4. D-Dimere (DD)	130
4.4. Thrombozytenaktivierung und –aggregation	131
4.4.1. Thrombozyten	131
4.4.2. GPIIb/IIIa-Rezeptorblockade	132
4.5. Inflammation	135
4.5.1. Leukozyten	135
4.5.2. High sensitive CRP (hsCRP)	136
4.6. Thrombozyten-Leukozyten-Interaktion	137
4.6.1. CD41/GPIIb/IIIa	137
4.6.2. CD42b/GPIβ/von Willebrand-Faktor	140
4.7. Routineparameter	141
4.7.1. Erythrozyten	141
4.7.2. Hämoglobin	141
4.7.3. Hämatokrit	142
4.7.4. Creatinkinase (CK)	142
5. Zusammenfassung	144-146
6. Literaturverzeichnis	147-174

1. Einleitung

1.1. Überblick

1.1.1. Arteriosklerose und Akutes Koronarsyndrom:

Die Arteriosklerose ist die häufigste Ursache für Herz-Kreislaufkrankungen in den industrialisierten Ländern (136, 203).

Risikofaktoren für die Arteriosklerose sind die Hypercholesterinämie, der arterielle Hypertonus, der Diabetes, das Zigarettenrauchen (69, 67), die Adipositas sowie familiäre Disposition. Die Bildung und das Wachstum der atherosklerotischen Plaque sind die Folge einer dynamischen Interaktion zwischen der Gefäßwand und dem fließenden Blut (68, 187). Charakteristisch für diesen Vorgang sind lokale Entzündungs- und Immunprozesse (235). Pathophysiologisch kommt es im Anfangsstadium der Arteriosklerose zu intimalen Lipideinlagerungen („fatty streak“) in die Arterienwand. In diesen Lipidherden finden sich große Mengen an oxidiertem LDL und Schaumzellen, ursprünglich Makrophagen, die sich durch Phagozytose von lipidreichem Material zu Schaumzellen („foam cells“) differenziert haben. Im weiteren Verlauf sind Intimaproliferation aufgrund erhöhter Dichte an glatten Muskelzellen und extrazellulären Fibrillen festzustellen. Es bildet sich ein Atherom (71). Die Ruptur dieser atheromatösen Plaque bedingt eine plötzliche Freilegung subendothelialer Gefäßwandkomponenten, welche zur Aktivierung des Gerinnungssystems und zur Adhäsion von Thrombozyten, die aggregatorische und vasokonstriktorische Botenstoffe sezernieren, führt (123). Initial entwickelt sich ein thrombozytenreicher Thrombus („weißer Thrombus“) infolge der Thrombozytenaktivierung, -adhäsion und -aggregation. Beim Akuten Koronarsyndrom ohne akuten transmuralen Myokardinfarkt ist diese Thrombusformation prävalierend, somit sind antithrombotische Therapiestrategien von wesentlicher Bedeutung. Beim transmuralen Myokardinfarkt besteht zumeist eine Mischung aus thrombozytenreichem und fibrinreichem Thrombus, was den additiven Nutzen einer fibrinolytischen Therapie begründet (195). Je nach Ausmaß der Thrombozytenaggregation entwickelt sich entweder eine klinisch imponierende komplette Okklusion der Koronararterie oder eine subklinische

Gefäßwandthrombose (69, 67). Die Okklusion der Koronararterie beruht erstens auf einem chronischen arteriosklerotischen Prozess und zweitens auf einem akuten thrombotischen Ereignis.

Aufgrund ihrer Zusammensetzung kann man zwischen stabilen harten Plaques und vulnerablen weichen Plaques unterscheiden (69). Die weichen Plaques setzen sich zusammen aus einem großen fettreichen Kern, einer dünnen fibrösen Kappe und einer großen Menge an Entzündungszellen wie Makrophagen, Lymphozyten und aktivierten glatten Muskelzellen (69). Sie neigen zur Ruptur, wobei der lipidreiche Kern und die Entzündungszellen in Kontakt mit dem Blutstrom kommen. Dies wiederum bedingt aufgrund der hohen Thrombogenität des Kerns, des Kollagens und des durch Monozyten produzierten Tissue-Faktors die Ausbildung eines Thrombus. Folge hiervon ist das klinische Bild des akuten Koronarsyndroms.

Unter dem Begriff des Akuten Koronarsyndrom werden die Phasen der koronaren Herzerkrankung zusammengefasst, die unmittelbar lebensbedrohlich sind.

Klinisch unterteilt wird das Akute Koronarsyndrom in die instabile Angina pectoris, den akuten Myokardinfarkt und den plötzlichen Herztod. Aufgrund der fließenden Übergänge zwischen den einzelnen klinischen Formen wurde in den letzten Jahren eine Unterteilung anhand des EKGs in die Gruppen mit (STEMI) und ohne (NSTEMI/instabile Angina pectoris) ST-Streckenhebung eingeführt.

Als Leitsymptom des akuten Koronarsyndroms wird der akute Thoraxschmerz angesehen, der allerdings nur geringe Spezifität aufweist. Neben anderen kardiovaskulären Erkrankungen wie der Peri-/Myokarditis und den Rhythmusstörungen können auch pulmonale Erkrankungen (z.B. Lungenembolie, Pneumothorax) sowie Erkrankungen des Skeletts und des Gastrointestinaltraktes zu ähnlicher Symptomatik führen. Eine intensive Anamnese mit gezielter Suche nach Risikofaktoren (Diabetes mellitus, Hypertonie, positive Familienanamnese, Rauchen, männliches Geschlecht, hohes Lebensalter, Niereninsuffizienz, Hyperlipoproteinämie, früheres kardiovaskuläres Ereignis) und die klinische Untersuchung sind ebenso relevant wie die Durchführung eines EKGs und der Labordiagnostik mit Bestimmung von Troponin I und T, CK/CK-MB und CRP. Ein Akutes Koronarsyndrom kann sich als Erstereignis (de novo) oder auf dem Boden einer bereits bestehenden stabilen Angina pectoris entwickeln. Typisch für das Vorliegen einer instabilen Symptomatik ist der Ruheschmerz von mehr als 20

Minuten Dauer, der bei Einnahme von antiischämischen Medikamenten wie z.B. sublingual verabreichten Nitraten innerhalb von fünf Minuten in seiner Ausprägung zurückgeht (84).

Zur Diagnosesicherung des Akuten Koronarsyndroms wird standardmäßig ein 12-Kanal-EKG möglichst frühzeitig, nach jeder Schmerzepisode und nach sechs bis zwölf Stunden durchgeführt. Das Auftreten von ST-Streckensenkungen von $>0,1$ mV in zwei oder mehr Ableitungen hat den höchsten diagnostischen Stellenwert (53, 116, 192). Weniger spezifisch und daher auch von geringerer prognostischer Bedeutung ist das Vorhandensein von T-Wellen-Inversionen $>0,1$ mV in Ableitungen mit hoher R-Zacke. Selten zu finden sind transiente (>20 Minuten) ST-Streckensenkungen.

Abbildung 1.1:

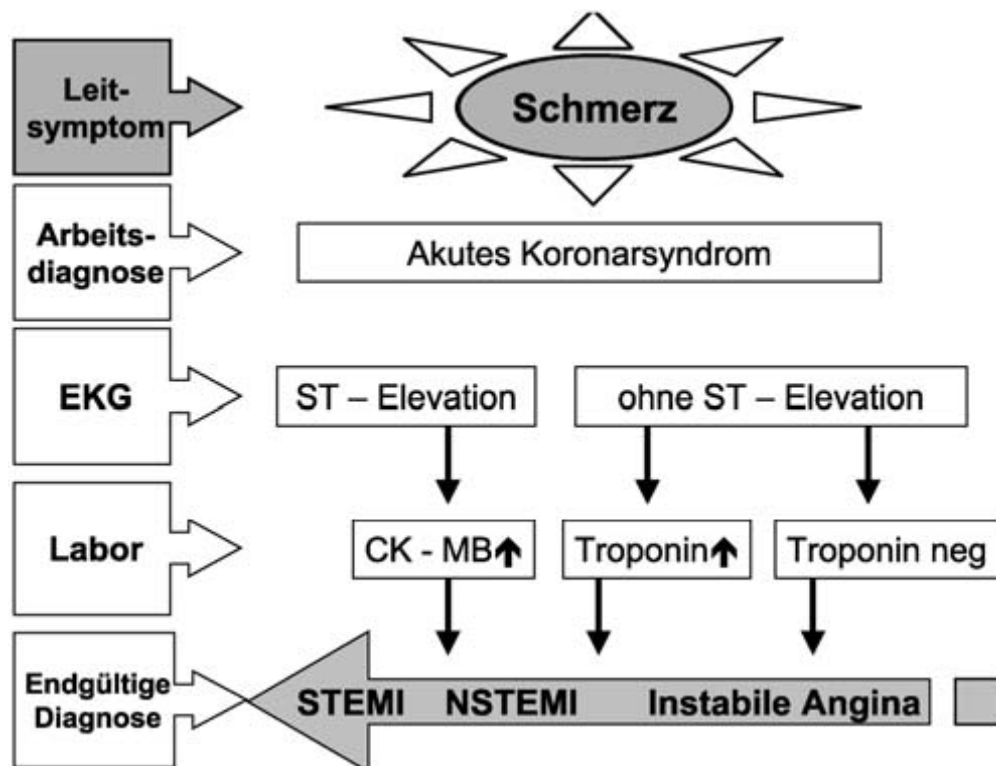


Abb. 1.1:
 Leitlinien: Akutes Koronarsyndrom (ACS)
 C.W. Hamm; Z Kardiol 93:72-90 (2004)

Gerade für die Diagnostik des Akuten Koronarsyndroms ohne ST-Hebungen ist die Bestimmung von biochemischen Markern aus dem Blut unverzichtbar. Die Kreatininkinase (CK) und ihr Isoenzym MB (CK-MB) sowie das Troponin T und das Troponin I sind zuverlässige biochemische Parameter zur Verifizierung des Akuten Koronarsyndroms. Für die längerfristige Prognosebeurteilung wird im klinischen Alltag das C-reaktive Protein (CRP) herangezogen. Hohe prognostische Aussagekraft besitzen auch zirkulierende CD-40-Liganden (sCD-40), die neue Marker an der Schnittstelle Thrombozytenaktivierung und Inflammation sind, und somit in Zukunft zur Therapieentscheidung eine Rolle spielen können (88).

Die Therapie des Akuten Koronarsyndroms basiert auf mehrere Säulen. Neben den Allgemeinmaßnahmen (30° Oberkörperhochlagerung, O₂-Gabe über Nasensonde, Antiemetika bei Übelkeit, Morphin bis Beschwerdefreiheit) sind die antiischämische Therapie (Nitraten, Beta-rezeptorblocker und Calciumantagonisten vom Nicht-Dihydropyridin-Typ), die gerinnungshemmende Therapie (Antithrombine wie das Heparin), die Gabe von Thrombozytenaggregationshemmer (Azetylsalizylsäure, Clopidogrel, Glykoprotein IIb/IIIa Antagonisten) und die interventionelle/operative Therapie (Bypass-OP, Herzkatheter-Untersuchung) von großer Bedeutung.

In verschiedenen Studien (FRISC II, TACTICS-TIMI 18 und RITA-3-Studie) konnte nachgewiesen werden, dass durch eine invasive Behandlungsstrategie das Risiko für Tod und Myokardinfarkt signifikant gesenkt wird (31, 64, 65). Der optimale Zeitpunkt der Katheterintervention bei Patienten mit Risikomeerkmalen war lange umstritten. Auf der einen Seite führt die antithrombotische Vorbehandlung mit Glykoprotein IIb/IIIa-Antagonisten zu einer Reduktion der Thrombuslast, was wiederum mit einer Verminderung des Risikos einer Katheterintervention einhergeht. Auf der anderen Seite ist zu berücksichtigen, dass der Prozentsatz an Tod und Myokardinfarkten auch unter optimierter antithrombotischer Therapie bei ca. 1% pro Behandlungstag liegt. Sowohl die TACTICS-TIMI 18 als auch die PURSUIT-Studie zeigen, dass die Patienten, die unter GPIIb/IIIa Rezeptorblockade rasch revaskularisiert wurden, das geringste Risiko, eine derartige Komplikation zu erleiden, aufwiesen (31, 173).

1.1.2. Hämostase:

Die Blutgerinnung wird unterteilt in das intrinsische und das extrinsische System, die in eine gemeinsame Endstrecke, der Thrombin- und Fibrinbildung, münden (71).

Der intrinsische Weg -auch Kontaktphase genannt- setzt sich aus dem Präkallikrein-Kallikrein-System, dem Faktor XII sowie dem hochmolekularem Kininogen zusammen. Faktor XII und Kallikrein sind über eine positive Rückkopplung verbunden. Durch die Aktivierung der Kontaktphase kommt es zu einer vermehrten Bildung von Bradykinin aus hochmolekularem Kininogen. Dieses System wird vor allem durch den C1-Esterase-Inhibitor gehemmt, der diesen Weg nicht nur mit dem Komplementsystem, sondern als plasmatischer Inhibitor auch mit dem Gewebetyp-Plasminogenaktivator der Fibrinolyse verbindet (130). Im akuten Koronarsyndrom kommt es zu einer erheblichen Aktivierung des Kallikrein-Kontaktphase-Systems. Während der initial akuten Symptomatik ist sowohl eine deutlich erhöhte Kallikreinaktivität als auch eine Aktivierung des Faktor XII nachweisbar (93). Es lässt sich eine vermehrte Bradykininbildung und ein verstärkter Verbrauch des C1-Esterase-Inhibitors nachweisen, der auch einen plasmatischen Inhibitor des Gewebetyp-Plasminogenaktivators der Fibrinolyse darstellt (130).

Der wichtigste physiologische Initiator des extrinsischen Wegs der Gerinnung ist der Gewebefaktor (tissue factor), ein einkettiges transmembranöses Protein (32). Er wird zum einen aus rupturierten Plaques (134) und zum anderen aus aktivierten Monozyten (140) freigesetzt. Dabei bindet er an Faktor VII und bildet den hochaktiven Faktor-VII-Gewebefaktor-Komplex, der wiederum den Faktor IX und X aktiviert (153, 57). Die Stimulation durch Adhäsion von aktivierten Thrombozyten führt zur Freisetzung von prokoagulatorischen und proinflammatorischen Mediatoren wie z.B. Interleukinen (155). Beim Akuten Koronarsyndrom vermutet man als Ursache der monozytären Gewebefaktorfreisetzung eine gesteigerte Leukozyten-Thrombozyten-Adhäsion (94, 155, 156). Dies geht einher mit einer gesteigerten Expression von MAC-1 auf verschiedenen Leukozyten (89), einer gesteigerten Freisetzung löslicher Adhäsionsmoleküle (99) und einer Stimulation von Thrombozyten mit Freisetzung von P-Selektin aus α -Granula (94).

In einer gemeinsamen Endstrecke wird eine Prothrombinase durch Phospholipide, Kalzium und die Faktoren Xa und Va gebildet, die Prothrombin in Thrombin umwandelt (51). Die Enzymwirkung wird durch Kofaktoren wie beispielsweise die Faktoren Va und VIIIa 100 bis 100.000-fach beschleunigt (51). Bei dieser Umwandlung kommt es zur Bildung des Prothrombinfragments F1+2, das mit immunochemischen Methoden quantifiziert werden kann und somit Rückschluss auf die Thrombingeneration gibt. Informationen über die Thrombinaktivierung kann man durch Messung des Thrombin-/Antithrombin-III-Komplexes TAT bekommen. Letztendlich wird die Thrombinwirkung durch die Bestimmung des Fibrinopeptids A bzw. der Fibrinmonomere dargestellt.

Prothrombinfragment 1+2 (F1+2):

Das Prothrombinspaltprodukt F 1+2 (F1+2) entsteht bei der Konversion des Gerinnungspräkusors Prothrombin zu Thrombin. F1+2 ist ein sensitiver Parameter zur Einschätzung der Aktivierung des plasmatischen Gerinnungssystems (13, 177). Dabei dient F 1+2 als Marker für die Thrombingeneration (95). Erhöhte Werte an F 1+2 werden unter anderem bei Patienten mit Thrombosen, Lungenembolien (167), disseminierter intravasaler Gerinnung (225), Polytrauma (139) und Sepsis (234) nachgewiesen. Im Gegensatz hierzu lässt sich ein deutliches Absinken des F1+2-Spiegels unter den Referenzbereich bei der Therapie mit oralen Antikoagulantien feststellen (167, 42).

Abbildung 1.2.:

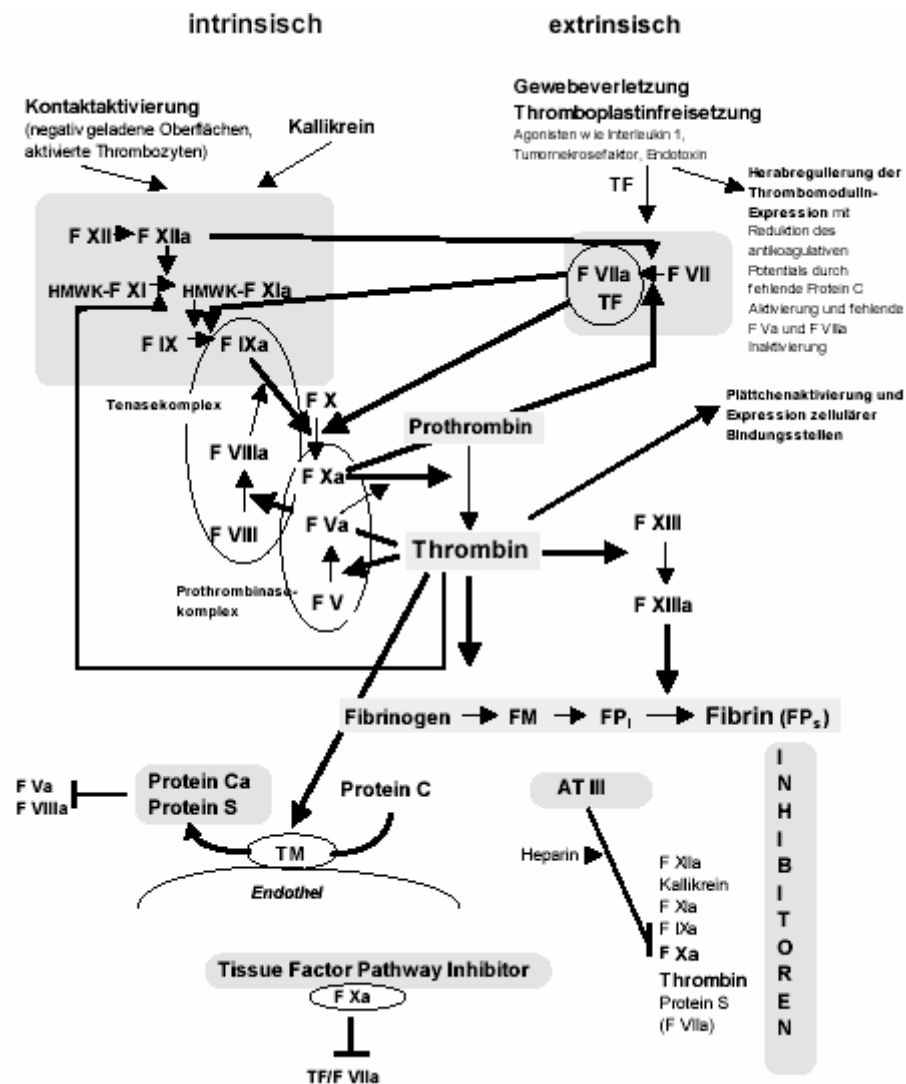


Abb.1.2.:

Hämostase. Extrinsische und Intrinsische Gerinnungskaskade.

Himmelreich G, Habilitationsschrift. Pathophysiologie und therapeutische Beeinflussung von Hämostasestörungen bei der orthotopen Lebertransplantation

Adhäsionsmoleküle:

Der Entzündungsprozess stellt eine wichtige pathogenetische Komponente bei der Entstehung der Atherosklerose dar (187, 69). Dabei kommt es zu einer Adhäsion und Infiltration von Leukozyten in die Endothelzellen. Das Endothel hat unter physiologischen Bedingungen antiadhäsive und antikoagulatorische Eigenschaften. Bei Verletzung allerdings fördert es die lokale Gerinnung sowie das Anheften und die

transendotheliale Migration aktivierter Leukozyten (210, 45, 17). Dieser Vorgang wird durch die Adhäsionsmoleküle vermittelt. Zu nennen wären hier Selektine, Immunoglobuline und die Integrine.

Abbildung 1.3.:

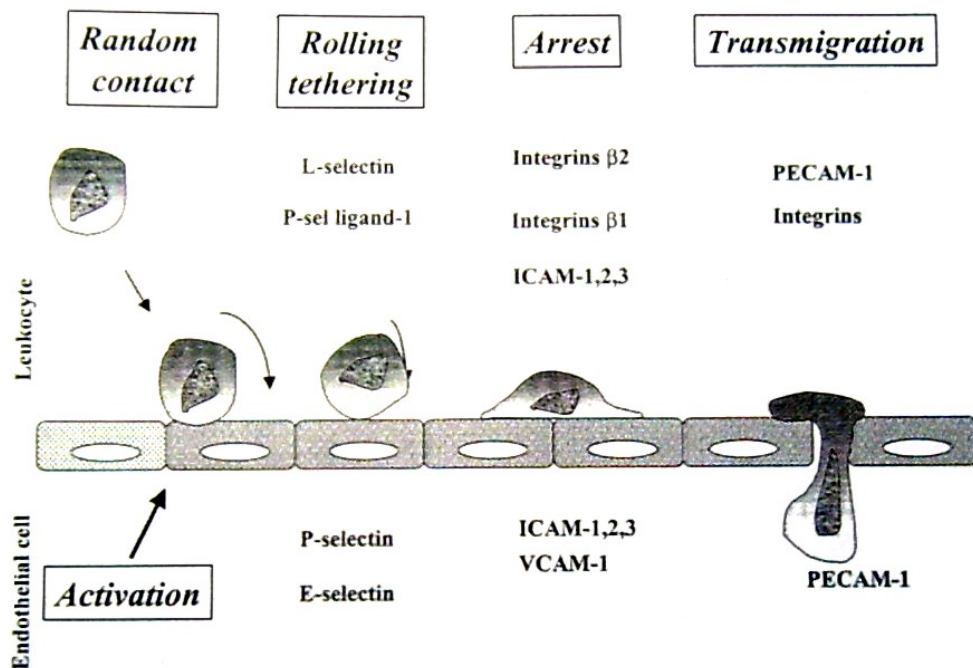


Abb.1.3.:

Adhäsionsmoleküle

Blankenberg S, Adhesion molecules and atherosclerosis. Atherosclerosis 170:191-203

Selektine:

Die Selektine kann man anhand ihres Entstehungsortes in drei Gruppen unterteilen. Zu differenzieren ist das L-Selektin, das auf Leukozyten exprimiert wird, das E-Selektin, das typisch für Endothelzellen ist und schließlich das P-Selektin, das vor allem auf Thrombozyten aber auch auf Endothelzellen lokalisiert ist (20). Weiterhin können alle drei Gruppen der Selektine als lösliche Form im Serum vorliegen. Die Selektine führen unter Mithilfe ihrer Liganden zu einer schwachen Bindung der Leukozyten (L-Selektin) an die endotheliale Oberfläche (E-Selektin und P-Selektin). Diesen Schritt bezeichnet man als „rolling“ und „Tethering“ der Leukozyten (20).

Immunoglobuline:

Die Immunoglobuline sind sowohl für die feste Bindung („firm adhesion“) zwischen den Zellen untereinander als auch an das Endothel zuständig. Durch Interaktion der auf den Endothelzellen exprimierten Adhäsionsmoleküle und den Leukozyten kommt es zur Anhaftung der Zellen an der Gefäßinnenwand (128, 132, 211). Dies wird unter anderem über ICAM-1 (CD54) und VCAM-1 reguliert. Das ICAM-1 ist ein 90-kDa Typ-1 transmembranöses Glykoprotein und liegt entweder gebunden, z. B. an Leukozyten oder Endothelzellen (mICAM-1) oder als lösliche Form im Serum (sICAM-1) vor. Die lösliche Form des ICAM-1 beruht auf Abschuppung („Shedding“) von der Zelloberfläche (127, 34, 62). Im Ruhezustand weisen die Endothelzellen nur wenige ICAM-1 Rezeptoren auf. Die Expression von ICAM-1 kann aber mittels Tumor-Nekrose-Faktor-alpha, Interferon-gamma oder Interleukin-1 gesteigert werden (55, 170, 183). Glukokortikoide dagegen führen zur Down-Regulierung der CD54-Rezeptoren (230). ICAM-1 vermittelt die feste Adhäsion von Leukozyten an aktiviertes Endothel, indem es an die Integrine CD11a/CD18 (LFA-1) (55, 210, 213) und CD11b/CD18 (Mac-1) (52) bindet, die auf den Leukozyten exprimiert werden.

Das VCAM-1 ist ein 100-110kDa Typ-1 transmembranöses Glykoprotein und findet sich hauptsächlich auf den Endothelzellen. Es kann aber auch von anderen Zellen wie Makrophagen, Myoblasten und dendritischen Zellen exprimiert werden. Durch proteolytische Abspaltung durch eine Metalloprotease kann das VCAM-1 auch in löslicher Form vorliegen (125). VCAM-1 interagiert mit dem Liganden very late antigen 4 (VLA-4) oder auch $\alpha 4\beta 1$ genannt. Dieser Komplex induziert Signale in den Endothelzellen, die eine Formänderung der Endothelzellen fördern, so dass die Leukozyten die Gefäßwand passieren können (137).

Integrine:

Integrine sind heterodimere transmembranöse Glykoproteine, die aus einer α - und β -Untereinheit bestehen. Es werden acht verschiedene β -Ketten und 18 verschiedene α -Ketten beschrieben, während nur 24 verschiedene Heterodimere bekannt sind. Integrine kommen in Abhängigkeit von der Zellaktivität in unterschiedlichen Konfigurationen vor. In ruhenden Zellen besitzen sie nur eine geringe Affinität zu ihren Liganden. Dagegen verstärkt sich ihre Affinität durch Änderung ihrer Konfiguration bei

Aktivierung der Zellen. Zu der Gruppe der Integrine gehört das Adhäsionsmolekül Mac-1 (CD11b/CD18, CR3), das zur β 2-Subfamilie zugeordnet und ausschließlich auf Leukozyten exprimiert wird. Zusammengesetzt ist Mac-1 aus einer α -Kette, dem CD11b, und einer β -Kette, dem CD18. Es spielt eine wichtige Rolle bei den Interaktionen zwischen Leukozyten - vornehmlich neutrophilen Granulozyten - untereinander und zwischen Leukozyten und Endothelzellen. Als Ligand für diese Interaktionen dient unter anderem das oben beschriebene ICAM-1 (20).

Laut mehreren Studien liegt eine vermehrte Expression von zellulären Adhäsionsmolekülen in atherosklerotischen Plaques vor (48, 235). Weiterhin wurde eine Korrelation der löslichen Adhäsionsmolekül-Spiegel mit verschiedenen kardiovaskulären Risikofaktoren wie Rauchen (22, 23, 221), Hypertonie (172, 49), niedrige HDL-Cholesterollwerte und Hypercholesterolämie/Hypertriglyceridämie beschrieben (20). Shyu et al. berichtet über erhöhte sICAM-1-Spiegel beim Akuten Koronarsyndrom (206). Ikeda et al. beschreibt erhöhte sP-Selektin-Werte nach thorakalen Schmerzepisoden bei Patienten mit instabiler Angina pectoris gegenüber Patienten mit stabiler Angina pectoris oder gesunden Probanden (106).

1.1.3. Fibrinolyse:

Dem plasmatischen Gerinnungssystem steht neben dem Inhibitorsystem (ATIII, Protein C, Protein S, Tissue factor pathway inhibitor, Thrombomodulin, etc.) das Fibrinolyse-System als Antipode gegenüber. Durch den Vorgang der Fibrinolyse wird das bei der Hämostase entstandene Fibrin wieder abgebaut (81). Bei den physiologischen Plasminogenaktivatoren kann man zwei Wege unterscheiden: den exogenen Weg, bei dem der Plasminogenaktivator vom Endothel freigesetzt wird, und den endogenen Weg, bei dem im Plasma bereits vorhandene Proaktivatoren aktiviert werden (11). Die Spaltung des Proenzym Plasminogen zum proteolytisch aktiven Plasmin wird durch Gewebeplasminogenaktivatoren induziert. Zu nennen wären zum einen der Gewebetyp-Plasminogenaktivator (TPA), der vorwiegend in Endothelzellen synthetisiert und gespeichert wird, und zum anderen der Urokinasetyp-Plasminogenaktivator (UPA).

Beide werden als Ausdruck der endothelialen fibrinolytischen Funktion intravasal freigesetzt. Das intrinsische fibrinolytische System wird gestartet nach Aktivierung von Proaktivatoren. Diese Kontaktaktivierung verstärkt die Interaktion von FXII, Präkallikrein und HMW (high molecular weight) Kininogen (233, 222) und führt zu aktiviertem Faktor XII und Kallikrein. Beide können Pro-Urokinase zu Urokinase aktivieren (81). Das so entstandene Plasmin spaltet Fibrin in lösliche Fibrinbruchstücke. Der wichtigste physiologische Inhibitor dieses Systems stellt der Plasminogenaktivator-Inhibitor-1 (PAI-1) dar (160, 111). Der C1-Esterase-Inhibitor spielt eine nachgeordnete Rolle.

Das Ausmaß der Plasminaktivierung kann mit Hilfe der Messung des Komplexes aus Plasmin und seinem Inhibitor α 1-Antiplasmin (PAP-Komplex) erfasst werden. Degradationsprodukte wie D-Dimere sowie - bei erheblicher Aktivierung - ein Abfall des Fibrinogens können Aufschluss über die Plasminwirkung geben.

Weiterhin verhindert Plasmin die Neubildung von Fibrin und spaltet Fibrinogen und die Faktoren V und VIII (81). Plasmin besitzt allerdings auch einen prokoagulatorischen Effekt, indem es zu einer Steigerung der Adhäsionsmoleküle und zu einer Aktivierung der Leukozyten, des Komplements und der Plättchen führt (193).

Tissue-Plasminogenaktivator (t-PA):

Als wichtigster Plasminogenaktivator wird heute das t-PA-System angesehen (112). Der Entstehungsort des Gewebe-Plasminogenaktivator (t-PA, tissue-type plasminogen activator) ist das Gefäßendothel vor allem des venösen Systems. Dort wird t-PA als einkettiges Molekül (sct-PA single chain t-PA) synthetisiert, gespeichert und durch bestimmte Stimuli wie venöse Stauung, physische Arbeit, Anoxie, Azidose, Thrombin, Bradykinin und aktiviertes Protein C (38, 59, 240) freigesetzt. T-PA ist auch in seiner einkettigen Form aktiv. Durch Spaltung von einkettigem t-PA durch Plasmin oder Trypsin entsteht die zweikettige Form des t-PA (tct-PA, two chain t-PA). Die leichtere Kette aktiviert das Plasminogen zu Plasmin durch Hydrolyse einer Peptidbindung (121). Nur unter 5% des Gewebe-Plasminogenaktivators zirkuliert im Blut in freier Form, der Rest bildet mit dem Plasminogenaktivatorinhibitor (PAI-1) einen Komplex und ist

funktionell inaktiv (158, 209). T-PA hat eine kurze biologische Halbwertszeit von circa fünf Minuten (238). Es besitzt eine hohe Fibrinaffinität (224) und die Aktivierung von Plasminogen durch t-PA ist in Gegenwart von Fibrin 200-400fach gesteigert (11). Der Abbau erfolgt nach Aufnahme in die Leber (244). Der t-PA Plasmaspiegel unterliegt wie auch der PAI Spiegel einer zirkadianen Rhythmik. Den tiefsten Wert erreicht der t-PA-Spiegel in den frühen Morgenstunden, während die PAI-Werte zu dieser Zeit am höchsten sind (7, 244). Damit begründet man das vermehrte Auftreten von Myokardinfarkten zu dieser Tageszeit (148). Weiterhin vermutet man, dass das aktive PAI-1 der primäre Regulator des zirkadianen Rhythmus, der Halbwertszeit und der Plasmakonzentration von aktivem t-PA ist (35). Auch die Gabe von Heparin hat Einfluss auf die t-PA-Spiegel, indem es sowohl zu einem Anstieg von t-PA Antigen in der Zirkulation als auch zu einer Erniedrigung der Gerinnungsaktivierung führt (150, 151).

Plasmin- α_2 -Antiplasmin (PAP):

Um das hämostatische Gleichgewicht im Organismus zu erhalten, ist die Entfernung polymerisierten Fibrins aus dem Gefäßsystem durch proteolytischen Abbau (Fibrinolyse) äußerst wichtig. Aktiviertes Plasmin spaltet dabei das im Thrombus enthaltene Fibrin in lösliche Fibrinbruchstücke und stellt somit das Schlüsselenzym des fibrinolytischen Systems dar. Weiterhin unterbindet es die Neubildung von Fibrin und spaltet Fibrinogen und die Faktoren V und VII (81). Effektiv gehemmt wird das im Plasma vorhandene Plasmin durch seinen wichtigsten Inhibitor, das α_2 -Antiplasmin (152, 147, 243, 149), unter der Bildung des Plasmin- α_2 -Antiplasmin-Komplexes (PAP). Die Halbwertszeit dieses Komplexes beträgt ungefähr 12 Stunden (39). Man kann also die Konzentration von PAP im Plasma als Maß für die aktuelle Aktivität des fibrinolytischen Systems hinzuziehen. Ein kogenitaler Mangel an α_2 -Antiplasmin geht - wie klinische Studien bewiesen haben (29) - mit einer hämorrhagischen Diathese einher, während erhöhte α_2 -Antiplasmin-Spiegel mit Thrombosen assoziiert sind. Weiterhin beschrieb Gidron et al. einen signifikanten Anstieg von α_2 -Antiplasmin bei Patienten mit akutem Myokardinfarkt (74).

anderem von Endothelzellen, glatten Muskelzellen, Fibroblasten und Hepatozyten gebildet. Auch aus den alpha-Granula der Thrombozyten kann PAI-1 bei Thrombozytenaktivierung freigesetzt werden. Unter physiologischen Bedingungen trägt dieser Pool nicht zur Plasmakonzentration bei (209), die zwischen 6 und 80 ng/ml liegt. Allerdings kann die PAI-1 Genexpression sowohl in vitro als auch in vivo durch Triggersubstanzen wie Endotoxin, TNF-alpha, TGF-beta und andere Wachstumsfaktoren, Zytokinen, Insulin und andern Hormonen und Proteinasen induziert werden (101). Protein C dagegen hemmt PAI-1 (236).

Ein weiteres wichtiges Protein, das die PAI Aktivität regelt, ist Vitronectin (25). Im Plasma liegt PAI im Komplex mit Vitronectin vor (28). Während aktives PAI durch HNE (human neutrophil elastase) gespalten wird, schützt Vitronectin teilweise vor der Spaltung des Plasminaktivator Inhibitor (245).

Beim Akuten Koronarsyndrom wie die instabile Angina pectoris, dem Myokardinfarkt wie auch dem Re-Infarkt kann man häufig erhöhte PAI-1-Plasmaspiegel nachweisen (72, 185, 165). Vor allem in den morgendlichen Stunden kann man einen deutlichen Anstieg des PAI-1 nachweisen, der einhergeht mit einem erhöhten Risiko einer Myokardischämie (148, 102, 7). Somit stellen erhöhte PAI-Werte einen Risikofaktor für Patienten mit koronarer Herzkrankheit dar (85, 165).

Veränderungen des PAI-1 Plasmaspiegels beruhen sowohl auf genetischen Ursachen als auch auf metabolischen Faktoren wie Hypertriglyceridämie und Insulinresistenz. Die metabolischen Faktoren scheinen den PAI-1-Spiegel stärker zu beeinflussen (90).

1.1.4. GPIIb/IIIa-Rezeptor und Abciximab:

Der GPIIb/IIIa-Rezeptor spielt eine wichtige Rolle bei der Plättchenaggregation und Thrombusbildung (40). GPIIb/IIIa, das α IIB/ β 3 Integrin, ist ein plättchenspezifischer Adhäsionsrezeptor (41), der vor allem Fibrinogen, von Willebrand Faktor (vWF), Fibronectin, Vitronectin und Prothrombin bindet (200, 197). Integrine sind bivalente Kationen-abhängige Zelloberflächenrezeptoren, die interzelluläre Interaktionen ermöglichen. Sie bestehen als heterodimere Glykoproteine aus einer α - und β -Untereinheit, die unterschiedlich kombiniert werden und dadurch verschiedene Ligandenspezifitäten für Adhäsionsproteine aufweisen (197).

Der GPIIb/IIIa-Rezeptor kann durch verschiedene Medikamentengruppen beeinflusst werden. Ein therapeutischer Ansatzpunkt ist die Hemmung der Thrombozytenaktivierung durch Eingriff in die intrathrombozytäre Signalerzeugung und -weiterleitung. Als Medikamentenbeispiel sind hier die Acetylsalicylsäure und die Thienopyridine Ticlopidin und Clopidogrel zu nennen (196). Diese inhibieren selektiv bestimmte Verstärkungsmechanismen (TXA_2/ADP) der Thrombozytenaktivierung. Dennoch ist eine Thrombozytenaggregation über andere Stimuli möglich.

Eine weitere Möglichkeit der Hemmung der Plättchenaggregation ist der Einsatz von GPIIb/IIIa-Antagonisten wie zum Beispiel dem Abciximab, einem chimären Derivat des monoklonalen Antikörpers 7E3 (71). Durch die hohe Affinität der Bindung von Abciximab an den thrombozytären GPIIb/IIIa-Rezeptor verhindert es die adhäsive Interaktion von natürlichen Liganden wie Fibrinogen und von Willebrand-Faktor an diesen Rezeptor. Dadurch werden die Plättchenaggregation und die Ausbildung eines Thrombus unterbunden. Von Vorteil erweist sich die selektive Hemmung der Plättchenaggregation bei intakter Plättchenadhäsion, weil diese Plättchenadhäsion nach wie vor dazu beiträgt, die Hämostase aufrecht zu erhalten (198).

Abciximab bindet nicht selektiv an den GPIIb/IIIa-Rezeptor sondern mit vergleichbarer Affinität auch an den Vitronectin-Rezeptor α V β 3 (217, 204, 71). Dadurch verhindert Abciximab die Interaktion dieses Rezeptors mit dessen Liganden wie z.B. Fibrinogen, Fibronectin, von Willebrand-Faktor und Thrombospondin (36). Gawaz et al. zeigte, dass beim akuten Myokardinfarkt die erhöhte Plättchenadhäsion an das Endothel nicht nur eine verstärkte Expression des thrombozytären GPIIb/IIIa- und des endothelialen

α V β 3-Rezeptors beinhaltet, sondern dass die Plättchenadhäsion auch durch RGD-Peptide sowie den monoklonalen Antikörper 7E3 gehemmt werden kann (198, 215).

Weiterhin kreuzreagiert Abciximab mit dem Mac-1-Rezeptor (CD11b/CD18), dem α _M β ₂ Integrin, auf Leukozyten (154). Das hat zur Folge, dass Mac-1 nicht mehr an Liganden wie Fibrinogen, Leukozyten, Adhäsionsmoleküle oder Plättchen bindet (207). Dadurch verhindert Abciximab die Interaktionen der Leukozyten untereinander und auch zum Endothel, wodurch die Migration der Leukozyten beeinträchtigt wird. Die bei Infarktpatienten erhöhten Mac-1-Werte (163 141) können durch Abciximab gesenkt werden (146, 157).

Abciximab hemmt bis zu 50 % auch die plättchenabhängige, Tissue-Faktor-induzierte Thrombinbildung (182). Weniger fibrin gebundenes Thrombin erleichtert die Thrombolyse im Thrombus. Des Weiteren bedeutet eine verminderte Thrombinbildung im Bereich von Gefäßwandverletzungen auch weniger Migration glatter Muskelzellen und weniger Hyperplasie (215).

Unerwünschte Nebenwirkung des Abciximab ist dessen geringe therapeutische Breite. Für einen klinisch relevanten Effekt mit Abciximab benötigt man eine mindestens 80%ige Hemmung der GPIIb/IIIa-Rezeptoren. Bei Rezeptorbesetzung von über 90 % wird die Blutungszeit auf 15-30 Minuten und mehr verlängert (41). Von den Blutungen hauptsächlich betroffen ist die Haut und Schleimhaut; Magenblutungen oder haemorrhagische Hirninfarkte sind seltener (41).

Ein weiteres Problem stellt die Thrombozytopenie bei Behandlung unter GPIIb/IIIa-Inhibitoren dar. Sie betrifft ca. 0,5-1 % der Patienten (199).

Die EPIC-Studie, die erste große klinische Untersuchung von Abciximab, zeigte eine signifikante Reduktion der kombinierten Ereignisrate von Tod, Myokardinfarkt oder erneuter akuter Koronarintervention nach PTCA oder Atherektomie bei Hochrisikopatienten. Durch weitere große Plazebo-kontrollierte Studien konnte diese Signifikanz hinsichtlich der Vermeidung von (Re-)Infarkten und Todesfällen nach 30 Tagen bestätigt werden.

Abbildung 1.5.:

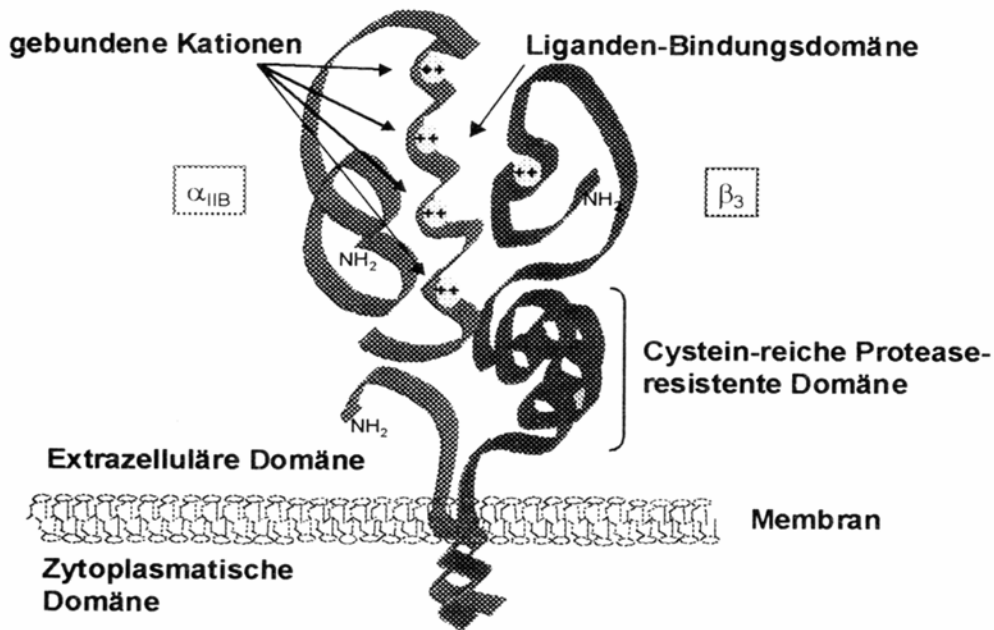


Abb.1.5.:

Das Integrin $\alpha_{IIb}\beta_3$ / Glykoprotein IIb/IIIa-Rezeptor auf den Plättchen, gegen den Abciximab gerichtet ist.

Buch Abciximab, K. Schrör (Hrsg) Frechen 2000

1.2. Zielsetzung:

Vor dem Hintergrund der Limitationen bei der Behandlung des Akuten Koronarsyndroms wie Blutungskomplikationen, Reokklusionen, Schlaganfälle, et cetera, sollte in dieser Studie mit einem relativ kleinen Patientenkollektiv mögliche Auswirkungen einer Kombinationsbehandlung mit PTCA und einem GPIIb/IIIa Rezeptorantagonisten auf das Hämostase- und Fibrinolyse-systems in Vorbereitung auf eine größer angelegte Studie aufgezeigt werden.

2. Material und Methoden

2.1 Patienten und Kontrollgruppe

Die vorliegende Untersuchung wurde an der Medizinischen Universitätsklinik Tübingen in der Zeit von Februar 2001 bis August 2002 durchgeführt.

Es wurden insgesamt 69 Patienten in die Studie eingeschlossen. Davon waren 31 Patienten mit den klinischen Zeichen einer instabilen Angina pectoris über die Notaufnahme auf die Intensivstation der Medizinischen Klinik aufgenommen worden. Die verbleibenden 38 Patienten kamen mit den Anzeichen einer stabilen Angina pectoris zur Abklärung ihres Krankheitsbildes elektiv in die Klinik. Alle Patienten wurden vor Einschluss in die Studie in mündlicher und schriftlicher Form über diese informiert und erklärten daraufhin ihr Einverständnis zur Teilnahme an der Studie.

Das Studienprotokoll war zuvor von der Ethikkommission der Universität Tübingen genehmigt worden.

Die Beschreibung der Patienten und der gesunden Kontrollgruppe ist aus Tabelle 2.1 zu entnehmen.

Als Ausschlusskriterien galten folgende Punkte:

- Auftreten des Schmerzereignisses > 48 Stunden vor Intervention bei den Patienten mit instabiler Angina pectoris;
- gleichzeitige Teilnahme an einer anderen Studie;
- Dauertherapie mit oralen Antikoagulantien (Marcumar);
- Vorbehandlung innerhalb der letzten 7 Tage mit GPIIb/IIIa-Rezeptorblockern;
- bekannte Allergie gegen Abciximab bei der Gruppe IAP + PTCA + Abciximab.

Tabelle 2.1:

Darstellung der Patienten mit instabiler Angina pectoris

	PTCA + Abciximab	PTCA	ohne PTCA
<u>Anzahl:</u>	9	11	11
<u>Alter (in Jahren):</u>			
MW (Mittelwert) ±			
SF (Standardfehler)	58,78±5,2	67,6±1,8	67,00±1,8
Median	63	68	68
Min /Max	30/78	58/80	56/75
<u>Geschlecht:</u>			
männlich	7 (77,8%)	8 (72,7%)	8 (72,7%)
weiblich	2 (22,2%)	3 (27,3%)	3 (27,3%)
<u>Risikofaktoren:</u>			
-			
<u>Nikotin:</u>	4 (44,5%)	1 (9,1%)	1 (9,1%)
Nichtraucher	3 (33,3%)	7 (63,6%)	6 (54,5%)
Ex >2 Jahre	2 (22,2%)	3 (27,3%)	4 (36,4%)
<u>Diabetes mellitus:</u>			
Typ I	0	0	0
Typ II	1 (11,1%)	1 (9,1%)	4 (36,4%)
<u>Arterielle Hypertonie:</u>	4 (44,4%)	7 (63,6%)	7 (63,6%)
<u>Hypercholesterinämie:</u>	9 (100%)	6 (54,5%)	9 (81,8%)
<u>Positive Familienanamnese:</u>	4 (44,4%)	4 (36,4%)	3 (27,3%)
<u>Frühere Infarkte:</u>	5 (55,5%)	7 (63,6%)	6 (54,5%)
<u>frühere Bypass-OP:</u>	1 (11,1%)	2 (18,2%)	1 (9,1%)
<u>Zeit (h): Schmerzbeginn</u>			
<u>bis Aufnahme:</u>			
> 6h	7 (77,8%)	2 (18,2%)	4 (36,4%)
6h - 12h	1 (11,1%)	1 (9,1%)	1 (9,1%)
12h - 24h	0	4 (36,4%)	2 (18,2%)
24h - 48h	1 (11,1%)	4 (36,4%)	4 (36,4%)
<u>x-Gefäß-KHK:</u>			
1-Gefäß-KHK	4 (44,4%)	5 (45,5%)	3 (27,3%)
2-Gefäß-KHK	2 (22,2%)	3 (27,3%)	1 (9,1%)
3-Gefäß-KHK	3 (33,3%)	3 (27,3%)	7 (63,6%)

	PTCA + Abciximab	PTCA	ohne PTCA
<u>Stent erhalten:</u>	6 (66,6%)	3 (27,3%)	0
<u>frühere PTCA:</u>	4 (44,4%)	3 (27,3%)	2 (18,2%)
<u>Hausmedikation:</u>			
β-Blocker	4 (44,4%)	4 (36,4%)	8 (72,7%)
Nitrate	1 (11,1%)	2 (18,2%)	2 (18,2%)
Calcium-Antagonist	2 (22,2%)	1 (9,1%)	3 (27,3%)
ACE-Hemmer	1 (11,1%)	8 (72,7%)	4 (36,4%)
Diuretikum	1 (11,1%)	2 (18,2%)	6 (54,5%)
Acetylsalicylsäure	3 (33,3%)	7 (63,6%)	8 (72,7%)
Clopidogrel	1 (11,1%)	1 (9,1%)	1 (9,1%)

Tab.2.1:

Charakterisierung der Patienten mit instabiler Angina pectoris

Tabelle 2.2:

Darstellung der Patienten mit stabiler Angina pectoris und der Kontrollgruppe

	SAP	Kontrolle
<u>Anzahl:</u>	38	48
<u>Alter (in Jahren):</u>		
MW (Mittelwert) ±		
SF (Standardfehler)	63,11±1,7	48,88±1,5
Median	65	51
Min /Max	37/80	23/67
<u>Geschlecht:</u>		
männlich	36 (95%)	31 (65%)
weiblich	2 (5%)	17 (35%)
<u>Risikofaktoren:</u>		
-		
<u>Nikotin:</u>	11 (29%)	0
Nichtraucher	13 (34%)	48
Ex >2 Jahre	14 (37%)	0
<u>Diabetes mellitus:</u>		
Typ I	0	0
Typ II	14 (37%)	0
<u>Arterielle Hypertonie:</u>	29 (76%)	0
<u>Hypercholesterinämie:</u>	30 (79%)	0
<u>Positive Familienanamnese:</u>	10 (26%)	

	SAP	Kontrolle
<u>Z.n.früherem Infarkt:</u>	13 (34%)	
<u>Z.n. früherer PTCA:</u>	12 (32%)	
<u>Z. n.früherer Bypass-OP:</u>	2 (5%)	
<u>x-Gefäß-KHK:</u>		
1-Gefäß-KHK	13 (34%)	
2-Gefäß-KHK	16 (42%)	
3-Gefäß-KHK	9 (24%)	
<u>Hausmedikation:</u>		
β-Blocker	29 (76%)	
Nitrate	10 (26%)	
Calcium-Antagonist	8 (21%)	
ACE-Hemmer	15 (40%)	
Diuretikum	9 (24%)	
Acetylsalicylsäure	32 (84%)	
Clopidogrel	4 (11%)	

Tab.2.2:

Beschreibung der Patienten mit stabiler Angina pectoris und der Kontrollgruppe.

Die Patienten mit instabiler Angina pectoris wurden über die Notaufnahme auf die Intensivstation der Medizinischen Klinik aufgenommen. An unfraktioniertem Heparin erhielt die instabile Angina pectoris-Gruppe ohne Abciximab initial einen Bolus von 5000 I.E.. Anschließend erfolgte die Heparinisierung über mindestens 24 Stunden PTT-angepasst mit einer Ziel-PTT von 50 - 70 Sekunden.

Die Patientengruppe mit Abciximab erhielt eine reduzierte Gabe von Heparin mit einem Bolus von 60 I.E./kg Körpergewicht bis maximal 5000 I.E. und im Verlauf eine Heparininfusion mit 7 I.E./kg Körpergewicht pro Stunde (mindestens über 24 Stunden mit einer Ziel-PTT von 50-70 Sekunden). Bei Intervention im Herzkatheterlabor wurden diesen Patienten ein intravenöser Bolus von 0,25 mg Abciximab/kg Körpergewicht verabreicht. Im Anschluss daran erhielten diese Patienten eine 12-stündige Infusion mit 0,125µg Abciximab/kg Körpergewicht/Minute.

2.2 Blutentnahme und Abnahmezeitpunkte

Unmittelbar nach Aufnahme der Patienten wurden diese über die zusätzlichen Blutentnahmen in mündlicher und schriftlicher Form aufgeklärt. Die initiale Blutentnahme erfolgte zu Beginn der Intervention im Herzkatheterlabor durch den untersuchenden Arzt aus der Arteria femoralis. Die weiteren Blutentnahmen erfolgten durch die Autorin selbst 90 Minuten (Abnahmezeitpunkt Ia), sechs Stunden (Abnahmezeitpunkt III) und 24 Stunden (Abnahmezeitpunkt IV) nach Beginn der Intervention. Es wurde darauf geachtet, das Blut durch einmalige Punktion einer peripheren Vene, möglichst ohne diese zu stauen, zu entnehmen. Die 24-Stundenabnahme erfolgte morgens, um die bekannten zirkadianen Schwankungen einiger Parameter möglichst gering zu halten.

2.3. Materialien und Aufbereitung

Das Blut für die Bestimmung von Gewebs-Plasminogen (t-PA), D-Dimeren (DD), Plasmin-Antiplasmin-Komplex (PAP), Thrombin-Antithrombin-Komplex (TAT), Plasminogen-Aktivator (PAI), Faktor XII, Prothrombinfragment F1+2, löslichem ICAM-1 (sICAM) und high sensitive CRP (hsCRP) wurde in Monovetten mit Natrium-Citrat-Plasma in einem Mischungsverhältnis von 9 Teilen Blut zu 1 Teil Natrium-Citrat entnommen. Die 10ml-Citrat-Monovetten stammen von der Firma Sarstedt, Nümbrecht, Deutschland.

Das Blut wurde unmittelbar nach der Abnahme gekühlt oder direkt bei 20°C und 2000g 20 Minuten zentrifugiert. Im Anschluss daran wurde sofort das Plasma zu je 200µl Portionen in 42 vorbeschriftete Eppendorf-Tubes pipettiert und in flüssigem Stickstoff schockgefroren. Bis zur Bestimmung der Parameter wurden die Proben bei -20°C gelagert.

Sowohl die initiale Bearbeitung der Blutproben als auch die Bestimmung der Gerinnungsparameter fanden im klinischen Forschungslabor von Prof. Dr. Hoffmeister (Abt.III der Medizinischen Klinik, Ärztlicher Direktor: Prof. Dr. Seipel) statt.

Zur Bestimmung der GPIIb/IIIa-Rezeptorblockade wurden Ultegra RPFA-TRAP-Patronen und das Ultegra System von Accumetrics San Diego, USA verwendet.

Vollblut aus 2,7 ml-EDTA-Monovetten der Firma Sarstedt, Rommelsdorf-Nümbrecht, Deutschland dienten der Durchflusszytometrische Messung. Die Proben wurden nach Abnahme bei 4-8 Grad Celsius gelagert und so rasch wie möglich zur Messung aufbereitet. Die FACS-Analyse erfolgte im Labor der Abteilung Transfusionsmedizin (Ärztlicher Direktor: Prof. Dr. Nordhoff) der Universität Tübingen.

2.4. Durchflusszytometrische Bestimmung

2.4.1. Die Durchflusszytometrie

Die Durchflusszytometrie ist ein optisches Messsystem, das Streulicht- und Fluoreszenzsignale einzelner in einem Flüssigkeitsstrom fokussierter Partikel analysiert. An einer einzelnen Zelle können somit mehrere physikalische und biochemische Parameter erfasst werden.

Bei der Messung passieren die Zellen durch hydrodynamische Fokussierung einzeln den Lichtstrahl. Dadurch werden einerseits die Fluoreszenzfarbstoffe auf den verschiedenen Zellen angeregt, so dass diese ein im Gegensatz zum Exzitationsspektrum energieärmeres und somit langwelligeres Licht (Emissionsspektrum) emittieren. Andererseits werden an der einzelnen Zelle Streulichtsignale registriert. Auf diese Weise können die Zellen gezählt und charakterisiert werden.

Durch Bindung von Fluoreszenzfarbstoffen an monoklonale oder polyklonale Antikörper können das Auftreten von Biomolekülen im Zytoplasma oder auf der Zelloberfläche nachgewiesen und die zellulären Funktionszustände analysiert werden.

Das Ausmaß der emittierten Lichtenergie korreliert positiv mit der Anzahl der Bindungsstellen für die fluoreszierenden Antikörper.

2.4.2 Fluoreszenz

Unter Fluoreszenz versteht man die Fähigkeit von Substanzen bei Bestrahlung mit einer Lichtquelle zu einem in der Regel langwelligeren und somit energieärmeren Eigenleuchten angeregt zu werden.

Fluoreszierende Verbindungen werden als Fluorochrome bezeichnet. Durch Bestrahlung dieser Fluorochrome in ihrem charakteristischen Wellenlängenbereich (Exzitationsspektrum) werden Elektronen auf ein höheres Energieniveau gehoben. Durch Zurückspringen in ihre ursprüngliche Lage wird Energie in Form von Photonen frei. „Fluoreszenz“ ist die Bezeichnung dieses Strahlenüberganges. Das gebildete Licht wird als Emissionsspektrum bezeichnet und ist in der Regel energieärmer als das Licht des Exzitationsspektrums, da ein Teil der aufgenommenen Energie als Wärmeenergie freigesetzt wird.

Zur Bestimmung mehrerer Parameter kann man verschiedene Fluorochrome gleichzeitig verwenden. Zu beachten ist hierbei, dass die Besagten mit der gleichen Wellenlänge (zum Beispiel 488nm bei dem Argonlaser) angeregt werden, aber sich in ihrer Emissionswellenlänge unterscheiden, das heißt, sie müssen über eine unterschiedliche „Stoke’sche Shift“ verfügen (Stoke’sche Shift ist der Abstand zwischen Anregungs- und Emissionswellenlänge). Als Farbstoffe mit unterschiedlichen Stoke’sche Shift und mit einer Anregungswellenlänge von 488nm eignen sich sowohl R-PE (90 nm shift) als auch PerCP (120 nm shift) in Verbindung mit Fluorescein (30 nm shift).

2.4.3. Streulicht

Neben den Fluoreszenzsignalen werden die Zellen bei der Durchflusszytometrie auch durch Streulichtsignale charakterisiert. Tritt eine Zelle in den Laserstrahl, streut sie das Licht aufgrund ihrer physikalischen Eigenschaften in ihrer charakteristischen Art und Weise. Ausschlaggebend dafür sind sowohl ihre Granularität als auch ihre Größe, Form und Oberflächenbeschaffenheit. Das Licht wird zum größten Teil des Kleinwinkelbereichs (0° - 10° ; Vorwärtsstreulicht, Forward Angle Light Scatter, [FSC]) gestreut. Mit Hilfe dieses Vorwärtsstreulichts kann die Größe der Zelle ermittelt

werden. Dabei ist die Lichtbeugung an der Zelle umso größer, je größer die Querschnittsfläche der Zelle ist. Ein geringerer Teil des Lichts streut seitwärts (90°; Seitwärtsstreulicht, Side Scatter, [SSC]). Es lässt sich daher Rückschlüsse auf die Granularität, Membranfaltung und äußere Form der Zellen ziehen.

Abbildung 2.1.:

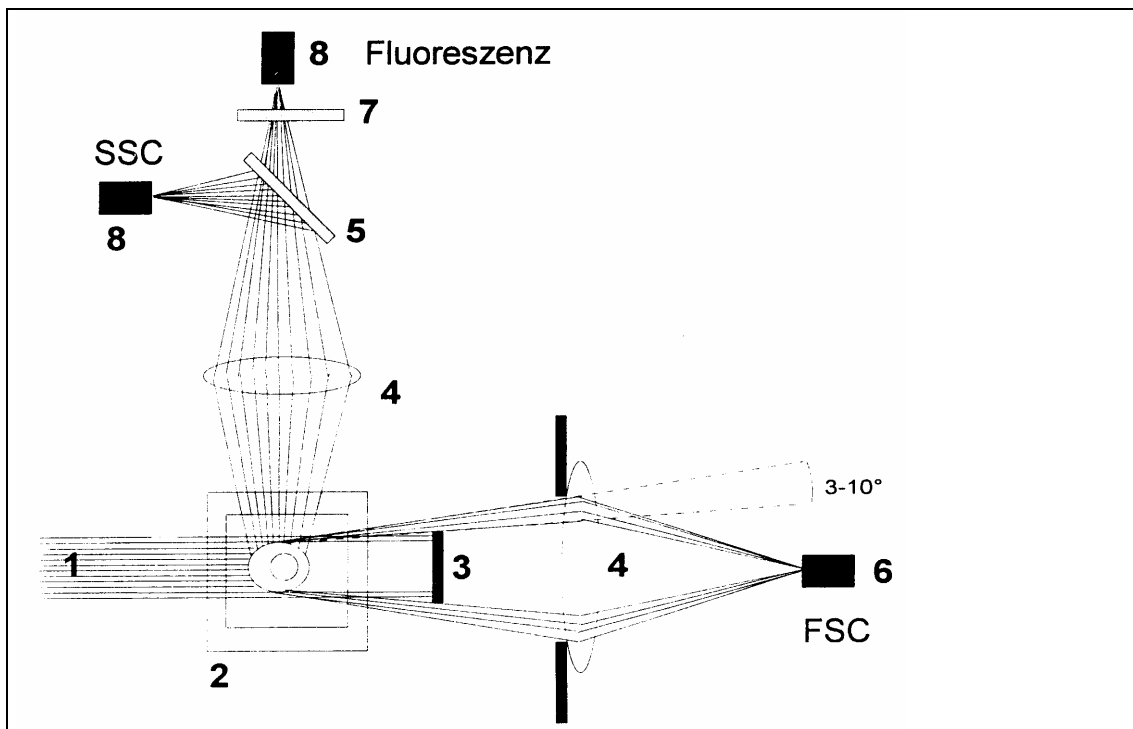


Abb.2.1:
Anordnung der optischen Elemente zur Messung von Fluoreszenz und Streulicht. (1=Laserstrahl, 2=Quarzglasküvette, 3=Blockerstreifen, 4=Sammellinse, 5=Teilerspiegel, 6=Photodiode, 7=Lichtfilter, 8=Photomultiplier),

Leukozyten können also durch die Streuung an der einzelnen Zelle an Hand ihrer unterschiedlichen Größe und Granularität in die großen Gruppen wie Lymphozyten, Monozyten und neutrophile Granulozyten unterteilt werden. Während die basophilen Granulozyten im Streulichtbereich der Lymphozyten sich bewegen, können die eosinophilen Granulozyten am besten im depolarisierten Seitwärtsstreulicht dargestellt werden.

2.4.4. Aufbau des Durchflusszytometers

Das Durchflusszytometer kann in drei funktionelle Untergruppen unterteilt werden. Das „Flüssigkeitssystem“ dient dem Transport der Zellsuspension in die Messkammer. Dabei muss beachtet werden, dass die Zellen separat den Laserstrahl passieren. Dieser Vorgang wird als „hydrodynamische Fokussierung“ bezeichnet.

Das „optische System“ wird gegliedert in einen Anregungs- und einen Detektionsteil. Erstgenannter besteht aus einem Laser, dessen Strahl durch Linsen und prismatischen Strahlexpandern in die richtige Form gebracht und ausgerichtet wird. Im Detektionsteil werden die Signale des Vorwärts- und Seitwärtslichtes registriert.

Bei der „Signalverarbeitung“ werden die optischen Signale in elektrische Impulse umgewandelt. Dazu dienen im Bereich der Vorwärtslichtstreuung eine Photodiode und im Bereich des Seitwärtsstreulichtes Photoröhren, die die relativ schwachen Signale des Seitwärtsstreulichtes verstärken und auswerten.

2.4.5. Darstellung der Messergebnisse

Die Messergebnisse beim Durchflusszytometer können entweder als Einparameterdarstellung oder auch als Zweiparameterdarstellung aufgeführt werden.

Die Einparameterdarstellung entspricht einer Histogramm- oder Häufigkeitsverteilung. Hierbei wird ein gemessener Parameter (Abszisse), der eine Eigenschaft der Zelle widerspiegelt, gegen die Anzahl der Zellen (Ordinate) aufgetragen.

Die korrelierte Zweiparameterdarstellung wird verwendet, um zwei gemessene Parameter (z.B. die Granularität einer Zelle im SSC (entspricht der Ordinate) gegen die Größe einer Zelle im FSC (entspricht der Abszisse) beziehungsweise die Grünfluoreszenz (FITC) gegen die Rotfluoreszenz (PE)) in einem Diagramm in Relation zu setzen. Im Diagramm entspricht dann jeder Punkt mindestens einer bestimmten Zelle mit ihren beiden Eigenschaften.

Für die Darstellung der Fluoreszenz wird eine logarithmierte Skala verwendet.

Abbildung 2.2:

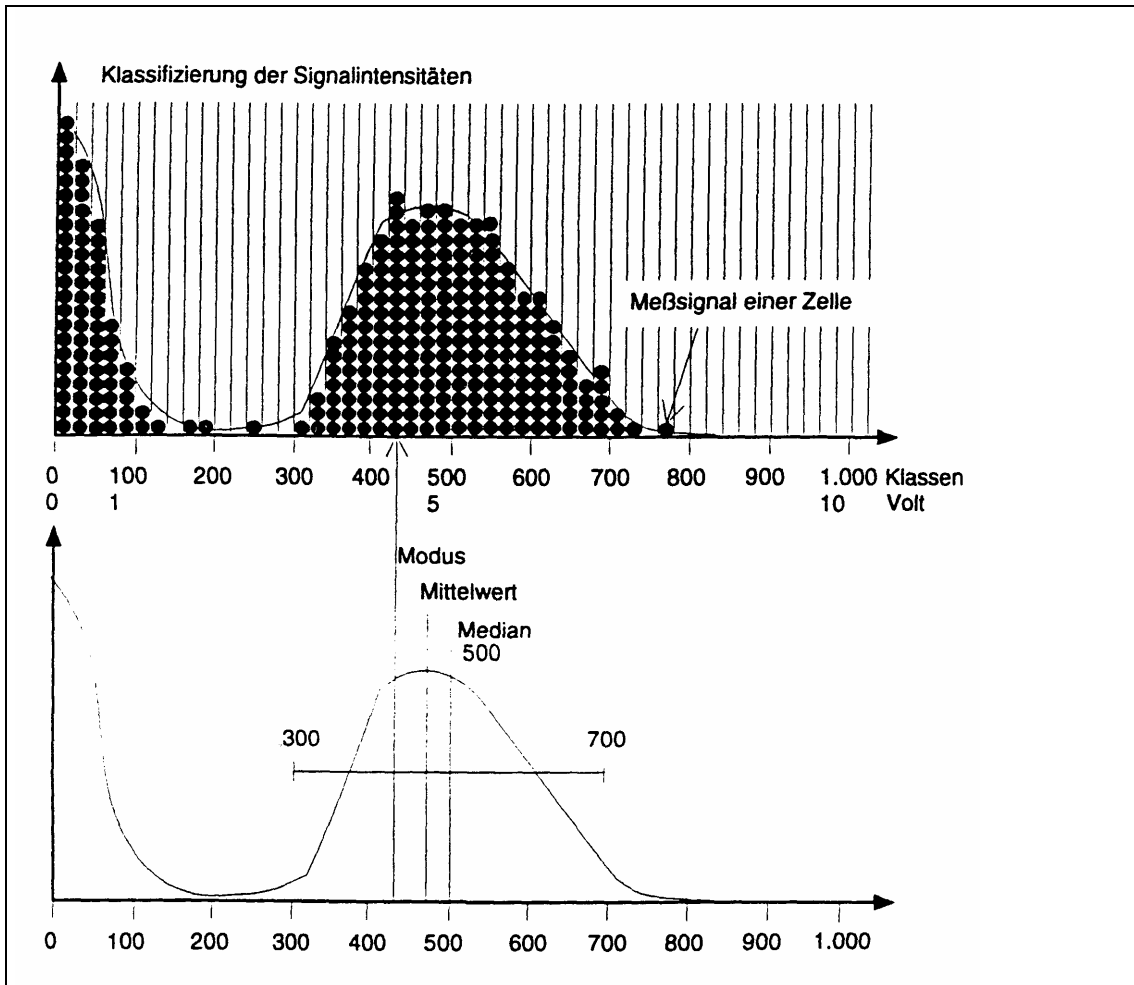


Abb.2.2.

Prinzip der Histogrammdarstellung. Die Anzahl der Zellen (Ordinate) sind gegen die Klassen (Abszisse) aufgetragen.

Abbildung 2.3:

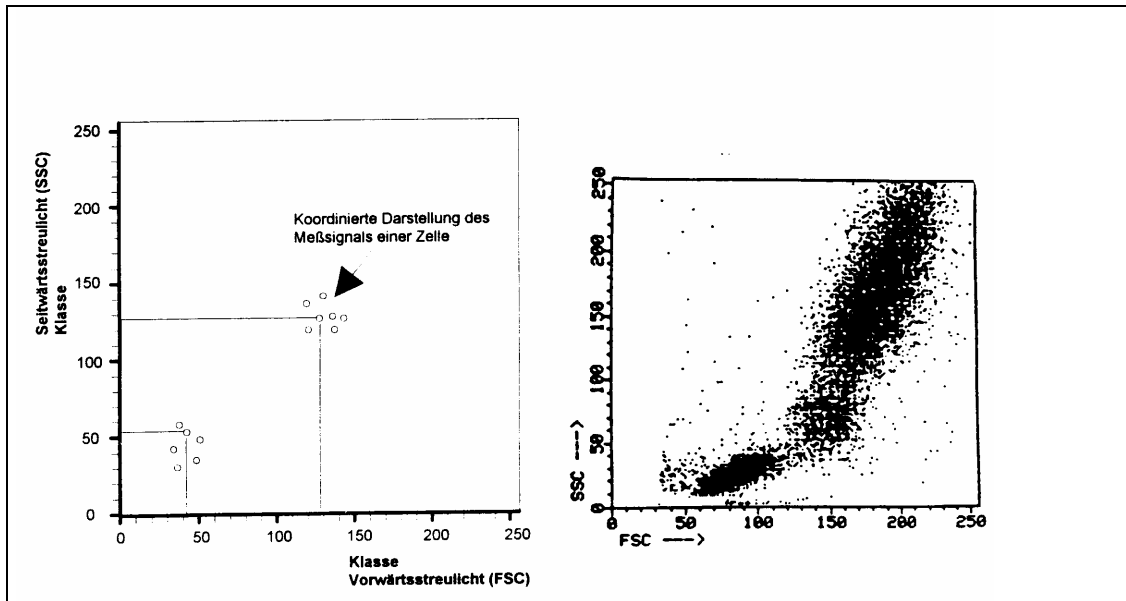


Abbildung 2.3.:

Zweiparameter-Punkthistogrammdarstellung. Theoretisches (linke Abbildung) und praktisches (rechte Abbildung) Lichtstreuungsdiagramm. Jeder dargestellte Punkt entspricht dem Messwert von mindestens einer Zelle. Die einzelnen Leukozytengruppen lassen sich anhand ihrer unterschiedlichen Eigenschaften unterscheiden.

2.4.6. Aufbereitung der Proben zur durchflusszytometrischen Messung

Für die Differenzierung der Leukozyten und die Darstellung ihrer verschiedenen Oberflächenantigenen wurde die Zweifarbenfluoreszenz im lysierten Vollblut verwendet. Die Leukozyten sind mit dem Leukozytenmarker (CD45) in FITC-Färbung dargestellt worden und die Identifizierung und Quantifizierung der verschiedenen Oberflächenantigene erfolgte mit Hilfe von Antikörpern in PE-Färbung. Durch Lyse-Schritte wurden die Erythrozyten im Vollblut zerstört und mit Hilfe von Zentrifugieren entfernt.

2.4.6.1. Reagenzien zur Aufbereitung

1. EDTA-Blut (2,7 ml)

2. Monoklonale Fluochrom-konjugierte Antikörper der Firma Becton Dickinson Immunocytometry Systems, San Jose, USA
CD 45 (FITC), CD 54 (PE), $\gamma 1$, $\gamma 2$
3. Monoklonale Fluochrom-konjugierte Antikörper der Firma Immunotech, Marseille, Frankreich
CD 41 (PE)
4. FACS Lysing Solution (10fach konzentriert), 1:10 verdünnt, Firma Becton and Dickinson Immunocytometry Systems, San Jose, USA
5. PBS-Puffer (Phosphate-Buffered Saline, pH= 7,2 ; 0,01 mol/l PO₄ und 0,15 mol/l NaCl ohne Kalzium, Magnesium Phenolrot oder Natriumazid)
6. Messröhrchen

2.4.6.2. Reagenzien zur Messung mit dem Zytometer

1. Trägerflüssigkeit: Isoton II, säurefreie balancierte Elektrolytlösung der Fa. Coulter Euro Diagnostics GmbH, Krefeld
2. Spüllösungen:
 - a) Coulter Clenz der Fa. Coulter
 - b) Natrium-Hypochlorid
 - c) Aqua dest.

2.4.6.3. Aufbereitung des FACS-Blut

Es wurde pro Patient und Abnahmezeitpunkt jeweils 3 Röhrchen mit den jeweiligen Antikörperkombinationen vorbereitet und beschriftet.

Kontrolle: $\gamma 1 + \gamma 2a$	= Kontrollprobe
CD 45 + CD 41	= Leukozytenmarker CD 45 und CD 41
CD 45 + CD 54	= Leukozytenmarker CD45 und c-ICAM-1
CD 45 + CD 42b	= Leukozytenmarker CD 45 und CD 42b

In die Röhren wurden die jeweiligen Antikörper wie oben beschrieben pipettiert und 100 µl EDTA-Blut hinzugefügt. Dabei wurde von $\gamma 1$ und $\gamma 2a$ sowie von CD45 jeweils 10µl und von den anderen Antikörpern jeweils 20µl verwendet. Sodann erfolgten die Mischung der Röhren auf dem Vortex und die lichtgeschützte Inkubation bei Raumtemperatur. Anschließend wurde die Röhren mit jeweils 2 ml Lyse-Gebrauchslösung (Lyselösung-Konzentrat wurde im Verhältnis 1:10 mit Aqua dest. verdünnt) versetzt. Wiederum wurden sie im Vortex gemischt und für 10-12 min bei Raumtemperatur lichtgeschützt inkubiert.

Nach Zentrifugation bei 200 x g über 10 min (entspricht 1550 Umdrehungen/min bei der Hettich-Zentrifuge) erfolgte die Absaugung des Überstandes mit einer Wasserstrahlpumpe und die in den Röhren verbleibenden Pellets wurden im Vortex gemischt und mit 1 ml PBS-Puffer versehen. Die Proben wurden nun ein weiteres Mal bei 200 x g 10 min lang zentrifugiert und der Überstand wieder mit Hilfe der Wasserstrahlpumpe entfernt. Es folgte erneut das Mischen der Röhren auf dem Vortex und das Hinzufügen von 1 ml PBS-Puffer in alle Röhren. Im Anschluss daran lagerten die aufbereiteten Proben im Kühlschrank und eine durchflusszytometrische Messung erfolgte innerhalb von 24 Stunden.

2.4.7. Messung

Für die FACS-analytische Messung haben wir das Durchflusszytometer EPICS XL-MCL der Firma Coulter GmbH, Krefeld verwendet.

Vor der Messung, die entweder manuell oder im automatischen Probenkarussell erfolgte, wurden die einzelnen Proben noch einmal aufgemischt. Sodann ordneten wir die Probenröhren in einer festgelegten Reihenfolge und haben diese gemessen. Die gemessenen Daten erfassten wir anschließend im Rechner und verarbeiteten sie.

2.4.7.1. Messprotokolle

Vor Messungsbeginn wurden die Messprotokolle je nach Markierung der jeweiligen Proben individuell erstellt und über alle Messungen unverändert beibehalten. Um die verschiedenen Leukozytengruppen (Lymphozyten, Monozyten, Granulozyten) zu

definieren, stellten wir deren unterschiedliche Granularität und Größe in den Dienst unseres Vorhabens. In einem Zweiparameter-Punktwolkendiagramm in linearer Darstellung wurden die einzelnen Leukozytenuntergruppen schließlich „gegatet“, das heißt eingegrenzt. Die Begrenzungen („Gates“) konnten bei jeder Messung individuell neu gesetzt werden, um die Zelltypen möglichst korrekt abzugrenzen und darzustellen. Somit ließen sich die einzelnen Gruppen (Lymphozyten, Monozyten und Granulozyten) in getrennten Diagrammen bearbeiten.

Abbildung 2.4:

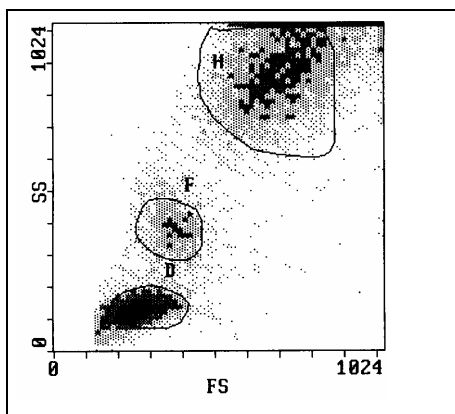


Abbildung 2.4:

Darstellung und Gaten der einzelnen Leukozytenuntergruppen im linearen Zweiparameter-Punktwolkendiagramm (D=Lymphozyten, F=Monozyten, H=Granulozyten). Seitwärtsstreuung (y-Achse) gegen Vorwärtsstreuung (x-Achse).

In den einzelnen Diagrammen, die unterteilt wurden in vier Quadranten, konnten dann die markierten Zellen von den unmarkierten separiert werden. Die Grenze zwischen den beiden Gruppen wurde bei 1 festgelegt, wobei die Zellen jenseits der Markierung als fluoreszenz-positiv, die diesseits der Markierung als fluoreszenz-negativ gewertet wurden.

Bei jeder Messung erhielt man acht verschiedene Diagramme. Das erste Diagramm zeigte die unterschiedliche Verteilung der Leukozyten, die auf ihrer unterschiedlichen Größe und Granularität und somit ihrer unterschiedlichen Lichtstreuung beruht. In den sieben weiteren Diagrammen wurde dann das Ausmaß der Fluoreszenz der einzelnen Leukozytenuntergruppen dargestellt. Verwendet wurden hierbei Punktwolkendiagramme und Histiogramme. Während die Lichtstreuungsdarstellungen

zur Differenzierung der Zellen linear aufgetragen wurden, sind die Fluoreszenzdiagramme logarithmisch dargestellt worden. Bei jeder Messung wurden 10.000 beliebige Zellen gemessen. Die Messung endete automatisch nach besagter Zellzahl.

2.4.7.2. Kontrollproben

Am Anfang jeder Probenreihe wurde eine Kontrolle mitgemessen. Die Kontrolle bestand aus Patientenblut, das mit Anti-Maus Antikörpern der Gruppe IgG1 und IgG2a versetzt wurde. Sie diente dazu, die Verstärkung der Fluoreszenzsignale mittels Einstellung des verstärkten Spannungsfeldes festzulegen. Dadurch wurde die Fehlerquote aufgrund der falsch positiven Rauschsignale möglichst klein gehalten.

2.4.7.3. Auswertung

Nach Messung der Probenreihen haben wir die erhobenen Daten ausgedruckt. Diese Daten lieferten uns Informationen über die Anzahl und den prozentualen Anteil (an der gemessenen Gesamtleukozytenanzahl) der unterschiedlichen Leukozytenuntergruppen, die mit einem bestimmten Antikörper versetzt wurden. Des Weiteren zeigten diese Protokolle die mittlere Intensität der jeweiligen Fluoreszenz, sowie die jeweils höchste und geringste gemessene Fluoreszenz in den verschiedenen Quadranten. Die mittlere Intensität steht hierbei für die durchschnittliche Rezeptordichte auf der Oberfläche der einzelnen Zellen.

Für unsere statistische Auswertung waren vor allem der prozentuale Anteil der markierten Zellen und die mittlere Intensität der Zellen relevant.

2.5. Labormethoden

Im Labor Prof. Dr. H. M. Hoffmeister wurden folgende Laborparameter ermittelt, wobei für diese Bestimmungen Citrat-Plasma (im Verhältnis 1:10) verwendet wurde:

2.5.1. Hämostaseparameter

2.5.1.1. Thrombin-Antithrombin III-Komplex (TAT)

Der Thrombin-Antithrombin III-Komplex erfolgte mittels dem quantitativen Enzymimmunoassay Enzygnost®TAT micro der Firma Dade Behring, Marburg, Deutschland.

Testprinzip:

Zur Bestimmung des TAT wurde ein Sandwich ELISA verwendet. Während der ersten Inkubation wurde das in der Probe vorhandene TAT an Antikörper gegen Thrombin gebunden, der an der Oberfläche der Mikrotiterplatte fixiert waren. Im zweiten Inkubationsschritt band sich hinzu gegebenes peroxidasegebundenes Anti-Human-AT III an die freie AT III-Determinante. Ungebundene Substanz wurde ausgewaschen. Die anschließende Reaktion des Substrats Wasserstoffperoxid und Chromogen wurde durch Hinzugabe von Schwefelsäure abgestoppt. Die entstandene Farbveränderung ist proportional zur TAT-Konzentration der Probe. Die Extinktion wird photometrisch bestimmt.

Testreagenzien:

Mikrotiterplatte (beschichtet mit Kaninchen-Antikörper gegen Human-Thrombin)

Standardplasmen (vier Stück mit unterschiedlicher Konzentration)

Proben-Puffer (Tris-Pufferlösung 100mmol/l, Tween 10ml/l, EDTA 37g/l)

Konjugat (Peroxidasekonjugiertes Anti-Human-AT III vom Kaninchen)

Konjugat-Puffer (Tris-Pufferlösung 50mmol/l, Serumalbumin vom Rind)

Humanes TAT-Kontrollplasma

Waschlösung POD (Tween-haltige Phosphatpufferlösung)

Puffer/ Substrat POD (Wasserstoffperoxid in Citrat-Pufferlösung)

Chromogen POD (o-Phenylendiamindihydrochlorid)

Stopplösung POD (0,5N Schwefelsäure)

Testdurchführung:

In jeder Mikrotiterplattenvertiefung wurden 50µl Probenpuffer mit 50µl Standard, Kontrolle oder Probe bei 37°C für 15 Minuten inkubiert. Nach Auswaschen der Platte Hinzugabe von 100µl Konjugatlösung in jede Vertiefung und anschließende Inkubation wieder für 15 Minuten bei 37°C. Im Anschluss daran wurden 100µl der frisch angesetzten Chromogen-Puffer/ Substrat-Lösung nach erneutem Waschen zugeführt und 30 Minuten bei Raumtemperatur im Dunkeln inkubiert. Nach Hinzufügen von 100µl Stopplösung in jede Vertiefung Messung der entsprechenden Farbintensität bei 492 nm gegen destilliertes Wasser innerhalb 30 Minuten. Die Probenkonzentration konnte mittels Standardkurve, die an Hand der gemessenen Konzentrationen der Standardplasmen erstellt wurde, direkt abgelesen werden. Der Referenzbereich gesunder Erwachsener lag nach Angaben des Herstellers zwischen 1,0 und 4,1µg/l.

2.5.1.2. Human-Prothrombinfragment F 1+2

Der Test zur Bestimmung der Menge des in der Probe enthaltenen Human-Prothrombinfragments F 1+2 erfolgte nach Anweisung und mit den Reagenzien der Firma Dade Behring Marburg GmbH, Marburg, Deutschland.

Testprinzip:

Enzygnost F 1+2 micro ist ein Enzymimmunoassay nach dem Sandwich-Prinzip zur in-vitro-Bestimmung des Human-Prothrombinfragments F1+2.

An der Oberfläche der Mikrotitrationsplatte fixierte Antikörper gegen F 1+2 band die in der Probe enthaltenen F1+2. Nach Auswaschen der Platte wurden Peroxidase-konjugierte Antikörper hinzugefügt, die an freien F 1+2-Determinaten anhefteten. Durch weiteres Auswaschen wurden die überflüssigen Peroxidase-konjugierten Antikörper entfernt. Im Anschluss daran wurde die gebundene Enzymaktivität bestimmt. Durch Zugabe von verdünnter Schwefelsäure wurde die Umsetzung von Wasserstoffperoxid und Chromogen unterbrochen. Die erhaltene Farbintensität wurde mit Hilfe eines Photometers bestimmt und von dieser auf die Konzentration des F 1+2 geschlossen. Der Konzentrationsbereich von 0,04 bis 10 nmol/l wird durch die in der Packung enthaltenen Standards abgedeckt.

Testreagenzien:

1. Mikrotitrationsplatte
2. Anti-Prothrombin/POD-Konjugat
3. Konjugat-Puffer
4. F 1+2-Standards S1 bis S4
5. F 1+2-Kontroll-Plasma (human)
6. Proben-Puffer (F 1+2)
7. Waschlösung POD (Konzentrat)
8. Puffer/Substrat POD
9. Chromogen POD
10. Stopplösung POD
11. Abklebefolie

Testdurchführung:

Zu Beginn wurden 50µl Probenpuffer F 1+2 vorgelegt. Danach Pipettieren von 50µl Standard, Kontrolle oder Probe in jede Vertiefung. Nach Durchmischung der Flüssigkeiten wurde die Platte abgedeckt und 30 Minuten bei 37°C inkubiert. Im Anschluss daran erfolgte das Absaugen der Flüssigkeit aus den Vertiefungen und das Einfüllen von ca. 0,3 ml verdünnte Waschlösung. Diese wurde wieder abgesaugt und der Waschvorgang wiederholt. Dann wurde die Platte auf saugfähigem Papier ausgeklopft. Nach Hinzugabe von 100µl Konjugat-Lösung in jede Vertiefung wurde die Platte wieder mit selbstklebender Folie abgedeckt und die Platte 15 Minuten bei 37°C inkubiert. Kurz vor Ende der Inkubation erfolgte die Hinzugabe von 10ml Puffer/Substrat-Lösung (Temperatur +20 bis +25°C) in eine Chromogen-Abfüllung und wurde unter Schütteln gelöst. Die Vertiefungen der Platte wurden nach Ablauf der Inkubation abgesaugt, dreimal nach oben beschriebenem Prinzip gewaschen und die Testplatte ausgeklopft. Danach Einfüllen von 100µl der frisch angesetzten Chromogen-Puffer/Substrat-Lösung in jede Vertiefung. Nach lichtgeschützter Inkubation für 15 Minuten bei +20 bis +25°C wurde 100µl Stopplösung POD hinzu gegeben. Dabei war es wichtig, den gleichen Zeittakt wie beim Dosieren der Chromogen-Puffer/Substrat-Lösung einzuhalten. Die Proben wurden dann innerhalb einer Stunde gegen destilliertes Wasser bei einer Messwellenlänge von 490-500 nm photometriert. Aus der

Bezugskurve konnten wir anhand der Extinktionswerte direkt die F 1+2-Konzentrationen ablesen.

2.5.1.3. Aktivierter Faktor XII (FXIIa)

Mit dem Activated Factor XII (FXIIa) ELISA Kit der Firma Shield Diagnostics, Dundee, United Kingdom, wurde FXIIa bestimmt.

Testprinzip:

In der Probe enthaltener FXIIa wurde an die auf der Oberfläche befindlichen Antikörper gegen FXIIa gebunden. Ein Konjugat aus polyklonalen gegen FXIIa gerichteten, mit Enzymen-versetzter Antikörper wurde hinzugefügt, der sich an den in der Probe enthaltenen FXIIa band. Nach Auswaschen überflüssiger Substanz wurde Substratlösung hinzugeführt und es entwickelte sich eine Farbreaktion, die proportional zu der in der Probe enthaltenen FXIIa-Menge war. Die Reaktion wurde durch eine Stopplösung unterbrochen und die Farbintensität der Probe wurde photometrisch bestimmt.

Testreagenzien:

1. Mikrotitrationsplatte (mit fixierten monoklonalen Anti-FXIIa-Antikörpern)
2. FXIIa-Standards (human)
3. FXIIa-Konjugat (Anti-humanen FXIIa-Schafsantikörper versehen mit Phosphatase)
4. Substrate (Mg²⁺/Phenolphthaleinmonophosphat)
5. Stopplösung (sodium hydroxide / EDTA / carbonate buffer)
6. Waschpuffer
7. FXIIa-Kontrollen (human)
8. Abklebefolie

Testdurchführung:

Alle Reagenzien und Proben wurden auf Raumtemperatur gebracht. In jede Vertiefung der Mikrotitrationsplatte wurden 100 µl Standards, Kontrollen oder Patientenproben

pipettiert. Nach Inkubation bei 18-25°C für 60 Minuten wurden die Vertiefungen durch kurzes Umdrehen der Platte und Ausklopfen auf saugfähigem Material geleert. Jede Vertiefung wurde dann mit 200 µl Waschpuffer gespült. Wieder wurde die Platte kurz gedreht, um den Waschpuffer zu entfernen. Diese Schritte wurden sechsmal wiederholt. Dann wurden 100 µl FXIIa-Konjugat in jede Vertiefung pipettiert und für 60 Minuten bei 18-25°C inkubiert. Danach wurde die Platte wieder durch kurzes Umdrehen entleert und ausgeklopft. Unter Zuhilfenahme eines Waschautomaten wurden 200 µl Waschpuffer in jede Vertiefung gefüllt und wieder abgesaugt. Dieser Vorgang wurde viermal wiederholt. Im Anschluss daran wurden 100 µl Substrat in jede Vertiefung pipettiert und bei 18-25°C für 15 Minuten inkubiert. Nach dieser Inkubationszeit wurden 100 µl Stopplösung in derselben Reihenfolge wie bei der Substratlösung hinzugefügt. Die Extinktion wurde bei 550 nm innerhalb von 24 Stunden gemessen. Mit Hilfe der gemessenen Standardwerte konnten dann die Patientenwerte ermittelt werden.

2.5.1.4. Antithrombin III (ATIII)

AT III wurde mit dem Kit der Fa. Chromogenix, Mölndal, Schweden ermittelt.

Testprinzip:

Das Citratplasma wurde mit einem Überschuss an Faktor Xa und Heparin inkubiert. Dabei bildete das im Plasma enthaltene und zu ermittelnde ATIII einen ATIII-Komplex, der die FXa Aktivität teilweise inhibierte. Der nicht inhibierte FXa spaltete vom chromogenen Substrat S-27772 die chromogene Gruppe pNA ab. Photometrisch bei 450 nm konnte diese Freisetzung ermittelt werden, die umgekehrt proportional zum Antithrombingehalt der Probe war.

Testmaterial:

1. Faktor-Xa-Lösung: Faktor-Xa vom Rind 90 nkat/ Flasche, in Tris-Pufferlösung mit Heparin und Rinderserumalbumin, pH 8,2
2. Substratlösung: Chromogenes Substrat S2772 26 mg/ Flasche in Weinsäurepuffer, pH 4,2

3. humanes Normalplasma
4. NaCl-Lösung 0,9%

Testdurchführung:

Aus humanen Normalplasma und vorgegebenen Mengen an NaCl 0,9% mussten im Vorfeld eine Verdünnungsreihe angelegt werden. 3µl des Citratplasmas wurden mit 10µl Wasser und 335µl Faktor Xa und Heparin vermischt und bei 37°C 180 Sekunden lang inkubiert. Anschließend wurde das chromogene Substrat hinzugefügt und zehn photometrische Messungen bei 405 nm im zeitlichen Abstand von zehn Sekunden durchgeführt. Durch Vergleichen mit der Verdünnungsreihe konnte die Aktivität des ATIII in Bezug auf Normalplasma ermittelt werden.

Referenzbereich: ATIII: 70-120 %

2.5.1.5. Prothrombinzeit (Quick)

Die Bestimmung der Prothrombinzeit erfolgte mit den Testreagenzien der Behringwerke AG, Marburg, Deutschland.

Testprinzip:

Es wird die Zeit gemessen, in der es zur Fibrinbildung nach Einleitung des exogenen Weges der Gerinnungskaskade durch Inkubation mit Thromboplastin und Kalzium kommt.

Testreagenzien:

1. Citratplasma
2. Thromborel S (lysierter, thromboplastischer Extrakt aus humanen Plazenten, Stabilisatoren, Suspensionsmittel)
3. Standard-Human-Plasma

Testdurchführung:

Nach einer Inkubationszeit von einer Stunde bei 37° des Thromborel S und 0,1 ml Citratplasma wurde die Gerinnungszeit mit einer Stoppuhr gemessen. Die

Thromboplastinzeit in %-Thromboplastin-Zeit konnte anhand einer Standardbezugskurve berechnet werden.

Referenzbereich: Quick 70-120 %

2.5.1.6. Partielle Thromboplastinzeit (PTT)

Zur Bestimmung benötigten wir das Gerät Electra 1000 der Fa. Johnson-Johnson mit Reagenzien der Fa. Dade.

Testprinzip:

Es erfolgte die Hinzugabe von einer standardisierten Menge eines Oberflächenaktivators im Überschuss und einer optimalen Menge an Phospholipid zu plättchenarmen Citratplasma. Als Maß für die Aktivität der Faktoren I, II, V, VIII, IX, X, XI und XII im Plasma galt die Zeit bis zum Gerinnungseintritt. Es konnte somit die Funktionstüchtigkeit des endogenen Gerinnungsweges ausgenommen Kalziumionen und Plättchenfaktor 3 überprüft werden.

Testreagenzien:

1. Actin-FS (Oberflächenaktivator Ellagsäure, Sojabohnenphospholipid, Puffer- Stabilisatoren, Konservierungsmittel)
2. Natriumcitrat (0,11 mol/l)
3. Kalziumchlorid (0,02 M)
4. Dade CoagCal N (zur Ermittlung der Normalwerte)
5. DadeCoagTrol P (Kontrollplasma)

Testdurchführung:

Zu dem zu untersuchenden Plasma wurde Actin-FS zugesetzt und die Zeit bis zur Bildung des Gerinnsels gemessen.

Referenzbereich: PTT: <40 sec

2.5.1.7. Fibrinogen nach Clauss

Testprinzip:

Mit einem großen Überschuss an Thrombin wurde Citratplasma zur Gerinnung gebracht. In Abhängigkeit vom Fibrinogengehalt der Probe kam es in einer bestimmten Zeit zur Bildung eines Gerinnsels.

Testreagenzien:

1. Multifibren U : Thrombin vom Rind (50 U/l), Fibrinaggregation-verzögerndes Peptid, Calciumchlorid, Hexadimethribromid, Polyethylenglycol, Natriumchlorid, Tris, Albumin vom Rind, Konservierungsmittel von Dade Behring, Marburg
2. Kontrollplasmen

Testdurchführung:

Es erfolgte die Erwärmung des Plasmas und des Kontrollplasmas auf 37° und Hinzugeben von 100µl der Proben zu 200µl Fibrinogenreagenz. Der Endpunkt der Gerinnung wurde mit der Häckchenmethode bestimmt.

Referenzbereich: Fibrinogen n. C.: 170-410mg/dl

2.5.2. Adhäsionsmoleküle

2.5.2.1. Lösliches interzelluläres Adhäsionsmolekül (sICAM-1)

Die Bestimmung des löslichen interzellulären Adhäsionsmoleküls wurde nach Anweisungen und mit Reagenzien der Firma R&D Systems GmbH, Wiesbaden-Nordenstadt, Deutschland, nach dem Sandwich-ELISA-Prinzip durchgeführt.

Testprinzip:

Das in der Probe enthaltene sICAM-1 reagierte simultan mit zwei Antikörpern, die gegen verschiedene Epitope des sICAM-1 Moleküls gerichtet waren. Dabei war der eine Antikörper fest an der Mikrotitrationsplatte fixiert. Der andere Antikörper war hingegen

mit dem Enzym Meerrettich-Peroxidase konjugiert. Nach Auswaschen der ungebundenen Komponenten wurde das Substrat hinzugefügt, das mit der Meerrettich-Peroxidase eine Farbveränderung bewirkte. Die Farbveränderung war proportional zu der Menge des vorhandenen sICAM-1. Nach Unterbrechung der Farbveränderung durch eine Stopplösung konnte deren Intensität gemessen werden.

Testreagenzien:

1. sICAM-1 Mikrotitrationsplatte (versehen mit Anti-sICAM-1-AK)
2. sICAM-1 Standard
3. Probenverdünnung
4. sICAM-1 Konjugat (Anti-sICAM-1 mit Meerrettich-Peroxidase konjugiert)
5. sICAM-1 Konjugatverdünnung
6. sICAM-1 Kontrolle (mit rekombinatem sICAM-1 in menschlichem Plasma)
7. Waschlösung (Konzentrat)
8. Substratlösung (Tetramethylbenzidine)
9. Stopplösung (Säure)
10. Abklebefolie

Testdurchführung:

Zuerst wurden alle Reagenzien auf Raumtemperatur gebracht. Danach wurden alle Proben (Standard-, Kontroll- und Serumproben) im Verhältnis 1:20 mit Probenpuffer verdünnt. So dann wurde in jede Vertiefung der Mikrotitrationsplatte 100µl Konjugat pipettiert. Zu diesem wurde dann 100µl verdünnte Standardlösung, sICAM-1-Kontrolle oder Serumprobe hinzugefügt und durchmischt. Nach 1 1/2 Stunden abgedeckter Inkubation bei Raumtemperatur wurde die Flüssigkeit in den Vertiefungen der Mikrotitrationsplatte abgesaugt und mit Waschpuffer ausgewaschen. Dieser Schritt wurde fünfmal wiederholt. Die Platte wurde auf saugfähigem Papier ausgeklopft. Im sofortigen Anschluss an den Waschvorgang wurden je 100µl Substrat in jede Vertiefung pipettiert und wieder bei Raumtemperatur im abgedeckten Zustand für 30 Minuten inkubiert. Im Anschluss an diesen Vorgang wurde dann in jede Plattenvertiefung 100µl Stopplösung hinzugefügt, wobei darauf zu achten war, dass das Pipettieren der Stopplösung in die Vertiefungen in derselben Reihenfolge geschah wie auch das

Hinzufügen der Substratlösung auf die Mikrotitrationsplatte. Die Extinktionswerte wurden dann innerhalb von 30 Minuten bei 450 nm bestimmt. Um mögliche Ungenauigkeiten so gering wie möglich zu halten, wurden die Proben auch bei 620nm gemessen, und der dabei erzielte Wert wurde dann von dem bei 450nm ermittelten Wert abgezogen.

Durch zusätzliches Messen von Standardproben mit festgelegter Konzentration ließ sich mittels einer Standardkurve die Proben-Konzentration ermitteln.

2.5.2.2. Zelluläres interzelluläres Adhäsionsmolekül (c-ICAM-1 / CD54)

CD54 wurde durchflusszytometrisch bestimmt.

2.5.3. Fibrinolyseparameter

2.5.3.1. Plasmin-Alpha2-Antiplasmin Komplex (PAP)

Die Bestimmung des Plasmin-Alpha 2-Antiplasmin Komplexes (PAP) erfolgte mittels DRG PAP ELISA micro, einem Enzymimmunoassay nach dem Sandwich-Prinzip der Firma DRG Instruments GmbH, Deutschland.

Testprinzip:

Zuerst wurde die Serumprobe auf der mit monoklonalen Antikörpern gegen PAP versehenen Oberfläche der Mikrotitrationsplatte inkubiert. Nach Auswaschen der Platte wurde diese mit Peroxidase-konjugierten Antikörpern versetzt, die sich an die freien PAP-Determinaten banden. Die freien Antikörper wurden ausgewaschen; anschließend wurde die gebundene Enzymaktivität bestimmt. Durch Zugabe von verdünnter Schwefelsäure wurde die Umsetzung von Hydrogen-Peroxid und TMB gestoppt. Zuletzt wurde dann die Farbintensität, die proportional zur Konzentration von PAP ist, am Photometer bestimmt.

Testreagenzien:

1. PAP Mikrotitrationsplatten
2. Anti-Plasminogen/ POD-Konjugat
3. Konjugat-Puffer
4. PAP-Standard S1-S4
5. PAP-Kontroll-Plasma (human)
6. Proben-Puffer (PAP)
7. Waschlösung
8. TMB Substrat
9. Stopplösung

Testdurchführung:

Zuerst wurden in jede Mikrotitrationsplattenvertiefung 50µl Probenpuffer PAP pipettiert. Anschließend wurden 50µl Standard, Kontrolle oder Probe hinzugefügt und die Platte kurz geschüttelt. Nach einer 15-minütigen Inkubationszeit bei Raumtemperatur wurde die Flüssigkeit aus allen Vertiefungen abgesaugt und dreimal mit verdünnter Waschlösung gespült. Die Platte wurde ausgeklopft. Im weiteren Verlauf wurde jeweils 100µl Konjugat-Lösung in jede Vertiefung eingefüllt und diese wiederum 15 Minuten bei Raumtemperatur inkubiert. Um die Konjugat-Lösung wieder zu entfernen, wurde die Platte dreimal gewaschen und ausgeklopft. Dann wurden 100µl TMB Substrat-Lösung eingefüllt. Nach 15 Minuten Inkubation bei Raumtemperatur wurde 100µl Stopplösung hinzugegeben, um die Umwandlungsreaktion zu unterbrechen. Anschließend wurde innerhalb einer Stunde gegen destilliertes Wasser bei einer Wellenlänge von 450nm photometriert. Nach Berechnung der Extinktionsmittelwerte der Standards wurde die Bezugskurve auf doppellogarithmischen Netzpapier erstellt. Aus der Bezugskurve konnten anhand der Extinktionswerte direkt die PAP-Konzentration abgelesen werden. Der Referenzbereich wurde mit Hilfe von Citrat-Plasma von gesunden Erwachsenen (n= 466) erstellt und liegt bei 120-700µg/l (2,5-97,5% Perzentile); der Median liegt bei 290µg/l.

2.5.3.2. Tissue-Type-Plasminogenaktivator (t-PA)

Tissue-Type-Plasminogenaktivator wurde mit Reagenzien und nach Vorschrift der Firma Technoclone GmbH, Wien, Österreich bestimmt.

Testprinzip:

Der Gewebeplasminogenaktivator (t-PA) war ein Zwei-Stufen-ELISA. Dabei wurde t-PA durch eine Enzymimmunoassay in Sandwich-Technik und nachfolgender Absorptionmessung, die durch enzymatische Reaktion entstandenen Farbänderung bei 450 nm, bestimmt.

Zuerst wurde die Serumprobe, sowie verdünnte Kalibratoren und Kontrollplasmen in den Testvertiefungen der ELISA-Teststreifen inkubiert. Dabei band sich das t-PA an die mit Anti-t-PA-Antikörpern versehene Testplatte. Die ungebundenen Bestandteile wurden mit Hilfe eines Waschvorgangs entfernt. Danach wurde der Platte Anti-t-PA-Peroxidase-Konjugat hinzugefügt, um das gebundene t-PA zu markieren. Nach Auswaschen des überflüssigen Konjugates erfolgte die Substratreaktion, wobei die Peroxidase des Konjugates mit dem Substrat Wasserstoffperoxid das Chromogen zu einer blaugefärbten Substanz oxidierte. Die Reaktion wurde durch Zugabe von Schwefelsäure unterbrochen. Es zeigte sich ein Farbumschlag nach gelb, wobei die Farbintensität proportional zu der t-PA-Antigen-Konzentration der Probe war. Die Extinktion wurde bei einer Wellenlänge von 450 nm in einem ELISA-Reader gemessen und über eine Bezugskurve die t-PA-Antigenkonzentration in der Probe quantitativ bestimmt.

Testreagenzien:

1. Platte beschichtet mit monoklonalen Antikörpern gegen t-PA und einer Plattenabdeckung
2. Kalibratoren (5x lyophilisierter gereinigter humaner t-PA, beigelegt zu t-PA/PAI-1 freiem Plasmen, kalibriert gegen NIBSC 86/670654 in verschiedenen Konzentrationen)
3. Kontrollplasmen (2x lyophilisierte Humanplasmen (TC-Code AAW und BAW))
4. POX-Antikörper, 1x konjugierter monoklonaler Antikörper gegen t-PA, blau gefärbt.

5. Verdünnungspuffer (PBS + 1%BSA, 5mM EDTA)
6. POX Verdünnungspuffer (PBS, 1%BSA)
7. Substrat (Tetramethylbenzidin)
8. Stopplösung (0.5M Schwefelsäure)
9. Waschpuffer (PBS + 0.5% Tween 20)

Versuchsdurchführung:

Zuerst wurde die Platte mit 250µl Waschpuffer gewaschen und auf saugfähigem Papier ausgeklopft. Danach wurden je 25µl aller Proben (Standard-, Kontroll- und Plasmaproben) in die Testvertiefungen pipettiert und je 75µl Verdünnungspuffer hinzugefügt. Nach einstündiger Inkubation bei 37°C wurden je 100µl des verdünnten POX-Anti-PAI-1-AK den Testvertiefungen zugeführt. Wiederum wurde die Platte bei 37°C eine Stunde lang inkubiert und dann dreimal mit Waschpuffer gewaschen. Nach 20 Minuten Inkubation bei Raumtemperatur mit je 100µl TMB-Substrat war ein Umschlag nach blau zu erkennen.

Nach Hinzufügen je 100µl Stopplösung wurde ein Farbumschlag nach gelb sichtbar.

Die Extinktion wurde bei 450nm bestimmt.

2.5.3.3. aktiver Typ 1 Plasminogenaktivator Inhibitor (aktives PAI-1)

Die Messung des Typ 1 Plasminogenaktivator Inhibitor (PAI-1) wurde mit Hilfe des Actibind® PAI-1 Testes der Firma Technoclone GmbH, Wien, Österreich, durchgeführt.

Testprinzip:

Der TC Actibind-PAI-1-Test funktionierte nach der Sandwich-ELISA-Methode. Dabei wurde eine Mikrotiterplatte verwendet, die mit gegen t-PA gerichteten monoklonalen Antikörpern versehen war. Die aktive Bindungsstelle für PAI-1 am t-PA blieb dabei exponiert, so dass das in der Serum-Probe enthaltene aktive-PAI-1 Antigen an dieser Stelle binden konnte. Nach Bindung des PAI-1 an der beschichteten Platte wurde die übrige ungebundene Substanz ausgewaschen. Im Anschluss daran wurde Peroxidase-

konjugierte Antikörper (POX-AK) hinzugeführt, die an einer anderen Stelle des PAI-1 banden. Dabei war die Menge des gebundenen POX-AK proportional zur Menge an aktiven PAI-1 in der Plasmaprobe. Durch Waschen wurde das überflüssige POX-AK entfernt. Dann wurde ein mit dem Peroxidase-Enzym reagierendes Substrat zugesetzt. Die sich entwickelnde Farbtintensität war proportional zur Menge des aktiven PAI-1. Nach Messen der Extinktionswerte der einzelnen Vertiefungen konnte dann mit Hilfe der erhaltenen Werte eine Standardkurve erstellt werden, von der die Werte der unbekanntem Plasmaproben abgelesen werden konnten.

Testreagenzien:

1. Mikrotiterplatte beschichtet mit monoklonalen Antikörpern gegen t-PA, an dem t-PA in Bikarbonatpuffer fixiert wurde.
2. Plattenabdeckung
3. Kalibratoren 1-5 (5x lyophilisiertes gereinigtes humanes PAI kalibriert gegen NIBSC 92/654)
4. Kontrollplasmen (2x lyophilisiertes Humanplasma)
5. POX-Antikörper (1x konjugierter monoklonaler Antikörper gegen PAI-1)
6. Verdünnungspuffer (PBS + 1% BSA, 5mM EDTA)
7. Substrat (Tetramethylbenzidin)

Versuchsdurchführung:

Zu Anfang wurde in die Vertiefungen der Platte 250µl Waschpuffer pipettiert und die Platte mehrfach ausgeklopft. Dann wurde die Platte mit je 25µl aller Proben (Standard-, Kontroll- oder Plasmaproben) versehen. Weiterhin wurde 75µl des POX-Anti-PAI-1-AK hinzugefügt und die Platte wurde anschließend für 45 Minuten bei 37°C abgedeckt inkubiert. Nach dreimaligem Waschen wurde in jede Testvertiefung 100µl TMB-Substrat pipettiert und wiederum die Platte für 20 Minuten bei Raumtemperatur inkubiert. Es zeigte sich ein Farbumschlag nach blau. Zum Abbrechen dieser Umwandlung wurde dann je 100µl Stopplösung in die Vertiefungen pipettiert. Danach wurde ein Farbumschlag nach gelb sichtbar. Die Extinktion wurde innerhalb einer Stunde bei 450 nm bestimmt. Es wurde eine Bezugskurve erstellt und an dieser die unbekanntem Probenwerte ermittelt.

2.5.3.4. D-Dimere

Mit dem Enzymimmunoassay Asserachrom® D-Dimere der Firma Roche Diagnostik, erfolgte die quantitative Bestimmung der D-Dimere.

Testprinzip:

Dieser zur Bestimmung von D-Dimeren verwandte Enzymimmunoassay war nach dem Sandwich-Prinzip aufgebaut. Während der ersten Inkubationsphase band der auf der Mikrotitrationsplatte fixierter Antikörper gegen D-Dimer die Fibrinolyseprodukte der Probe. Dabei besaß D-Dimer mehrere antigene Determinanten, so dass im zweiten Inkubationsschritt diese mit den POD-markierten FDP-D Antikörpern Sandwich-Komplexe bildeten. Die Menge der Sandwich-Komplexe entsprach der Menge der D-Dimere in der Probe. Überschüssige POD-markierte FDP-D Antikörper wurden durch einen Waschvorgang entfernt. Anschließend wurde Harnstoffperoxid und Chromogen (o-Phenylendiamin) zugeführt, um die gebundene POD-Aktivität mit Hilfe eines Photometers zu bestimmen.

Testreagenzien:

1. Mikrotitrationsstreifen (mit F (ab)² Anti-D-Dimer beschichtet)
2. Antikörper-POD-Konjugat (Anti-FDP-D-Peroxidase)
3. Substrat (o-Phenylendiamin), Peroxid (Harnstoffperoxid)
4. Puffer-Konzentrat (Albumin, Tween 20, Phosphat-Puffer)
5. Waschlösungs-Konzentrat (Natriumchlorid, Tween 20)
6. D-Dimer-Standard
7. D-Dimer-Kontrolle

Testdurchführung:

Zuerst wurden alle Reagenzien und Proben auf Zimmertemperatur gebracht und -soweit notwendig- verdünnt. In die Vertiefungen der Mikrotitrationsstreifen wurden 200 µl Probe, Standard oder Kontrolle pipettiert. Nach einer Stunde Inkubation bei 15-25°C wurden die Vertiefungen ausgesaugt und fünfmal mit 250 µl Waschlösung gewaschen. Im Anschluss wurden 200 µl Konjugat in jede Vertiefung der Mikrotitrationsstreifen

hinein pipettiert. Wiederum wurden die Mikrotitrationsstreifen eine Stunde bei 15-25°C inkubiert, abgesaugt und fünfmal mit je 250 µl Waschlösung gewaschen. Sofort nach dem Waschen wurden 200µl Substrat in jede Vertiefung gegeben. Nach exakt drei Minuten wurde eine Stopplösung (entweder 50 µl Schwefelsäure (3 mol/l) oder 100 µl Salzsäure (1 mol/l)) hinzugefügt und zehn Minuten bei 15-25°C inkubiert.

Die Extinktion wurde innerhalb von zwei Stunden gegen Reagenzenleerwert gemessen. Mit Hilfe der D-Dimer-Standards wurde eine Bezugskurve erstellt, an der man die Werte für die Proben ablesen konnte.

2.5.4. Thrombozytenaktivierung und –aggregation

2.5.4.1. Thrombozyten

Referenzbereich: 150-450 1000/µl

2.5.4.2. GPIIb/IIIa-Rezeptor-Blockade

Die in-vitro-Messung der Plättchenaktivität wurde mit dem semi-quantitativen Ultegra Rapid Platelet Function Assay (RPFA) von Accumetrics, San Diego, USA, durchgeführt.

Testprinzip:

Das Ultegra RPFA ist ein Messgerät, das auf die Bewertung der Blutplättchenfunktion ausgerichtet ist. Es besitzt die Fähigkeit aktivierter Blutplättchen, Fibrin zu binden. Dabei steht die Verbindung fibrinumhüllter Mikropartikel im Vollblut im Verhältnis zur Anzahl der nicht blockierten GPIIb/IIIa-Rezeptoren. Bei Aktivierung der Thrombozyten beschleunigt sich die Rate der Mikropartikel-Agglutination und ist reproduzierbar. Daher wurde der Messung das Reagenz Iso-TRAP (Thrombin-Rezeptor-aktivierendes Peptid) hinzugefügt, um die Thrombozytenaktivierung ohne Fibrinbildung zu induzieren. Es wird umso mehr Licht gemessen je stärker aktivierte Thrombozyten fibrinumhüllte Tröpfchen binden und agglutinieren. Das Analysegerät misst diese Veränderung als optisches Signal auf der Basis der Agglutination.

Testreagenzien:

1. Ultegra RPFA Testkartuschen
Inhalt: lyophilisierte humane Fibrinogen-benetzte Perlen, iso.TRAP, Rinderserumalbumin-benetzte Perlen, 0,02% Natrium und Puffer
2. Ultegra RPFA Messgerät
3. Vacutainer-Röhrchen

Testdurchführung:

1. Öffnen der Schutzhülle der RPFA-Kartusche und Einsetzen der Patrone in das Messgerät
2. Durchmischen des Vacutainer-Röhrchen und Aufstecken auf die Kartusche
3. Ablesen des Messergebnisses

Die Einheit der Plättchenfunktion ist Platelet Aggregation Units (PAU).

2.5.5. Inflammation und Akute Phase

2.5.5.1 Leukozyten

Referenzbereich: Leukozyten 4000-9500/ μ l

2.5.5.2. High sensitive CRP

Testprinzip:

Der CRP (Latex) HS ist ein immunologischer Trübungstest mit Reaktionsverstärkung durch Latex. Dabei reagiert der an Latex-Mikropartikeln gebundene CRP-Antikörper mit dem Antigen aus der Probe unter Ausbildung eines Antigen-Antikörper-Komplexes. Dieser wird nach Agglutination turbidimetrisch gemessen.

Testreagenzien:

Konzentrationen der gebrauchsfertigen Lösungen:

- Tris-Puffer: 16 mmol/l, pH 7,4, Konservierungsmittel

- Latex-Partikel beschichtet mit monoklonalen CRP Antikörpern (Maus): 0,1%;
Glycin-Puffer: 50 mmol/l, pH 8,0; Konservierungsmittel

Referenzbereich: CRP: < 0,5 mg/dl

2.5.6. Thrombozyten-Leukozyten Interaktion

2.5.6.1. CD41 / GPIIb/IIIa

CD41 wurde durchflusszytometrisch bestimmt.

2.5.6.2. CD42b / GPIβ

CD42b wurde durchflusszytometrisch bestimmt.

2.5.7. Routineparameter

2.5.7.1. Leukozyten, Thrombozyten, Erythrozyten, Hämoglobin und Hämatokrit

Bestimmung mit Hilfe des Analysesystems ADUIA 120 von Bayer.

Testprinzip:

Leukozyten, Erythrozyten, Thrombozyten und Hämatokrit wurden durch optische Zellzählung ermittelt. Das Hämoglobin wurde photometrisch bei 540 nm über die Cyanmethämoglobinmessung bestimmt, die bei der Oxidation von Hämoglobin zu Hämoglobin durch Kaliumhexacyanoferrat und anschließender Überführung durch Kaliumcyanid in Cyanhämoglobin entsteht.

Testmaterial:

1. K-EDTA-Blut
2. ADUIA 120-Analysesystem

Testdurchführung:

Mit Hilfe einer Ansaugnadel wird die Blutprobe zugeführt und durch ein Probenscherventil in vier Aliquots getrennt, wobei jedes Aliquot mit Reagenzien in die entsprechende Reaktionskammer geleitet und dort gemischt wird.

Referenzbereich:	Erythrozyten:	Männer: 4,6-6,2 Mio/ μ l Frauen: 4,2-5,4 Mio/ μ l
	Hämoglobin:	Männer: 14-18 g/l Frauen: 12-16 g/l
	Hämatokrit:	Männer: 42-52 % Frauen 37-47 %

2.5.7.2. Creatinkinase (CK)

Testprinzip:

Die Creatinkinase katalysierte die Umwandlung von Creatinphosphat und ADP zu Creatin und ATP, das wiederum mit Glucose und dem Enzym Hexokinase zu Glucose-6-Phosphat und ADP reagierte. Unter Beimischung von Glucose-6-Phosphat-Dehydrogenase bildete Glucose-6-Phosphat und NADP 6-Phosphogluconat und NADPH+H. Die NADPH-Veränderung konnte mittels Photometer bestimmt werden.

Testreagenzien:

1. Imidazol-Puffer: 0,11 mmol/l, pH 6,7
2. Glucose: 20,5 mmol/l
3. EDTA: 2,05 mmol/l
4. ADP: 2,5 mmol/l
5. AMP: 6,1 mmol/l
6. Diadenosinpentaphosphat: 12 mmol/l
7. NADP: 2,5 mmol/l

8. N-Acetylcystein: 25 mmol/l
 9. HK: >3,1 U/ml
 10. Glucose-6-Phosphat-Dehydrogenase: >1,8 U/ml
- Referenzbereich: CK Männer: 10-80 U/l
Frauen: 10-70 U/l

2.6. Statistik:

Die Datenbearbeitung erfolgte nach Beratung durch das Institut für Medizinische Informationsverarbeitung Tübingen (Geschäftsführender Direktor: Prof. Dr. H. K. Selbmann).

Die Datenanalyse wurde mit dem Software Programm JMP (SAS Institute Inc., N. C., USA) durchgeführt. Daten, die nach Überprüfung nicht normalverteilt waren, wurden vor der statistischen Berechnung logarithmiert. Soweit nicht anders gekennzeichnet werden in den folgenden Tabellen jeweils der Mittelwert \pm Standardfehler angegeben. Die Werte der Patienten mit instabiler Angina pectoris wurden sowohl mit der Gruppe der Patienten mit stabiler Angina pectoris und der Kontrollgruppe als auch untereinander bis zum Zeitpunkt IV mittels Varianzanalyse (ANOVA) und Tuckey-Kramer HSD Test mit Bonferoni-Holmes-Korrektur für multiples Testen verglichen. Signifikanzen innerhalb der einzelnen Gruppen und zwischen den verschiedenen Zeitpunkten wurden mit Hilfe des gepaarten T-Tests ermittelt. Als signifikant wurde das Ergebnis betrachtet, wenn eine Überschreitungswahrscheinlichkeit von $p < 0,05$ vorlag.

3. Ergebnisse

3.1 Hämostase

3.1.1. Thrombin-Antithrombin III Komplex (TAT)

Bei der Aufnahme in die Klinik zeigten sich bei beiden instabilen Angina pectoris Gruppen verglichen mit der Kontrollgruppe erhöhte TAT-Werte. Die TAT-Werte stiegen im Verlauf in der PTCA-Gruppe bis zum Zeitpunkt III weiter an, in der PTCA+Abciximab-Gruppe kam es zu einem kontinuierlichen Anstieg der TAT-Werte innerhalb der 24 Stunden. Zum Zeitpunkt IV war der TAT-Wert der PTCA+Abciximab-Gruppe gegenüber der Kontrollgruppe signifikant erhöht. In der PTCA-Gruppe zeigte sich bei dem TAT-Wert zum Zeitpunkt III ein signifikanter Unterschied zu dem TAT-Wert der Kontrollgruppe. Innerhalb der einzelnen Gruppen konnten wir keine Signifikanzen in Bezug auf die TAT-Spiegel erkennen.

Abbildung 3.1.:

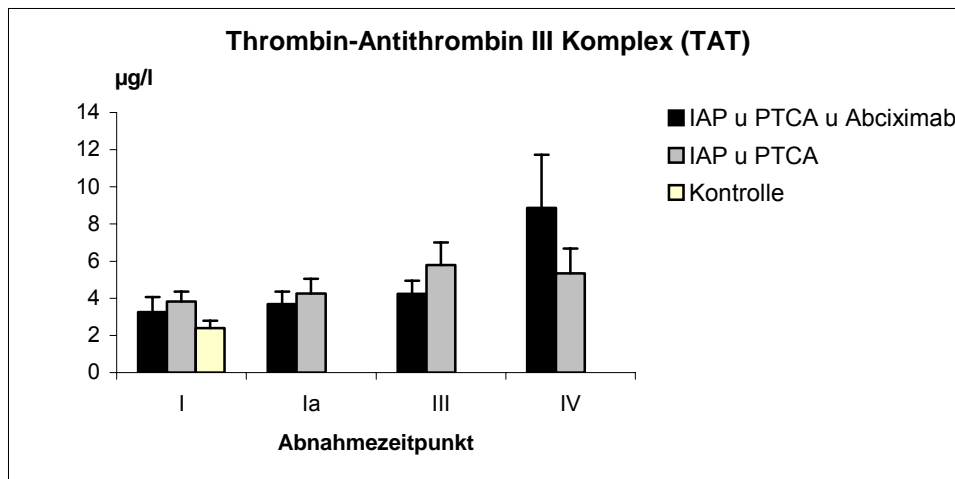


Abb. 3.1.:

TAT in µg/l bei Patienten mit instabiler Angina pectoris (IAP) und PTCA mit und ohne Abciximab und bei dem gesunden Kontrollkollektiv im zeitlichen Verlauf über 24 Stunden.

Tabelle 3.1.:

TAT in µg/l

Abnahmezeitpunkt	PTCA + Abciximab	PTCA	Kontrolle
I	3,3±0,8	3,8±0,5	2,4±0,4
Ia	3,7±0,7	4,3±0,8	
III	4,2±0,7	5,8±1,2*	
IV	8,9±2,9*	5,4±1,3	

* $p < 0,01$ vs. Kontrollgruppe

Tab.3.1.:

Thrombin-Antithrombin III Komplex bei Patienten mit instabiler Angina pectoris (IAP), die mit und ohne Abciximab neben der PTCA behandelt wurden, und bei der gesunden Kontrollgruppe im zeitlichen Verlauf über 24 Stunden, Mittelwert ± Standardfehler.

3.1.2. Prothrombinfragment 1+2 (F1+2)

Abbildung 3.2.:

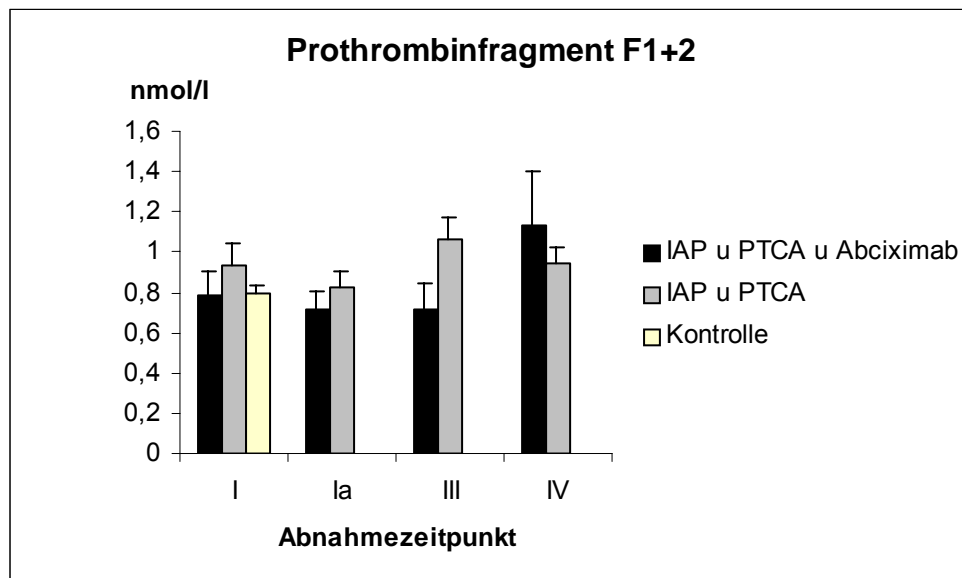


Abb. 3.2.:

Prothrombinfragment 1+2 in nmol/l bei Patienten mit instabiler Angina pectoris (IAP) und PTCA mit und ohne Abciximab und bei dem gesunden Kontrollkollektiv im zeitlichen Verlauf über 24 Stunden.

Zum Zeitpunkt der Aufnahme in die Klinik zeigten sich keine relevanten Unterschiede in den beiden instabilen Angina pectoris Gruppen untereinander als auch im Vergleich mit der Kontrollgruppe. Zum Zeitpunkt III war die IAP Gruppe ohne Abciximab im Verhältnis gegenüber der IAP Gruppe mit Abciximab und dem Kontrollkollektiv signifikant erhöht ($p < 0,05$).

Im Verlauf kam es zum Zeitpunkt Ia in beiden IAP Gruppen tendenziell zum Absinken des Prothrombinfragment F1+2. Ein Anstieg der Werte zeigte sich in der IAP + PTCA Gruppe zum Zeitpunkt III und in der IAP + PTCA + Abciximab Gruppe zum Zeitpunkt IV. Allerdings konnten innerhalb der einzelnen Gruppen keine Signifikanzen nachgewiesen werden.

Tabelle 3.2.:

Prothrombinfragment 1+2 in nmol/l:

Abnahmezeitpunkt	PTCA + Abciximab	PTCA	Kontrolle
I	0,78±0,12	0,94±0,11	0,80±0,04
Ia	0,72±0,09	0,83±0,08	
III	0,72±0,13	1,06±0,11*#	
IV	1,13±0,28	0,95±0,08	

$p < 0,05$ vs. PTCA + Abciximab, * $p < 0,05$ vs. Kontrolle

Tab.3.2.:

Prothrombinfragment 1+2 bei Patienten mit instabiler Angina pectoris (IAP), die mit und ohne Abciximab behandelt wurden, und bei der gesunden Kontrollgruppe im zeitlichen Verlauf über 24 Stunden, Mittelwert ± Standardfehler.

3.1.3. Aktivierter Faktor XII (FXIIa):

Sowohl in der instabilen als auch in der stabilen Angina pectoris Gruppe konnten wir signifikant ($p < 0,01$) erhöhte Konzentrationen von Aktivierten Faktor XII gegenüber der Kontrollgruppe nachweisen.

Bei der initialen Blutabnahme zeigten sich signifikant ($p < 0,05$ vs. PTCA-Gruppe; $p < 0,01$ vs. Kontrollgruppe) erhöhte Werte bei der instabilen Angina pectoris Gruppe mit Abciximab gegenüber der instabilen Angina pectoris Gruppe nur mit PTCA und der

gesunden Kontrollgruppe. Im weiteren Verlauf über 24 Stunden blieb diese Signifikanz der IAP + PTCA + Abciximab Gruppe gegenüber den anderen beiden Gruppen bestehen.

Innerhalb der einzelnen Gruppen konnten wir keine relevanten Veränderungen erkennen.

Abbildung 3.3.:

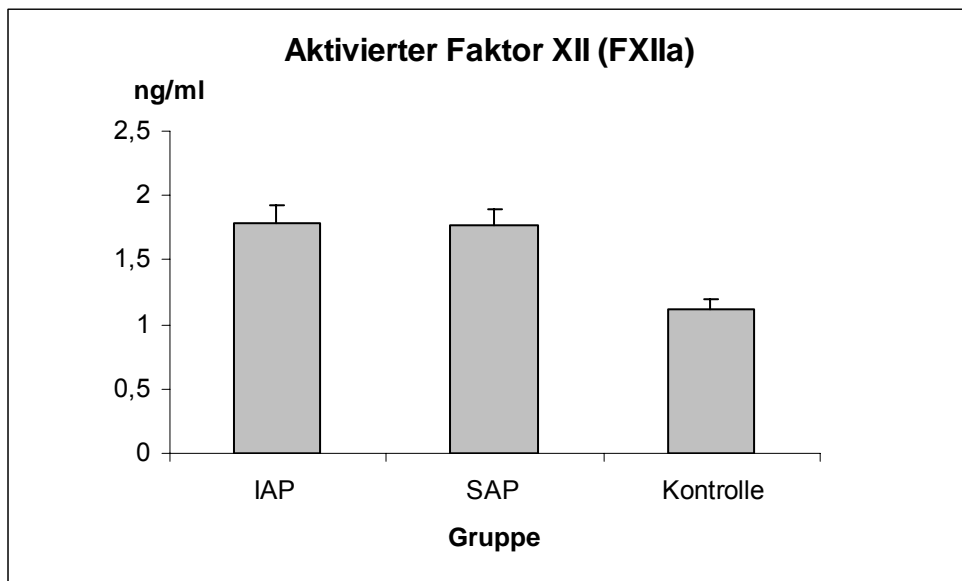


Abb. 3.3.:

Aktivierter Faktor XII in ng/ml bei Patienten mit instabiler Angina pectoris (IAP), stabiler Angina pectoris (SAP) und bei einem gesunden Kontrollkollektiv zum Abnahmezeitpunkt I.

Tabelle 3.3.:

Aktivierter Faktor XII in ng/ml:

Abnahmezeitpunkt	IAP	SAP	Kontrolle
I	1,78±0,2*	1,77±0,1*	1,12±0,1

**p<0,01 vs. Kontrolle*

Tab 3.3.:

Aktivierter Faktor XII in ng/ml bei Patienten mit instabiler (IAP) und stabiler (SAP) Angina pectoris und bei der Kontrollgruppe zum Zeitpunkt I, Mittelwert ± Standardfehler.

Abbildung 3.4.:

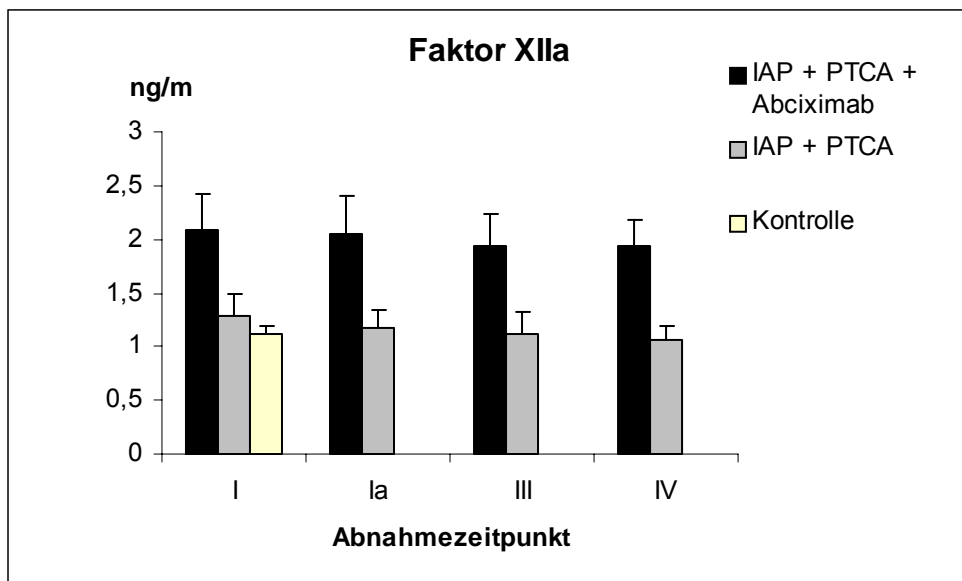


Abb. 3.4.:

Aktivierter Faktor XII in ng/ml bei Patienten mit instabiler Angina pectoris (IAP) und PTCA mit und ohne Abciximab und bei einem gesunden Kontrollkollektiv im zeitlichen Verlauf über 24 Stunden.

Tabelle 3.4.:

Aktivierter Faktor XII in ng/ml:

Abnahmezeitpunkt	PTCA + Abciximab	PTCA	Kontrolle
I	2,08±0,3*°	1,29±0,2	1,12±0,1
Ia	2,05±0,3*#	1,18±0,2	
III	1,93±0,3*°	1,12±0,2	
IV	1,95±0,2*#	1,1±0,1	

*p<0,01 vs. Kontrolle, #p<0,01 vs. PTCA Gruppe, °p<0,05 vs. PTCA-Gruppe

Tab.3.4.:

Aktivierter Faktor XII in ng/ml bei bei Patienten mit instabiler Angina pectoris (IAP), die mit und ohne Abciximab behandelt wurden, und bei der gesunden Kontrollgruppe im zeitlichen Verlauf über 24 Stunden, Mittelwert ± Standardfehler.

3.1.4 Antithrombin III (AT III)

Die Patienten mit instabiler Angina pectoris wiesen signifikant erniedrigte Antithrombin III Werte gegenüber der Gruppe mit stabiler Angina pectoris und der gesunden

Kontrollgruppe auf ($p < 0,05$ vs. SAP, $p < 0,01$ vs. Kontrolle). Auch die Patienten mit stabiler Angina pectoris hatten gegenüber der Kontrollgruppe signifikant ($p < 0,01$) erniedrigte ATIII-Werte. Initial und im Verlauf über 24 Stunden waren die Werte beider Gruppen mit instabiler Angina pectoris gegenüber der Kontrollgruppe signifikant ($p < 0,01$) erniedrigt. Dabei lagen die AT III-Werte während dieser 24 Stunden in der instabilen Angina pectoris Gruppe mit PTCA niedriger als in der Gruppe mit PTCA + Abciximab.

Abbildung 3.5.:

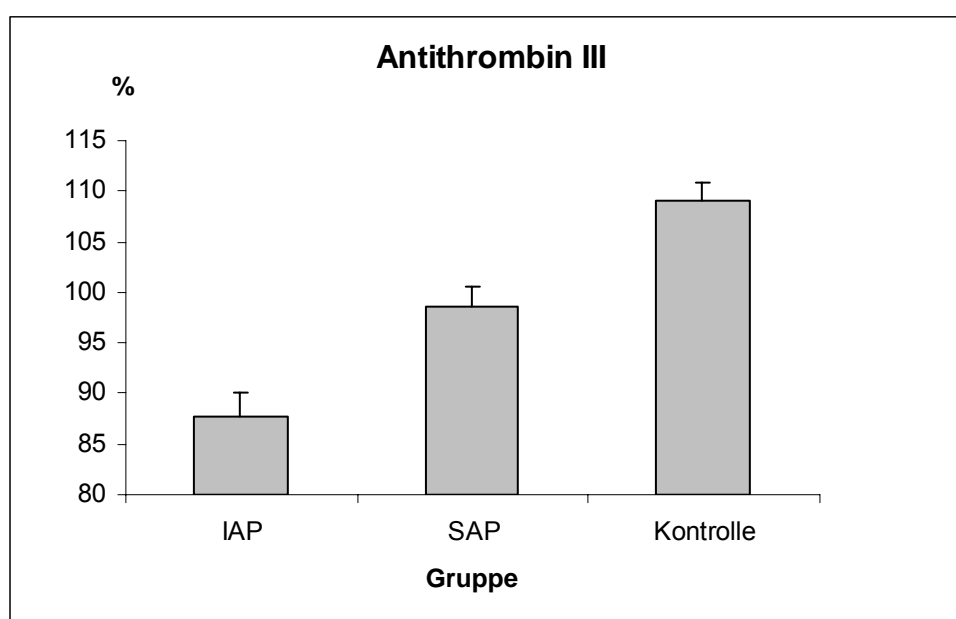


Abb 3.5.: Antithrombin III in % bei Patienten mit instabiler Angina pectoris (IAP), stabiler Angina pectoris (SAP) und bei einem gesunden Kontrollkollektiv zum Abnahmezeitpunkt I

Tabelle 3.5.:

Antithrombin III in %

Abnahmezeitpunkt	IAP	SAP	Kontrolle
I	87,8±2,3*#	98,6±1,9*	109,0±1,9

* $p < 0,01$ vs. Kontrolle, # $p < 0,01$ vs. SAP

Tab.3.5.:

Antithrombin III in % bei Patienten mit instabiler (IAP) und stabiler (SAP) Angina pectoris und bei der Kontrollgruppe zum Zeitpunkt I, Mittelwert ± Standardfehler.

Abbildung 3.6.:

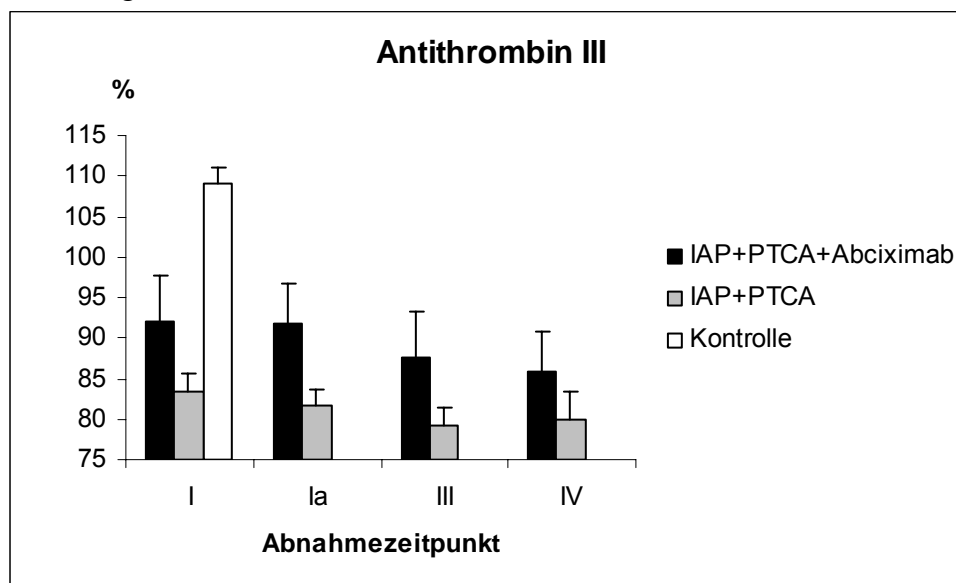


Abb.3.6.:

Antithrombin III in % bei Patienten mit instabiler Angina pectoris (IAP) und PTCA mit und ohne Abciximab und bei einem gesunden Kontrollkollektiv im zeitlichen Verlauf über 24 Stunden.

Tabelle 3.6.:

Antithrombin III in %

Abnahmezeitpunkt	PTCA + Abciximab	PTCA	Kontrolle
I	92,0±5,6*	83,5±2,1*	109,1±1,9
Ia	91,7±5,0*	81,6±2,1*	
III	87,6±5,7*	79,2±2,3*	
IV	85,8±4,9*	79,9±3,4*	

* $p < 0,01$ vs. Kontrolle

Tab.3.6:

Antithrombin III bei Patienten mit instabiler Angina pectoris (IAP) und PTCA mit und ohne Abciximab und bei einem gesunden Kontrollkollektiv im zeitlichen Verlauf über 24 Stunden, Mittelwert ± Standardfehler.

3.1.5 Thromboplastinzeit (Quick)

Zwischen der Gruppe mit instabiler Angina pectoris, der Gruppe mit stabiler Angina pectoris und dem gesunden Kontrollkollektiv konnte man bei Klinikaufnahme der Patienten keine relevanten Unterschiede bei der Thromboplastinzeit (Quick) erkennen.

In der Gruppe mit Abciximab kam es im Verlauf zwischen Abnahmezeitpunkt I und Ia zu einem signifikanten ($p < 0,01$) Abfall der Thromboplastinzeit. Zum Zeitpunkt III und IV kam es in der Abciximab-Gruppe wieder zu einem signifikanten Anstieg des Quick-Wertes gegenüber dem Abnahmezeitpunkt Ia in derselben Gruppe. In der IAP-Gruppe kam es zum Zeitpunkt Ia auch zu signifikant ($p < 0,05$) niedrigeren Werten verglichen mit Zeitpunkt I. Zum Zeitpunkt IV war der Quickwert in der PTCA-Gruppe signifikant erhöht gegenüber dem Zeitpunkt Ia derselben Gruppe. Zum Zeitpunkt Ia war der Quick-Wert in der PTCA-Gruppe signifikant gegenüber dem Quick-Wert der Kontrollgruppe erniedrigt.

Abbildung 3.7.:

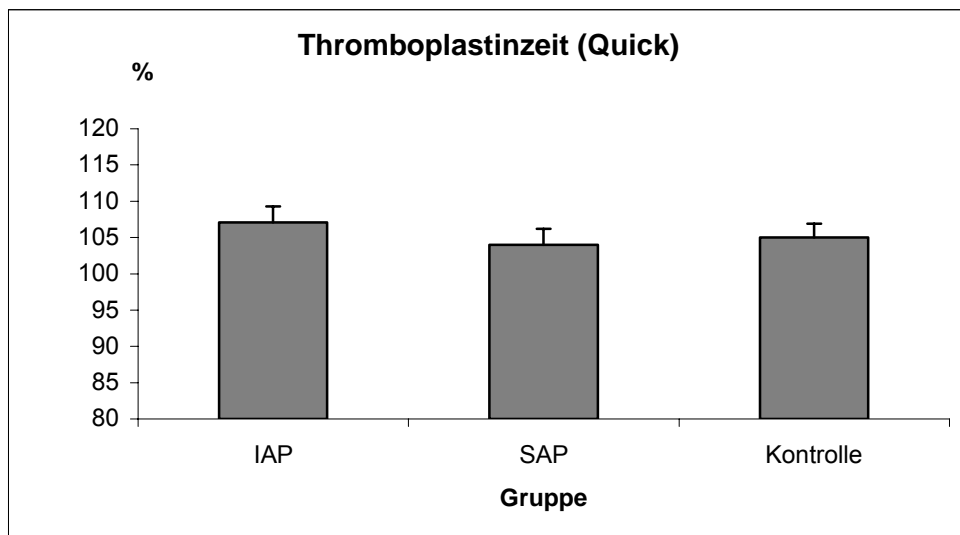


Abb.3.7.:

Thromboplastinzeit (Quick) in % bei Patienten mit instabiler Angina pectoris (IAP), stabiler Angina pectoris (SAP) und bei einem gesunden Kontrollkollektiv zum Abnahmezeitpunkt I.

Tabelle 3.7:

Thromboplastinzeit (Quick) in %:

Abnahmezeitpunkt	IAP	SAP	Kontrolle
I	107,1±2,2	104,0±2,2	105,1±1,9

Tab.3.7:

Thromboplastinzeit (Quick) in % bei Patienten mit instabiler (IAP) und stabiler (SAP) Angina pectoris und bei einem gesunden Kontrollkollektiv zum Zeitpunkt I, Mittelwert ± Standardfehler.

Abbildung 3.8:

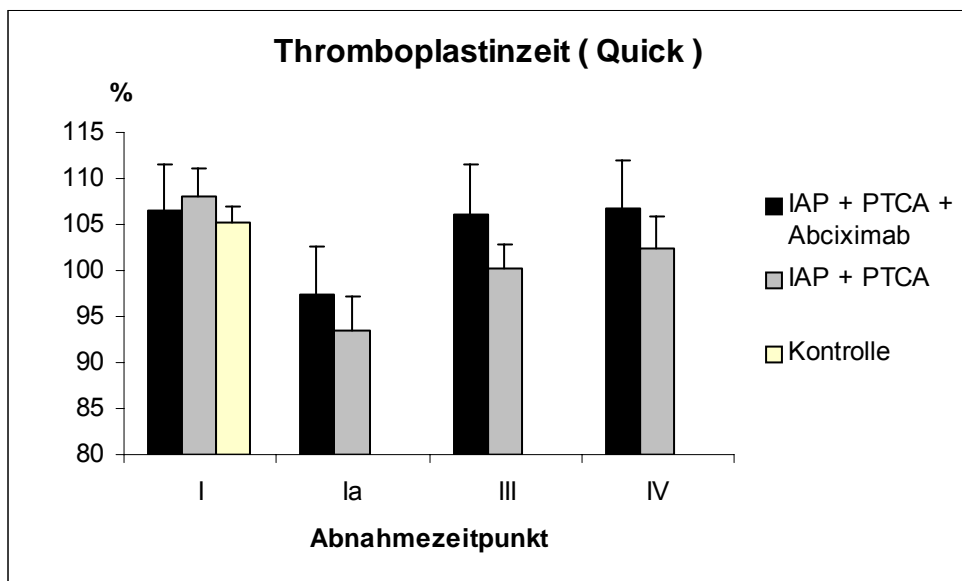


Abb.3.8.:

Thromboplastinzeit (Quick) in % bei Patienten mit instabiler Angina pectoris (IAP) und PTCA mit oder ohne Abciximab und einem gesunden Kontrollkollektiv im zeitlichen Verlauf über 24 Stunden.

Tabelle 3.8:

Thromboplastinzeit (Quick) in %:

Abnahmezeitpunkt	PTCA + Abciximab	PTCA	Kontrolle
I	106,6±4,9#	108,1±3,0*	105,1±1,9
Ia	97,3±5,3	93,4±3,7°	
III	106,0±5,6#	100,3±2,7	
IV	106,8±5,2#	102,5±3,5*	

#p<0,01 vs. Abnahmezeitpunkt Ia derselben Gruppe, *p<0,05 vs. Abnahmezeitpunkt Ia derselben Gruppe, °p<0,05 vs. Kontrollgruppe

Tab.3.8:

Thromboplastinzeit (Quick) in % bei Patienten mit instabiler Angina pectoris (IAP) und PTCA mit und ohne Abciximab und bei einem gesunden Kontrollkollekti im zeitlichen Verlauf über 24 Stunden, Mittelwert ± Standardfehler.

3.1.6 Partielle Thromboplastinzeit (PTT):

Zum Zeitpunkt I zeigte sich eine signifikant ($p < 0,01$) verlängerte partielle Thromboplastinzeit (PTT) bei den instabilen Angina pectoris Patienten gegenüber dem stabilen Patientenkollektiv und der Kontrollgruppe. Es zeigten sich signifikant ($p < 0,01$) verlängerte PTT im Verhältnis zum Kontrollkollektiv in der Abciximab-Gruppe zum Zeitpunkt I und in der PTCA-Gruppe zu allen Zeitpunkten. Sowohl innerhalb der Abciximab-Gruppe als auch der PTCA-Gruppe kam es vom Zeitpunkt I zu Ia zu einer signifikanten Verlängerung der PTT und vom Zeitpunkt Ia zu III und IV zu einer signifikanten Verkürzung der PTT. Während in der PTCA-Gruppe sich der PTT-Wert vom Zeitpunkt I zu III nahezu anglich, kam es in der Abciximab-Gruppe zu einer signifikant ($p < 0,05$) verkürzten PTT zum Zeitpunkt III gegenüber Zeitpunkt I. Zum Zeitpunkt IV war die PTT in der PTCA-Gruppe signifikant verlängert gegenüber der PTT der Abciximab-Gruppe zu diesem Zeitpunkt.

Abbildung 3.9:

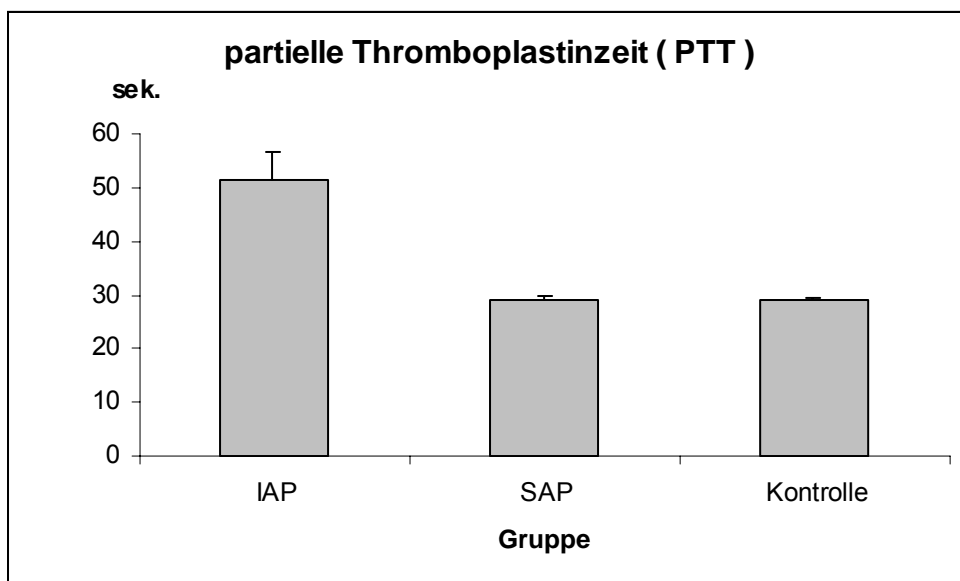


Abb.3.9:

Partielle Thromboplastinzeit (PTT) in Sekunden bei Patienten mit instabiler Angina pectoris (IAP), stabiler Angina pectoris (SAP) und bei dem gesunden Kontrollkollektiv zum Abnahmezeitpunkt I.

Tabelle 3.9:

Partielle Thromboplastinzeit (PTT) in Sekunden

Abnahmezeitpunkt	IAP	SAP	Kontrolle
I	51,38±5,22	29,16±0,55	28,94±0,32

* $p < 0,01$ vs. Kontrolle, # $p < 0,01$ vs. SAP

Tab.3.9:

Partielle Thromboplastinzeit (PTT) in Sekunden bei Patienten mit instabiler (IAP) und stabiler (SAP) Angina pectoris und bei dem Kontrollkollektiv zum Zeitpunkt I, Mittelwert \pm Standardfehler.

Abbildung 3.10:

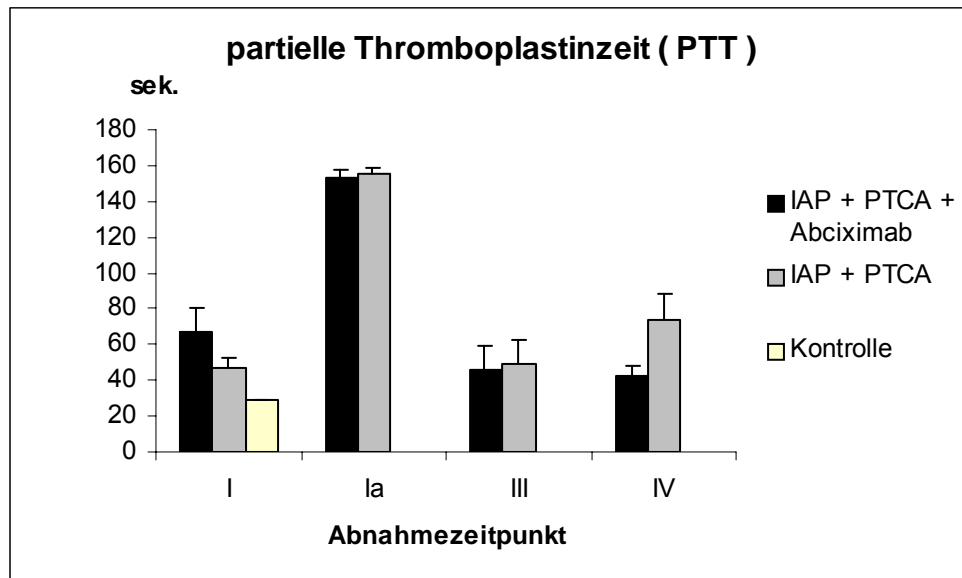


Abb.3.10:

Partielle Thromboplastinzeit (PTT) in Sekunden bei Patienten mit instabiler Angina pectoris (IAP) und bei einem gesunden Kontrollkollektiv im zeitlichen Verlauf über 24 Stunden.

Tabelle 3.10:

Partielle Thromboplastinzeit (PTT) in Sekunden

Abnahmezeitpunkt	PTCA + Abciximab	PTCA	Kontrolle
I	67,0±14,0*+##∅	47,4±5,4*#	28,9±0,3
Ia	152,9±4,8*	155,1±3,8*	
III	46,4±13,0#	49,7±12,4*#	
IV	42,3±5,4●#	73,9±14,4*#	

* $p < 0,01$ vs. Kontrolle

● $p < 0,01$ und + $p < 0,05$ vs. PTCA-Gruppe zum selben Zeitpunkt

$p < 0,01$ vs. Abnahmezeitpunkt Ia in derselben Gruppe

∅ $p < 0,05$ vs. Abnahmezeitpunkt III in derselben Gruppe

Tab.3.10:

Partielle Thromboplastinzeit (PTT) in Sekunden bei Patienten mit instabiler Angina pectoris (IAP) und PTCA mit und ohne Abciximab und einem gesunden Kontrollkollektiv im zeitlichen Verlauf über 24 Stunden, Mittelwert ± Standardfehler.

3.1.7 Fibrinogen:

Zum Zeitpunkt der Klinikaufnahme konnten signifikant ($p < 0,01$) erhöhte Fibrinogenwerte sowohl bei der instabilen als auch der stabilen Angina pectoris Patientengruppe gegenüber dem gesunden Kontrollkollektiv nachgewiesen werden.

Im Verlauf über 24 Stunden hatte die instabile Angina pectoris Gruppe mit Abciximab signifikant ($p < 0,01$ Abnahmezeitpunkt I, Ia, IV; $p < 0,05$ Abnahmezeitpunkt III) erhöhte Fibrinogenwerte gegenüber der Kontrollgruppe. Im Verlauf zwischen Interventionsbeginn und Abnahmezeitpunkt Ia zeigte sich bei der Gruppe, die während der Intervention Abciximab erhalten hat, tendenziell eher ein leichter Anstieg der Fibrinogenwerte.

Die Patientengruppe, die bei der Intervention kein Abciximab erhalten hat, zeigte im Verlauf über 24 Stunden auch signifikant erhöhte Fibrinogenwerte (Abnahmezeitpunkt I, III und IV: $p < 0,01$; Abnahmezeitpunkt Ia: $p < 0,05$). Bei dieser Gruppe ohne Abciximab kam es zwischen Abnahmezeitpunkt I zu Ia zu einer leichten Abnahme des Fibrinogenspiegels. Zum Zeitpunkt III näherten sich die beiden Fibrinogenwerte bei beiden instabilen Angina pectoris Kollektiven wieder an.

Abbildung 3.11.:

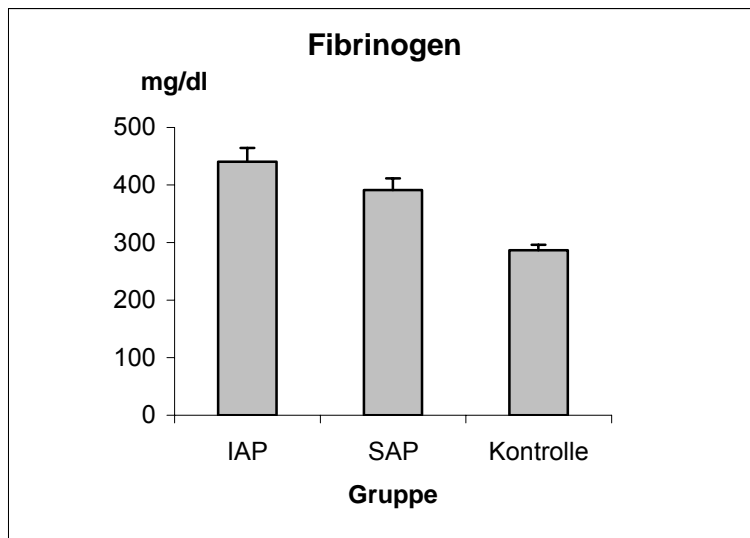


Abb.3.11.:

Fibrinogen in mg/dl bei Patienten mit instabiler Angina pectoris (IAP), stabiler Angina pectoris (SAP) und bei einem gesunden Kontrollkollektiv zum Abnahmezeitpunkt I.

Tabelle 3.11:

Fibrinogen in mg/dl:

Abnahmezeitpunkt	IAP	SAP	Kontrolle
I	440,7±23,9*	391,0±20,4*	286,8±9,50

**p<0,01 vs. Kontrolle*

Tab.3.11:

Fibrinogen in mg/dl bei Patienten mit instabiler Angina pectoris (IAP), stabiler Angina pectoris (SAP) und bei einem gesunden Kontrollkollektiv zum Abnahmezeitpunkt I, Mittelwert ± Standardfehler.

Abbildung 3.12.:

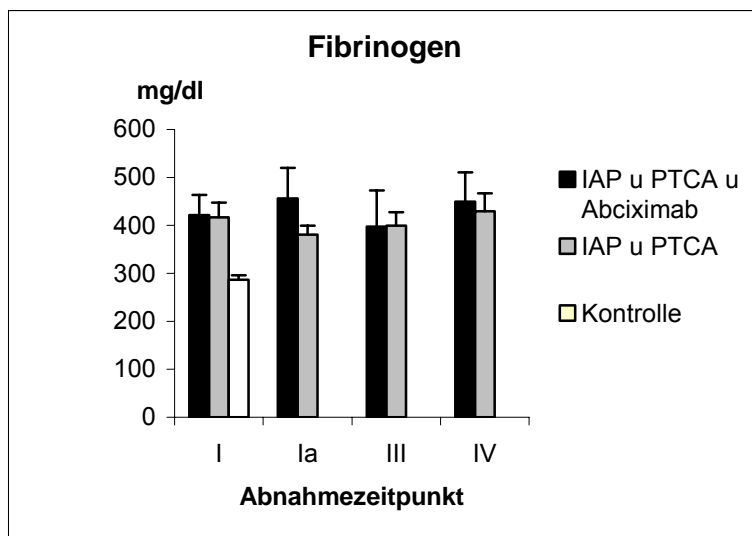


Abb.3.12.:

Fibrinogen in mg/dl bei Patienten mit instabiler Angina pectoris (IAP) und PTCA mit und ohne Abciximab und dem gesunden Kontrollkollektiv im zeitlichen Verlauf über 24 Stunden.

Tabelle 3.12:

Fibrinogen in mg/dl:

Abnahmezeitpunkt	PTCA + Abciximab	PTCA	Kontrolle
I	421,5±41,7*	417±30,1*	286,8±9,5
Ia	456±64,1*	380,4±19,7#	
III	397,5±75,5#	399,5±28,0*	
IV	449,6±61*	429,2±37,5*	

* $p < 0,01$, # $p < 0,05$ vs. Kontrolle

Tab.3.12:

Fibrinogen in mg/dl bei Patienten mit instabiler Angina pectoris (IAP) und PTCA mit und ohne Abciximab und dem gesunden Kontrollkollektiv im zeitlichen Verlauf über 24 Stunden, Mittelwert ± Standardfehler.

3.2. Adhäsionsmoleküle

3.2.1. Lösliches interzelluläres Adhäsionsmolekül (sICAM-1)

Zum Zeitpunkt der Aufnahme in die Klinik wiesen die Patienten mit instabiler Angina pectoris signifikant ($p < 0,01$) erhöhte sICAM-1-Werte gegenüber dem gesunden Kontrollkollektiv auf. Auch bei Patienten, die elektiv mit den Symptomen der stabilen Angina pectoris kamen und bei denen angiographisch eine KHK nachgewiesen wurden, zeigten sich signifikant ($p < 0,05$) höhere sICAM-1-Plasmaspiegel im Verhältnis zu den gesunden Kontrollkollektiv.

Bei der differenzierten Betrachtung der Patienten mit instabiler Angina pectoris Symptomatik konnte weder ein relevanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen noch in Bezug auf die Kontrollgruppe gezeigt werden. Jeweils innerhalb der beiden Gruppen waren keine signifikanten Unterschiede im Verlauf über 24 Stunden nachweisbar.

Abbildung 3.13:

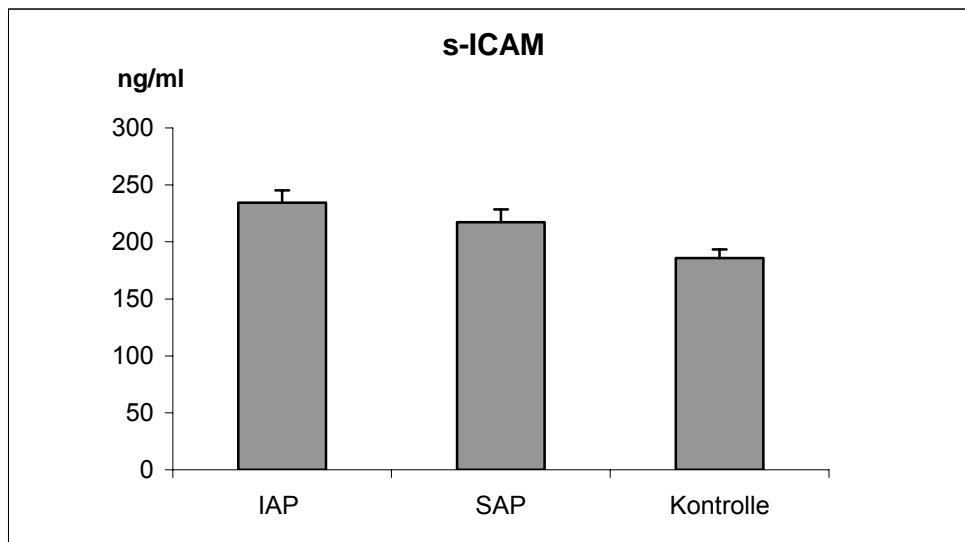


Abb.3.13:

sICAM-1 in ng/ml bei Patienten mit instabiler Angina pectoris (IAP), stabiler Angina pectoris (SAP) und dem gesunden Kontrollkollektiv zum Abnahmezeitpunkt I.

Tabelle 3.13:

sICAM-1 in ng/ml

Abnahmezeitpunkt	IAP	SAP	Kontrolle
I	234,3±11,0*	217,1±11,4#	185,83±7,4

* $p < 0,01$ vs. Kontrollgruppe, # $p < 0,05$ vs. Kontrolle

Tab.3.13:

sICAM-1 in ng/ml bei Patienten mit instabiler (IAP) und stabiler (SAP) Angina pectoris und dem gesunden Kontrollkollektiv zum Zeitpunkt I, Mittelwert ± Standardfehler.

Abbildung 3.14:

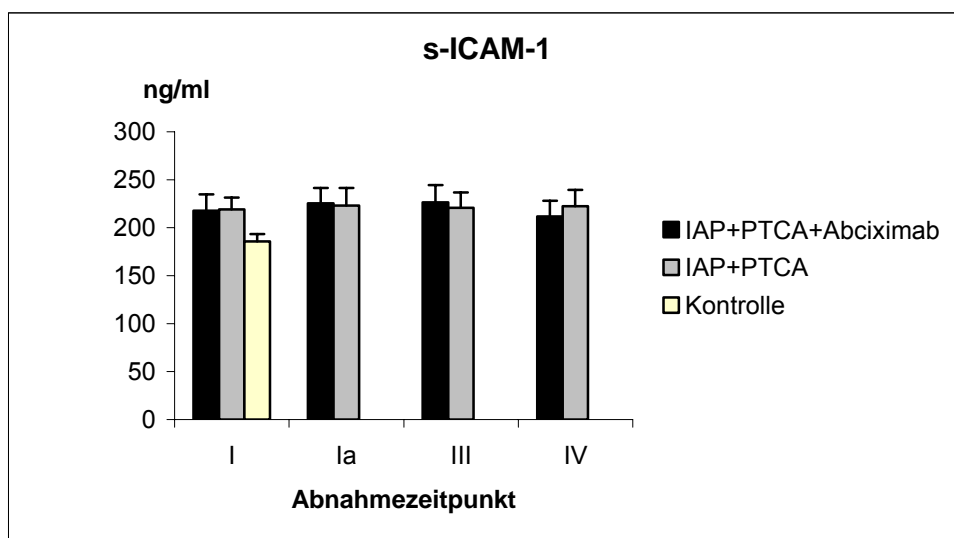


Abb.3.14:

sICAM-1 in ng/ml bei Patienten mit instabiler Angina pectoris (IAP) und PTCA mit und ohne Abciximab und einem gesunden Kontrollkollektiv im zeitlichen Verlauf über 24 Stunden.

Tabelle 3.14:

Abnahmezeitpunkt	PTCA + Abciximab	PTCA	Kontrolle
I	217,6±17,0	219,1±12,4	185,83±7,4
Ia	225,4±15,9	223,1±18,3	
III	226,5±17,7	220,7±15,9	
IV	211,8±16,1	222,5±17,0	

Tab.3.14:

sICAM-1 in ng/ml bei Patienten mit instabiler Angina pectoris (IAP) und PTCA mit und ohne Abciximab und einem gesunden Kontrollkollektiv im zeitlichen Verlauf über 24 Stunden, Mittelwert ± Standardfehler.

3.2.2. Zelluläres interzelluläres Adhäsionsmolekül (cICAM-1, CD54)

Monozyten:

Weder initial noch im Verlauf über 24 Stunden konnte man zwischen den Patientengruppen mit instabiler Angina pectoris und PTCA mit und ohne Abciximab und dem Kontrollkollektiv relevante Unterschiede in der cICAM-1-Anzahl auf Monozyten erkennen.

Bei der IAP-Gruppe, die während der Intervention Abciximab erhalten hatte, zeigten sich in dem 24-stündigen Abnahmezeitintervall keine Signifikanzen innerhalb der Gruppe. Die cICAM-1-Werte lagen zu allen Abnahmezeitpunkten unterhalb der Werte der zu vergleichenden PTCA-Gruppe.

Innerhalb der PTCA-Gruppe konnte man einen signifikanten ($p < 0,01$) Anstieg der cICAM-1-Besetzung auf den Monozyten zwischen Abnahmezeitpunkt I und IV nachweisen. Weiterhin zeigte sich ein signifikanter ($p < 0,05$) Anstieg der Anzahl des cICAM-1 auf Monozyten zwischen Abnahmezeitpunkt Ia und III sowie zwischen Abnahme Ia und IV. Die relative Expression auf den einzelnen Monozyten zeigte zwischen den Gruppen keine relevanten Unterschiede.

Abbildung 3.15:

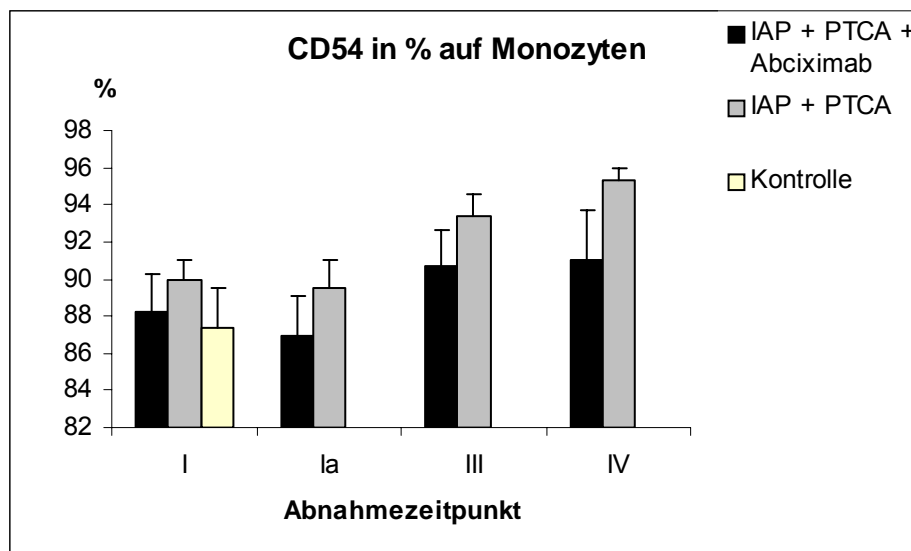


Abb.3.15:

cICAM-1 in % bei Patienten mit instabiler Angina pectoris (IAP) und PTCA mit und ohne Abciximab und einem gesunden Kontrollkollektiv im zeitlichen Verlauf über 24 Stunden.

Tabelle 3.15:

cICAM-1 in %

Abnahmezeitpunkt	PTCA + Abciximab	PTCA	Kontrolle
I	88,2±2,1	90,0±1,0*	87,4±2,2
Ia	86,9±2,2	89,6±1,5#	
III	90,8±1,8	93,4±1,2	
IV	91,0±2,7	95,3±0,7	

* $p < 0,01$, # $p < 0,05$ vs. Abnahmezeitpunkt IV derselben Gruppe

° $p < 0,05$ vs. Abnahmezeitpunkt III derselben Gruppe

Tab.3.15:

cICAM-1 in % bei Patienten mit instabiler Angina pectoris (IAP) und PTCA mit und ohne Abciximab und dem gesunden Kontrollkollektiv im zeitlichen Verlauf über 24 Stunden, Mittelwert ± Standardfehler.

Tabelle 3.16:

Relative Expressionsdichte von cICAM-1/CD54 auf Monozyten

Abnahmezeitpunkt	PTCA + Abciximab	PTCA	Kontrolle
I	5,5±1,0	5,8±0,5	5,5±0,3
Ia	5,1±0,6	5,5±0,4	
III	4,8±0,6	5,1±0,3	
IV	4,9±0,6	5,8±0,4	

Tab.3.16:

Relative Expressionsintensität von cICAM-1/CD54 auf der Oberfläche von Monozyten bei Patienten mit instabiler Angina pectoris (IAP) und PTCA mit und ohne Abciximab und einem gesunden Kontrollkollektiv im zeitlichen Verlauf über 24 Stunden, Mittelwert ± Standardfehler.

3.3 Fibrinolyse

3.3.1. Plasmin-Alpha₂-Antiplasmin (PAP)

In der vorliegenden Untersuchung fanden sich bei den Patienten mit instabiler und stabiler Angina pectoris initial signifikant erhöhte PAP-Werte ($p < 0,01$) im Vergleich zur Kontrollgruppe.

Bei der Aufnahme zeigten sich in beiden instabilen Angina pectoris Gruppen ein Trend zu erhöhten PAP-Werten im Vergleich zur Kontrollgruppe. Im Verlauf über sechs

Stunden kam es bei der instabilen Angina pectoris Gruppe mit Abciximab zum Anstieg derselben und schließlich zum Zeitpunkt Ia und III zu einer signifikanten (Ia: $p<0,05$; III: $p<0,01$) Erhöhung gegenüber der Kontrolle. Innerhalb dieser Gruppe kam es schließlich nach 24 Stunden zu einem signifikanten ($p<0,01$) Abfall gegenüber dem Abnahmezeitpunkt III.

Bei den Patienten, die im Verlauf therapeutisch eine alleinige PTCA erhielten, zeigten sich bei Aufnahme erhöhte PAP-Werte im Vergleich mit den gesunden Probanden. Zum Abnahmezeitpunkt Ia kam es zu einem nicht signifikanten Abfall des PAP-Plasmaspiegels. Im weiteren Verlauf konnte man wieder eine Zunahme der Werte erkennen (Abnahmezeitpunkt III und IV: $p<0,01$ vs. Kontrolle).

Abbildung 3.16.:

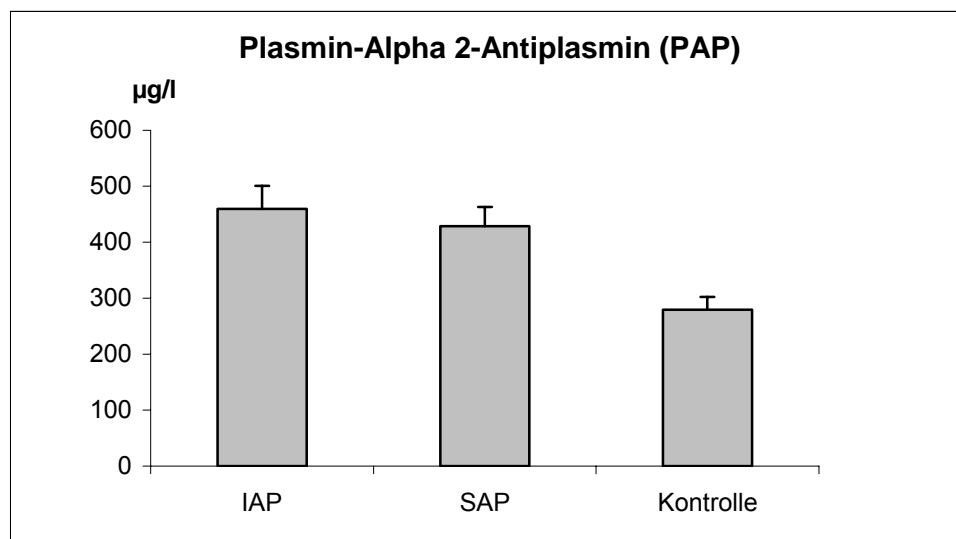


Abb.3.16.:

Plasmin-Alpha 2-Antiplasmin (PAP) in µg/l bei Patienten mit instabiler Angina pectoris (IAP), stabiler Angina pectoris (SAP) und bei einem gesunden Kontrollkollektiv zum Abnahmezeitpunkt I.

Tabelle 3.17.:

Plasmin-Alpha₂-Antiplasmin (PAP) in µg/l:

Abnahmezeitpunkt	IAP	SAP	Kontrolle
I	459,6±40,9*	428,4±34,3*	279,4±22,8

* $p < 0,01$ vs. Kontrolle

Tab.3.17:

Plasmin-Alpha₂-Antiplasmin (PAP) in µg/l bei Patienten mit instabiler (IAP) und stabiler (SAP) Angina pectoris und bei der Kontrollgruppe zum Zeitpunkt I, Mittelwert ± Standardfehler.

Tabelle 3.18:

Plasmin-Alpha₂-Antiplasmin (PAP) in µg/l:

Abnahmezeitpunkt	PTCA + Abciximab	PTCA	Kontrolle
I	406,4±66,8°	407,6±61,1	279,4±22,8
Ia	437,8±88,1*	380,7±29,2	
III	507,9±92,8#	530,1±82,7#	
IV	292,0±47,2°	486,0±102,7#	

* $p < 0,05$ und # $p < 0,01$ vs. Kontrolle,

° $p < 0,05$ vs. Abnahmezeitpunkt III in derselben Gruppe.

Tab.3.18:

Plasmin-Alpha₂-Antiplasmin (PAP) in µg/l bei Patienten mit instabiler Angina pectoris (IAP), die mit und ohne Abciximab behandelt wurden, und bei der gesunden Kontrollgruppe im zeitlichen Verlauf über 24 Stunden, Mittelwert ± Standardfehler.

Abbildung 3.17.:

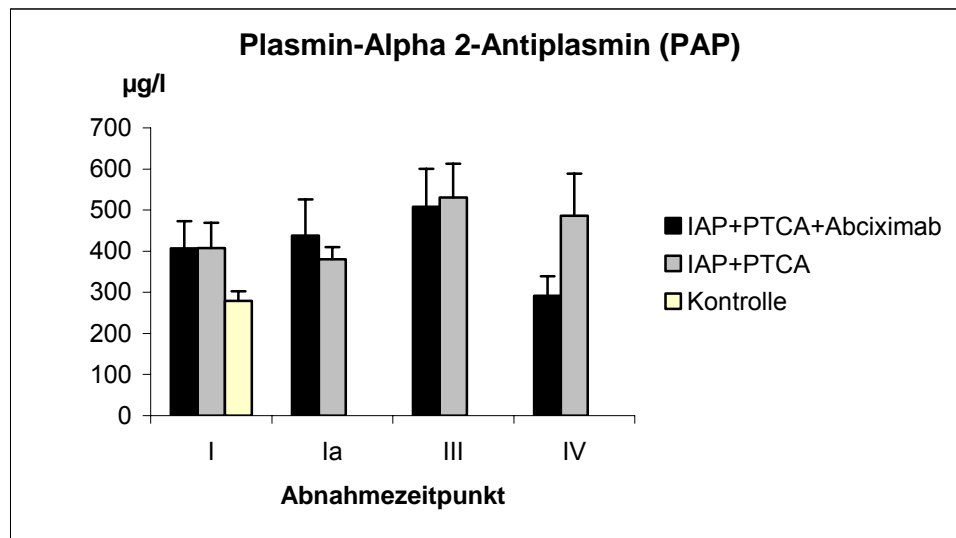


Abb.3.17.:

Plasmin-Alpha γ -Antiplasmin (PAP) in $\mu\text{g/l}$ bei Patienten mit instabiler Angina pectoris (IAP) und bei einem gesunden Kontrollkollektiv im zeitlichen Verlauf über 24 Stunden.

3.3.2 Tissue-Plasminogenaktivator (t-PA)

Im Plasma der Patienten, die mit dem klinischen Bild der instabilen Angina pectoris eingeliefert wurden, fanden sich bereits vor Intervention signifikant erhöhte Werte im Vergleich zu den Patienten mit stabiler Angina pectoris ($p < 0,05$) und gegenüber der Kontrollgruppe ($p < 0,01$). Die t-PA-Werte der Patienten mit stabiler Angina pectoris waren bei Aufnahme gegenüber der Kontrolle auch signifikant ($p < 0,05$) erhöht.

Bereits bei der Aufnahme in die Klinik waren beide Gruppen der Patienten mit instabiler Angina pectoris gegenüber der Kontrollgruppe signifikant ($p < 0,01$) erhöht. Das Patientenkollektiv, das später therapeutisch Abciximab erhalten hat, lag initial mit den t-PA-Werten niedriger als die Patienten, bei denen später eine alleinige PTCA durchgeführt wurde. Im Verlauf kam es zu einer stetigen Zunahme der Plasma-t-PA-Spiegel. Nach 24 Stunden ließ sich in dieser Gruppe einen signifikanten ($p < 0,01$) Anstieg gegenüber den Werten bei Klinikaufnahme nachweisen.

Bei den Patienten, die kein Abciximab während ihres Klinikaufenthaltes erhielten, zeigte sich eine signifikante ($p < 0,01$) Abnahme der t-PA-Werte zum Zeitpunkt III

gegenüber dem Zeitpunkt Ia. Weiterhin kam es zu einem signifikanten Anstieg der t-PA-Werte vom Zeitpunkt III nach IV in der PTCA-Gruppe.

Abbildung 3.18.:

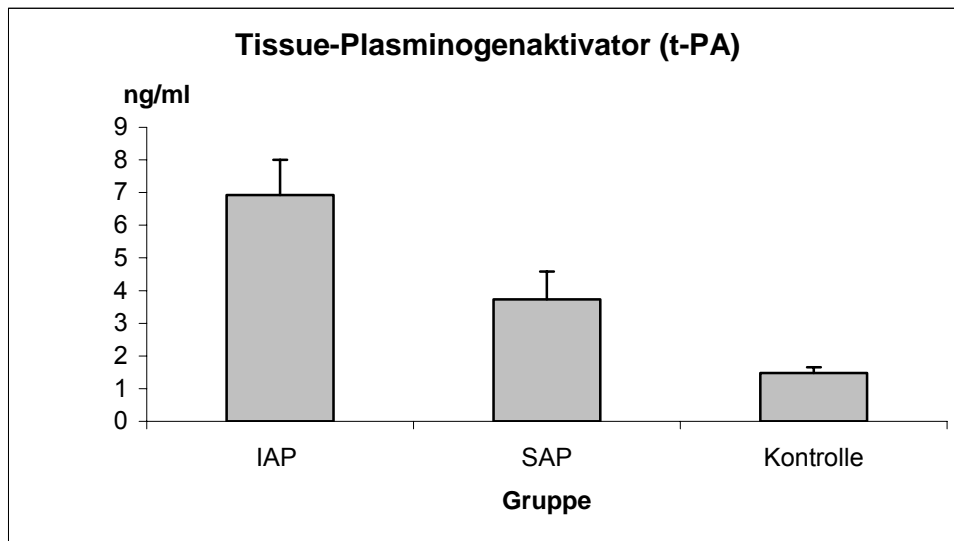


Abb.3.18.:

Tissue-Plasminogenaktivator (t-PA) in ng/ml bei Patienten mit instabiler Angina pectoris (IAP), stabiler Angina pectoris (SAP) und bei einem gesunden Kontrollkollektiv zum Abnahmezeitpunkt I.

Tabelle 3.19.:

Tissue-Plasminogenaktivator (t-PA) in ng/ml:

Abnahmezeitpunkt	IAP	SAP	Kontrolle
I	6,93±1,1*#	3,73±0,9•	1,47±0,2

* $p < 0,01$ und • $p < 0,05$ vs. Kontrolle, # $p < 0,01$ vs. SAP

Tab.3.19:

Tissue-Plasminogenaktivator (t-PA) in ng/ml bei Patienten mit instabiler (IAP) und stabiler (SAP) Angina pectoris und bei der Kontrollgruppe zum Zeitpunkt I, Mittelwert \pm Standardfehler.

Tabelle 3.20:

Tissue-Plasminogenaktivator (t-PA):

Abnahmezeitpunkt	PTCA + Abciximab	PTCA	Kontrolle
I	5,57±1,8*	7,12±1,3*	1,47±0,2
Ia	6,97±1,9*•	8,86±1,2*	
III	9,19±3,8*	7,14±1,1*◇	
IV	9,49±2,7*°	10,70±1,9*◆	

* $p < 0,01$ vs. Kontrolle, • $p < 0,01$ und ° $p < 0,05$ vs. Abnahmezeitpunkt I derselben Gruppe
◇ $p < 0,01$ vs. Abnahmezeitpunkt Ia derselben Gruppe; ◆ $p < 0,05$ vs Abnahmezeitpunkt III
derselben Gruppe

Tab.3.20:

Tissue-Plasminogenaktivator (t-PA) in ng/ml bei Patienten mit instabiler Angina pectoris (IAP), die mit und ohne Abciximab behandelt wurden, und bei der gesunden Kontrollgruppe im zeitlichen Verlauf über 24 Stunden, Mittelwert ± Standardfehler.

Abbildung 3.19.:

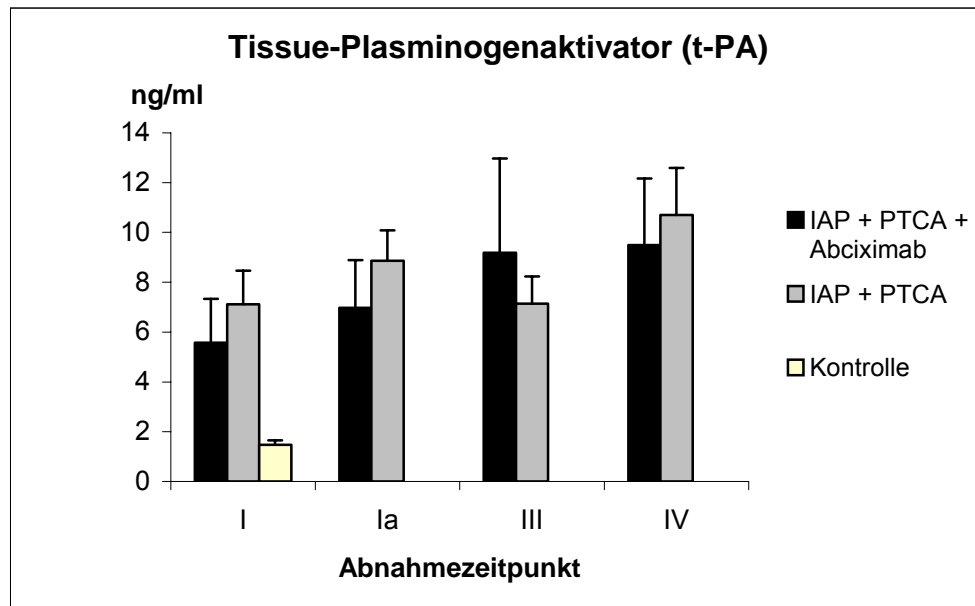


Abb.3.19.:

Tissue-Plasminogenaktivator (t-PA) in ng/ml bei Patienten mit instabiler Angina pectoris (IAP) und bei einem gesunden Kontrollkollektiv im zeitlichen Verlauf über 24 Stunden.

3.3.3 Aktivierter Plasminogenaktivatorinhibitor (PAI-1a):

Die Patienten, die mit dem klinischen Bild der instabilen Angina pectoris in die Notaufnahme eingeliefert wurden, zeigten signifikant ($p < 0,01$) erhöhte Plasmaspiegel an aktiviertem Plasminogenaktivatorinhibitor-1 gegenüber dem gesunden Kontrollkollektiv.

Bei der Unterteilung dieses Patientenkollektivs in die Gruppe, die neben der PTCA auch Abciximab erhalten hat, und die Gruppe, bei der eine alleinige PTCA durchgeführt wurde, konnten bei der Abciximabgruppe initial und im weiteren Verlauf über 24 Stunden erhöhte Werte (signifikant: III und IV: $p < 0,05$) gegenüber der PTCA-Gruppe und signifikant ($p < 0,01$) erhöhte PAI-1a-Werte gegenüber der Kontrollgruppe festgestellt werden. Innerhalb dieser Gruppe konnte man signifikant ($p < 0,01$) erhöhte Werte zwischen Abnahmezeitpunkt IV und I-III ausmachen, wobei der PAI-1a-Plasmaspiegel im Abnahmezeitraum von 24 Stunden stetig anstieg.

Die PAI-1a-Werte in der PTCA-Gruppe waren zum Abnahmezeitpunkt I und IV gegenüber der Kontrolle signifikant erhöht (Abnahmezeitpunkt I: $p < 0,05$; Abnahmezeitpunkt IV: $p < 0,01$). Der PAI-1a-Wert zum Abnahmezeitpunkt IV lag signifikant höher ($p < 0,05$) als der PAI-1a-Wert beim Abnahmezeitpunkt III.

Tabelle 3.21:

Aktivierter Plasminogenaktivatorinhibitor-1 (PAI-1a)

Abnahmezeitpunkt	IAP	SAP	Kontrolle
I	16,4±2,5*	11,3±2,0	7,74±0,8

* $p < 0,01$ vs. Kontrolle

Tab.3.21:

Aktivierter Plasminogenaktivatorinhibitor (PAI-1a) in E/ml bei Patienten mit instabiler (IAP) und stabiler (SAP) Angina pectoris und bei dem gesunden Kontrollkollektiv zum Zeitpunkt I, Mittelwert ± Standardfehler.

Abbildung 3.20.:

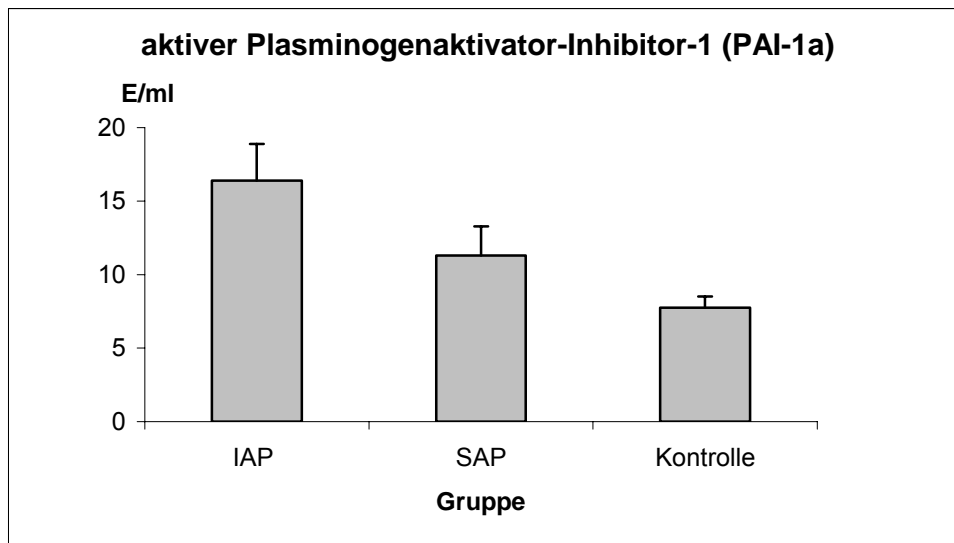


Abb.3.20.:

Aktivierter Plasminogenaktivatorinhibitor (PAI-1a) in E/ml bei Patienten mit instabiler Angina pectoris (IAP), stabiler Angina pectoris (SAP) und bei dem gesunden Kontrollkollektiv zum Abnahmezeitpunkt I.

Abbildung 3.21.:

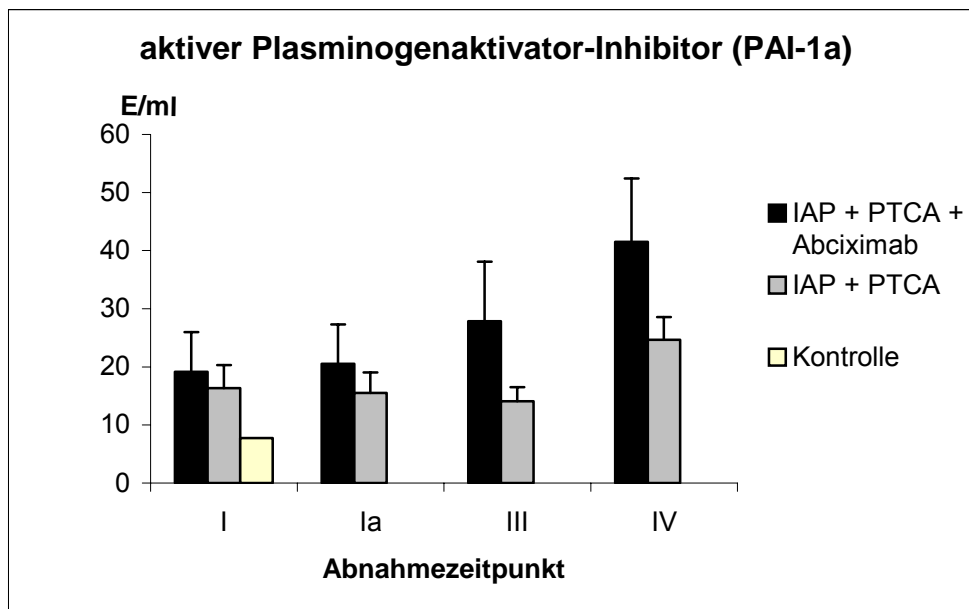


Abb.3.21.:

Aktivierter Plasminogenaktivatorinhibitor (PAI-1a) in E/ml bei Patienten mit instabiler Angina pectoris (IAP) und PTCA mit und ohne Abciximab und dem gesunden Kontrollkollektiv im zeitlichen Verlauf über 24 Stunden.

Tabelle 3.22:

Aktivierter Plasminogenaktivatorinhibitor (PAI-1a):

Abnahmezeitpunkt	PTCA + Abciximab	PTCA	Kontrolle
I	19,2±6,8*•	16,4±4,0#	7,7±0,8
Ia	20,5±6,8*•	15,5±3,6	
III	27,9±10,2*+°	14,1±2,5•	
IV	41,5±10,9*+	24,7±3,9*	

* $p < 0,01$ vs. Kontrolle, # $p < 0,05$ vs. Kontrolle

° $p < 0,01$ vs. Abnahmezeitpunkt IV derselben Gruppe

• $p < 0,05$ vs. Abnahmezeitpunkt IV derselben Gruppe

+ $p < 0,05$ vs. PTCA-Gruppe zum selben Abnahmezeitpunkt

Tab.3.22:

Aktivierter Plasminogenaktivatorinhibitor (PAI-1a) in E/ml bei Patienten mit instabiler Angina pectoris (IAP) und PTCA mit und ohne Abciximab und dem gesunden Kontrollkollektiv im zeitlichen Verlauf über 24 Stunden, Mittelwert \pm Standardfehler.

3.3.4 D-Dimere (DD):

Im Gruppenvergleich zum Zeitpunkt der Aufnahme in die Klinik zeigten sich signifikant erhöhte ($p < 0,01$) Werte sowohl bei der instabilen als auch bei der stabilen Angina pectoris Gruppe gegenüber dem gesunden Kontrollkollektiv.

Die instabile Gruppe mit Abciximab wies nur zum Zeitpunkt I signifikant erniedrigte ($p < 0,05$) D-Dimer-Werte gegenüber der PTCA-Gruppe auf. Die D-Dimere in der instabilen Angina pectoris-Gruppe mit lediglich PTCA waren im Verlauf über 24 Stunden gegenüber der Kontrollgruppe kontinuierlich signifikant erhöht ($p < 0,01$). In der Abciximab-Gruppe zeichneten sich erst ab dem Zeitpunkt III signifikant erhöhte D-Dimer-Werte gegenüber der Kontrolle aus (III: $p < 0,05$; IV: $p < 0,01$). Tendenziell konnte man in der IAP-Gruppe + Abciximab einen Anstieg der D-Dimer-Werte erkennen, während die D-Dimer-Werte bei der IAP-Gruppe ohne Abciximab eher absteigender Natur waren.

Abbildung 3.22.:

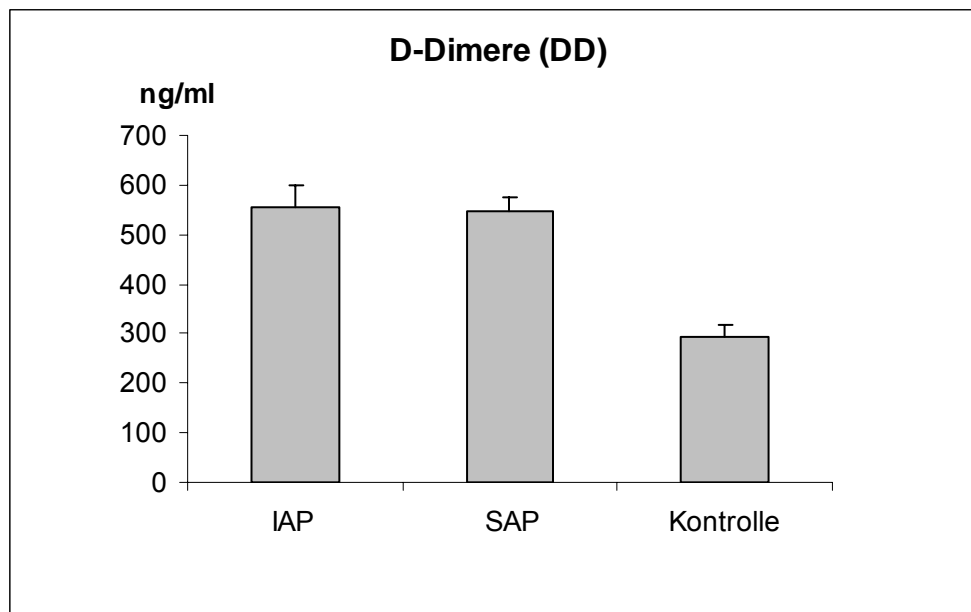


Abb.3.22.:

D-Dimere (DD) in ng/ml bei Patienten mit instabiler Angina pectoris (IAP), stabiler Angina pectoris (SAP) und bei einem gesunden Kontrollkollektiv zum Abnahmezeitpunkt I.

Tabelle 3.23:

D-Dimere (DD) in ng/ml:

Abnahmezeitpunkt	IAP	SAP	Kontrolle
I	554,0±45,2#	546,7±28,5#	294,5±23,3

#p<0,01 vs. Kontrollgruppe.

Tab.3.23:

D-Dimere (DD) in ng/ml bei Patienten mit instabiler (IAP) und stabiler (SAP) Angina pectoris und bei der Kontrollgruppe zum Zeitpunkt I, Mittelwert ± Standardfehler.

Abbildung 3.23.:

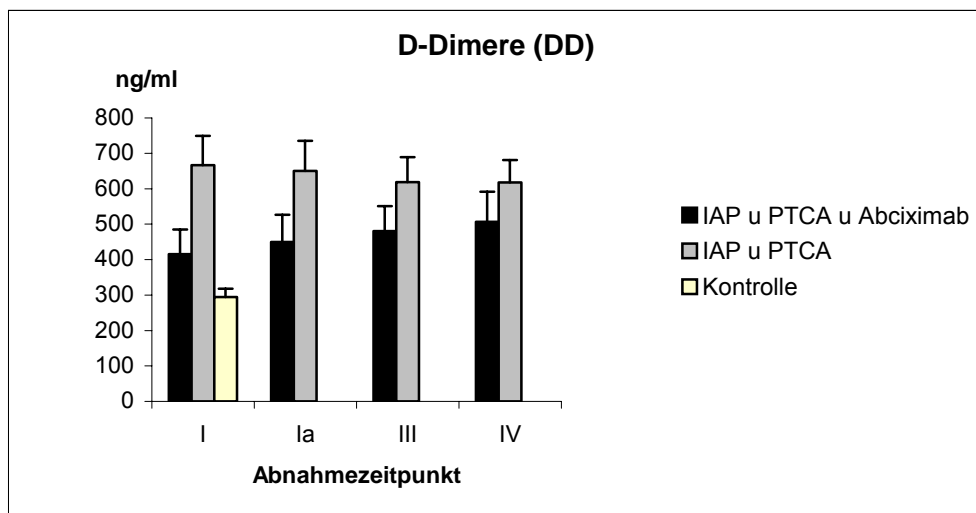


Abb.3.23.:

D-Dimere (DD) in ng/ml ml bei Patienten mit instabiler Angina pectoris (IAP) und PTCA mit und ohne Abciximab und bei einem gesunden Kontrollkollektiv im zeitlichen Verlauf über 24 Stunden.

Tabelle 3.24:

D-Dimere (DD) in ng/ml

Abnahmezeitpunkt	PTCA + Abciximab	PTCA	Kontrolle
I	414,9±70,2*	666,0±83,3#	294,5±23,3
Ia	449,4±77,3	650,1±85,2#	
III	480,0±71,2°	618,7±70,6#	
IV	506,6±85,0#	617,3±63,9#	

#p<0,01 und °p<0,05 vs Kontrollgruppe, *:p<0,05 vs. PTCA-Gruppe

Tab.3.24:

D-Dimere (DD) in ng/ml bei Patienten mit instabiler Angina pectoris (IAP), die mit und ohne Abciximab behandelt wurden, und bei der gesunden Kontrollgruppe im zeitlichen Verlauf über 24 Stunden, Mittelwert ± Standardfehler.

3.4 Thrombozytenaktivierung und –aggregation

3.4.1 Thrombozyten:

Zwischen den einzelnen Gruppen konnte man weder zum Zeitpunkt der Klinikaufnahme noch im weiteren Verlauf innerhalb 24 Stunden signifikante Unterschiede der Thrombozytenanzahl feststellen. Auch zeigte sich kein relevanter Unterschied in der Thrombozytenanzahl innerhalb der einzelnen Patientengruppen.

Abbildung 3.24.:

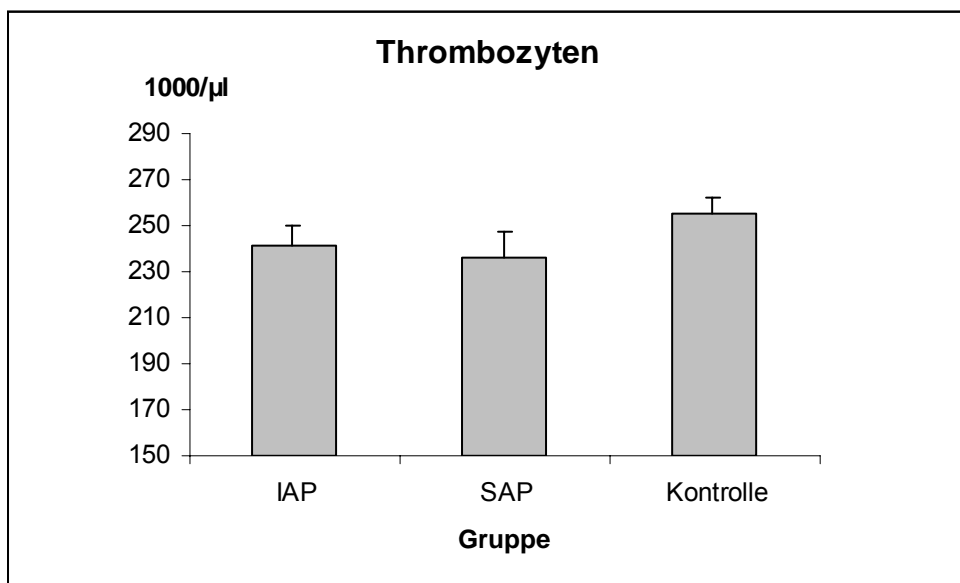


Abb.3.24.:

Thrombozyten in 1000/µl bei Patienten mit instabiler Angina pectoris (IAP), stabiler Angina pectoris (SAP) und bei einem gesunden Kontrollkollektiv zum Abnahmezeitpunkt I.

Tabelle 3.25:

Thrombozyten in 1000/µl:

Abnahmezeitpunkt	PTCA + Abciximab	PTCA	Kontrolle
I	241,2±8,4	236,4±10,7	254,8±7,7

Tab.3.25:

Thrombozyten in 1000/µl bei Patienten mit instabiler (IAP) und stabiler (SAP) Angina pectoris und bei der Kontrollgruppe zum Zeitpunkt I, Mittelwert ± Standardfehler.

Abbildung 3.25.:

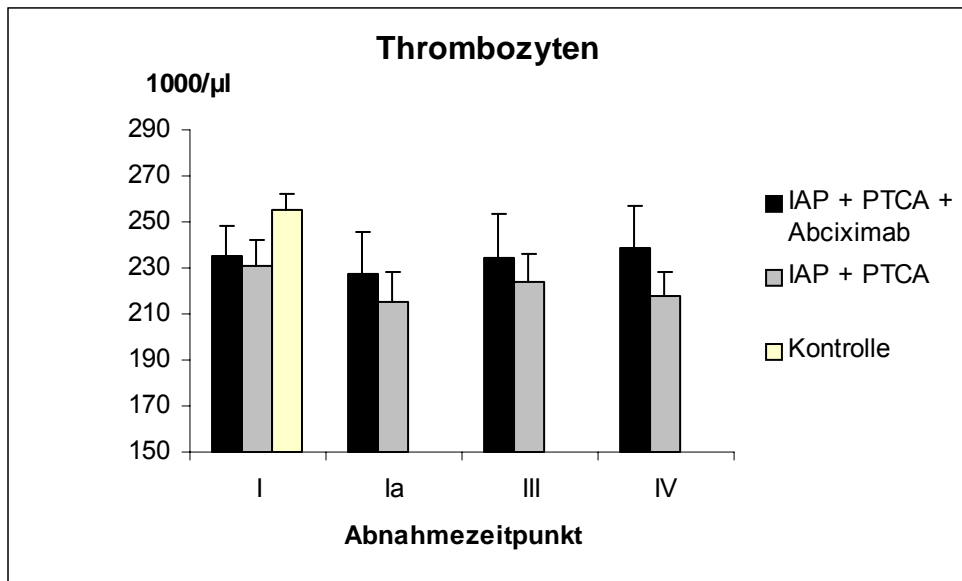


Abb.3.25.:

Thrombozyten in 1000/μ bei Patienten mit instabiler Angina pectoris (IAP) und bei einem gesunden Kontrollkollektiv im zeitlichen Verlauf über 24 Stunden.

Tabelle 3.26:

Thrombozyten in 1000/μ:

Abnahmezeitpunkt	PTCA + Abciximab	PTCA	Kontrolle
I	235,1±13,2	230,5±12,0	254,8±7,7
Ia	227,8±17,9	215,4±12,9	
III	234,0±19,3	223,8±12,1	
IV	239,0±18,4	217,6±10,8	

Tab.3.26:

Thrombozyten in 1000/μ bei Patienten mit instabiler Angina pectoris (IAP), die mit und ohne Abciximab behandelt wurden, und bei der gesunden Kontrollgruppe im zeitlichen Verlauf über 24 Stunden, Mittelwert ± Standardfehler.

3.4.2 GPIIb/IIIa-Rezeptorblockade

Die GPIIb/IIIa-Rezeptorblockade zeigte initial keine relevanten Unterschiede zwischen den Patienten mit instabiler und stabiler Angina pectoris sowie der Kontrollgruppe.

Auch bei der differenzierten Darstellung der Patienten mit instabiler Angina pectoris konnte man zum Zeitpunkt der Klinikaufnahme keine signifikanten Unterschiede erkennen. Bei dem Patientenkollektiv, das während der PTCA zusätzlich Abciximab erhalten hat, kam es zum Zeitpunkt Ia gegenüber dem Ausgangswert zu einem signifikanten ($p < 0,01$) Abfall der freien GPIIb/IIIa-Rezeptoren. Im weiteren Verlauf lagen die Werte dieser Gruppe sowohl weiterhin signifikant ($p < 0,01$) unter denen der Kontrollgruppe als auch unter denen der Patientengruppe mit alleiniger PTCA-Behandlung (Abnahmezeitpunkt Ia und III: $p < 0,01$; Abnahmezeitpunkt IV: $p < 0,05$).

Setzt man den Ausgangswert bei Interventionsbeginn in PAU gleich 100 %, so konnte nach 90 Minuten eine maximale Blockade des GPIIb/IIIa-Rezeptors von über 97 % erreicht werden. Bei der Blutentnahme nach sechs Stunden waren die GPIIb/IIIa-Rezeptoren noch zu 93,6 % besetzt, nach 24 Stunden konnte man immer noch eine Blockade von 83,7 % nachweisen.

In der PTCA-Gruppe blieben die PAU-Werte bis zum Zeitpunkt III relativ konstant. Zum Zeitpunkt IV konnte man aber auch in der PTCA-Gruppe einen signifikanten ($p < 0,05$) Unterschied zur Kontrollgruppe ausmachen.

Abbildung 3.26:

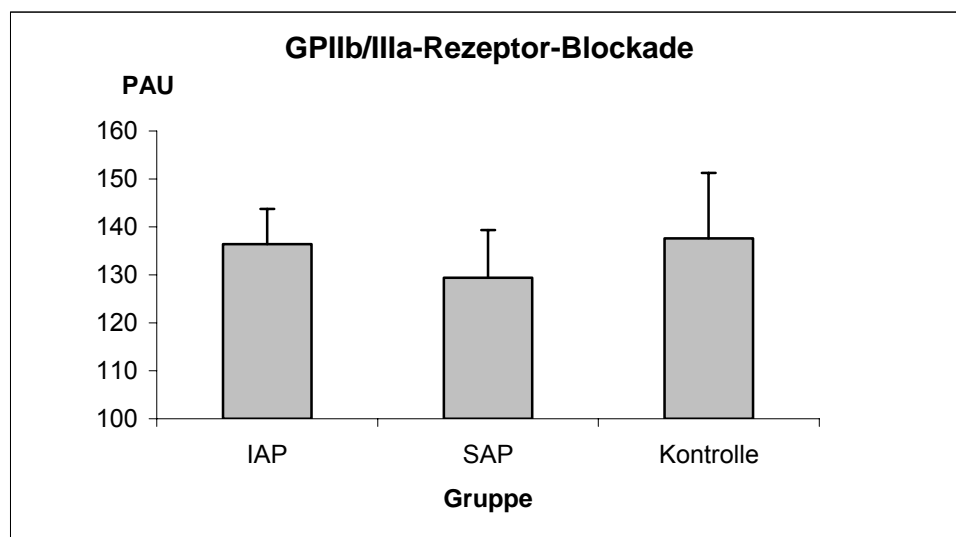


Abb.3.26:

GPIIb/IIIa-Rezeptorblockade in Platelet Aggregation Units (PAU) bei Patienten mit instabiler Angina pectoris (IAP), stabiler Angina pectoris (SAP) und bei einem gesunden Kontrollkollektiv zum Abnahmezeitpunkt I.

Tabelle 3.27:

GPIIb/IIIa-Rezeptorblockade in Platelet Aggregation Units (PAU)

Abnahmezeitpunkt	IAP	SAP	Kontrolle
I	136,4±7,3	129,4±9,9	137,7±13,7

Tab.3.27:

GPIIb/IIIa-Rezeptorblockade in Platelet Aggregation Units (PAU) bei Patienten mit instabiler (IAP) und stabiler (SAP) Angina pectoris und bei der Kontrollgruppe zum Zeitpunkt I, Mittelwert ± Standardfehler.

Tabelle 3.28:

GPIIb/IIIa-Rezeptorblockade in Platelet Aggregation Units (PAU):

Abnahmezeitpunkt	PTCA + Abciximab	PTCA	Kontrolle
I	138,6±11,1	115,3±14,8	137,6±13,7
Ia	4,1±2,3*°◆	109,1±19,2	
III	6,4±1,8*°◆	134,1±24,5	
IV	16,3±6,8*°◆	76,6±7,1*	

* $p < 0,01$ vs. Kontrollgruppe

° $p < 0,01$ vs. PTCA Gruppe, ◆ $p < 0,01$ vs. Ausgangswerte in derselben Gruppe

Tab.3.28:

GPIIb/IIIa-Rezeptorblockade in Platelet Aggregation Units (PAU) bei Patienten mit instabiler Angina pectoris (IAP), die mit und ohne Abciximab behandelt wurden, und bei der gesunden Kontrollgruppe im zeitlichen Verlauf über 24 Stunden, Mittelwert ± Standardfehler.

Tabelle 3.29:

Prozentsatz der freien GPIIb/IIIa-Rezeptoren bezogen auf den Ausgangswert:

Abnahmezeitpunkt	PTCA + Abciximab	PTCA
I	100,0±8,0	100,0±12,8
Ia	3,0±1,7*°◆	95,1±16,7
III	4,6±1,3*°◆	116,3±21,3
IV	11,8±4,9*°◆	66,4±6,2#

* $p < 0,01$, # $p < 0,05$ vs. Kontrollgruppe

° $p < 0,01$ vs. PTCA Gruppe, ◆ $p < 0,01$ vs. Ausgangswerte in derselben Gruppe

Tab3.29:

GPIIb/IIIa-Rezeptor in % bezogen auf den Ausgangswert in den instabilen Gruppen (IAP), Mittelwert ± Standardfehler.

Abbildung 3.27:

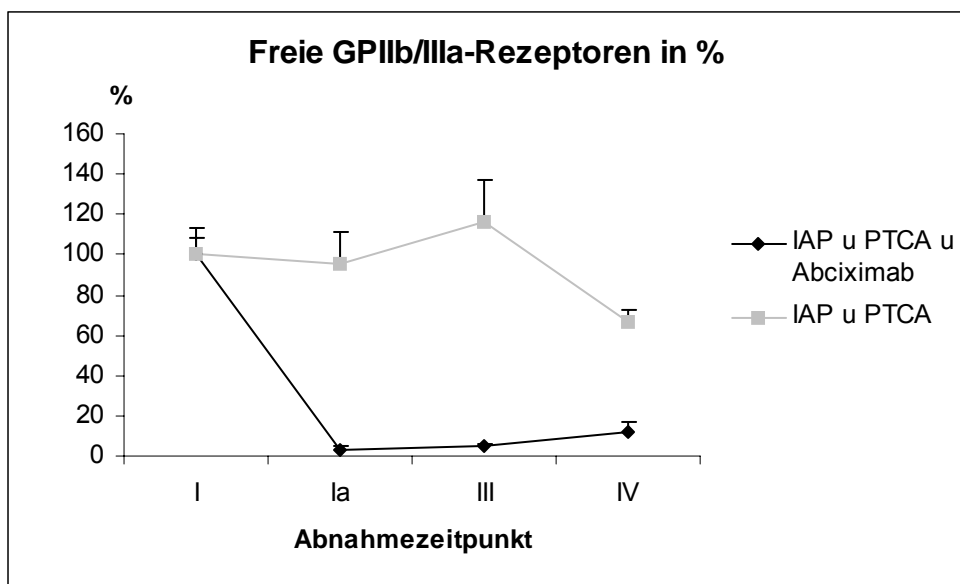


Abb.3.27:

Freie GPIIb/IIIa-Rezeptoren in % bezogen auf den Ausgangswert in den beiden instabilen Gruppen (IAP), Mittelwert ± Standardfehler.

3.5 Inflammation

3.5.1 Leukozyten:

Bereits bei der Aufnahme in die Klinik konnte man bei den Patienten mit instabiler Angina pectoris eine signifikant erhöhte Leukozytenzahl gegenüber den Patienten mit SAP und der Kontrollgruppe nachweisen ($p < 0,01$).

In der Abciximab-Gruppe stieg der Leukozytenwerte bis zum Zeitpunkt III an. Nach 24 Stunden fielen die Leukozyten wieder ab. Zu allen Abnahmezeitpunkten waren die Leukozyten gegenüber der Kontrollgruppe signifikant ($p < 0,01$) erhöht.

In der PTCA-Gruppe waren die Leukozyten auch zu allen Abnahmezeitpunkten im Vergleich mit dem gesunden Kontrollkollektiv signifikant erhöht ($p < 0,01$). Nach 90 Minuten und sechs Stunden zeigte sich in dieser Patientengruppe ein signifikanter Abfall (Ia: $p < 0,01$; III: $p < 0,05$) der Leukozytenwerte im Plasma im Verhältnis zum initialen Leukozyten Spiegel. Während bei der Abciximab-Gruppe eher ein Leukozytenanstieg zu verzeichnen war, sanken die Leukozyten-Plasmaspiegel in der PTCA-Gruppe im Verlauf tendenziell eher ab.

Tabelle 3.30:

Leukozyten pro μl :

Abnahmezeitpunkt	IAP	SAP	Kontrolle
I	9562 \pm 776*#	7571 \pm 293	6290 \pm 230

* $p < 0,01$ vs. Kontrolle, # $p < 0,01$ vs. SAP

Tab.3.30:

Leukozyten pro μl bei Patienten mit instabiler (IAP) und stabiler (SAP) Angina pectoris und bei der Kontrollgruppe zum Zeitpunkt I, Mittelwert \pm Standardfehler.

Abbildung 3.28:

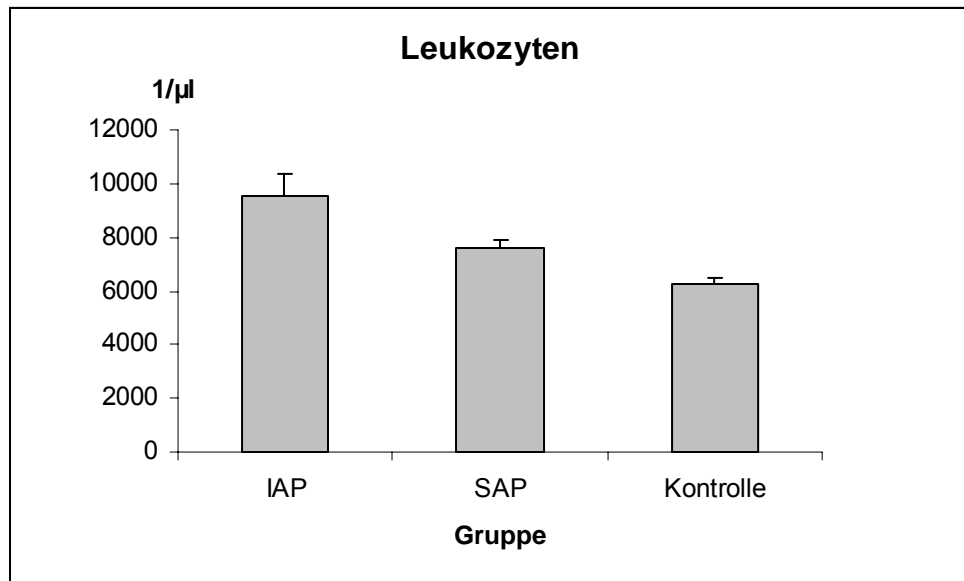


Abb.3.28:

Leukozyten pro μl bei Patienten mit instabiler Angina pectoris (IAP), stabiler Angina pectoris (SAP) und bei einem gesunden Kontrollkollektiv zum Abnahmezeitpunkt I.

Tabelle 3.31:

Leukozyten pro μl :

Abnahmezeitpunkt	PTCA + Abciximab	PTCA	Kontrolle
I	8400 \pm 674*	9047 \pm 685*	6290 \pm 239
Ia	8946 \pm 636*	8301 \pm 630*#	
III	9883 \pm 413*	8567 \pm 523* ^o	
IV	9269 \pm 842*	8093 \pm 497*	

* $p < 0,01$ vs. Kontrolle, # $p < 0,01$ und ^o $p < 0,05$ vs. Ausgangswert derselben Gruppe

Tab.3.31:

Leukozyten pro μl bei Patienten mit instabiler Angina pectoris (IAP), die mit und ohne Abciximab behandelt wurden, und bei der gesunden Kontrollgruppe im zeitlichen Verlauf über 24 Stunden, Mittelwert \pm Standardfehler.

Abbildung 3.29.:

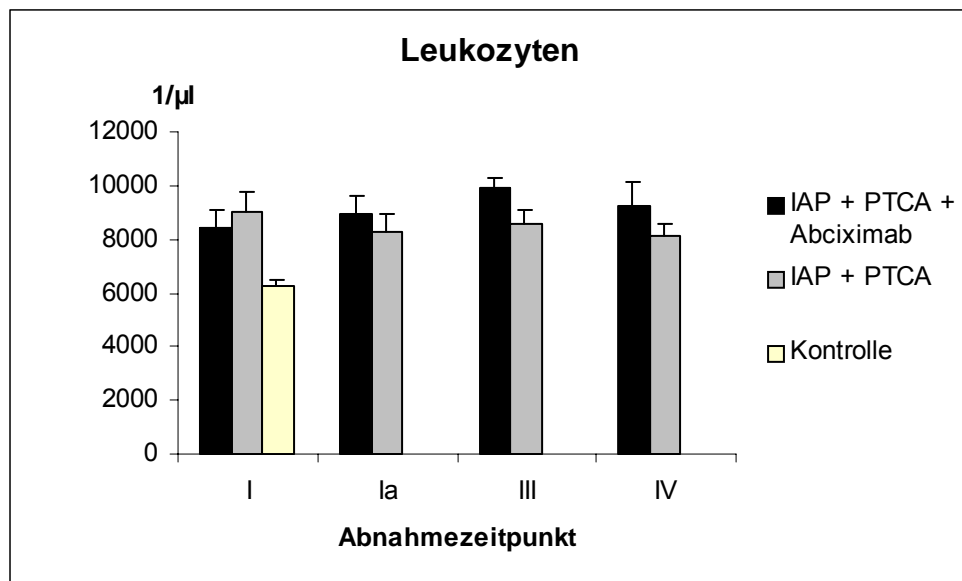


Abb.3.29:

Leukozyten pro μl bei Patienten mit instabiler Angina pectoris (IAP) und bei einem gesunden Kontrollkollektiv im zeitlichen Verlauf über 24 Stunden.

3.5.2 High sensitive CRP

Zum Zeitpunkt der Aufnahme in die Klinik konnte man bei den Patienten mit instabiler Angina pectoris signifikant erhöhte hsCRP-Werte im Plasma gegenüber den Patienten mit stabiler Angina pectoris und der gesunden Kontrollgruppe nachweisen ($p < 0,05$ vs. SAP, $p < 0,01$ vs. Kontrolle).

Die IAP-Gruppe mit Abciximab zeigte sowohl initial als auch nach 24 Stunden erhöhte Werte an hsCRP im Vergleich zur Kontrollgruppe (Abnahmezeitpunkt IV: $p < 0,05$).

Bei dem Patientenkollektiv, bei dem die PTCA ohne Abciximabgabe durchgeführt wurde, zeigten zum Zeitpunkt des Interventionsbeginns signifikant ($p < 0,05$) erhöhte Werte im Vergleich zur Kontrollgruppe. Darüber hinaus kam es weiterhin zum Anstieg des hsCRP innerhalb 24 Stunden in dieser Gruppe, so dass eine signifikante ($p < 0,05$) Zunahme der Plasmaspiegel des hsCRP zum Zeitpunkt IV versus Zeitpunkt I und der Kontrollgruppe zu verzeichnen war (Abnahmezeitpunkt I vs. IV: $p < 0,05$; Abnahmezeitpunkt IV vs. Kontrolle: $p < 0,01$). Zum Zeitpunkt IV war der hsCRP-

Spiegel der PTCA-Gruppe gegenüber dem hsCRP-Wert der Kontrollgruppe signifikant ($p < 0,01$) erhöht.

Abbildung 3.30:

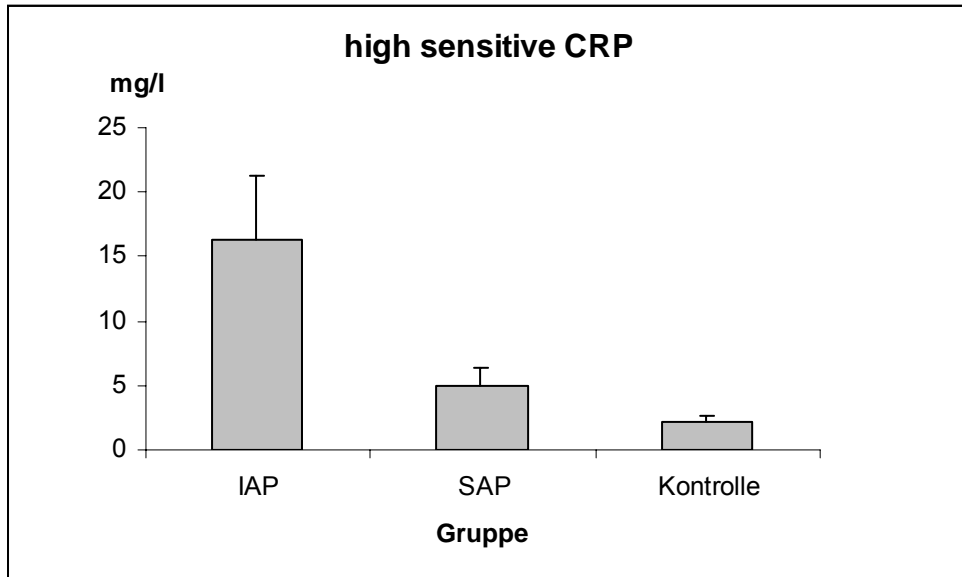


Abb.3.30:

High sensitive CRP in mg/l bei Patienten mit instabiler Angina pectoris (IAP), stabiler Angina pectoris (SAP) und bei einem gesunden Kontrollkollektiv zum Abnahmezeitpunkt I.

Tabelle 3.32:

High sensitive CRP in mg/l

Abnahmezeitpunkt	IAP	SAP	Kontrolle
I	16,3±5,0*#	4,9±1,5	2,1±0,5

* $p < 0,05$ vs. SAP, # $p < 0,05$ vs. Kontrolle

Tab.3.32:

High sensitive CRP in mg/l bei Patienten mit instabiler (IAP) und stabiler (SAP) Angina pectoris und bei der Kontrollgruppe zum Zeitpunkt I, Mittelwert ± Standardfehler.

Tabelle 3.33:

High sensitive CRP in mg/l

Abnahmezeitpunkt	PTCA + Abciximab	PTCA	Kontrolle
I	10,30±5,9	15,13±5,7#*	2,11±0,5
IV	18,51±6,8#	20,76±6,3°	

° $p < 0,01$ und # $p < 0,05$ vs. Kontrolle,

* $p < 0,05$ vs. Abnahmezeitpunkt IV selbe Gruppe

Tab.3.33:

High sensitive CRP in mg/l bei Patienten mit instabiler Angina pectoris (IAP), die mit und ohne Abciximab behandelt wurden, und bei der gesunden Kontrollgruppe zum Aufnahmezeitpunkt und nach 24h, Mittelwert \pm Standardfehler.

Abbildung 3.31:

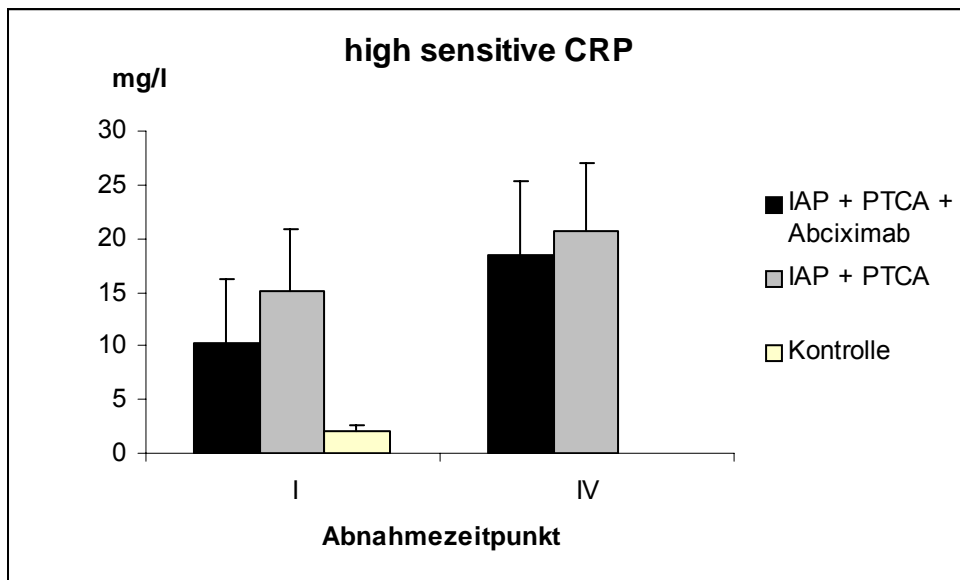


Abb.3.31:

High sensitive CRP in mg/l bei Patienten mit instabiler Angina pectoris (IAP) und bei einem gesunden Kontrollkollektiv zum Aufnahmezeitpunkt und nach 24 h.

3.6 Thrombozyten-Leukozyten-Interaktion

3.6.1 CD41/GPIIb/IIIa:

a) Granulozyten:

Bei den Patienten mit instabiler und stabiler Angina pectoris und dem gesunden Kontrollkollektiv konnte zum Zeitpunkt der Aufnahme in die Klinik keine signifikanten Unterschiede in Bezug auf den prozentualen Anteil CD41-positiver Granulozyten festgestellt werden. Dabei lagen die Werte für den GPIIb/IIIa-Rezeptor bei den Patienten mit instabiler Angina pectoris höher als bei den Patienten mit stabiler Angina pectoris und der Kontrollgruppe. Bei dem differenzierten Darstellen des instabilen Patientenkollektivs zeigten sich gegenüber der Kontrollgruppe initial in beiden Gruppen erhöhte CD41%-Werte auf den Granulozyten. Bei dem Patientenkollektiv, das während der Intervention Abciximab erhalten hatte, konnte zum Zeitpunkt Ia ein signifikanter ($p < 0,01$) Abfall der freien GPIIb/IIIa-Rezeptoren auf den Granulozyten nachgewiesen werden. Nach sechs Stunden und nach 24 Stunden zeigte sich ein weiterer Abfall des prozentualen Anteils CD41-positiver Granulozyten. Bei der PTCA-Gruppe dagegen konnte man erst zum Zeitpunkt III einen signifikanten ($p < 0,05$) Abfall bemerken. Die Werte in dieser Gruppe lagen zu allen Zeitpunkten höher als bei der Patientengruppe, die zur PTCA zusätzlich Abciximab erhalten hat. Nach 24 Stunden hatten beide IAP-Gruppen signifikant ($p < 0,05$) niedrigere Werte als die Kontrollgruppe.

Die mittlere Intensität von CD41 auf Granulozyten nahm während der 24 Stunden kontinuierlich ab. Dabei zeigte sich bei der IAP-Gruppe mit Abciximab ein signifikanter (III: $p < 0,05$; IV: $p < 0,01$) Abfall der Werte von Zeitpunkt I zu Zeitpunkt III und IV, sowie von Zeitpunkt Ia zu III und IV ($p < 0,05$).

In der PTCA-Gruppe ohne Abciximab nahm die relative Expression von CD41 auf den Granulozyten tendenziell ab. Eine signifikante Abnahme zeigte sich nach sechs Stunden gegenüber dem initialen Wert und gegenüber dem 90 Minuten-Wert ($p < 0,01$).

Abbildung 3.32:

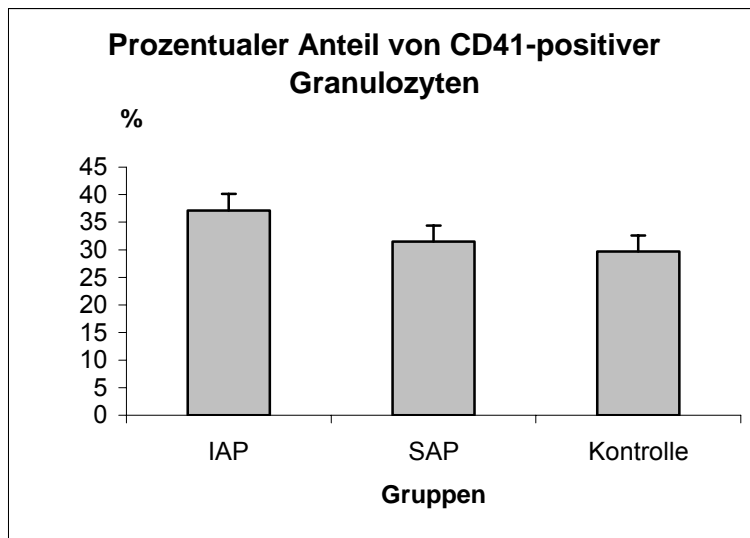


Abb.3.32:

Prozentualer Anteil von CD41-positiver Granulozyten bei Patienten mit instabiler Angina pectoris (IAP), stabiler Angina pectoris (SAP) und einer gesunden Kontrollgruppe zum Zeitpunkt I.

Tabelle 3.34:

%CD41 auf Granulozyten

Abnahmezeitpunkt	IAP	SAP	Kontrolle
I	37,1±3,0	31,5±2,9	29,69±2,9

Tab.3.34:

Prozentualer Anteil von CD41-positiver Granulozyten bei Patienten mit instabiler Angina pectoris (IAP), stabiler Angina pectoris (SAP) und einer gesunden Kontrollgruppe zum Zeitpunkt I, Mittelwert ± Standardfehler.

Abbildung 3.33:

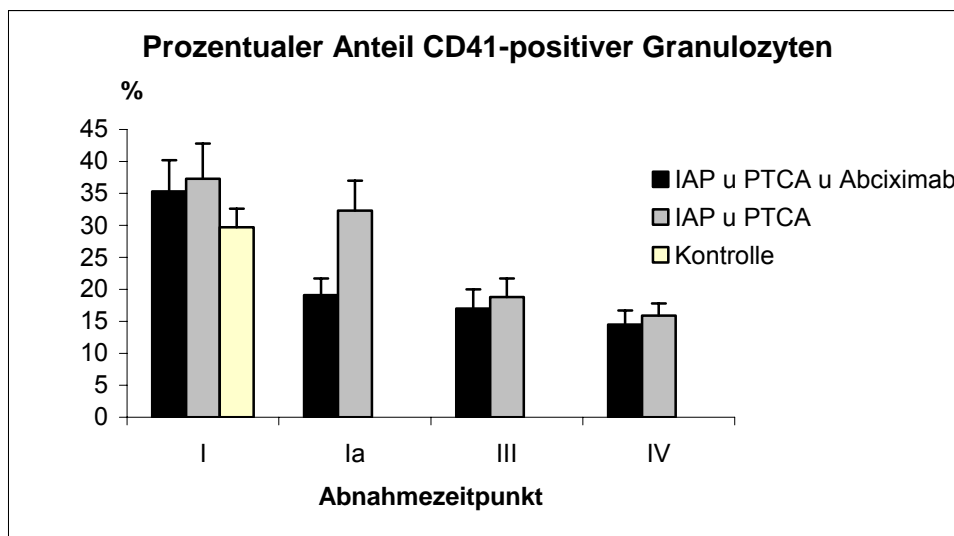


Abb.3.33:

Prozentualer Anteil CD41-positiver Granulozyten bei Patienten mit instabiler Angina pectoris (IAP) und PTCA mit und ohne Abciximab und dem Kontrollkollektiv im zeitlichen Verlauf über 24 Stunden.

Tabelle 3.35:

% CD41 auf Granulozyten

Abnahmezeitpunkt	PTCA + Abciximab	PTCA	Kontrolle
I	35,3±4,9	37,3±5,5	29,7±2,9
Ia	19,1±2,6*	32,3±4,7	
III	17,0±3,0*	18,8±2,9*#	
IV	14,5±2,2*°	15,9±1,9*#°	

* $p < 0,01$ vs. Abnahmezeitpunkt I derselben Gruppe

$p < 0,05$ vs. Abnahmezeitpunkt Ia derselben Gruppe

° $p < 0,05$ vs. Kontrolle

Tab.3.35:

Prozentualer Anteil CD41-positiver Granulozyten bei Patienten mit instabiler Angina pectoris (IAP) und PTCA mit und ohne Abciximab und dem Kontrollkollektiv im zeitlichen Verlauf über 24 Stunden, Mittelwert \pm Standardfehler.

Tabelle 3.36:

Mittlere Intensität von CD41 auf Granulozyten

Abnahmezeitpunkt	IAP	SAP	Kontrolle
I	13,0±0,7	12,9±0,9	11,5±0,9

Tab.3.36:

Relative Expressionsintensität von CD41 auf Granulozyten bei Patienten mit instabiler Angina pectoris (IAP), stabiler Angina pectoris (SAP) und einer gesunden Kontrollgruppe zum Zeitpunkt I, Mittelwert ± Standardfehler.

Tabelle 3.37:

Mittlere Intensität von CD41 auf Granulozyten

Abnahmezeitpunkt	PTCA + Abciximab	PTCA	Kontrolle
I	11,8±0,7	15,3±1,2	11,5±0,9
Ia	11,6±1,6	13,2±0,7	
III	7,5±1,1 ^{°+}	10,3±0,7*#	
IV	9,1±0,9* [°]	10,7±1,6	

* $p < 0,01$ und $+p < 0,05$ vs. Abnahmezeitpunkt I derselben Gruppe

$p < 0,01$ und $°p < 0,05$ vs. Abnahmezeitpunkt Ia derselben Gruppe

Tab.3.37:

Relative Expressionsintensität von CD41 auf Granulozyten bei Patienten mit instabiler Angina pectoris (IAP) und PTCA mit und ohne Abciximab und einem gesunden Kontrollkollektiv im zeitlichen Verlauf über 24 Stunden, Mittelwert ± Standardfehler.

b) Monozyten

Bei den Monozyten konnte man initial signifikant höhere CD41% Werte bei den Patienten mit instabilen Angina pectoris gegenüber den KHK-Patienten, die mit dem klinischen Bild der stabilen Angina pectoris elektiv in die Klinik kamen ($p < 0,05$) und den gesunden Probanden ($p < 0,01$) feststellen. Auch bei der relativen Expression auf den einzelnen Monozyten zeigten sich gegenüber den Werten der gesunden Probanden signifikant erhöhte ($p < 0,01$) Werte.

Zum Abnahmezeitpunkt I unterschieden sich die beiden IAP-Gruppen nicht wesentlich. Es zeigte sich bei beiden Patientengruppen ein signifikant ($p < 0,05$) höherer Anteil an CD41-positiver Monozyten als bei der Kontrolle. In beiden Gruppen nahmen der prozentuale Anteil CD41-positiver Monozyten im Verlauf über 24 Stunden

kontinuierlich ab. In der Abciximab-Gruppe zeichneten sich Signifikanzen bei den Abnahmezeitpunkten nach Intervention gegenüber dem Ausgangswert ab ($p < 0,01$). Nach 24 Stunden war der prozentuale Anteil an CD41-positiver Monozyten auch gegen den Wert zum Abnahmezeitpunkt Ia ($p < 0,05$) und Abnahmezeitpunkt III ($p < 0,05$) signifikant erniedrigt.

In der PTCA-Gruppe zeigte sich ein signifikanter Abfall des prozentualen Anteils an CD41-positiven Monozyten in Bezug auf die initiale Blutentnahme erst nach sechs Stunden ($p < 0,01$). Weiterhin konnte man signifikante Unterschiede nach sechs und nach 24 Stunden gegenüber dem Abnahmezeitpunkt Ia nachweisen (Abnahmezeitpunkt III: $p < 0,01$; Abnahmezeitpunkt IV: $p < 0,05$).

Die mittlere Intensität von CD41 auf Monozyten war bei beiden IAP-Gruppen zum Zeitpunkt der Klinikaufnahme gegenüber der Kontrollgruppe (PTCA-Gruppe: $p < 0,01$) erhöht. Bei beiden Gruppen konnte man im Verlauf eine Abnahme der relativen CD41-Expression auf Monozyten erkennen. Die Abciximab-Gruppe zeigte zu den Abnahmezeitpunkten III und IV signifikant ($p < 0,01$) niedrigere Werte im Bezug auf Abnahmezeitpunkt I und in Bezug auf Abnahmezeitpunkt Ia (III: $p < 0,05$; IV: $p < 0,01$). In der PTCA-Gruppe war die mittlere Intensität von CD41 auf Monozyten zum Zeitpunkt I gegenüber der relativen Expressionsintensität zum Zeitpunkt III und IV (III: $p < 0,01$; IV: $p < 0,05$) signifikant erniedrigt.

Tabelle 3.38:

% CD41 auf Monozyten

Abnahmezeitpunkt	IAP	SAP	Kontrolle
I	66,9±3,5*#	52,4±4,3	41,2±4,1

* $p < 0,01$ vs. Kontrolle, # $p < 0,05$ vs. SAP

Tab.3.38:

Prozentualer Anteil an CD41-positiven Monozyten bei Patienten mit instabiler Angina pectoris (IAP), stabiler Angina pectoris (SAP) und einer gesunden Kontrollgruppe zum Zeitpunkt I, Mittelwert ± Standardfehler.

Abbildung 3.34:

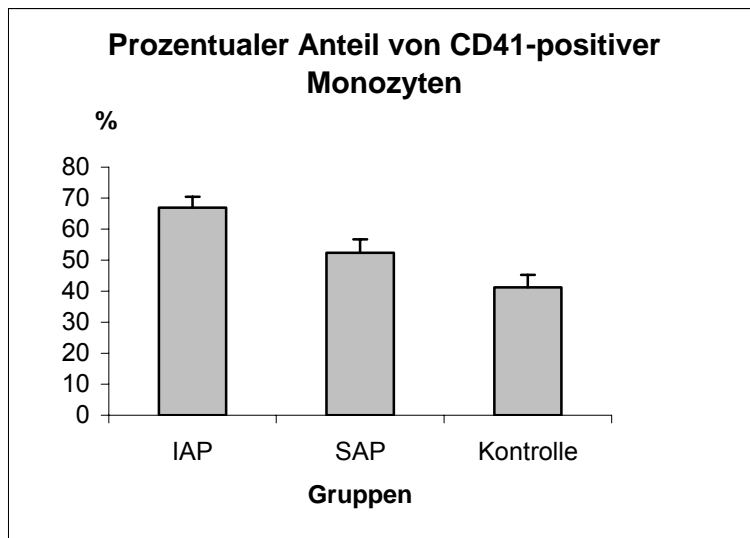


Abb.3.34:
Prozentualer Anteil an CD41-positiven Monozyten bei Patienten mit instabiler Angina pectoris (IAP), stabiler Angina pectoris (SAP) und einer gesunden Kontrollgruppe zum Zeitpunkt I.

Abbildung 3.35:

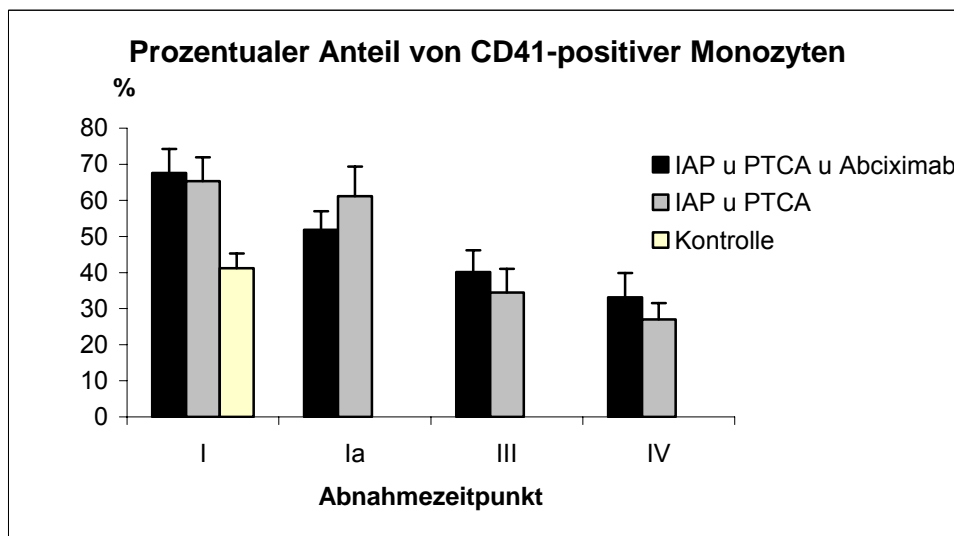


Abb.3.35:
Prozentualer Anteil an CD41-positiven Monozyten bei Patienten mit instabiler Angina pectoris (IAP) und PTCA mit und ohne Abciximab und einem gesunden Kontrollkollektiv im zeitlichen Verlauf über 24 Stunden.

Tabelle 3.39:

% CD41 auf Monozyten

Abnahmezeitpunkt	PTCA + Abciximab	PTCA	Kontrolle
I	67,6±6,6♦	65,3±6,6♦	41,2±4,1
Ia	51,6±5,2*	61,1±8,3	
III	40,8±6,1*	34,5±6,5*°	
IV	33,1±6,8*#•	27,0±4,5*#	

* $p < 0,01$ vs. Abnahmezeitpunkt I derselben Gruppe

° $p < 0,01$ und # $p < 0,05$ vs. Abnahmezeitpunkt Ia derselben Gruppe

♦ $p < 0,05$ vs. Kontrolle

• $p < 0,05$ vs. Abnahmezeitpunkt III derselben Gruppe

Tab.3.39:

Prozentualer Anteil an CD41-positiven Monozyten bei Patienten mit instabiler Angina pectoris (IAP) und PTCA mit und ohne Abciximab und einem gesunden Kontrollkollektiv im zeitlichen Verlauf über 24 Stunden, Mittelwert ± Standardfehler.

Abbildung 3.36:

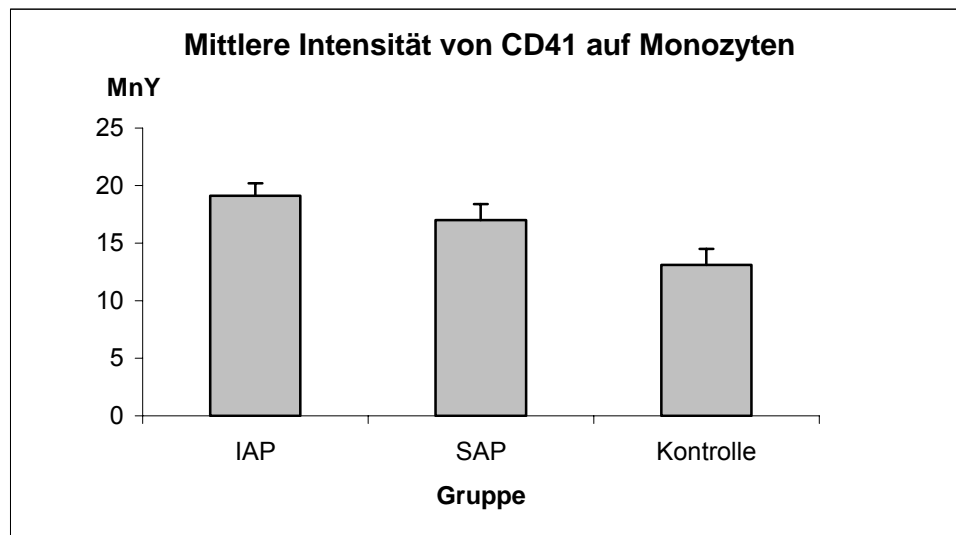


Abb.3.36:

Relative Expressionsintensität von CD 41 auf Monozyten bei Patienten mit instabiler Angina pectoris (IAP), stabiler Angina pectoris (SAP) und einer gesunden Kontrollgruppe zum Zeitpunkt I.

Tabelle 3.40:

Mittlere Intensität von CD41 auf Monozyten

Abnahmezeitpunkt	IAP	SAP	Kontrolle
I	19,1±1,1*	17,0±1,4	13,1±1,4

* $p < 0,01$ vs. Kontrolle

Tab.3.40:

Relative Expressionsintensität von CD 41 auf Monozyten bei Patienten mit instabiler Angina pectoris (IAP), stabiler Angina pectoris (SAP) und einer gesunden Kontrollgruppe zum Zeitpunkt I, Mittelwert ± Standardfehler.

Tabelle 3.41:

Mittlere Intensität von CD41 auf Monozyten

Abnahmezeitpunkt	PTCA + Abciximab	PTCA	Kontrolle
I	18,1±1,6	21,8±2,5*	13,1±1,4
Ia	17,3±2,2	18,2±2,5	
III	12,9±1,7#•	12,6±1,1#	
IV	10,7±1,1#°	11,6±1,7▪	

* $p < 0,01$ vs. Kontrolle

$p < 0,01$ und ▪ $p < 0,05$ vs. Abnahmezeitpunkt I derselben Gruppe

° $p < 0,01$ und • $p < 0,05$ vs. Abnahmezeitpunkt Ia derselben Gruppe

Tab.3.41:

Relative Expressionsintensität von CD 41 auf Monozyten bei Patienten mit instabiler Angina pectoris (IAP) und PTCA mit und ohne Abciximab und einer gesunden Kontrollgruppe zum Zeitpunkt I, Mittelwert ± Standardfehler.

3.6.2 CD42b/GPIIb/IIIa/von Willebrand-Faktor

a) Granulozyten:

Bei der Aufnahme in die Klinik unterschieden sich die prozentualen Anteile an CD42b-positiven Granulozyten zwischen den instabilen und stabilen Angina pectoris Patienten und dem Kontrollkollektiv nicht relevant. Die Werte für die IAP-Patienten lagen dabei leicht über denen der SAP-Gruppe, die vergleichbar mit denen der gesunden Probanden waren. Bei der relativen Expressionsintensität konnte man auch keine signifikanten Unterschiede feststellen.

Bei der getrennten Betrachtung der beiden IAP-Gruppen konnte man initial keine signifikanten Unterschiede der prozentualen Anteile CD42b-positiver Granulozyten nachweisen. Die Werte der PTCA-Gruppe lagen zum Zeitpunkt der Klinikaufnahme höher als die Werte der Abciximab-Gruppe und der Kontrollgruppe. Ab dem Abnahmezeitpunkt III unterschieden sich die Patientengruppen mit instabiler Angina pectoris und PTCA signifikant ($p < 0,05$) von der Kontrollgruppe. In der Abciximab-Gruppe zeigte sich eine Signifikanz in Bezug auf den prozentualen Anteil an CD42b-positiven Granulozyten zum Zeitpunkt IV gegenüber der Kontrollgruppe.

Im Verlauf über 24 Stunden konnte man in der IAP-Gruppe, die bei Intervention Abciximab erhalten hatte, einen kontinuierlichen Abfall der CD42b%-Werte verzeichnen. Dabei kam es zum signifikanten Rückgang der Werte zu den Zeitpunkten Ia, III und IV gegenüber dem Ausgangswert in derselben Gruppe (Abnahmezeitpunkt Ia: $p < 0,05$; Abnahmezeitpunkt III und IV: $p < 0,01$). Der CD42b%-Wert der 90-Minuten-Abnahme war signifikant erhöht gegenüber dem CD42b%-Wert nach 24 Stunden ($p < 0,01$).

Im 24-Stundenintervall in der PTCA-Gruppe zeigte sich auch ein kontinuierlicher Rückgang des prozentualen Anteils CD42b-positiver Granulozyten. Allerdings konnte man in dieser Gruppe erst zum Zeitpunkt III eine deutliche Abnahme der CD42b%-Werte erkennen. Nach sechs, bzw. 24 Stunden waren sowohl gegenüber dem initialen Ausgangswert als auch gegenüber der 90 Minuten Abnahme signifikante ($p < 0,01$ vs. Abnahmezeitpunkt I; $p < 0,05$ vs. Abnahmezeitpunkt Ia) Veränderungen nachweisbar.

Bei der relativen Expressionsintensität von CD42b auf den Granulozyten konnte man weder signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen noch im gruppeninternen Verlauf ausmachen. Dabei zeigte sich aber auch in der relativen Besetzung der einzelnen Granulozyten eine Abnahme der CD42b-Rezeptoren im Verlauf über 24 Stunden.

Abbildung 3.37:

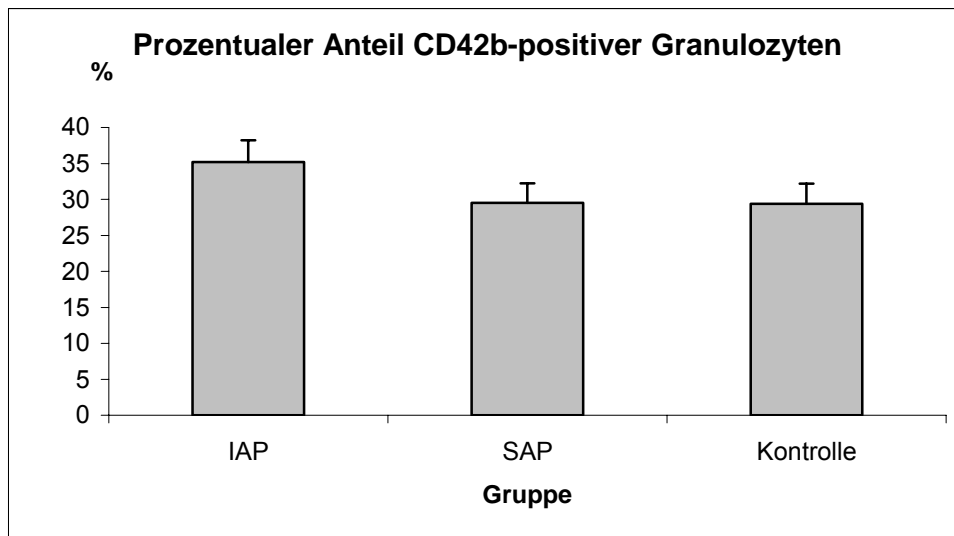


Abb.3.37.:

Prozentualer Anteil an CD42b-positiver Granulozyten bei Patienten mit instabiler Angina pectoris (IAP), stabiler Angina pectoris (SAP) und dem gesunden Kontrollkollektiv zum Zeitpunkt I.

Tabelle 3.42.:

% CD42b-positiver Granulozyten

Abnahmezeitpunkt	IAP	SAP	Kontrolle
I	35,2±3,0	29,5±2,7	29,4±2,8

Tab.3.42:

Prozentualer Anteil an CD42b-positiver Granulozyten bei Patienten mit instabiler Angina pectoris (IAP), stabiler Angina pectoris (SAP) und dem gesunden Kontrollkollektiv zum Zeitpunkt I, Mittelwert ± Standardfehler.

Abbildung 3.38:

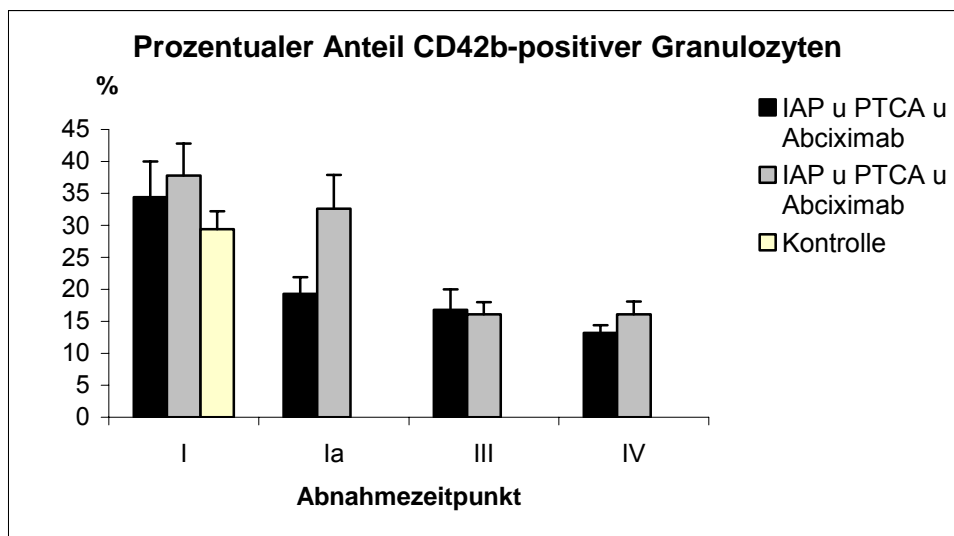


Abb.3.38:

Prozentualer Anteil an CD42b-positiven Granulozyten bei Patienten mit instabiler Angina pectoris (IAP) und PTCA mit und ohne Abciximab und einem gesunden Kontrollkollektiv im zeitlichen Verlauf über 24 Stunden.

Tabelle 3.43:

% CD42b-positiver Granulozyten

Abnahmezeitpunkt	PTCA + Abciximab	PTCA	Kontrolle
I	34,4±5,6	37,8±5,0	29,4±2,8
Ia	19,3±2,6●	32,6±5,3	
III	16,8±3,2°	16,1±1,9#°◆	
IV	13,2±1,2°##+	16,1±2,0#°◆	

#p<0,05 vs. Kontrolle

°p<0,01 und ●p<0,05 vs. Abnahmezeitpunkt I derselben Gruppe

+p<0,01 und ◆p<0,05 vs. Abnahmezeitpunkt Ia derselben Gruppe

Tab.3.43:

Prozentualer Anteil an CD42b-positiven Granulozyten bei Patienten mit instabiler Angina pectoris (IAP) und PTCA mit und ohne Abciximab und einem gesunden Kontrollkollektiv im zeitlichen Verlauf über 24 Stunden, Mittelwert ± Standardfehler.

Tabelle 3.44:

Relative Expressionsintensität von CD42b auf Granulozyten

Abnahmezeitpunkt	IAP	SAP	Kontrolle
I	7,22±0,3	7,34±0,3	6,37±0,3

Tab.3.44:

Relative Expressionsintensität von CD 42b auf Granulozyten bei Patienten mit instabiler Angina pectoris (IAP), stabiler Angina pectoris (SAP) und einer gesunden Kontrollgruppe zum Zeitpunkt I, Mittelwert ± Standardfehler.

Tabelle 3.45:

Relative Expressionsintensität von CD42b auf Granulozyten

Abnahmezeitpunkt	PTCA + Abciximab	PTCA	Kontrolle
I	7,04±0,5	7,50±0,6	6,37±0,3
Ia	7,17±0,6	6,82±0,4	
III	7,61±0,7	5,79±0,4	
IV	6,88±0,5	5,58±0,6	

Tab.3.45:

Relative Expressionsintensität von CD42b auf Granulozyten bei Patienten mit instabiler Angina pectoris (IAP) und PTCA mit und ohne Abciximab und einer gesunden Kontrollgruppe zum Zeitpunkt I, Mittelwert ± Standardfehler.

b) Monozyten

Der prozentuale Anteil an CD42b-positiven Monozyten war zum Zeitpunkt der Klinikaufnahme bei den Patienten mit dem Krankheitsbild der instabilen Angina pectoris gegenüber der Kontrollgruppe signifikant ($p < 0,01$) erhöht. Bei der relativen Expressionsintensität von CD42b auf Monozyten zeigten sich nicht signifikant erhöhte Werte der IAP Patienten gegenüber der SAP-Gruppe und den gesunden Probanden.

Initial konnte man in Bezug auf die prozentuale Anzahl der CD42b-positiven Monozyten keinen Unterschied zwischen den beiden IAP-Gruppen erkennen. Beide waren zum Zeitpunkt I gegenüber der Kontrollgruppe signifikant erhöht. Während dem Verlauf über 24 Stunden kam es in beiden IAP-Gruppen zur Reduktion des prozentualen Anteils von CD42b auf den Monozyten. Ein signifikanter ($p < 0,01$)

Unterschied zum initialen Abnahmezeitpunkt zeigte sich zum Zeitpunkt III und IV in der Patientengruppe, die bei Intervention Abciximab erhalten hatte.

Initial unterschieden sich die Gruppen mit instabiler Angina pectoris in ihrer CD42b-Expression auf den einzelnen Monozyten nicht wesentlich. Sowohl in der Patientengruppe mit Abciximab, als auch in der PTCA-Gruppe konnte man im Verlauf über 24 Stunden eine Abnahme der relativen Expressionsintensität von CD42b auf Monozyten erkennen ($p < 0,05$: Abciximab-Gruppe Abnahmezeitpunkt IV zu I).

Abbildung 3.39:

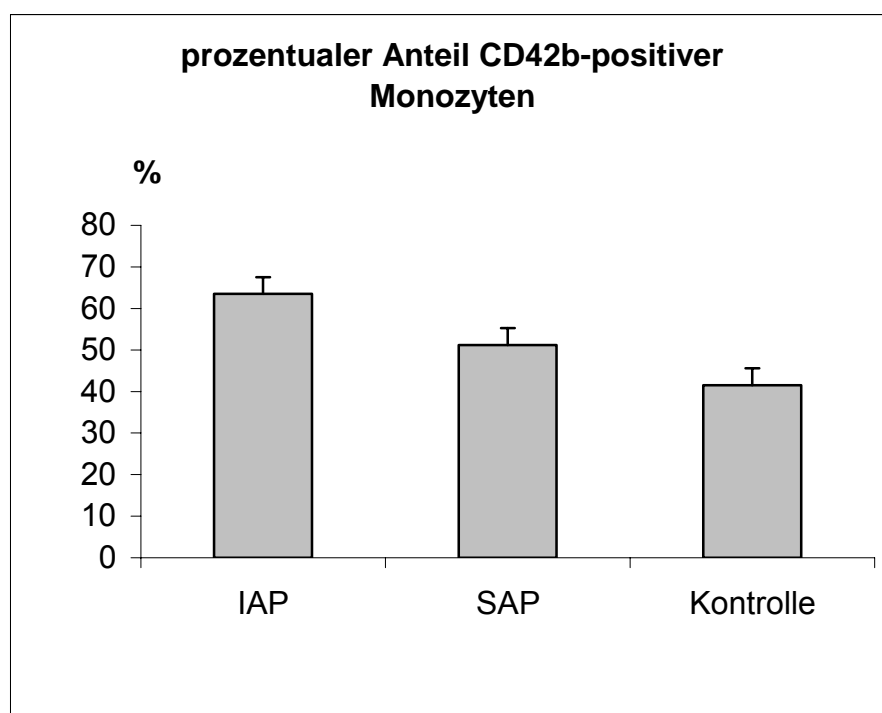


Abb.3.39:

Prozentualer Anteil CD42b-positiver Monozyten bei Patienten mit instabiler Angina pectoris (IAP), stabiler Angina pectoris (SAP) und dem gesunden Kontrollkollektiv zum Zeitpunkt I.

Tabelle 3.46:

% CD42b-positiver Monozyten

Abnahmezeitpunkt	IAP	SAP	Kontrolle
I	63,5±4,0*	51,2±4,1	41,5±4,1

* $p < 0,01$ vs. Kontrolle

Tab.3.46:

Prozentualer Anteil an CD42b-positiver Monozyten bei Patienten mit instabiler Angina pectoris (IAP), stabiler Angina pectoris (SAP) und dem gesunden Kontrollkollektiv zum Zeitpunkt I, Mittelwert \pm Standardfehler.

Abbildung 3.40:

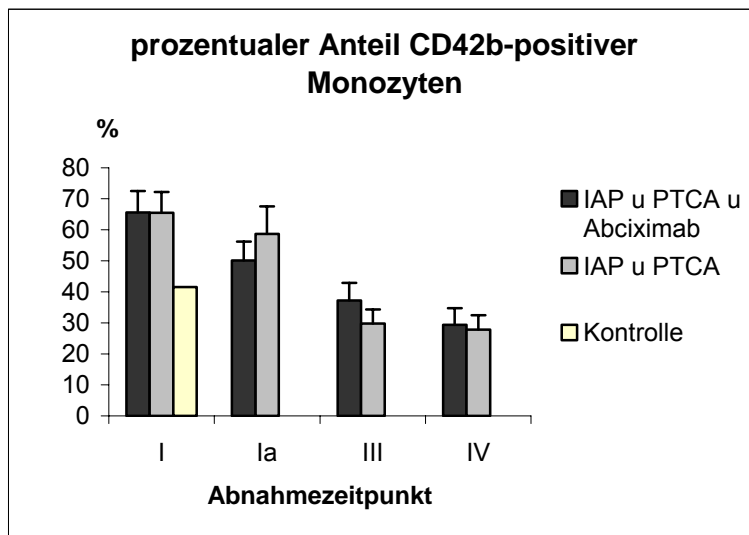


Abb.3.40:

Prozentualer Anteil an CD42b-positiver Monozyten bei Patienten mit instabiler Angina pectoris (IAP) und PTCA mit und ohne Abciximab und dem gesunden Kontrollkollektiv im zeitlichen Verlauf über 24 Stunden.

Tabelle 3.47:

% CD42b-positiver Monozyten

Abnahmezeitpunkt	PTCA + Abciximab	PTCA	Kontrolle
I	65,6±6,9*	65,5±6,7*	41,5±4,1
Ia	50,5±6,1	58,7±8,8	
III	37,2±5,7°+	29,8±4,5°●	
IV	29,4±5,3°●	27,8±4,7°+	

* $p < 0,05$ vs. Kontrolle

° $p < 0,01$ vs. Abnahmezeitpunkt I derselben Gruppe

● $p < 0,01$ und + $p < 0,05$ vs. Abnahmezeitpunkt Ia derselben Gruppe

Tab.3.47:

Prozentualer Anteil an CD42b-positiver Monozyten bei Patienten mit instabiler Angina pectoris (IAP) und PTCA mit und ohne Abciximab und dem gesunden Kontrollkollektiv im zeitlichen Verlauf über 24 Stunden, Mittelwert±Standardfehler.

Tabelle 3.48:

Relative Expressionsintensität von CD42b auf Monozyten

Abnahmezeitpunkt	IAP	SAP	Kontrolle
I	10,40±0,7	9,38±0,6	8,48±1,2

Tab.3.48:

Relative Expressionsintensität von CD 42b auf Monozyten bei Patienten mit instabiler Angina pectoris (IAP), stabiler Angina pectoris (SAP) und einer gesunden Kontrollgruppe zum Zeitpunkt I, Mittelwert ± Standardfehler.

Tabelle 3.49:

Relative Expressionsintensität von CD42b auf Monozyten

Abnahmezeitpunkt	PTCA + Abciximab	PTCA	Kontrolle
I	10,3±1,2	11,0±1,6	8,5±1,2
Ia	10,7±1,2	9,4±1,3	
III	9,4±1,2	6,9±0,4	
IV	7,6±0,5*	6,4±0,6	

* $p < 0,05$ vs. Abnahmezeitpunkt I derselben Gruppe

Tab.3.49:

Relative Expressionsintensität von CD 42b auf Monozyten bei Patienten mit instabiler Angina pectoris (IAP) und PTCA mit und ohne Abciximab und einer gesunden Kontrollgruppe im zeitlichen Verlauf über 24 Stunden, Mittelwert ± Standardfehler.

3.7 Routineparameter:

3.7.1 Erythrozyten:

Initial zeigte sich kein relevanter Unterschied der Erythrozytenzahl zwischen den Patienten mit instabiler und stabiler Angina pectoris und dem gesunden Kontrollkollektiv. Die gesunden Probanden wiesen dabei noch die höchsten Werte an Erythrozyten auf.

Im Vergleich der beiden Patientengruppen mit instabiler Angina pectoris mit der Kontrollgruppe zeigten sich weder zwischen den einzelnen Gruppen noch in jeder Gruppe im Verlauf über 24 Stunden signifikante Unterschiede.

Die Patientengruppe mit Abciximab hatte zu allen Zeitpunkten niedrigere Werte an Erythrozyten als die PTCA-Gruppe oder die Kontrollgruppe. Im Verlauf kam es in beiden Patientengruppen mit instabiler Angina pectoris tendenziell zu einer Abnahme der Erythrozyten.

Tabelle 3.50:

Erythrozyten pro μl

Abnahmezeitpunkt	IAP	SAP	Kontrolle
I	4,7 \pm 0,1	4,7 \pm 0,1	4,9 \pm 0,1

Tab.3.50:

Erythrozyten pro μl bei Patienten mit instabiler (IAP) und stabiler (SAP) Angina pectoris und bei der Kontrollgruppe zum Zeitpunkt I, Mittelwert \pm Standardfehler.

Abbildung 3.41:

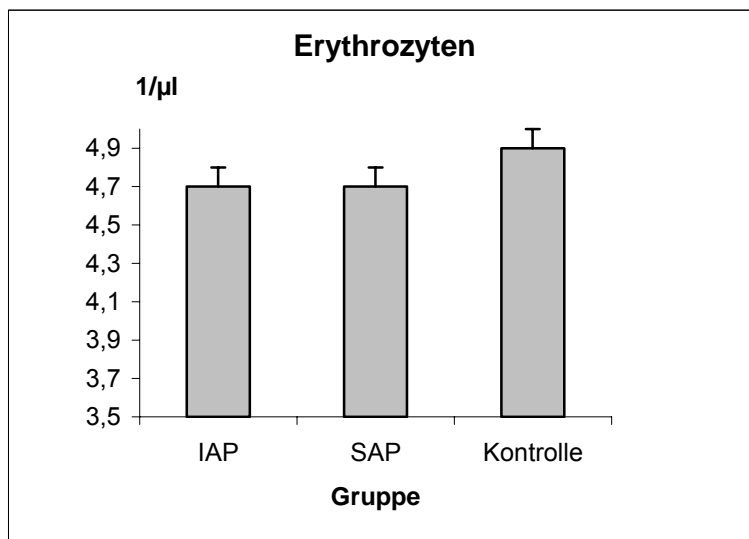


Abb.3.41:

Erythrozyten pro μl bei Patienten mit instabiler (IAP) und stabiler (SAP) Angina pectoris und bei der Kontrollgruppe zum Zeitpunkt I.

Tabelle 3.51:

Erythrozyten pro μl

Abnahmezeitpunkt	PTCA +Abciximab	PTCA	Kontrolle
I	4,7 \pm 0,1	4,9 \pm 0,2	4,9 \pm 0,1
Ia	4,8 \pm 0,2	4,9 \pm 0,2	
III	4,5 \pm 0,2	4,7 \pm 0,2	
IV	4,4 \pm 0,2	4,7 \pm 0,2	

Tab.3.51:

Erythrozyten pro μl bei Patienten mit instabiler Angina pectoris (IAP) und PTCA mit und ohne Abciximab und bei der Kontrollgruppe im zeitlichen Verlauf über 24 Stunden, Mittelwert \pm Standardfehler.

Abbildung 3.42:

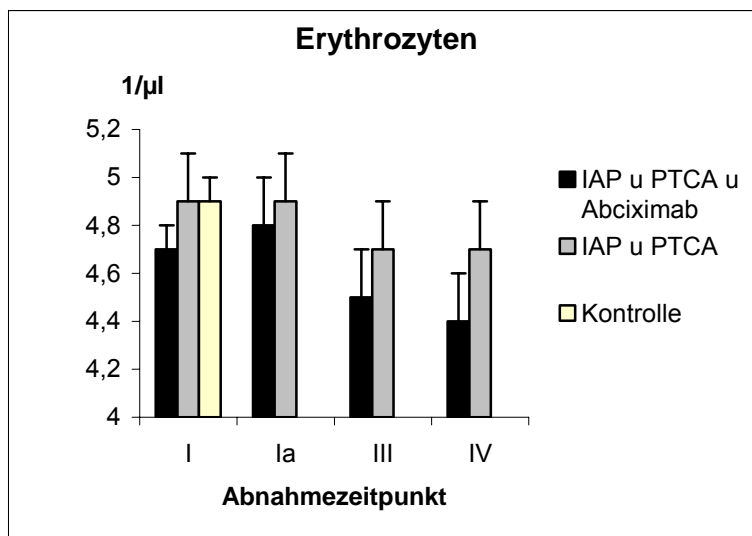


Abb.3.42:

Erythrozyten pro μl bei Patienten mit instabiler Angina pectoris (IAP) und PTCA mit und ohne Abciximab und bei der Kontrollgruppe im zeitlichen Verlauf über 24 Stunden.

3.7.2 Hämoglobin:

Bei den Hämoglobinwerten gab es zu keinem Zeitpunkt signifikante Unterschiede zwischen den Patientengruppen und der Kontrollgruppe. Im zeitlichen Verlauf über 24 Stunden kam es tendenziell zu einer Abnahme der Hämoglobinwerte in beiden IAP-Gruppen.

Tabelle 3.52:

Hämoglobin in g/dl

Abnahmezeitpunkt	IAP	SAP	Kontrolle
I	14,2±0,3	14,3±0,3	14,6±0,2

Tab3.52:

Hämoglobin in g/dl bei Patienten mit instabiler Angina pectoris (IAP), stabiler Angina pectoris (SAP) und bei einem gesunden Kontrollkollektiv zum Abnahmezeitpunkt I, Mittelwert \pm Standardfehler.

Abbildung 3.43:

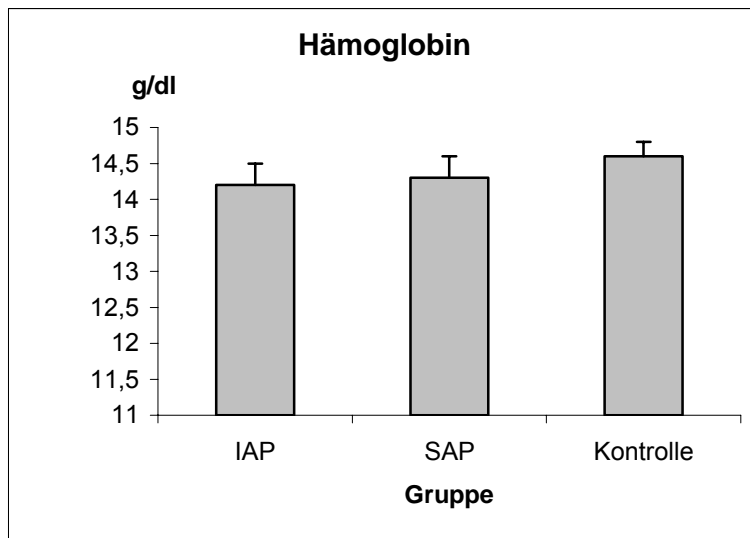


Abb.3.43:

Hämoglobin in g/dl bei Patienten mit instabiler Angina pectoris (IAP), stabiler Angina pectoris (SAP) und bei einem gesunden Kontrollkollektiv zum Abnahmezeitpunkt I.

Abbildung 3.44:

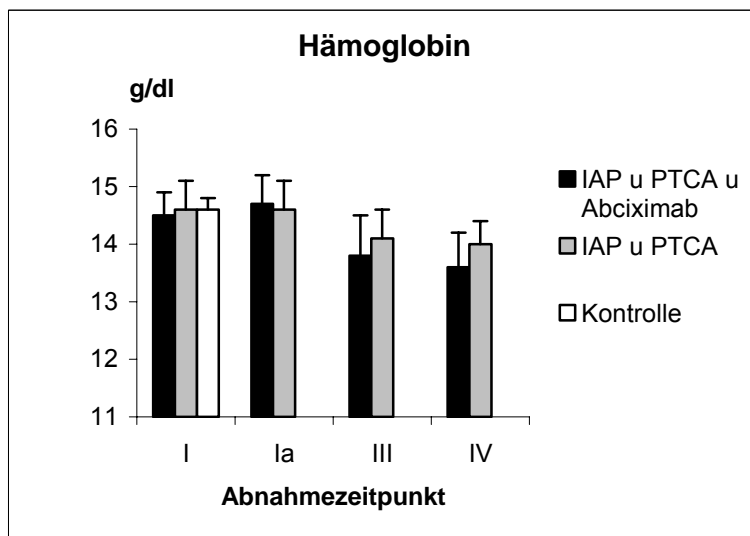


Abb.3.44:

Hämoglobin in g/dl bei Patienten mit instabiler Angina pectoris (IAP) und PTCA mit und ohne Abciximab und bei einem gesunden Kontrollkollektiv im zeitlichen Verlauf über 24 Stunden.

Tabelle 3.53:

Hämoglobin in g/dl

Abnahmezeitpunkt	PTCA + Abciximab	PTCA	Kontrolle
I	14,5±0,4	14,6±0,5	14,6±0,2
Ia	14,7±0,5	14,6±0,5	
III	13,8±0,7	14,1±0,5	
IV	13,6±0,6	14,0±0,4	

Tab.3.53:

Hämoglobin in g/dl bei Patienten mit instabiler Angina pectoris (IAP) und PTCA mit und ohne Abciximab und bei einem gesunden Kontrollkollektiv im zeitlichen Verlauf über 24 Stunden, Mittelwert ± Standardfehler.

3.7.3 Hämatokrit:

Weder initial noch zu Abnahmezeitpunkten im Verlauf über 24 Stunden kam es zu einem signifikanten Unterschied zwischen den drei Gruppen.

Abbildung 3.45:

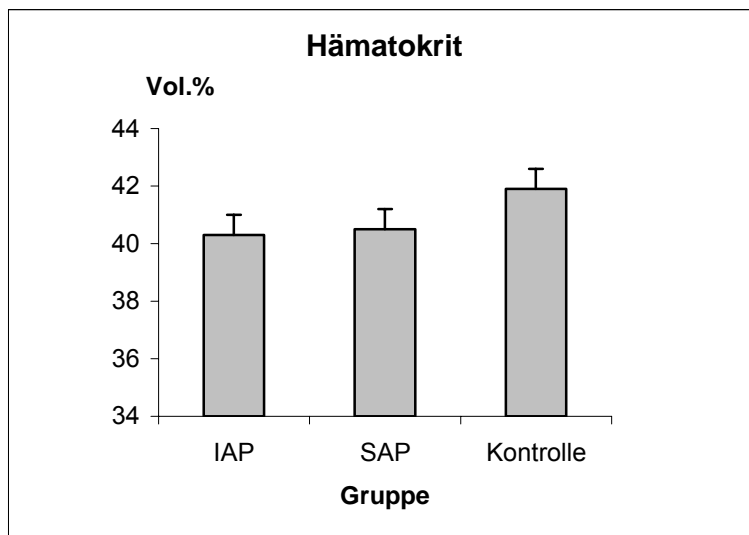


Abb.3.45:

Hämatokrit in Vol% bei Patienten mit instabiler Angina pectoris (IAP), stabiler Angina pectoris (SAP) und der gesunden Kontrollgruppe zum Abnahmezeitpunkt I.

Tabelle 3.54:

Hämatokrit in Vol%

Abnahmezeitpunkt	IAP	SAP	Kontrolle
I	40,3±0,7	40,5±0,7	41,9±0,7

Tab.3.54:

Hämatokrit in Vol% bei Patienten mit instabiler Angina pectoris (IAP), stabiler Angina pectoris (SAP) und der gesunden Kontrollgruppe zum Abnahmezeitpunkt I, Mittelwert ± Standardfehler.

Abbildung 3.46:

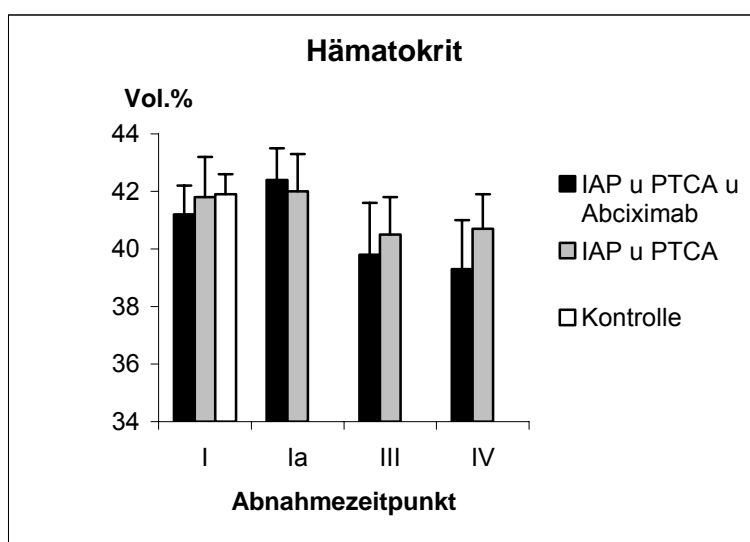


Abb.3.46:

Hämatokrit in Vol% bei Patienten mit instabiler Angina pectoris (IAP) und PTCA mit und ohne Abciximab und der gesunden Kontrollgruppe im zeitlichen Verlauf über 24 h.

Tabelle 3.55:

Hämatokrit in Vol%

Abnahmezeitpunkt	PTCA + bciximab	PTCA	Kontrolle
I	41,2±1,0	41,8±1,4	41,9±0,7
Ia	42,4±1,1	42,0±1,3	
III	39,8±1,8	40,5±1,3	
IV	39,3±1,7	40,7±1,2	

Tab.3.55:

Hämatokrit in Vol% bei Patienten mit instabiler Angina pectoris (IAP) und PTCA mit und ohne Abciximab und der gesunden Kontrollgruppe im zeitlichen Verlauf über 24 Stunden, Mittelwert ± Standardfehler.

3.7.4 Creatinkinase (CK)

Zum Zeitpunkt der Klinikaufnahme konnte man signifikante ($p < 0,01$) erhöhte CK-Werte der instabilen Angina pectoris Gruppe und der Kontrollgruppe im Vergleich zur Patientengruppe mit stabiler Angina pectoris nachweisen. Bei der getrennten Betrachtung beider Patientenkollektive mit instabiler Angina pectoris zeigten sich bei Aufnahme deutlich erhöhte CK-Werte in der Abciximab-Gruppe gegenüber denen der reinen PTCA-Gruppe. Im weiteren Verlauf kam es in der Abciximab-Gruppe bis zum Abnahmezeitpunkt III zu einer Zunahme der CK-Werte. Zu diesem Zeitpunkt waren die CK-Werte dieser Gruppe gegenüber der PTCA-Gruppe ($p < 0,05$) und gegenüber der Kontrollgruppe ($p < 0,01$) signifikant erhöht. Innerhalb der Abciximab-Gruppe zeigte sich ein signifikanter ($p < 0,05$) Anstieg der CK-Werte zum Zeitpunkt III gegenüber der 90 Minuten Abnahme. Zum Zeitpunkt IV kam es wieder zur Abnahme der CK-Werte.

Abbildung 3.47:

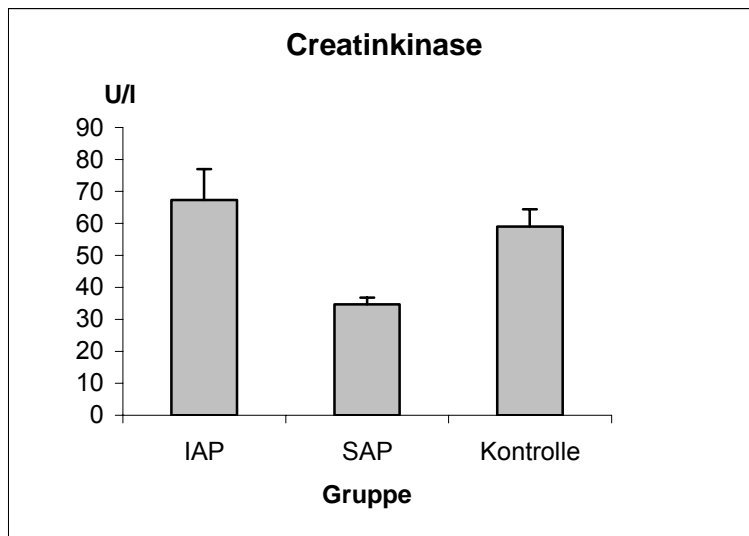


Abb.3.47:

Creatinkinase in U/l bei Patienten mit instabiler Angina pectoris (IAP), stabiler Angina pectoris (SAP) und einem gesunden Kontrollkollektiv zum Abnahmezeitpunkt I.

Tabelle 3.56:

Creatinkinase in U/l

Abnahmezeitpunkt	IAP	SAP	Kontrolle
I	67,3±9,7*	34,7±2,1	59,0±5,4*

* $p < 0,01$ vs. SAP

Tab.3.56:

Creatinkinase in U/l bei Patienten mit instabiler Angina pectoris (IAP), stabiler Angina pectoris (SAP) und einem gesunden Kontrollkollektiv zum Abnahmezeitpunkt I, Mittelwert \pm Standardfehler.

Abbildung 3.48:

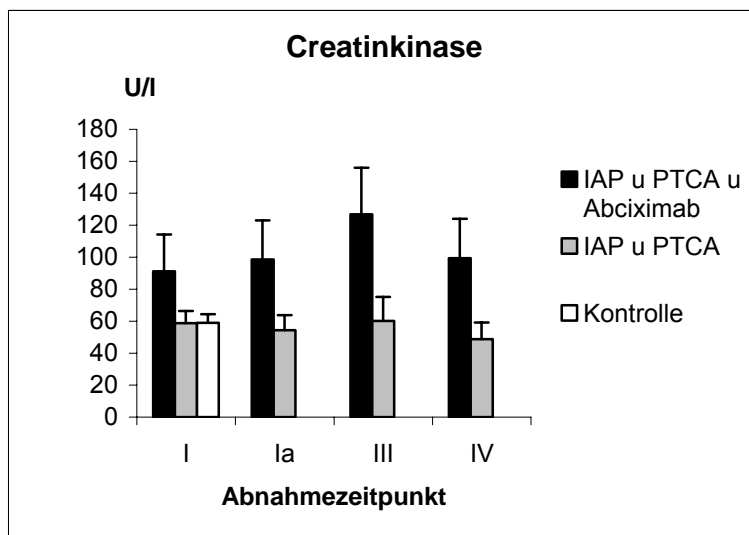


Abb.3.48:

Creatinkinase in U/l bei Patienten mit instabiler Angina pectoris (IAP) und PTCA mit und ohne Abciximab und einem gesunden Kontrollkollektiv im zeitlichen Verlauf über 24 Stunden.

Tabelle 3.57:

Creatinkinase in U/l

Abnahmezeitpunkt	PTCA + Abciximab	PTCA	Kontrolle
I	91,3±22,9	58,8±7,6	59,0±5,4
Ia	98,6±24,5●°	54,4±9,5	
III	126,8±29,3*##+	60,2±14,9	
IV	99,5±24,5●^	48,9±10,3	

* $p < 0,01$ und ● $p < 0,05$ vs. Kontrolle,

$p < 0,01$ und ^ $p < 0,05$ vs. PTCA-Gruppe

+ $p < 0,05$ vs. Zeitpunkt I derselben Gruppe

° $p < 0,05$ vs. Abnahmezeitpunkt III derselben Gruppe

Tab.3.57:

Creatinkinase in U/l bei Patienten mit instabiler Angina pectoris (IAP) und PTCA mit und ohne Abciximab und einem gesunden Kontrollkollektiv im zeitlichen Verlauf über 24 Stunden, Mittelwert ± Standardfehler.

4. Diskussion

4.1. Hämostase

4.1.1. Thrombin-Antithrombin III Komplex (TAT):

Das bei der Gerinnung gebildete Thrombin wird durch den Proteinaseinhibitor Antithrombin-III, ein in der Leber synthetisiertes Glykoprotein, inaktiviert. Es entsteht der Thrombin-Antithrombin-III-Komplex (TAT), der als Marker der Thrombinaktivität angesehen wird. Sowohl bei Patienten mit chronischen als auch vor allem mit akuten arteriosklerotischen Krankheitsbildern ist eine erhöhte Thrombinaktivität als Ausdruck eines aktivierten Hämostasesystems beschrieben worden (58, 98).

In der vorliegenden Studie konnten wir als Zeichen einer erhöhten Thrombinaktivierung initial erhöhte TAT-Werte in beiden Patientengruppen mit instabiler Angina pectoris gegenüber der Kontrollgruppe nachweisen.

Reverter (182) beschrieb unter Abciximabtherapie neben der GPIIb/IIIa-Blokade eine Hemmung des Tissue-factor induzierten Thrombinbildung sowie der Mac-1 abhängigen Aktivierung des Faktor X zu Xa. Dies würde bedeuten, dass man unter Abciximabgabe ein Absinken der TAT-Werte erwarten würde. In einer in vitro Studie konnte der Einfluss von Abciximab auf die Thrombinbildung nachgewiesen werden. Butenas et al zeigten eine ca 60 %ige Reduzierung der TAT-Bildung unter GPIIb/IIIa-Rezeptorantagonisten (30).

In mehreren Studien konnten bei Patienten, die sich einer Koronarintervention unterzogen haben, unter Behandlung mit Abciximab eine Reduktion der Prothrombinaktivierung und Thrombinbildung im Vergleich zur Patientengruppe gezeigt werden, die neben der Intervention nur Heparin und Aspirin erhalten hatten (46, 2, 3).

Merlini et al dagegen beschrieben keinen Unterschied der TAT-Werte - initial und im Verlauf über 1 Monat - bei Patienten mit akutem Koronarsyndrom, die unterschiedlich lange Abciximab erhielten, und einem gesunden Kontrollkollektiv (145).

Bei unserem Patientenkollektiv kam es dagegen sowohl in der Abciximab-Gruppe als auch in der PTCA-Gruppe ohne Abciximab zu einem Anstieg der TAT-Werte im

Verlauf über 24 Stunden. In der Abciximab-Gruppe war dieser Anstieg sogar deutlicher nachweisbar als in der PTCA-Gruppe. Den Anstieg der TAT-Werte nach Intervention in beiden Patientengruppen mit instabiler Angina pectoris kann man möglicherweise auf eine iatrogene Gefäßverletzung bei der PTCA mit der Folge einer zunehmenden Aktivierung der Hämostase zurückführen. In einer Studie von Merlini 2002 zeigten sich beim Vergleich von Patienten mit Akutem Koronarsyndrom und Therapie mit Abciximab versus Placebo ohne PTCA keine Unterschiede bezüglich der TAT-Werte initial, nach 24 Stunden, 48 Stunden und einem Monat sowie innerhalb der Gruppen in Verlauf (145).

In der Literatur ist neben dem Abciximab auch der Einfluss von Heparin auf den Thrombin-Antithrombin-Komplex beschrieben worden. Es ist bekannt, dass Heparin effektiv die Thrombinaktivierung und Thrombinbildung in vitro reduziert (119, 16, 219, 241). Die reduzierte Gabe von Heparin in der Patientengruppe mit instabiler Angina pectoris und Abciximab und somit der verminderte Einfluss des Heparins auf die Thrombinaktivierung könnte den vermehrten Anstieg der TAT-Werte im Verlauf bei dieser Gruppe im Vergleich zu den TAT-Werten der Patientengruppe ohne Abciximab erklären.

4.1.2. Prothrombinfragment 1+2 (F1+2):

Die Gerinnungskaskade kann sowohl über den intrinsischen als auch über den extrinsischen Weg eingeleitet werden. Beide Wege münden in einer gemeinsamen Endstrecke, die die Bildung des Thrombins aus dem Prothrombin zum Ziel hat. Bei der Aktivierung von Prothrombin zu Thrombin mittels Prothrombinase-Komplex, der aus dem Faktor Xa, Faktor Va, Phospholipide und Ca²⁺ besteht, wird Prothrombinfragment F1+2 abgespalten, welches man somit als indirektes Maß für die Thrombinbildung ansehen kann (93, **Fehler! Verweisquelle konnte nicht gefunden werden.**). Die Halbwertszeit des Prothrombinfragments liegt bei 1 ½ h, der Referenzbereich beträgt 0,4-1,1 nmol/l. Sowohl Hyper- als auch Hypokoagulopathien wie zum Beispiel die tiefe Beinvenenthrombose und disseminierte intravasale Gerinnung (DIC) können durch das Prothrombinfragment erfasst werden. Auch bei der koronaren Herzerkrankung konnten erhöhte Prothrombinfragment F1+2- Werte

nachgewiesen werden (73, 9). Giannitsis et al beschrieben erhöhte Prothrombinfragment F1+2-Werte bei Patienten mit KHK gegenüber einer gesunden Kontrollgruppe sowie signifikant erhöhte Werte bei Patienten mit stärker ausgeprägter KHK versus den Patienten mit geringgradiger koronarer Erkrankung.

Ardissino et al zeigten 2003 in ihrer Studie die Abhängigkeit einer schlechten Prognose bezüglich eines Re-Infarktes oder eines tödlichen Ausgangs vom Prothrombinfragment F1+2-Wert. So beschrieben sie eine schlechtere Prognose bei Patienten mit erhöhten, aber auch erniedrigten Prothrombinfragment F1+2-Spiegeln im Gegensatz zu dem Patientenkollektiv mit mittleren Prothrombinfragment F1+2-Werten (9).

Neben der Blockade des GPIIb/IIIa-Rezeptors wird dem Abciximab auch ein direkter Antithrombineffekt zugeschrieben (182). Ambrose et al konnten 2000 ein signifikantes Abfallen der Prothrombinfragment F1+2-Werte bei Patienten mit KHK unter Abciximab und Heparin-Gabe versus KHK-Patienten mit alleiniger Heparin-Therapie nachweisen (3). Merlini et al führten 2002 eine Studie mit 167 Patienten mit akutem Koronarsyndrom durch, um den möglichen direkten antithrombotischen Effekt des Abciximab zu diskutieren. Dabei erhielten 1/3 der Patienten für 24 h, 1/3 der Patienten für 48 h Abciximab und das letzte Patientendrittel Placebo zusammen mit Heparin. Merlini konnte einen signifikanten Anstieg der Plasmalevel des Prothrombinfragments F1+2 in allen drei Gruppen nach 24 h und nach einem Monat nachweisen. In dieser Studie konnte somit kein Absinken der Prothrombinaktivität bei Patienten mit akutem Koronarsyndrom durch Abciximab festgestellt werden.

Merlini et al (144) konnten in ihrer Studie aus dem Jahre 1997 keinen Einfluss von Heparin auf den Prothrombinfragment-Wert der Patienten mit Akutem Koronarsyndrom über den Zeitraum von 48 Stunden nachweisen.

In der vorliegenden Studie konnten wir den in anderen Studien (73, 194) beschriebenen, initial erhöhten Prothrombinfragment F1+2-Werte der Patienten mit akutem Koronarsyndrom gegenüber einem gesunden Patientenkollektiv nicht bestätigen. Womöglich lag es an der geringen Fallzahl der Patienten in den unterschiedlichen Gruppen, dass kein signifikanter Unterschied dargestellt werden konnte.

Im Verlauf konnten wir nach sechs Stunden einen signifikant niedrigeren Prothrombinfragment F1+2 –Wert in der Patientengruppe, die initial Abciximab erhalten hatte, gegenüber dem Patientenkollektiv ohne Abciximab nachweisen. Dies

werteten wir als Einfluss des Abciximabs, dem neben der Blockade des GPIIb/IIIa-Rezeptors auch einen direkten antithrombotischen Effekt nachgesagt wird.

4.1.3. Aktivierter Faktor XII (FXIIa):

Der Faktor XII ist Teil des Faktor-XII-Kallikrein-Kontaktphase-Systems, das den intrinsischen Weg der Gerinnung aktiviert (92, 27). Zu dieser Aktivierung kann es durch eine geschädigte Gefäßwand oder durch eine gesteigerte Plasminbildung kommen (92, 1). Weiterhin ist bekannt, dass der Faktor XII - auch Hagemann Faktor genannt - die Fibrinolyse beeinflussen und Entzündungswege aktivieren kann (79).

Es wurde bereits nachgewiesen, dass erhöhte Faktor XIIa-Serumspiegel mit einem erhöhten Risiko der Patienten verbunden sind an Atherosklerose und an einer KHK zu erkranken. Erhöhte Werte an FXIIa wurden bei Patienten mit Dyslipidämien und Diabetes mellitus nachgewiesen. Weiterhin konnten Prusa et al zeigen, dass erhöhte Faktor XIIa-Werte positiv mit dem Alter, den Triglyceriden und der Harnsäure korrelieren (174).

Altieri et al verglichen 2005 die Faktor XIIa-Plasmaspiegel bei Patienten mit akutem Koronarsyndrom, Patienten mit stabiler Angina pectoris und einer Kontrollgruppe. Dabei konnten sie signifikant höhere Werte bei den Erkrankten im Vergleich zu dem gesunden Kontrollkollektiv nachweisen. Im Verhältnis der einzelnen Patientengruppen zueinander konnten sie keine relevanten Unterschiede hinsichtlich der Faktor XII-Spiegel erkennen. In der vorliegenden Studie konnten wir dieses Ergebnis bestätigen. Bei der initialen FXIIa-Bestimmung zeigten sich nahezu identische Werte bei den Patienten mit instabiler Angina pectoris und den Patienten mit stabiler Angina pectoris. Gegenüber dem gesunden Kontrollkollektiv konnten auch wir bei unseren Patienten mit Angina pectoris signifikant erhöhte Werte des Faktor XIIa nachweisen.

In einer Verlaufsstudie über 18 Monate beschrieben Grundt et al eine positive Korrelation zwischen einem initial erhöhten Faktor XIIa-Wert und einem ungünstigen klinischen Verlauf (Re-Infarkt, Herztod, Troponin-T-positive Angina pectoris). Faktor XIIa könnte möglicherweise als Marker für ein wiederkehrendes kardiogenes Ereignis verstanden werden.

Bei unserem Patientenkollektiv mit instabiler Angina pectoris konnten wir im Verlauf über 24 Stunden sowohl mit als auch ohne Abciximabtherapie keine nennenswerten Veränderungen bemerken. In den 24 Stunden waren die FXIIa-Werte in der Patientengruppe, die Abciximab erhielt zu allen Zeitpunkten gegenüber der Patientengruppe ohne Abciximab erhöht. Möglicherweise steht dies mit der Tatsache im Zusammenhang, dass das Patientenkollektiv, das Abciximab erhielt, nicht willkürlich, sondern aufgrund einer schwierigeren Intervention im Herzkatheterlabor oder eines primär schlechteren klinischen Zustandes ausgewählt wurde, zusätzlich Abciximab zu erhalten.

Möglicherweise können die unterschiedlichen FXIIa-Werte beider Patientengruppen mit instabiler Angina pectoris auch als Hinweis darauf gewertet werden, dass in der gegebenen Situation dieser Aktivierungsweg für den Thrombus nicht dominierend ist.

4.1.4. Antithrombin III (ATIII):

Antithrombin III ist ein in der Leber synthetisiertes Glykoprotein und ein natürlicher, im Blut des Menschen vorkommender Hemmstoff der Gerinnung. Er wirkt vor allem dadurch, dass er die gerinnungsfördernden Faktoren Thrombin und Faktor Xa hemmt (in geringerem Ausmaß werden auch andere Gerinnungsfaktoren, wie IXa, XIa, XIIa, Plasmin, Kallikrein gehemmt). Durch Heparin wird seine Wirkung um ein Vielfaches verstärkt (81).

Ein Abfallen des AT III-Spiegels könnte ein Indikator für eine erhöhte Thrombinaktivierung mit einem daraus folgenden Verbrauch von AT III sein.

Cavusoglu et al (33) beschrieben bei Patienten mit Koronarer Herzerkrankung niedrigere Werte an Antithrombin III im Plasma als bei gesunden Kontrollen.

Bei unserer Untersuchung konnten wir signifikant erniedrigte Werte der Patientengruppe mit instabiler Angina pectoris sowohl gegenüber den Patienten mit stabiler Angina pectoris als auch gegenüber dem gesunden Kontrollkollektiv nachweisen. Auch die Werte der Patienten mit stabiler Angina pectoris waren gegenüber der Kontrollgruppe signifikant erniedrigt. Im zeitlichen Verlauf waren die beiden IAP-Gruppen zu allen vier Zeitpunkten gegenüber derjenigen des

Kontrollkollektivs signifikant erniedrigt. Apetrei et al (8) zeigten in ihrer im Jahr 2004 publizierten Studie, dass eine gemessen am C-reaktiven Protein verstärkte Inflammation mit einem erniedrigten AT III-Plasmaspiegeln einhergeht.

Die erniedrigten AT III-Spiegel könnten sowohl auf einen erhöhten Verbrauch bei thrombotischen Prozessen (19) wie zum Beispiel beim akuten Koronarsyndrom beruhen, als auch im Rahmen einer Heparinisierung (114) auftreten. Unsere Patienten wurden vollheparinisiert, so dass man von einer Beeinflussung der AT III-Spiegel durch das Heparin ausgehen muss.

4.1.5. Thromboplastinzeit (Quick)

Die Thromboplastinzeit (Quick) gibt Aufschluss über den aktuellen Funktionszustand des extrinsischen Gerinnungssystems. Es beinhaltet die Gerinnungsfaktoren II, V, VII und X (54).

In der vorliegenden Studie konnten wir keine relevanten Unterschiede in Bezug auf den Quick-Wert zwischen den Patienten mit instabiler und stabiler Angina pectoris und der Kontrollgruppe zum Zeitpunkt der Klinikaufnahme nachweisen.

Im Verlauf über 24 Stunden zeigten sich in beiden Patientengruppen mit instabiler Angina pectoris unabhängig von einer zusätzlich durchgeführten Abciximabgabe eine signifikant erniedrigte Thromboplastinzeit zum Abnahmezeitpunkt Ia gegenüber dem Ausgangswert. Im weiteren Verlauf kam es in beiden Gruppen wieder zu einer Verlängerung der Quickwerte. Diese signifikante Abnahme der Thromboplastinzeit zum Zeitpunkt Ia führen wir auf den Einfluss des Heparins zurück, das die Patienten während der Intervention erhielten. Heparin führt unter anderem zu einer Hemmung der Faktoren II und X (54) und könnte somit die signifikante Verkürzung der Thromboplastinzeit zum Zeitpunkt Ia erklären.

In der Literatur wird die Beeinträchtigung der Mac-1 abhängigen Konversion von Faktor X zu Xa beschrieben, so dass man unter Abciximabtherapie eine Verkürzung der Thromboplastinzeit erwarten würde. Bei unseren beiden Patientengruppen mit instabiler Angina pectoris und gleicher Heparintherapie konnten wir allerdings keine signifikanten Unterschiede der Quickwerte in Abhängigkeit des Abciximabs erkennen.

4.1.6. Partielle Thromboplastinzeit (PTT)

Die antithrombotische Therapie mit intravenöser Heparin-gabe in Verbindung mit Aspirin reduziert das Risiko eines ungünstigen kardiovaskulären Ausgangs (4). Durch gewichtsadaptierte (126), PTT-kontrollierte Heparinisierung kann man die Gefahr kardiovaskulärer Ereignisse und Blutungen reduzieren. Zur Dosierung und Überwachung der Heparintherapie bestimmten wir die partielle Thromboplastinzeit. Diese gibt Auskunft über den intrinsischen Aktivierungsweg der Hämostase (FXII, XI, IX) und der gemeinsamen Endstrecke von intrinsischen und extrinsischen Gerinnungsweg (FX, VIII, II, V, I) (54).

Wie erwartet konnten wir zum Zeitpunkt I bei unseren Patienten in der Gruppe mit instabiler Angina pectoris signifikant verlängerte partielle Thromboplastinzeiten gegenüber der Patientengruppe mit stabiler Angina pectoris und dem gesunden Kontrollkollektiv als Wirkung der Heparintherapie nachweisen.

In beiden Patientengruppen mit instabilen Angina pectoris kam es zum Zeitpunkt Ia, 90 Minuten nach Interventionsbeginn, zu einem signifikanten Anstieg der partiellen Thromboplastinzeit. Zum Zeitpunkt III verkürzte sich die partielle Thromboplastinzeit signifikant gegenüber dem Zeitpunkt Ia. Im direkten Gruppenvergleich zeigte sich in der Patientengruppe mit Abciximab zum Zeitpunkt I eine signifikant verlängerte PTT gegenüber der Patientengruppe ohne Abciximab. Die ungleichen PTT-Ausgangswerte beider Gruppen könnten im Zusammenhang mit der geringen Fallzahl in beiden Gruppen erklärt werden. Im weiteren Verlauf war die PTT der Patientengruppe ohne Abciximab gegenüber der PTT der Abciximabgruppe, zum Zeitpunkt IV sogar signifikant, verlängert. Die verkürzte PTT nach Intervention im Verlauf über 24 Stunden kann erklärt werden durch die reduzierte Heparin-gabe bei den Patienten, die zusätzlich zur PTCA Abciximab erhielten, im Vergleich zu der PTT der Patienten ohne Abciximab. Allerdings wird in der Literatur neben der Blockade des GPIIb/IIIa-Rezeptors dem Abciximab sowohl ein direkter Antithrombineffekt als auch ein Einfluss auf die Mac-1 abhängige Konversion von Faktor X zu Faktor Xa zugeschrieben (182). Dieser müsste eher zu einer Verlängerung der PTT unter Abciximab führen. Anscheinend ist dieser Effekt unter Abciximab zweitrangig und wird von dem Einfluss der reduzierten Heparin-gabe überdeckt.

4.1.7. Fibrinogen:

Fibrinogen spielt eine entscheidende Rolle bei der Thrombozytenaggregation und dem letzten Schritt der Gerinnungskaskade. Hier wird das Fibrinogen unter Einfluss des gebildeten Thrombins in festes Fibrin umgewandelt (181).

Erhöhte Fibrinogenplasmawerte sind mit einem erhöhten Risiko für die Entwicklung einer koronaren Herzerkrankung und für die Entstehung eines akuten Koronarsyndroms verbunden (107, 181, 190, 232, 60).

In der vorliegenden Studie konnten wir -wie in der Literatur beschrieben- signifikant erhöhte Werte bei dem Patientenkollektiv gegenüber der Kontrollgruppe nachweisen. Die höchsten Werte für Fibrinogen im Plasma fanden wir erwartungsgemäß bei den Patienten mit akutem Koronarsyndrom. Auch die Patientengruppe mit stabiler Angina pectoris zeigte signifikante Unterschiede zur Kontrollgruppe auf.

Im 24-Stunden-Verlauf beim Vergleich der beiden Patientengruppen mit instabiler Angina pectoris und dem Kontrollkollektiv konnten wir zu allen Zeitpunkten signifikant erhöhte Werte der beiden Patientengruppen gegenüber der Kontrollgruppe nachweisen. Somit stimmten wir mit früheren Studien überein, dass nach einem akuten koronaren Ereignis die Fibrinogenwerte im Plasma auch dann erhöht bleiben, wenn die klinische Symptomatik schon abgeklungen ist (98).

Im direkten Vergleich der Patientengruppen konnten wir zum Zeitpunkt 90 Minuten nach Interventionsbeginn einen Anstieg der Fibrinogenwerte bei der Patientengruppe verzeichnen, die zusätzlich bei der Intervention Abciximab erhalten hatte, während es bei der Patientengruppe ohne Abciximab zu einem Abfall der Fibrinogenwerte kam. Nach sechs Stunden passten sich die Fibrinogenwerte der beiden Patientengruppen wieder an. Den Anstieg in der Patientengruppe mit Abciximab könnte man als eine Akute-Phase-Reaktion deuten. Mangels Einfluss von Abciximab auf das Fibrinogen (109) müssten wir diesen Anstieg auch bei der Patientengruppe ohne Abciximab vermerken können. Die Schwankungen der Fibrinogenwerte könnten aufgrund der geringen Fallzahl des Patientenkollektivs aufgetreten sein.

4.2. Adhäsionsmoleküle

4.2.1. Lösliches interzelluläres Adhäsionsmolekül-1 (sICAM-1):

Die frühe Phase der Arteriosklerose zeichnet sich dadurch aus, dass sich Entzündungszellen aus dem zirkulierenden Blut an der Gefäßwand ansammeln. Anschließend findet eine transendotheliale Migration (26, 20) statt. Dieser Vorgang wird durch zelluläre Adhäsionsmoleküle vermittelt, die – abhängig von verschiedenen Stimuli wie Interleukin-1, Tumor Nekrose Faktor (TNF) und Interferon γ - sowohl auf Endothelzellen als auch auf zirkulierenden Leukozyten exprimiert werden (20). Man geht davon aus, dass die löslichen ICAM-1 durch proteolytische Abspaltung von den Leukozyten und Endothelzellen entstehen (189). Während die Gruppe der Selektine für die lose Verbindung der Leukozyten auf der Gefäßwand verantwortlich sind, bewirken die Adhäsionsmoleküle die feste Verankerung der Leukozyten auf dem Endothel. Dabei dient ICAM-1 als Ligand für die β 2-Integrine CD11a/CD18 (LFA1) und CD11b/CD18 (MAC1), die auf Leukozyten exprimiert werden.

Man vermutet, dass die Adhäsionsmoleküle sowohl für das Wachstum als auch die Instabilität der arteriosklerotischen Plaque verantwortlich sind (21). Somit überrascht es nicht, dass das Akute Koronarsyndrom mit erhöhten sICAM-1-Serumwerten einhergeht (246, 82, 251).

Blankenberg et al konnten bei Patienten mit koronarer Herzerkrankung einen signifikanten Zusammenhang zwischen erhöhten sICAM-1-Werten und einem erhöhten Risiko feststellen, einen kardiovaskulären Tod in der Zukunft zu erleiden. Auch Zeitler et al zeigten in ihrer Studie, dass ein erhöhter sICAM-1-Spiegel ein Risikofaktor für ein tödliches kardiales Ereignis darstellt.

Während das Geschlecht keine Auswirkung auf den sICAM-1-Serumspiegel hat, besteht ein Zusammenhang zwischen Rauchen, Übergewicht, erhöhter Blutdruck, erhöhter Cholesterinspiegel und erhöhten sICAM-1-Werten (50, 22, 23).

In unserer Studie konnten wir zum Zeitpunkt der Patientenaufnahme in die Klinik signifikant erhöhte sICAM-1-Serumspiegel sowohl bei den Patienten mit instabiler als auch stabiler Angina pectoris gegenüber dem gesunden Kontrollkollektiv feststellen. Dabei waren die sICAM-1-Werte bei den Patienten mit instabiler Angina pectoris

gegenüber denen der Patientengruppe mit stabiler Angina pectoris tendenziell erhöht. In der Literatur werden signifikant erhöhte sICAM-1-Werte bei Patienten mit akuten ischämischen Ereignissen gegenüber den sICAM-1-Serumwerten bei Patienten mit chronischer stabiler KHK beschrieben (212, 113). Dieser Umstand deutet auf eine Assoziation der Erhöhung des sICAM-1 mit myokardialer Ischämie und Reperfusion hin (113).

Abciximab bindet nicht nur an den GPIIb/IIIa-Rezeptor, sondern kreuzreagiert mit MAC-1 auf stimulierten Monozyten und übt somit auch Einfluss auf seinen Liganden sICAM-1 aus (207, 202). Dabei inhibiert Abciximab die Bindung der Liganden Fibrinogen, ICAM-1, iC3b und Faktor X.

Peter et al beschrieben im Jahr 1999, dass Heparin den Mac-1-Rezeptor besetzt und somit eine Bindung von Liganden an den Mac-1 verhindert, was sich auf die Hämostase, Inflammation und Zellproliferation auswirkt (168).

Im Verlauf über 24 Stunden waren in unserer Studie die Werte beide Patientengruppen mit instabiler Angina pectoris zu allen Zeitpunkten gegenüber denen der Kontrollgruppe erhöht. Der sICAM-1-Spiegel innerhalb der Patientengruppen sowie im Vergleich beider Patientengruppen veränderte sich nicht im Verlauf. In unserer Studie konnten wir somit keinen messbaren Einfluss von Abciximab auf die sICAM-1-Expression beobachten.

4.2.2. Zellulär gebundenes interzelluläres Adhäsionsmolekül-1 (cICAM-1, CD54):

Das zellulär gebundene ICAM-1 ist ein 90 kD großes Immunoglobulin und befindet sich auf den Endothelzellen und den Leukozyten. Es besteht aus fünf extrazellulären, immunoglobulinähnlichen Proteindomänen, einer membrandurchquerenden und einer intrazellulären Domäne. Wichtige Liganden des cICAM-1 sind die β 2-Integrine LFA-1 (CD11a), MAC-1 (CD11b) und CD11c, die auf der Oberfläche von Leukozyten exprimiert werden (20). Neben diesen Integrinen haben vor allem auch Zytokine wie Interleukin-1, TNF alpha oder Interferon γ einen regulatorischen Einfluss auf die Expression von cICAM-1 (122). Dabei zeigten frühere Studien, dass für die

Hochregulation von ICAM-1 auf einen Stimulus etwa zwei bis drei Stunden benötigt werden, da ICAM-1 von den Endothelzellen de novo synthetisiert werden muss.

Haught et al konnten in ihrer Studie im Jahr 1996 nachweisen, dass bei Patienten mit koronarer Herzerkrankung im Gegensatz zu gesunden Probanden die Anzahl der cICAM-1 im Blut signifikant erhöht war. Dagegen konnten sie keine Unterschiede in Bezug auf die cICAM-1-Expression zwischen den Patienten mit Myokardinfarkt, instabiler Angina pectoris oder stabiler Angina pectoris feststellen. Daraus folgerten Haught et al, dass erhöhte cICAM-1-Werte mit chronisch-inflammatorischer Prozessen verbunden sind (87).

Wie bereits zu einem früheren Zeitpunkt erwähnt kreuzreagiert Abciximab neben dem GPIIb/IIIa-Rezeptor auch mit dem Mac-1, Es hat daher indirekt auch Einfluss auf das cICAM-1 hat, da es die Bindung an Mac-1 verhindert (202).

In der vorliegenden Studie konnten wir weder vor der Intervention, das heißt bei der Patientenaufnahme in die Klinik, noch im weiteren Verlauf über 24 Stunden relevante Unterschiede in der Anzahl der cICAM-1-positiven Monozyten im Gruppenvergleich der Patienten mit instabiler Angina pectoris gegenüber den gesunden Probanden feststellen. Im Verlauf kam es innerhalb der Patientengruppe mit instabiler Angina pectoris und alleiniger PTCA zu einem signifikanten Anstieg der Anzahl der cICAM-1-positiven Monozyten zwischen Abnahmezeitpunkt I und IV, Ia und III sowie Ia und IV. Auch in der Patientengruppe mit instabiler Angina pectoris, die zusätzlich zur PTCA Abciximab erhielten, kam es zu einer trendmäßigen Zunahme der Anzahl cICAM-1-positiver Monozyten. Dabei lag die Menge cICAM-1-positiver Monozyten bei Patienten mit PTCA und Abciximab über den Zeitraum von 24 Stunden konstant unter derjenigen der Patienten mit alleiniger PTCA. Bei der relativen Expression von cICAM-1 auf Monozyten konnten wir zum Zeitpunkt IV einen Trend zu abfallenden Werten in Bezug auf die relative Expression von CD54 auf Monozyten in der Abciximabgruppe im Gegensatz zu der Patientengruppe ohne Abciximab feststellen. Aufgrund der geringen Fallzahl des Patientenkollektivs sollten weitere Studien in diese Richtung unternommen werden, um festzustellen, Abciximab neben der Plättchenhemmung einen weiteren positiven Einfluss auf die Hämostase hat.

4.3. Fibrinolyse

4.3.1. Plasmin-alpha 2-Antiplasmin (PAP):

Unter Einfluss der Plasminogenaktivatoren entsteht aus Plasminogen das Plasmin, das im aktivierten Zustand das im Thrombus enthaltene Fibrin in lösliche Fibrinbruchstücke aufspaltet (81). Plasmin wird durch seinen Inhibitor, dem alpha2-Antiplasmin unter der Bildung des PAP-Komplexes neutralisiert. Die Bestimmung des PAP-Spiegels im Serum lässt Rückschlüsse auf die Plasminbildung zu (100). Erhöhte PAP-Serumspiegel werden mit einem erhöhten Risiko in Verbindung gebracht, einen Herzinfarkt oder einen plötzlichen Herztod zu erleiden (44, 164). Dagegen zeigten die Daten von Redondo et al, dass niedrige PAP-Plasmaspiegel mit einem erhöhten Risiko einhergehen einen Re-Infarkt zu erleiden (179).

Szabo et al beschrieb im Jahr 1998, dass eine mäßige PAP-Erhöhung schon im Frühstadium der Arteriosklerose zu erkennen ist (218). Auch in unserer Studie konnten wir erhöhte PAP-Plasma-Level der Patienten sowohl mit instabiler als auch stabiler Angina pectoris gegenüber der Kontrollgruppe im Sinne einer gesteigerten Plasminaktivierung nachweisen.

4.3.2. Gewebetyp-Plasminogenaktivator (tPA):

Der Gewebetyp-Plasminogenaktivator ist der wichtigste physiologische Fibrinolyseaktivator. Er ist in den meisten menschlichen Organen (v.a. Lunge, Uterus und Prostata), Geweben und Sekreten (z.B. Speichel) enthalten (121). Gebildet wird der tPA in den Endothelzellen und wird in Abhängigkeit von verschiedenen Stimuli in das Blut freigesetzt. Daher kann sich die Plasminogen-aktivierende Wirkung von tPA in Gegenwart von Fibrin in physiologischen Konzentrationen auf das 200-400-fache steigern. TPA ist eine Serinprotease mit einer biologischen Halbwertszeit von drei bis fünf Minuten. Sein Normwert beträgt etwa 2-8 ng/ml. Das tPA-Antigen wird in der Leber abgebaut und ist dementsprechend bei Lebererkrankungen durch verminderte Elimination aus dem Blut erhöht (15). Einen signifikanten Anstieg der tPA-

Konzentration im Blut kann durch eine Behandlung mit speziellen Heparinen verursacht werden. Erhöhte Serumwerte werden auch durch körperliche Anstrengung, psychischen Stress und venöser Stauung über 60 Sekunden hervorgerufen (105, 129, 186). Die tPA-Expression wird durch Wachstumsfaktoren, Thrombin und Angiotensin II reguliert (117, 237). Die Hauptaufgabe des tPAs besteht in der Lyse von bestehenden Fibrindepots. TPA unterliegt einem ausgeprägten circadianen Rhythmus, wobei die tPA-Aktivität in den frühen Morgenstunden am niedrigsten und am Nachmittag am höchsten ist (7). Das tPA wird von zwei spezifischen Inhibitoren gehemmt: Plasminogenaktivator Typ I und II (133, 180). Plasminogenaktivatorinhibitor Typ I, ein Glykoprotein mit einem Molekulargewicht von 45-50 kD, interagiert sowohl mit freiem als auch gebundenem tPA (133, 180) unter Ausbildung eines stabilen 1:1 Komplexes (77). Unter Ruhebedingungen ist die Konzentration des tPA Antigens im Plasma mit ungefähr 5 ng/ml niedrig. Dabei sind 95-97 % an den Plasminogenaktivator-Inhibitor gebunden und funktionell inaktiv (91).

Die koronare Herzerkrankung führt zu einem relativen Mangel an fibrinolytischer Kapazität im Blut (191, 231). Ein Ungleichgewicht zwischen tPA und PAI-1 zu Gunsten PAI-1 ist mit einem erhöhten Risiko, Stenosen in den Herzkranzgefäßen zu entwickeln, verbunden (249). Risikofaktoren der Arteriosklerose wie Übergewicht, Diabetes mellitus, Hyperlipidämie und Bluthochdruck gehen ebenso mit erhöhten PAI-1-Plasmawerten einher (110).

In der vorliegenden Studie wurde die tPA-Massenkonzentration, das heißt sowohl freies tPA als auch an Plasminogenaktivator-Inhibitor gebundenes tPA, gemessen. Dabei zeigte sich bei der Patientenaufnahme in die Klinik signifikant erhöhte tPA-Plasmawerte bei den Patienten mit instabiler Angina pectoris im Vergleich zum Patientenkollektiv mit stabiler Angina pectoris und der gesunden Kontrollgruppe. Wir konnten somit die Aussage mehrerer großer Studien bekräftigen, dass Patienten mit akutem Koronarsyndrom erhöhte tPA-Werte haben (83, 97, 161, 247). Auch das Patientenkollektiv mit stabiler Angina pectoris zeigte gegenüber dem Kontrollkollektiv signifikant erhöhte tPA-Werte.

In verschiedenen Studien wurde der maximale endotheliale tPA-Plasmawert mittels Venenverschlusstest gemessen. Dabei zeigte sich bei Patienten mit akutem Koronarsyndrom initial erniedrigte tPA-Werte gegenüber dem Kontrollkollektiv (247,

97), die sich im weiteren Verlauf wieder an den tPA-Wert der Kontrolle annäherten. Diese Tatsache spricht für eine verminderte fibrinolytische Kapazität im akuten Stadium bei Patienten mit Myokardinfarkt beziehungsweise instabiler Angina pectoris.

In der vorliegenden Studie konnten wir im Verlauf über 24 Stunden bei beiden Patientengruppen mit instabiler Angina pectoris erhöhte tPA-Werte im Vergleich zu dem gesunden Kontrollkollektiv verzeichnen. Hoffmeister et al konnten im Jahr 1995 nachweisen, dass beim akuten Koronarsyndrom signifikant erhöhte tPA-Massenkonzentrationen über die Dauer der klinischen Symptomatik hinaus anhielten (98). Sowohl in der Patientengruppe mit Abciximab als auch in der Patientengruppe mit alleiniger PTCA zeigte sich nach 24 Stunden ein deutlicher Anstieg der tPA-Massenkonzentration (signifikant in der Abciximab-Gruppe). Zu berücksichtigen ist allerdings, dass bei unseren Test auch das an PAI gebundene tPA erfasst wurde. Es muss sich daher bei dem erhöhten tPA-Plasmawert nach 24 Stunden nicht zwingend um eine gesteigerte tPA-Aktivierung handeln. Wahrscheinlicher ist eine Erhöhung des an das PAI-gebundene tPA als Folge einer gesteigerten PAI-Aktivität bei Patienten mit akutem Koronarsyndrom (248).

In einer Studie von James et al aus dem Jahr 2004 wurde der Einfluss von Abciximab bei Patienten mit akutem Koronarsyndrom auf Fibrinolyseparameter untersucht. Dabei erhielten 404 Patienten Aspirin und Dalteparin sowie randomisiert Abciximab oder ein entsprechendes Plazebo. Es zeigte sich, dass es zwischen den Gruppen mit Abciximab oder Plazebo keinen Unterschied bei der tPA-Massenkonzentration gab (109). In unserer Studie konnten wir zwischen den beiden instabilen Angina pectoris Patientengruppen auch keine signifikanten Unterschiede im Verlauf über 24 Stunden erkennen.

4.3.3. Plasminogenaktivator Inhibitor-1 (PAI-1):

Der Plasminogenaktivator Inhibitor-1 ist durch seine Funktion als Gegenspieler des tPAs ein wichtiger Regulator der Fibrinolyse. Bei Patienten mit akutem Koronarsyndrom sind die PAI-1-Serumwerte als Zeichen einer Veränderung im fibrinolytischen System gegenüber den PAI-1-Werten gesunder Probanden erhöht (96, 161, 61, 97). Der

Plasminogenaktivator Inhibitor-1 unterliegt einer circadianen Rhythmik mit einem morgendlichen Maximum der PAI-1-Aktivität, das das gehäufte Auftreten von akuten koronaren Ereignissen in den frühen Morgenstunden miterklärt (7, 115).

In der vorliegenden Studie konnten wir – wie in der Literatur mehrfach beschrieben – bei Patienten mit instabiler Angina pectoris erhöhte PAI-1-Spiegel gegenüber dem Patientenkollektiv mit stabiler Angina pectoris und signifikant erhöhte PAI-1-Werte gegenüber der gesunden Kontrollgruppe zum Zeitpunkt der Klinikaufnahme vermerken. Eine deutliche, allerdings nicht signifikante Erhöhung der PAI-1-Werte zeigte sich ebenfalls bei der Patientengruppe mit stabiler Angina pectoris im Vergleich zur Kontrollgruppe.

Im zeitlichen Verlauf über 24 Stunden lagen bei unserer Studie die PAI-1-Werte bei den Patienten mit instabiler Angina pectoris und PTCA mit und ohne Abciximab zu allen Abnahmezeitpunkten über denen der Kontrollgruppe (signifikant erhöht bis auf IAP+PTCA zum Zeitpunkt Ia und III vs. Kontrolle). Dabei waren die PAI-1-Werte der Patientengruppe mit instabiler Angina pectoris und PTCA mit Abciximab zu allen Zeitpunkten gegenüber der Patientengruppe mit Angina pectoris und alleiniger PTCA erhöht. Sie stiegen innerhalb der 24 Stunden stetig an. Zum Zeitpunkt IV waren die PAI-1-Spiegel gegenüber den anderen Abnahmezeitpunkten signifikant erhöht.

In einer Studie von James et al im Jahr 2004 wurde der PAI-1 Spiegel im Blut von Patienten mit akutem Koronarsyndrom untersucht, die zusätzlich zur PTCA Aspirin, Dalteparin und Abciximab erhielten. Dabei zeigte sich im Verlauf über 72 Stunden keine Veränderung des PAI-1-Spiegels (109).

In der Literatur wurde häufig beschrieben, dass eine gesteigerte PAI-1-Aktivität einen Einfluss auf die Prognose zukünftiger koronarer Ereignisse haben könnte. Sie kann somit als ein Risikofaktor angesehen werden (85)

Wahrscheinlich lassen sich sowohl die erhöhten PAI-1-Werte als auch der Anstieg der PAI-1-Werte im Verlauf über 24 Stunden bei den Patienten mit instabiler Angina pectoris und Abciximab gegenüber den Patienten mit instabiler Angina pectoris ohne Abciximab in unserer Studie wie folgt erklären: Die Patienten, die Abciximab erhielten wurden schon im Vorfeld im Herzkatheterlabor aufgrund des klinischen Bildes und des erhobenen Befundes während der PTCA vom untersuchenden Arzt als risikoreicher eingestuft als die Patienten, die kein Abciximab erhielten. Deshalb wurden den

Patienten bei problematischer PTCA oder bei Verdacht auf erhöhtes Risiko postinterventionelle kardiogene Zwischenfälle zu erleiden, zusätzlich zur PTCA Abciximab verabreicht.

Den Anstieg des PAI-1-Wertes im Verlauf werteten wir unter anderem als Zeichen einer Akuten-Phase-Reaktion, beziehungsweise als Gegenregulation zur Aktivierung verschiedener Systeme.

4.3.4. D-Dimere (DD):

D-Dimere entstehen bei der Spaltung bereits quervernetzter Fibrinmoleküle und sind Ausdruck einer intravasalen Fibrinbildung mit sekundärer Hyperfibrinolyse (175, 223). Intravasale Fibrinbildung findet sich zum Beispiel bei der Thrombose, der koronaren Herzerkrankung oder der Verbrauchskoagulopathie.

Sowohl beim akuten Koronarsyndrom als auch bei der chronischen koronaren Herzerkrankung wurden entsprechend der gesteigerten Plasminaktivierung erhöhte D-Dimer-Plasma-Spiegel als Marker eines gesteigerten Fibrinabbaus nachgewiesen (98, 205, 63, 76). Auch in einer Studie von Bayes-Genis aus dem Jahr 1999 zeigte sich, dass der PAP-Plasmaspiegel mit dem D-Dimer-Wert im Blut positiv korreliert.

Grabarczyk et al untersuchten die D-Dimer-Spiegel bei Patienten mit akutem Koronarsyndrom. Dabei zeigte sich, dass ältere Patienten signifikant höhere D-Dimer-Werte hatten als jüngere Patienten (223). Weiterhin hatten Raucher niedrigere D-Dimere als Nichtraucher. Das Geschlecht, eine bestehende Hypercholesterinämie, arterieller Hypertonus und Diabetes hatten keinen Einfluss auf die D-Dimer-Konzentration im Blut der Patienten.

Der D-Dimer-Plasmaspiegel bei Patienten mit stabiler Angina pectoris steht im engen Zusammenhang mit der Ausprägung der angiographisch gesicherten koronaren Herzerkrankung (120). Ein erhöhter D-Dimer-Wert im Blut geht mit einem erhöhten Risiko einher, einen Myokardinfarkt in der Zukunft zu erleiden (184, 44).

Bei postmenopausalen Frauen ist das Auftreten eines koronaren Ereignisses häufig mit einem erhöhten D-Dimer-Spiegel verbunden (171).

In der vorliegenden Studie konnten wir sowohl bei den Patienten mit akutem koronarem Ereignis als auch bei dem Patientenkollektiv mit stabiler koronarer Herzerkrankung einen signifikant erhöhten D-Dimer-Plasmaspiegel gegenüber der Kontrollgruppe nachweisen. Das bestätigt sowohl die Ergebnisse aus Vorstudien aus unserem Labor, als auch die Ergebnisse von Shitrit, Fiotti, Grabarczyk und König (205, 63, 76, 120).

Im zeitlichen Verlauf über 24 Stunden zeigten sich bei den beiden instabilen Patientengruppen deutliche Unterschiede in Bezug auf den D-Dimer-Wert. Zum Zeitpunkt der Aufnahme in die Klinik hatten die Patienten, die im späteren Verlauf nur eine PTCA therapeutisch erhielten, signifikant höhere D-Dimer-Spiegel als die Abciximabgruppe. Im weiteren Verlauf kam es bei den beiden Gruppen zu einer Annäherung der D-Dimer-Werte. Wir gehen davon aus, dass der signifikante Unterschied der D-Dimer-Ausgangswerte bei den Patientengruppen mit instabilen Angina pectoris aufgrund der niedrigen Fallzahlen der in die Studie eingeschlossenen Patienten zustande kam. Das Zunehmen der Fibrindegradationsprodukte in der Abciximabgruppe im Gegensatz zum Abnehmen des D-Dimer-Werts bei der PTCA-Gruppe spricht für eine stärker ausgeprägte Fibrinolyseaktivität unter Abciximabgabe.

4.4. Thrombozytenaktivierung und –aggregation:

4.4.1. Thrombozyten:

Bei der Genese des Akuten Koronarsyndroms spielen die Thrombozyten eine entscheidende Rolle. Sowohl die Embolisation durch Thrombozytenaggregate als auch die direkte, rezeptorvermittelte Thrombozytenadhäsion an das geschädigte Endothel führen zu einer Obstruktion und Störung der koronaren Mikrozirkulation (136). Dabei werden vermehrt Mediatoren wie Thromboxan A₂, Serotonin, ADP etc. ausgeschüttet, die eine Plättchenaggregation und Vasokonstriktion bewirken. Weiterhin kommt es zu einer Reduktion in der absoluten oder relativen Anzahl der endogenen Inhibitoren der Vasokonstriktion und Plättchenaggregation wie dem Prostacyclin, dem NO und dem t-PA, was wiederum das prothrombotische und vasokonstriktive Milieu zusätzlich fördert (242, 75, 131).

Eine effektive Therapie der Thrombozytenaggregation kann durch Inhibition des Integrin GPIIb/IIIa bewirkt werden (169) Wie durch mehrere Studien bewiesen senkt der GPIIb/IIIa-Rezeptorantagonist Abciximab in Kombination mit Aspirin und Heparin das Risiko, nach einer PTCA ischämische Komplikationen zu erleiden (104, 178). Vor allem Hochrisikopatienten (einschließlich denen mit Diabetes mellitus) profitieren besonders von einer Behandlung mit Abciximab.

Allerdings kommt es unter der Therapie mit Abciximab zum vermehrten Auftreten von Thrombozytopenien (43, 178, 169). Diese führen nicht zwingend zu schwerwiegenden Blutungen (47). Razakjr et al. untersuchten in ihrer Studie aus dem Jahr 2005 das Auftreten von Blutungen im Zusammenhang mit Abciximab. Sie wiesen nach, dass das weibliche Geschlecht ein höheres Risiko hat, eine Blutung zu entwickeln. In anderen Studien wurden als Risikofaktoren das Alter, geringes Körpergewicht und niedrige Ausgangsthrombozytenwerte angesehen (118).

In der vorliegenden Studie zeigten die Patienten mit instabiler Angina pectoris bei Aufnahme in die Klinik keine signifikanten Unterschiede in Bezug auf die Thrombozytenanzahl gegenüber dem Patientenkollektiv mit stabiler Angina pectoris oder gegenüber dem gesunden Kontrollkollektiv. Auch im Verlauf über 24 Stunden konnte man weder relevante Unterschiede zwischen den beiden Patientengruppen mit instabilen Angina pectoris noch gegenüber der Kontrollgruppe aufzeichnen.

4.4.2. GPIIb/IIIa-Rezeptor:

Die Interaktion sowohl zwischen den Zellen als auch zwischen den Zellen und der extrazellulären Matrix werden durch Adhäsionsproteine (zum Beispiel Fibrinogen, fibrilläres Kollagen) und Adhäsionsrezeptoren vermittelt. Dabei werden chemische und mechanische Signale der extrazellulären Matrix über Adhäsionsrezeptoren auf die Zellmembran übertragen und über Adapterproteine auf das Zytoskelett weitergeleitet. Als Adhäsionsrezeptoren dienen neben den Immunoglobulinen, den Selektinen und den Cadherinen die Integrine. Diese vermitteln als transmembranöse Glykoproteine die Signalübertragung in zwei Richtungen, nämlich von innen nach außen (inside-out) und von außen nach innen (outside-in). Im kardiovaskulären System vermitteln die Integrine

sowohl die Aggregation von Thrombozyten untereinander als auch die Adhäsion von Thrombozyten an die Gefäßwand oder an Leukozyten (198). Strukturell bestehen die Integrine obligat aus je einer α - und einer β -Untereinheit. Diese α - und β -Untereinheiten werden durch unterschiedliche Gene kodiert und sind nichtkovalent miteinander auf der Zelloberfläche zu einer funktionellen Einheit verbunden (103). Durch die unterschiedliche Kombination der bisher bekannten 16 α - und 9 β -Untereinheiten entstehen Integrine mit verschiedener Spezifität der Ligandenbindung und unterschiedlichen funktioneller Eigenschaften. Bislang sind heute 22 verschiedene Integrine bekannt. Der GPIIb/IIIa-Rezeptor ist einer von diesen 22 Integrinen und ausschließlich auf Thrombozyten bzw. Megakaryozyten exprimiert. Im nichtaktiven Zustand besitzt dieser Rezeptor eine geringe bzw. fehlende Ligandenaffinität. Das bedeutet, dass im Ruhezustand kein Fibrinogen – trotz hoher Plasmakonzentration des Fibrinogens - an den Rezeptor gebunden wird. Die Stimulation mit Thrombin, ADP und Thromboxan A2 führt durch Konformationsänderung des Rezeptors sowie einer vermehrten Expression der Rezeptoren auf der Membranoberfläche zu einem hochaffinen Zustand, der wiederum zu einer verstärkten Fibrinogen- und von-Willebrand-Faktorbindung führt (198).

Einen potenten Inhibitor der Thrombozytenaggregation stellt das Abciximab dar, das direkt an den GPIIb/IIIa-Rezeptor bindet und diesen blockiert. Für eine therapeutisch nutzbare Hemmung der Plättchenaggregation sollten mindestens 80 % der thrombozytären GPIIb/IIIa Integrine blockiert sein. Dabei bindet Abciximab im Gegensatz zu niedermolekularen Inhibitoren (Eptifibatid, Tirofiban) sowohl an die RGD- als auch an die KQAGDV-Bindungsdomäne. Ein weiterer Unterschied zu den niedermolekularen Inhibitoren ist die Bindung auch an andere Integrine (z.B. an das Integrin MAC-1 auf Monozyten mit den Bindungspartnern Fibrinogen und ICAM-1).

Als Nebenwirkungen unter Abciximabgabe sind vor allem das Blutungsrisiko (227, 228, 226) und Thrombozytopenien (138) beschrieben. Weiterhin sind Rückenschmerzen, Hypotension, Nausea, Thoraxschmerzen, Erbrechen und Kopfschmerzen in abnehmender Reihenfolge bekannt. Interaktionen mit Zunahme des Risikos für Blutungskomplikationen gelten für Heparine in hoher Dosis und Cumarine sowie Thrombolytika. Keinen Einfluss auf ein erhöhtes Blutungsrisiko haben dagegen

die Standardtherapeutika der kardiovaskulären Therapie wie β -Blocker, Kalziumantagonisten, ACE-Hemmer und Nitrate.

In verschiedenen Studien konnte gezeigt werden, dass Abciximab ischämische Komplikationen sowohl bei Patienten mit instabiler Angina pectoris als auch nach PTCA durch die Hemmung der Plättchenaggregation verhindert (227, 228, 229). In der vorliegenden Studie konnten wir keine Signifikanzen bezüglich des GPIIb/IIIa-Rezeptors zwischen den Patientenkollektiven mit instabiler Angina pectoris, den Patienten mit stabiler Angina pectoris und der gesunden Kontrollgruppe nachweisen. In der Literatur wird eine Hochregulation der GPIIb/IIIa-Rezeptoren bei Stimulation der Thrombozyten mit Thrombin, ADP und Thromboxan A₂ beim akuten Koronarsyndrom beschrieben, so dass wir signifikant erhöhte Werte für die Patienten mit instabiler Angina pectoris erwartet hätten. Ein Grund für unser Ergebnis könnte jedoch auch die geringe Patientenfallzahl in der Studie sein.

Bei der getrennten Untersuchung der instabilen Patientengruppen zeigten sich zum Zeitpunkt der Patientenaufnahme in die Klinik erwartungsgemäß keine Unterschiede in der GPIIb/IIIa-Rezeptorblockade. Nach Intervention kam es in der Patientengruppe mit PTCA und Abciximab zu einem signifikanten Abfall der Anzahl der freien GPIIb/IIIa-Rezeptoren sowohl gegenüber dem Zeitpunkt I als auch gegenüber der instabilen Angina pectoris Gruppe mit PTCA zum Zeitpunkt Ia. Der Unterschied zwischen den beiden IAP-Gruppen in der Anzahl der freien GPIIb/IIIa-Rezeptoren konnte über den gesamten Untersuchungszeitraum von 24 Stunden nachgewiesen werden. Dabei zeigte sich zum Zeitpunkt Ia eine Rezeptorblockade von 97 %, zum Zeitpunkt III von 93,6 % und zum Zeitpunkt IV von 83,7 % gegenüber den auf 100 % gesetzten Ausgangswert I. Somit konnte eine therapeutisch ausreichende, d.h. wie oben beschriebene ≥ 80 % Hemmung der Plättchenaggregation in den 24 Stunden der Untersuchung nachgewiesen werden.

4.5. Inflammation und Akute Phase:

4.5.1. Leukozyten:

Bei Patienten mit akutem Koronarsyndrom wird eine Zunahme der entzündlichen Aktivität nachgewiesen (159, 143). Menon et al beschrieben in einer Studie aus dem Jahr 2003 die Abhängigkeit zwischen der Anzahl der Leukozyten bei Patienten mit Myokardinfarkt und der Entwicklung von signifikanten klinischen Komplikationen des Myokardinfarktes und dem Versterben während des stationären Aufenthaltes. Dabei zeigte sich, dass erhöhte Werte an weißen Blutkörperchen als ein prognostisch ungünstiger Faktor gewertet werden konnte (143, 80, 12). Furman et al differenzierten in ihrer Studie das Akute Koronarsyndrom in die drei Gruppen: Myokardinfarkt mit ST-Hebung, Myokardinfarkt ohne ST-Hebung und instabile Angina pectoris. Sie wiesen nach, dass Leukozyten als prognostisch ungünstiger Faktor nicht nur für die Infarktgruppen angesehen werden können, sondern auch für Patienten mit instabiler Angina pectoris (66).

Bei Patienten mit Akutem Koronarsyndrom liegen erhöhte Leukozytenwerte im Blut vor, während bei Patienten mit stabiler Angina pectoris sich die Leukozytenwerte eher im Normbereich bewegen (220). In der vorliegenden Studie konnten wir diese Aussage bekräftigen. Bei der Aufnahme zeigten sich signifikant erhöhte Leukozytenwerte bei der Patientengruppe, die mit akuter koronarer Symptomatik in die Klinik eingeliefert wurden gegenüber dem Patientenkollektiv mit stabiler Angina pectoris und der gesunden Kontrollgruppe. Zwischen den Leukozytenwerten der Patienten mit stabiler Angina pectoris und den Leukozytenwerten des gesunden Kontrollkollektivs konnten auch wir keine signifikanten Unterschiede nachweisen.

In ihrer Studie beschrieben Straub et al den Einfluss von Abciximab auf die Blutplättchen und weißen Blutzellen. Dabei untersuchten sie die inflammatorische Reaktion bei Patienten, die sich einer kardiopulmonalen Bypass-OP unterzogen haben. Es zeigte sich, dass die durch den kardiopulmonalen Bypass induzierte Aktivierung von Plättchen und weißen Blutkörperchen, sowie die Interaktion untereinander in vitro durch Abciximab gehemmt werden können (216).

In der vorliegenden Studie konnten wir zum Zeitpunkt der Aufnahme in die Klinik eine Signifikanz der Leukozytenwerte beider instabilen Angina pectoris Gruppen gegenüber der Kontrollgruppe nachweisen. Dabei lagen die Leukozytenwerte der Patientengruppe, die später kein Abciximab erhalten sollte über den Werten der Patienten, die später zusätzlich zur PTCA Abciximab bekamen. Im weiteren Verlauf kam es zu einer Zunahme der Leukozytenwerte in der Abciximabgruppe im Vergleich zur derjenigen der PTCA-Gruppe. In der Literatur wird eine Leukozytose unter der Behandlung mit Abciximab in 0,5 % der Fälle beschrieben.

4.5.2. high-sensitive CRP (hsCRP):

In der Pathogenese der Arteriosklerose spielt die Entzündungsreaktion eine bedeutende Rolle. Der chronisch entzündliche Prozess kann bei Ruptur einer Plaque fließend in ein akutes klinisches Ereignis übergehen (10, 208). CRP ist ein Akute-Phase-Protein und stellt einen sensitiven Marker der Inflammation dar. Weiterhin sind viele Risikofaktoren wie zum Beispiel Rauchen, Adipositas, Fibrinogen, erhöhte Triglyceride, erhöhtem Blutzucker, Insulinresistenz, und erniedrigtem HDL mit erhöhte CRP-Werte im Blut verbunden (142).

Beim Akuten Koronarsyndrom können daher erhöhte CRP-Werte nachgewiesen werden (10, 250). Dabei gibt es keinen Unterschied zwischen den CRP-Werten von Patienten mit Myokardinfarkt ohne ST-Hebung und denen von Patienten mit instabiler Angina pectoris (24). Weiterhin werden in der Literatur auch erhöhte CRP-Werte mit ähnlichen Krankheitsbildern, wie Schlaganfall oder pAVK in Verbindung gebracht (201).

In einer Studie von Jahn et al konnte nachgewiesen werden, dass Patienten, die in den folgenden sechs Monaten nach einem akuten koronaren Ereignis kein weiteres Akutes Koronarsyndrom entwickelten, abfallende CRP-Werte aufwiesen. Ein Wiederauftreten der akuten Symptomatik war vor allem bei Patienten mit stark ansteigenden CRP-Werten zu verzeichnen (108). Somit kann man den CRP-Wert auch als ein Prediktor für weitere akute koronare Ereignisse betrachten. Auch für das Patientenkollektiv mit chronischer koronarer Herzerkrankung gilt ein erhöhtes CRP als Vorbote eines künftigen koronaren Ereignisses (18).

Bei einer Untersuchung von Auer et al zeigten sich im Vergleich der CRP-Plasmaspiegel zwischen Patienten mit akutem Koronarsyndrom und Patienten mit stabiler koronarer Herzerkrankung zum Zeitpunkt der Aufnahme in die Klinik keine signifikanten Unterschiede. Signifikanzen konnten Auer et al zwischen der Untergruppe des akuten Koronarsyndromes, den Patienten mit Myokardinfarkt und der Patientengruppe mit stabiler Angina pectoris nachweisen. Die Daten von Borrás et al standen hierzu im Gegensatz. Weiter beschreiben sie im Verlauf über 12 Stunden eine signifikante Zunahme der CRP-Plasma-Spiegel bei Patienten mit akutem Koronarsyndrom (10).

In der vorliegenden Studie konnten wir bei der Bestimmung des high-sensitive-CRPs signifikante Unterschiede der Patientengruppe mit instabiler Angina pectoris gegenüber der Patientengruppe mit stabiler Angina pectoris und dem gesunden Kontrollkollektiv aufzeigen. Im Verlauf über 24 Stunden bestätigten wir die Ergebnisse von Auer et al. In beiden Patientengruppen mit instabiler Angina pectoris kam es zu einer Zunahme des CRP-Plasmaspiegels, wobei die Zunahme in der Patientengruppe, die eine PTCA ohne Abciximab erhalten hatte, signifikant war.

4.6. Thrombozyten-Leukozyten-Interaktion:

4.6.1. CD41 / GPIIb/IIIa:

Die Thrombozyten sind an ihre physiologischen Funktionen bei Hämostase und Wundheilung maximal adaptiert. Als zentrales Adäsionsmolekül dient dem Blutplättchen das Glykoprotein IIb/IIIa, ein β 3-Integrin, das Bestandteil der thrombozytären Plasmamembran, des offenen kanalikulären Systems und der α -Granula ist. GPIIb/IIIa bindet an multiple Liganden wie Fibrinogen und von Willebrand-Faktor. Während sich im Ruhezustand 70.000 – 80.000 GPIIb/IIIa-Rezeptoren auf der Oberfläche eines Thrombozyten befinden, kann es durch starke Stimuli wie zum Beispiel Thrombin, zu einer verstärkten Expression um weitere 20.000 – 30.000 GPIIb/IIIa-Rezeptoren pro Blutplättchen kommen. Diese werden aus den intrazellulären Speichern (offenes kanalikuläres System und α -Granula) an die Oberfläche freigegeben.

Zentrale Aufgabe des GPIIb/IIIa-Rezeptors ist als ersten Schritt der Thrombozytenaggregation die Bindung von löslichem Fibrinogen an die aktivierte Thrombozytenoberfläche (198, 71). Als erster Inhibitor der Plättchenaggregation wurde aus der Gruppe der Antiintegrine das Abciximab eingesetzt. Es folgte die Gruppe der niedermolekularen Substanzen, wie Tirofiban (Strukturanaloga der RGD-Sequenz) und Eptifibatid (Strukturanaloga der KGD-Sequenz). Durch diese Integrine lässt sich allerdings nur ein Teil der GPIIb/IIIa-Rezeptoren effektiv hemmen, da der interne Pool (offene kanalikuläres System, α -Granula) nur unvollständig hemmbar ist (70).

Durch den monoklonalen Antikörper anti-CD41 kann die Oberflächendichte von GPIIb/IIIa evaluiert werden. Für diese Rezeptorbindung spielt es keine Rolle, ob sich der Rezeptorkomplex in seinem ruhenden oder aktivierten Funktionszustand befindet. Neben der Thrombozyten-Einzelzell-Analyse kann man mit der FACS-Analyse von Leukozytenpopulationen Aufschluss über die Anzahl der Thrombozyten-Leukozyten-Aggregate bekommen (71).

Wie in der Literatur bereits beschrieben, zeigt sich beim akuten Koronarsyndrom nach Intervention eine signifikant erhöhte Expression von CD41 auf Thrombozyten gegenüber den Patienten mit stabiler Angina pectoris (176). Neumann et al konnten im Jahr 1997 beim Vergleich von Patienten mit akutem Koronarsyndrom nach PTCA und Patienten, die sich elektiv einer PTCA unterzogen hatten, sowohl signifikant erhöhte Monozyten-Plättchen-Aggregate als auch vermehrte Neutrophile-Plättchen-Aggregate nachweisen (155). Auch in der Untersuchung von Ott et al werden erhöhte Neutrophile-Plättchen-Aggregate bei Patienten mit instabiler Angina pectoris gegenüber den Patienten mit stabiler Angina pectoris beschrieben (162).

Vermehrte Leukozyten-Plättchen-Aggregate beim akuten Koronarsyndrom sprechen dafür, dass entzündlicher Reaktionen vorhanden sind. Durch Interaktion von aktivierten Thrombozyten mit den Leukozyten unter Ausbildung der Leukozyten-Plättchen-Aggregate kommt es zur Freisetzung von Zytokinen, die schließlich die systemische inflammatorische Antwort induzieren (155).

In der vorliegenden Studie konnten wir als Zeichen einer Entzündungsreaktion einen Trend zu erhöhten Prozentzahlen an Neutrophilen-Plättchen-Aggregaten sowie signifikant erhöhte Prozentwerte an Monozyten-Plättchenaggregaten bei den Patienten

mit instabiler Angina pectoris gegenüber den Patienten mit stabiler Angina pectoris und dem Kontrollkollektiv nachweisen.

Im weiteren Verlauf zeigten sich bei der getrennten Betrachtung der Patienten mit instabiler Angina pectoris gegenüber dem gesunden Kontrollkollektiv bei beiden Patientengruppen zum Zeitpunkt der Klinikaufnahme erhöhte Prozentzahlen CD41-positiver Granulozyten und signifikant erhöhte Prozentzahlen CD41-positiver Monozyten gegenüber der gesunden Kontrollgruppe. Innerhalb der Patientengruppe mit instabiler Angina pectoris und PTCA mit Abciximab kam es zum Zeitpunkt 90 Minuten nach Interventionsbeginn zu einem signifikanten Abfall des prozentualen Anteils an CD41-positiver Granulozyten und Monozyten gegenüber dem Ausgangswert. Dieser Abfall nahm innerhalb des Untersuchungsintervalls über 24 Stunden kontinuierlich zu. Innerhalb der Patientengruppe mit instabiler Angina pectoris und lediglich PTCA kam es erst nach sechs Stunden zu einer signifikanten Verminderung des prozentualen Anteils an CD41-positiver Granulozyten und Monozyten gegenüber dem Ausgangswert. Den frühen signifikanten Abfall der CD41-positiven Granulozyten innerhalb der Patientengruppe mit PTCA und Abciximab sehen wir als Zeichen der verminderten Anzahl an Neutrophilen-Plättchen-Aggregaten an, aufgrund der GPIIb/IIIa-Rezeptorbesetzung auf den Thrombozyten durch das Antiintegrin Abciximab. Sie sind somit Ausdruck der verminderten Fähigkeit der Thrombozyten, sich an Leukozyten zu binden. In der Literatur wird diese verminderte Plättchen-Leukozyten-Interaktion nach Gabe von Abciximab beschrieben (157, 124).

Bei der mittleren Intensität von CD41 auf Granulozyten zeigte sich zum Zeitpunkt I kein relevanter Unterschied zwischen den Patientengruppen mit instabiler und stabiler Angina pectoris im Vergleich zur Kontrollgruppe. Allerdings konnten wir zu diesem Zeitpunkt signifikant erhöhte Werte der mittleren Intensität von CD41 auf Monozyten bei den Patienten mit instabiler Angina pectoris gegenüber der gesunden Kontrollgruppe nachweisen.

Im Verlauf über 24 Stunden konnte man bei differenzierter Betrachtung der Patienten mit instabiler Angina pectoris bei beiden Patientengruppen einen signifikanten Abfall der mittleren Intensität von CD41 auf Granulozyten und Monozyten zum Zeitpunkt III gegenüber dem Abnahmezeitpunkt I und Ia erkennen (ohne Signifikanz: mittlere Intensität von CD41-positiver Monozyten Zeitpunkt III zu Ia).

4.6.2. CD42b / GPIIb α / von Willebrand-Faktor:

Für die Bildung eines Thrombus während der Hämostase oder bei thrombotischen Erkrankungen müssen die Thrombozyten aus dem Blutstrom heraus an das Endothel anhaften. Für diesen Vorgang sind entsprechende Rezeptoren zur Ausbildung von Thrombozyten-Thrombozyten-, Thrombozyten-Endothel-, Thrombozyten-subendotheliale Matrix- und Thrombozyten-Leukozyten-Interaktionen nötig (6). Über Wechselwirkungen des thrombozytären Rezeptors für von-Willebrand-Faktor (Glykoprotein Ib-V-IX) mit kollagenimmobilisiertem vWF wird der erste Kontakt zirkulierender Thrombozyten mit der Zellwandläsion hergestellt (71). Der thrombozytenspezifische GPIIb-V-IX zeichnet sich durch seine sehr hohe Affinität zum vWF aus, die in Gefäßbereichen mit hoher Scherkraft (arterielles Stromgebiet) das Anhaften der Thrombozyten an die Gefäßwand ermöglicht (5). Neben dem vWF bindet der GPIIb-V-IX-Rezeptor auch Mac-1 auf Neutrophilen und P-Selektin auf aktivierten Thrombozyten (5).

In der vorliegenden Studie haben wir die CD42b-positiven Leukozyten bestimmt und somit den Anteil der CD42b-positiven Thrombozyten erhalten, der nach Aktivierung an Leukozyten gebunden waren.

Zum Zeitpunkt der Patientenaufnahme in die Klinik konnten wir keine relevanten Unterschiede der CD42b positiven Granulozyten bei den Patienten mit instabiler und stabiler Angina pectoris gegenüber der Kontrollgruppe aufzeigen. Vielmehr zeigten sich bei dem prozentualen Anteil an CD42b-positiven Monozyten signifikant erhöhte Werte der Patienten mit instabiler Angina pectoris gegenüber den Patienten mit stabiler Angina pectoris und der gesunden Kontrollgruppe. Bei der relativen Expressionsintensität von CD42b konnten wir weder auf den Granulozyten noch auf den Monozyten Unterschiede zwischen den Patienten mit instabiler und stabiler Angina pectoris und der Kontrollgruppe nachweisen.

Bei der Untersuchung der Patienten mit instabiler Angina pectoris und PTCA mit und ohne Abciximab und der Kontrollgruppe war ein signifikanter Abfall der CD42b positiven Granulozyten in der Abciximabgruppe zum Zeitpunkt Ia gegenüber dem Zeitpunkt I festzustellen. In der PTCA-Gruppe zeigte sich dieses Abfallen der CD42b positiven Granulozyten erst nach sechs Stunden in Übereinstimmung mit den

Ergebnissen bei der Bestimmung von CD41 auf Granulozyten. Bei der Betrachtung von CD42b-positiven Monozyten konnten wir eine signifikante Erhöhung des prozentualen Anteils CD42b-positiver Monozyten bei beiden Patientengruppen mit instabiler Angina pectoris gegenüber der Kontrollgruppe vermerken. In beiden Patientengruppen kam es zum Zeitpunkt III zu einem signifikanten Abfallen des prozentualen Anteils an CD42b-positiven Monozyten gegenüber dem Ausgangswert der jeweiligen Gruppe. Das frühe Abfallen der Neutrophilen-Plättchen- und der Monozyten-Plättchenaggregate nach Abciximabgabe steht in Übereinstimmung mit anderen Studien, die ebenfalls eine verminderte Leukozyten-Plättchen-Interaktion nach Abciximabgabe beobachtet hatten (157, 214).

4.7. Routineparameter:

4.7.1. Erythrozyten:

Weder zum Zeitpunkt I im Vergleich der Patienten mit instabiler Angina pectoris und stabiler Angina pectoris und dem gesunden Kontrollkollektiv noch im zeitlichen Verlauf über 24 Stunden im Vergleich der instabilen Angina pectoris Patienten mit unterschiedlicher Therapie konnten wir signifikante Unterschiede in der Anzahl der Erythrozyten verzeichnen. Die minimalen Schwankungen bei den Erythrozytenwerten im Verlauf könnte Folgen der Infusionstherapie mit beispielsweise physiologischer Kochsalzlösung sein.

4.7.2. Hämoglobin (Hb):

Die Hämoglobinwerte der Patienten mit instabiler und stabiler Angina pectoris und der gesunden Kontrollgruppe unterschieden sich zum Zeitpunkt der Patientenaufnahme in die Klinik nicht relevant voneinander. Im Zeitraum über 24 Stunden schwankten die Hämoglobinwerte minimal, was sich wiederum mit dem Einfluss von Infusionen

erklären lässt. Eine Blutung als Ursache für die Hämoglobinschwankungen schlossen wir aufgrund mangelnder klinischer Symptomatik bei den einzelnen Patienten aus.

4.7.3. Hämatokrit (HK):

Weder initial noch im Verlauf über 24 Stunden kam es zu relevanten Unterschieden bei dem Hämatokrit in den einzelnen Patientengruppen und gegenüber der Kontrollgruppe.

4.7.4. Creatinkinase (CK):

Die Creatinkinase ist ein intrazelluläres dimeres Enzym und existiert in drei Isoenzymformen: der CK-BB (CK-I), die hauptsächlich im Gehirn vorkommt, der CK-MB (CK-II), die vorwiegend aus dem Herzmuskel stammt und bei Myokardinfarkt erhöht ist, und schließlich der CK-MM (CK-III), die aus dem Muskel stammende CK-Form, die nach Trauma, Muskelinjektionen und bei speziellen Muskelerkrankungen erhöht ist. Der Normwert für die CK liegt bei Männern bis 80 U/l und bei Frauen bis 70 U/l. Hiervon nach oben abweichende Werte für die CK können bedingt sein durch hämolytische Seren (Adenylatkinase aus Erythrozyten), bei Leberstauung nach Rechtsherzinsuffizienz (Adenylatkinase aus der Leber) und körperliche Aktivität. Beim Herzinfarkt korreliert die CK max mit der Größe des nekrotischen Herzmuskels.

In der vorliegenden Studie zeigten sich – wie erwartet - zum Zeitpunkt I signifikant erhöhte CK-Werte bei der Patientengruppe mit instabiler Angina pectoris gegenüber der Patientengruppe mit stabiler Angina pectoris. Allerdings waren die CK-Werte bei dem gesunden Kontrollkollektiv gegenüber den Patienten mit stabiler Angina pectoris ebenfalls signifikant erhöht. Ursache dafür könnte eine erhöhte körperliche Aktivität der Kontrollgruppe vor der Blutentnahme sein.

Die CK-Werte der Patientengruppe mit instabiler Angina pectoris, die zusätzlich zur PTCA Abciximab erhielten, waren im Zeitraum über 24 Stunden gegenüber den CK-Werten der Patienten mit instabiler Angina pectoris mit alleiniger PTCA kontinuierlich erhöht. Zum Zeitpunkt III war der CK-Wert der Patientengruppe mit instabiler Angina

pectoris und Abciximab signifikant sowohl gegenüber dem Ausgangswert in derselben Gruppe als auch gegenüber den CK-Werten der Patientengruppe mit instabiler Angina pectoris ohne Abciximab zum Zeitpunkt III und dem Kontrollkollektiv signifikant erhöht.

Wie schon oben erwähnt korreliert die CK mit dem Ausmaß der Zellnekrose. Dem klinischen Bild als auch dem während der Intervention erhobenen kardiogenen Befundes entsprechend konnte der untersuchende Arzt nach eigenem Ermessen den Patienten mit instabiler Angina pectoris zur PTCA - bei Bedarf - zusätzlich Abciximab verabreichen. Somit konnte der Untersucher schon zum Zeitpunkt der Intervention anhand des koronaren Gefäßstatus und der Morphologie der Koronarläsion die Patienten mit höherem Risiko intra/periprozeduraler Komplikationen ausfindig machen, die dann aufgrund dieser Tatsache zusätzlich zur PTCA unterstützend Abciximab erhielten. Dies würde die erhöhten CK-Werte in der Patientengruppe mit PTCA und Abciximab im kompletten Untersuchungszeitraum über 24 Stunden gegenüber der Patientengruppe mit instabiler Angina pectoris und alleiniger PTCA erklären.

5. Zusammenfassung:

Die Arteriosklerose ist nach wie vor die häufigste Ursache für Herzerkrankungen in den industrialisierten Ländern (136, 203). Trotz weiterentwickelter Therapiemöglichkeiten führt die Koronare Herzerkrankung (KHK) nicht selten zum Akuten Koronarsyndrom und letztendlich zum Tod. Ursache dieser Erkrankung ist unter anderem ein gestörtes Verhältnis zwischen Hämostase und Fibrinolyse. Weiterhin tragen lokale und systemische Entzündungsprozesse nicht unwesentlich zur Entwicklung des Akuten Koronarsyndroms bei.

Im Rahmen dieser Studie wurden 31 Patienten mit Akutem Koronarsyndrom, 38 mit stabiler Angina pectoris und 48 Probanden hinsichtlich ihrer Hämostase-, Fibrinolyse- und Entzündungsparameter untersucht.

In dem zweiten Teil der Studie konzentrierten wir uns auf einen möglichen Effekt des GPIIb/IIIa-Rezeptorantagonistens Abciximab auf oben genannte Parameter. Einige große Studien haben gezeigt, dass es unter einer Therapie mit Abciximab zu einer signifikanten Reduktion der kombinierten Ergebnisrate von Tod, Myokardinfarkt oder erneuter akuter Koronarintervention nach PTCA oder Atherektomie bei Hochrisikopatienten kommt (227).

Im ersten Teil dieser Studie konnte die bereits bekannte Hyperkoagulabilität bei Patienten mit Akutem Koronarsyndrom bestätigt werden. Sie war erkennbar an der im Verlauf über 24 Stunden feststellbaren Erhöhung der Thrombin-Antithrombin III Komplexe (TAT), einer signifikanten Erhöhung des Faktor XIIa und des Fibrinogens im Vergleich zur Kontrollgruppe. Weiterhin zeigte sich ein deutlicher Abfall des Antithrombin III (ATIII) im Vergleich zur Kontrollgruppe, der auf eine verstärkte Gerinnung hinweist.

Neben der bekannten Hyperkoagulabilität konnten wir deutliche Veränderungen im Rahmen eines aktivierten systemischen Fibrinolyse-Systems beim Akuten Koronarsyndrom nachweisen. Dabei zeigte sich eine signifikante Erhöhung des Plasmin-Alpha2-Antiplasmin (PAP) als Ausdruck einer erhöhten Plasminbildung.

Weiterhin kam es zu einer signifikanten Zunahme der Massenkonzentration des Gewebe-Plasminogenaktivators (t-PA) und des Plasminogenaktivator Inhibitor (PAI-1) bei den Patienten mit akutem Koronarsyndrom im Vergleich zu denen mit stabiler Angina pectoris und der Kontrollgruppe. D-Dimere (DD) als Zeichen für das Wiederaufspalten von quervernetzten Fibrin waren sowohl bei den Patienten mit akutem Koronarsyndrom als auch bei den Patienten mit stabiler Angina pectoris gegenüber der Kontrollgruppe erhöht.

Ein wesentlicher Bestandteil bei der Entstehung des Akuten Koronarsyndroms ist neben dem chronischen arteriosklerotischen Prozess die Plättchenaggregation und Plättchenaktivierung. Während es initial keine relevanten Unterschiede bei der Plättchenaggregation zwischen den Patienten mit akutem Koronarsyndrom, mit stabiler Angina pectoris und der Probandengruppe gab, konnten wir bei der Patientengruppe mit Akutem Koronarsyndrom unter Abciximabgabe eine signifikante Hemmung der Plättchenaggregation, darstellbar an der GPIIb/IIIa-Rezeptorblockade, nachweisen.

Wie bereits oben erwähnt spielen Entzündungsprozesse bei der Entwicklung des Akuten Koronarsyndroms eine wesentliche Rolle. Sowohl die Leukozyten als auch das high sensitive CRP waren bei den Patienten mit Akutem Koronarsyndrom als Parameter für Entzündungsprozesse signifikant erhöht. Einen Einfluss des Abciximabs auf diese Inflammationsparameter konnten wir anhand dieser Faktoren nicht nachweisen. Des Weiteren vermochten wir auch keine relevanten Unterschiede in Bezug auf das sICAM-1 und die prozentuale und relative Expressionsintensität von cICAM-1 auf Monozyten unter Abciximabtherapie erkennen. Signifikant erhöht zeigte sich das sICAM-1 bei den Patienten mit akutem Koronarsyndrom gegenüber der gesunden Kontrollgruppe.

Unter Abciximabgabe zeigte sich ein signifikantes Absinken des prozentualen Anteils CD42b-positiver Granulozyten schon 90 Minuten nach Intervention. Dies werteten wir als Zeichen eines Rückgangs der Plättchen-Neutrophilen-Aggregate. Möglicherweise könnte sich dies günstig auf die Plättchen-induzierte Leukozytenaktivierung und Plättchen-Leukozyten-Endotheladhäsion auswirken und somit den prokoagulatorischen, proinflammatorischen und proadhäsiven Effekten entgegenwirken.

In der vorliegenden Studie konnten die Hyperkoagulabilität, eine gesteigerte Aktivierung der Fibrinolyse sowie inflammatorische Prozesse beim Akuten Koronarsyndrom und im geringeren Ausmaß auch bei der stabilen Angina pectoris nachgewiesen werden.

Limitationen einer Therapie mit Abciximab, wie Blutungen, Schlaganfälle und Thrombopenien, traten in unserer Studie in dem untersuchten Zeitintervall nicht auf.

Literaturverzeichnis

1. Altieri P, Devoto E, Spallarossa P, Rossettin P, Garibaldi S, Bertero G, Balbi M, Barsotti A, Brunelli C, Ghigliotti G (2005)
Acute coronary syndromes do not promote prolonged in vivo FXII-dependent prothrombotic activity.
Thromb Res 115(1-2): 65-72
2. Ambrose JA, Doss R, Geagea JM, et al. (2001)
Effects on thrombin generation of the platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibitors abciximab versus tirofiban during coronary intervention.
Am J Cardiol 87:1231-1233
3. Ambrose JA, Hawkey M, Badimon JJ, Coppola J, Geagea J, Rentrop KP, Domiguez A, Duvvuri S, Elmquist T, Arias J, Doss R, Dangas G (2000)
In vivo demonstrations of an antithrombin effect of Abciximab.
Am J Cardiol 86:150-152
4. Anand SS, Yusuf S, Pogue J, Ginsberg JS, Hirsh J, Organization to assess strategies for ischemic syndromes investigators (2003)
Relationship of activated partial thromboplastin time to coronary events and bleeding in patients with acute coronary syndromes who receive heparin.
Circulation 107(23):2884-2888
5. Andrew RK, Gardiner EE, Shen Y, Whisstock JC, Berndt MC (2003)
Glycoprotein Ib-IX-V.
Int J Biochem Cell Biol 35(8):1170-1174
6. Andrew RK, Shen Y, Gardiner EE, Berndt MC (2001)
Platelet adhesion receptor and (patho)physiological thrombus formation.
Histol Histopathol 16(3):969-980
7. Angleton P, Chandler WL, Schmer G (1989)
Diurnal variation of tissue-type plasminogen activator and its rapid inhibitor (PAI-1).
Circulation 79:101-106
8. Apetrei E, Ciobanu-Jurcut R, Rugina M, Gavrila A, Uscatescu V (2004)
C-reactive protein, prothrombotic imbalance and endothelial dysfunction in acute coronary syndromes without ST elevation.
Rom J Intern Med 42(1):95-102
9. Ardissino D, Merlini PA, Bauer KA, Galvani M, Ottani F, Franchi F, Bertocchi F, Rosenberg RD, Mannucci PM (2003)
Coagulation activation and long-term outcome in acute coronary syndromes.
Blood 102(8). 2731-5

10. Auer J, Berent R, Lassnig E, Eber B (2002)
C-reactive protein and coronary artery disease.
Jpn Heart J 43(6):607-19
11. Bachmann F (1987) Fibrinolysis In: Verstaet M, Vermylen J, Lijnen HR, Arnout J (eds.). Thrombosis and haemostasis (1987).
Leuven. Leuven University Press 227-265
12. Barron HV, Harr SD, Radford MJ, Wang Y, Krumholz HM (2001)
The association between white blood cell count and acute myocardial infarction mortality in patients > or =65 years of age: findings from the cooperative cardiovascular project.
J Am Coll Cardiol 38(6):1654-61
13. Bauer KA, Rosembeg RD (1987)
The pathophysiology of the pretrombotic state in humans: Insights gained from studies using markers of hemostatic system activation.
Blood 70:343-350
14. Bayes-Genis A, Guindo J, Oliver A, Badimon L, Fiol M, Mateo J, Souto JC, Dominguez JM, Fontcuberta J, Bayes de Luna A (1999)
Elevated levels of plasmin-alpha2 antiplasmin complexes in unstable angina.
Thromb Haemost 81(6):865-868
15. Beckmann R, Geiger M, Binder BR (1988)
Plasminogen activation by tissue plasminogen activator in the presence of stimulating CNBr fragment FCB-2 of fibrinogen is a two-phase reaction.
J.Biol.Chem.263:7176-7180
16. Bendetowicz AV, Kai H, Knebel R, et al. (1994)
The effect of subcutaneous injection of unfractionated and low molecular weight heparin on thrombin generation in platelet rich plasma: a study in human volunteers.
Thromb Haemost. 72: 705–712
17. Bevilacqua MP, Nelson RM, Mannori G, Cecconi O (1994)
Endothelial-leukocyte adhesion molecules in human disease.
Ann Rev Med 45:361-78
18. Biasucci LM, Liuzzo G, Grillo RL (1999)
Elevated levels of C-reactive protein at discharge in patients with unstable angina predict recurrent instability.
Circulation 99:855-860
19. Bick RL, Kovacs I, Fekete LF (1976)
A new two-stage functional assay for antithrombin III (heparin co-factor); clinical and laboratory evaluation.
Thromb Res 8:745-756

20. Blankenberg S, Barbaux S, Tiret L (2003)
Adhesion molecules and atherosclerosis.
Atherosclerosis 170:191-203
21. Blankenberg S, Rupprecht HJ, Bickel C, Peetz D, Hafner G, Tiret L, Meyer J (2001)
Circulating cell adhesion molecules and death in patients with coronary artery disease.
Circulation 104(12): 1336-1342
22. Blann AD, Seigneur M, Steiner M, Miller JP, McCollum CN (1998)
Circulating ICAM-1 and VCAM-1 in peripheral artery disease and hypercholesterinaemia: relationship to the location of atherosclerotic disease, smoking, and in the prediction of adverse events.
Thromb.Haemost 79:471-479
23. Blann AD, Steele C, McCollum CN (1997)
The influence of smoking on soluble adhesion molecules and endothelial cell markers.
Thromb Res 85:433-8
24. Borrás Palle S, Gomez Martinez E, Romero Rodrigo A, Campos Ferrer C, Molina E, Valentin Segura V. (2002)
Inflammation study in unstable angina and myocardial infarction without ST segment elevation. Value of ultra-sensitive C-reactive protein.
An Med Interna 19(6):283-8
25. Bosma PJ, van den Berg EA, Kooistra T, Siemieniak DR, Slightom JL (1988)
Human plasminogen activator inhibitor-1 gene. Promoter and structural gene nucleotide sequences.
J. Biol. Chem 263:9129-9141
26. Bossowska A, Kiersnowska-Rogowska B, Bossowski A, Galar B, Sowinski P (2003)
Assessment of serum levels of adhesion molecules (sICAM-1, sVCAM-1, sE-selectin) in stable and unstable angina and acute myocardial infarction.
Przegl Lek. 60(7): 445-450
27. Braat EA, Dooijewaard G, Rijken DC (1999)
Fibrinolytic properties of activated FXII.
Eur J Biochem 263(3): 904-911
28. Braaten JV, Handt S, Jerome WG, Kirkpatrick CJ, Lewis JC, Hantgan RR (1993)
Regulation of fibrinolysis by platelet-released plasminogen activator inhibitor 1 (PAI-1): Light scattering and ultrastructural examination of a model platelet-fibrin thrombus.
Blood 81:1290

29. Brommer EJP, Gevers Leuve JA, Kluft C, Wijngaards G (1982)
Fibrinolytic inhibitor in type II hyperlipoproteinaemia.
Lancet 1:1066
30. Butenas S, Cawthern KM, van't Veer C, DiLorenzo ME, Look JB, Mann KG (2001)
Antiplatelet agents in tissue factor-induced blood coagulation.
Blood 97(8):2314-2322
31. Cannon CP, Weintraub WS, Demopoulos LA et al for the TACTICS investigators (2001)
Comparison of early invasive and conservative strategies in patients with unstable coronary syndromes treated with the glycoprotein IIb/IIIa inhibitor tirofiban.
N Engl J Med 344:1879-1887
32. Carson SD, Brozna JP (1993)
The role of tissue factor in the production of thrombin
Blood Coagul Fibrinolysis 4:281-292
33. Cavusoglu Y, Gorenek B, Alpsoy S, Unalir A, Ata N, Timuralp B (2001)
Evaluation of C-reactive protein, fibrinogen and antithrombin-III as risk factors for coronray artery disease.
Isr Med Assoc J 3(1):13-16
34. Champagne B, Tremblay P, Cantin A, St Pierre Y (1998)
Proteolytic cleavage of ICAM-1 by human neutrophil elastase.
J Immunol 161:6398-405
35. Chandler WL (1991)
A kinetic model of the circulatory regulation of tissue plasminogen activator.
Thromb. Haemost. 66:321-328
36. Charo IF, Bekeart LS, Phillips DR (1987)
Platelet glycoprotein IIb-Ia like proteins mediate endothelial cell attachment to adhesive proteins and the extracellular matrix.
J Biol Chem 262:9935-9938
37. Chmieleweska J, Ranby M, Wiman B (1983)
Evidence for a rapid inhibitor to tissue plasminogen activator in plasma.
Thromb Res 31:427-436
38. Collen D (1980)
On the regulation and control of fibrinolysis.
Thromb Haemostas 43:77-89
39. Collen D, Wiman B (1979)
Turnover of antiplasmin, the fast-acting plasmin inhibitor of plasma.
Blood 53:313-324

40. Coller BS, Anderson K, Weisman HF (1995)
New Antiplatelet Agents: Platelet GPIIb/IIIa Antagonists.
Thrombosis and Haemostasis 74(1):302-308
41. Coller BS, Scudder LE, Beer J, Gold HK, Folts JD et al. (1991)
Monoclonal antibodies to platelet GPIIb/IIIa as antithrombotic agents.
Ann NY Acad Sci 614:193-213
42. Conway EM et al. (1987)
Suppression of Hemostatic System Activation by Oral Anticoagulants in the Blood of Patients with Thrombotic Diatheses.
J Clin Invest 80:1535-1544
43. Cote AV, Berger PB, Holmes DR Jr; Scott CG, Bell MR (2001)
Hemorrhagic and vascular complications after percutaneous coronary intervention with adjunctive abciximab.
Mayo Clin Proc 76(9):890-896
44. Cushman M, Lemaitre RN, Kuller LH, Psaty BM, Macy EM, Sharrett AR, Tracy RP (1999)
Fibrinolytic activation markers predict myocardial infarction in the elderly. The Cardiovascular Health Study.
Arterioscler Thromb Vasc Biol. 19(3):493-8.
45. Cybulsky MI, Gimbrone MA (1991)
Endothelial expression of a mononuclear leukocyte adhesion molecule during atherogenesis.
Science 25:788-91
46. Dangas G, Marmur JD, King TE, et al. (1999)
Effects of platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibition with Abciximab on thrombin generation and activity during percutaneous coronary intervention.
Am Heart J 138:49-54
47. Dasgupta H, Blankenship JC, Wood GC, Frey CM, Demko SL, Menpace FJ (2000)
Thrombocytopenia complicating treatment with intravenous glycoprotein IIb/IIIa receptor inhibitors: a pooled analysis.
Am Heart J 140(2):206-211
48. Davies MJ, Thomas AC (1985)
Plaque fissuring: the cause of acute myocardial infarction, sudden ischemic death and crescendo angina.
Br Heart J 53:363-373

49. De Souza CA, Dengel DR, Macko RF, Cox K, Deals DR (1997)
Elevated levels of circulating cell adhesion molecules in uncomplicated essential hypertension.
Am J Hypertens 10:1335-41
50. Demerath E, Towne B, Blangero J, Siervogel RM (2001)
The relationship of soluble ICAM-1, VCAM-1, P-selectin and E-selectin to cardiovascular disease risk factors in healthy men and women.
Ann Hum Biol. 28(6):664-678
51. Deutsch E (1989)
Blutgerinnung und Fibrinolyse.
Fibrinolyse 1, 3-7
52. Diamond MS, Staunton DE, Marlin SD, Springer TA (1991)
Binding of the integrin Mac-1 (CD11b/CD18) to the third immunoglobulin-like domain of ICAM-1 (CD54) and its regulation by glycosylation.
Cell. 1991 Jun 14;65(6):961-71
53. Diderholm E, Andren B, Frostfeldt G, genberg M, Jernberg T, Lagerqvist B, Lindahl B, Wallentin L (2002)
ST depression in ECG at entry indicates severe coronary lesions and large benefits of an early invasive treatment strategy in unstable coronary artery disease. The FRISC II ECG substudy.
Eur Heart J 23:41-49
54. Dörner K (1992)
Klinische Chemie.
2. Auflage, Ferdinand Enke Verlag, Stuttgart
55. Dustin ML, Rothlein R, Bhan AK, Dinarello CA, Springer TA (1986)
Induction by IL 1 and Interferon-gamma:tissue distribution, biochemistry, and function of a natural adherence molecule (ICAM-1).
J Immunol 137:245-54
56. Dustin ML, Springer TA (1991)
Role of lymphocyte adhesion receptors in transient interactions and cell locomotion.
Annu Rev Immunol 9:27-66
57. Edington TS, Mackmann N, Ruf W (1991)
The structural biology of expression and function of tissue factor.
Thromb Haemost 66:67-79
58. Eisenberg PR, Sherman LA, Scheetman K, Perez J, Sobel BE, Jaffe AS (1985)
Fibrinopeptide A: a marker of acute coronary thrombosis.
Circulation 71:912-918

59. Emeis JJ (1988)
Mechanisms involved in short-term changes in blood levels of t-PA. In: Kluft C (ed.). Tissue-type plasminogen activator (t-PA): physiological and clinical aspects.
Buca Raton. CRC press II:21-36
60. Eriksson M, Egberg N, Wamala S, Orth-Gomer K, Mittleman MA, Schenck-Gustafsson K (1999)
Relationship between plasma fibrinogen and coronary heart disease in women.
Arterioscler Thromb Vasc Biol 19(1): 67-72
61. Figueras J, Monasterio Y, Lidon RM, Nieto E, Soler-Soler J (2000)
Thrombin formation and fibrinolytic activity in patients with acute myocardial infarction or unstable angina: in-hospital course and relationship with recurrent angina at rest.
J Am Coll Cardiol 36(7):2036-2043
62. Fiore E, Fusco C, Romero P, Stamenkovic I (2002)
Matrix metalloproteinase 9 (MMP-9/gelatinase B) proteolytically cleaves ICAM-1 and participates in tumor cell resistance to natural killer cell-mediated cytotoxicity.
Oncogene 21:5213-23
63. Fiotti N, Di Chiara A, Altamura N, Miccio M, Fioretti P, Guarnieri G, Giansante C. (2002)
Coagulation indicators in chronic stable effort angina and unstable angina: relationship with acute phase reactants and clinical outcome.
Blood Coagul Fibrinolysis 13(3):247-55
64. Fox KAA, Poole-Wilson PA, Henderson RA et al (2002)
Interventional versus conservative treatment for patients with unstable angina or non-ST-elevation myocardial infarction: the British Heart Foundation RITA 3 randomised trial.
Lancet 360:743-751
65. FRISC II investigators (1999)
Invasive compared with non-invasive treatment in unstable coronary-artery disease: FRISC II prospective randomised multicentre study. Fragmin and fast revascularisation during instability in coronary artery disease investigators.
Lancet 354:708-715
66. Furman MI, Gore JM, Anderson FA, Budaj A, Goodman SG, Avezum A, Lopez-Sendon J, Klein W, Mukherjee D, Eagle KA, Dabbous OH, Goldberg RJ; GRACE Investigators (2004)
Elevated leukocyte count and adverse hospital events in patients with acute coronary syndromes: findings from the Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE).
Am Heart J 147(1): 42-48

67. Fuster V, Badimon L, Badimon J et al (1992)
The pathogenesis of coronary artery disease and the acute coronary syndromes.
N Engl J Med 326:242-50
68. Fuster V, Lewis A (1994)
Mechanisms leading to myocardial infarction: insights from studies of vascular biology.
Circulation 90:2126-2146
69. Fuster V, Stein B, Ambrose JA, Badimon L, Badimon JJ, Chesebro JH (1990)
Atherosclerotic Plaque Rupture and Thrombosis: evolving concepts.
Circulation 82:II47-II59
70. Gawaz M, Neumann F-J, Schöming A (1999)
Evaluation of platelet membrane glycoproteins in coronary artery disease. Consequences for diagnosis and therapie.
Circulation 99:e1-11
71. Gawaz M. (1999)
Das Blutblättchen
Georg Thieme Verlag Stuttgart, New York
72. Geppert A, Beckmann R, Graf S, et al. (1995)
Tissue-type plasminogen activator and type-1 plasminogen activator inhibitor in patients with coronary artery disease: relations to clinical variables and cardiovascular risk factors.
Fibrinolysis 9:109-113
73. Giannitsis E, Siemens HJ, Mitusch R, Tettenborn I, Wiegand U, Schmucker G, Sheikhzadeh A, Stierle U (1999)
Prothrombin fragments F1+2, thrombin-antithrombin III complexes, fibrin monomers and fibrinogen in patients with coronary atherosclerosis.
Int J Cardiol 68(3): 269-74
74. Gidron E, Margalit R, Oliven A, Shalitin Y (1997)
Effect of myocardial infarction on components of fibrinolytic system.
Br Heart J 39:19-24
75. Golino P, Crea F, Willerson JT (2002)
How to study the effects of platelet aggregation and thrombosis on coronary vasomotion and their clinical relevance.
Ital Heart J 3(4):220-225
76. Grabarczyk E, Wodynska T, Kotschy M (2004)
Fibrinolysis parameters: plasmin-alpha2 antiplasmin complex (PAP) and D-dimers in acute coronary syndromes without ST segment elevation.
Pol Merkuriusz Lek. 17(102):555-557

77. Gram J (1990)
The haemostatic balance in groups of thrombosis-prone patients. With particular reference to fibrinolysis in patients with myocardial infarction.
Dan. Med. Bull. 37:210-234
78. Grulich-Henn J, Müller-Berghaus G (1989)
Aktuelle Entwicklungen in der Fibrinolyseforschung.
Fibrinolyse 2:1-3
79. Grundt H, Nilsen DW, Hetland O, Valente E, Fagertun HE (2004)
Activated factor 12 (FXIIa) predicts recurrent coronary events after an acute myocardial infarction.
Am Heart J 147(2): 260-266
80. Grzybowski M, Welch RD, Parsons L, Ndumele CE, Chen E, Zalenski R, Barron HV (2004)
The association between white blood cell count and acute myocardial infarction in-hospital mortality: findings from the National Registry of Myocardial Infarction.
Acad Emerg Med 11(10):1049-60
81. Gulba DC (1999)
Thrombolyse und antithrombotische Therapie in der Kardiologie.
Georg Thieme Verlag, Stuttgart, New York
82. Guray U, Erbay AR, Guray Y, Yilmaz MB, Boyaci AA, Sasmaz H, Korkmaz S, Kutuk E (2004)
Levels of soluble adhesion molecules in various clinical presentations of coronary atherosclerosis.
Int J Cardiol 96(2):235-240
83. Gyongyosi M, Glogar D, Weidinger F, Domanovits H, Laggner A, Wojta J, Zorn G, Iordanova N, Huber K (2004)
Association between plasmin activation system and intravascular ultrasound signs of plaque instability in patients with unstable angina and non-st-segment elevation myocardial infarction.
Am Heart J 147:158-164
84. Hamm C.W. (2004)
Leitlinien: Akutes Koronarsyndrom (ACS), Teil 1: ACS ohne persistierende ST-Hebung.
Z. Kardiol 93:72-90
85. Hamsten A, de Faire U, Walldius G, Dahlen G, Szamosi A, Landou C, Blomback M, Wiman B (1987)
Plasminogen activator inhibitor in plasma: risk factor for recurrent myocardial infarction.
Lancet 2:3-9

86. Hamsten A, Wiman B, De Faire U, Blombäck M (1985)
Increased plasma levels of rapid inhibitor of tissue plasminogen activator in young survivors of myocardial infarction.
N. Engl. J. Med. 313:1557-1563
87. Haught WH, Mansour M, Rothlein R, Kishimoto TK, Mainolfi EA, Hendricks JB, Hendricks C, Mehta JL (1996)
Alterations in circulating intercellular adhesion molecule-1 and L-selectin: further evidence for chronic inflammation in ischemic heart disease.
Am Heart J. 132(1Pt1):1-8
88. Heeschen C, Dimmeler St, Hamm CW, van den Brandt MJ, Boersma E, Zeiher AM, Simoons ML for the CAPTURE Study Investigators (2003)
Soluble CD40 ligand in acute coronary syndromes.
N Engl J Med 348:1187-1192
89. Helber U, Büttcher E, Beyer ME, Hoffmeister HM (1997)
Expression des Adhäsionsmoleküls MAC-1 auf Granulozyten bei Patienten mit instabiler Angina pectoris. Relation zu Δ tPA.
In: Heinle H, Schulte H, Siegel G (Hrsg) Adhäsionsmoleküle, Zytokine und Apoptose bei der Gefäßumgestaltung. W. Kohlhammer, Stuttgart, S 78-82
90. Henry M, Tregouet DA, Alessi MC, et al.(1998)
Metabolic determinants are much more important than genetic polymorphisms in determining the PAI-1 activity and antigen plasma concentration: A family study with part of the Stanialas Cohort.
Arterioscler Thromb Vasc Biol 18:84-91
91. Himmelreich G, Riess H (1991)
Klinische Bedeutung des Fibrinolyseystems.
Dtsch.Med.Wochenschr. 116:426-430
92. Hoffmeister HM (2001)
Atherothrombose und Inflammation.
Z Kardiol 90: 379-384
93. Hoffmeister HM, Beyer ME, Helber U, Ehlers R, Szabo S, Kazmaier S, Wendel HP, Heller W (1999)
Serummarker bei akuten Koronarsyndromen.
J Kardiol 6:135-9
94. Hoffmeister HM, Büttcher E, Ehlers R, Kazmaier S, Wendel HP, Helber U, Heller W (1998)
Increased leukocyte-platelet adhesion parallels platelet activation in acute coronary syndromes.
Circulation 98(Suppl):I-171

95. Hoffmeister HM, Heller W, Seipel L (1999)
Gerinnung und Fibrinolyse bei Arteriosklerose
Z. Kardiol 88:315-323
96. Hoffmeister HM, Jur M, Helber U, Fischer M, Heller W, Seipel L (1999)
Correlation between coronary morphology and molecular markers of fibrinolysis
in unstable angina pectoris.
Atherosclerosis 144(1):151-157
97. Hoffmeister HM, Jur M, Ruf-Lehmann M, Helber U, Heller W, Seipel L (1998)
Endothelial tissue-type plasminogen activator release in coronary heart disease:
Transient reduction in endothelial fibrinolytic reserve in patients with unstable
angina pectoris or acute myocardial infarction.
J Am Coll Cardiol 31(3):547-51
98. Hoffmeister HM, Jur M, Wendel HP, Heller W, Seipel L (1995)
Alterations of the coagulation, the fibrinolytic and the kallikrein-kinin system in
the acute and post-acute phase in patients with unstable angina pectoris.
Circulation 91:2520-2527
99. Hoffmeister HM, Szabo S, Kastner C, Helber U, Beyer ME, Kazmaier S,
Heller W, Seipel L (1998)
Activation of the bradykinin-kallikrein system, of the coagulation and fibrinolysis
by direct and non-direct plasminogen activating thrombolytic agents in
myocardial infarction (Abstract).
Eur Heart J 19 (Suppl):356
100. Holvoet P, de Boer A, Verstreken M, Collen D. (1986)
An enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) for the measurement of
plasmin-2-antiplasmin complex in human plasma: application to the detection of
in vivo activation of the fibrinolytic system.
Thromb Haemost. 1986;56:124-127
101. Huber K (2001)
Plasminogen Activator Inhibitor Type-1 (Part One): Basic Mechanisms,
Regulation, and Role for Thromboembolic Disease.
Journal of Thrombosis and Thrombolysis 11(3):183-193
102. Huber K, Resch I, Rosc D, Schuster E, Glogar D, Binder BR (1988)
Circadian variation of plasminogen activator levels in plasma of patients with
unstable coronary artery disease and acute myocardial infarction.
Thromb Haemost 60:372-376
103. Hynes RO (1987)
Integrins: A family of cell surface receptors.
Cell 48:549-554

104. Ibbotson T, McGaavin JK, Goa KL (2003)
Abciximab: an updated review of its therapeutic use in patients with ischaemic heart disease undergoing percutaneous coronary revascularisation.
Drugs 63(11):1121-1163
105. Ihnken K, Speiser W, Muller Berghausen G, Beyersdorf F, Schlepper M, Satter P (1992)
Verminderte fibrinolytische Kapazität bei Koronarpatienten durch erhöhte Plasminogen-Aktivator-Inhibitor-Aktivität.
Helv.Chir.Acta 58:503-508
106. Ikeda H, Takajo Y, Ichiki K et al. (1995)
Increased soluble form of P-selectin in patients with unstable angina.
Circulation 92:1693-96
107. Jaeger BR, Labarrere CA (2003)
Fibrinogen and atherothrombosis: vulnerable plaque or vulnerable patient?
Herz 28(6):530-538
108. Jahn J, Hellmann I, Maass M, Giannitsis E, Dalhoff K, Katus HA (2004)
Time-Dependent Changes of hs-CRP Serum Concentration in Patients with Non-ST Elevation Acute Coronary Syndrome.
Herz 29(8): 759-801
109. James SK, Siegbahn A, Armstrong P, Barnathan E, Califf R, Simoons ML, Wallentin L (2004)
Activation of the inflammation, coagulation, and fibrinolysis systems, without influence of abciximab infusion in patients with non-ST-elevation acute coronary syndromes treated with dalteparin: a GUSTO IV substudy.
Am Heart J. 147(2):267-274.
110. Juhan-Vague I, Alessi MC (1997)
PAI-1, obesity, insulin resistance and risk of cardiovascular events.
Thromb.Haemost. 78:656-660
111. Juhan-Vague I, Alessi MC, Joly P, Thirion X, Vague P, Declerck PJ, Serradimigni A, Collen D (May-Jun 1989)
Plasma plasminogen activator inhibitor-1 in angina pectoris. Influence of plasm insulin and acute-phase response.
Arteriosclerosis 9(3):362-7
112. Juhan-Vague I, Pyke SDM, Alessi MC, Jespersen J, Haverkate F, Thompson SG (1996)
Fibrinolytic Factors and the Risk of Myocardial Infarction or Sudden Death in Patients With Angina Pectoris.
Circulation 94(9):2057-63

113. Kaikita K, Ogawa H, Yasue H, Sakamoto T, Miyao Y, Suefuji H, Soejima H, Tayama S, Hayasaki K, Honda T, Kaamijikkoku S (1997)
Increased plasma soluble intercellular adhesion molecule-1 levels in patients with acute myocardial infarction.
Jpn Circ J 61(9):741-748
114. Kakkar VV, Bentley PG, Scully MF, MacGregor IR, Jones NA, Webb PJ (1980)
Antithrombin III and heparin.
Lancet 1:103-104
115. Kapiotis S, Jilma B, Quehenberger P, Ruzicka K, Handler S, Speiser W (1997)
Morning hypercoagulability and fibrinolysis. Diurnal variations in circulating activated factor VII, prothrombin fragment F1+2, and plasmin-plasmin inhibitor complex.
Circulation 96:19-21
116. Kaul P, Fu Y, Chang W-C, Harrington RA et al for the PARAGON-A and GUSTO-IIb Investigators (2001)
Prognostic value of ST segment depression in acute coronary syndromes: insights from PARAGON-A applied to GUSTO-IIb. *J. Am Coll Cardiol* 38:64-71
117. Kenagy RD, Clowes AW (1995)
Regulation of baboon arterial smooth muscle cell plasminogen activators by heparin and growth factors.
*Thromb.Res.*77:55-61
118. Kereiakes DJ, Berkowitz SD, Lincoff AM, Tchong JE, Wolski K, Achenbach R, Melsheimer R, Anderson K, Califf RM, Topol EJ. (2000)
Clinical correlates and course of thrombocytopenia during percutaneous coronary intervention in the era of abciximab platelet glycoprotein IIb/IIIa blockade.
Am Heart J 140(1):74-80
119. Kessels H, Beguin S, Andree H, et al. (1994)
Measurement of thrombin generation in whole blood: the effect of heparin and aspirin.
Thromb Haemost 72: 78–83
120. Koenig W, Rothenbacher D, Hoffmeister A, Griesshammer M, Brenner H (2001)
Plasma fibrin D-dimer levels and risk of stable coronary artery disease: results of a large case-control study.
Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2001 21(10):1701-1705.

121. Korninger C (1985)
Plasminogen activator of tissue type. Physiology, pathophysiologie and clinical value.
Wien Klin Wochenschau 97(22):832-840

122. Kraus J, Oschmann P, Engelhardt B, Schiel C, Hornig C, Bauer R, Kern A, Traupe H, Dorndorf W (1998)
Soluble and cell surface ICAM-1 as markers for disease activity in multiple sclerosis.
Acta Neurol Scand 98(2):102-109

123. Kristensen SD, Falk E (1997)
Pathophysiology of acute ischemic syndromes: recent progress.
Fibrinol & Proteol 11:S105-S108

124. Kupatt C, Habazettl H, Hanusch P, Wichels R, Haahnel D, Becker BF, Boeckstegers P (2000)
c7E3Fab reduces postischemic leukocyte-thrombocyte interaction mediated by fibrinogen implications for myocardial reperfusion injury.
Thromb Vasc Biol 20:2226-2232

125. Leca G, Mansur SE, Bensussan A (1995)
Expression of VCAM-1 (CD106) by a subset of TCR gamma delta-bearing lymphocyte clones. Involvement of a metalloprotease in the specific hydrolytic release of the soluble isoform.
J Immunol 154:1069-77

126. Lee MS, Wali AU, Menon V, Berkowitz SD, Thompson TD, Califf RM, Topol EJ, Granger CB, Hochman JS (2002)
The determinants of activated partial thromboplastin Time, relation of activated partial thromboplastin time to clinical outcomes, and optimal dosing regimens for heparin treated patients with acute coronary syndromes: a review of GUSTO-IIb.
J Thromb Thrombolysis 14(2):91-101

127. Leeuwenberg JF, Smeets EF, Neefjes JJ, Shaffer MA, Cinek T, Jeunhomme TM, et al (1992) E-Selectin and intercellular adhesion molecule-1 are released by activated human endothelial cells in vitro. Immunology 77:543-9

128. Ley K, Tedder TF (1995)
Leukocyte interactions with vascular endothelium. New insights into selectin mediated attachment and rolling.
Immunol 155:525-8

129. Lijnen HR, Collen D (1995)
Mechanisms of physiological fibrinolysis.
Baillieres.Clin.Haematol 8:277-290

130. Lucore CL, Sobel BE (1988)
Interactions of tissue-type plasminogen activator with plasma inhibitors and their pharmacologic implications.
Circulation 77:660-669
131. Luscher TF (1991)
Thrombocyte-vascular wall interaction and coronary heart disease.
Schweiz Med Wochenschr. 121(51-52) 1913-1922
132. Lusinskas FW, Kansas GS, Ding H, Pizcueta P, Schleiffenbaum BE, Tedder TF, Gimbrone MA (1994)
Monocyte rolling arrest and spreading on IL-4 activated vascular endothelium under flow is mediated via sequential action of L-selectin, beta 1-integrins, and beta 2-integrins.
J Cell Biol 125:1417-27
133. Manchanda N, Schwartz BS (1995)
Interaction of single-chain urokinase and plasminogen activator inhibitor type 1.
J.Biol.Chem 270:20032-20035
134. Marmur JD, Thiruvikraman SV, Fyfe BS, Guha A, Sharma SK, Ambrose JA, Fallon JT, Nemerson Y, Taubmann MB (1996)
Identification of active tissue factor in human coronary atheroma.
Circulation 94:1226-1232
135. Mary Cushman; Rozenn N. Lemaitre; Lewis H. Kuller; Bruce M. Psaty; Elizabeth M. Macy; A. Richey Sharrett; Russell P. Tracy (1999)
Fibrinolytic activation markers predict myocardial infarction in the elderly.
Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology. 19:493-498
136. Massberg S, Schulz C, Gawaz M (2003).
Role of platelets in the pathophysiology of acute coronary syndrome.
Semin Vasc Med 3(2):147-62
137. Matheny HE, Deem TL, Cook-Mills JM (2000)
Lymphocyte migration through monolayers of endothelial cell lines involves VCAM-1 signaling via endothelial cell NADPH oxidase.
J Immunol 164:6550-9
138. Matthai WH Jr (2005)
Thrombocytopenia in cardiovascular patients: diagnosis and management.
Chest 127:46S-52S
139. McCallum PK et al. (1990)
Effects of Fixed Minidose Warfarin on Coagulation and Fibrinolysis Following Major Gynaecological Surgery.
Thromb Haemost 64:511-515

140. McGee M, Li L(1991)
Functional difference between intrinsic and extrinsic coagulation pathways.
Kinetics of factor X activation on human monocytes and alveolar macrophages.
J Biol Chem 266:8079-8085
141. Meisel SR, Shapiro H, Radnay J et al. (1998)
Increased expression of neutrophil and monocyte adhesion molecules LFA-1 and Mac-1 and their ligand ICAM-1 and VLA-4 throughout the acute phase of myocardial infarction: possible implications for leukocyte aggregation and microvascular plugging.
J Am Coll Cardiol 31:120-125
142. Mendall MA, Strachan DP, Butland BK, Ballam L, Morris J, Sweetnam PM, Elwood PC (2000)
C-reactive protein: relation to total mortality, cardiovascular mortality and cardiovascular risk factors in men.
Eur Heart J 21:1584-1590
143. Menon V, Lessard D, Yarzebski J, Furman MI, Gore JM, Goldberg RJ (2003)
Leukocytosis and adverse hospital outcomes after acute myocardial infarction.
Am J Cardiol 92(4):368-72
144. Merlini PA, Ardissino D, Bauer KA, Oltrona L, Pezzano A, Bottasso B, Rosenberg RD, Mannucci PM (1997)
Persistent thrombin generation during heparin therapy in patients with acute coronary syndromes.
Arterioscler Thromb Vasc Biol 17(7):1325-30
145. Merlini PA, Repetto A, Lombardi A, Vetrano A, Fetiveau R, Cavallini C, Sappe D, Salvioni A, Canziani R, Savonitto S, Mannucci PM, Ardissino D (2002)
Effect of Abciximab on Prothrombin activation and thrombin generation in acute coronary syndromes without ST-segment elevation.
Circulation 105:928-932
146. Miller GJ, Esnouf MP, Burgess AI, Cooper JA, Mitchell JP (1997)
Risk of coronary heart disease and activation of factor XII in middle-aged men.
Arterioscler Thromb Vasc Biol 17:2103-2106
147. Moroi M, Aoki N (1976)
Isolation and characterization of α_2 -plasmin inhibitor from human plasma.
J Biol Chem 251:5956
148. Muller JE, Stone PH, Turi ZG, Rutherford JD, Czeisler CA, Parker C, Poole WK, Possamani E, Roberts R, Robertson T, Sobel BE, Willerson JT, Braunwald E, MILIS Study Group (1985)
Circadian variation in the frequency of acute myocardial infarction.
N. Engl. J. Med. 313:1315-1322

149. Müllertz S, Clemmensen I (1976)
The primary inhibitor of plasmin in human plasma.
Biochem J 159:545
150. Munkvad S, Gram J, Jespersen J (1991)
Possible role of vascular intima for generation of coagulant activity in patients undergoing thrombolysis with recombinant tissue-type plasminogen activator. A randomized, placebo-controlled study.
Scand. J. Clin. Lab. Invest. 51:581-590
151. Munkvad S, Gram J, Jespersen J (1992)
Increase of tissue-type plasminogen activator (t-PA) and plasminogen activator inhibitor type 1 (PAI-1) in plasma after thromolytic therapy of patients with myocardial infarction. A randomized, placebo-controlled study.
Fibrinolysis 6:45-50
152. Munkvard S (1993)
Fibrinolysis in patients with acute ischaemic heart disease.
Dan Med Bull 40 (4):385-408
153. Nemerson Y (1988)
Tissue factor and hemostasis
Blood 71:1-8
154. Neumann FJ, Holzer W, Pogatsa-Murray G, Schömig A, Gawaz M (2001)
Antiplatelet Effects of Abciximab, Tirofiban and Eptifibatide in Patients Undergoing Coronary Stenting.
Journal of the American College of Cardiology 37(5):1323-1328
155. Neumann FJ, Marx N, Gawaz M, Brand K, Ott I, Rokitta C, Sticherling C, Meint C, May A, Schömig A (1997)
Induction of cytokine expression in leukocytes by binding of thrombin-stimulated platelets.
Circulation 95:2387-2394
156. Neumann FJ, Ott I, Marx N, Luther T, Kenngott S, Gawaz M, Kotzsch M, Schomig A (1997)
Effect of human recombinant interleukin-6 and interleukin-8 on monocyte procoagulant activity.
Arterioscler Thromb Vasc Biol 17:3399-3405
157. Neumann FJ, Zohnhofer D, Fakhoury L, Ott I, Gawaz M, Schomig A (1999)
Effect of glycoprotein IIb/IIIa receptor blockade on platelet-leukocyte interaction and surface expression of the leukocyte integrin Mac-1 in acute myocardial infarction.
J Am Coll Cardiol 34(5):1420-1426

158. Nielsen TT, Ingerslev J (1993)
Fibrinolysis in patients with acute ischaemic heart disease.
Dan. Med. Bull. 40:383-408
159. Nijm J, Wikby A, Tompa A, Olsson AG, Jonasson L. (2005)
Circulating levels of the proinflammatory cytokines and neutrophil-platelet aggregates in patients with coronary artery disease.
Am J Cradiol 95(4):452-6
160. Olexa P, Olexova M (Mar 2003)
Plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1), ischemic heart disease and diabetes mellitus.
Vnitr Lek 49(3):222-6
161. Olivotti L, Spallarossa P, Piana A, Iannone A, Rossettin P, Ghigliotti G, Armani U, Barsotti A, Brunelli C. (2001)
Maximal endothelial tissue plasminogen activator release is not impaired in patients with acute coronary syndromes before heparin treatment.
Blood Coagul Fibrinolysis 12(4):261-267
162. Ott I, Neumann FJ, Gawaz M, Schmitt M, Schomig A (1996)
Increased neutrophil-platelet adhesion in patients with unstable angina.
Circulation 94(6):1239-1246
163. Ott I, Neumann FJ, Kenngott S, Gawaz M, Schömig A (1998)
Procoagulant inflammatory responses of monocytes after direct balloon angioplasty in acute myocardial infarction.
Am J Cardiol 82:938-942
164. Pamela A. Sakkinen; Mary Cushman; Bruce M. Psaty; Beatriz Rodriguez; Robin Boineau; Lewis H. Kuller; Russell P. Tracy (1999)
Relationship of Plasmin Generation to Cardiovascular Disease Risk Factors in Elderly Men and Women.
Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology. 19:499-504
165. Paramo JA, Colucci M, Collen D (1985)
Plasminogen activator inhibitor in blood of patients with coronary artery disease.
Brit med J 291:573-574
166. Paramo JA, Orbe J, Fernandez J (2001)
Fibrinolysis/proteolysis balance in stable angina pectoris in relation to angiographic findings.
Thromb Haemost. 86(2):636-639
167. Pelzer H et al. (1991)
Determination of Human Prothrombin Activation Fragment 1+2 in Plasma with an antibody against a Synthetic Peptide.
Thromb Haemost 65 (2):153-159

168. Peter K, Schwarz M, Conradt C, Nordt T, Moser M, Kubler W, Bode C (1999)
Heparin inhibits ligand binding to the leukocyte integrin Mac-11 (CD11b/CD18).
Circulation 100(14):1533-1539
169. Peter K, Straub A, Kohler B, Volkmann M, Schwarz M, Kubler W, Bode C (1999)
Platelet activation as a potential mechanism of GPIIb/IIIa inhibitor-induced thrombocytopenia.
Am J Cardiol 84(5):519-524
170. Pober JS, Gimbrone MA Jr, Lapierre LA, Mendrick DL, Fiers W, Rothlein R, Springer TA (1986)
Overlapping patterns of activation of human endothelial cells by interleukin 1, tumor necrosis factor, and immune interferon.
J Immunol 137: 1893-6
171. Pradhan AD, LaCroix AZ, Langer RD, Trevisan M, Lewis CE, Hsia JA, Oberman A, Kotchen JM, Ridker PM (2004)
Tissue plasminogen activator antigen and D-dimer as markers for atherothrombotic risk among healthy postmenopausal women.
Circulation 110(3):292-300
172. Preston RA, Ledford M, Materson BJ, Baltodano NM, Memon A, Alonso A (2002)
Effects of severe, uncontrolled hypertension on endothelial activation: soluble vascular cell adhesion molecule-1, soluble intercellular adhesion molecule-1 and von Willebrand factor.
J Hypertens 20:871-7
173. PRISM-PLUS (1998)
Inhibition of the platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor with tirofiban in unstable angina and non-Q-wave myocardial infarction. Platelet receptor inhibition in ischemic syndrome management in patients limited by unstable signs and symptoms (PRISM-PLUS) Study Investigators.
N Engl J Med 338:1488-1497
174. Prusa R, Zadina J, Bronsky J (2004)
Activated factor XII in patients with hyperglycaemia and dyslipidaemia.
Vnitr Lek 50(12):917-922
175. Pschyrembel (1998)
Klinisches Wörterbuch, 258. Auflage de Gruyter
176. Qi X, Peng Y, Gu j, Zheng S, Zhang J, Wang T (2002)
Inflammatory cytokine release in patients with unstable angina after coronary angioplasty.
Jpn Heart J. 43:103-115

177. Rabie MJ, Blashill A, Furie B, Furie BC (1986)
Prothrombin fragment 1.2.3. a major product of prothrombin activation in human plasma.
J Biol Chem 261:13210-13215
178. Razakjr OA, Tan HC, Yip WL, Lim YT (2005)
Predictors of bleeding complications and thrombocytopenia with the use of abciximab during percutaneous coronary intervention.
J Interv Cardiol 18(1):33-37
179. Redondo, M.; Carroll, V. A.; Mauron, T.; Biasiutti, F. Demarmels; Binder, B. R.; Lammle, B.; Wuillemin, W. A. (2001)
Hemostatic and fibrinolytic parameters in survivors of myocardial infarction: a low plasma level of plasmin-[alpha]2-antiplasmin complex is an independent predictor of coronary re-events.
Blood Coagulation & Fibrinolysis. 12(1):17-24
180. Reinartz J, Schaefer B, Bechtel MJ, Kramer MD (1996)
Plasminogen activator inhibitor type-2 (PAI-2) in human keratinocytes regulates pericellular urokinase-type plasminogen activator.
Exp.Cell.Res 223:91-101
181. Reinhart WH (2003)
Fibrinogen- marker or mediator of vascular disease?
Vasc Med. 8(3): 211-216
182. Reverter JC, Beguin S, Kessels H, Kumar R, Hemker HC, Coller BS (1996)
Inhibition of platelet-mediated, tissue factor induced thrombin generation by mouse/human chimeric 7E3 antibody: potential implications for the effect of C7E3 Fab treatment on acute thrombosis and "clinical restenosis".
J Clin Invest 98:863-874
183. Rice GE, Gimbrone MA Jr; Bevilacqua MP (1988)
Tumor cell-endothelial interactions. Increased adhesion of human melanoma cells to activated vascular endothelium.
Am J Pathol 133:204-10
184. Ridker PM, Hennekens CH, Cerskus A, Stampfer MJ (1994)
Plasma concentration of cross-linked fibrin degradation product (D-dimer) and the risk of future myocardial infarction among apparently healthy men.
Circulation 90(5):2236-2240
185. Rocha E, Paramo JA (1994)
The relationship between impaired fibrinolysis and coronary heart disease.
Fibrinolysis 8:294-303

186. Röcker L (1993)
Einfluß körperlicher Leistungen auf das Hämostasesystems.
Dtsch.Med.Wochenschr 118:348-354
187. Ross R (1993)
The pathogenesis of atherosclerosis: a perspective for the 1990s.
Nature 362:801-809
188. Ross R (1999)
Atherosclerosis: an inflammatory disease.
N Engl J Med 340:115-26
189. Rothlein R, Mainolfi EA, Czajkowski M, Marlin SD (1995)
A form of circulating ICAM-1 in human serum.
J Immunol 147:3788-3793
190. Rothwell PM, Howard SC, Power DA, Gutnikov SA, Algra A, van Gijn J, Clark TG, Murphy MF, Warlow CP (2004)
Fibrinogen concentration and risk of ischemic stroke and acute coronary events in 5113 patients with transient ischemic attack and minor ischemic stroke.
Stroke 35(10):2300-5
191. Saksela O (1985)
Plasminogen activation and regulation of pericellular proteolysis.
Biochim.Biophys.Acta 823:35-65
192. Savonitto S, Ardissino D, Granger CB, Morando G, Prando MD, Mafriaci A, Cavallini C, Melandri G, Thompson TD, Vahanian A, Ohman EM, Califf RM, Van de Werf F, Topol EJ (1999)
Prognostic value of the admission electrocardiogram in acute coronary syndromes.
JAMA 281:707-713
193. Schaiff WT, Eisenberg PR (1997)
Mechanism for thrombolysis-induced increases in procoagulant and proinflammatory activity.
Fibrinolysis & Proteolysis 11(Suppl 1):115-118
194. Scharfstein JS, Abendschein DR, Eisenberg PR, George D, Cannon CP, Becker RC, Sobel B, Cupples LA, Braunwald E, Loscalzo J (1996)
Usefulness of fibrinolytic and procoagulant markers during thrombolytic therapy in predicting clinical outcomes in acute myocardial infarction. TIMI-5 Investigators. Thrombolysis in myocardial infarction.
Am J Cardiol 78:503-510.
195. Scheidt. W von.
Pathophysiologie der akuten Koronarsyndrome.
Klinik & Forschung, Journal of Clinical Research. ISSN 0947-8736

196. Schrör K (1998)
Atherothrombose als pathologische Interaktion zwischen Thrombozyten und Gefäßwand.
Hämostaseologie 18:156-160
197. Schrör K (1999)
Antiintegrine - neue Plättchenfunktionshemmer zur Therapie und Prävention des akuten Koronarsyndroms.
Wien Klein Wochenschr 111/3:90-97
198. Schrör K (2000)
Abciximab: Erstes klinisch eingeführte Antiintegrin zur Hemmung der Thrombozytenaggregation.
Dr. Schrör Verlag Frechen, 1. Auflage
199. Schrör K (2001)
Pathophysiologie der Thrombozytenaktivierung und Pharmakologie der GPIIb/IIIa-Inhibitoren.
Herz 26 (Supplement):30-35
200. Schrör K, Weber AA (2003)
Comparative Pharmacology of GPIIb/IIIa Antagonists.
Journal of Thrombosis and Thrombolysis 15(2):71-80
201. Schwartz RS, Bayes-Genis A, Lesser JR, Sangiorgi M, Henry TD, Conover CA (2003)
Detecting vulnerable plaque using peripheral blood: inflammatory and cellular markers.
J Interv Cardiol 16(3):231-42
202. Schwarz M, Nordt T, Bode C, Peter K (2002)
The GP IIb/IIIa inhibitor abciximab (c7E3) inhibits the binding of various ligands to the leukocyte integrin Mac-1 (CD11b/CD18, alphaMbeta2).
Thromb Res 107(3-4):121-128
203. Scott J (2004)
Pathophysiology and biochemistry of cardiovascular disease.
Curr opin Genet Dev 14(3):271-279
204. Sheu JR, Ko WC, Hung WC, Peng HC, Huang TF (1997)
Interactions of thrombin-activated platelets with extracellular matrices (fibronectin and vitronectin): comparison of the activity of Arg-Gly-Asp-containing venom peptides and monoclonal antibodies against glycoprotein IIb/IIIa complex.
J Pharm Pharmacol 49:78-84

205. Shitrit , Bar-Gil Shitrit A, Rudensky B, Sulkes J, Gutterer N, Zviony D (2004)
Role of ELISA D-dimer test in patients with unstable angina pectoris presenting at the emergency department with a normal electrocardiogram.
Am J Hematol 77(2):147-50

206. Shyu KG, Chang H, Lin CC et al. (1996)
Circulating ICAM-1 and E-selectin in patients with unstable angina.
Circulation 92:1693-96

207. Simon DI, Xu H, Ortlepp S, Roger C, Rao NK (1997)
7E3 monoclonal antibody directed against the platelet glycoprotein IIb/IIIa cross-reacts with the leukocyte integrin Mac-1 and blocks adhesion to fibrinogen and ICAM-1.
Arterioscler Thromb Vasc Biol 17(3):528-535

208. Speidl WS, Graf S, Hornykewycz S, Nikfardjam M, Niessner A, Zorn G, Wojta J, Huber K. (2002)
High-sensitivity C-reactive protein in the prediction of coronary events in patients with premature coronary artery disease.
Am Heart J 144(3):449-55

209. Sprengers ED, Kluft C (1987)
Plasminogen activator inhibitors.
Blood 69:381-387

210. Springer TA (1990)
Adhesion molecules of the immune system.
Nature 346:425-34

211. Springer TA (1994)
Traffic signals for lymphocyte recirculation and leukocyte emigration: the multistep Paradigm.
Cell 76:301-14

212. Squadrito F, Saitta A, Altavilla D, Iocolano M, Canale P, Campo GM, Squadrito G, Di Tano G, Mazzu M, Caputi AP (1996)
Thrombolytic therapy with urokinase reduced increased circulating endothelial adhesion molecules in acute myocardial infarction.
Inflamm Res 45(1):14-19

213. Stauton DE, Dustin ML, Erickson HP, Springer TA (Apr 1990)
The arrangement of the immunoglobulin-like domains of ICAM-1 and the binding sites for LFA-1 and rhinovirus.
Cell 61(2):243-54

214. Steiner S, Seidinger D, Huber K, Kaun C, Minar E, Kopp CW (2003)
Effect of Glycoprotein IIb/IIIa Antagonist Abciximab on Monocyte-platelet aggregates and tissue factor expression.
Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology 23:1697
215. Stouffer GA, Hu Z, Sajid M, Li H, Jin G, Nakada MT, Hanson SR, Runge MS (1998)
 β_3 integrins are upregulated after vascular injury and modulate thrombospondin- and thrombin-induced proliferation of cultured smooth muscle cells.
Circulation 97:907-915
216. Straub A, Wendel HP, Azevedo R, Ziemer G (2005)
The GP IIb/IIIa inhibitor abciximab (ReoPro) decreases activation and interaction of platelets and leukocytes during in vitro cardiopulmonary bypass simulation.
Eur J Cardiothorac Surg 27(4): 617-21
217. Suehiro K, Smith JW, Plow EF (1996)
The ligand recognition specificity of β_3 integrins.
J Biol Chem 271:10365-10371
218. Szabo S.; Kastner C.; Büttcher E.; Kazmaier S.; Helber U.; Hoffmeister H.M. (1998)
Altersabhängigkeit von Markern der Hämostase und Fibrinolyse.
In H. Heinle, H. Schulte, G. Siegel: *Arteriosklerose*, W. Kohlhammer, Stuttgart.
219. Szczeklik A, Krzanowski M, Gora P, et al. (1992)
Antiplatelet drugs and generation of thrombin in clotting blood.
Blood 80: 2006–2011
220. Takeda Y, Suzuki S, Fukutomi T, Kondo H, Sugiura M, Suzumura H, Murasaki G, Okutani H, Itoh M (2003)
Elevated white blood cell count as a risk factor of coronary artery disease: inconsistency between forms of the disease.
Jpn Heart J 44(2):201-11
221. Takeuchi N, Kawamura T, Kanai A, Nakamura N, Uno T, Hara T, et al (2002)
The effect of cigarette smoking on soluble adhesion molecules in middle-aged patients with Type 2 diabetes mellitus.
Diabetes Med 19:57-64
222. Tankersley DL, Finlayson JS (1984)
Kinetics of activation and autoactivation of human factor XII.
Biochemistry 23:273-279

223. Tataru MC, Heinrich J, Junker R, Schulte H, von Eckardstein A, Assmann G, Koehler E (1999)
D-dimers in relation to the severity of arteriosclerosis in patients with stable angina pectoris after myocardial infarction.
Eur Heart J 20(20):1493-1502
224. Tate KM, Higgins DL, Holmes WE, Winkler ME, Heyneker HL, Vehar GH (1987)
Functional role of proteolytic cleavage at arginine – 275 of human tissue plasminogen activator as assessed by site-directed mutagenesis.
J Biochem 26:338-343
225. Teitel JM et al. (1982)
Studies of the Prothrombin Activation Pathway Utilizing Radioimmunoassays for the F₂/F₁₊₂ Fragment and Thrombin-Antithrombin Complex.
Blood 59:1086-1097
226. The CAPTURE trial (2000).
Abciximab and percutaneous coronary intervention: new indications. Medium-term benefit.
Prescrire Int. 9(46):36-38
227. The EPIC Investigation (1994)
Use of a monoclonal antibody directed against the platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor in high-risk coronary angioplasty.
N Engl J Med 330(14):956-961
228. The EPILOG Investigators (1997)
Platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor blockade and low-dose heparin during percutaneous coronary revascularization.
N Engl J Med. 336(24):1689-96
229. The EPISTENT Investigators (1998)
Randomised placebo-controlled and balloon-angioplasty-controlled trial to assess safety of coronary stenting with use of platelet glycoprotein-IIb/IIIa blockade.
Lancet. 352(9122):87-92.
230. van de Stolpe A, van der Saag PT (1996)
Intercellular adhesion molecule-1.
J.Mol.Med 74 (1)13-33
231. Van der Bom JG, de Knijff P, Haverkate F, Bots ML, Meijer P, de Long PT, Hofman A, Kluit C, Grobbee DE (1997)
Tissue plasminogen activator and risk of myocardial infarction.
The Rotterdam Study. Circulation 95:2623-2627

232. van der Bom JG, de Maat MP, Bots ML, Haverkate F, de Jong PT, Hofman A, Kluft C, Grobbee DE (1998)
Elevated plasma fibrinogen: cause or consequence of cardiovascular disease?
Arterioscler Thromb Vasc Biol 18(4):621-625
233. van der Graaf F, Keus FIA, Vlooswijk RAA, Bouma BN (1982)
The contact activation mechanism in human plasma: activation induced by dextran sulfate.
Blood 59:1225-1233
234. van der Poll T et al. (1990)
Activation of Coagulation after Administration of Tumor Necrosis Factor to Normal Subjects.
New England Journal of Medicine 322:1622-1627
235. van der Wal A, Becker AE, van der Loos CM, Das PK (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 89:36-44
236. van Hinsberg VWM, van den Berg EA, Fiers W, Dooijewaard G (1990)
Tumor necrosis factor induces the production of urokinase-type plasminogen activator by human endothelial cells.
Blood 75:1991-1998
237. Van Leeuwen RT, Kol A, Andreotti F, Kluft C, Maseri A, Sperti G (1994)
Angiotensin II increases plasminogen activator inhibitor type 1 and tissue-type plasminogen activator messenger RNA in cultured rat aortic smooth muscle cells.
Circulation 90:362-368
238. Verstraete M, Su CAPF, Transwell P, Feverer W, Collen D (1986)
Pharmacokinetics and effects of fibrinolytic and coagulation parameters of two doses of recombinant tissue-type plasminogen activator in healthy volunteers.
Thromb Haemostas 56:1-5
239. von Scheidt W.
Pathophysiologie der akuten Koronarsyndrome.
Klinik und Forschung
240. Weiner M, de Crinis K, Redisch W, Steele JM (1959)
Influence of some vasoactive drugs on fibrinolytic activity.
Circulation 19:845-848
241. Wielders S, Mukherjee M, Michiels J, et al. (1997)
The routine determination of the endogenous thrombin potential, first results in different form of hyper and hypocoagulability.
Thromb Haemost. 77: 629-636

242. Willerson (1995)
Conversion from chronic to acute coronary heart disease syndromes. Role of platelets and platelet products.
Tex Heart Inst J. 22(1):13-19
243. Wiman B, Collen D (1977)
Purification and characterization of human antiplasmin, the fast-acting plasmin inhibitor in plasma.
Eur J Biochem 78:19
244. Wiman B, Hamsten A (1990)
The Fibrinolytic Enzyme System and Its Role in the Etiology of Thromboembolic Disease.
Semin. Thromb. Hemost. 16:207-216
245. Wu K, Urano T, Ihara H, Takada Y, Fujie M, Shikimori M, Hashimoto K, Takada A (1995)
The cleavage and inactivation of plasmin activator inhibitor type 1 by neutrophil elastase: The evaluation of its physiologic relevance in fibrinolysis.
Blood 86:1056-1061
246. Xie Y, Zhou T, Shen W, Lu G, Yin T, Gong L (2000).
Soluble cell adhesion molecules in patients with acute coronary syndrome.
Chin Med J (Engl) 113(3):286-288
247. Yan J, Huang Z, Liu R, Li L, Han C, Yang J (1999)
A study on the reserve capacity of endothelial tissue plasminogen activator in patients with acute coronary syndrome.
Zhonghua Nei Ke Za Zhi 38(12):817-820
248. Zalewski A, Shi Y, Nardone D, Bravette B, Weinstock P, Fischmann D, Wilson P, Goldberg S, Levin DC, Bjornsson TD (1991)
Evidence for reduced fibrinolytic activity in unstable angina at rest. Clinical, biochemical, and angiographic correlates.
Circulation 83:1685-1691
249. Zateishchikov DA, Averkov OV, Grasiansky NA, Dobrovolsky AB, Storozhilova AN (1992)
Tissue plasminogen activator, its inhibitor and other factors of the blood fibrinolytic system in stable coronary heart disease.
Kardiologiya 32:9-12
250. Zebrack JS, Anderson JL, Maycock CA, Horne BD, Bair TL, Muhlestein JB; Intermountain Heart Collaborative (IHC) Study Group (2002)
Usefulness of high-sensitivity C-reactive protein in predicting long-term risk of death or acute myocardial infarction in patients with unstable or stable angina pectoris or acute myocardial infarction.
Am J Cardiol. 2002 Jan 15;89(2):145-9.

251. Zeitler H, Ko Y, Zimmermann C, Nickenig G, Glanzer K, Walger P, Sachinidis A, Veetter H (1997)
Elevated serum concentrations of soluble adhesion molecules in coronary artery disease and acute myocardial infarction.
Eur J Med Res 2(9):389-394
252. Zurborn KH, Bruhn HD (1991)
Biochemische Marker der Gerinnungsaktivierung und der Fibrinbildung als Risikoindikatoren.
Hämostaseologie 11:200-7

Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich ganz herzlich bei Herrn Professor Dr. H. M. Hoffmeister, Chefarzt der Klinik für Kardiologie und Allgemeine Innere Medizin des Städtischen Klinikums Solingen, für die freundliche Überlassung des Themas und für den vielseitigen Rat während meiner Promotion bedanken.

Weiterhin danke ich Herrn Dr. S. Szabo und Herrn Dr. T. Walter für die gute Betreuung, die Unterstützung bei der statistischen Auswertung und Darstellung der Ergebnisse.

Ebenso möchte ich mich ganz herzlich bei Frau S. Kazmaier und Frau P. Rilling für die Analyse der Blutproben und die freundliche Atmosphäre in der Arbeitsgruppe bedanken.

Mein Dank gilt ferner Frau Dr. D. Etzel und Herrn G. Loncar für ihre Mithilfe bei der Zusammenstellung des Kontrollkollektivs.

Für das Korrekturlesen möchte ich mich recht herzlich bei Herrn Dr. Marx sowie bei meiner Schwester Alexandra Brummer bedanken.

Bedanken möchte ich mich auch bei allen Ärzten und dem Pflegepersonal der Intensivstation E11, der Wochenstation und der Station D1 der Medizinischen Universitätsklinik Tübingen, sowie vor allem bei den Patienten und Probanden für die freiwillige Teilnahme an dieser Studie.

Abschließend möchte ich mich an dieser Stelle besonders bei meinen Eltern für die Ermöglichung meines Studiums bedanken.

Lebenslauf

Persönliche Daten:

Name: Brummer
Vorname: Astrid Bettina
Geburtsdatum / -ort: 10.04.1978 / Stuttgart
Nationalität: deutsch
Konfession: katholisch

Schule:

09.1984 – 08.1988 Österfeld-Grundschule in Stuttgart-Vaihingen
09.1988 – 06.1997 Fanny-Leicht-Gymnasium in Stuttgart-Vaihingen
Abschluss: Allgemeine Hochschulreife

Studium:

1997 – 2000 Studiengang Humanmedizin
Ernst-Moritz-Arndt-Universität Greifswald
- 29.09.1999: Physikum
- 29.08.2000: Erster Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
2000 – 2003 Eberhard-Karls-Universität Tübingen
- 28.03.2003: Zweiter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
2003 – 2004 Universität zu Köln
Praktisches Jahr: 1. Tertial: Innere Medizin
Kantonsspital Luzern
2. Tertial: Chirurgie
Städtisches Klinikum Solingen
3. Tertial: Anästhesie
Städtisches Klinikum Solingen
- 14.06.2004: Dritter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung

Beruf:

10/2004-07/2006 Assistenzärztin
Unfall-, Hand- und Wiederherstellungschirurgie
Kreiskrankenhaus Gummersbach GmbH
seit 08/2006 Assistenzärztin
Klinik für Anästhesie und operative Intensivmedizin
Charité- Universitätsmedizin Berlin