

Untersuchung von Monozytensubpopulationen in Bezug auf myokardialer Schädigung

Inauguraldissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Zahnmedizin

des Fachbereichs Medizin

der Justus-Liebig-Universität Gießen

vorgelegt von Noushin Steigerwald, geb. Askari

aus Siegen

Gießen 2025

Aus dem Fachbereich Medizin der Justus-Liebig-Universität Gießen
Medizinische Klinik I – Kardiologie und Angiologie

Gutachter: Prof. Dr. Till Keller

GutachterIn: Prof. Dr. Stefan Rupp

Tag der Disputation: 20.05.2026

Für Nana

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	1
2	Ziel der Arbeit	3
3	Hintergrund	4
3.1	Atherosklerose	4
3.1.1	Akutes Koronarsyndrom	5
3.1.2	Myokardinfarkt-Typen	6
3.1.3	Chronisches Koronarsyndrom	8
3.1.4	Troponine als Biomarker	9
3.2	Monozyten	11
3.2.1	Klassische Monozyten	12
3.2.2	Intermediäre Monozyten	13
3.2.3	Nicht-Klassische Monozyten	13
4	Material und Methode	14
4.1	Klinische Kohorten	14
4.2	Untersuchungs- und Behandlungsablauf	14
4.3	Definition von Myokardschaden	15
4.4	Durchflusszytometrische Untersuchung	16
4.5	Statistische Auswertung	16
5	Ergebnisse	18
5.1	ACS-Kohorte	18
5.1.1	Zusammenhang zwischen Myokardinfarkt (MI)-Typ und Monozytenanzahl	20
5.1.2	Zusammenhang der Monozytenanzahl und der Größe des Myokardschadens ungeachtet der Enddiagnose	22
5.2	CCS-Kohorte	25
5.2.1	Monozytensubpopulationen in der CCS-Kohorte	27
6	Diskussion	29
7	Zusammenfassung	38
8	Summary	40
9	Literatur	41

INHALTSVERZEICHNIS

A	Abkürzungsverzeichnis	53
B	Abbildungsverzeichnis	54
C	Tabellenverzeichnis	55
D	Publikationsverzeichnis	56
E	Anhang	57
F	Ehrenwörtliche Erklärung	59
G	Danksagung	60

1 Einleitung

Die koronare Herzkrankheit (KHK) ist die weltweit häufigste Todesursache [84]. Sie steht im eindeutigen Zusammenhang mit der Alterung der Bevölkerung und vor allem mit der Prävalenz von Adipositas, Diabetes Mellitus Typ 2 und dem metabolischen Syndrom [11].

Die enge Kausalität zwischen den Ernährungsgewohnheiten, der Morbidität und Mortalität bei KHK wurde bereits seit vielen Jahren untersucht [124, 1]. In den letzten Jahren führten die eher sitzende Lebensweise und eine westlich geprägte, hochkalorische Ernährung zu einem stetig wachsenden Prozentsatz an fettleibigen und übergewichtigen Menschen [27]. Adipositas wird eindeutig mit einem erhöhten Risiko für verschiedene Begleiterkrankungen wie Typ-2-Diabetes, Herz-Kreislauf-Erkrankungen, Arteriosklerose, Nieren- und Leberversagen, sterile Entzündungen [71, 75] und bestimmte Krebsarten [98] in Verbindung gebracht. Die KHK frühzeitig zu erkennen, die Symptome richtig zu deuten und eine adäquate Behandlung zu beginnen, gehören zu den Hauptaufgaben der heutigen Wissenschaft und der medizinischen Versorgung.

Herzerkrankungen können in akuter oder chronischer Form auftreten (s. Abb. 1)

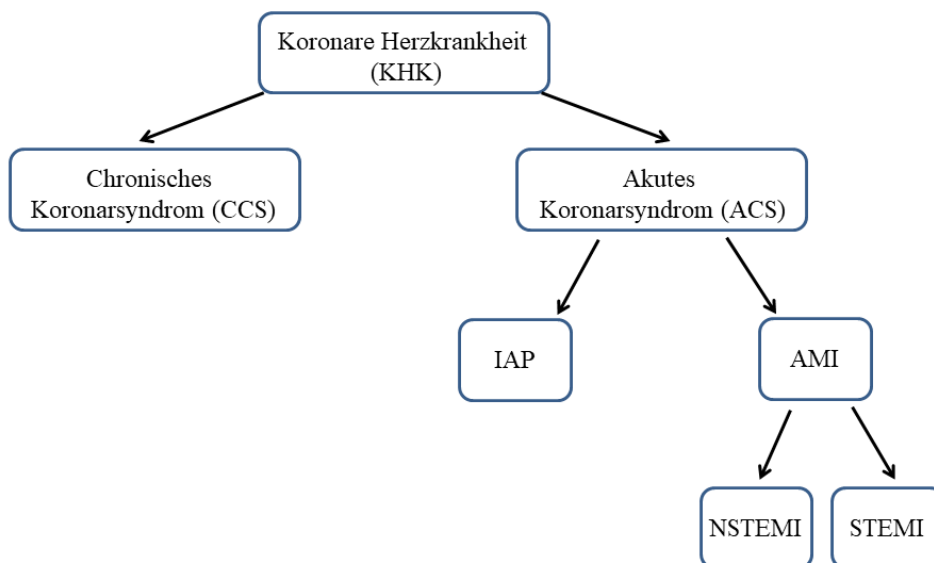


Abbildung 1: Übersicht über die KHK.

Instabile Angina Pectoris (IAP), akuter Myokardinfarkt (AMI), Nicht-ST-Hebungsinfarkt (NSTEMI), ST-Hebungsinfarkt (STEMI).

Die akute Form der KHK ist das akute Koronarsyndrom (ACS), welches jeden Zustand mit einer plötzlichen Koronarinsuffizienz umfasst. Die Anzeichen und Symptome eines

ACS gehen von instabiler Angina pectoris über Nicht-ST-Hebungsinfarkt (NSTEMI) bis hin zu ST-Hebungsinfarkt (STEMI) [121, 73]. Instabile Angina pectoris und NSTEMI resultieren aus einer teilweise oder intermittierend verschlossenen Koronararterie, während der STEMI aus einer vollständig verschlossenen Koronararterie resultiert. In welcher Form das ACS vorliegt, kann durch spezifische Untersuchungsmöglichkeiten wie Anamnese, körperliche Untersuchung, Elektrokardiogramm/Elektrokardiografie (EKG) und vor allem durch die Erhebung von Standardbiomarkern wie kardiales Troponin I (cTnI) und kardiales Troponin T (cTnT) diagnostiziert werden [121, 73]. Kardiales Troponin spielt eine entscheidende Rolle bei der Erkennung von Myokardverletzungen und ermöglicht eine präzisere Risikoabschätzung für kardiale Ereignisse. Darüber hinaus hilft es dabei, PatientInnen zu identifizieren, die von pharmakologischen oder interventionellen Therapien profitieren könnten.

Die chronische Form der KHK heißt Chronisches Koronarsyndrom (CCS) und fasst alle anderen klinischen Szenarien außer dem ACS -entsprechend der universellen Definition des Myokardinfarkts- zusammen (s. Abb. 3) [59]. Ein Großteil der Früherkennung geht auf die inflammatorischen Prozesse im Blut zurück, die hauptsächlich über die Monozytenaktivität zu beschreiben sind. Monozyten sind von den Anfängen der Signalkaskade bei einem akuten Prozess bis hin zur Heilung des Gewebes zugegen. Monozyten lassen sich durch ihre Oberflächenmarker in drei Gruppen unterteilen; die klassischen Monozyten, die intermediären Monozyten und die nicht-klassischen Monozyten [140]. In der Literatur wird jede Monozytengruppe einem unterschiedlichen Differenzierungsgrad mit unterschiedlichen Aufgaben zugeschrieben. Die verschiedenen Aufgaben sind noch nicht endgültig beschrieben [37, 55]. Eine mögliche Aufgabe von Monozyten wäre der eines unabhängigen Prädiktors für Herzerkrankungen [58] wie für einen MI als die Erstmanifestation eines KHK. In der Forschung wird diskutiert, ob Monozyten nicht nur eine zentrale Rolle in der Entzündungsreaktion und Gewebereparatur spielen, sondern auch als unabhängige Prädiktoren für kardiovaskuläre Erkrankungen dienen könnten. Eine Studie von Kim et al. (2019) zeigt, dass die Monozytenzahl mit dem kardiovaskulären Risiko assoziiert ist, basierend auf dem Framingham 10-Jahres-Risikoscore [58]. Ob Monozyten auch als Prädiktoren für einen Myokardinfarkt als Erstmanifestation einer KHK herangezogen werden können, bedarf weiterer Untersuchungen.

2 Ziel der Arbeit

Ziel der Arbeit war es in einer Pilotstudie einen möglichen Zusammenhang zwischen der absoluten Monozytenanzahl und der Größe des vorhandenen Herzschadens zu untersuchen. Als wichtigen diagnostischen Biomarker für den Herzschaden wurde Troponin I (TnI) eingesetzt. Für die Monozytenanzahl wurden die absoluten Zahlen der Monozytensubpopulationen klassisch, intermediär und nicht-klassisch betrachtet. Zuerst wurde in der ACS-Kohorte, die aus PatientInnen mit einem Verdacht auf ein akutes Koronarsyndrom bestand, geschaut, ob eventuell anhand der Monozytenanzahl ein Rückschluss auf den Herzinfarkttyp hergestellt werden konnte.

Dabei ergab sich eine neue Sichtweise: Ist es möglich die absolute Anzahl der Monozyten in den Monozytensubpopulationen mit der Größe des Myokardschadens in Verbindung zu bringen? Diese Fragestellung wurde zusätzlich in einer weiteren unabhängigen Kohorte, der CCS-Kohorte bestehend aus PatientInnen mit chronischem Koronarsyndrom untersucht. Die Größe des Herzschadens wurde in beiden Studien anhand einer definierten Größe des TnI-Werts festgelegt.

Der Zusammenhang zwischen der Anzahl der Monozyten-Subtypen und Höhe des TnI-Werts bei PatientInnen mit ACS und KHK ist jedoch noch nicht vollständig geklärt. Ziel dieser Arbeit war es daher, die Zusammenhänge zwischen der Anzahl der Monozytensubpopulationen und der Korrelation mit dem TnI-Wert in ACS und KHK PatientInnen festzustellen, sowie den prognostischen Nutzen der Monozytensubpopulationen bei PatientInnen mit KHK und ACS zu untersuchen. Hieraus entstehen folgende Fragestellungen:

1. Gibt es einen Zusammenhang zwischen den Monozytensubpopulationen und den Subtypen des akuten Myokardinfarkts Typ 1 und Typ 2?
2. Gibt es einen Zusammenhang der Monozytensubpopulationen und der Größe des Myokardschadens bei ACS-PatientInnen?
3. Gibt es einen Zusammenhang der Monozytensubpopulationen und der Größe des Myokardschadens bei PatientInnen mit chronischem Koronarsyndrom (CCS)?

3 Hintergrund

3.1 Atherosklerose

Die Atherosklerose wird heutzutage als chronische Entzündungskrankheit angesehen. Entzündungen spielen eine grundlegende Rolle bei der Vermittlung aller Stadien dieser Krankheit, vom Beginn über das Fortschreiten bis hin zu den thrombotischen Komplikationen der Atherosklerose [65, 127, 63, 67].

Bei der Atherosklerose sind mehrere stark miteinander verknüpfte Prozesse beteiligt, darunter Thrombozytenaktivierung, Thrombose, Lipidstörungen, endotheliale Dysfunktion, oxidativer Stress, Entzündung, veränderter Matrixstoffwechsel, Aktivierung der glatten Gefäßzellen, Umbau von Gefäßwänden und genetische Faktoren [67].

Der Umbau der Gefäßwand ist ein entzündlicher Vorgang, der eine Monozytenaktivierung hervorruft [123, 53, 46] (s. Abb.2).

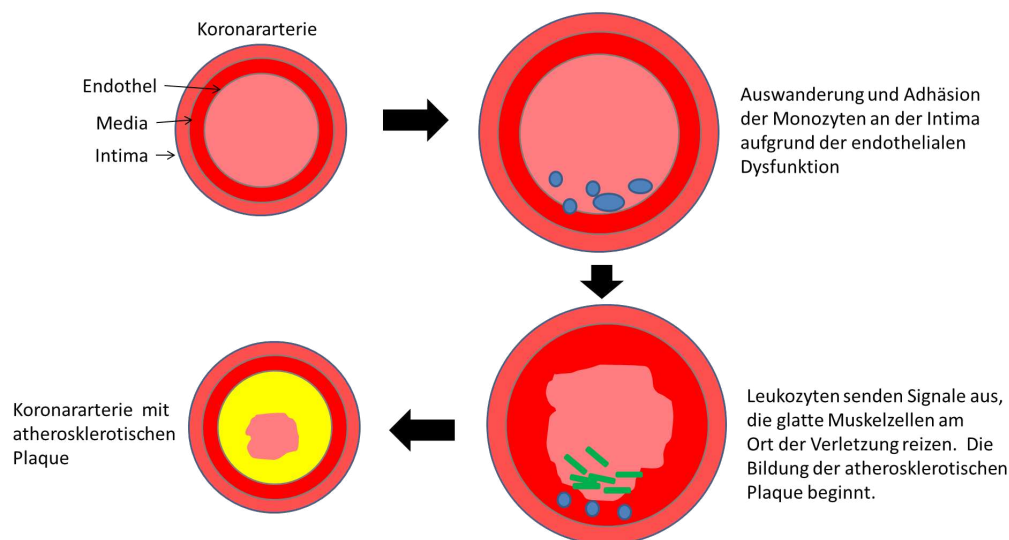


Abbildung 2: Entstehung der atherosklerotischen Plaque in der Koronararterie.

Die Abbildung wurde modifiziert nach [73].

Durch die Risikofaktoren Diabetes mellitus, Bluthochdruck, Rauchen, Hyperlipidämie, Adipositas, Homocystinurie und psychischer Stress wird bei der Atherosklerose das Endothel geschädigt. Das geschädigte Endothel hat zwei Folgen. Erstens beginnt die Aktivierung, Aggregation und Adhäsion von Thrombozyten an der lädierten Stelle, die als Entzündungsmediatoren verschiedene Rezeptoren exprimieren. Die Leukozyten interagieren mit dem Endothel und der pathologische Prozess wird so aufrecht erhalten. Zweitens bewirkt die Dysfunktion des Endothels in der Gefäßebene die Synthese und Freisetzung von Proteinen, die das Homing und die Einwanderung der zirkulierenden Monozyten in den subendothelialen Raum erleichtern, wo sie zu Makrophagen werden.

Die Akkumulation von Cholesterin spielt eine zentrale Rolle bei der Atherogenese:

Low-Density-Lipoprotein (LDL)-Cholesterol bindet an die Proteoglykane des subendothelialen Raums, wo es einen oxidativen Prozess durchläuft [5, 108, 19, 46, 73]. Das oxidierte LDL-Cholesterol löst eine Reihe von proinflammatorischen Reaktionen über verschiedene Mediatoren wie TNF-alpha, IL-1 und M-CSF aus und hält die Rekrutierung von Monozyten-Makrophagen und Entzündungszellen aufrecht. Das LDL-Cholesterin wird von den Makrophagen der Gefäßwand phagozytiert. Geschieht dies jedoch nicht, wird das LDL-Cholesterin in der Gefäßwand freigesetzt und lagert sich dort an, wodurch die atherosklerotischen Läsionen anfälliger für Rupturen werden [105, 46]. Die Ablagerung in der Arterienwand und die dadurch entstehende Verdickung beeinträchtigen das Gefäßlumen und können zu ischämischen Ereignissen führen.

Die klinischen Erscheinungsformen der Atherosklerose sind die Folge von thrombotischen Komplikationen bei zerstörten oder rupturierten atherosklerotischen Läsionen [5, 59, 97]. Die KHK ist ein pathologischer Prozess, der durch obstruktive oder nicht-obstruktive atherosklerotische Plaqueansammlungen in den Herzkranzgefäßen gekennzeichnet ist [76, 97]. Dieser Prozess kann durch Anpassungen der Lebensweise, medikamentöse Therapien und invasive Eingriffe über einen langen Zeitraum stabilisiert werden, kann aber zum Beispiel durch ein akutes atherothrombotisches Ereignis jederzeit instabil werden.

3.1.1 Akutes Koronarsyndrom

Das akute Koronarsyndrom (ACS) ist ein Überbegriff für den ST-Segmenterhöhung-Myokardinfarkt (STEMI), den Nicht-ST-Segmenterhöhung-Myokardinfarkt (NSTEMI) und die instabile Angina pectoris (IAP), die zwar ähnliche Symptome aufweisen, sich aber in der zugrundeliegenden Pathologie unterscheiden [93]. Die Myokardischämie, welche zu einem MI führen kann, tritt infolge eines Missverhältnisses zwischen Sauerstoffangebot und -nachfrage [91] oder eines verminderten Koronarflusses auf [40].

Die Pathophysiologie, die dem ACS zugrunde liegt, ist die Ruptur oder Erosion der atherosklerotischen Plaques [22]. Dies führt zu einer fortschreitenden myokardialen Ischämie, die über drei mögliche Mechanismen zum Infarkt führen kann:

1. Die intraluminale Thrombozytenaggregation verursacht einen teilweisen oder vollständigen Gefäßverschluss.
2. Die Freisetzung von Thrombozyten-Mikroaggregaten führt zur Mikroembolisierung kleiner Gefäße, wodurch eine lokale Ischämie und ein Infarkt entstehen [41].
3. Die Bildung eines weißen Thrombus aktiviert die Gerinnungskaskade, was in einem teilweisen oder vollständigen Verschluss der epikardialen Arterie resultiert [22].

Der Anstieg und/oder Abfall der Biomarker cTnI und cTnT werden zur Unterscheidung eines AMI von einer IAP herangezogen [16, 72], während das ST-Segment des EKGs zur

Unterscheidung zwischen STEMI und NSTEMI dient [93].

Die Wahrscheinlichkeit einer atherosklerotischen Plaqueruptur wird durch bestimmte anatomische Merkmale des Plaques erhöht. Dazu gehören u. a. eine dünne fibröse Kappe und ein großer Lipidkern, der von zahlreichen Entzündungszellen besiedelt ist [82, 16, 72] (s. Abb.2).

Solche Plaques, die auch als vulnerable Plaques bezeichnet werden, können sich der angiografischen Erkennung entziehen, da sie anatomisch nicht obstruktiv sind, und können stumm bleiben, bis sie eine Thrombose auslösen [15, 107, 72]. Eine Ischämie und/oder ein MI können auch u.a. durch Spasmen, Embolien oder Dissektion der Koronararterien entstehen, auch wenn keine atherosklerotische Koronararterienkrankung vorliegt [68, 72]. Es kann beispielsweise durch die Instrumentierung der Herzkranzgefäße während perkutanen koronaren Interventionen (PCI) oder einer Koronararterien-Bypass-Operation (CABG) zu einer Myokardnekrose führen.

3.1.2 Myokardinfarkt-Typen

Pathologisch wird der MI aufgrund einer anhaltenden Ischämie als myokardialer Zelltod definiert [91]. Der Zelltod entsteht in der Regel aus einer Nekrose oder im geringen Maße auch durch Apoptose [4]. Der Zelltod tritt nach dem Auftreten einer Myokardischämie erst nach einiger Zeit auf. Es dauert mindestens 2-4 Stunden, bis eine Myokardnekrose bei der makroskopischen oder mikroskopischen Obduktion festgestellt werden kann.

Klinisch wird der MI mit dem Vorliegen eines akuten Myokardschadens in Zusammenhang mit einem auffälligen Anstieg und Abfall von kardialen Biomarkern (cTn) über einen Zeitraum von mehreren Stunden diagnostiziert. Ein Myokardschaden aufgrund einer Ischämie beinhaltet oft die Diagnose des MI. Häufiger umfasst der Begriff des Myokardschadens die Differentialdiagnose ohne Myokardischämie. Auf der Grundlage von pathologischen, klinischen und prognostischen Unterschieden kann der MI verschiedenen Typen zugeordnet werden. Daraus ergeben sich unterschiedliche Behandlungsstrategien [60].

Tabelle 1: Klinische Klassifikation der MI-Typen [117, 72].

MI Typ	Beschreibung
1	Spontaner MI im Zusammenhang mit einer Ischämie aufgrund eines primären koronaren Ereignisses wie Plaque-Erosion/Ruptur, Fissur oder Dissektion.
2	MI als Folge einer Ischämie aufgrund von einem Missverhältnis zwischen Sauerstoffbedarf und Sauerstoffangebot, z. B. Koronararterienspasmus, Koronarembolie, Anämie, Arrhythmien, Hypertonie oder Hypotonie.
3	Plötzlicher unerwarteter Herztod, einschließlich Herzstillstand, häufig mit Symptomen, die auf eine Myokardischämie hindeuten.
4a	MI in Verbindung mit PCI.
4b	MI nach angiographisch oder autoptisch gesicherte Stentthrombose
5	MI im Zusammenhang mit CABG

3.1.3 Chronisches Koronarsyndrom

Die KHK ist ein pathologischer Prozess, der auch die stabile koronare Herzkrankheit als klinisches Erscheinungsbild aufweist. Auf dem Kongress der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie (ESC) 2019 wurde die „stabile koronare Herzkrankheit“ in das „chronische Koronarsyndrom“ (CCS) umbenannt [59]. Der neue Begriff definiert die KHK als chronischen Prozess (s. Abb. 3)

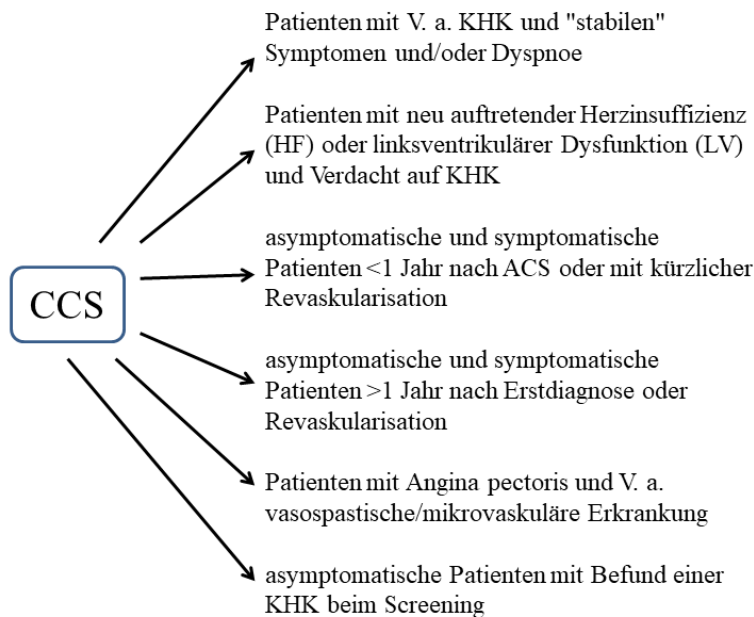


Abbildung 3: Klinische Szenarien bei Patienten mit vermutetem oder nachgewiesenem CCS [59].

Die im Schema beschriebenen Szenarien definieren die CCS in den verschiedenen Entwicklungsphasen der KHK. Alle diese Szenarien werden als KHK eingestuft. Das Risiko für ein kardiovaskuläres Ereignis wie beispielsweise einem MI kann sich im Laufe der Zeit ändern. Durch eine Plaqueruptur /-erosion und die Entwicklung eines ACS werden diese stabilen klinischen Szenarien destabilisiert. Die Entwicklung zu einer Destabilisierung oder Stabilisierung hängt vor allem mit verschiedenen Faktoren wie Nichtanpassung der Lebensgewohnheiten, Medikamenten und erfolgloser Revaskularisierung zusammen.

Der Eckpfeiler für den Ausschluss eines AMI bei PatientInnen mit Verdacht auf ACS ist der cTn-Wert, allerdings werden auch erhöhte cTn-Werte bei PatientInnen ohne klinische Anzeichen für einen AMI beobachtet. Klinische Studien zeigten, dass cTn bei zahlreichen chronischen Erkrankungen erhöht sein kann. In den letzten Jahren wurde in der Literatur darauf hingewiesen, dass cTn bei einer reversiblen Zellschädigung freigesetzt werden kann, ohne dass eine Nekrose oder ein Zelltod vorliegt [86]. Ein Troponinanstieg ohne AMI spiegelt häufig eine Myokardschädigung unbekanntem Ursprungs wider, so dass davon aus-

gegangen werden kann, dass der cTn-Test organspezifisch und nicht krankheitsspezifisch ist [86].

3.1.4 Troponine als Biomarker

Damit Biomarker klinisch nützlich sind, muss jeder Biomarker hochspezifisch und empfindlich sein. Troponine werden sowohl im Skelett- als auch im Herzmuskel exprimiert, trotzdem gibt es Isoformen von Troponin I/T, die selektiv im Herzen exprimiert werden [116]. Der kontraktile Teil der Herzmuskulatur besteht aus drei Tn-Proteinkomplexen, dem Troponin C, Troponin T und Troponin I. Die Nomenklatur dieser Proteine leitet sich von ihrer jeweiligen Funktion bei der Muskelkontraktion ab [87, 118] (s. Abb. 4).

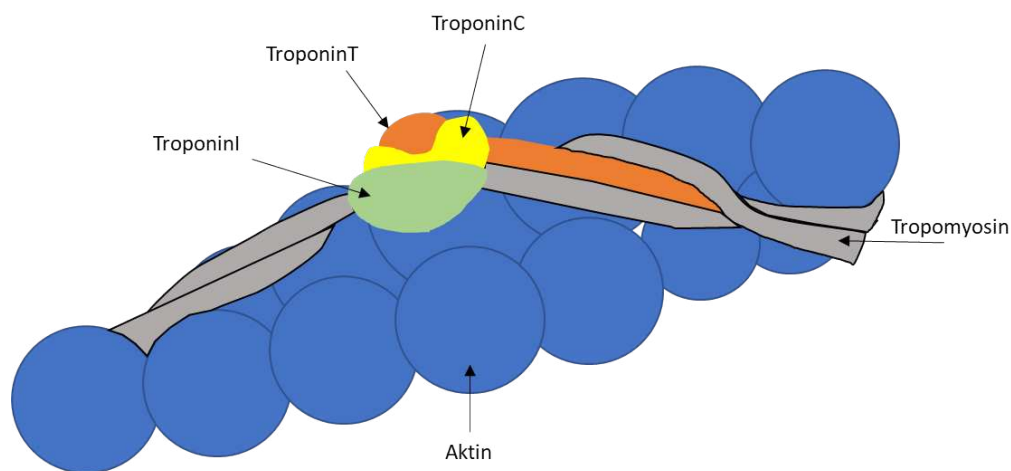


Abbildung 4: Schematische Darstellung des Aktinfilaments mit seinen Bestandteilen.

Troponin T, Troponin C, Troponin I, Aktin und Tropomyosin als Bestandteile der kontraktiven Einheit des Herzmuskels modifiziert nach [50].

Im Jahr 1973 wurden die physiologisch unterschiedlichen Troponin-Untereinheiten entschlüsselt und das Verständnis der Herzkontraktion erleichtert [33]. Später wurden die auf das Herz beschränkten Epitope in diesen Proteinen ausgenutzt, um den kardialen Troponin (cTn)-Assay zu entwickeln [33]. Als Reaktion auf eine Myokardischämie kann der Tod der Herzmuskelzellen innerhalb von 15 Minuten eintreten, wobei der histologische Nachweis einer Nekrose innerhalb von 4-6 Stunden erfolgt [4, 89, 61, 56, 118]. Die kardialen Troponine werden etwa vier Stunden nach einer Myokardischämie aus dem Myokard freigesetzt und sind im venösen Blut nachweisbar [31]. Die kardialen Troponine werden durch intrazelluläre Proteasen im Myokard (z. B. Calpain-I, Caspasen, Matrix-Metalloproteinase-2) und im Blut abgebaut [39, 61, 118]. Also werden cTnI/T nicht nur in freier Form, sondern auch als nicht-kovalente Komplexe aus den verschiedenen Troponinen freigesetzt. Aus klinischen Studien geht hervor, dass cTnT nach einem Herzinfarkt im Blut in erster Linie als eine Mischung aus freien Formen und dem ternären Komplex T:I:C

auftritt, während cTnI überwiegend als binärer Komplex I:C erscheint [128]. Des Weiteren sind alle Troponinformen offen für Redox-Modifikationen und können als oxidierte und reduzierte Formen vorliegen [128, 39, 118].

Bei einem pathologischen Prozess werden diese Kardiomyozytenbestandteile in höheren als den üblichen Mengen im Blut festgestellt [118]. Treten diese erhöhten Werte im Blutkreislauf auf, ist es ein Zeichen für eine Myokardschädigung, die auf ein Ungleichgewicht zwischen Angebot und Nachfrage, toxische Wirkungen oder hämodynamischen Stress hindeuten könnten. Die Messung von Biomarkern sollte allerdings immer im Zusammenhang mit dem klinischen Kontext erfolgen und darf niemals isoliert betrachtet werden. Nach der ersten universellen Definition des MIs haben sich ESC/ACCF/AHA/WHF-Taskforce dafür ausgesprochen, dass der cTn-Wert einem ansteigenden und abfallenden Muster folgen muss, um die Diagnose AMI stellen zu können [117]. 2010 wurden Empfehlungen für die Messung von kardialem Troponin (cTn) in der kardiologischen Akutversorgung veröffentlicht [118]. In der Folge wurden immer empfindlichere cTn-Test entwickelt und in die klinische Routinepraxis eingeführt [100]. Angesichts der hohen Häufigkeit nachweisbarer und erhöhter hs-cTn-Werte in der Bevölkerung [102] und insbesondere bei PatientInnen mit kardiovaskulären Begleiterkrankungen [102, 57, 83] ist es wichtig zu beachten, dass eine erhöhte hs-cTn-Konzentration allein nicht ausreicht, um die Diagnose eines AMI zu stellen. Daher wurde 2012 eine Empfehlung ausgelegt, wie die hochempfindlichen cTn-Tests zu deuten und zu verwenden sind [115], um einen AMI zu diagnostizieren:

1. Es sollte immer die 99. Perzentil-Konzentration der Referenzpopulation verwendet werden.
2. Es sollte ein signifikanter Unterschied bei Serientests festgestellt werden, die bei niedrigen Konzentrationen um das 99. Perzentil >20% betragen müssen.
3. Bei PatientInnen mit Verdacht auf AMI, sollte die Blutentnahme bei Aufnahme im Krankenhaus und nochmal 3h später erfolgen.
4. Kardiales Troponin ist ein Biomarker für Myokardnekrose und kein spezifischer Marker für AMI.
5. Stabile oder inkonsistent variable cTn-Werte ohne signifikante dynamische Veränderungen deuten auf eine chronische strukturelle Herzerkrankung hin.

Seitdem gelten cTn-Assays als Goldstandard-Biomarker für den Nachweis einer akuten Myokardnekrose, dem pathologischen Merkmal eines akuten MIs (AMI) [115].

3.2 Monozyten

Monozyten sind Teil des mononukleär-phagozytären Systems und machen 3-8 % der Leukozyten im peripheren Blut aus. Sie sind oft durch typische nierenförmige Kerne gekennzeichnet. Genauer können sie durch die Expression verschiedener Oberflächenrezeptoren beschrieben werden [125, 36].

Als die Hauptakteure des angeborenen Immunsystems bekämpfen sie durch Phagozytose exogene bakterielle, virale und Pilzinfektionen [10]. Sie sind jedoch auch an endogenen Entzündungsprozessen beteiligt. Es wird angenommen, dass sich Monozyten im Knochenmark von Erwachsenen aus einem myeloischen Vorläufer (CMP) entwickeln, den sie mit Erythrozyten, Thrombozyten, Dendritische Zellen und Granulozyten teilen. Nach ihrer Entstehung werden die Monozyten in den peripheren Kreislauf entlassen [32, 78].

Monozyten wurden in einer Reihe von chronischen Entzündungszuständen wie Adipositas [25, 90], Atherosklerose [120, 35, 8], chronisch obstruktiver Lungenerkrankung, Lungenfibrose [74], Lungenkrebs [80, 69, 13] und Alzheimer [26, 38] in Verbindung gebracht.

Eine Schlüsselrolle spielen die Monozyten bei der Bildung und Reifung der atherosklerotischen Plaque. Kardiovaskuläre Risikofaktoren aktivieren das angeborene Immunsystem [66]. Aktivierte Endothelzellen sezernieren Chemokine wie CCL2, so dass die Monozyten in die Arterien gelockt werden. Im subendothelialen Raum nehmen sie Lipide auf und differenzieren sich zu Schaumzellen. Obwohl Monozyten sich während einer Entzündung zu Makrophagen ausbilden, entstehen gewebeansässige Makrophagen eher durch lokale Proliferation als durch Differenzierung von Monozyten, die aus dem Blutkreislauf rekrutiert werden [42].

Die Durchflusszytometrie ermöglichte die Entwicklung eines monozytenspezifischen Antikörper-Panels auf der Grundlage der Oberflächenproteine des Mustererkennungsrezeptors CD14 und des Fc-Gamma-III-Rezeptors CD16 [140]. Menschliche Monozyten werden in drei große Populationen unterteilt: klassische (CD14⁺⁺CD16⁻), nicht-klassische (CD14⁺CD16⁺⁺) und intermediäre (CD14⁺⁺CD16⁺) [140] (s. Abb. 5). Jede dieser Untergruppen unterscheidet sich durch die Expression verschiedener Oberflächenmarker und durch ihre Funktionen in der Homöostase und bei Krankheiten [55]. Die Rolle der klassischen, intermediären und nicht-klassischen menschlichen Monozyten bei Gesunden und Kranken ist jedoch noch nicht vollständig geklärt.

Im Folgenden werden die drei großen humanen Monozytensubpopulationen anhand ihrer Funktionen und Oberflächenmarkern, soweit erforscht, beschrieben. Es wird darauf hingewiesen, dass einige der erwähnten Informationen aus Quellen stammen, die Monozytensubpopulationen im Blut von Mäusen untersucht haben. Monozytensubpopulationen in der Maus werden nicht nach CD14- und CD16-Rezeptoren unterschieden. Sie werden in zwei großen Monozytensubpopulationen Ly6C^{high} (vergleichbar mit den klassischen

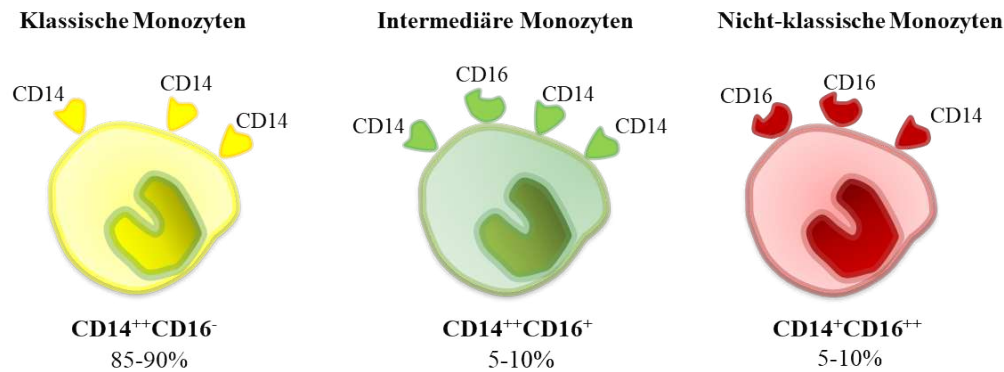


Abbildung 5: Übersicht der Monozytensubpopulationen.

Die klassischen Monozyten bilden mit 85-90% den größten Anteil der Monozytengesamtpopulation. Die Abbildung wurde modifiziert nach [101].

Monozyten) und *Ly6Cl^{low}* (vergleichbar mit den nicht-klassischen Monozyten) unterschieden [85]. Dies schränkt die Übertragbarkeit der Informationen von murine auf humane Blutmonozyten ein.

3.2.1 Klassische Monozyten

Klassische Monozyten (CD14⁺⁺CD16⁻) stellen eine transiente Zellpopulation mit einem vielfältigen Differenzierungspotenzial dar. Sie sind mit einem Genexpressionsprogramm ausgestattet, das ihnen ermöglicht, unter homöostatischen Bedingungen in Gewebe einzuwandern.

Sobald klassische Monozyten aus dem Knochenmark in den Blutkreislauf freigesetzt werden, verbleiben sie etwa einen Tag lang im Blutkreislauf. Danach wandern sie zur Neubesiedlung eines Teils der gewebeansässigen Makrophagen in den Darm [6, 110], der Dermis [109], dem Herzen [29, 79], der Bauchspeicheldrüse [17], der Lunge [52] und den Hoden [81]. Alternativ können sie sich auch zu nicht-klassischen Monozyten umwandeln [88, 133].

Klassische Monozyten haben eine hohe phagozytäre Kapazität [34]. Außerdem exprimieren sie ein breites Spektrum von angeborenen Rezeptorgenen, proinflammatorischen Genen und Genen, die mit angeborenen Immunreaktionen verbunden sind (CD14, TLR2, TLR4 und TREM1) [23, 126, 135]. Zudem sezernieren klassische Monozyten große Mengen an IL-1 β , IL-10 und TNF α . Im Vergleich zu den intermediären und nicht-klassischen Monozyten produzieren klassische Monozyten am meisten IL-6 und MMP1 als Reaktion auf Lipopolysaccharide und Immunkomplexaktivierung [113]. Sie haben die Fähigkeit, Entzündungen zu unterstützen und eine Immunantwort auf mikrobielle Krankheitserreger auszulösen.

3.2.2 Intermediäre Monozyten

Die intermediären Monozyten (CD14⁺⁺CD16⁺) haben ein hohes Antigenpräsentationspotenzial. Sie besitzen die Eigenschaft, die Proliferation von CD4⁺ T-Zellen zu induzieren [135]. Als einzige Gruppe können sie CCR5 exprimieren, einen Chemokinrezeptor, der für die Rekrutierung von Vorläufern dendritischer Zellen aus dem Blut in die drainierenden Lymphknoten verantwortlich ist [49]. Die intermediären Monozyten zeigen eine höhere Expression von Genen, die mit dem Aktivierungsstatus verbunden sind, wie z. B. Apoptoseregulation, Zelldifferenzierung und -regulation. Dies könnte darauf hindeuten, dass diese Zellen stärker aktiviert sind als die klassischen Monozyten [2].

3.2.3 Nicht-Klassische Monozyten

Die nicht-klassischen Monozyten, die als CD14⁺CD16⁺⁺ charakterisiert sind, weisen im Vergleich zu den klassischen Monozyten ein unterschiedliches Transkriptom- und Stoffwechselprofil auf, indem sie den Atmungskettenstoffwechsel als ihre Hauptenergiequelle nutzen [104]. Nicht-klassische Monozyten tragen, ähnlich wie intermediäre Monozyten, zur inflammatorischen Regulation und Wundheilung bei. Dies steht im Gegensatz zu den klassischen Monozyten, deren Rolle eher auf eine proinflammatorische Antwort ausgerichtet ist [104]. Die Funktion der nicht-klassischen Monozyten wird zusätzlich durch ihre hohe Expression des Fraktalkinrezeptors CX3CR1 gekennzeichnet, der eine wichtige Rolle bei der Zelladhäsion und -migration spielt [114]. Durch die Bindung an seinen Liganden, der auf Endothelzellen exprimiert wird, können diese Monozyten entlang der Blutgefäßwände patrouillieren und in infiziertes oder geschädigtes Gewebe eindringen. Darüber hinaus können sie über CX3CR1 auf apoptotische Signale reagieren und zur Entfernung von Zelltrümmern und zur Gewebereparatur beitragen, was ihnen entzündungshemmende Eigenschaften verleiht [114]. Nicht-klassische Monozyten zeigen antagonistische Funktionen gegenüber klassischen Monozyten und fördern die neutrophile Adhäsion an der endothelialen Grenzfläche durch die Sekretion von TNF- α [20]. Es wird angenommen, dass sie aktiv in den Gefäßen patrouillieren und selektiv auf vireninfilzierte oder geschädigte Zellen reagieren, was ihre Bedeutung in der Immunantwort gegen Pathogene unterstreicht [34].

4 Material und Methode

4.1 Klinische Kohorten

Für diese Dissertation wurden zwei unabhängige multizentrische klinische Kohorten herangezogen, die an der Kerckhoff Klinik in Bad Nauheim (Deutschland) und der Justus-Liebig-Universität in Gießen (Deutschland) durchgeführt wurden. Für die Verwendung der PatientInnendaten für beide Studien lag ein positives Votum (Aktenzeichen 199/15) der Ethikkommission am Fachbereich Medizin der Justus-Liebig-Universität Gießen vor. Jeder Patient und jede Patientin gab die schriftliche Einwilligung zur Datenauswertung. Die Studien wurden in Übereinstimmung mit der Deklaration von Helsinki durchgeführt.

Die erste Kohorte (ACS-Kohorte) umfasste 637 PatientInnen. Die PatientInnen wurden von August 2011 bis Oktober 2016 [12] mit einem Verdacht auf akutes Koronarsyndrom prospektiv über ein Biomarkerregister in die Kohorte aufgenommen. Ob ein Patient oder eine Patientin tatsächlich an einem akuten MI litt, wurde von zwei unabhängigen KardiologInnen festgelegt. Hierfür wurde der Goldstandard nach der dritten universellen Definition eines MIs [117] unter Berücksichtigung elektrokardiografischer, biochemischer, bildgebender und pathologischer Merkmale angewendet. Für die vorliegende Dissertation standen Daten von 101 PatientInnen aus der Ursprungskohorte zur Verfügung, bei denen sowohl Werte für Monozytensubpopulationen als auch für Troponin I vorlagen.

Die zweite Kohorte (CCS-Kohorte) umfasste PatientInnen, die ein chronisches Koronarsyndrom hatten. In dieser seit August 2010 [28] andauernden Studienkohorte wurden die PatientInnen ebenfalls über ein Biomarkerregister ausgewählt. Es wurden u. a. PatientInnen mit einer Indikation für die invasive Linksherzkatheter-Diagnostik sowie PatientInnen mit bereits bekannter oder neu auftretender KHK ausgesucht. Für die vorliegende Arbeit lagen in der CCS-Kohorte Informationen zu Monozytensubpopulationen und Troponin I bei 144 PatientInnen vor.

4.2 Untersuchungs- und Behandlungsablauf

Im Zuge der ambulanten oder stationären Aufnahme der PatientInnen erfolgte die Messung standardisierter chemisch-klinischer Laborparameter im Blut. Zusätzlich wurden allgemeine PatientInnendaten, darunter Anamnese, Geschlecht, Größe, Gewicht und Body-Mass-Index, dokumentiert. Die Anamnese umfasste eine Erhebung kardiovaskulärer Risikofaktoren wie arterielle Hypertonie, Hypercholesterinämie, Diabetes Mellitus, Nikotinabusus und familiäre Disposition zur koronaren Herzkrankheit (KHK).

Bei der Aufnahme in die Kohorten erfolgte im Rahmen der klinischen Routine eine erneute Blutentnahme. Die Proben wurden gemäß Standardanweisungen zentrifugiert,

aliquotiert und bei -80 °C gelagert.

Nach Abschluss der Behandlung erhielten die PatientInnen die Möglichkeit, nach schriftlicher Einwilligung in ein bestehendes Recallsystem aufgenommen zu werden, das eine umfassende klinische, labordiagnostische und bildgebende Datenerhebung ermöglicht.

Für die vorliegende Arbeit wurden ausschließlich PatientInnen aus den beiden Kohorten berücksichtigt, bei denen zum Zeitpunkt „Null“ sowohl die Monozytenanzahl als auch der Troponin-I-Wert gemessen wurde. Der Zeitpunkt „Null“ bezieht sich auf die Aufnahme in die Kohorten und stellt nicht die Zeit seit Ereignisbeginn dar.

4.3 Definition von Myokardschaden

Im Allgemeinen sind Troponine als Marker für myokardialer Zellschädigung in der Diagnostik etabliert. Die Bestimmung der Troponin-I-Werte erfolgte aus Serumproben, die chargenweise mit handelsüblichen Troponin-I-Assays im Labor analysiert wurden.

Tabelle 2: Definierte Grenzkonzentrationen für Troponin I.

Übersicht über die verwendeten Troponine I- Assays und die definierte Troponin I-Konzentrationen als Grenze für die Berechnungen für einen hohen Myokardschaden in den beiden Kohorten.

Kohorte	Troponin I	Grenzkonzentration für einen hohen Myokardschaden
ACS	high-sensitive cardiac Troponin I (hs-cTnI)	99th Perzentil, 26,2 ng/L
CCS	super-sensitive cardiac Troponin I (ss-cTnI)	Mediane Konzentration, 3,0 ng/mL

In der ACS-Kohorte wurde das hs-cTnI mit dem automatisiertem Immunoassay (ARCHITECT STAT high-sensitive troponin, Abbott Diagnostics, Abbott Park, IL, USA) gemessen (s. Tab. 2). Die Nachweisgrenze (Limit of Detection/LOD) und die Bestimmungsgrenze (Limit of Quantitation/LOQ) für das Gerät waren bei 1,9 ng/L bzw. 10 ng/L. Für die Definition des Myokardschadens wurde gemäß der Herstellerangaben die 99ste Perzentile für den cTnI Assay mit einem Wert von 26,2 ng/L angewendet.

In Hinblick auf den generell kleineren Myokardschaden in der CCS-Kohorte, musste ein Troponin I-Assay verwendet werden, der viel geringere Konzentrationen an Troponin I messen kann. Somit wurde in der CCS-Kohorte das ss-cTnI mit dem Einzelmolekül Array (Simoa Troponin-I, Quanterix, Billerica, MA, USA) gemessen (s. Tab. 2). Die Nachweisgrenze (Limit of Detection/LOD) und die Bestimmungsgrenze (Limit of Quantitation/LOQ) für das Gerät waren bei 0,021 pg/mL und bei 0,122 pg/mL. Hier sind keine Herstellerangaben der 99sten Perzentile für so kleine Konzentrationen bekannt, sodass für

die Definition des „großen“ Myokardschadens die mediane Konzentration von 3,0 ng/L verwendet wurde.

Für die statistische Auswertung erfolgte die Einteilung der PatientInnen in den beiden Kohorten anhand der festgelegten Grenzkonzentrationen für Troponin I. In der ACS-Kohorte gehörten PatientInnen mit einer hs-cTnI-Konzentration $>26,2$ ng/L zur Gruppe „Substantial“, während diejenigen mit $<26,2$ ng/L der Gruppe „Minor“ zugeordnet wurden. In der CCS-Kohorte erfolgte die Gruppierung entsprechend: PatientInnen mit einer ss-cTnI-Konzentration $>3,0$ ng/mL wurden der Gruppe „Substantial“ und alle mit $<3,0$ ng/mL der Gruppe „Minor“ zugewiesen.

4.4 Durchflusszytometrische Untersuchung

Zur Detektion der Monozytensubtypenanzahl wurden 50 μ L EDTA-antikoaguliertes Vollblut in Trucount Absolute Counting Tubes (BD Biosciences, San Jose, CA, USA) revers pipettiert. Unmittelbar danach erfolgte die Zugabe fluorophormarkierter monoklonaler Antikörper, um die Monozyten-Keymarker CD14 (Klon M5E2), CD16 (Klon 3G8) und CD11b (Clone ICRF44) (Biolegend, San Diego, CA, USA) sowie den Granulozytenmarker CD66b (Klon G10F5, Biolegend) anzufärben. Anschließend wurden die Erythrozyten mithilfe des Pharm Lyse Puffers (BD Biosciences) lysiert, bevor die Probanden auf dem FACSVerse Durchflusszytometer (BD Biosciences) erfasst wurden.

Die Funktion des FACS-Durchflusszytometers unterlag einer täglichen Qualitätskontrolle mit BD FACSuite CS&T Beads (BD Biosciences), während assay-spezifische Einstellungen regelmäßig aktualisiert wurden. Die resultierenden FCS-Daten lagen im FCS 3.0 Format vor und wurden mithilfe der FACSDiva Software (Version 6.3.1, BD Biosciences) analysiert.

4.5 Statistische Auswertung

Eine Auswertung der gesammelten PatientInnendaten erfolgte mit dem Statistikprogramm R, Software Paket 3.6.1 (R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria). Für die Berechnung der metrischen Merkmale der gesammelten Daten wurden für die Tendenz der Mittelwert sowie der Median berechnet. Als Maß für die Streuung der Daten wurden der Interquartilabstand und die Standardabweichung (SD) verwendet. Die kategorialen Daten wurden in absoluten Zahlen und in Prozenten angegeben.

Im Vordergrund für die vorliegende Arbeit standen Gruppenvergleiche. Für den ersten Vergleich in der ACS-Kohorte wurden die Daten in die Gruppen „Non-AMI“ (non acute myocardial infarction), „Type 1“ (MI Typ 1) und „Type 2“ (MI Typ 2) eingeteilt. Für den

zweiten Vergleich in der ACS-Kohorte wurden die Daten wie in Kap. 4.3 beschrieben in die Gruppen „Substantial“ und „Minor“ unterteilt. In der CCS-Kohorte wurden die gesammelten Daten ebenfalls wie in Kap. 4.3 in die Gruppen „Substantial“ und „Minor“ gruppiert. Die Gruppenvergleiche wurden unter Zuhilfenahme des Fischer's exact Tests, des Student's t-Tests und des Mann-Whitney U-Tests berechnet.

Korrelationsdiagramme wurden erstellt, um die unterschiedlichen Monozytensubtypen im Einzelnen zu betrachten und Korrelationen mit anderen Variablen festzustellen (s. Anhang Abb. 10).

Eine multivariate Regressionsanalyse wurde durchgeführt, um die Abhängigkeit des Troponin I-Werts von anderen Variablen zu untersuchen. Die nicht normalverteilten Variablen wurden logarithmisch transformiert.

Alle angegebenen P-Werte in dieser Arbeit sollten als deskriptiv angesehen werden.

5 Ergebnisse

5.1 ACS-Kohorte

In der ACS-Kohorte wurden 101 PatientInnen mit Verdacht auf ein akutes Koronarsyndrom aufgenommen, bei denen die Monozytensubpopulationen zum Zeitpunkt der Aufnahme gemessen wurden (s. Tab. 3). Von diesen PatientInnen wurden bei 52 (73% männlich, 59–78 Jahre) ein Myokardinfarkt (MI) Typ 1 und bei 10 (50% männlich, 61–81 Jahre) ein MI Typ 2 diagnostiziert. Bei den übrigen 39 PatientInnen (59% männlich, 59–75,5 Jahre) wurde kein akuter Myokardinfarkt festgestellt.

Ein Vergleich der Gruppen zeigte keine signifikanten Unterschiede zwischen MI Typ 1 und MI Typ 2 in Bezug auf Geschlecht, Alter oder kardiovaskuläre Risikofaktoren wie arterielle Hypertonie, Hypercholesterinämie, Diabetes Mellitus, Nikotinabusus oder familiäre Disposition. Ebenso wurden keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden MI-Typen in der Abschlussdiagnose (AMI, STEMI und NSTEMI) festgestellt.

Hinsichtlich des hs-cTnI-Werts ergab sich jedoch ein signifikanter Unterschied zwischen MI Typ 1 und MI Typ 2 ($p = 0,008$). Auch der Vergleich der hs-TnI-Wert zwischen Non-AMI und MI Typ 1 ($p < 0,001$) zeigte einen signifikanten Unterschied.

Tabelle 3: Gruppenvergleich für Non-AMI, AMI Typ 1 und AMI Typ 2 in der Akutes Koronarsyndrom (ACS)-Kohorte.

Die 101 PatientInnen der ACS-Kohorte wurden nach der Diagnose in die Gruppen Non-AMI, AMI Typ 1 und AMI Typ 2 eingeteilt. Die Daten sind in Prozent, als Mittelwert oder als Median mit Interquartilbereich (IQR) dargestellt.

	Einheit	Alle n=101	Non-AMI [1] n = 39	Typ 1 [2] n = 52	Typ2 [3] n = 10	p-Wert 1:2	p-Wert 1:3	p-Wert 2:3
Alter	median (IQR), [years]	69,18 (58,75-77,9)	67,46 (58,92-75,53)	70,29 (58,56-77,89)	71,82 (60,85-80,44)	0,572	0,412	0,547
Männlich	n (%), [n]	66 (65,35)	23 (58,97)	38 (73,08)	5 (50)	0,181	0,726	0,259
Abschlussdiagnose								
AMI	n (%), [n]	62 (61,39)	0 (0)	52 (100)	10 (100)	<0,001*	<0,001*	1
STEMI	n (%), [n]	5 (8,06)	0 (NaN)	5 (9,62)	0 (0)	0,068	1	0,582
NSTEMI	n (%), [n]	57 (91,94)	0 (NaN)	47 (90,38)	10 (100)	<0,001*	<0,001*	0,582
Kardiovaskuläre Risikofaktoren								
Arterielle Hypertonie	n (%), [n]	61 (79,22)	26 (74,29)	29 (80,56)	6 (100)	0,387	0,721	1
Hypercholesterinämie	n (%), [n]	43 (57,33)	18 (52,94)	21 (60)	4 (66,67)	0,67	1	1
Diabetes Mellitus	n (%), [n]	24 (30,77)	12 (34,29)	10 (27,03)	2 (33,33)	0,225	0,702	1
Nikotinabusus	n (%), [n]	29 (49,15)	12 (48)	15 (51,72)	2 (40)	1	0,702	0,713
Familiäre Disposition	n (%), [n]	15 (27,78)	7 (29,17)	7 (26,92)	1 (25)	0,572	1	1
Anamnese								
KHK	n (%), [n]	32 (50,79)	15 (48,39)	14 (53,85)	3 (50)	0,264	0,726	1
Vorhofflimmern	n (%), [n]	11 (14,67)	6 (17,65)	4 (11,43)	1 (16,67)	0,316	1	1
Laboregebnisse								
eGFR	median (IQR), [ml/min/1,73m ²]	85,53 (56,14-102,94)	88,78 (71,13-107,54)	85 (54,59-102,14)	75,72 (36,8-97,33)	0,373	0,128	0,255
Kreatinin	median (IQR), [mg/dl]	0,89 (0,75-1,11)	0,82 (0,74-1,06)	0,91 (0,75-1,15)	0,94 (0,77-1,37)	0,231	0,316	0,632
hs-cTnI	median (IQR), [pg/mL]	28,2 (4-531,35)	3,85 (2,25-7,55)	490,8 (114,7-2918,5)	34,3 (8,85-43,2)	<0,001*	0,057	0,008*
Cholesterin	mean ± SD, [mg/dl]	196,88 ± 46,06	201,14 ± 49,77	198,18 ± 47,7	171 ± 16,97	0,896	0,226	0,188
CRP	median (IQR), [mg/dl]	0,3 (0,2-1,3)	0,3 (0,2-1,6)	0,3 (0,12-1,17)	0,5 (0,1-0,6)	0,48	0,967	0,702

5.1.1 Zusammenhang zwischen MI-Typ und Monozytenanzahl

In der Baseline-Tabelle der ACS-Kohorte, die 101 PatientInnen umfasst, wurden Gruppenvergleiche sowohl für die relative als auch für die absolute Monozytenanzahl in Bezug auf die Enddiagnose des MI-Typs durchgeführt (s. Tab. 4). Dabei konnten keine signifikanten Unterschiede zwischen MI Typ 1 und MI Typ 2 hinsichtlich der Monozytensubpopulationen festgestellt werden.

Die Monozytenanteile aus der Baseline-Tabelle der ACS-Kohorte (s. Tab. 4) wurden in Abb. 6 grafisch dargestellt. Die Boxplots der verschiedenen Monozytensubpopulationen (rechte Bildhälfte) deuten auf eine Verschiebung von den klassischen hin zu den nicht-klassischen Monozyten hin. Die klassischen Monozyten zeigten dabei einen Interquartilsabstand (IQR) von 510 (402–687) im Vergleich zu 758 (426–916), während die nicht-klassischen Monozyten einen IQR von 48 (33–58) im Vergleich zu 35 (31–44) aufwiesen (s. Tab. 4).

Hinsichtlich der statistischen Signifikanz ergab sich für den Vergleich jedoch kein signifikanter p-Wert (siehe Abb. 6, rechte Seite).

Tabelle 4: Gruppenvergleich für Non-AMI, AMI Typ 1 und AMI Typ 2 nur für die Monozyten und Granulozyten aus der ACS-Kohorte.

Nach der ACS-Diagnose wurden 101 PatientInnen in die Gruppen Non-AMI, AMI Typ 1 und AMI Typ 2 eingeteilt. In dieser Tabelle sind ausschließlich die Werte für Monozyten und Granulozyten dargestellt. Die Daten sind als Median mit Interquartilsabstand (IQR) angegeben.

	Einheit	Alle n=101	Non-AMI [1] n = 39	Typ 1 [2] n = 52	Typ2 [3] n = 10	p-Wert 1:2	p-Wert 1:3	p-Wert 2:3
Monozyten (absolute Werte)								
Alle Monozyten	median (IQR), [abs]	582 (470-815)	548 (437-760)	586 (472-787)	865 (475-1028)	0,369	0,251	0,485
Nicht klassische Monozyten	median (IQR), [abs]	43 (30-57)	43 (28-55)	48 (33-58)	35 (31-44)	0,38	0,741	0,283
Intermediäre Monozyten	median (IQR), [abs]	27 (18-42)	26 (18,5-37)	27 (18-49)	31 (24-71)	0,599	0,256	0,384
Klassische Monozyten	median (IQR), [abs]	505 (390-733)	487 (365,5-667)	510 (402-687)	758 (426-916)	0,478	0,214	0,414
Alle Granulozyten	median (IQR), [abs]	5488 (3888-7338)	4867 (3421-6604)	5557 (4433-7826)	7293 (3317-11252)	0,029*	0,086	0,583
Neutrophile Granulozyten	median (IQR), [abs]	5284 (3752-7115)	4695 (3376,5-6516,5)	5320 (4213-7604)	7115 (3266-11168)	0,025*	0,068	0,583
Eosinophile Granulozyten	median (IQR), [abs]	122 (65-191)	120 (77-164)	132 (61-220)	119 (57-178)	0,84	0,916	0,966
Monozyten (relative Werte)								
Nicht klassische Monozyten	median (IQR), [abs]	0,07 (0,05-0,1)	0,07 (0,05-0,09)	0,08 (0,05-0,1)	0,05 (0,04-0,07)	0,764	0,114	0,153
Intermediäre Monozyten	median (IQR), [abs]	0,04 (0,03-0,07)	0,04 (0,03-0,06)	0,04 (0,03-0,07)	0,06 (0,03-0,07)	0,923	0,499	0,673
Klassische Monozyten	median (IQR), [abs]	0,88 (0,85-0,91)	0,88 (0,86-0,91)	0,87 (0,84-0,91)	0,89 (0,89-0,9)	0,622	0,585	0,308
Neutrophile Granulozyten	median (IQR), [abs]	0,97 (0,96-0,99)	0,97 (0,96-0,98)	0,97 (0,96-0,99)	0,98 (0,98-0,99)	0,362	0,19	0,597
Eosinophile Granulozyten	median (IQR), [abs]	0,03 (0,01-0,04)	0,03 (0,02-0,04)	0,03 (0,01-0,04)	0,02 (0,01-0,02)	0,362	0,19	0,597

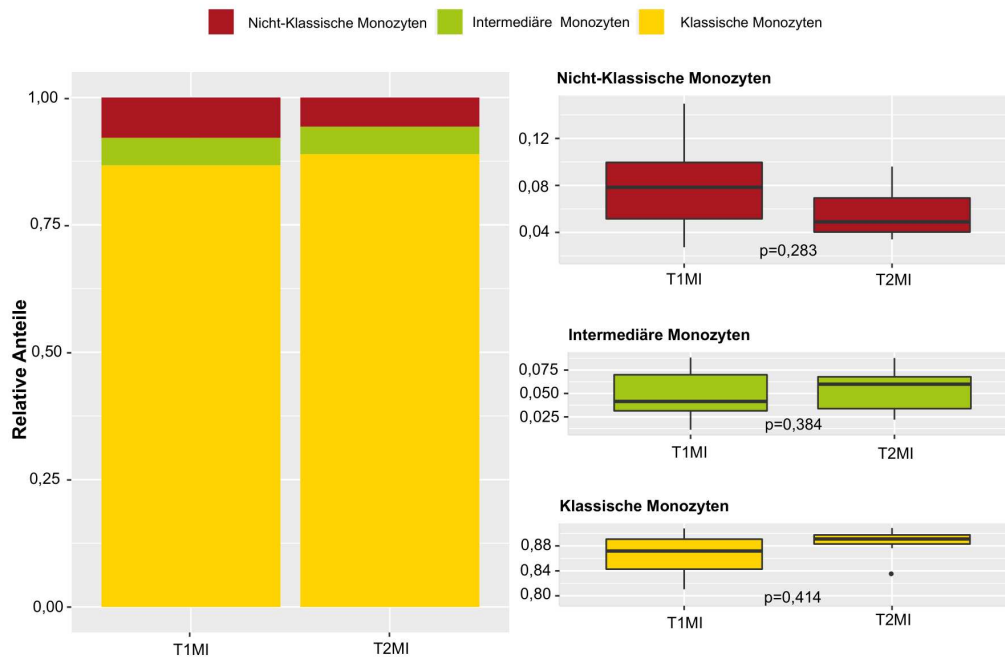


Abbildung 6: Zusammenhang zwischen MI Typ1 und Typ2 mit den Anteilen der Monozytensubpopulationen dargestellt als Bar- und Box-Pots.

Links: PatientInnen mit einem diagnostizierten MI aus der ACS-Kohorte unterteilt in die Gruppen MI Typ1 (T1MI) und MI Typ2 (T2MI). Die Monozytenanteile an der Gesamtmonozytenzahl sind abgebildet in den Farben Gelb, Grün und Rot. Rechts: Die Box-Plots zeigen die dazugehörigen p-Werte der jeweiligen Monozytensubpopulationen von T1MI verglichen mit T2MI. Es ist keine Signifikanz zu erkennen.

5.1.2 Zusammenhang der Monozytenanzahl und der Größe des Myokardschadens ungeachtet der Enddiagnose

Die Analyse der Korrelationsdiagramme deutet darauf hin, dass die Monozytensubpopulationen in unterschiedlichem Ausmaß mit hs-TnI assoziiert sind. Für die klassischen Monozyten wurde eine moderate positive Korrelation festgestellt ($r=0,44$; $p<0,0001$), ebenso für die intermediären Monozyten ($r=0,37$; $p=0,0008$). Hingegen zeigte sich für die nicht-klassischen Monozyten keine signifikante Korrelation ($r=-0,098$; $p=0,39$). Diese Ergebnisse legen nahe, dass insbesondere die klassischen und intermediären Monozyten im Zusammenhang mit hs-TnI stehen könnten, während dies für die nicht-klassischen Monozyten in dieser Analyse nicht der Fall war. (s. Anhang Abb. 10).

Basierend auf dem Ergebnis des hs-TnI aus Tab. 3 wurden die PatientInnen der ACS-Kohorte mit einem hs-TnI-Wert und einem Wert für Monozytensubpopulationen ungeachtet der Enddiagnose in zwei Gruppen unterteilt. Alle PatientInnen mit einem hs-TnI-Wert ab 26,2 ng/L (s. Tab. 2) wurden in die Gruppe „Substantial“ und alle PatientInnen unter der Grenzkonzentration in die Gruppe „Minor“ eingeteilt. Es ergaben sich 82 PatientInnen; 42 (62% Männlich, 58-80 Jahre) davon in der Gruppe „Substantial“ und 40 (63% Männlich, 64-75 Jahre) PatientInnen in der Gruppe „Minor“ (s. Tab. 5).

Tabelle 5: Gruppenvergleich zwischen definiertem großen und kleinen Myokardschaden in der ACS-Kohorte.

In der vorliegenden Tabelle sind insgesamt 82 Patientinnen und Patienten aufgeführt, die anhand eines hs-TnI-Grenzwerts von 26,2 ng/L in zwei Gruppen eingeteilt wurden. Alle Personen mit Werten über diesem Grenzwert finden sich in der Gruppe „Substantial“ wieder, alle mit niedrigeren Konzentrationen in der Gruppe „Minor“. Die in der Tabelle dargestellten Kenngrößen werden je nach Datentyp als prozentuale Anteile, Mittelwerte oder Mediane angegeben.

	Einheit	Alle n=82	Substantial n=42	Minor n=40	p-Wert
Alter	median (IQR), [years]	69,52 (58,89-78,47)	71,26 (57,56-80,47)	68,61 (63,5-75,43)	0,702
Männlich	n (%), [n]	51 (62,2)	26 (61,9)	25 (62,5)	1
Monozyten (absolute Zahlen)					
Alle Monozyten	median (IQR), [abs]	585,5 (476,5-812)	682,5 (484,75-1012,25)	554 (469,25-658,25)	0,045*
Nicht klassischen Monozyten	median (IQR), [abs]	46,5 (30-57,75)	42 (28-58)	48 (32,25-56,25)	0,772
Intermediäre Monozyten	median (IQR), [abs]	27,5 (19,25-41,5)	36 (20-58,75)	26 (17,75-36)	0,045*
Klassische Monozyten	median (IQR), [abs]	510 (399-731,5)	563,5 (411,25-915)	493,5 (390,25-585,75)	0,059
Alle Granulozyten	median (IQR), [abs]	5859,5 (4024-7423,75)	6825 (4791,25-9449,5)	4977,5 (3597-6708,25)	0,002*
Neutrophile Granulozyten	median (IQR), [abs]	5716 (3853-7267,75)	6684,5 (4737,25-9400,5)	4796 (3463,75-6578,75)	0,002*
Eosinophile Granulozyten	median (IQR), [abs]	121 (70,5-187,75)	119 (60,5-241,5)	130,5 (85,75-163)	0,893
Monozyten (relative Werte)					
Nicht klassische Monozyten	median (IQR), [abs]	0,07 (0,05-0,09)	0,06 (0,04-0,09)	0,08 (0,05-0,1)	0,073
Intermediäre Monozyten	median (IQR), [abs]	0,04 (0,03-0,07)	0,05 (0,03-0,07)	0,04 (0,03-0,06)	0,32
Klassische Monozyten	median (IQR), [abs]	0,88 (0,85-0,91)	0,88 (0,87-0,91)	0,88 (0,84-0,91)	0,616
Neutrophile Granulozyten	median (IQR), [abs]	0,98 (0,96-0,99)	0,98 (0,97-0,99)	0,98 (0,96-0,98)	0,218
Eosinophile Granulozyten	median (IQR), [abs]	0,02 (0,01-0,04)	0,02 (0,01-0,03)	0,02 (0,02-0,04)	0,218
Kardiovaskuläre Risikofaktoren					
Arterielle Hypertonie	n (%), [n]	58 (79,45)	26 (76,47)	32 (82,05)	0,091
Hypercholesterinämie	n (%), [n]	39 (55,71)	19 (55,88)	20 (55,56)	0,825
Diabetes Mellitus	n (%), [n]	21 (28,77)	9 (26,47)	12 (30,77)	0,452
Nikotinabusus	n (%), [n]	29 (50,88)	14 (53,85)	15 (48,39)	0,818
Familiäre Disposition	n (%), [n]	15 (28,3)	7 (26,92)	8 (29,63)	0,779
Anamnese					
KHK	n (%), [n]	30 (50,85)	11 (44)	19 (55,88)	0,066
Laborergebnisse					
eGFR	median (IQR), [ml/min/1,73m ²]	86,17 (58,28-104,84)	87,13 (55,52-104,45)	83,12 (66,54-103,66)	0,612
Kreatinin	median (IQR), [mg/dl]	0,87 (0,75-1,11)	0,86 (0,73-1,12)	0,87 (0,78-1,07)	0,545
Cholesterin	mean ± SD, [mg/dl]	201,91 ± 45,52	211 ± 45,93	184,88 ± 42,25	0,19
CRP	median (IQR), [mg/dl]	0,3 (0,2-1,4)	0,4 (0,18-1,52)	0,3 (0,2-1)	0,82

Die Visualisierung der Monozytenanteile an der Gesamtmonozytenzahl aus Tab. 5 wurde in Abb. 7 realisiert: Bei den intermediären Monozyten ist der Anteil an der „Substantial“-Gruppe größer als bei der „Minor“-Gruppe (IQR 36 (20-58,75) im Vergleich zu 26 (17,75-36), $p=0,045$). Bei den klassischen Monozyten lässt sich eine Verschiebung („Shift“) von „Substantial“ zu „Minor“ erkennen, wie der IQR von 563,5 (411,25–915) gegenüber 493,5 (390,25–585,75) verdeutlicht ($p = 0,059$). Bei den nicht-klassischen Monozyten ist kein Trend der beiden Vergleichsgruppen (IQR 42 (28-58) im Vergleich zu 48 (32,25-56,25), $p=0,772$) zu sehen.

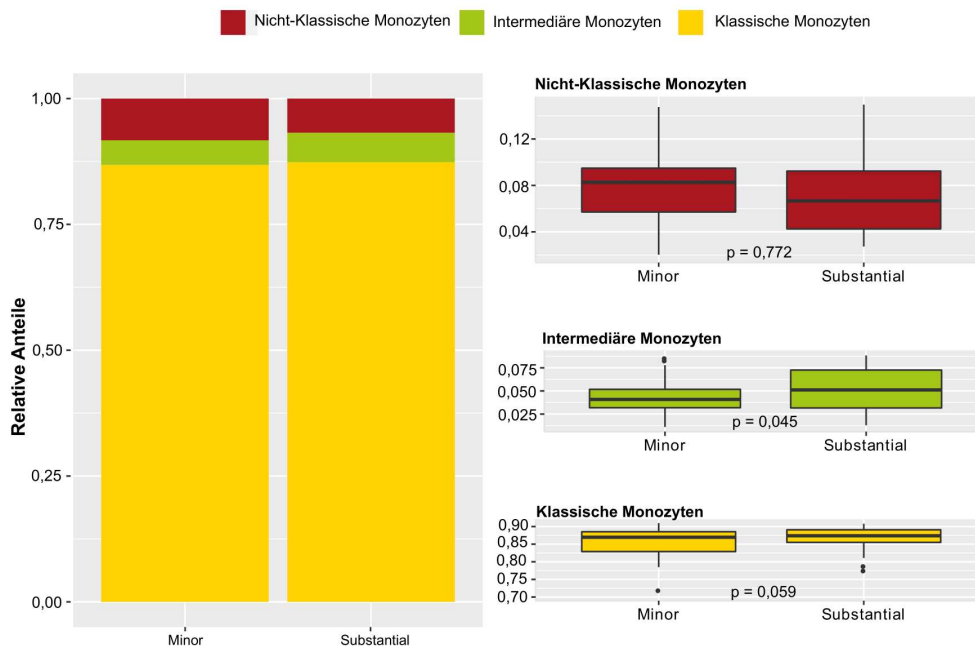


Abbildung 7: Zusammenhang der Monozytenzahl und der Größe des Myokardschadens dargestellt in Bar- und Box-Plots in der ACS-Kohorte.

Alle PatientInnen aus der ACS-Kohorte ungeachtet der Enddiagnose, bei denen Messwerte für hs-TnI-Wert und Monozyten vorlagen. Die Säulendiagramme links geben die Monozytenanteile an der Gesamtmonozytenzahl wieder. Die Gruppen „Substantial“ und „Minor“ wurden nach der hs-TnI-Grenzkonzentration von 26,2 ng/L gebildet. Die Unterteilung in die Farben Gelb, Grün und Rot zeigt die Anteile der jeweiligen Monozytensubpopulationen an der Gesamtzahl der Monozyten. Rechts zeigen die Box-Plots die Verteilung der Messwerte der Monozytensubpopulationen im Verhältnis zum Ausmaß des myokardialen Schadens. Es ist eine Verschiebung von den Klassischen zu den Intermediären Monozyten zu erkennen. Der p-Wert der Intermediären Monozyten liegt im Signifikanzniveau $p < 0,5$.

Zur Veranschaulichung der Unterschiede in der Monozytenanzahl zwischen den Gruppen „Substantial“ und „Minor“ wurden die absoluten Monozytenzahlen in Abb. 8 dargestellt. Die Ergebnisse zeigen, dass die absolute Monozytenanzahl bei PatientInnen in der „Substantial“-Gruppe tendenziell höher ist als in der „Minor“-Gruppe, insbesondere bei den klassischen ($p = 0,059$) und intermediären Monozyten ($p = 0,045$). Dies deutet darauf hin, dass ein größerer myokardialer Schaden mit einer erhöhten Monozytenanzahl einhergehen könnte. Für die nicht-klassischen Monozyten zeigte sich hingegen kein signifikanter Unterschied ($p = 0,77$; siehe Abb.8)

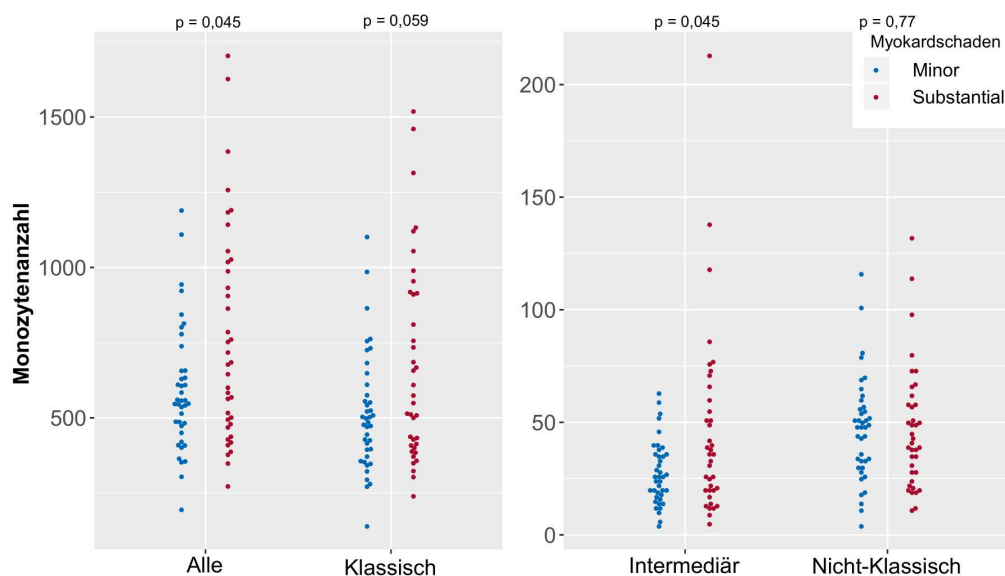


Abbildung 8: Verteilung der PatientInnen nach großem und kleinem Myokardschaden in den Monozytensubpopulationen in der ACS-Kohorte.

Die Grafik zeigt die Verteilung der PatientInnen in der ACS-Kohorte mit der Gesamtmonozytenzahl (Alle), den klassischen, intermediären und nicht-klassischen Monozyten in absoluten Zahlen, dabei stellt jede Patientin und jeder Patient einen Punkt dar. Die Farbe Blau zeigt die PatientInnen in der „Minor“ Gruppe und Rot die PatientInnen in der „Substantial“ Gruppe. Die Gruppen „Substantial“ und „Minor“ wurden nach der hs-TnI-Grenzkonzentration von 26,2 ng/L gebildet. Die Gruppe der Intermediären Monozyten ist im Signifikanzniveau von $p < 0,5$.

5.2 CCS-Kohorte

Um den Zusammenhang zwischen der Größe des MIs und der Monozytenzahl in den verschiedenen Monozytensubpopulationen zu untersuchen, wurde eine unabhängige Kohorte von PatientInnen mit chronischem Koronarsyndrom (CCS) herangezogen. Da die Troponin-I-Werte in dieser Kohorte typischerweise deutlich niedriger sind als bei PatientInnen mit einem akuten Myokardinfarkt, wurde ein Assay mit einer besonders niedrigen Nachweisgrenze für Troponine gewählt (siehe Kap. 4.3).

Die PatientInnen wurden, basierend auf ihrem ss-TnI-Wert, in zwei Gruppen unterteilt: Werte über 3,0 ng/L (siehe Tab.2) wurden der Gruppe „Substantial“ zugeordnet, während Werte unterhalb der Grenzkonzentration der Gruppe „Minor“ zugeordnet wurden. Insgesamt umfasste die Analyse 144 PatientInnen (siehe Tab. 6). Der Vergleich der Gruppen ergab, dass PatientInnen in der „Substantial“-Gruppe im Durchschnitt älter waren (64-78 Jahre vs. 54-71 Jahre, $p \leq 0,001$), häufiger männlich (78% vs. 54%, $p=0,003$) und häufiger an Diabetes Mellitus (26% vs. 9%, $p=0,008$) sowie an koronarer Herzkrankheit (54% vs. 35%, $p=0,02$) litten. Zusätzlich wiesen sie eine schlechtere Nierenfunktion auf (Kreatinin: 0,94 mg/dl vs. 0,79 mg/dl, $p=0,001$).

Hinsichtlich arterieller Hypertonie, Hypercholesterinämie und Nikotinabusus wurden hingegen keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen festgestellt.

Tabelle 6: Gruppenvergleich zwischen definiertem großen und kleinen Myokardschaden in der CCS-Kohorte.

Diese Tabelle zeigt 144 Patientinnen und Patienten aus der CCS-Kohorte, die anhand eines ss-TnI-Grenzwerts von 3,0 ng/L in zwei Gruppen unterteilt wurden. Personen mit Werten über diesem Grenzwert gehören zur Gruppe „Substantial“, während alle mit niedrigeren Werten in die Gruppe „Minor“ eingeteilt sind. Die in der Tabelle dargestellten Merkmale werden, abhängig vom Datentyp, als prozentuale Anteile, Mittelwerte oder Mediane angegeben.

	Einheit	Alle n=144	Substantial n=74	Minor n=70	p-Wert
Alter	median (IQR), [years]	66,84 (59,79-75,31)	72,7 (63,61-77,6)	63,44 (54,22-70,9)	≤0,001*
Männlich	n (%), [n]	96 (66,67)	58 (78,38)	38 (54,29)	0,003*
Monozyten (absolute Zahlen)					
Alle Monozyten	median (IQR), [abs]	519 (425-658)	558 (431-750)	492 (425-572)	0,014*
Nicht klassischen Monozyten	median (IQR), [abs]	34 (21-48,75)	35 (21-51)	33 (22-46)	0,347
Intermediäre Monozyten	median (IQR), [abs]	19 (12-28,75)	21 (13-33)	18 (12-27)	0,083
Klassische Monozyten	median (IQR), [abs]	468,5 (380,25-583,25)	499 (394-657)	439 (363-512)	0,012*
Alle Granulozyten	median (IQR), [abs]	4210 (3555,25-5412)	4272 (3709-5711)	4051 (3268-5243)	0,212
Neutrophile Granulozyten	median (IQR), [abs]	4011,5 (3390,75-5253,5)	4033 (3589-5598)	3914 (3156-5099)	0,201
Eosinophile Granulozyten	median (IQR), [abs]	143,5 (99,5-225)	144 (99-227)	142 (101-216)	0,916
Monozyten (relative Werte)					
Nicht klassische Monozyten	median (IQR), [abs]	0,07 (0,05-0,09)	0,07 (0,05-0,09)	0,07 (0,05-0,09)	0,72
Intermediäre Monozyten	median (IQR), [abs]	0,04 (0,03-0,05)	0,03 (0,03-0,05)	0,04 (0,02-0,05)	0,9
Klassische Monozyten	median (IQR), [abs]	0,9 (0,86-0,92)	0,9 (0,86-0,92)	0,9 (0,87-0,92)	0,878
Neutrophile Granulozyten	median (IQR), [abs]	0,96 (0,95-0,98)	0,97 (0,95-0,98)	0,96 (0,95-0,98)	0,499
Eosinophile Granulozyten	median (IQR), [abs]	0,04 (0,02-0,05)	0,03 (0,02-0,05)	0,04 (0,02-0,05)	0,499
Kardiovaskuläre Risikofaktoren					
Arterielle Hypertonie	n (%), [n]	121 (87,05)	66 (92,96)	55 (80,88)	0,111
Hypercholesterinämie	n (%), [n]	100 (72,46)	54 (76,06)	46 (68,66)	0,37
Diabetes Mellitus	n (%), [n]	25 (17,73)	19 (25,68)	6 (8,96)	0,008*
Nikotinabusus	n (%), [n]	30 (27,27)	13 (21,31)	17 (34,69)	0,412
Anamnese					
KHK	n (%), [n]	64 (44,76)	40 (54,05)	24 (34,78)	0,02*
Laborergebnisse					
Kreatinin	median (IQR), [mg/dl]	0,85 (0,73-1,02)	0,94 (0,74-1,23)	0,79 (0,69-0,92)	0,001*
eGRF	median (IQR), [ml/min/1,73m ²]	87,33 ± 26,62	82,12 ± 28,51	92,62 ± 23,59	0,02*
Cholesterin	median (IQR), [mg/dl]	196 (164-229)	195 (167-222)	197 (163,5-237)	0,595
CRP	median (IQR), [mg/dl]	0,2 (0,1-0,4)	0,2 (0,1-0,4)	0,2 (0,1-0,32)	0,91

5.2.1 Monozytensubpopulationen in der CCS-Kohorte

Zur besseren Veranschaulichung wurde in der CCS-Kohorte (s. Abb. 9) dieselbe Darstellungsform wie in der ACS-Kohorte (s. Abb. 8) verwendet. Die Ergebnisse zeigen, dass mit zunehmendem myokardialen Schaden die Anzahl der Monozyten ansteigt. Bei den klassischen Monozyten wurde ein statistisch signifikanter Zusammenhang festgestellt ($p = 0,01$), während bei den intermediären Monozyten nur ein Trend in Richtung Signifikanz zu beobachten war ($p = 0,08$). Für die nicht-klassischen Monozyten zeigte sich hingegen kein signifikanter Unterschied ($p = 0,35$; s. Abb. 9 und Tab. 6).

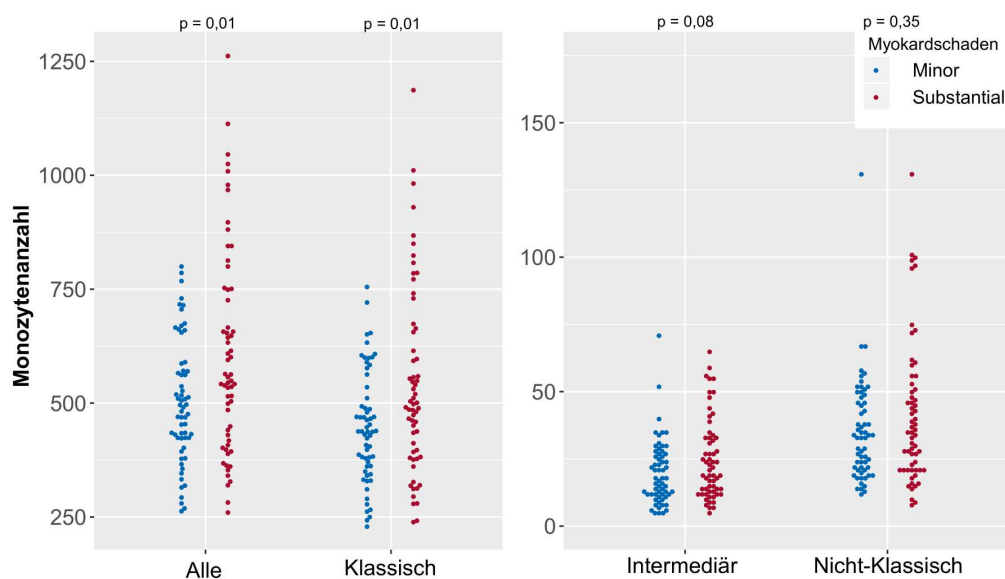


Abbildung 9: Verteilung der PatientInnen nach großem und kleinem Myokardschaden in den Monozytensubpopulationen in der CCS-Kohorte.

Die Grafik zeigt die Verteilung der PatientInnen in der CCS-Kohorte für Alle, klassische, intermediäre und nicht-klassische Monozyten. Jede Patientin und jeder Patient wird als Punkt mit der jeweiligen absoluten Monozytenanzahl dargestellt. Die Farbe Blau zeigt die PatientInnen in der „Minor“-Gruppe und Rot die PatientInnen in der „Substantial“-Gruppe. Die Gruppen „Substantial“ und „Minor“ wurden nach der hs-TnI-Wert Grenzkonzentration von 3,0 ng/L gebildet.

In der CCS-Kohorte wurde für die klassischen Monozyten eine multivariate Regressionsanalyse durchgeführt, um die Einflüsse verschiedener unabhängiger Variablen auf die Monozytenzahl zu untersuchen (s. Tab. 7). Dieses Verfahren ermöglicht es, den individuellen Einfluss jeder Variable auf die abhängige Variable – in diesem Fall die Zahl der klassischen Monozyten – zu quantifizieren, während die übrigen Faktoren konstant gehalten werden.

Die Analyse berücksichtigte unabhängige Variablen, die in Tab. 6 ein Signifikanzniveau aufwiesen, sowie den ss-TnI-Wert als abhängige Variable. Zu den analysierten Faktoren zählten Kreatinin, die glomeruläre Filtrationsrate (eGFR), Diabetes Mellitus, koronare Herzkrankheit (KHK), Alter und Geschlecht. Die Ergebnisse zeigen, dass ein 1%-Anstieg des ss-TnI mit einem 0,062%-Anstieg der klassischen Monozyten verbunden ist. Dieser

Tabelle 7: Multivariate Regression in der CCS-Kohorte.

Multivariate Regression für die CCS-Kohorte mit den Klassischen Monozyten als Interzept gegen die signifikanten Variablen aus Tabelle 6. Alle nicht normalverteilten Variablen wurden logarithmisch transformiert.

	Schätzung	Standardfehler	t-Wert	p-Wert
Log(Classical Monocytes)= Interzept	-0,79	56,08	-0,014	0,989
Log (ss-TnI)	0,06	0,02	2,555	0,012 *
Log(Kreatinin)	1,62	12,47	0,130	0,897
Log(eGFR)	1,31	10,81	0,122	0,903
Diabetes Mellitus	-0,09	0,09	-1,043	0,299
KHK	0,06	0,06	0,941	0,349
Alter	0,01	0,03	0,158	0,875
Männlich	0,38	3,23	0,117	0,907

Zusammenhang ist statistisch signifikant auf dem 1%-Niveau ($p = 0,01$).

Hinsichtlich der anderen Variablen – Kreatinin, eGFR, Diabetes Mellitus, KHK, Alter und Geschlecht – konnte hingegen kein signifikanter Einfluss auf die Zahl der klassischen Monozyten festgestellt werden.

6 Diskussion

Infolge eines Myokardinfarkts induzieren die geschädigte extrazelluläre Matrix und der konsekutive Zelltod eine Entzündungsreaktion des angeborenen Immunsystems [137]. Diese inflammatorische Reaktion fungiert als Schlüsselfaktor für die Progression von kardiovaskulären Erkrankungen. Dabei spielt die verstärkte Mobilisierung von Zellen des angeborenen Immunsystems eine zentrale Rolle. Vor diesem Hintergrund ist die Charakterisierung der involvierten Entzündungskomponenten vor und nach einem Myokardinfarkt von Belang in der aktuellen wissenschaftlichen Literatur. [64].

In der akuten Phase nach dem Myokardinfarkt dominieren Monozyten als zentrale Akteure der initialen Entzündungsreaktion und wandern in die betroffene Region. Aufgrund ihrer Heterogenität und Adaptivität übernehmen sie eine essenzielle Rolle im Prozess der Wundheilung des untergegangenen Herzmuskelgewebes [3]. Gleichwohl ist die spezifische Funktion der drei Monozytensubpopulationen (klassisch, intermediär und nicht-klassisch) innerhalb dieses Kontexts noch nicht vollständig geklärt.

Jedoch weisen neuere Untersuchungen darauf hin, dass eine pharmakologische Intervention der postinfarktischen Entzündungsreaktion die Inzidenz von atherothrombotischen [30] und ischämischen kardiovaskulären Ereignissen [14] reduziert. Dies eröffnet vielversprechende Perspektiven für weiterführende Forschung und therapeutische Ansätze.

In unserer Studie wurden Daten aus zwei unabhängigen Kohorten betrachtet. Die einzigen beiden Bedingungen, die für die Auswahl der PatientInnen aus den Kohorten obligat waren, waren das Vorhandensein eines TnI-Werts und Werte bei den Monozytensubpopulationen.

Die erste Kohorte beinhaltet PatientInnen mit einem Verdacht auf ACS. Hierbei wurde ein möglicher Zusammenhang zwischen den Monozytensubpopulationen und dem Typs des Herzinfarktes, sowie dem Ausmaß des Myokardschadens in Bezug auf die Monozytensubpopulationen untersucht.

Die zweite Kohorte beinhaltet PatientInnen mit CCS. Diese - aus PatientInnen mit einem geringeren Myokardschaden bestehende - Kohorte wurde ebenfalls auf den Zusammenhang zwischen den Monozytensubpopulationen und dem Ausmaß des Myokardschadens untersucht.

Aus den beiden Kohorten sind folgende wichtige Erkenntnisse hervorgegangen:

1. MI Typ 1 und MI Typ 2 haben vergleichbare Anteile der drei Monozytensubpopulationen.
2. Unabhängig vom Vorliegen eines diagnostizierten Herzinfarktes, variiert die Verteilung der drei Monozytensubpopulationen je nach Ausmaß des Myokardschadens.
3. Selbst ein geringer Grad eines Myokardschadens, wie er bei CCS-PatientInnen beobachtet wird, wirkt sich auf die Verteilung der Monozytensubpopulationen aus.

4. Diese Verteilung der Monozytensubpopulationen beruht hauptsächlich auf einer Veränderung der Monozytenzahl bei den intermediären und klassischen Monozyten bei ACS- und CCS-PatientInnen.

MI Typ1 und MI Typ2 haben vergleichbare Anteile der drei Monozytensubpopulationen

Wird der pathophysiologische Hintergrund von T1MI und T2MI betrachtet, könnte davon ausgegangen werden, dass die Verteilung der Monozytensubpopulationen unterschiedlich sein dürfte. Studien zeigen, dass T1MI häufiger auftritt als T2MI [99, 7], PatientInnen mit T2MI sind im Vergleich älter [99, 7], häufiger weiblich [99, 7], haben mehr Begleitsymptome [99, 7] und ein geringeres Ausmaß an Myokardschädigung [99, 7]. Außerdem haben PatientInnen mit T2MI eine höhere Mortalität als mit T1MI [106, 18]. In dieser Studie hat sich das geringere Ausmaß des Myokardschadens bei T2MI gegen T1MI bestätigt, wenn der cTnI-Wert als Synonym für Ausmaß des Myokardschadens betrachtet wird (s. Tab. 3).

Entzündungsmarker können bei der Bestimmung des MI-Typs eine große Rolle spielen. Es kann mit Hilfe einer Kombination aus den Biomarkern MRP 8/14 und Troponin I der MI-Typ unterschieden werden [12]. So wurde bei früheren Untersuchungen zwischen STEMI und NSTEMI PatientInnen ein Unterschied in den Monozytensubpopulationen festgestellt [54]. Denn das EKG von STEMI-PatientInnen wird häufiger mit einem transmuralen Infarkt in Verbindung gebracht als das der NSTEMI-PatientInnen. Das bedeutet, dass der STEMI mit einem größeren Myokardschaden verbunden ist. In der vorliegenden Kohorte wurde kein Zusammenhang zwischen dem MI-Typ und der Monozytensubpopulationen beobachtet.

Verteilung der Monozytensubpopulationen nach Ausmaß des Myokardschadens bei ACS- und CCS-PatientInnen

Troponine gelten als Goldstandard-Biomarker bei MI [112], da sie mit der Infarktgröße in Verbindung stehen [129]. In der vorliegenden Arbeit wurde die Größe des cTnI-Werts als Ausmaß eines Myokardschadens verwendet. Nach einer definierten Grenzkonzentration (s. Tab. 2) wurden die PatientInnen in der ACS- und CCS- Kohorte in jeweils zwei Gruppe unterteilt, nämlich in „Substantial“ und „Minor“.

Monozyten bei Akutem Koronarsyndrom

Endothelzellen verhindern unter physiologischen Bedingungen thrombotische Ereignisse durch verschiedene gerinnungshemmende und plättchenhemmende Mechanismen [92]. Durch eine endotheliale Dysfunktion entsteht u.a. atherosklerotische Plaque in den Koronararterien. Eine Studie aus dem Jahr 2016 lieferte den ersten Beweis für einen signifikanten Zusammenhang zwischen der Monozytenzahl und der peripheren endothelialen Dysfunktion bei PatientInnen mit koronarer Herzkrankheit [130]. So auch eine Studie aus dem Jahr 2019, bei der festgestellt wurde, dass die Monozytenzahl bei AMI-PatientInnen signifikant höher war als bei stabilen PatientInnen, vor allem die Zahl der klassischen Monozyten [54]. Eine entzündliche durch einen Myokardinfarkt induzierte Monozytose ist der Auslöser für die Ausbreitung negativer kardiovaskulärer Ereignisse durch einen Myokardschaden [137]. Erstmals wurde in der Studie von Tsujioka et al. nachgewiesen dass sowohl CD16- als auch CD16+ Monozyten beim Menschen zur ischämischer Myokardschädigung in AMI-PatientInnen beitragen [119]. In unserer Studie wurde wie erwartet eine höhere Zahl der klassischen Monozyten bei ACS-PatientInnen festgestellt als bei CCS-PatientInnen.

Um das Ausmaß des Myokardschadens zu untersuchen, wurde bei der ACS-Kohorte unabhängig vom Vorliegen eines diagnostizierten MI das gesamte Spektrum der PatientInnen in der Notaufnahme mit der Diagnose „Verdacht auf ACS“ in Betracht gezogen. So sind PatientInnen mit nicht koronaren Ursachen aber mit klinischen Symptomen, sowie auch PatientInnen mit IAP oder PatientInnen mit einem STEMI mit vollständigem Gefäßverschluss inbegriffen. Frühere Studienkohorten, die sich mit Monozytensubpopulationen beschäftigten, waren häufig nur auf PatientInnen mit einer eindeutigen MI-Diagnose beschränkt [111, 47].

In der ACS-Kohorte wurde - unabhängig der Enddiagnose eines MI - je nach Ausmaß des Myokardschadens eine interessante Verteilung der Monozytensubpopulationen beobachtet. Je höher der cTnI-Wert, desto höher war die Zahl der Monozyten. Die Erhöhung der Anzahl in den Monozytensubpopulationen wurde insbesondere bei den klassischen und intermediären Monozyten festgestellt (s. Abb. 8). Frühere Studien zeigten ebenfalls eine veränderte Verteilung der Monozytensubpopulationen: Zhu et al. zeigte, dass vor allem klassische und nicht-klassische Monozyten bei PatientInnen mit ACS im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe deutlich erhöht waren. Außerdem gab es eine positive Korrelation der drei Monozytensubpopulationen mit der Gesamtleukozytenzahl [139]. Diese Veränderung der Monozytensubpopulationen deutet auf die Verbindung der Pathogenese von ACS und Myokardschäden hin. Eine Studie aus 2017 legte das Augenmerk auf PatientInnen mit STEMI- und NSTEMI-Diagnose. Tatsächlich ist der NSTEMI durch eine geringere Läsionsgröße als der STEMI gekennzeichnet, weshalb man davon ausgeht, dass er eine weniger ausgeprägte Entzündungsreaktion hervorruft. Hierbei wurde festgestellt, dass die intermediären und nicht-klassischen Monozyten generell erhöht waren und ein

unterschiedliches immunphänotypisches Muster bei NSTEMI-PatientInnen zeigten als bei STEMI-PatientInnen. Die Autoren deuten dieses Ergebnis als den proinflammatorischen Zustand der Monozyten bei den NSTEMI-PatientInnen [62]. Durch die geringe Anzahl der STEMI- und NSTEMI-PatientInnen in der vorliegenden Studie, kann darüber keine Aussage getroffen werden. Außerdem wurde in unserer Studie kein Anstieg der nicht-klassischen Monozyten beobachtet. In der Studie von Berg et al. wurde die Allgemeinbevölkerung einbezogen, aber Personen mit dokumentierter KHK wurden ausgeschlossen. Diese Studie zeigt, dass klassische Monozyten das zukünftige kardiovaskuläre Risiko unabhängig von anderen Risikofaktoren in einer zufällig ausgewählten Population vorhersagen können [9].

Daraus schließt sich, dass die Verteilung der Monozytensubpopulationen also nicht von der spezifischen Ursache des Myokardschadens, sondern von der Größe des Myokardschadens abhängig ist.

Monozyten bei Chronischem Koronarsyndrom

Die Ergebnisse unserer ACS-Kohorte deuten darauf hin, dass ein höheres Ausmaß an Myokardschädigung mit einer erhöhten Zahl zirkulierender Monozyten assoziiert ist. Um diesen Gedanken weiter fortzuführen, wurden die Monozytensubpopulationen bei stabilen PatientInnen mit CCS nach dem gleichen Prinzip wie in der ACS-Kohorte untersucht. PatientInnen in der CCS-Kohorte haben generell einen geringen Myokardschaden und somit auch niedrigere cTnI-Werte. Trotzdem wurden die PatientInnen nach einer definierten Grenzkonzentration (s. Tab. 2) in „Substantial“- und „Minor“-Gruppen unterteilt. Ungeachtet der niedrigeren cTnI-Werte in der CCS-Kohorte als in der ACS-Kohorte wurde wieder eine Verteilung der Monozytensubpopulationen je nach Größe des Myokardschadens beobachtet. Je größer der Myokardschaden, demzufolge der cTnI-Wert, desto höher war die Zahl der Monozyten. Insbesondere zeigten wieder die klassischen und intermediären Monozyten eine relevante Verschiebung (s. Abb. 9 und Tab. 6, Abb. 8 und Tab. 5).

Erwartungsgemäß unterscheiden sich in der CCS-Kohorte die traditionellen Risikofaktoren wie Alter, Geschlecht, Diabetes mellitus, bereits bekannte koronare Herzerkrankungen und Nierenfunktion zwischen PatientInnen mit hohem und niedrigem Myokardschaden.

Eine multivariate Regressionsanalyse wurde durchgeführt, um zu untersuchen, ob der beobachtete Zusammenhang zwischen dem Ausmaß des Myokardschadens und der Monozytenzahl unabhängig von den oben erwähnten Einflussfaktoren war. So besteht für die klassischen Monozyten keinen Zusammenhang zu Kreatinin, eGFR, Diabetes mellitus, KHK, Alter und Geschlecht. Es kann allein durch die Höhe des cTnI-Werts ein Rückschluss auf den Anstieg der klassischen Monozyten gemacht werden (s. Tab. 7). Bereits frühere Studien haben Unterschiede in den Monozytensubpopulationen zwischen stabilen PatientInnen mit koronarer Herzkrankheit und Kontrollpersonen beschrieben

[103].

2012 stellten Berg et al. erstmals fest, dass erhöhte klassische Monozyten unabhängig von den traditionellen Risikofaktoren das zukünftige kardiovaskuläre Risiko in einer Allgemeinbevölkerung vorhersagen können [9]. Weiterhin wurde festgestellt, dass intermediäre Monozyten - unabhängig von den anderen Risikofaktoren - mit kardiovaskulären Ereignissen bei PatientInnen in Verbindung stehen, die sich einer elektiven Koronarangiographie unterzogen haben [94] und dass sie mit Hochrisikoprofilen bei instabiler Angina Pectoris assoziiert sind [136].

Bei der Pathophysiologie des klassischen akuten MI liegt die Ruptur oder Erosion einer der atherosklerotischen Plaques zugrunde. Thin-cap fibrous atheroma (TCFA) beschreibt ein Fibroatherom mit zum Lumen hin dünner Endothelschicht und der Fibrous cap thickness (FCT) gibt die Dicke der fibrösen Kappe wider, diese sind ihrerseits Vorläufer der Plaqueruptur [134, 45]. Studien belegen, dass intermediäre Monozyten ein unabhängiger Risikofaktor für die Bildung von TCFA [131, 48] und dessen Ruptur sind [136]. Eine weitere Studie zeigte, dass die absolute Zahl der klassischen Monozyten in CCS PatientInnen prädiktiv für schwerwiegende negative kardiale Ereignisse sind. Zudem wurde eine große Verschiebung von klassischen zu intermediären Monozyten festgestellt [43].

Dies deutet darauf hin, dass die Beobachtungen einen ACS-unabhängigen Mechanismus haben.

Die Rolle der Monozytensubpopulationen in Verbindung mit kardiovaskulären Ereignissen

In der klinischen Forschung hat das Interesse an den unterschiedlichen Monozytensubpopulationen in jüngster Zeit zugenommen. Dies ist auf ihre zentrale Rolle in der Pathogenese und Entwicklung atherosklerotischer Plaques und der Instabilität dieser Plaques zurückzuführen [44, 51].

Vor allem intermediären Monozyten haben das Interesse der Forschung geweckt. Es konnte gezeigt werden, dass die Konzentration von intermediären Monozyten bei verschiedenen kardiovaskulären Erkrankungen wie akutem Myokardinfarkt, instabiler Angina pectoris, akuter Herzinsuffizienz, abdominalem Aneurysma und Schlaganfall ansteigt. Darüber hinaus sind die intermediären Monozyten die einzige Untergruppe, die unabhängig das Auftreten kardiovaskulärer Ereignisse bei PatientInnen vorhersagt, die zur elektiven Koronarangiographie überwiesen werden, sowie bei PatientInnen mit einer nicht dialysierten chronischen Nierenkrankheit [94, 95].

Ebenso wurde festgestellt, dass bei Patienten mit chronischer Nierenerkrankung (CKD), die ein hohes Risiko für Komplikationen im Zusammenhang mit Atherosklerose haben, die Zahlen der intermediären und nicht-klassischen Monozyten im Vergleich zu gesunden Menschen erhöht sind [96].

Auch in der pädiatrischen Herzchirurgie wurden in Bezug auf intermediäre Monozyten Erkenntnisse gewonnen. In einer Studie konnte gezeigt werden, dass die pädiatrische Herzchirurgie erhebliche Auswirkungen auf die Oberflächenproteine von Monozyten und neutrophilen Granulozyten im Blut hat. Nach der Operation waren die intermediären Monozyten, die eine erhöhte TLR4-Expression aufwiesen, mit einer verzögerten Erholung und Organdysfunktion assoziiert. Diese Beobachtungen legen nahe, dass die intermediären Monozyten eine Schlüsselrolle in der Ätiologie der häufigen Organschädigungen nach Herzchirurgie bei Säuglingen spielen [77].

Interessanterweise konnte in einer weiteren Studie gezeigt werden, dass ein Bewegungstraining den Prozentsatz der CD16+-Untergruppen bei hypercholesterinämischen, sitzenden Personen, die Rosuvastatin erhielten und nach dem Zufallsprinzip einem Bewegungstraining zugewiesen wurden, nach 20 Wochen reduzierte [21].

Die Rolle von klassischen und intermediären Monozyten im Zusammenhang mit einer erhöhten Inzidenz kardiovaskulärer Ereignisse wird zunehmend anerkannt. Dennoch sind ihre spezifischen Eigenschaften und Funktionen noch nicht vollständig verstanden. Es ist zu beachten, dass viele bisherige Erkenntnisse aus Mausmodellen stammen. Die Differenzierung von Monozytensubpopulationen in diesen Modellen (Ly6Chigh/low) lässt sich jedoch nicht direkt auf menschliche Monozytensubpopulationen übertragen, was die Interpretation und Anwendung dieser Daten in der klinischen Praxis kompliziert macht [122].

Es besteht die Auffassung, dass die Verteilung der Monozytensubpopulationen nicht spezifisch von der zugrunde liegenden Ursache des Myokardschadens abhängt. Diese Vermutung unterstreicht die grundlegende Rolle, die diese Zellen im pathophysiologischen Prozess kardiovaskulärer Erkrankungen spielen könnten, und hebt die Notwendigkeit weiterer Untersuchungen hervor. Eine spezifische Analyse könnte zum Beispiel den Monozytenspiegel in Bezug auf den cTnI-Wert evaluieren, um diese These noch weiter zu stützen. Die Rolle der Monozytensubpopulationen bei der Atherosklerose ist komplex. Überraschenderweise scheinen alle menschlichen Monozytensubpopulationen mit bestimmten Mustern der Dyslipidämie zusammenzuhängen, was auf die multifaktorielle Natur dieser Zellen und ihre breite Beteiligung an verschiedensten physiologischen und pathologischen Prozessen hinweist.

Ein Beispiel ist der Nachweis, dass eine hohe Salzaufnahme die Konzentration der intermediären Monozyten erhöht und die proinflammatorischen Reaktionen dieser Zellen aktiviert. Dies könnte nicht nur neue Erkenntnisse über den Einfluss von Ernährungsfaktoren auf die Immunität und Entzündung liefern, sondern auch eine Perspektive auf die Rolle der Monozyten in der Pathogenese von Bluthochdruck eröffnen. Dieser Aspekt ist relevant, da Bluthochdruck ein anerkannter kardiovaskulärer Risikofaktor ist [138].

Diese Befunde, einschließlich der Auswirkungen der pädiatrischen Herzchirurgie auf Monozyten, stellen einen wichtigen Beitrag zur tieferen Erforschung der Rolle von

Monozyten bei kardiovaskulären Ereignissen dar und können in Zukunft zur Entwicklung besserer therapeutischer Ansätze beitragen.

Limitationen

Die vorliegende Dissertation hat mehrere Einschränkungen, die zur Kenntnis genommen werden sollten. Eine der größten Herausforderungen stellt die geringe Anzahl an PatientInnen in der ACS-Kohorte dar, die es uns erschwerte, jede analysierte Monozytensubpopulation zusammenhängend mit der endgültigen spezifischen Diagnose in Verbindung zu bringen. Des Weiteren war die konsekutive Charakterisierung der Monozytenheterogenität bei Patienten mit STEMI logistisch anspruchsvoll, insbesondere durch die Notwendigkeit einer schnellen Probenvorbereitung in Situationen, in denen STEMI-Patienten oft außerhalb regulärer Arbeitszeiten eingeliefert wurden. Diese Faktoren haben zu einer begrenzten Stichprobengröße geführt.

Darüber hinaus umfassten die Studienkohorten ausschließlich mitteleuropäische PatientInnen. Diese ethnische Einschränkung verhindert eine direkte Generalisierung unserer Ergebnisse auf andere ethnische Gruppen, wie zum Beispiel die chinesische Bevölkerung, bei der beispielsweise die Prävalenz des Rauchens bei Männern höher [132] und die Prävalenz von Fettleibigkeit niedriger ist als in westlichen Ländern [24].

Des Weiteren bestehen datenbezogene Limitationen in Bezug auf die Verfügbarkeit von Informationen zum Symptombeginn und der Blutentnahme in der ACS-Kohorte. Daher konnten wir nicht auswerten, inwieweit die Zeit der Blutentnahme die Messung der Monozytensubpopulationen beeinflusst. Darüber hinaus gab es keinen festgelegten Zeitpunkt für die Blutprobenentnahme in Bezug auf die Aufnahmediagnose, was eine mögliche Verzerrung in Bezug auf die bekannte Zunahme klassischer Monozyten nach einem Myokardinfarkt darstellen könnte.

Ausblick

Die koronare Herzkrankheit (KHK) ist weltweit die häufigste Ursache für Morbidität und Mortalität. Daher ist die Untersuchung alternativer Biomarker für eine erweiterte Risikostratifizierung von klinischem, logistischem und ökonomischem Interesse. In der vorliegenden Studie korreliert die Veränderung der Monozytensubpopulationen nach einem Myokardinfarkt eher mit dem Ausmaß der Myokardschädigung als mit der spezifischen Art des Infarkts. Diese Assoziation gilt sowohl für PatientInnen mit ACS als auch für PatientInnen mit CCS. Die Entstehung atherosklerotischer Läsionen beginnt mit der Infiltration von Monozyten in den Koronararterien. Die aktuelle Forschung hebt hervor, dass die Konzentration von intermediären Monozyten als potenzieller Indikator für zukünftige

kardiovaskuläre Ereignisse dienen kann [94]; und somit neue Ziele für therapeutische Strategien bietet [131].

Frühzeitige medikamentöse Interventionen, wie die Verabreichung von niedrig dosiertem Colchicin innerhalb der ersten drei Tage nach einem Infarkt, können das Risiko kardiovaskulärer Ereignisse erheblich reduzieren, wie in der COLCOT-Studie gezeigt wurde [14].

Jüngst wurde das NFAT-aktivierende Protein mit ITAM-Motiv 1 (NFAM1) als potenzieller Vermittler in der pathobiologischen Progression der koronaren Herzkrankheit identifiziert. Das NFAM1, ein Typ-I-Transmembranrezeptor, der signifikant mit der Mobilisierung von Monozyten assoziiert ist, spielt eine zentrale Rolle bei der Aktivierung von Zytokin-Genpromotoren, einschließlich derer von IL-13 und TNF-alpha. NFAM1 hat vermutlich eine signifikante Funktion in der Regulation der Signalübertragung und Entwicklung von B-Zellen. Eine erhöhte Prävalenz von NFAM1 wurde bei PatientInnen mit ACS und CCS beobachtet. Die Expression von NFAM1 ist in klassischen und intermediären Monozyten signifikant stärker als in nicht-klassischen Monozyten. Die in dieser Arbeit vorgestellten Untersuchungen unterstreichen die Rolle von NFAM1 bei der Mobilisierung von Monozyten, die den Beginn der Atherosklerose bewirkt [70]. Die genaue Funktion der Monozytensubpopulationen muss weiterhin erforscht werden, bevor sie routinemäßig zur Vorhersage kardiovaskulärer Risiken eingesetzt werden können. Größere und spezialisierte klinische Studien könnten die biologische Rolle der verschiedenen Monozytensubpopulationen in unterschiedlichen Krankheitsstadien klären. Das gezielte Modulieren von Monozyten oder spezifischen Monozytensubpopulationen könnte ein effektives Instrument zur Behandlung immunologischer Dysregulationen darstellen, die der Entstehung und den Komplikationen der Atherosklerose zugrunde liegen.

Schlussfolgerung

Die vorliegende Arbeit untersuchte zentrale Fragestellungen zur Rolle der Monozytensubpopulationen bei kardiovaskulären Erkrankungen und liefert wertvolle Erkenntnisse, die sowohl die Pathophysiologie des akuten als auch des chronischen Koronarsyndroms betreffen.

Ein Schwerpunkt der Arbeit lag auf der Frage, ob ein Zusammenhang zwischen den Monozytensubpopulationen (klassisch, intermediär, nicht-klassisch) und den Subtypen des akuten Myokardinfarkts Typ 1 und Typ 2 besteht. Die Ergebnisse zeigten, dass die Verteilung der Monozytensubpopulationen (klassisch, intermediär, nicht-klassisch) unabhängig vom Infarkttyp (T1MI oder T2MI) vergleichbar ist. Trotz unterschiedlicher klinischer Profile und Schweregrade der Myokardschädigung bei T1MI- und T2MI-PatientInnen konnte keine spezifische Differenzierung der Monozytensubpopulationen festgestellt werden.

Ein weiterer Fokus lag auf der Untersuchung eines möglichen Zusammenhangs zwi-

schen den Monozytensubpopulationen und der Größe des Myokardschadens bei ACS-PatientInnen. Die Ergebnisse der untersuchten ACS-Kohorte zeigten, dass mit zunehmendem Ausmaß des Myokardschadens, gemessen anhand des cTnI-Werts, eine deutliche Zunahme der Monozytenzahlen zu beobachten war. Insbesondere die klassischen und intermediären Monozyten erwiesen sich als signifikant erhöhte Subpopulationen bei größerem Myokardschaden, was ihre zentrale Rolle in der Entzündungsreaktion nach einem akuten Myokardschaden unterstreicht.

Schließlich wurde untersucht, ob ein Zusammenhang zwischen den Monozytensubpopulationen und der Größe des Myokardschadens auch bei PatientInnen mit chronischem Koronarsyndrom (CCS) besteht. In der CCS-Kohorte, die durch einen insgesamt geringeren Myokardschaden gekennzeichnet ist, konnte ein ähnlicher Zusammenhang wie bei der ACS-Kohorte festgestellt werden. Trotz niedrigerer cTnI-Werte zeigte sich eine klare Abhängigkeit der Monozytenanzahl – insbesondere der klassischen und intermediären Subpopulationen – vom Ausmaß des Myokardschadens.

Die Ergebnisse dieser Arbeit zeigen, dass die Verteilung der Monozytensubpopulationen primär vom Ausmaß der Myokardschädigung und nicht von der spezifischen Ursache des Schadens abhängt. Diese Befunde erweitern das Verständnis der immunologischen Mechanismen bei ACS und CCS und legen den Grundstein für zukünftige Studien, die die prognostische und therapeutische Relevanz der Monozytensubpopulationen genauer untersuchen.

7 Zusammenfassung

Diese Dissertation untersucht den Zusammenhang zwischen Monozytensubpopulationen und verschiedenen Subtypen des Myokardinfarkts (MI) sowie deren Beziehung zur Größe des Myokardschadens bei PatientInnen mit Akutem Koronarsyndrom (ACS) und Chronischem Koronarsyndrom (CCS).

Die Studie verwendet Daten aus zwei unabhängigen Kohorten und statistische Methoden wie Korrelation, Gruppenvergleiche, Fischers exakter Test, Student's t-Test, Mann-Whitney U-Test und multivariate Regression.

Bei PatientInnen mit Verdacht auf ACS in der ersten Kohorte wurden keine signifikanten Unterschiede zwischen den MI-Typen 1 und 2 hinsichtlich der Monozytensubpopulationen festgestellt. Ein mittlerer positiver Zusammenhang wurde jedoch zwischen klassischen ($r=0,44$; $p<0,0001$) und intermediären ($r=0,37$; $p=0,0008$) Monozyten und hs-TnI beobachtet. Interessanterweise gab es keinen signifikanten Zusammenhang zwischen nicht-klassischen Monozyten und hs-TnI ($r=-0,098$; $p=0,39$). Diese Beobachtungen waren unabhängig von der endgültigen MI-Diagnose.

Bei der Aufteilung der PatientInnen in zwei Gruppen nach hs-TnI-Werten, „Substantial“ und „Minor“, wurde festgestellt, dass die absolute Monozytenanzahl bei den klassischen und intermediären Monozyten in der „Substantial“-Gruppe größer war als in der „Minor“-Gruppe ($p = 0,059$ und $p = 0,045$). Die Befunde legen nahe, dass ein ausgeprägter Myokardschaden mit einer höheren Monozytenzahl einhergeht.

Die zweite Kohorte beinhaltete PatientInnen mit CCS. Nach der Gruppeneinteilung der CCS-PatientInnen ähnlich zur ersten Kohorte (basierend auf ss-TnI-Werten) wurde festgestellt, dass PatientInnen in der „Substantial“-Gruppe älter und überwiegend männlich waren, zudem hatten sie eine höhere Prävalenz von Diabetes Mellitus, koronarer Herzkrankheit und schlechterer Nierenfunktion. Es wurde festgestellt, dass ein 1%-iger Anstieg des ss-TnI zu einem 0,062%-igen Anstieg der klassischen Monozyten führt, was auf einem 1%-Signifikanzniveau signifikant ist ($p=0,01$).

Insgesamt zeigten die Ergebnisse, dass die Veränderung der Monozytensubpopulationen nach einem Myokardinfarkt eher mit dem Ausmaß des Myokardschadens als mit der spezifischen Art des Infarkts korreliert. Es wurde gezeigt, dass diese Assoziation sowohl für PatientInnen mit ACS als auch für PatientInnen mit CCS gilt.

Die aktuellen Forschungsergebnisse unterstreichen das Potenzial der intermediären Monozyten als Biomarker für zukünftige kardiovaskuläre Ereignisse und könnten neue Ziele für therapeutische Strategien bieten. Frühzeitige antiinflammatorische medikamentöse Interventionen, wie die Verabreichung von niedrig dosiertem Colchicin innerhalb der ersten drei Tage nach einem Herzinfarkt, können das Risiko von Folgeereignissen erheblich reduzieren.

Weitere Forschungen sind jedoch erforderlich, um die Funktion der Monozytensubpo-

pulationen weiter zu verstehen und um festzustellen, ob sie zur routinemäßigen Vorhersage von kardiovaskulären Risiken eingesetzt werden können. Diese Erkenntnisse könnten dazu beitragen, die Diagnose und Behandlung von kardiovaskulären Erkrankungen zu verbessern und neue therapeutische Ansätze zu identifizieren.

8 Summary

This dissertation investigates the relationship between monocyte subpopulations and various subtypes of myocardial infarction (MI) and their relationship to the size of myocardial damage in patients with Acute Coronary Syndrome (ACS) and Chronic Coronary Syndrome (CCS).

The study uses data from two independent cohorts and applies statistical methods such as correlation, group comparisons, Fisher's exact test, Student's t-test, Mann-Whitney U-test, and multivariate regression.

The first cohort included patients suspected of ACS. No significant differences were found between MI types 1 and 2 regarding monocyte subpopulations. However, a moderate positive correlation was observed between classical ($r=0.44$; $p<0.0001$) and intermediate ($r=0.37$; $p=0.0008$) monocytes and hs-TnI. Interestingly, there was no significant correlation between non-classical monocytes and hs-TnI ($r=-0.098$; $p=0.39$). These observations were independent of the final MI diagnosis.

When dividing the patients into two groups according to hs-TnI values, „Substantial“ and „Minor“, it was found that the absolute number of monocytes in classical and intermediate monocytes was higher in the „Substantial“ group than in the „Minor“ group ($p = 0.059$ and $p = 0.045$). This suggests that the greater the myocardial damage, the higher the number of monocytes.

The second cohort included patients with CCS. After grouping the CCS patients similarly to the first cohort (based on ss-TnI values), it was found that patients in the „Substantial“ group were older and predominantly male, and they had a higher prevalence of diabetes mellitus, coronary heart disease, and poorer kidney function. It was found that a 1% increase in ss-TnI leads to a 0.062% increase in classical monocytes, which is significant at a 1% significance level ($p=0.01$).

Overall, the results showed that the change in monocyte subpopulations after a myocardial infarction correlates more with the extent of myocardial damage than with the specific type of infarction. It has been shown that this association applies to both patients with ACS and those with CCS.

The current research findings underscore the potential of intermediate monocytes as biomarkers for future cardiovascular events and could provide new targets for therapeutic strategies. Early anti-inflammatory drug interventions, such as the administration of low-dose colchicine within the first three days after a heart attack, can significantly reduce the risk of subsequent events.

However, further research is required to understand the function of monocyte subpopulations better and to determine whether they can be used for routine prediction of cardiovascular risks. These insights could help improve the diagnosis and treatment of cardiovascular diseases and identify new therapeutic approaches.

9 Literatur

- [1] Afshin, A., Sur, P. J., Fay, K. A. et al. „Health effects of dietary risks in 195 countries, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017“. In: *The Lancet* 393.10184 (2019), S. 1958–1972.
- [2] Ancuta, P., Rao, R., Moses, A. et al. „Fractalkine Preferentially Mediates Arrest and Migration of CD16+ Monocytes“. In: *Journal of Experimental Medicine* 197.12 (Juni 2003), S. 1701–1707.
- [3] Andreadou, I., Cabrera-Fuentes, H. A., Devaux, Y. et al. „Immune cells as targets for cardioprotection: new players and novel therapeutic opportunities“. In: *Cardiovascular research* 115.7 (2019), S. 1117–1130.
- [4] Antman, E., Bassand, J.-P., Klein, W. et al. „Myocardial infarction redefined—a consensus document of the Joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology committee for the redefinition of myocardial infarction: the Joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology Committee“. In: *Journal of the American College of Cardiology* 36.3 (2000), S. 959–969.
- [5] Badimon, L., Padró, T. und Vilahur, G. „Atherosclerosis, platelets and thrombosis in acute ischaemic heart disease“. In: *European Heart Journal: Acute Cardiovascular Care* 1.1 (Apr. 2012), S. 60–74.
- [6] Bain, C., Scott, C., Uronen-Hansson, H. et al. „Resident and pro-inflammatory macrophages in the colon represent alternative context-dependent fates of the same Ly6Chi monocyte precursors“. In: *Mucosal Immunology* 6.3 (Sep. 2012), S. 498–510.
- [7] Baron, T., Hambraeus, K., Sundström, J. et al. „Type 2 myocardial infarction in clinical practice“. In: *Heart* 101.2 (2015), S. 101–106.
- [8] Bekkering, S., Munckhof, I. van den, Nielen, T. et al. „Innate immune cell activation and epigenetic remodeling in symptomatic and asymptomatic atherosclerosis in humans in vivo“. In: *Atherosclerosis* 254 (Nov. 2016), S. 228–236.
- [9] Berg, K. E., Ljungcrantz, I., Andersson, L. et al. „Elevated CD14++ CD16- monocytes predict cardiovascular events“. In: *Circulation: Cardiovascular Genetics* 5.1 (2012), S. 122–131.
- [10] Bobryshev, Y. V. „Dendritic cells and their role in atherogenesis“. In: *Laboratory Investigation* 90.7 (Mai 2010), S. 970–984.
- [11] Bonow, R. O., Smaha, L. A., Smith, S. C. et al. „World Heart Day 2002“. In: *Circulation* 106.13 (Sep. 2002), S. 1602–1605.

- [12] Bormann, J., Psyraakis, D. A., Jeinsen, B. von et al. „Myeloid-related protein 8/14 and high-sensitivity cardiac troponin I to differentiate type 2 myocardial infarction“. In: *International Journal of Cardiology* 304 (Apr. 2020), S. 144–147.
- [13] Botta, C., Barbieri, V., Ciliberto, D. et al. „Systemic inflammatory status at baseline predicts bevacizumab benefit in advanced non-small cell lung cancer patients“. In: *Cancer Biology & Therapy* 14.6 (Juni 2013), S. 469–475.
- [14] Bouabdallaoui, N., Tardif, J.-C., Waters, D. D. et al. „Time-to-treatment initiation of colchicine and cardiovascular outcomes after myocardial infarction in the Colchicine Cardiovascular Outcomes Trial (COLCOT)“. In: *European heart journal* 41.42 (2020), S. 4092–4099.
- [15] Buffon, A., Biasucci, L. M., Liuzzo, G. et al. „Widespread Coronary Inflammation in Unstable Angina“. In: *New England Journal of Medicine* 347.1 (Juli 2002), S. 5–12.
- [16] Burke, A. P., Kolodgie, F. D., Farb, A. et al. „Healed Plaque Ruptures and Sudden Coronary Death“. In: *Circulation* 103.7 (Feb. 2001), S. 934–940.
- [17] Calderon, B., Carrero, J. A., Ferris, S. T. et al. „The pancreas anatomy conditions the origin and properties of resident macrophages“. In: *Journal of Experimental Medicine* 212.10 (Sep. 2015), S. 1497–1512.
- [18] Cediël, G., Gonzalez-del-Hoyo, M., Carrasquer, A. et al. „Outcomes with type 2 myocardial infarction compared with non-ischaemic myocardial injury“. In: *Heart* 103.8 (2017), S. 616–622.
- [19] Chatzizisis, Y. S., Coskun, A. U., Jonas, M. et al. „Role of Endothelial Shear Stress in the Natural History of Coronary Atherosclerosis and Vascular Remodeling“. In: *Journal of the American College of Cardiology* 49.25 (Juni 2007), S. 2379–2393.
- [20] Chimen, M., Yates, C. M., McGettrick, H. M. et al. „Monocyte subsets coregulate inflammatory responses by integrated signaling through TNF and IL-6 at the endothelial cell interface“. In: *The Journal of Immunology* 198.7 (2017), S. 2834–2843.
- [21] Coen, P. M., Flynn, M. G., Markofski, M. M. et al. „Adding exercise to rosuvastatin treatment: influence on C-reactive protein, monocyte toll-like receptor 4 expression, and inflammatory monocyte (CD14+ CD16+) population“. In: *Metabolism* 59.12 (2010), S. 1775–1783.
- [22] Collinson, P. O. und Gaze, D. C. „Biomarkers of Cardiovascular Damage“. In: *Medical Principles and Practice* 16.4 (2007), S. 247–261.

- [23] Cros, J., Cagnard, N., Woollard, K. et al. „Human CD14^{dim} monocytes patrol and sense nucleic acids and viruses via TLR7 and TLR8 receptors“. In: *Immunity* 33.3 (2010), S. 375–386.
- [24] Das, S. R., Alexander, K. P., Chen, A. Y. et al. „Impact of body weight and extreme obesity on the presentation, treatment, and in-hospital outcomes of 50,149 patients with ST-segment elevation myocardial infarction: results from the NCDR (National Cardiovascular Data Registry)“. In: *Journal of the American College of Cardiology* 58.25 (2011), S. 2642–2650.
- [25] Devêvre, E. F., Renovato-Martins, M., Clément, K. et al. „Profiling of the three circulating monocyte subpopulations in human obesity“. In: *The Journal of Immunology* 194.8 (2015), S. 3917–3923.
- [26] Doty, K. R., Guillot-Sestier, M.-V. und Town, T. „The role of the immune system in neurodegenerative disorders: Adaptive or maladaptive?“ In: *Brain Research* 1617 (Aug. 2015), S. 155–173.
- [27] Duggal, N. A., Niemiro, G., Harridge, S. D. R. et al. „Can physical activity ameliorate immunosenescence and thereby reduce age-related multi-morbidity?“ In: *Nature Reviews Immunology* 19.9 (Juni 2019), S. 563–572.
- [28] Elsner, L. K., Jeinsen, B. von von, Grün, D. et al. „Prognostic performance of the ESC SCORE and its German recalibrated versions in primary and secondary prevention“. In: *European Journal of Preventive Cardiology* 27.19 (Dez. 2020), S. 2166–2169.
- [29] Epelman, S., Lavine, K. J., Beaudin, A. E. et al. „Embryonic and Adult-Derived Resident Cardiac Macrophages Are Maintained through Distinct Mechanisms at Steady State and during Inflammation“. In: *Immunity* 40.1 (Jan. 2014), S. 91–104.
- [30] Everett, B. M., MacFadyen, J. G., Thuren, T. et al. „Inhibition of interleukin-1 β and reduction in atherothrombotic cardiovascular events in the CANTOS trial“. In: *Journal of the American College of Cardiology* 76.14 (2020), S. 1660–1670.
- [31] Gaze, D. C. und Collinson, P. O. „Multiple molecular forms of circulating cardiac troponin: analytical and clinical significance“. In: *Annals of Clinical Biochemistry: International Journal of Laboratory Medicine* 45.4 (Juli 2008), S. 349–355.
- [32] Ginhoux, F. und Guilliams, M. „Tissue-Resident Macrophage Ontogeny and Homeostasis“. In: *Immunity* 44.3 (März 2016), S. 439–449.
- [33] Greaser, M. L. und Gergely, J. „Purification and properties of the components from troponin“. In: *Journal of Biological Chemistry* 248.6 (1973), S. 2125–2133.

- [34] Gren, S. T., Rasmussen, T. B., Janciauskiene, S. et al. „A Single-Cell Gene-Expression Profile Reveals Inter-Cellular Heterogeneity within Human Monocyte Subsets“. In: *PLOS ONE* 10.12 (Dez. 2015). Hrsg. von X. G. Yu, e0144351.
- [35] Groh, L., Keating, S. T., Joosten, L. A. B. et al. „Monocyte and macrophage immunometabolism in atherosclerosis“. In: *Seminars in Immunopathology* 40.2 (Okt. 2017), S. 203–214.
- [36] Guilliams, M., Ginhoux, F., Jakubzick, C. et al. „Dendritic cells, monocytes and macrophages: a unified nomenclature based on ontogeny“. In: *Nature Reviews Immunology* 14.8 (Juli 2014), S. 571–578.
- [37] Guilliams, M., Mildner, A. und Yona, S. „Developmental and Functional Heterogeneity of Monocytes“. In: *Immunity* 49.4 (Okt. 2018), S. 595–613.
- [38] Heneka, M. T., Kummer, M. P. und Latz, E. „Innate immune activation in neurodegenerative disease“. In: *Nature Reviews Immunology* 14.7 (Juni 2014), S. 463–477.
- [39] Hessel, M., Michielsen, E., Atsma, D. et al. „Release kinetics of intact and degraded troponin I and T after irreversible cell damage“. In: *Experimental and Molecular Pathology* 85.2 (Okt. 2008), S. 90–95.
- [40] Heusch, G. „Myocardial Ischemia“. In: *Circulation Research* 119.2 (Juli 2016), S. 194–196.
- [41] Heusch, G., Kleinbongard, P., Böse, D. et al. „Coronary Microembolization“. In: *Circulation* 120.18 (Nov. 2009), S. 1822–1836.
- [42] Hoeffel, G. und Ginhoux, F. „Ontogeny of Tissue-Resident Macrophages“. In: *Frontiers in Immunology* 6 (Sep. 2015).
- [43] Höpfner, F., Jacob, M., Ulrich, C. et al. „Subgroups of monocytes predict cardiovascular events in patients with coronary heart disease. The PHAMOS trial (Prospective Halle Monocytes Study)“. In: *Hellenic Journal of Cardiology* 60.5 (2019), S. 311–321.
- [44] Hristov, M. und Heine, G. „Monocyte subsets in atherosclerosis“. In: *Hämostaseologie* 35.02 (2015), S. 105–112.
- [45] Iannaccone, M., Quadri, G., Taha, S. et al. „Prevalence and predictors of culprit plaque rupture at OCT in patients with coronary artery disease: a meta-analysis“. In: *European Heart Journal-Cardiovascular Imaging* 17.10 (2016), S. 1128–1137.
- [46] Ibanez, B., Vilahur, G. und Badimon, J. „Plaque progression and regression in atherothrombosis“. In: *Journal of Thrombosis and Haemostasis* 5 (2007), S. 292–299.

- [47] Idzkowska, E., Eljaszewicz, A., Miklasz, P. et al. „The role of different monocyte subsets in the pathogenesis of atherosclerosis and acute coronary syndromes“. In: *Scandinavian journal of immunology* 82.3 (2015), S. 163–173.
- [48] Imanishi, T., Ikejima, H., Tsujioka, H. et al. „Association of monocyte subset counts with coronary fibrous cap thickness in patients with unstable angina pectoris“. In: *Atherosclerosis* 212.2 (2010), S. 628–635.
- [49] Imhof, B. A. und Aurrand-Lions, M. „Adhesion mechanisms regulating the migration of monocytes“. In: *Nature Reviews Immunology* 4.6 (Juni 2004), S. 432–444.
- [50] Irving, M. „Cell-based studies of the molecular mechanism of muscle contraction“. In: *Comprehensive Biophysics*. ELSEVIER ACADEMIC PRESS INC, 2012, S. 191–225.
- [51] Jaipersad, A. S., Lip, G. Y., Silverman, S. et al. „The role of monocytes in angiogenesis and atherosclerosis“. In: *Journal of the American College of Cardiology* 63.1 (2014), S. 1–11.
- [52] Jakubzick, C., Gautier, E. L., Gibbings, S. L. et al. „Minimal Differentiation of Classical Monocytes as They Survey Steady-State Tissues and Transport Antigen to Lymph Nodes“. In: *Immunity* 39.3 (Sep. 2013), S. 599–610.
- [53] Johnsen, S. H., Fosse, E., Joakimsen, O. et al. „Monocyte Count Is a Predictor of Novel Plaque Formation“. In: *Stroke* 36.4 (Apr. 2005), S. 715–719.
- [54] Kamińska, J., Lisowska, A., Koper-Lenkiewicz, O. M. et al. „Differences in monocyte subsets and monocyte-platelet aggregates in acute myocardial infarction—preliminary results“. In: *The American Journal of the Medical Sciences* 357.5 (2019), S. 421–434.
- [55] Kapellos, T. S., Bonaguro, L., Gemünd, I. et al. „Human Monocyte Subsets and Phenotypes in Major Chronic Inflammatory Diseases“. In: *Frontiers in Immunology* 10 (Aug. 2019).
- [56] Katrukha, A. G., Bereznikova, A. V., Esakova, T. V. et al. „Troponin I is released in bloodstream of patients with acute myocardial infarction not in free form but as complex“. In: *Clinical chemistry* 43.8 (1997), S. 1379–1385.
- [57] Kawahara, C., Tsutamoto, T., Nishiyama, K. et al. „Prognostic Role of High-Sensitivity Cardiac Troponin T in Patients With Nonischemic Dilated Cardiomyopathy“. In: *Circulation Journal* 75.3 (2011), S. 656–661.

- [58] Kim, J.-H., Lee, Y.-J. und Park, B. „Higher monocyte count with normal white blood cell count is positively associated with 10-year cardiovascular disease risk determined by Framingham risk score among community-dwelling Korean individuals“. In: *Medicine* 98.17 (Apr. 2019), e15340.
- [59] Knuuti, J. und Revenco, V. „2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes“. In: *European heart journal* 41.5 (2020), S. 407–477.
- [60] Kristensen, S. D. und Aboyans, V. „2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation“. In: *European Heart Journal* 39 (2018), S. 119–177.
- [61] Labugger, R., Organ, L., Collier, C. et al. „Extensive Troponin I and T Modification Detected in Serum From Patients With Acute Myocardial Infarction“. In: *Circulation* 102.11 (Sep. 2000), S. 1221–1226.
- [62] Leers, M. P., Stockem, C., Ackermans, D. et al. „Intermediate and nonclassical monocytes show heterogeneity in patients with different types of acute coronary syndrome“. In: *Cytometry Part A* 91.11 (2017), S. 1059–1067.
- [63] Ley, K., Miller, Y. I. und Hedrick, C. C. „Monocyte and Macrophage Dynamics During Atherogenesis“. In: *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology* 31.7 (Juli 2011), S. 1506–1516.
- [64] Libby, P., Loscalzo, J., Ridker, P. M. et al. „Inflammation, Immunity, and Infection in Atherothrombosis: JACC Review Topic of the Week“. In: *Journal of the American College of Cardiology* 72.17 (2018), S. 2071–2081. ISSN: 0735-1097. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.08.1043>. URL: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0735109718369572>.
- [65] Libby, P., Okamoto, Y., Rocha, V. Z. et al. „Inflammation in Atherosclerosis: Transition From Theory to Practice“. In: *Circulation Journal* 74.2 (2010), S. 213–220.
- [66] Libby, P., Ridker, P. M. und Hansson, G. K. „Inflammation in Atherosclerosis“. In: *Journal of the American College of Cardiology* 54.23 (Dez. 2009), S. 2129–2138.
- [67] Libby, P., Ridker, P. M. und Maseri, A. „Inflammation and Atherosclerosis“. In: *Circulation* 105.9 (März 2002), S. 1135–1143.
- [68] Libby, P. und Theroux, P. „Pathophysiology of Coronary Artery Disease“. In: *Circulation* 111.25 (Juni 2005), S. 3481–3488.
- [69] Liu, W., Ha, M. und Yin, N. „Combination of platelet count and lymphocyte to monocyte ratio is a prognostic factor in patients undergoing surgery for non-small cell lung cancer“. In: *Oncotarget* 8.42 (Juni 2017), S. 73198–73207.

- [70] Long, J., Chen, J., Wang, Q. et al. „NFAT activating protein with ITAM motif 1 (NFAM1) is upregulated on circulating monocytes in coronary artery disease and potentially correlated with monocyte chemotaxis“. In: *Atherosclerosis* 307 (2020), S. 39–51.
- [71] Lumeng, C. N. und Saltiel, A. R. „Inflammatory links between obesity and metabolic disease“. en. In: *J. Clin. Invest.* 121.6 (Juni 2011), S. 2111–2117.
- [72] Makki, N., Brennan, T. M. und Girotra, S. „Acute Coronary Syndrome“. In: *Journal of Intensive Care Medicine* 30.4 (Sep. 2013), S. 186–200.
- [73] Malakar, A. K., Choudhury, D., Halder, B. et al. „A review on coronary artery disease, its risk factors, and therapeutics“. In: *Journal of Cellular Physiology* 234.10 (Feb. 2019), S. 16812–16823.
- [74] Martyanov, V., Kim, G.-H. J., Hayes, W. et al. „Novel lung imaging biomarkers and skin gene expression subsetting in dasatinib treatment of systemic sclerosis-associated interstitial lung disease“. In: *PloS one* 12.11 (2017), e0187580.
- [75] Mathieu, P., Lemieux, I. und Després, J.-P. „Obesity, inflammation, and cardiovascular risk“. en. In: *Clin. Pharmacol. Ther.* 87.4 (Apr. 2010), S. 407–416.
- [76] Mendis, S., Puska, P., Norrving, B. et al. *Global atlas on cardiovascular disease prevention and control*. World Health Organization, 2011.
- [77] Merbecks, M. B., Ziesenitz, V. C., Rubner, T. et al. „Intermediate monocytes exhibit higher levels of TLR2, TLR4 and CD64 early after congenital heart surgery“. In: *Cytokine* 133 (2020), S. 155153.
- [78] Mildner, A. und Jung, S. „Development and Function of Dendritic Cell Subsets“. In: *Immunity* 40.5 (Mai 2014), S. 642–656.
- [79] Molawi, K., Wolf, Y., Kandalla, P. K. et al. „Progressive replacement of embryo-derived cardiac macrophages with age“. In: *Journal of Experimental Medicine* 211.11 (Sep. 2014), S. 2151–2158.
- [80] Mony, J. T. und Schuchert, M. J. „Prognostic Implications of Heterogeneity in Intra-tumoral Immune Composition for Recurrence in Early Stage Lung Cancer“. In: *Frontiers in Immunology* 9 (Okt. 2018).
- [81] Mossadegh-Keller, N., Gentek, R., Gimenez, G. et al. „Developmental origin and maintenance of distinct testicular macrophage populations“. In: *Journal of Experimental Medicine* 214.10 (Aug. 2017), S. 2829–2841.
- [82] Naghavi, M., Libby, P., Falk, E. et al. „From vulnerable plaque to vulnerable patient: a call for new definitions and risk assessment strategies: Part I“. In: *Circulation* 108.14 (2003), S. 1664–1672.

- [83] Omland, T., Lemos, J. A. de, Sabatine, M. S. et al. „A Sensitive Cardiac Troponin T Assay in Stable Coronary Artery Disease“. In: *New England Journal of Medicine* 361.26 (Dez. 2009), S. 2538–2547.
- [84] Organization, W. H. et al. „Global health estimates 2016: deaths by cause, age, sex, by country and by region, 2000–2016“. In: *Geneva: World Health Organization* (2018).
- [85] Park, D. R. und Skerrett, S. J. „IL-10 enhances the growth of *Legionella pneumophila* in human mononuclear phagocytes and reverses the protective effect of IFN-gamma: differential responses of blood monocytes and alveolar macrophages.“ In: *The Journal of Immunology* 157.6 (1996), S. 2528–2538.
- [86] Park, K. C., Gaze, D. C., Collinson, P. O. et al. „Cardiac troponins: from myocardial infarction to chronic disease“. In: *Cardiovascular Research* 113.14 (Sep. 2017), S. 1708–1718.
- [87] Parmacek, M. S. und Solaro, R. „Biology of the troponin complex in cardiac myocytes“. In: *Progress in Cardiovascular Diseases* 47.3 (Nov. 2004), S. 159–176.
- [88] Patel, A. A. und Yona, S. *Phagocyte Development*. Feb. 2018.
- [89] Peronnet, E., Becquart, L., Poirier, F. et al. „SELDI-TOF MS analysis of the Cardiac Troponin I forms present in plasma from patients with myocardial infarction“. In: *PROTEOMICS* 6.23 (Dez. 2006), S. 6288–6299.
- [90] Poitou, C., Dalmás, E., Renovato, M. et al. „CD14^{dim}CD16⁺ and CD14⁺ CD16⁺ monocytes in obesity and during weight loss: relationships with fat mass and subclinical atherosclerosis“. In: *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology* 31.10 (2011), S. 2322–2330.
- [91] Practice Guidelines (CPG), E. C. for, Netherlands), J. J. B. (C., (Germany), H. B. et al. „Third universal definition of myocardial infarction“. In: *Journal of the American College of Cardiology* 60.16 (2012), S. 1581–1598.
- [92] Rajendran, P., Rengarajan, T., Thangavel, J. et al. „The vascular endothelium and human diseases“. In: *Int J Biol Sci* 9 (2013), S. 1057–1069.
- [93] Roffi, M., Patrono, C., Collet, J.-P. et al. „2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation“. In: *European Heart Journal* 37.3 (Aug. 2015), S. 267–315.
- [94] Rogacev, K. S., Cremers, B., Zawada, A. M. et al. „CD14⁺⁺ CD16⁺ monocytes independently predict cardiovascular events: a cohort study of 951 patients referred for elective coronary angiography“. In: *Journal of the American College of Cardiology* 60.16 (2012), S. 1512–1520.

- [95] Rogacev, K. S., Seiler, S., Zawada, A. M. et al. „CD14⁺⁺ CD16⁺ monocytes and cardiovascular outcome in patients with chronic kidney disease“. In: *European heart journal* 32.1 (2011), S. 84–92.
- [96] Rogacev, K. S., Zawada, A. M., Emrich, I. et al. „Lower Apo AI and lower HDL-C levels are associated with higher intermediate CD14⁺⁺ CD16⁺ monocyte counts that predict cardiovascular events in chronic kidney disease“. In: *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology* 34.9 (2014), S. 2120–2127.
- [97] Ross, R. „Atherosclerosis - An Inflammatory Disease“. In: *New England Journal of Medicine* 340.2 (Jan. 1999). Hrsg. von F. H. Epstein, S. 115–126.
- [98] Russo, L. und Lumeng, C. N. „Properties and functions of adipose tissue macrophages in obesity“. In: *Immunology* 155.4 (Okt. 2018), S. 407–417.
- [99] Saaby, L., Poulsen, T. S., Hosbond, S. et al. „Classification of myocardial infarction: frequency and features of type 2 myocardial infarction“. In: *The American journal of medicine* 126.9 (2013), S. 789–797.
- [100] Saenger, A., Beyrau, R., Braun, S. et al. „Multicenter analytical evaluation of a high-sensitivity troponin T assay“. In: *Clinica Chimica Acta* 412.9-10 (Apr. 2011), S. 748–754.
- [101] Sanmarco, L. M., Eberhardt, N., Ponce, N. E. et al. „New insights into the immunobiology of mononuclear phagocytic cells and their relevance to the pathogenesis of cardiovascular diseases“. In: *Frontiers in immunology* 8 (2018), S. 1921.
- [102] Saunders, J. T., Nambi, V., Lemos, J. A. de et al. „Cardiac Troponin T Measured by a Highly Sensitive Assay Predicts Coronary Heart Disease, Heart Failure, and Mortality in the Atherosclerosis Risk in Communities Study“. In: *Circulation* 123.13 (Apr. 2011), S. 1367–1376.
- [103] Schlitt, A., Heine, G. H., Blankenberg, S. et al. „CD14⁺ CD16⁺ monocytes in coronary artery disease and their relationship to serum TNF- α levels“. In: *Thrombosis and haemostasis* 92.08 (2004), S. 419–424.
- [104] Schmidl, C., Renner, K., Peter, K. et al. „Transcription and enhancer profiling in human monocyte subsets“. In: *Blood* 123.17 (Apr. 2014), e90–e99.
- [105] Schrijvers, D. M., Meyer, G. R. D., Kockx, M. M. et al. „Phagocytosis of Apoptotic Cells by Macrophages Is Impaired in Atherosclerosis“. In: *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology* 25.6 (Juni 2005), S. 1256–1261.
- [106] Shah, A. S., McAllister, D. A., Mills, R. et al. „Sensitive troponin assay and the classification of myocardial infarction“. In: *The American journal of medicine* 128.5 (2015), S. 493–501.

- [107] Stone, G. W., Maehara, A., Lansky, A. J. et al. „A Prospective Natural-History Study of Coronary Atherosclerosis“. In: *New England Journal of Medicine* 364.3 (Jan. 2011), S. 226–235.
- [108] Tabas, I., Williams, K. J. und Borén, J. „Subendothelial Lipoprotein Retention as the Initiating Process in Atherosclerosis“. In: *Circulation* 116.16 (Okt. 2007), S. 1832–1844.
- [109] Tamoutounour, S., Guilliams, M., Montanana Sanchis, F. et al. „Origins and Functional Specialization of Macrophages and of Conventional and Monocyte-Derived Dendritic Cells in Mouse Skin“. In: *Immunity* 39.5 (Nov. 2013), S. 925–938.
- [110] Tamoutounour, S., Henri, S., Lelouard, H. et al. „CD64 distinguishes macrophages from dendritic cells in the gut and reveals the Th1-inducing role of mesenteric lymph node macrophages during colitis“. In: *European Journal of Immunology* 42.12 (Okt. 2012), S. 3150–3166.
- [111] Tapp, L., Shantsila, E., Wrigley, B. et al. „The CD14⁺⁺ CD16⁺ monocyte subset and monocyte-platelet interactions in patients with ST-elevation myocardial infarction“. In: *Journal of Thrombosis and Haemostasis* 10.7 (2012), S. 1231–1241.
- [112] Terkelsen, C. J., Pinto, D. S., Thiele, H. et al. „2012 ESC STEMI guidelines and reperfusion therapy: evidence base ignored, threatening optimal patient management“. In: *Heart* 99.16 (2013), S. 1154–1156.
- [113] Thiesen, S., Janciauskiene, S., Uronen-Hansson, H. et al. „CD14^{hi}HLA-DR^{dim} macrophages, with a resemblance to classical blood monocytes, dominate inflamed mucosa in Crohn’s disease“. In: *Journal of leukocyte biology* 95.3 (2014), S. 531–541.
- [114] Thomas, G., Tacke, R., Hedrick, C. C. et al. „Nonclassical patrolling monocyte function in the vasculature“. In: *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology* 35.6 (2015), S. 1306–1316.
- [115] Thygesen, K., Mair, J., Giannitsis, E. et al. „How to use high-sensitivity cardiac troponins in acute cardiac care“. In: *European Heart Journal* 33.18 (Juni 2012), S. 2252–2257.
- [116] Thygesen, K., Alpert, J. S., Jaffe, A. S. et al. „Fourth universal definition of myocardial infarction (2018)“. In: *Journal of the American College of Cardiology* 72.18 (2018), S. 2231–2264.
- [117] Thygesen, K., Alpert, J. S., White, H. D. et al. „Universal definition of myocardial infarction“. In: *Journal of the American College of Cardiology* 50.22 (2007), S. 2173–2195.

- [118] Thygesen, K., Mair, J., Katus, H. et al. „Recommendations for the use of cardiac troponin measurement in acute cardiac care“. In: *European Heart Journal* 31.18 (Aug. 2010), S. 2197–2204.
- [119] Tsujioka, H., Imanishi, T., Ikejima, H. et al. „Impact of heterogeneity of human peripheral blood monocyte subsets on myocardial salvage in patients with primary acute myocardial infarction“. In: *Journal of the American College of Cardiology* 54.2 (2009), S. 130–138.
- [120] Valk, F. M. van der, Bekkering, S., Kroon, J. et al. „Oxidized Phospholipids on Lipoprotein(a) Elicit Arterial Wall Inflammation and an Inflammatory Monocyte Response in Humans“. In: *Circulation* 134.8 (Aug. 2016), S. 611–624.
- [121] Wang, M. *Coronary Artery Disease: Therapeutics and Drug Discovery*. Springer, 2020.
- [122] Weber, C., Shantsila, E., Hristov, M. et al. „Role and analysis of monocyte subsets in cardiovascular disease“. In: *Thrombosis and haemostasis* 116.10 (2016), S. 626–637.
- [123] Welsh, P., Grassia, G., Botha, S. et al. „Targeting inflammation to reduce cardiovascular disease risk: a realistic clinical prospect?“ In: *British Journal of Pharmacology* 174.22 (Juni 2017), S. 3898–3913.
- [124] Willett, W. C. und Stampfer, M. J. „Current Evidence on Healthy Eating“. In: *Annual Review of Public Health* 34.1 (März 2013), S. 77–95.
- [125] Wong, J., Quinn, C. M., Gelissen, I. C. et al. „The effect of statins on ABCA1 and ABCG1 expression in human macrophages is influenced by cellular cholesterol levels and extent of differentiation“. In: *Atherosclerosis* 196.1 (Jan. 2008), S. 180–189.
- [126] Wong, K. L., Tai, J. J.-Y., Wong, W.-C. et al. „Gene expression profiling reveals the defining features of the classical, intermediate, and nonclassical human monocyte subsets“. In: *Blood* 118.5 (Aug. 2011), e16–e31.
- [127] Woollard, K. J. und Geissmann, F. „Monocytes in atherosclerosis: subsets and functions“. In: *Nature Reviews Cardiology* 7.2 (Jan. 2010), S. 77–86.
- [128] Wu, A. H. B., Feng, Y.-J., Moore, R. et al. „Characterization of cardiac troponin subunit release into serum after acute myocardial infarction and comparison of assays for troponin T and I“. In: *Clinical Chemistry* 44.6 (Juni 1998), S. 1198–1208.
- [129] Wu, K. C., Zerhouni, E. A., Judd, R. M. et al. „Prognostic significance of microvascular obstruction by magnetic resonance imaging in patients with acute myocardial infarction“. In: *Circulation* 97.8 (1998), S. 765–772.

- [130] Yamamoto, E., Sugiyama, S., Hirata, Y. et al. „Prognostic significance of circulating leukocyte subtype counts in patients with coronary artery disease“. In: *Atherosclerosis* 255 (2016), S. 210–216.
- [131] Yamamoto, H., Yoshida, N., Shinke, T. et al. „Impact of CD14⁺⁺ CD16⁺ monocytes on coronary plaque vulnerability assessed by optical coherence tomography in coronary artery disease patients“. In: *Atherosclerosis* 269 (2018), S. 245–251.
- [132] Yin, P., Jiang, C., Cheng, K. et al. „Passive smoking exposure and risk of COPD among adults in China: the Guangzhou Biobank Cohort Study“. In: *The Lancet* 370.9589 (2007), S. 751–757.
- [133] Yona, S., Kim, K.-W., Wolf, Y. et al. „Fate Mapping Reveals Origins and Dynamics of Monocytes and Tissue Macrophages under Homeostasis“. In: *Immunity* 38.1 (Jan. 2013), S. 79–91.
- [134] Yoshida, N., Yamamoto, H., Shinke, T. et al. „Impact of CD14⁺⁺ CD16⁺ monocytes on plaque vulnerability in diabetic and non-diabetic patients with asymptomatic coronary artery disease: a cross-sectional study“. In: *Cardiovascular diabetology* 16 (2017), S. 1–12.
- [135] Zawada, A. M., Rogacev, K. S., Rotter, B. et al. „SuperSAGE evidence for CD14⁺⁺ CD16⁺ monocytes as a third monocyte subset“. In: *Blood, The Journal of the American Society of Hematology* 118.12 (2011), e50–e61.
- [136] Zeng, S., Zhou, X., Ge, L. et al. „Monocyte subsets and monocyte-platelet aggregates in patients with unstable angina“. In: *Journal of thrombosis and thrombolysis* 38 (2014), S. 439–446.
- [137] Zhou, X., Liu, X.-L., Ji, W.-J. et al. „The kinetics of circulating monocyte subsets and monocyte-platelet aggregates in the acute phase of ST-elevation myocardial infarction: associations with 2-year cardiovascular events“. In: *Medicine* 95.18 (2016).
- [138] Zhou, X., Yuan, F., Ji, W.-J. et al. „High-salt intake induced visceral adipose tissue hypoxia and its association with circulating monocyte subsets in humans“. In: *Obesity* 22.6 (2014), S. 1470–1476.
- [139] Zhu, L., Yin, Y., Zhou, R. et al. „Changes of monocyte subsets in patients with acute coronary syndrome and correlation with myocardial injury markers“. In: *International journal of clinical and experimental pathology* 8.6 (2015), S. 7266.
- [140] Ziegler-Heitbrock, L., Ancuta, P., Crowe, S. et al. „Nomenclature of monocytes and dendritic cells in blood“. In: *Blood* 116.16 (Okt. 2010), e74–e80.

A Abkürzungsverzeichnis

AMI	akuter Myokardinfarkt
ACS	Akutes Koronarsyndrom
CCS	Chronisches Koronarsyndrom
EKG	Elektrokardiogramm/Elektrokardiografie
EDTA	Ethylendiamintetraacetat
FCT	Fibrous cap thickness
IAP	Instabile Angina Pectoris
IQR	Inter Quartile Range
cTnI	kardiales Troponin I
cTnT	kardiales Troponin T
KHK	koronare Herzkrankheit
LDL	Low-Density-Lipoprotein
MI	Myokardinfarkt
NFAM1	NFAT-aktivierende Protein mit ITAM-Motiv 1
NSTEMI	Nicht-ST-Hebungsinfarkt
SD	Standardabweichung
STEMI	ST-Hebungsinfarkt
TCEA	Thin-cap fibrous atheroma

B **Abbildungsverzeichnis**

1	Übersicht über die KHK.	1
2	Entstehung der atherosklerotischen Plaque in der Koronararterie	4
3	Klinische Szenarien bei Patienten mit vermutetem oder nachgewiesenem CCS	8
4	Schematische Darstellung des Aktinfilaments mit seinen Bestandteilen . . .	9
5	Übersicht der Monozytensubpopulationen	12
6	Zusammenhang zwischen MI Typ1 und Typ2 mit den Anteilen der Mono- zytensubpopulationen dargestellt als Bar- und Box-Plots	22
7	Zusammenhang der Monozytenzahl und der Größe des Myokardschadens dargestellt in Bar- und Box-Plots in der ACS-Kohorte	24
8	Verteilung der PatientInnen nach großem und kleinem Myokardschaden in den Monozytensubpopulationen in der ACS-Kohorte	25
9	Verteilung der PatientInnen nach großem und kleinem Myokardschaden in den Monozytensubpopulationen in der CCS-Kohorte	27
10	Pearson-Korrelation mit den Monozytensubpopulationen in der ACS- Kohorte.	58

C Tabellenverzeichnis

1	Klinische Klassifikation der MI-Typen	7
2	Definierte Grenzkonzentrationen für Troponin I	15
3	Gruppenvergleich für Non-AMI, AMI Typ 1 und AMI Typ 2 in der ACS-Kohorte	19
4	Gruppenvergleich für Non-AMI, AMI Typ 1 und AMI Typ 2 nur für die Monozyten und Granulozyten aus der ACS-Kohorte	21
5	Gruppenvergleich zwischen definiertem großen und kleinen Myokardschaden in der ACS-Kohorte	23
6	Gruppenvergleich zwischen definiertem großen und kleinen Myokardschaden in der CCS-Kohorte	26
7	Multivariate Regression für die CCS-Kohorte	28

D Publikationsverzeichnis

- 2020 N. Askari, C. Lipps, S. Voss, N. Staubach, D. Grün, R. Klingenberg, B. von Jeinsen, F. Kabelitz, J. S. Wolter, S. Kriechbaum, O. Dörr, H. Nef, C. Troidl, C. Liebetrau, C. W. Hamm, T. Keller, "Myocardial injury rather than type of myocardial infarction is associated with monocyte subsets", Clin Res Cardiol 109, Suppl 1, April 2020 - Beitrag V245, DOI: 10.1007/s00392-020-01621-0. (Kongresspräsentation begutachtet)
- 2021 N. Askari, C. Lipps, S. Voss, N. Staubach, D. Grün, R. Klingenberg, B. von Jeinsen, J. S. Wolter, S. Kriechbaum, O. Dörr, H. Nef, C. Liebetrau, C. W. Hamm, T. Keller, "Circulating Monocyte Subsets Are Associated With Extent of Myocardial Injury but Not With Type of Myocardial Infarction.", Front Cardiovasc Med., 8:741890, DOI: 10.3389/fcvm.2021.741890. (Publikation)

E Anhang

Pearson-Korrelation in der ACS-Kohorte

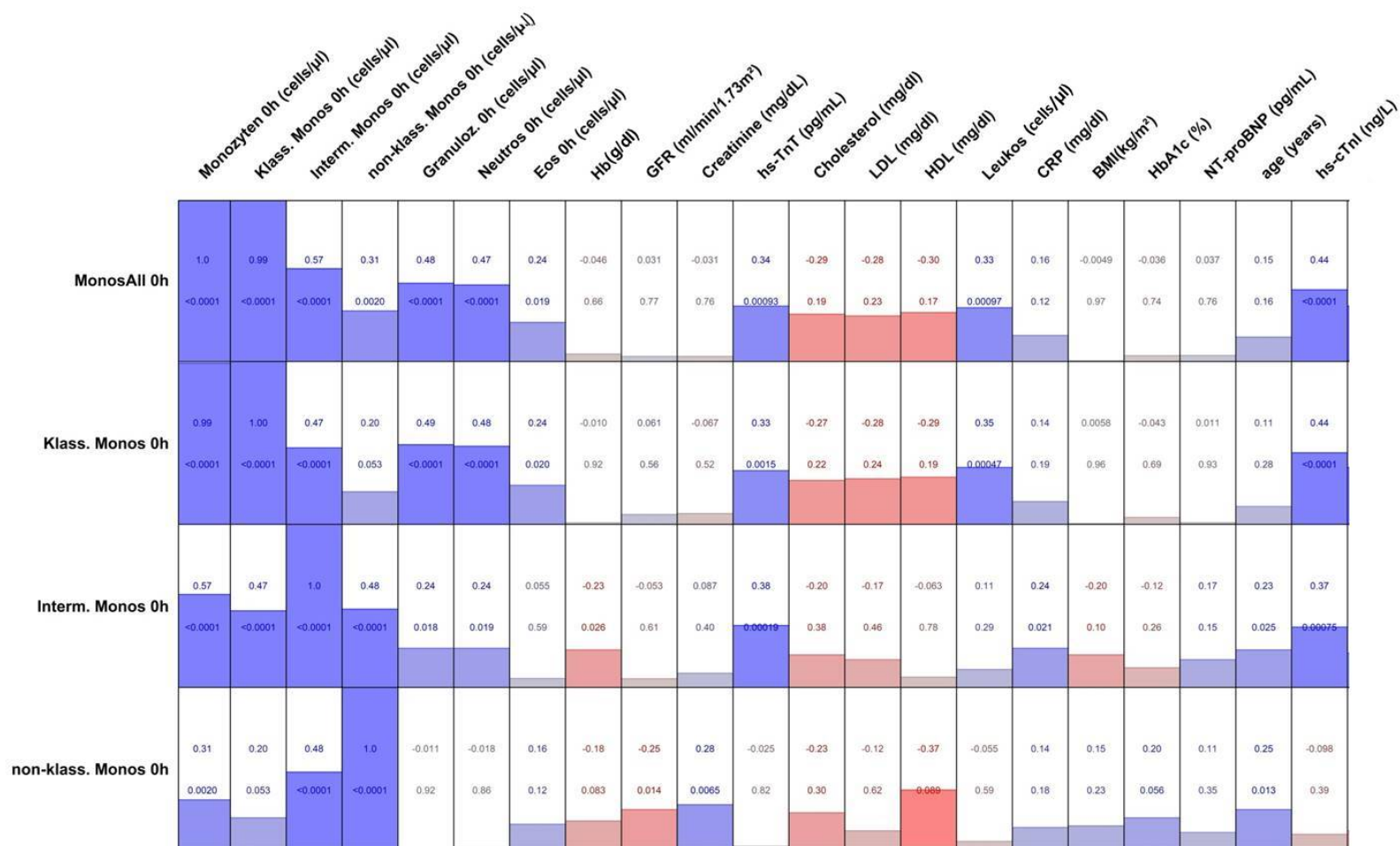


Abbildung 10: Pearson-Korrelation mit den Monozytensubpopulationen in der ACS-Kohorte.

F Ehrenwörtliche Erklärung

„Hiermit erkläre ich, dass ich die vorliegende Arbeit selbständig und ohne unzulässige Hilfe oder Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe. Alle Textstellen, die wörtlich oder sinngemäß aus veröffentlichten oder nichtveröffentlichten Schriften entnommen sind, und alle Angaben, die auf mündlichen Auskünften beruhen, sind als solche kenntlich gemacht. Bei den von mir durchgeführten und in der Dissertation erwähnten Untersuchungen habe ich die Grundsätze guter wissenschaftlicher Praxis, wie sie in der „Satzung der Justus-Liebig-Universität Gießen zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis“ niedergelegt sind, eingehalten sowie ethische, datenschutzrechtliche und tierschutzrechtliche Grundsätze befolgt. Ich versichere, dass Dritte von mir weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten haben, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen, und dass die vorgelegte Arbeit weder im Inland noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde zum Zweck einer Promotion oder eines anderen Prüfungsverfahrens vorgelegt wurde. Alles aus anderen Quellen und von anderen Personen übernommene Material, das in der Arbeit verwendet wurde oder auf das direkt Bezug genommen wird, wurde als solches kenntlich gemacht. Insbesondere wurden alle Personen genannt, die direkt und indirekt an der Entstehung der vorliegenden Arbeit beteiligt waren. Mit der Überprüfung meiner Arbeit durch eine Plagiatserkennungssoftware bzw. ein internetbasiertes Softwareprogramm erkläre ich mich einverstanden.“

Ort, Datum

Unterschrift

G Danksagung

Hiermit möchte ich mich herzlich bei allen bedanken, die maßgeblich zum Erfolg meiner Dissertation beigetragen haben. Mein besonderer Dank gilt Prof. Dr. Till Keller und seinem gesamten Arbeitskreis, der mir die einzigartige Möglichkeit eröffnet hat, im Bereich der Kardiologie zu forschen und interessante Kohortendaten zu untersuchen. Seine stets offene Art, die zahlreichen innovativen Ideenvorschläge und sein beeindruckendes Literaturgedächtnis haben mich ungemein unterstützt – ebenso wie die Chance, unsere Ergebnisse in Form eines Papers veröffentlichen zu dürfen.

Weiterhin danke ich Dr. Christoph Lipps für seine kompetente Betreuung, seine wertvollen Ratschläge und sein offenes Ohr. Ein besonderer Dank gilt auch Nora Staubach, deren engagierte Arbeit bei den Laborexperimenten, ihre kreativen Ideen und ihren scharfen Blick beim Korrekturlesen der Arbeit.

Mein Dank richtet sich zudem an Dimitri Grün, der mir bei allen statistischen Fragestellungen rund um R-Statistics mit Geduld und Expertise zur Seite stand, sowie an Claudia Brüderle für ihre tatkräftige Unterstützung bei der Betreuung der Patientendatenbank. Ebenso danke ich Elisabeth Martinson für ihr umfangreiches Know-how im wissenschaftlichen Schreiben auf Englisch.

Ein spezieller Dank gebührt auch Franziska Kabelitz, die mir immer wieder mit ihrem kritischen Blick über die Arbeit und das Paper geholfen hat, wann immer ich sie darum bat.

Nicht zuletzt danke ich meiner Mutter für ihre unermüdliche Unterstützung auf meinem gesamten akademischen Weg und meinem Mann, der mich mit tatkräftiger Hilfe bei LaTeX-Fragen sowie beim Korrekturlesen meiner Arbeit stets unterstützt hat.

Vielen Dank an alle, die zum Erfolg dieser Arbeit beigetragen haben.