

**Freisetzungskinetik inflammatorischer Biomarker im klinischen
Myokardinfarktmodell**

**Inauguraldissertation
zur Erlangung eines Doktors der Medizin
des Fachbereichs Medizin
der Justus-Liebig-Universität Gießen**

**vorgelegt von Hannes Biermann
aus Pinneberg**

Gießen 2017

**Aus dem Kerckhoff Herzforschungsinstitut mit der Justus-Liebig-
Universität Gießen**

Direktor: Prof. Dr. C. W. Hamm

Gutachter: PD Dr. med. C. Liebetrau

Gutachter: Prof. Dr. med. K. Preissner

Tag der Disputation: 17.04.2018

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	1
1.1	Atherosklerose als inflammatorischer Prozess	2
1.2	Pathobiochemie der myokardialen Ischämie	3
1.3	Das akute Koronarsyndrom (ACS)	4
1.4	Diagnostik des akuten Myokardinfarktes (AMI)	4
1.5	Bedeutung von Biomarkern der Inflammation für die Diagnostik und Prognose des akuten Koronarsyndroms	6
1.6	Biomarker des akuten Myokardinfarktes	8
1.6.1	Etablierte Biomarker	8
1.6.2	Biomarker der Inflammation	9
1.6.2.1	CRP und Atherosklerose	9
1.6.2.2	Interleukin-6	11
1.7	Infarktmodell - Transkoronare Ablation der septalen Hypertrophie	12
1.8	Fragestellung der Arbeit	14
2	Methodik	15
2.1	TASH-Patienten	15
2.2	Kontrollgruppe	17
2.3	Probengewinnung und -verarbeitung	18
2.4	IL-6-Messung	18
2.5	CRP- und hs-CRP-Messung	19
2.6	Statistische Analysen	19
3	Ergebnisse	20
3.1	CRP und hs-CRP	23
3.1.1	TASH-Gruppe	23

3.1.2	Kontrollgruppe	25
3.2	IL-6	25
3.2.1	TASH-Gruppe	25
3.2.2	Kontrollgruppe	27
3.3	Dynamik des CRP- und IL-6-Anstiegs von TASH- und Kontrollgruppe	29
3.4	Vergleich der Freisetzungskinetik von Inflammations- und Nekrosemarkern	32
4	Diskussion	35
4.1	Entwicklung der Fragestellung	35
4.2	Ergebnisse	36
4.3	Pathophysiologisches Modell der IL-6-Freisetzung	37
4.4	Klinischer Stellenwert der IL-6-Bestimmung	39
4.5	Stabilität und Variabilität der IL-6- und CRP-Bestimmung	40
4.6	Kardiovaskuläre Risikostratifizierung mit CRP und IL-6	41
4.7	Grenzwerte und Messzeitpunkt inflammatorischer Biomarker beim AMI	42
4.8	Validität des Studienmodells	43
5	Schlussfolgerungen	45
6	Zusammenfassung / Summary	46/47
7	Verzeichnis der Abkürzungen	48
8	Abbildungsverzeichnis	50
9	Tabellenverzeichnis	51
10	Literatur	52
11	Erklärung	65
12	Danksagung	66

1 Einleitung

Die koronare Herzkrankheit (KHK) und ihre Folgen gehören zu den häufigsten Krankheiten weltweit und sind mit 127.000 Todesfällen jährlich die häufigste Todesursache in Deutschland [1].

Ursache für die KHK ist die Atherosklerose, ein hochkomplexer, aktiver entzündlicher Gefäßwandprozess, der an allen Stadien der Atherogenese beteiligt ist. Die initiale Gefäßwandschädigung, die Plaquebildung und die Plaqueruptur werden als Stufen eines Entzündungsprozesses verstanden, an dessen vorläufigem Endpunkt der akute Gefäßverschluss durch eine Thrombose stehen kann, die das akute Koronarsyndrom (ACS) auslöst [2]. Dieser chronische Entzündungsprozess kann mit Biomarkern verfolgt werden, die auch eine Risikoabschätzung für den Krankheitsverlauf und das Eintreten zukünftiger Akutereignisse ermöglichen [3, 4].

Der akute Myokardinfarkt (AMI) selbst löst Entzündungsprozesse durch Freisetzung von Mediatoren aus der Stelle der Plaqueruptur [5] und durch eine Ischämie des betroffenen Myokardareals aus. Da einige Inflammationsmarker proinflammatorische Eigenschaften aufweisen, kann deren Freisetzung wiederum das Infarktgeschehen selbst unterhalten [6].

Die irreversible Myokardnekrose stellt den Endpunkt einer unbehandelten Ischämie dar. Alle therapeutischen Strategien zielen auf eine möglichst frühzeitige Myokardreperfusion ab. Zur Diagnostik werden Biomarker verwendet, die idealerweise myokard- und ischämiespezifisch sind und mit Einsetzen der Mangelperfusion schnell und hoch ansteigen. Dazu muss die exakte Serumkinetik der Marker nach Eintritt des AMIs bekannt sein [7, 8].

Im klinischen Alltag ist es jedoch schwierig, die exakte Freisetzungskinetik aufzuzeigen. Hier bietet die transkoronare Ablation der Septumhypertrophie (TASH) bei Patienten mit hypertroph-obstruktiver Kardiomyopathie (HOCM) als Modell die Möglichkeit, den Verlauf der Biomarker der Inflammation beim AMI zu untersuchen.

Die vorliegende Arbeit untersucht die Freisetzungskinetik der inflammatorischen Biomarker C-reaktives Protein (CRP) und Interleukin-6 (IL-6).

1.1 Atherosklerose als inflammatorischer Prozess

Die Atherosklerose ist ein chronisch entzündlicher Prozess und wird durch eine endotheliale Dysfunktion initiiert [9]. Diese wird durch Risikofaktoren ausgelöst, die auf das Gefäßendothel einwirken, wie arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus, Hyperlipidämie, Adipositas, Nikotinabusus und körperliche Inaktivität. Das endotheliale Trauma löst über einen Abfall des Stickstoffmonoxids (NO) sowie einen Anstieg von Endothelin-1 (ET-1) und Angiotensin II (Ang II) eine Vasokonstriktion aus. Die Leukozytenwanderung wird durch Adhäsionsmoleküle (ICAM, VCAM) und Integrine gesteuert. Monozyten werden durch Interleukin-8 getriggert und wandeln sich im subendothelialen Raum unter Stimulation von M-CSF (macrophage colony-stimulation factor) in Makrophagen um. Diese nehmen oxidiertes (oxLDL) oder enzymatisch modifiziertes (eLDL) auf und werden zu Schaumzellen. Die Aufnahme wird möglicherweise durch SR-A (Scavenger-Rezeptor, Klasse A) und CD-36 (cluster of differentiation 36) vermittelt. Dabei handelt es sich um integrale Membranproteine, die auf der Oberfläche von Makrophagen exprimiert werden [7, 9, 10]. Haben sich mehrere Schichten aus Schaumzellen in der Intima gebildet, erscheinen sie makroskopisch als Xanthome (fatty streaks). Die Akkumulation von extrazellulärem, lipidreichen Material bewirkt eine pathologische Intimaverbreiterung. Durch die Einwanderung von Makrophagen entstehen aus den Lipidansammlungen nekrotische Kerne (necrotic cores). Dieser Vorgang bringt eine irreversible Intimaschädigung mit sich. Gleichzeitig wandern glatte Muskelzellen in die Intima, welche hauptsächlich Kollagen 1 produzieren und die Wandläsionen mit einer fibrösen Schicht (fibrous cap) überziehen. Diese Läsionen werden dann als Fibroatherome bezeichnet. Sie stellen eine Form der atherosklerotischen Plaques dar [11]. Zur Risikostratifizierung der Atherosklerose haben sich in der klinischen Praxis die Begriffe stabile und vulnerable Plaques etabliert. Vulnerable Plaques sind demnach mit einem erhöhten Rupturrisiko assoziiert. Sie besitzen eine dünne fibröse Kappe, die mit Makrophagen infiltriert ist, große nekrotische Kerne und werden daher auch als TCFAs (thin-cap fibroatheromas) bezeichnet [12].

Die Plaqueruptur wird durch eine Ausdünnung der fibrösen Schicht initiiert. Diese beruht auf der Infiltration durch Makrophagen und einem Verlust von glatten Muskelzellen. Von aktivierten Makrophagen werden Matrix-Metalloproteinasen (MMP) freigesetzt, die zur Ausdünnung der fibrösen Schicht führen [2]. In einem Mausmodell

tragen Mastzellen ebenfalls zur Atheroskleroseprogression bei. Sie setzen proinflammatorische Zytokine wie IL-6 und IFN- γ frei. Diese verstärken die Expression von Proteasen, welche zur Plaquestabilisierung führen [13]. In menschlichen atherosklerotischen Läsionen wurden Mastzellen nachgewiesen [14]. Durch den Aufbruch einer Plaque gelangt u. a. Gewebethromboplastin (tissue factor) in die Blutzirkulation und es kommt zur Aktivierung der Gerinnungskaskade. Klinisch kann ein ACS resultieren [15, 2].

1.2 Pathobiochemie der myokardialen Ischämie

Das Absinken des Sauerstoffpartialdruckes aufgrund eines subtotalen oder totalen Gefäßverschlusses führt in kürzester Zeit zur Anhäufung freier Sauerstoffradikale (reactive oxygen species, ROS) im Gewebe. Die resultierende Endothelschädigung führt zur Abnahme des NO-Spiegels, gesteigerter Zytokinproduktion und der Expression von Adhäsionsmolekülen, die eine massive Neutrophileneinwanderung (neutrophil plugging) auslösen. Folge ist eine hochgradige Einengung des Kapillarbetts. Die Zytokinkaskade wird durch Freisetzung von Proteasen und weitere Sauerstoffradikalbildung unterhalten [16].

Die postischämische Inflammation wird durch das unspezifische Immunsystem eingeleitet. So bindet sich CRP an Phosphatidylcholin, das durch Proteasen vor allem neutrophiler Granulozyten freigesetzt wurde [17]. Die im postischämischen Gewebe reichlich vorhandenen Proteasen stimulieren die Expression proinflammatorischer Gene, aktivieren Neutrophile und leiten die Mastzelldegranulation ein [18]. ROS lösen die Bildung von Inflammasomen aus, welche Caspase 1 tragende Makromoleküle darstellen. Caspase 1 ist das Schlüsselenzym der Interleukin-1 β -Freisetzung. Interleukin-1 β stimuliert wiederum Interleukin-6 [19].

Parallel zu dieser inflammatorischen Reaktion setzen Abraum- und Reparaturprozesse ein [20]. Deren erster Schritt ist die durch IL-6 ausgelöste Neutrophilen-Apoptose, die das neutrophile Infiltrat beseitigt [21].

1.3 Das akute Koronarsyndrom (ACS)

Das akute Koronarsyndrom (ACS) wird durch eine Minderperfusion im Endstromgebiet eines Koronargefäßes ausgelöst. Ursächlich sind Thromben, die sich entweder auf rupturierten Plaques oder auf endothelialen Erosionen bilden [22]. Der Myokardinfarkt wird als Tod von kardialen Myozyten infolge eines Sauerstoffmangels definiert. Die Dynamik der Zellschädigung ist von mehreren Faktoren abhängig: Grad und Dauer der Gefäßokklusion, Vorhandensein von Kollateralen, Reperfusion und individueller myokardialer Sauerstoffbedarf. Die irreversible Zellschädigung beginnt im Tierexperiment nach 15-20 Minuten und führt nach zwei bis vier Stunden zur Nekrose aller Zellen im Zentrum des okkludierten Stromgebietes [23]. Das Infarktareal liegt im Zentrum der Ischämiezone und wird von einer Grenzzone (viable border zone) umgeben. In der Viable Border Zone sind vitale Kardiomyozyten und intakte Gefäßendothelien neben nekrotischen und geschädigten Zellen nachweisbar. Die Viable Border Zone kann histologisch, elektromechanisch und radiologisch (MRT, FDG-PET) identifiziert werden und variiert in der Breite, die von der Reperfusion mitbestimmt wird. Bei letalen Infarkten fällt sie schmaler aus [24–27]. Histologisch kann die Nekrose nach frühestens sechs Stunden am Leukozyteninfiltrat diagnostiziert werden [28]

Das ACS umfasst akute myokardiale Ischämien, die je nach Klinik, EKG- und Laborbefunden entweder als instabile Angina pectoris (unstable angina, UA), als Nicht-ST-Streckenhebungs-Myokardinfarkt (NSTEMI, non-ST-elevation myocardial infarction) oder als ST-Streckenhebungs-Myokardinfarkt (STEMI, ST-elevation myocardial infarction) klassifiziert werden. UA und NSTEMI werden auch als NSTEMI-ACS bezeichnet. NSTEMI und STEMI setzen Nekrosemarker mit klassischer Kinetik frei, die UA zeigt dagegen keine Kinetik [29].

1.4 Diagnostik des akuten Myokardinfarktes (AMI)

Die Basisdiagnostik in der Akutsituation umfasst Anamnese, körperliche Untersuchung, 12-Kanal-Elektrokardiogramm und die Bestimmung der Nekrosemarker kardiale Troponine I oder T (cTnI, cTnT). Fakultativ kommen Thorax-Röntgenbild und weitere Laborparameter hinzu. Eine Echokardiographie sollte bei jedem Patienten mit Verdacht auf ein ACS durchgeführt werden. EKG- Untersuchungen werden wiederholt oder

kontinuierlich als Monitoring durchgeführt. Die Infarkt diagnose kann gestellt werden, wenn es zu einem relevanten Anstieg oder Abfall der Troponinkonzentration kommt und mindestens ein Messwert oberhalb der 99. Perzentile des Referenzlimits liegt. Die Troponinbestimmung wird nach drei Stunden wiederholt.

Des Weiteren müssen entweder klinische, elektrokardiographische oder bildgebende Kriterien erfüllt sein. Die ESC-Guidelines 2015 empfehlen die Nutzung von sogenannten „Rule-out“- und „Rule-in“-Algorithmen:

Der null/ein/drei-Stunden „Rule-out“-Algorithmus verlangt eine hs-cTn-Konzentrationsbestimmung bei Krankenhausaufnahme sowie nach einer bzw. drei Stunden. Liegt der erste Messwert unterhalb der 99. Perzentile und kommt es nach einer bzw. drei Stunden zu keiner signifikanten Konzentrationsänderung, kann bei Patienten mit Schmerzfreiheit und einem GRACE Risk Score <140 ein AMI ausgeschlossen werden. Liegt der erste Messwert jedoch oberhalb der 99. Perzentile und kommt es innerhalb von drei Stunden zu einem mindestens 20-prozentigen Anstieg oder Abfall ist eine signifikante Konzentrationsänderung eingetreten. Somit muss von einem AMI ausgegangen werden.

Liegen validierte Cut-off-Werte vor, kann alternativ der null/ein-Stunden „Rule-out“-Algorithmus verwendet werden. Die gegenwärtigen Leitlinien haben hierfür drei verschiedene Troponinassays (hs-cTnT – Roche; hs-cTnI – Abbott; hs-cTnI – Siemens) mit der nötigen diagnostischen Genauigkeit aufgeführt. Ein AMI (NSTEMI) kann schon bei Krankenhausaufnahme ausgeschlossen werden, wenn die hs-cTn-Konzentration unterhalb des Cut-off-Wertes liegt. Ebenfalls können niedrige Ausgangswerte in Kombination mit fehlenden signifikanten Anstiegen innerhalb einer Stunde den AMI ausschließen. Die Cut-off-Werte der hochsensitiven Troponin-Teste sind herstellerabhängig.

Ein konstant erhöhtes Troponin spricht für eine Nekrose von kardialen Myozyten anderer Genese. Entsprechende Differentialdiagnosen wie Aortendissektion, Myokarditis oder Lungenembolie sind abzugrenzen bzw. durch zusätzliche Untersuchungen zu untermauern [30].

Diagnose und Risikostratifizierung sind beim ACS eng miteinander verknüpft, da jede Änderung der klinischen Risikoeinschätzung das therapeutische Vorgehen unmittelbar beeinflusst. Der GRACE Risk Score ermöglicht das Risiko der ACS-Patienten für

intrahospitale Mortalität als auch der Mortalität innerhalb von sechs Monaten abzuschätzen und somit die weitere Behandlung im ambulanten oder stationären Bereich durchzuführen. Weiterhin ergibt sich aus dem Score die Dringlichkeitseinschätzung der invasiven Diagnostik und/oder Therapie [31].

1.5 Bedeutung von Biomarkern der Inflammation für die Diagnostik und Prognose des akuten Koronarsyndroms

Die Diagnostik und Prognose von Patienten mit ACS wird seit den 1990er-Jahren umfassend untersucht. Beschränkten sich die Studien anfangs auf traditionelle Serummarker wie CRP und Leukozytenzahl [32], sind mit Entdeckung des inflammatorischen Gefäßwandprozesses und Fortschritten der biochemischen Analytik ein Arsenal von Zytokinen und Proteasen in den Fokus gerückt, die beim ACS vermehrt im Plasma nachweisbar sind. Studien zur Prognose des ACS lassen folgende Schwerpunkte erkennen:

- Diagnose des AMI, insbes. Identifikation neuer Biomarker und verbesserte Analytik durch hochsensitive Assays
- Einschätzung der Spätmortalität nach AMI mit Todesfolge
- Reinfarktisiko und Auftreten einer instabilen Angina pectoris nach ACS mit erneuter Notwendigkeit der stationären Behandlung
- Reinterventionrisiko nach erfolgter perkutaner Koronarintervention
- Infarktnarbengröße und linksventrikuläre Funktion als Ausdruck des Remodelings
- Plaquestabilität als Hinweis auf zukünftige Krankheitsaktivität

Zur Diagnostik des AMI wurden in der Studie von Ferroni et al. IL-6 zusammen mit hs-CRP und myokardialen Nekrosemarkern bestimmt. Dabei zeigten IL-6-Werte über 10,0 pg/ml den höchsten prädiktiven Wert für das Vorliegen eines Myokardinfarktes, auch bei „enzymnegativen“ Patienten (CK-MB, Myoglobin, TnI). IL-6 ist damit in der Akutsituation als zusätzliches Tool für die Erkennung der Myokardischämie beim Brustschmerz geeignet [33].

Zur Prognose des AMI und der instabilen Angina liegen zahlreiche Studien vor. So sind hs-CRP und Leukozytenzahl Prädiktoren der 5-Jahres-Mortalität nach AMI [34], Myeloperoxidase und Neutrophilenzahl Prädiktoren für Tod und Reinfarkt nach 180 Tagen [35, 36].

C-terminal provasopressin (copeptin) und N-terminal pro-brain natriuretic peptide (NT-proBNP) korrelieren mit Tod und Herzinsuffizienz nach 60 Tagen, NT-proBNP zusätzlich mit der Mortalität nach sieben Jahren [37, 38]. CRP, IL-6 und ICAM-1 geben Hinweise auf Mortalität und chronische Herzinsuffizienz nach sechs Jahren [39], CRP für Tod und Herzinsuffizienz ebenfalls nach einem Jahr [40] und hs-CRP für Ischämieereignisse und Apoplexien nach zwei Jahren [41]. CRP gibt bei instabiler Angina Hinweise auf eine erhöhte Reinterventionsrate nach sechs Monaten [42]. Hs-CRP korreliert mit der linksventrikulären Ejektionsfraktion (LVEF) nach drei Monaten und stellt einen Surrogatparameter der Myokarderholung dar, ebenso die initiale Neutrophilenzahl [43, 36]. Das Remodeling kann ebenfalls durch das Copeptin abgeschätzt werden [44]. CRP und PAPP-A (pregnancy-associated plasma protein A), eine zinkbindende Matrix-Metalloproteinase, geben Hinweise auf die Plaquevulnerabilität [45, 46]. Auch der lösliche CD40 Ligand (sCD40L) und VEGF (vascular endothelial growth factor) liefern Hinweise auf Spät ereignisse [46].

Durch die Bestimmung von Biomarkern der Inflammation zum Zeitpunkt des klinischen Ereignisses lassen sich somit Informationen über den Krankheitsverlauf ableiten, die auch für Therapieentscheidungen nutzbar gemacht werden können. Das Spektrum qualitativ geeigneter Marker erweitert sich dabei ständig.

Der klinische Nutzen ist jedoch bisher unzureichend geklärt, da die Kinetik der meisten Marker noch unbekannt ist und dementsprechend weder der optimale Messzeitpunkt noch Grenzwerte vorliegen. Weiterhin wurden die Marker noch nicht in prospektiven klinischen Studien hinsichtlich ihres Nutzens validiert. Lediglich für CRP liegt eine validierte Konsensempfehlung vor, allerdings nur für den Einsatz zur Abschätzung des Risikos einer stabilen KHK [47, 48].

1.6 Biomarker des akuten Myokardinfarktes

1.6.1 Etablierte Biomarker

Der Standard zur Diagnose des Nicht-ST-Streckenhebungs-Myokardinfarktes ist heute die Bestimmung der kardialen Troponine I oder T. Sie haben von allen verfügbaren Markern die höchste Sensitivität und Spezifität für die Myokardnekrose. Auch erlauben sie die Abschätzung der Infarktgröße und Prognose [49]. Die Troponine I, T und C sind struktureller Bestandteil des kontraktiven Apparats der Muskelzellen. Sie modulieren die kalziumabhängige Myosinkontraktion. [50]. Die Freisetzung von Troponinen aus der Myokardzelle erfolgt durch Proteasen über mehrere Mechanismen. Im Blut sind somit unveränderte, proteolytisch modifizierte und fragmentierte freie Moleküle vorhanden, aber auch an cTnC gebundenes unverändertes cTnT und cTnI [51].

Troponin-Teste sind Immunoassays, die mit Antikörpergemischen arbeiten, welche gegen zentrale Epitope der Troponinketten gerichtet sind. Die zentralen Epitope sind myokardspezifisch und gegenüber proteolytischen Prozessen wesentlich stabiler. Die Antikörpergemische müssen dabei alle originären, modifizierten und in Komplexbindung zirkulierenden kardialen Troponine erfassen. Falsch positive Ergebnisse können bei Hyperlipämien, Hyperbilirubinämien und Hämolyse auftreten. Falsch negative Ergebnisse lösen cTn-Autoantikörper aus. Heparin kann die cTnT-Bestimmung stören [52, 53]. Der früheste Zeitpunkt nach Beginn der klinischen Symptome, an dem kardiale Troponine bei einer Myokardnekrose im Blut nachweisbar sind, wird entscheidend von der Infarktgröße und der Empfindlichkeit des Testsystems bestimmt. Die myokardiale Troponinfreisetzung wird bis zu 14 Tage nach einem Myokardinfarkt beobachtet [54].

Hochsensitive Troponinassays sind eine Weiterentwicklung der konventionellen Immunoassays und arbeiten mit modifizierten Antikörpern, erhöhten Probenvolumina und verbesserten Pufferlösungen, so dass die untere Nachweisgrenze bis zum Faktor 100 abgesenkt werden konnte. Aufgrund der niedrigeren Nachweisschwelle kann eine akute Myokardnekrose bereits bei geringeren Plasmaspiegeln und damit früher erkannt werden, was die Frühsensitivität für die Myokardinfarkt diagnose erhöht [55, 56]. Kalibrierung und Normalwerte sind assayspezifisch.

1.6.2 Biomarker der Inflammation

Entzündungsreaktionen sind die wichtigste Komponente der unspezifischen Immunabwehr. Diese werden durch proinflammatorische Zytokine wie Interleukin-1, Interleukin-6 und TNF- α auf Trigger hin eingeleitet. Sie induzieren die Abwehr von Mikroorganismen und haben bei der Regulation der Gewebshomöostase entscheidende Bedeutung, indem endogene und exogene Gewebetraumen verursachende Störeinflüsse erkannt, beherrscht, beseitigt oder kompensiert werden [58]. IL-6 ist das zentrale proinflammatorische Zytokin und löst die Synthese des C-reaktiven Proteins (CRP) in der Leber aus [59].

Die Regulation der Entzündungsreaktion erfolgt vor allem durch die Pentraxine und die Zytokine. Pentraxine, wie CRP und SAP (serum amyloid P) sind Bestandteile der angeborenen Immunität. Sie sind in der Lage, Fremdartigene zu erkennen. Sie initiieren und modulieren die unspezifische Entzündungsreaktion über die Blutbahn [60]. Zytokine sind lokal und systemisch freigesetzte und wirkende Proteine, deren Effekte kaskadenartig ineinandergreifen. Die Wirkungen der Zytokine weisen eine ausgeprägte Vielseitigkeit auf. Da sie gemeinsame Rezeptoruntereinheiten, wie das ubiquitär verbreitete gp130 nutzen, bestehen zahlreiche Wirkungsüberschneidungen [61]. Daneben spielen Chemokine wie Interleukin-8 und Selektine für die Leukozytenmigration eine Rolle [62].

Als Surrogatmarker für eine Entzündungsreaktion sind somit vor allem Biomarker wie CRP und IL-6 geeignet.

1.6.2.1 CRP und Atherosklerose

CRP ist ein phylogenetisch altes Serumprotein aus der Gruppe der Pentraxine. Es ist das wichtigste Akute-Phase-Protein und als Bestandteil der unspezifischen Immunabwehr für das Überleben des Organismus essentiell. Plasmaspiegelanstiege werden durch Stressreaktionen jeglicher Art ausgelöst. Die Synthese von CRP wird durch Zytokine wie IL-6, IL-1 β und TNF- α ausgelöst [59]. CRP bindet an Phosphocholin (PC), sowie an Phosphatidylcholin und wirkt als direktes Opsonin. Die Bindung ist calciumabhängig. Phosphatidylcholin liegt allerdings nur nach einer Membranschädigung frei, die durch Proteasen oder Komplement verursacht werden

kann [17]. Auch oxidiertes Lipoprotein (ox-LDL) exponiert PC [63], so dass CRP in atherosklerotischen Läsionen nachweisbar ist [64].

CRP aktiviert die klassische Kaskade des Komplementsystems als wichtigste Säule der unspezifischen Immunabwehr durch direkte Bindung an den Komplementfaktor C1q [65]. Die Aktivierung der Komplementkaskade wird allerdings bei C4 gebremst, da CRP die C5-Konvertase hemmt, wodurch CRP auch ein moderierender Effekt auf akute Entzündungsreaktionen zukommt [66]. Für den akuten Myokardinfarkt ist die Komplementaktivierung durch CRP im Infarktgewebe beschrieben [67]. Kultivierte menschliche glatte Muskelzellen aus Koronararterien sind gleichfalls zur CRP-Synthese fähig [68]. Das gebundene Komplement wirkt als Opsonin und leitet die Phagozytose oder Apoptose durch Monozyten und neutrophile Granulozyten ein [69].

CRP hat direkte Effekte auf das Gefäßendothel und die Gerinnungskaskade. Es fördert die Endothelin-1-Freisetzung und steigert die Adhäsine ICAM-1, VCAM-1 und MCP-1 (monocyte chemotactic protein) im Kulturversuch mit Gefäßendothelzellen. CRP senkt die Stickstoffmonoxid (NO)-Expression. Hierdurch wird die endoluminäre Adhäsion und Migration von Leukozyten in den subendothelialen Raum begünstigt und die Angiogeneese gehemmt [70]. MCP-1 wirkt über den Chemokinrezeptor CCR2, dem entscheidenden Chemotaxisrezeptor der Monozyten. Seine Expression wird durch CRP erheblich gesteigert [71]. CRP steigert die oxLDL-Aufnahme der Makrophagen und fördert damit die Schaumzellenbildung [72]. Auch ist CRP ein potenter Inhibitor der Prostaglandinsynthese, nachgewiesen an kultivierten Aortenendothelzellen, was die Proliferation und Migration glatter Muskelzellen steigert. Da Prostaglandine starke Hemmstoffe der Plättchenaggregation sind, kann so ein relevanter thrombogener Effekt aufgebaut werden [73]. Ebenfalls thrombogen wirkt die Stimulation des Plasminogen Aktivator Inhibitor-1 (PAI-1) durch CRP [74]. Über die Induktion der Angiotensin II Typ I-Rezeptorexpression stimuliert CRP die Proliferation und Migration von VSMC und die ROS-Bildung [75]. Da CRP auch die Bildung der Matrix Metalloproteinase-1 in Monozyten stimuliert, ist die direkte Destabilisierung von Plaques denkbar [76]. Letztlich lässt sich eine Beteiligung von CRP an allen wesentlichen Schritten der Plaquebildung nachweisen, was für eine aktive Rolle bei der Entstehung der Atherosklerose spricht. In Summe muss CRP als atherogen angesehen werden [70].

1.6.2.2 Interleukin-6

IL-6 gehört zu einer Gruppe der Zytokine, die aus einem Bündel von vier strangförmig angeordneten Proteinspiralen aufgebaut sind. Es wird vor allem von Lymphozyten, Makrophagen, Fibroblasten, Endothel- und Mastzellen gebildet. Als Hauptproduzent für das im Plasma nachweisbare IL-6 gelten die durch Antigenkontakt aktivierten Monozyten und Makrophagen. IL-6 ist eines der Schlüsselproteine für die Regulation und Umschaltung von der angeborenen zur erworbenen Immunantwort, der Regulation der Entzündungsreaktion, und der Geweberegeneration [77]. Beim akuten Myokardinfarkt wird IL-6 freigesetzt [78].

IL-6 steigert die Synthese aller Akute-Phase-Proteine wie CRP, Komplementfaktoren, Plasminogen und Fibrinogen [79]. IL-6 bindet an den IL-6 Rezeptor (IL-6R), der auf der Oberfläche von Hepatozyten und Leukozyten liegt. Danach werden zwei Moleküle des ubiquitär verbreiteten Membranglykoproteins gp130 besetzt, welche dimerisieren und das Rezeptorsignal (IL-6 classic-signaling) über den JAK/STAT (janus kinase/signal transducer and activator of transcription)-Signaltransduktionsweg auslösen. Neben dieser membrangebundenen Form des Rezeptors existiert eine lösliche Form, sIL-6R, die anstelle des membrangebundenen Rezeptors treten kann (IL-6 trans-signaling). Damit kann eine IL-6 vermittelte Reaktion an jeder Körperzelle ausgelöst werden. Auch das gp130 ist in löslicher Form nachweisbar und kann IL-6/sIL-6R-Komplexe binden und damit inaktivieren. Die löslichen Rezeptoren entstehen überwiegend durch „shedding“ von Leukozyten durch die Metalloproteinasen ADAM (a disintegrin and metalloproteinase) 10 und 17 [80]. Deren Aktivität ist besonders während der Apoptose gesteigert [81]. Aber auch CRP und Bakterientoxine initiieren das Shedding [82]. Dieser Prozess führt bei Entzündungsreaktionen zu einer Erhöhung der lokalen IL-6/sIL-6R-Komplex-Konzentration, was zahlreiche gp130 tragende Zellsysteme stimuliert: Neutrophile Granulozyten anlockende Zytokine im Gewebe werden abgesenkt, Monozyten anlockende gesteigert [83]. IL-6 löst die Neutrophilen-Apoptose aus und vollführt damit den entscheidenden Schritt zur Beseitigung des neutrophilen Infiltrats. Endothelzellen sezernieren MCP-1, was zum Einwandern weiterer Monozyten führt. T-Lymphozyten werden angelockt, deren Differenzierung und Apoptose gebremst, Monozyten zu Makrophagen differenziert und die Immunglobulinsekretion durch B-Lymphozyten wird ausgelöst [21, 77]. Wirkungen des IL-6 sind auch an Endothelzellen und glatten Muskelzellen (VSMC) nachweisbar.

Endothelzellen und VSMC sezernieren wiederum IL-6 und MCP-1. Als Ergebnis dieser autokrinen Aktivierungsschleife setzt eine Proliferation der VSMC ein, welche ein Schlüsselereignis der Atherosklerose darstellt [84].

Die proentzündlichen Effekte des IL-6 werden über das Trans-Signaling vermittelt. Die Auslösung der Akute-Phase-Reaktion in der Leber sowie die Hemmung der Apoptose epithelialer Zellen stellen antiinflammatorische Effekte dar und werden über den membrangebundenen Rezeptor, das IL-6 Classic-Signaling initiiert. Der IL-6-Plasmaspiegel Gesunder liegt zwischen 2-6 pg/ml und kann bei der Sepsis bis auf mehrere µg/ml ansteigen. Die sIL-6R-Plasmaspiegel liegen normalerweise um 75 ng/ml und die sgp130-Spiegel zwischen 250-400 ng/ml. Beide sind relativ konstant und steigen unter Entzündungsbedingungen auf das zwei bis maximal fünffache an. Damit besteht ein erheblicher Überschuss an sIL-6R und sgp130, die freigesetztes IL-6 sofort neutralisieren, es sei denn, dessen Freisetzung erfolgt rasch und in großen Mengen, wie bei der Sepsis [85–87].

Zahlreiche Einflussfaktoren auf den IL-6-Plasmaspiegel wurden gefunden. Physische und psychische Belastung steigern die IL-6-Synthese [88, 89]. Fettzellen Adipöser sezernieren ebenfalls vermehrt IL-6, so dass auch Adipositas als ein (pro-) inflammatorischer Zustand aufgefasst werden kann [90].

1.7 Infarktmodell - Transkoronare Ablation der septalen Hypertrophie

Im klinischen Alltag ist es oftmals schwierig den genauen Zeitpunkt der myokardialen Ischämie zu definieren. Zudem ist die Verzögerung zwischen Beschwerdebeginn und Krankenhausaufnahme individuell verschieden. Die TASH bietet mit einem exakt definierten Ischämiezeitpunkt und nachfolgender Blutentnahme die Möglichkeit die Freisetzungskinetik verschiedenster Biomarker aufzuzeigen. Die TASH stellt eine elektive Therapiemethode der hypertroph-obstruktiven Kardiomyopathie (HOCM) dar und wurde im Jahre 1995 erstmalig von Sigwart am Royal Brompton Hospital, London durchgeführt [91].

Die HOCM ist eine autosomal dominant vererbte Herzmuskelerkrankung, die zur Gruppe der familiären hypertrophen Kardiomyopathien gehört. Pathologisch-anatomisch besteht eine asymmetrische Hypertrophie des interventrikulären Septums,

die zu einem dynamischen systolischen Druckgradienten in der linksventrikulären Ausflussbahn führt. Gleichzeitig kommt es zu einer Verlagerung des anterioren Mitralklappensegels, sodass eine begleitende Mitralklappeninsuffizienz auftreten kann. Während die systolische Kontraktion ungestört abläuft, ist die diastolische Dehnbarkeit eingeschränkt. Als Folge von Wandhypertrophie und hohem intraventrikulären Druck ist die intramurale Koronarperfusion beeinträchtigt.

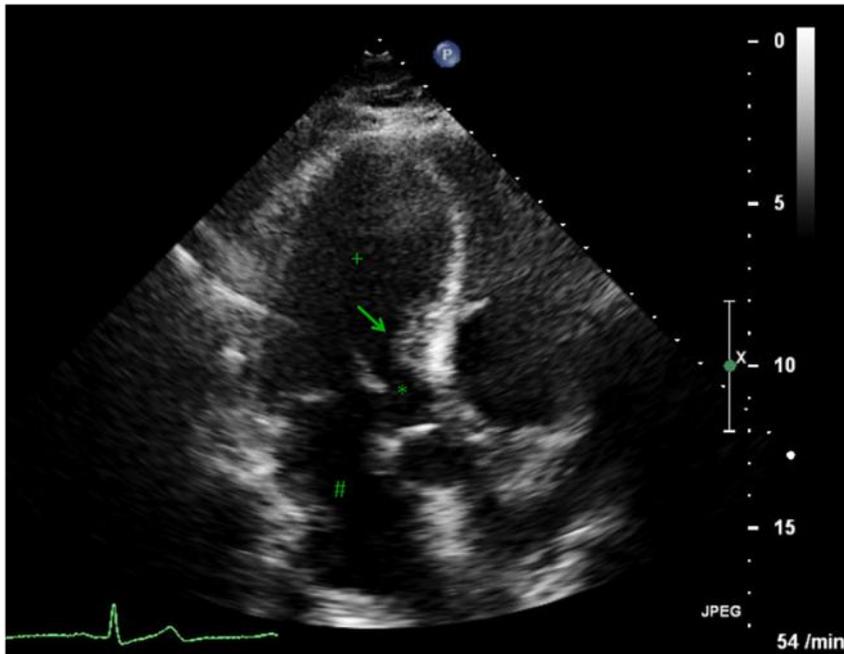


Abbildung 1a: Echokardiographisches Bild mit apikalem Dreikammerblick bei einer hypertroph-obstruktiven Kardiomyopathie (Pfeil septale Hypertrophie, * linksventrikulärer Ausflusstrakt, # linker Vorhof, + linker Ventrikel).

Symptome sind u.a. Dyspnoe, Leistungsschwäche, Synkopen, Angina pectoris und Herzrhythmusstörungen. Apoplexien und plötzlicher Herztod werden beobachtet. Der klinische Verlauf ist variabel, kann aber unbehandelt in eine Herzinsuffizienz münden.

Die initiale Therapie der HOCM erfolgt medikamentös durch Beta-Blocker, Calciumantagonisten und Disopyramid. Durch eine gezielte Schrittmachertherapie kann ein verbesserter Kontraktionsablauf erreicht werden. Sofern durch diese Maßnahmen keine ausreichende Symptomkontrolle mehr gegeben ist, kommen die offene chirurgische Myektomie oder die TASH zum Einsatz. Ziel beider Maßnahmen ist die

Reduktion der septalen Hypertrophie, was zur Abnahme des intraventrikulären Druckgradienten führt.

Bei der TASH wird in der Regel der erste Septalast des Ramus interventricularis anterior (RIVA) zunächst mittels eines Ballonkatheters okkludiert. Infolge der sofort einsetzenden lokalen Myokardischämie nimmt die septale Kontraktilität ab. Idealerweise resultiert ein deutlicher Abfall des intraventrikulären Druckgradienten. Anschließend erfolgt die Injektion von Ethanol in den identifizierten Septalast zur Induktion eines umschriebenen Infarktes im proximalen Septumbereich [92]. Histologisch resultiert eine Myokardnekrose, als Ausdruck eines therapeutisch induzierten Myokardinfarktes [93].

1.8 Fragestellung der Arbeit

Da die myokardiale Ischämie einen starken Entzündungsreiz darstellt, setzt im perfusionsgestörten Myokardsegment eine Entzündungsreaktion ein, die zur perakuten Freisetzung von inflammatorischen Zytokinen führt [94]. Diese gelangen beim Myokardinfarkt aus dem minderperfundierten Randbereich, der Viable Border Zone, in die Blutbahn und können sofort im Koronarsinusblut erfasst werden [95]. Als Folge der Zytokinfreisetzung wird die Akute-Phase-Reaktion aktiviert, die dann zum Anstieg weiterer proinflammatorischer Substanzen wie CRP führt. Inflammationsmarker sind daher prinzipiell zum Ischämienachweis geeignet [96, 97].

Die KHK ist die Folge einer chronischen, unterschweligen Entzündungsreaktion der Gefäßwand [98]. Die durch den Myokardinfarkt ausgelöste Akute-Phase-Reaktion trifft somit auf inflammatorisch vorgeschädigtes Gewebe, was die Schwere der Entzündungsantwort im Infarktareal, z.B. in der Postreperfusionphase zu beeinflussen vermag. Insofern können Biomarker der Inflammation zusätzliche Hinweise zum individuellen Verlauf der Gewebereaktion geben [94, 95, 97].

Aus zahlreichen Studien ist bekannt, dass die Inflammationsmarker CRP und IL-6 die Langzeitprognose nach ACS determinieren [34, 39–41, 43]. Klinisch anwendbare Grenzwerte sind bisher nicht bekannt, stellen aber die Voraussetzung für jegliche Risikostratifizierung dar. Die Kenntnis von deren Freisetzungskinetik ist somit essentiell. Bisher wurden keine Studien zur Freisetzungskinetik dieser Biomarker beim

Menschen mit AMI veröffentlicht. Lediglich eine Tierstudie beschreibt die Freisetzungskinetik für IL-6 nach experimentellem Myokardinfarkt an Hunden [99].

Diese Arbeit soll die Freisetzungskinetik von inflammatorischen Biomarkern (konventionell und hochsensitiv gemessenes CRP und IL-6) in einem humanen Infarktmodell aufzeigen. Als Modell dient hierbei die TASH bei HOCM-Patienten.

2 Methodik

2.1 TASH-Patienten

In die prospektive monozentrische Studie wurden 21 HOCM-Patienten eingeschlossen. Bei allen Patienten wurde leitliniengerecht eine TASH durchgeführt. Im Herzkatheterlabor wurde über eine venöse Schleuse in der rechten Vena femoralis ein passagerer Schrittmacher gelegt. Über eine weitere Schleuse in der linken Arteria femoralis fand dann die selektive Koronarangiographie (6-French-Führungskatheter) statt. Mit einem Pigtail-Katheter wurde der intraventrikuläre Druckgradient in Ruhe und unter Provokation mittels Valsalva-Manöver überprüft. Nach nochmaliger Bestätigung der Indikation erfolgte dann die Darstellung vom Ramus interventricularis anterior und die Auswahl eines geeigneten Septalastes. In der Regel war dieses der erste Ramus septalis. Nach Sondierung mit einem Führungsdraht erfolgte das Einbringen des sog. Over-the-wire-Ballon (OTW-Ballon). Nach Platzierung wurde der Ballon insuffliert und der Septalast okkludiert. Bei korrekter Positionierung fiel der intraventrikuläre Druckgradient ab. Die ventrikuläre Kontraktilität wurde parallel dazu mittels Echokardiographie visualisiert. Vor der Ethanolinjektion erfolgte die Gabe von Kontrastmittel über den OTW-Ballon, um das Ausmaß des ausgeschalteten Myokardareals abzuschätzen. Anschließend wurde 96 prozentiges Ethanol in den Ramus septalis instilliert und so die Myokardnekrose induziert.

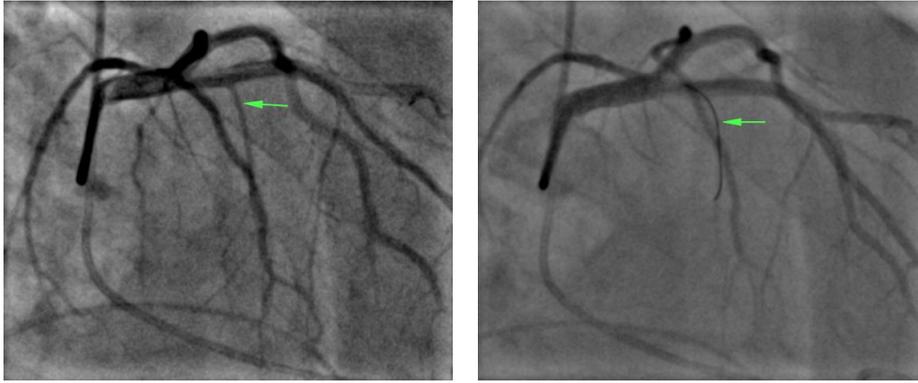


Abbildung 1b-c: Transkoronare Ablation einer septalen Hypertrophie mit (b) Darstellung eines geeigneten Septalastes und (c) selektiver Sondierung des Septalastes mit einem Führungsdraht (übernommen aus [100]).

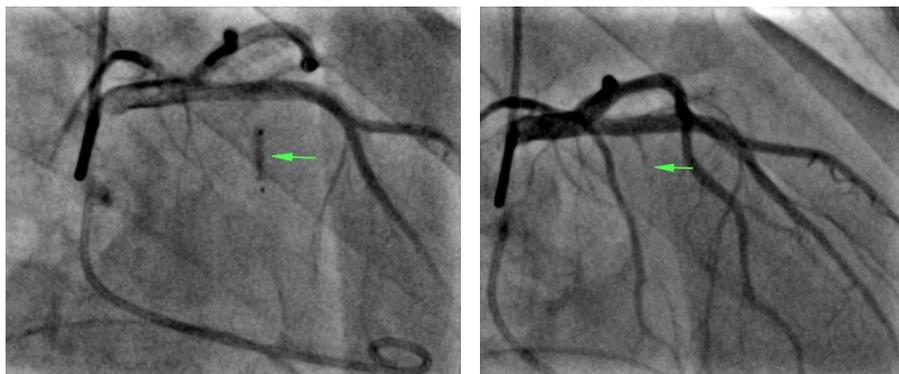


Abbildung 1d-e: Transkoronare Ablation einer septalen Hypertrophie mit (d) Einbringen eines OTW-Ballons, Balloninflation und repetitiver Gabe von Ethanol und (e) anschließender Septalastobturation (übernommen aus [100]).

Die Interventionen fanden zwischen Januar 2010 bis Juni 2011 an der Kerckhoff-Klinik, Bad Nauheim, statt. Die Diagnose der HOCM wurde nach den geltenden Leitlinien basierend auf folgenden Kriterien gestellt [92]:

- Symptomzunahme erheblichen Grades bei Aufnahme körperlicher Belastung
- Asymmetrische septale Hypertrophie >15mm
- Systolische Mitbewegung des anterioren Mitralklappensegels

- Intraventrikulärer Druckgradient ≥ 30 mmHg in Ruhe und/oder > 50 mmHg nach Provokation mittels Valsalva-Manöver.

Vor der Intervention wurden alle Patienten ausführlich anamnestiziert und körperlich untersucht. Die präoperative Diagnostik umfasste Echokardiographie, 12-Kanal-Elektrokardiographie, Koronarangiographie, Lungenfunktionsprüfung und Röntgenuntersuchung des Thorax. Begleiterkrankungen wurden mit einer umfassenden Labordiagnostik ausgeschlossen. Infektiöse Erkrankungen, renale oder hepatische Funktionsstörungen lagen bei keinem Patienten vor. Postinterventionell fand in der TASH-Gruppe eine 48 stündige Überwachung auf der Intensivstation statt.

Die Durchführung der Studie wurde durch die Ethikkommission der Landesärztekammer Hessen, Frankfurt am Main, sowie der Ethikkommission der Justus-Liebig-Universität Gießen genehmigt (FF 31/2010, AZ 146/11,). Das Protokoll entspricht uneingeschränkt den Prinzipien der Deklaration von Helsinki [101]. Alle Patienten haben vor dem Eingriff ihr Einverständnis für die Aufnahme und Speicherung ihrer Daten in einer pseudonymisierten Datenbank und für die Bereitschaft zur Blutentnahme zwecks Untersuchungen auf Biomarker hin schriftlich erteilt. Der Patientendatenschutz wurde durch Beachtung der Bestimmungen des Hessischen Datenschutzgesetzes und des Hessischen Krankenhausgesetzes gewährleistet.

2.2 Kontrollgruppe

Um den Einfluss des interventionellen Gewebetraumas durch die Schleuseninsertion in die Arteria femoralis in Kombination mit einer Koronarangiographie auf das Freisetzungverhalten der inflammatorischen Biomarker beurteilen zu können, wurde eine Kontrollgruppe generiert. Der TASH-Gruppe wurde ein Kontrollkollektiv von 20 Patienten ohne Nachweis einer KHK oder einer entzündlichen, metabolischen oder malignen Erkrankung gegenübergestellt, bei denen eine elektive Koronarangiographie durchgeführt wurde. Diese erfolgte über einen Zugang mittels 5-French-Schleuse über die Arteria femoralis. Eine perkutane koronare Intervention fand in der Kontrollgruppe nicht statt. Das Studienprotokoll wurde von der Ethikkommission der Landesärztekammer Hessen, Frankfurt am Main, sowie der Ethikkommission der Justus-Liebig-Universität Gießen genehmigt (FF 43/2010, AZ 199/15). Das Protokoll entspricht uneingeschränkt den Prinzipien der Deklaration von Helsinki [101].

2.3 Probengewinnung und -verarbeitung

Die venösen Blutentnahmen der TASH-Patienten wurden an 12 festgelegten Zeitpunkten über eine Schleuse in der rechten Vena femoralis durchgeführt. Die erste Blutentnahme zur Gewinnung des Ausgangswertes (Baseline) erfolgte unmittelbar nach Schleusenanlage. Alle weiteren Entnahmen wurden auf den Zeitpunkt der Ballonokklusion des Septalastes bezogen und nach 15, 30, 45, 60, 75, 90, 105, 120 Minuten sowie nach vier, acht und 24 Stunden ausgeführt. In der Kontrollgruppe erfolgten die Blutentnahmen über eine Venenverweilkanüle in der rechten Vena cubiti unmittelbar nach Einbringen der arteriellen Schleuse (Baseline) sowie zwei, vier und 24 Stunden nach Koronarangiographie.

Das gewonnene Blut wurde unmittelbar nach Entnahme in Serum-Monovetten und EDTA-Monovetten (Fa. Sarstedt, Nümbrecht) überführt.

Nach Zentrifugation bei 4°C mit 6000 Rpm über zehn Minuten wurde das Serum in Mikroreaktionsgefäße (Fa. Eppendorf) pipettiert und bei -80°C tiefgefroren

Die Pseudonymisierung erfolgte mit elektronisch generierten Zahlencodes, die vor der Befüllung auf die Mikroreaktionsgefäße aufgebracht wurden.

Die Biomarkermessungen fanden in einem Arbeitsgang nach Gewinnung aller Proben statt.

2.4 IL-6-Messung

Die quantitative Bestimmung von Interleukin-6 erfolgte an Serumproben mit einem Elektrochemilumineszenz-Immunoassay (Elecsys IL-6 Test, Fa. Roche Diagnostics, Mannheim) auf einem Elecsys 2010 Analyzer (Fa. Roche Diagnostics, Mannheim).

Der Test beruht auf dem Sandwichprinzip. Die Probe wird zuerst mit monoklonalen IL-6 spezifischen Antikörpern inkubiert. Anschließend werden mit Ruthenium-Komplex markierte IL-6 spezifische Antikörper und Streptavidin-beschichtete Mikropartikel hinzugegeben, welche mit den Antigenen der Probe einen Sandwichkomplex bilden. Nach Überführung des Reaktionsgemisches in das Messsystem wird durch Anlegen einer Spannung die Chemilumineszenzemission induziert und mit einem Photomultiplier gemessen. Das Messsystem ermittelt die Ergebnisse anhand einer Kalibrationskurve.

Der Messbereich des Assays liegt zwischen 1,5 pg/ml und 5000,0 pg/ml. Der Normalwert beträgt bis zu 7,0 pg/ml (95. Perzentile). Die niedrigste Konzentration, die mit einem Interassay-Variationskoeffizienten $< 10\%$ gemessen werden kann, liegt bei 5,0 pg/ml [102, 103].

2.5 CRP- und hs-CRP-Messung

Die CRP-Messung erfolgte an Serumproben mit einem Latex-Agglutinationstest der 3. Generation (C-Reactive Protein Gen.3, Elecsys 2010 Analyzer, Fa. Roche Diagnostics, Mannheim), einem partikelverstärkten immunologischen Trübungstest. Im Testsystem agglutiniert humanes CRP mit Latexpartikeln, die mit monoklonalen Maus-Anti-CRP-Antikörpern beschichtet sind. Die entstehenden Aggregate werden turbidimetrisch bestimmt. Der Assay erfasst CRP-Werte zwischen 0,3 und 350,0 mg/dl. Die niedrigste CRP-Konzentration, die reproduzierbar mit einem Interassay-Variationskoeffizienten $< 20\%$ gemessen werden kann, liegt bei 0,6 mg/dl.

Die hs-CRP-Messung wurde ebenfalls mit einem Latex-Agglutinationstest durchgeführt (Cardiac C-Reactive Protein (Latex) High Sensitive, Fa. Roche Diagnostics, Mannheim). Der Messbereich dieses Testes liegt zwischen 0,15 und 20,0 mg/l. Die niedrigste CRP-Konzentration, die reproduzierbar mit einem Interassay-Variationskoeffizienten $< 10\%$ gemessen werden kann, liegt bei diesem hs-Assay bei 0,3 mg/l [102, 104].

2.6 Statistische Analysen

Alle erhobenen Daten kontinuierlicher Variablen werden als Arithmetisches Mittel (M) mit Standardabweichung (SD) oder als Median mit Interquartilsabstand (IQR) angegeben. Die Angabe von kategorischen Variablen erfolgt als Anzahl und Prozentsatz der Patienten. Prozentuale Veränderungen werden in Bezug zum Baseline- oder Maximalwert ermittelt.

Abhängige Stichproben werden mit dem Wilcoxon Vorzeichen-Rangtest oder bei mehr als zwei Messwiederholungen mit dem Friedman-Test auf Signifikanz hin untersucht. Auf eine Korrektur der Fehlerrate bei Mehrfachvergleichen wird verzichtet.

Der Vergleich der Basischarakteristika von TASH- und Kontrollgruppe sowie die Prüfung von Einflüssen von Geschlecht, Rauchen und Diabetes mellitus auf die Messergebnisse erfolgt mit dem Mann-Whitney U-Test. Die prozentualen Maximalanstiege von TASH- und Kontrollgruppe sowie die Anstiegssteilheit der Parameter in beiden Gruppen werden mit dem Mann-Whitney U-Test verglichen.

Die Kinetiken von CRP, hs-CRP, IL-6 und hs-cTnT werden über den Spearman'schen Rangkorrelationskoeffizienten in Beziehung gesetzt. Ein zweiseitiger p-Wert < 0,05 gilt für alle Tests als statistisch signifikant. Als Software aller statistischen Tests dienten Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) Version 19.0 und GraphPad PRISM Version 5.0.

3 Ergebnisse

In die Studie wurden 21 HOCM-Patienten eingeschlossen. Die Charakteristika beider Studiengruppen sind in Tabelle 1 dargestellt. Das Durchschnittsalter dieser Patienten betrug 59,0 Jahre ($\pm 13,3$), wobei 13 Patienten (62%) männlichen Geschlechts waren. Der durchschnittliche Body-Mass-Index lag bei $30,2 \text{ kg/m}^2$ ($\pm 6,9$).

Die Analyse kardiovaskulärer Risikofaktoren ergab, dass 13 Patienten (61,9%) an arterieller Hypertonie litten und 10 Patienten (47,6%) einen Nikotinabusus betrieben. Hypercholesterinämie, Diabetes mellitus und eine familiäre Disposition waren für eine KHK in der TASH-Gruppe bei jeweils sechs Patienten (28,6%) vorhanden. Die aktuelle Medikation umfasste Beta-Blocker, ACE-Hemmer, Acetylsalicylsäure und Statine. Die TASH-Patienten hatten eine normale Nierenfunktion mit einer medianen estimierten glomerulären Filtrationsrate von $90,5 \text{ ml/min/1,73m}^2$ (IQR $79,0\text{-}113,7 \text{ ml/min/1,73m}^2$), die Serumkreatininkonzentration lag im Median bei $68,6 \text{ }\mu\text{Mol/l}$ (IQR $66,9\text{-}81,8 \text{ }\mu\text{Mol/l}$).

Das durchschnittliche Ethanolvolumen während der TASH betrug im Mittel $1,8 \text{ ml}$ ($\pm 0,6$). Die mediane Ballonokklusionszeit betrug 20 Minuten (IQR $14,5\text{-}31,0 \text{ min}$). Die Konzentrationen der Kreatinkinase waren ein Tag nach der TASH im Vergleich zum Ausgangswert signifikant erhöht (CK $935,0 \text{ U/l}$, IQR $545,5\text{-}1115,0 \text{ U/l}$ vs. Baseline-CK 80 U/l , IQR $63,5\text{-}109,0 \text{ U/l}$; $p < 0,0001$).

Die Kontrollgruppe umfasste 20 Patienten mit einem Durchschnittsalter von 66,8 Jahren ($\pm 7,4$), wobei 11 Patienten (55%) männlichen Geschlechts waren. Die Patienten der Kontrollgruppe waren damit im Mittel älter. Der durchschnittliche Body-Mass-Index lag mit $27,8 \text{ kg/m}^2$ ($\pm 4,2$) etwas unter dem Wert der TASH-Gruppe. Beide Parameter waren jedoch statistisch nicht signifikant unterschiedlich. Die Patienten der Kontrollgruppe wurden ebenfalls mit Beta-Blockern, ACE-Hemmern, Acetylsalicylsäure und Statinen vorbehandelt. Signifikante Unterschiede hinsichtlich kardiovaskulärer Risikofaktoren, Nierenfunktionsparametern und Medikamenteneinnahmen bestanden gegenüber der TASH-Gruppe ebenfalls nicht.

Variable	TASH-Gruppe (n=21)	Kontroll-Gruppe (n=20)	p-Wert
Alter (Jahre; M, SD)	59,0 (13,3)	66,8 (7,4)	0,13
Männer (Anzahl, %)	13 (61,9)	11 (55,0)	0,54
Body-Mass-Index (kg/m ² ; M, SD)	30,2 (6,9)	27,8 (4,2)	0,24
Kardiovaskuläre Risikofaktoren (n,%)			
Nikotinabusus	10 (47,6)	6 (30,0)	0,32
Art. Hypertonie	13 (61,9)	15 (75,0)	0,72
Hypercholesterinämie	6 (28,6)	10 (10,0)	0,76
Diabetes mellitus	6 (28,6)	5 (25,0)	0,18
positive Familienanamnese	6 (28,6)	8 (40,0)	0,51
Vormedikation (n, %)			
Beta-Blocker	7 (33,3)	14 (70,0)	0,10
ACE-Hemmer	9 (42,9)	6 (30,0)	0,32
Acetylsalicylsäure	4 (19,0)	8 (40,0)	0,31
Statine	2 (9,5)	7 (35,0)	0,13
Linksventrikuläre Ejektionsfraktion (%; M, SD)	63,6 (5,6)	51,9 (15,1)	0,018
Nierenfunktionsparameter			
Kreatinin (µmol/l; Median, IQR)	68,6 (66,9-81,8)	68,9 (51,3-88,4)	0,77
Glomeruläre Filtrationsrate (ml/min/1,73 m ² ; Median, IQR)	90,5 (79,0-113,7)	91,9 (67,7-113,9)	0,79

Tabelle 1: Basischarakteristika beider Studiengruppen angegeben als Anzahl (n), Prozentwerte (%), arithmetisches Mittel (M) und Standardabweichung (SD) oder Median und Interquartilsabstand (IQR).

3.1 CRP und hs-CRP

3.1.1 TASH-Gruppe

Die mit einem Drittgenerations-Test gemessene mediane CRP-Konzentration im Serum zeigte im Vergleich zur Baseline-Konzentration (<0,3 mg/dl, IQR <0,3-1,1 mg/dl) einen ersten signifikanten Anstieg nach 24 Stunden (0,9 mg/dl, IQR 0,7-1,7 mg/dl; $p < 0,001$). Zu den ersten zehn Messzeitpunkten, d.h. bis zu 240 Minuten nach Abnahme der Baseline, lagen die medianen CRP-Konzentrationen unter der unteren Nachweisgrenze des Tests (0,3 mg/dl). Nach acht Stunden wurde erstmalig ein messbarer Wert von 0,3 mg/dl bestimmt. Alle Patienten zeigten einen CRP-Konzentrationsanstieg innerhalb der ersten 24 Stunden nach Infarktinduktion.

Die Ergebnisse des CRP-Konzentrationsverlaufs in der TASH-Gruppe sind in Tabelle 2 und Abbildung 2 dargestellt.

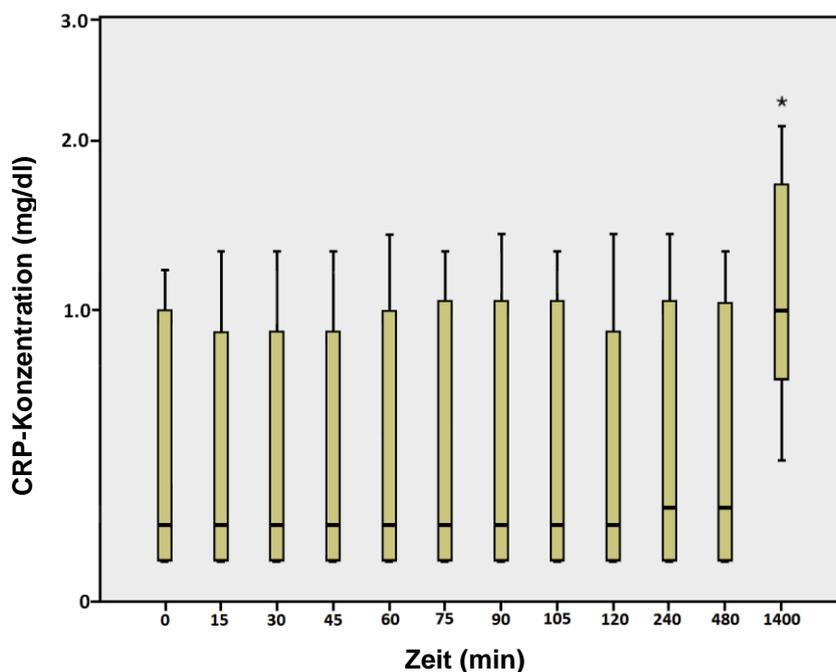


Abbildung 2: CRP-Konzentrationen aller 21 TASH-Patienten (Median, IQR). X-Achse: Baseline (Zeitpunkt 0) und 11 Abnahmen bis 1400 Minuten nach Ballonokklusion. Y-Achse: CRP-Konzentration (mg/dl). *: Zeitpunkt des ersten signifikanten Anstiegs gegenüber der Baseline ($p < 0,001$).

Die hochsensitiv bestimmten CRP-Konzentrationen stiegen im Vergleich zur Baseline-Konzentration (2,2 mg/l, IQR 1,2-5,1 mg/l) acht Stunden nach Infarktinduktion signifikant an (2,7 mg/l, IQR 1,2-11,8 mg/l; $p=0,002$). Auch der 24 Stunden-Wert blieb signifikant erhöht (9,2 mg/l, IQR 7,3-13,7 mg/l). Ein erster Konzentrationsanstieg wurde nach vier Stunden beobachtet (2,5 mg/l, IQR 1,2-11,8 mg/l), dieser war allerdings noch nicht signifikant.

Alle Patienten zeigten einen hs-CRP-Konzentrationsanstieg innerhalb der ersten 24 Stunden nach Infarktinduktion. Geschlechtsspezifische Unterschiede hinsichtlich der Höhe der Konzentrationsanstiege wurden nicht festgestellt. Korrelationen zwischen Freisetzungskinetik und den Risikofaktoren Diabetes mellitus oder Nikotinabusus waren nicht nachweisbar.

Die Ergebnisse des hs-CRP-Konzentrationsverlaufs in der TASH-Gruppe sind in Tabelle 2 und Abbildung 3 dargestellt.

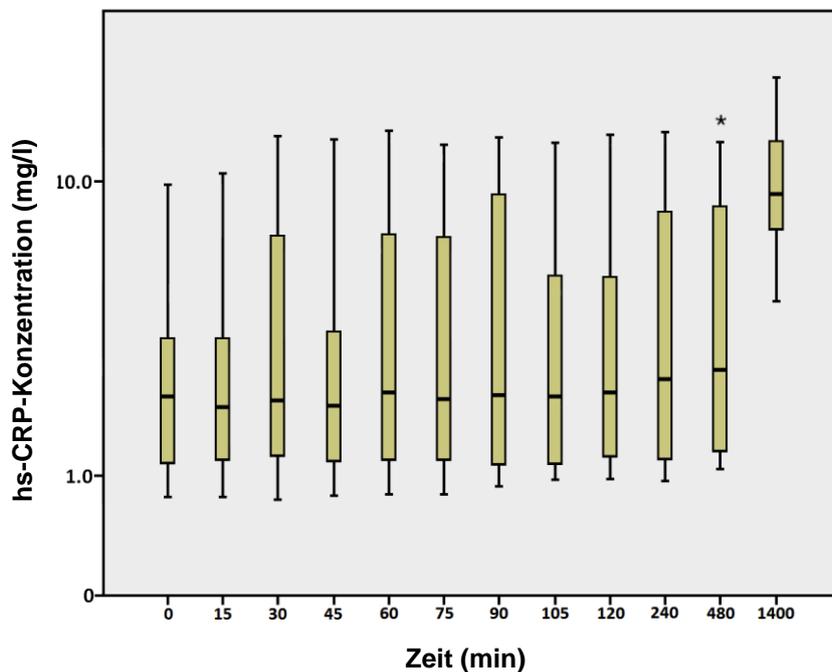


Abbildung 3: Hs-CRP-Konzentrationen aller 21 TASH-Patienten (Median, IQR). X-Achse: Baseline (Zeitpunkt 0) und 11 Abnahmen bis 1400 Minuten nach Ballonokklusion. Y-Achse: CRP-Konzentration (mg/l). *: Zeitpunkt des ersten signifikanten Anstiegs gegenüber der Baseline ($p=0,002$).

3.1.2 Kontrollgruppe

In der Kontrollgruppe zeigte sich 24 Stunden nach erfolgter Koronarangiographie kein signifikanter Konzentrationsunterschied des CRPs im Vergleich zur Baseline (1,8 mg/dl, IQR 0,6-3,1 mg/dl vs. 1,2 mg/dl, IQR 0,5-2,2 mg/dl; $p=0,10$).

Die Ergebnisse des CRP-Konzentrationsverlaufs in der Kontrollgruppe sind in Tabelle 3 und Abbildung 4 dargestellt.

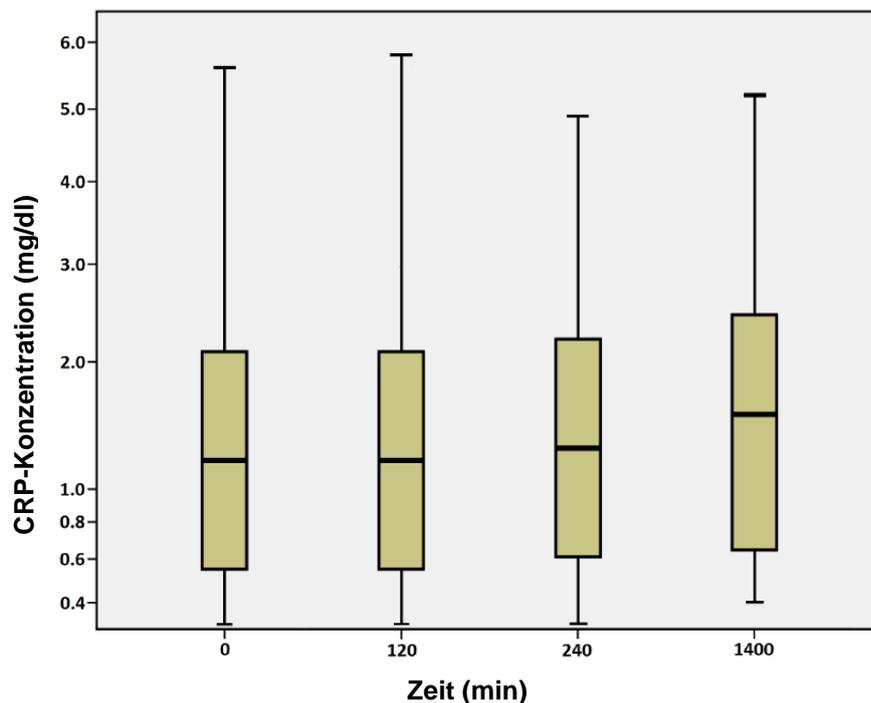


Abbildung 4: CRP-Konzentrationen der Kontrollgruppe (Median, IQR). X-Achse: Baseline (Zeitpunkt 0) und 3 Abnahmen bis 1400 Minuten nach Koronarangiographie. Y-Achse: CRP-Konzentration (mg/dl).

3.2 IL-6

3.2.1 TASH-Gruppe

Präinterventionell lagen die IL-6-Konzentrationen aller Patienten unterhalb der 95. Perzentile mit einer medianen IL-6-Konzentration von 1,5 pg/ml (IQR 1,5-2,2 pg/ml). 45 Minuten nach der Ballonokklusion zeigte sich eine erste signifikante Konzentrationssteigerung im Vergleich zum Ausgangswert (Zeitpunkt 45 Minuten:

2,6 pg/ml, IQR 1,7-5,0 pg/ml; $p=0,002$). Während der ersten zwei Stunden nach der TASH stiegen die IL-6-Konzentrationen bei allen Patienten an und zeigten sich zu den Zeitpunkten 4, 8 und 24 Stunden nach der TASH gegenüber der Ausgangskonzentration erhöht. Geschlechtsspezifische Unterschiede hinsichtlich der Höhe der Konzentrationsanstiege wurden nicht festgestellt. Korrelationen zwischen Freisetzungskinetik und den Risikofaktoren Diabetes mellitus oder Nikotinabusus waren nicht nachweisbar.

Die Ergebnisse der IL-6 Freisetzungskinetik der TASH-Gruppe sind in Tabelle 2 und Abbildung 5 dargestellt.

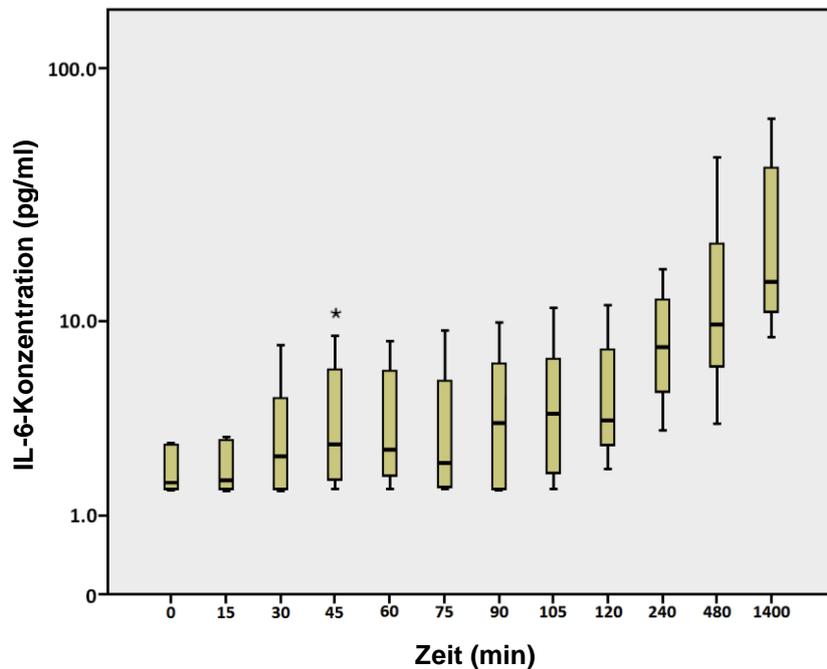


Abbildung 5: IL-6-Konzentrationen aller 21 TASH-Patienten (Median, IQR). X-Achse: Baseline (Zeitpunkt 0) und 11 Abnahmen bis 1400 Minuten nach Ballonokklusion. Y-Achse: IL-6-Konzentration (pg/ml). *: Zeitpunkt des ersten signifikanten Anstiegs gegenüber der Baseline ($p=0,002$).

3.2.2 Kontrollgruppe

Vor der Koronarangiographie lagen die IL-6-Konzentrationen aller Patienten unterhalb der 95. Perzentile mit einer medianen IL-6-Konzentration von 2,6 pg/ml (IQR <1,5-3,8 pg/ml). Die IL-6-Ausgangskonzentration war in der Kontrollgruppe geringfügig höher als in der TASH-Gruppe ($p=0,002$). Ein erster signifikanter Konzentrationsanstieg des IL-6 zeigte sich in der Kontrollgruppe zwei Stunden nach Koronarangiographie im Vergleich mit der medianen Baselinekonzentration (3,1 pg/ml, IQR 2,1-4,5 pg/ml vs. 2,6 pg/ml, IQR <1,5-3,8 pg/ml, $p=0,003$).

Die Ergebnisse der IL-6 Freisetzungskinetik der Kontrollgruppe sind in Tabelle 3 und Abbildung 6 dargestellt.

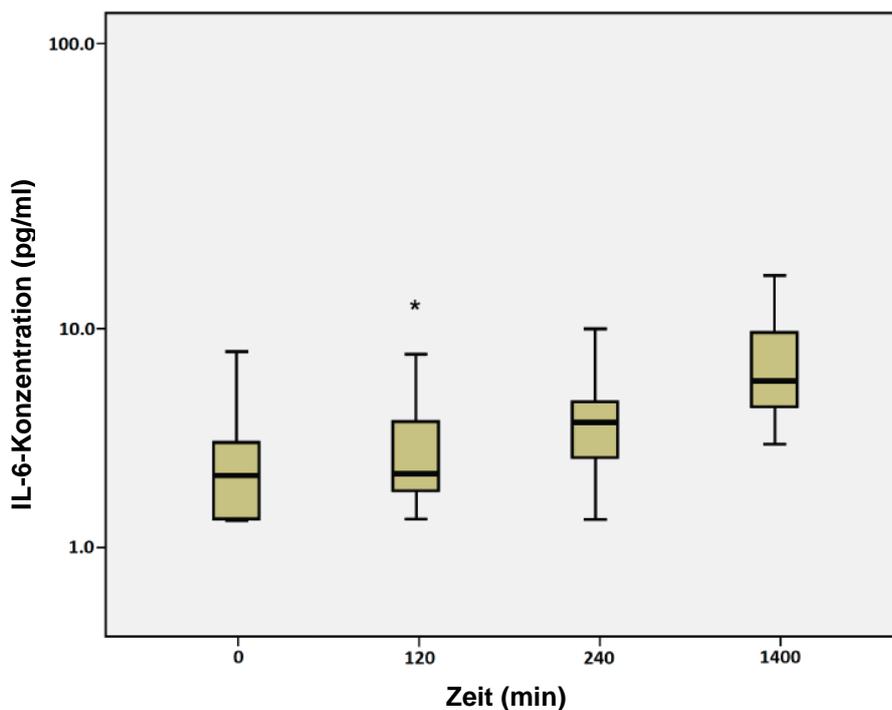


Abbildung 6: IL-6-Konzentrationen der Kontrollgruppe (Median, IQR). X-Achse: Baseline (Zeitpunkt 0) und drei Abnahmen bis 1400 Minuten nach Koronarangiographie. Y-Achse: IL-6-Konzentration (pg/ml). *: Zeitpunkt des ersten signifikanten Anstiegs gegenüber der Baseline ($p=0,003$).

Minuten	CRP (mg/dl)	hs-CRP (mg/l)	IL-6 (pg/ml)
0	<0,3 (<0,3-1,1)	2,2 (1,2-5,1)	1,5 (1,5-2,2)
15	<0,3 (<0,3-1,1)	2,0 (1,1-5,1)	1,5 (1,5-2,8)
30	<0,3 (<0,3-1,1)	2,1 (1,2-8,3)	1,8 (1,5-3,7)
45	<0,3 (<0,3-1,1)	2,1 (1,2-8,2)	2,6 (1,7-5,0)
60	<0,3 (<0,3-1,0)	2,2 (1,2-9,3)	2,0 (1,7-4,9)
75	<0,3 (<0,3-1,1)	2,1 (1,2-9,0)	2,1 (1,5-3,6)
90	<0,3 (<0,3-1,1)	2,2 (1,1-10,5)	2,9 (1,5-6,2)
105	<0,3 (<0,3-1,1)	2,2 (1,2-9,9)	3,2 (1,7-6,6)
120	<0,3 (<0,3-1,0)	2,3 (1,2-10,7)	3,1 (2,4-7,0)
240	<0,3 (<0,3-1,1)	2,5 (1,20-11,8)	7,2 (3,8-11,9)
480	0,3 (<0,3-1,1)	2,7 (1,2-11,8)	7,5 (5,3-13,7)
1400	0,9 (0,7-1,7)	9,2 (7,3-13,7)	13,6 (10,0-35,1)

CRP, C-reaktives Protein; hs-CRP, hochsensitiv gemessenes C-reaktives Protein; IL-6, Interleukin-6

Tabelle 2: Periinterventionelle Serumkonzentrationen von CRP, hs-CRP und IL-6 von 21 TASH-Patienten (Median, IQR). Baseline (Zeitpunkt 0) und 11 Abnahmen 15-1400 Minuten nach Ballonokklusion.

Minuten	IL-6 (pg/ml)	CRP (mg/dl)
0	2,6 (<1,5-3,8)	1,2 (0,5-2,2)
120	3,1 (2,1-4,5)	1,3 (0,5-2,2)
240	4,4 (3,0-5,8)	1,2 (0,5-2,2)
1400	6,7 (4,9-12,6)	1,8 (0,6-3,1)

CRP, C-reaktives Protein; IL-6, Interleukin-6

Tabelle 3: Periinterventionelle Serumkonzentrationen von CRP und IL-6 von 20 Patienten der Kontrollgruppe (Median, IQR) vor (Zeitpunkt 0) sowie 120, 240 und 1400 Minuten nach Koronarangiographie.

3.3 Dynamik des CRP- und IL-6-Anstiegs von TASH- und Kontrollgruppe

Die Patienten aus der Kontrollgruppe zeigten einen signifikanten Anstieg der IL-6-Konzentration, wenn auch nicht in dem Ausmaß wie Patienten nach der TASH. Um einen Unterschied zwischen beiden Gruppen herauszuarbeiten, wurde zusätzlich zum Vergleich der einzelnen Biomarkerkonzentrationen die Anstiegssteilheit der Freisetzungskinetik zwischen beiden Gruppen verglichen.

Der IL-6-Konzentrationsanstieg pro Stunde war in der TASH-Gruppe signifikant größer als in der Kontrollgruppe ($p < 0,001$). Ein vergleichbares, wenn auch weniger ausgeprägtes Ergebnis zeigt sich für den Konzentrationsanstieg vom CRP ($p = 0,026$).

Die CRP- und IL-6-Anstiegsgeschwindigkeiten sind für beide Gruppen in den Abbildungen 7 und 8 dargestellt.

Zusätzlich zur Anstiegssteilheit wurde der auf den Ausgangswert bezogene maximale Konzentrationsanstieg beider Biomarker verglichen. Hierbei zeigte sich sowohl für CRP

als auch für IL-6 ein signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen mit einem höheren prozentualen Anstieg in der TASH-Gruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe ($p=0,0001$ für beide Biomarker).

Die Abbildungen 9a-b zeigen den relativen Konzentrationsunterschied von CRP und IL-6 für beide Gruppen.

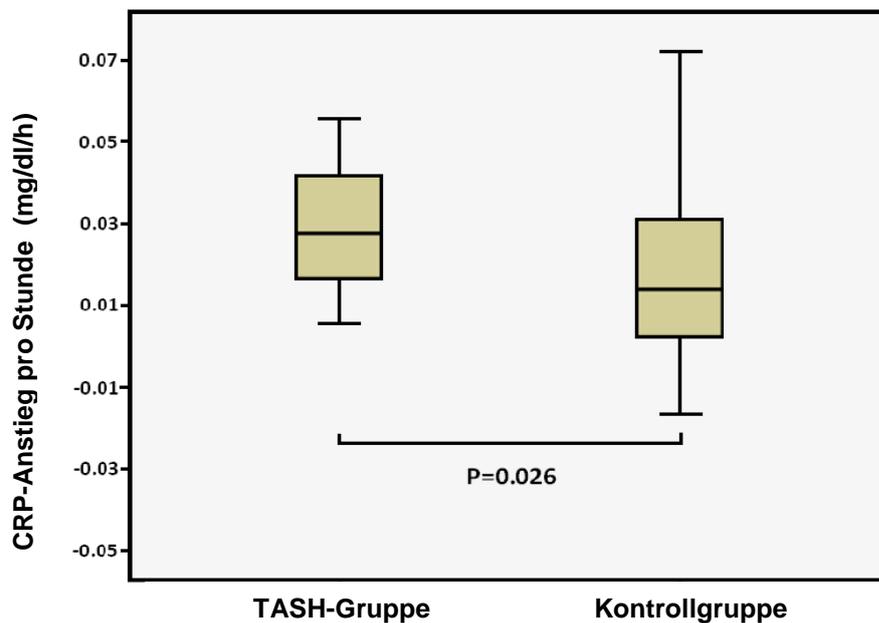


Abbildung 7: Vergleich der Steigungsmaße des CRPs zwischen TASH- und Kontrollgruppe innerhalb 24 Stunden. Y-Achse: Mittlerer stündlicher Anstieg der CRP-Konzentration innerhalb des Untersuchungszeitraumes von TASH- und Kontrollgruppe (Median, IQR; mg/dl/h; $p=0,026$).

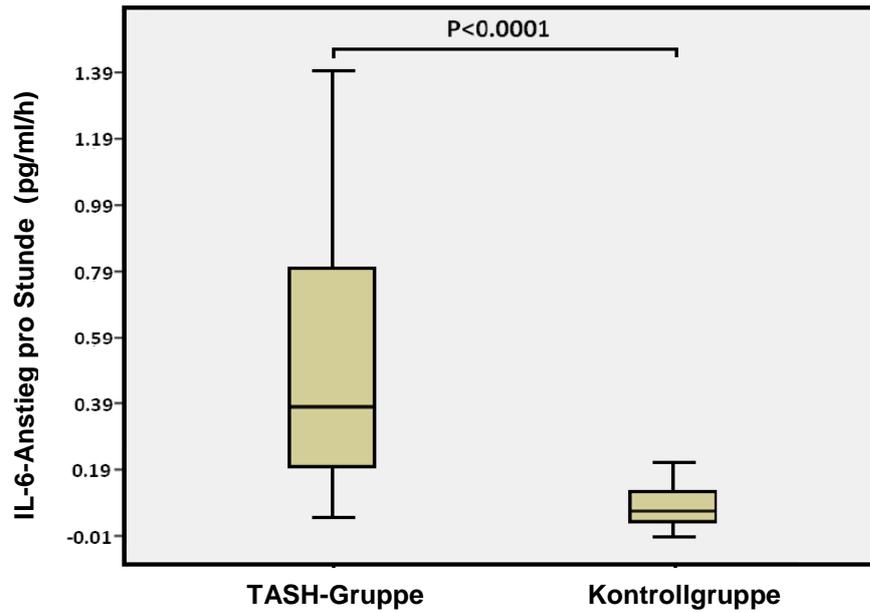


Abbildung 8: Vergleich der Steigungsmaße des IL-6 zwischen TASH- und Kontrollgruppe innerhalb 24 Stunden. Y-Achse: Mittlerer stündlicher Anstieg der IL-6-Konzentration innerhalb des Untersuchungszeitraumes von TASH- und Kontrollgruppe (Median, IQR; pg/ml/h; $p < 0,001$).

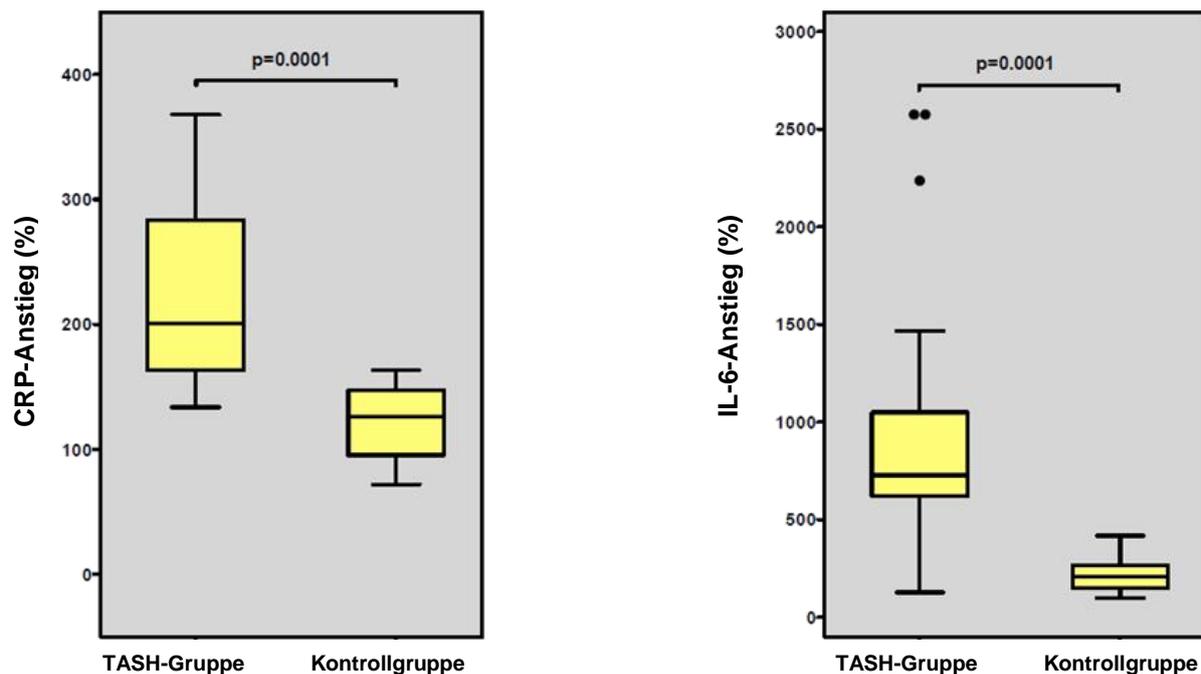


Abbildung 9a-b: Vergleich der relativen Konzentrationsanstiege von CRP und IL-6 zwischen TASH- und Kontrollgruppe innerhalb 24 Stunden nach TASH bzw. Koronarangiographie. Y-Achse: Mittlerer prozentualer Anstieg der CRP- und IL-6-Konzentration innerhalb des Untersuchungszeitraumes von TASH- und Kontrollgruppe, (Median, IQR; %; $p=0,0001$ für beide Biomarker).

3.4 Vergleich der Freisetzungskinetik von Inflammations- und Nekrosemarkern

In einer weiteren Analyse wurde die Freisetzungskinetik der Inflammationsmarker mit der der myokardialen Nekrosemarker Myoglobin und kardiales Troponin T verglichen. Abbildung 10 demonstriert den relativen Konzentrationsunterschied der einzelnen Biomarker während der Beobachtungszeitpunkte im Vergleich zu deren Ausgangskonzentration. Der Maximalanstieg aller Biomarker wurde auf 100% gesetzt.

Die Auswertung zeigt ein vergleichbares Anstiegsverhalten der inflammatorischen Biomarker zum hs-cTnT mit einer kontinuierlichen Konzentrationszunahme bis 24 Stunden nach Infarktinduktion. Die Myoglobinkonzentration fällt dagegen bereits vier

Stunden nach Infarktinduktion wieder ab. Die Daten für hs-cTnT und Myoglobin stammen aus einer bereits publizierten Arbeit [105].

Tabelle 4 gibt die Serumkonzentrationen von hs-cTnT und Myoglobin vor und nach TASH wieder.

Zusätzlich wurde eine Korrelationsanalyse zwischen dem Maximum der hs-cTnT-Konzentration als Ausdruck der myokardialen Verletzung und den Inflammationsmarkern durchgeführt. Hierbei zeigt sich, dass CRP ($r=0,815$, $p=0,001$), hs-CRP ($r=0,786$, $p=0,001$) und IL-6 ($r=0,945$, $p=0,001$) hochsignifikant mit hs-cTnT korrelieren.

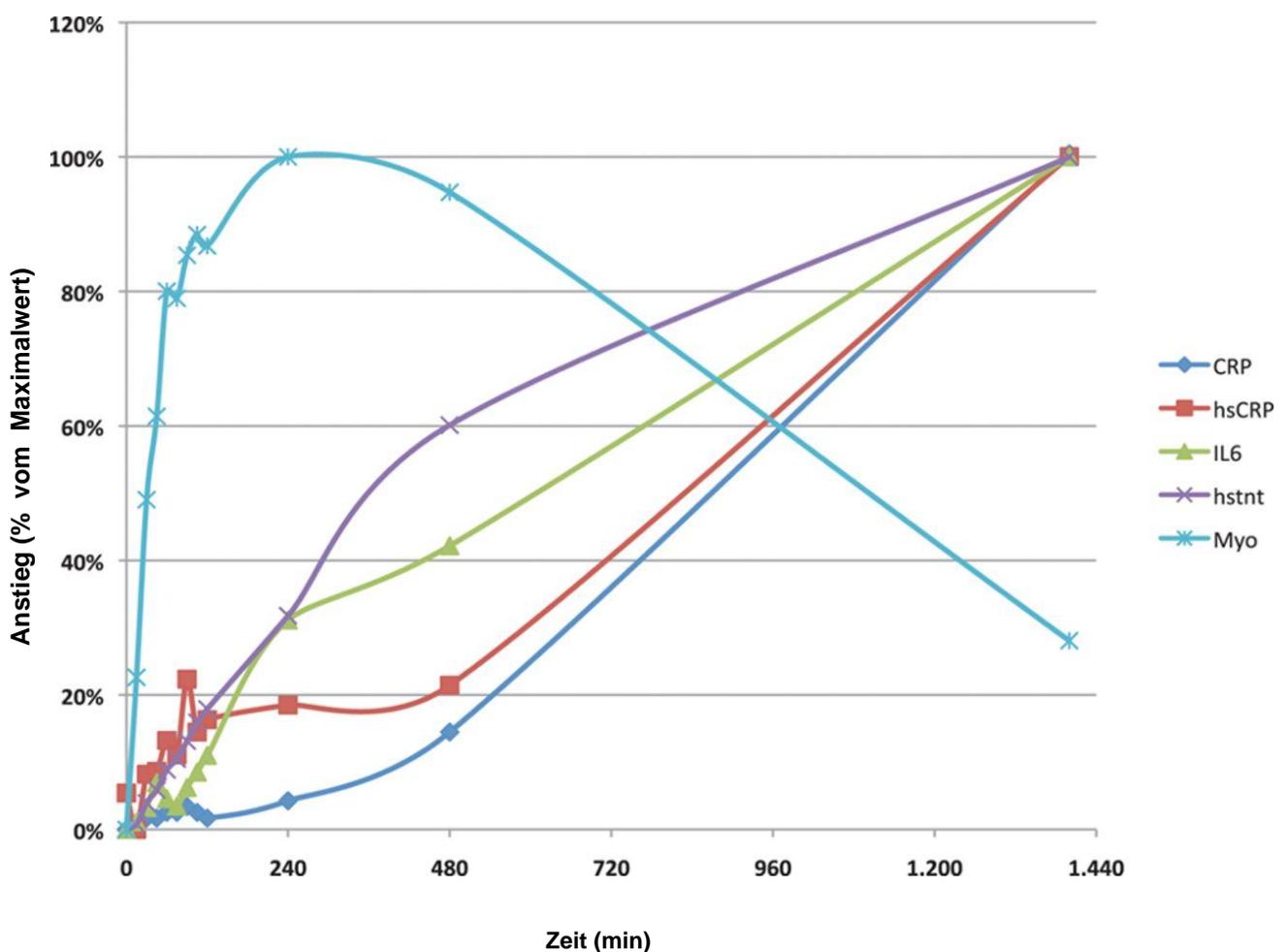


Abbildung 10: Freisetzungskinetik von CRP, hs-CRP, IL-6, hs-cTnT und Myoglobin innerhalb von 24 Stunden nach TASH. Y-Achse: Relative Konzentrationsunterschiede der einzelnen Biomarker in Prozent vom erreichten Maximalwert. X-Achse: Minuten nach TASH.

Minuten	hs-cTnT (ng/L)	Myoglobin (µg/L)
0	11,3 (6,3-18,8)	38,0 (28,0-56,0)
15	21,4 (13,3-39,7)	104,0 (64,0-143,0)
30	51,3 (36,7-146,9)	188,0 (154,0-233,0)
45	103,5 (78,4-201,6)	232,0 (191,5-327,5)
60	194,3 (115,3-294,2)	275,0 (221,0-384,0)
75	218,2 (143,8-316,3)	292,0 (235,0-361,5)
90	321,2 (215,1-517,3)	311,0 (230,0-374,5)
105	351,9 (202,8-467,7)	297,5 (230,0-374,5)
120	429,4 (234,4-547,6)	294,0 (256,0-348,0)
240	687,7 (472,8-1040,0)	284,5 (258,3-361,3)
480	1314,0 (1033,2-1953,5)	301,5 (165,8-392,8)
1440	2239,0 (1831,5-2832,0)	98,0 (54,5-145,5)

Tabelle 4: Konzentrationen von hochsensitiv gemessenem kardialen Troponin T und Myoglobin von 21 TASH-Patienten (Median, IQR). Baseline (0 Minuten) und 11 Abnahmen 15-1440 Minuten nach Ballonokklusion (übernommen aus [105]).

4 Diskussion

4.1 Entwicklung der Fragestellung

Die Beschreibung der Atherosklerose als einen chronisch-entzündlichen Gefäßwandprozess ist eines der wichtigsten Ergebnisse der Herz-Kreislauf-Forschung der letzten 20 Jahre. Der AMI stellt den Endpunkt eines chronischen Entzündungsprozesses dar, der durch zahlreiche biochemische Veränderungen charakterisiert werden kann. Die zum Infarkt führende akute Hypoxie löst eine zusätzliche lokale Entzündungsreaktion aus [16]. Somit ist es naheliegend, eine Brauchbarkeit inflammatorischer Biomarker sowohl für die Akutdiagnostik des AMI als auch dessen Risikostratifizierung zu unterstellen. Zur Risikostratifizierung liegen bereits zahlreiche Studien vor, die Zusammenhänge zwischen erhöhten Plasmaspiegeln von CRP und IL-6 und der individuellen Prognose nachweisen [33, 43, 34]. Der klinische Nutzen ist jedoch bisher beschränkt, da weder Grenzwerte noch eine zeitliche Abfolge der Konzentrationsbestimmungen existieren. Lediglich für das CRP liegt eine validierte Konsensempfehlung vor, allerdings nur für die Abschätzung des Risikos einer stabilen KHK [47, 48]. Diese scheinbare Vernachlässigung der inflammatorischen Biomarker liegt zum einen an der herausragenden Stellung der kardialen Troponine für den Nachweis einer Myokardnekrose, zum anderen an der fehlenden Spezifität eines während der Infarktklärung gemessenen erhöhten Entzündungsmarkers. Auch ist die Freisetzungskinetik inflammatorischer Biomarker in der Frühphase des AMI bisher unbekannt. Da jedoch die Entzündungsreaktion der Nekrose voraussetzt, ermöglichen inflammatorische Biomarker prinzipiell eine frühere Erfassung des Infarktes, nämlich bereits im Stadium der frühen Ischämie. Dazu muss jedoch die Freisetzungskinetik inflammatorischer Biomarker vom Zeitpunkt des Einsetzens der Ischämie an bekannt sein. Auch ist die Kenntnis der infarktinduzierten Anstiege der Inflammationsmarker ein erster Schritt zur Beurteilung erhöhter Entzündungswerte in der Postinfarktperiode und damit die Basis für eine individuelle Risikostratifizierung. Hier setzt die vorliegende Dissertation an. Sie stellt die erste Studie dar, welche die Freisetzungskinetik von Biomarkern der Inflammation nach AMI beim Menschen beschreibt. Als Modell für den AMI wurde die TASH gewählt, so dass der Ischämiebeginn exakt definiert werden kann. Um den Einfluss des Gewebetraumas einer alleinigen Koronarangiographie auf die Freisetzungskinetik der Biomarker

abschätzen zu können, wurde eine Kontrollgruppe angelegt. Untersucht wurde der frühe Verlauf von CRP, hs-CRP und IL-6 in den ersten 24 Stunden nach AMI.

4.2 Ergebnisse

Die Freisetzung vom Akute-Phase-Protein CRP, gemessen mit dem hochsensitiven Assay, zeigte einen signifikanten Konzentrationsanstieg acht Stunden nach AMI. Damit ist das hs-CRP dem konventionell gemessenen CRP überlegen, das erst 24 Stunden nach AMI einen signifikanten Konzentrationsanstieg aufweist. IL-6, welches zu einem früheren Zeitpunkt des inflammatorischen Prozesses freigesetzt wird, zeigte schon nach 45 Minuten einen signifikanten Konzentrationsanstieg. Bei allen Patienten wurde im Intervall von zwei bis 24 Stunden nach AMI ein Konzentrationsanstieg des IL-6 beobachtet.

In der Kontrollgruppe ist innerhalb der ersten 24 Stunden kein CRP-Anstieg zu verzeichnen. Jedoch zeigt die Kontrollgruppe innerhalb der ersten zwei Stunden einen signifikanten IL-6-Anstieg. Dieser fällt deutlich geringer als in der TASH-Gruppe aus (Konzentrationsdifferenz 0,5pg/ml in der Kontrollgruppe vs. 1,6pg/ml in der TASH-Gruppe) und ist am ehesten durch das Einbringen der Schleusen bedingt. Das durch die Schleusenanlage bei alleiniger Koronarangiographie gesetzte Gewebetrauma reicht also aus, eine IL-6-Erhöhung auszulösen.

Somit kann über diesen Zeitabschnitt keine valide Aussage zur IL-6 Freisetzung im Infarktmodell getroffen werden, da interventionsbedingt eine Schleuseneinbringung in die Arteria und Vena femoralis stattfindet. Im weiteren Verlauf kommt es jedoch zu einem deutlichen Anstieg des IL-6, welcher in der TASH-Gruppe signifikant höher und steiler als in der Kontrollgruppe ausfällt.

Diese Ergebnisse verdeutlichen, dass der Myokardinfarkt bereits in der Frühphase mit einer definierten Entzündungsreaktion und Freisetzung von Biomarkern der Inflammation einhergeht.

Die Synthese und Freisetzung des Akute-Phase-Proteins CRP aus der Leber muss erst durch Stimulation mit Zytokinen, vor allem IL-6, initiiert werden und führt sechs bis acht Stunden nach einem Stimulus zu einem Konzentrationsanstieg [106]. Mit Hilfe des hochsensitiven Assays können Konzentrationsanstiege auf einen Stimulus hin bereits

nach vier Stunden gemessen werden, welche nach acht Stunden signifikant sind. Unsere Ergebnisse bestätigen, dass der hochsensitive Assay etwas früher als der konventionelle Assay CRP detektiert, jedoch für die Beurteilung der Akutsituation in den ersten vier Stunden nach Schmerzbeginn ungeeignet ist.

Der weitaus frühere Konzentrationsanstieg des IL-6, nämlich schon 30 Minuten nach Infarktinduktion, lässt diesen Biomarker der Inflammation für die Akutdiagnostik des AMI durchaus bedeutungsvoll erscheinen.

4.3 Pathophysiologisches Modell der IL-6-Freisetzung

Unsere Messungen lassen eine mehrphasige Freisetzungskinetik des IL-6 erkennen. Innerhalb der ersten 15 Minuten nach Infarktinduktion zeigen sich keine Konzentrationsänderungen (erste Phase). In den folgenden 15 Minuten, also bis 30 Minuten nach AMI, kommt es zu einem deutlichen Anstieg des IL-6. Anschließend bleiben die Konzentrationen bis 120 Minuten relativ konstant. Dieser Zeitraum stellt die zweite Phase dar. Danach folgt eine dritte Phase mit einem steilen Konzentrationsanstieg bis 24 Stunden nach AMI.

Im Folgenden soll versucht werden, ein Modell zu entwickeln, das diese drei Phasen aus der Pathophysiologie der IL-6-Freisetzung ableitet.

Die erste Phase entspricht dem Zeitraum der reversiblen Ischämie bis zu 15 Minuten nach Infarktinduktion, in dem die Gewebshypoxie entsteht und der Entzündungsprozess anläuft. Lokal gebildetes IL-6 kann noch vollständig über membranständige Rezeptoren gebunden werden, setzt jedoch, wie die Hypoxie, die Zytokinkaskade in Gang.

In der zweiten Phase häufen sich durch die zunehmende Dauer der Hypoxie freie Sauerstoffradikale an, welche eine Mastzelldegranulation induzieren. Durch Mastzelldegranulation und Freisetzung von TNF-alpha wird eine Zytokinkaskade aktiviert, welche die Freisetzung von IL-6 zur Folge hat [107]. Tierische Mastzellen können große Mengen an TNF-alpha enthalten [108]. Patella et al. haben das Vorhandensein von Mastzellen im humanen Herzen beschrieben [109]. Beim Myokardinfarkt mit nachfolgender Reperfusion kann in einem Tiermodell an Hunden die Mastzelldegranulation nachgewiesen werden. Diese wird durch eine Zytokinkaskade initiiert. Daraus resultiert die Freisetzung von TNF- α , das die Expression des IL-6-Gens

in infiltrierenden mononukleären Zellen und kardialen Myozyten stimuliert. 15 Minuten nach Reperfusion kann im ischämischen Myokard mittels In-situ-Hybridisierung IL-6-mRNA in mononukleären Zellen nachgewiesen werden [107]. Dann kommt es zur IL-6 vermittelten Induktion der Synthese von Selektinen wie ICAM-1 in kardialen Myozyten, welche für die Invasion neutrophiler Granulozyten verantwortlich sind. ICAM-1- und IL-6-mRNA sind in der Viable Border Zone des infarzierten Myokardgewebes nachweisbar. Die Viable Border Zone des AMI beschreibt den reperfundierten Grenzbereich mit vitalen und ischämiegeschädigten Myozyten. In dieser Zone nimmt die infarktbedingte Entzündungsreaktion ihren Ausgang [97, 99]. Die postischämische Inflammation wird durch das unspezifische Immunsystem getriggert, das mit dem irreversiblen Zusammenbruch der Atmungskette innerhalb der ersten 30 Minuten nach der Infarktinduktion aktiviert wird. Kardiomyozyten und Entzündungszellen in der Viable Border Zone werden zur weiteren Produktion von IL-6 angeregt. In dieser zweiten Phase ist die IL-6-Freisetzung in die Blutbahn jedoch noch begrenzt, so dass es vom sIL-6R/sgp130-Puffers des Plasmas weitgehend gebunden werden kann. Der im Plasma im Überschuss vorhandene sIL-6R/sgp130-Puffer bindet unter physiologischen Bedingungen freigesetztes IL-6 nahezu vollständig, um das Trans-Signaling und die damit einhergehenden proinflammatorischen Reaktionen zu unterbinden [85]. Damit bleibt der Plasmaspiegel an freiem IL-6 vorerst konstant niedrig, da ein erheblicher Überschuss an sIL-6R und sgp130 das freigesetzte IL-6 sofort neutralisiert. Diese Phase wird von der IL-6-Freisetzung durch das Punktionsstrauma überlagert.

Die dritte Phase der Freisetzungskinetik kann mit einer Sättigung des sIL-6R/sgp130-Puffers und der verstärkten Synthese von IL-6 erklärt werden. Durch die initiierte Entzündungsreaktion kommt es zu einer Migration von neutrophilen Granulozyten in die Viable Border Zone des Infarktareals [110]. Die Einwanderung Neutrophiler wird lichtmikroskopisch sechs Stunden nach Infarktbeginn beobachtet. Das schon freigesetzte IL-6 löst die Neutrophilenapoptose aus, stimuliert somit das Shedding des IL-6 Rezeptors und fördert das Trans-Signaling, was wiederum mononukleäre Zellen stimuliert, IL-6 zu synthetisieren.

Der sIL-6R/sgp130-Puffer hält also zu Beginn des inflammatorischen Reizes die IL-6-Konzentrationen von 30 bis 120 Minuten relativ konstant. Durch die verstärkte

Freisetzung des IL-6 kommt es nach 120 Minuten zu einer Sättigung des Puffers und es erfolgt ein steiler Konzentrationsanstieg.

4.4 Klinischer Stellenwert der IL-6-Bestimmung

Der Vergleich von IL-6 mit den etablierten Troponinen zeigt das Potenzial dieses inflammatorischen Biomarkers für die Akutdiagnostik des AMI. Unsere Arbeitsgruppe hat mit demselben Studienmodell die Freisetzungskinetik der Troponine bestimmt. Mit konventionellem Assay gemessenes cTnT zeigt einen signifikanten Konzentrationsanstieg 60 Minuten nach Infarktinduktion. Die Konzentration von hs-cTnT ist bereits nach 15 Minuten bei allen Patienten um mehr als 50 Prozent im Vergleich zur Baseline erhöht, was signifikant ist und steigt kontinuierlich bis 24 Stunden nach Infarktinduktion [105]. Der Grad der Troponinerhöhung ist ein direktes Maß für die Mortalität [111]. In dieser Arbeit konnte nachgewiesen werden, dass IL-6 45 Minuten nach Infarktinduktion signifikant ansteigt und bis zum Ende des Beobachtungszeitraums diesen Anstieg fortsetzt. Die Freisetzungskinetiken von IL-6 und hs-cTnT korrelieren somit hochsignifikant ($r=0,945$) [102]. Da das cTnT das Ausmaß der myokardialen Schädigung widerspiegelt, dürfte das IL-6 ebenfalls für die Akutdiagnostik geeignet sein und zu einer frühen Diagnosestellung des AMI beitragen können.

Die klinische Studie von Ferroni et al. bestärkt diese Beobachtung [33]. Sie untersucht die konventionellen Biomarker Myoglobin und CK-MB, das cTnI und IL-6 bei Patienten, die mit Brustschmerz in der Notaufnahme vorstellig werden. IL-6 ist bei Patienten mit AMI zum Zeitpunkt der Krankenhausaufnahme im Vergleich zu Patienten mit nicht ischämischen Brustschmerzes (NICP) oder UA signifikant erhöht. Unter Verwendung eines Cut-off-Wertes von 10,8 pg/ml, weist IL-6 eine Sensitivität und Spezifität sowie einen negativen prädiktiven Wert vergleichbar mit denen myokardialer Nekrosemarker auf. Der positive prädiktive Wert für das Vorliegen eines AMI ist bei „enzymnegativen“ Patienten am größten. IL-6 zeigt sich daher in der Akutdiagnostik als zusätzlicher Biomarker für die Erueierung der Myokardischämie bei Brustschmerz geeignet, trotz des relativ hoch gewählten Grenzwertes.

4.5 Stabilität und Variabilität der IL-6- und CRP-Bestimmung

In die Überlegungen zur klinischen Brauchbarkeit müssen die analytische Variabilität und Stabilität, geschlechtsspezifische Unterschiede und tageszeitliche Schwankungen der Plasmakonzentrationen einbezogen werden. Macy et al. haben diese Parameter für das CRP an einer gesunden Population untersucht und eine hohe Konstanz festgestellt. Innerhalb von sechs Monaten zeigen sich stabile Konzentrationen. CRP ist auch gegenüber multiplen Gefrier- und Auftauzyklen stabil. Des Weiteren zeigen sich keine geschlechtsspezifischen Konzentrationsunterschiede. CRP unterliegt keinen tageszeitlichen Schwankungen [112]. Die geringe Variabilität und hohe Stabilität machen CRP somit zu einem idealen Parameter der Risikostratifizierung, da es sowohl das Nekroseausmaß nach AMI als auch die vorbestehende entzündliche Aktivität widerspiegelt.

Für IL-6 ist eine zirkadiane Rhythmik nachweisbar. Dabei pendelt der Serumspiegel um bis zu 40 Prozent um den individuellen Mittelwert, was bei der Interpretation geringer Titerbewegungen im Tagesverlauf beachtet werden muss. In der Literatur finden sich unterschiedliche Angaben. Während Sothorn et al. einen Tiefpunkt am Morgen (10:00 Uhr) und einen Peak in der Nacht (1:00 Uhr) beschreiben, haben Agorastos et al. eine ausgeprägte biphasische zirkadiane Rhythmik mit Maxima um 4:00 Uhr und 16:00 Uhr dargelegt [113, 114]. Im Alter werden tendenziell höhere IL-6-Werte beobachtet, wohl aufgrund einer höheren entzündlichen Aktivität. Dieser Trend lässt sich auch beim Vergleich der Baseline von Kontroll- und TASH-Gruppe erkennen. Die TASH-Patienten sind im Mittel 7,8 Jahre jünger und weisen niedrigere CRP- und IL-6-Werte auf. Bei Verwendung von IL-6 als diagnostischen Marker müssen neben einer zirkadianen Rhythmik auch die Freisetzung durch körperliche Aktivität [88] und emotionalen Stress [89] berücksichtigt werden. Myokardinfarkte bzw. akute Koronarsyndrome können nach körperlicher Belastung oder psychischem Stress auftreten, sodass bei diesen Patienten höhere Ausgangskonzentrationen von IL-6 zu unterstellen sind. Auch bei Adipositas sind höhere IL-6-Spiegel nachweisbar [90]. In der Frühphase eines Infarktes kann die IL-6-Konzentration zusätzlich durch medizinische Maßnahmen wie eine Koronarangiographie oder eine Reanimation ansteigen.

4.6 Kardiovaskuläre Risikostratifizierung mit CRP und IL-6

Zur Beurteilung des kardiovaskulären Risikos scheint das CRP (bzw. hs-CRP) aufgrund seiner biologischen Stabilität daher besser geeignet als das IL-6 [115]. Aber auch die integrative Aussage zu Vor- und Akutschädigung lassen das CRP als einen idealen prognostischen Faktor erscheinen, dessen Brauchbarkeit zur Risikostratifizierung breit untersucht ist. Das kardiovaskuläre Risiko hängt beträchtlich von der Schwere der vorbestehenden Atherosklerose in den betroffenen Koronargefäßen ab. Bei Patienten mit einer ausgeprägten Atherosklerose findet eine stärkere inflammatorische Vorschädigung am Endothel statt. Diese Patienten haben eine höhere CRP-Ausgangskonzentrationen als Patienten mit gering ausgeprägter Atherosklerose. Hs-CRP, am zweiten Tag nach Reperfusion des AMI bestimmt, ist ein unabhängiger Prädiktor für das Remodeling des linken Ventrikels nach drei Monaten [43]. Die kardiovaskuläre 5-Jahres Mortalität nach AMI lässt sich durch die Bestimmung von hs-CRP abschätzen [34]. Des Weiteren spiegelt CRP das Ausmaß myokardialer Nekrosen wieder. Zudem ist CRP als unabhängiger prädiktiver Marker für die Entstehung einer Herzinsuffizienz nach AMI anwendbar [40]. Diese und weitere Studien lassen erkennen, dass Infarkt, Vorschädigung und Verlauf der Atherosklerose in das individuelle Risiko einfließen und das CRP der integrative Faktor ist und somit den „Goldstandard“ der Risikostratifizierung darstellt.

Insgesamt ist das IL-6 weitaus weniger gut untersucht als das CRP. Jedoch existieren Studien, die einen vergleichbaren prognostischen Wert von IL-6 und CRP bzw. hs-CRP zeigen. So weisen für die Akutprognose (in-hospital) und die Kurzzeitprognose bis zu 12 Monaten initial höhere CRP- und IL-6-Spiegel auf ein erhöhtes Todes- und Komplikationsrisiko hin [116]. Höhere hs-CRP- und IL-6-Werte bei Aufnahme kündigen weitere Ereignisse bei NSTEMI innerhalb des ersten Jahres an [117]. CRP und IL-6 geben Hinweise auf Mortalität und chronisches Herzinsuffizienz nach sechs Jahren [39].

IL-6 wurde in mehreren Studien als unabhängiger Indikator der Langzeitmortalität nach akutem Myokardinfarkt bestätigt, so für das Überleben nach drei Jahren [118] und acht Jahren [119]. Auch das Eintreten erneuter kardialer Ereignisse bei einer stabilen KHK ist bis zu einem Zeitraum von sechs Jahren mit höheren initialen IL-6-Spiegeln assoziiert [120].

Ein infarktassoziierter IL-6-Anstieg ist somit für die Risikostratifizierung ebenfalls geeignet. Die Langzeitprognose nach AMI ist also bei Patienten mit initial höherem CRP und IL-6 ungünstiger. Auch das IL-6 stellt somit einen potenten prognostischen Faktor dar, dessen Brauchbarkeit durch routinemäßige Bestimmungen beim ACS weiter abgesichert werden muss.

4.7 Grenzwerte und Messzeitpunkt inflammatorischer Biomarker beim AMI

Die Risikostratifizierung mittels inflammatorischer Biomarker wird durch fehlende Grenzwerte und uneinheitliche Messzeitpunkte erschwert. Die Surrogatparameter CRP und IL-6 spiegeln den Ablauf der Akute-Phase-Reaktion wieder. Diese ist unspezifisch. Bei der Beurteilung von Krankheitsverläufen müssen daher zusätzlich klinische und pathologische Befunde einbezogen werden. Außerdem muss die Freisetzungskinetik bekannt sein.

Die Anwendung von Grenzwerten zur Diagnosestellung setzt einen zuverlässig ansteigenden Parameter voraus. Auch dürfen keine inflammatorischen und traumatischen Begleiterkrankungen bestehen. In einem streng selektionierten Kollektiv haben Ferroni et al. für einen Grenzwert auf der 75. Perzentile eine mit etablierten Marken vergleichbare Sensitivität und Spezifität für IL-6 und hs-CRP innerhalb der ersten sechs Stunden nach Schmerzbeginn ermittelt in dem sie einen entsprechend hohen Cut-off wählten (IL-6: 10.8 pg/ml, hs-CRP: 12 mg/l). Die Einschlusskriterien dieser Studie bilden jedoch nicht das inhomogene Krankengut in einer Chest-Pain-Unit ab. Wie wir zeigen konnten, weisen Absolutwerte sowie absoluter und prozentualer Anstieg von hs-CRP und IL-6 bei kleinen Infarkten zu einem frühen Zeitpunkt Überschneidungen mit der Kontrollgruppe auf. Der Versuch einer Diskrimination durch Grenzwerte oder ein Deltakriterium ginge immer mit einem Sensitivitätsverlust einher, wie es in der Studie von Ferroni et al. deutlich wird: Bei ausreichenden Werten für die Spezifität werden nur annähernd 50 % Sensitivität erreicht. Erhöhte IL-6-Spiegel haben allerdings einen hohen positiven prädiktiven Wert für das Vorliegen eines AMI in der Untergruppe CK-MB-, Myoglobin- und TnI-negativer Patienten mit Brustschmerz [33]. In der Akutdiagnostik stützt IL-6 somit die Infarkt diagnose und kann deren Sicherheit erhöhen. Als alleiniger Parameter ist IL-6 aufgrund der fehlenden Myokardspezifität,

der bei kleinen Infarkten nur geringen Freisetzung und der Überlagerung durch Anstiege aufgrund medizinischer Maßnahmen bisher nicht geeignet.

Für IL-6 beobachtet man einen glockenförmigen Konzentrationsverlauf mit einem Maximum am ersten und zweiten Tag. Eine kurze Plateauphase kann auftreten. Danach setzt ein Abfall der IL-6-Konzentration ein [121]. Wie unsere Arbeitsgruppe zeigen konnte, weisen IL-6 und hs-cTnT in den ersten 24 Stunden eine signifikante Korrelation im Anstiegsverhalten auf. Hs-cTnT ist ein etablierter Nekrosemarker, sodass es sinnvoll erscheint, IL-6 während des hs-cTnT-Anstieges zu messen. IL-6 steigt nach 240 Minuten deutlich an. Der Messzeitpunkt des IL-6 sollte daher zwischen vier und 48 Stunden nach AMI liegen.

Erhöhte CRP- und hs-CRP-Werte sind in der Frühphase nach AMI Ausdruck eines Entzündungsprozesses, einer vaskulären Vorschädigung und der CRP-Freisetzung aus rupturierten Plaques und erst später Ausdruck der IL-6-induzierten CRP-Synthese. Das Maximum stellt sich am Ende des zweiten Tages ein. Der folgende Abfall ist weniger steil als beim IL-6 [121]. Ein erster signifikanter hs-CRP-Anstieg wird in unserem Kollektiv nach acht Stunden beobachtet. Das Anstiegsverhalten korreliert in unseren Untersuchungen ebenfalls signifikant mit dem hs-cTnT. Der Messzeitpunkt sollte also zwischen acht und 48 Stunden nach AMI liegen.

Ein Zeitpunkt 24 Stunden nach AMI liegt bereits am Anfang der Plateauphase des IL-6 und im hälftigen Anstieg des CRPs. Insofern erfolgt zum zeitlichen Endpunkt unserer Studie eine definierte Abbildung des Infarktgeschehens. Dieses erlaubt die Entwicklung von Grenzwerten zur Risikostratifizierung mittels IL-6 und CRP.

4.8 Validität des Studienmodells

In dieser Studie wird die TASH als zuverlässiges Modell des AMI angesehen. Die Stärke des Modells ist die zeitlich exakt definierte Freisetzung der inflammatorischen Biomarker. Auch kommt es durch die kontrollierte Ablation eines Septalastes zu einem definierten Infarktareal innerhalb der Studienpopulation, das idealerweise eine ähnliche Größe aufweist. Grundsätzlich dürfte die Infarktgröße bei der TASH gering ausfallen, was sich in niedrigen Anstiegen der Troponine äußert [105]. Bei einem klassischen Myokardinfarkt sind meist größere Koronararterien betroffen und damit frühere und höhere IL-6-Anstiege zu erwarten.

Auch mag der abrupt chemisch induzierte und einzeitige Gefäßverschluss die Freisetzung von Markern beschränken.

Beim AMI besteht im Regelfall eine präexistente Atherosklerose in den Koronargefäßen, die zu einer vorbestehenden Entzündungsreaktion führt. Die Patienten der TASH-Gruppe wiesen jedoch keine signifikante KHK auf. In erodierten bzw. rupturierten Plaques liegt oxidiertes Lipoprotein frei, an welches CRP über Phosphocholin bindet. Da in atherosklerotischen Läsionen CRP nachweisbar ist [63], kann ein thrombotisch entstandener AMI mit einer zusätzlichen CRP-Freisetzung aus der Gefäßwand einhergehen. Hier besteht ein Unterschied zur TASH.

Dass ein thrombotisch entstandener Koronargefäßverschluss nicht selten in Etappen erfolgt und von kurzen Reperfusionen unterbrochen wird, mag die Freisetzung der Inflammationsmarker unterschiedlich beeinflussen. Bei der TASH-Prozedur verläuft der Gefäßverschluss dagegen immer einzeitig.

Bei der Frage, ob die TASH als Modell für den AMI geeignet ist, muss auch das histologische Korrelat der Ethanolablation im Vergleich zum „natürlich“ entstandenen AMI betrachtet werden. Besonders muss der Frage nachgegangen werden, ob die Ethanolinjektion zu einer identischen Gewebereaktion in den ersten 24 Stunden wie der infarktauslösende Gefäßverschluss führt.

Alkohol denaturiert Proteine durch Zerstörung der Wasserstoffbrücken und Herauslösen von membrangebundenen Lipiden. Infolge der Zerstörung der Proteinsekundärstruktur tritt ein Funktionsverlust der Zellmembranen ein, was morphologisch als Zellruptur imponiert. Angiographisch resultiert ein Perfusionsstop wie beim embolischen und thrombotischen Gefäßverschluss, so dass das Infarktareal von der Zirkulation ausgeschlossen wird. Insofern ist das Resultat der zum „natürlichen“ AMI führenden Pathologie und der Alkoholinjektion identisch. Die Freisetzung von Troponinen und Entzündungsmediatoren muss daher aus der teilperfundierten Grenzzone zum Infarkt stammen, der Viable Border Zone.

Raute-Kreinsen hat den Herzmuskel verstorbener TASH-Patienten histologisch untersucht und wie folgt beschrieben (übernommen aus [93]): „25 Minuten nach TASH imponiert intravasal verklumptes Blut und eine Schwellung der Muskulatur. Die Zellkerne sind teilweise verschwunden, ebenso die Querstreifung der Myofibrillen. 11 Stunden nach TASH zeigt das Myokard ein Bild einer Vitalfixierung: Die

Gefäßstrukturen sind erhalten und von hyalinem Material umgeben. Die Myofibrillen imponieren geschrumpft, die Zellmembranen erhalten. Neutrophile sind im Gegensatz zum ischämischen Infarkt nur in der Peripherie der alkoholinduzierten Nekrose nachweisbar, dort allerdings als breites Band. Auch die spätere Narbenbildung verläuft abgeschwächt. Ein wesentlicher Unterschied besteht also in der Verteilung der Neutrophilen: Während in das Areal des ischämischen Infarktes nach sechs Stunden Leukozyten einwandern, verbleiben diese beim alkoholinduzierten Infarkt außerhalb der Nekrosezone. Sie bilden dort einen dichten Ring. Im Grenzbereich der alkoholinduzierten Nekrose herrscht ein ischämietypisches Bild mit verklumptem Blut und thrombotischem Material in den Kapillaren“.

Insofern sind histologisches Bild im Randbereich der Nekrose nach Gefäßverschluss und Alkoholinjektion identisch. Die Viable Border Zone dürfte daher auch für die Freisetzung der inflammatorischen Biomarker nach TASH verantwortlich sein.

5 Schlussfolgerungen

Der AMI geht mit einer regelhaften Freisetzung der inflammatorischen Biomarker CRP und IL-6 einher, deren Anstiegsverhalten mit dem des hs-cTnT hochsignifikant korrelieren. IL-6 kann die Akutdiagnostik unterstützen und zur Diagnosestellung beitragen, ist aber aufgrund des Spezifitätsmangels als alleiniger Parameter zur Infarktdiagnose nicht geeignet. CRP bzw. hs-CRP stellen unter den inflammatorischen Biomarkern den Goldstandard der Risikostratifizierung dar.

6 Zusammenfassung

Ziel der Studie war, in einem klinischen Myokardinfarktmodell an HO-CM-Patienten die Freisetzung inflammatorischer Biomarker nach TASH zu untersuchen. Das **CRP** zeigte 24 Stunden nach TASH einen ersten signifikanten Anstieg (0,9 mg/dl, IQR 0,7-1,7; Baseline <0,3 mg/dl, IQR <0,3-1,1; $p<0,001$). Das **hs-CRP** stieg acht Stunden nach Infarktinduktion signifikant an (2,7 mg/l, IQR 1,2-11,8 vs. 2,2 mg/l, IQR 1,2-5,1; $p=0,002$). Bei allen Patienten wurde innerhalb der ersten 24 Stunden ein Konzentrationsanstieg beobachtet. In der Kontrollgruppe bestand 24 Stunden nach Koronarangiographie kein signifikanter Konzentrationsunterschied des CRPs im Vergleich zur Baseline. Das **IL-6** verzeichnete nach 45 Minuten einen ersten signifikanten Anstieg (2,6 pg/ml, IQR 1,7-5,0 vs. 1,5 pg/ml, IQR 1,5-2,2; $p=0,002$). In den ersten zwei Stunden zeigte sich bei allen Patienten ein Konzentrationsanstieg. In der Kontrollgruppe kam es zwei Stunden nach Koronarangiographie zu einem signifikanten Konzentrationsanstieg gegenüber der Baseline (3,1 pg/ml, IQR 2,1-4,5 vs. 2,6 pg/ml, IQR <1,5-3,8; $p=0,003$), der aber geringer als in der TASH-Gruppe ausfiel (Konzentrationsdifferenz 0,5 pg/ml in der Kontrollgruppe vs. 1,6 pg/ml in der TASH-Gruppe). Die **Anstiegsgeschwindigkeiten der CRP- und der IL-6-Konzentrationen** waren in der TASH-Gruppe signifikant höher als in der Kontrollgruppe (CRP $p=0,026$, IL-6 $p<0,001$). Auch waren die **prozentualen Konzentrationsanstiege von CRP und IL-6** in der TASH-Gruppe signifikant höher (CRP und IL-6 $p=0,0001$). Die **Korrelationsanalyse zum hs-cTnT** zeigte ein gleichsinniges Anstiegsverhalten aller inflammatorischen Biomarker mit einem kontinuierlichen Anstieg bis zu 24 Stunden nach Infarktinduktion. Das Anstiegsverhalten von inflammatorischen Parametern und hs-cTnT korrelierte hochsignifikant (CRP $r=0,815$, $p=0,001$; hs-CRP $r=0,768$, $p=0,004$; IL-6 $r=0,945$, $p<0,001$). Der AMI geht somit bereits in seiner Frühphase mit einer definierten Freisetzung von inflammatorischen Biomarkern einher, die von einer punktionsbedingten IL-6-Freisetzung überlagert werden kann. Die zirkadiane Rhythmik sowie die Freisetzung durch körperliche Aktivität und durch emotionalen Stress müssen ebenfalls berücksichtigt werden. Aufgrund der mangelnden Spezifität ist IL-6 als alleiniger Parameter für die Infarkt Diagnostik nicht geeignet. CRP bzw. hs-CRP sind dagegen aufgrund des definierten Anstieges, der ausgeprägten biologischen Stabilität und der Erfassung einer Vorschädigung zur Risikostratifizierung einsetzbar. Ein geeigneter Bestimmungszeitpunkt liegt 24 Stunden nach Infarkteintritt.

Summary

The aim of this study was to investigate the release kinetics of inflammatory biomarkers in a clinical model of myocardial infarction in patients with HOCM after TASH. **CRP** first showed a significant increase 24 hours after TASH (0,9 mg/dl, IQR 0,7-1,7; Baseline <0,3 mg/dl, IQR <0,3-1,1; $p<0,001$).

Measurement of **hs-CRP** indicates a significant increase eight hours after the induction of myocardial infarction (2,7 mg/l, IQR 1,2-11,8 vs. 2,2 mg/l, IQR 1,2-5,1; $p=0,002$). The levels of CRP and hs-CRP increased in every patient during the first 24 hours. In the control group the levels of CRP 24 hours after TASH showed no significant difference as compared to the baseline values.

IL-6 increased significantly 45 minutes after induction of AMI (2,6 pg/ml, IQR 1,7-5,0 vs. 1,5 pg/ml, IQR 1,5-2,2; $p=0,002$). During the first two hours after TASH there was an increase of IL-6 concentrations in every patient. In the control group, IL-6 showed a significant difference at the first prespecified time point after coronary angiography as compared with median baseline concentration (3,1 pg/ml, IQR 2,1-4,5 vs. 2,6 pg/ml, IQR <1,5-3,8; $p=0,003$), but the increase was lower than in the TASH group (difference in concentration 0,5 pg/ml vs. 1,6 pg/ml). The **slope of the increase of CRP and IL-6** were significant steeper in the TASH group compared with the control group (CRP $p=0,026$, IL-6 $p<0,001$). Additionally the **percentage increase of CRP and IL-6 concentrations** were significant higher in the TASH group (CRP und IL-6 $p=0,0001$).

The **correlation analysis between the maximum hs-cTnT** concentration and the inflammatory biomarkers concentration showed a similar pattern of increase with a continuous rise in the first 24 hours after induction of AMI. The concentrations of CRP ($r=0.815$; $P=0.001$), hs-CRP ($r=0.768$; $P=0.004$), and IL-6 ($r=0.945$, $P<0.001$) were highly correlated with hs-cTnT.

The early phase of myocardial infarction is already accompanied by a defined release of inflammatory biomarkers, which is superposed by puncture mediated effects. The circadian rhythm, the release by physical activity and by emotional stress must be considered. Due to the lack of specificity IL-6 must not be used alone in the diagnosis of myocardial infarction. For risk stratification CRP and hs-CRP are qualified according to their prolonged elevation, biological stability and the detection of predamage.

The determination time point should be 24 hours after onset of myocardial infarction.

7 Verzeichnis der Abkürzungen

ACS	Akutes Koronarsyndrom
ADAM	A disintegrin and metalloproteinase
AMI	Akuter Myokardinfarkt
CD-36	Cluster of differentiation 36
CRP	C-reaktives Protein
cTnI	Kardiales Troponin I
CTnT	Kardiales Troponin T
EKG	Elektrokardiographie
eLDL	enzymatisch modifiziertes LDL
ET-1	Endothelin-1
gp130	Glycoprotein 130
HOCM	Hypertroph-obstruktive Kardiomyopathie
hs-CRP	Hochsensitives CRP
hs-cTn	Hochsensitives kardiales Troponin
ICAM	Intracellular adhesion molecule
IL-6	Interleukin-6
IL-6R	IL-6 Rezeptor
IQR	Interquartilsabstand
JAK/STAT	Janus kinase/signal transducer and activator of transcription
KHK	Koronare Herzkrankheit
LVEF	Linksventrikuläre Ejektionsfraktion
M	Arithmetisches Mittel
MCP-1	Monocyte chemotactic protein-1
M-CSF	Macrophage colony-stimulating factor

MMP	Matrix-Metalloproteinasen
mRNA	Messenger Ribonucleinsäure
NO	Stickstoffmonoxid
NSTEMI	Nicht-ST-Streckenhebungs-Myokardinfarkt
NT-proBNP	N-terminal pro-brain natriuretic peptide
OTW Ballon	Over-the-wire Ballon
oxLDL	oxidiertes LDL
PAI-1	Plasminogen Aktivator Inhibitor-1
PAPP-A	Pregnancy-associated plasma protein A
PC	Phosphocholin
ROS	Reactive oxygen species
SAP	Serum amyloid P
sCD40L	Soluble CD40 ligand
SD	Standardabweichung
sgp 130	Lösliches Glycoprotein 130
sIL-6R	Löslicher IL-6 Rezeptor
SR-A	Scavenger-Rezeptor, Klasse A
STEMI	ST-Streckenhebungs-Myokardinfarkt
TASH	Transkoronare Ablation der Septumhypertrophie
TCFA	Thin-cap fibroatheroma
TNF- α	Tumornekrosefaktor alpha
UA	Instabile Angina
VCAM	Vascular cell adhesion molecule
VEGF	Vascular endothelial growth factor
VSMC	Vascular smooth muscle cells

8 Abbildungsverzeichnis

Nr.	Bezeichnung	Seite
1a	Echokardiographisches Bild einer HOCM	13
1b-d	Transkoronare Ablation einer septalen Hypertrophie	15/16
2	CRP-Konzentrationen aller 21 TASH-Patienten dargestellt als Median, IQR und Extremwerte	22
3	Hs-CRP-Konzentrationen aller 21 TASH-Patienten dargestellt als Median, IQR und Extremwerte	23
4	CRP-Konzentrationen der Kontrollgruppe dargestellt als Median, IQR und Extremwerte	24
5	IL-6-Konzentrationen aller 21 TASH-Patienten dargestellt als Median, IQR und Extremwerte	25
6	IL-6-Konzentrationen der Kontrollgruppe dargestellt als Median, IQR und Extremwerte	26
7	Vergleich der Steigungsmaße des CRPs zwischen TASH- und Kontrollgruppe innerhalb 24 Stunden	29
8	Vergleich der Steigungsmaße des IL-6 zwischen TASH- und Kontrollgruppe innerhalb 24 Stunden	30
9a-b	Vergleich der relativen Konzentrationsanstiege von CRP und IL-6 zwischen TASH- und Kontrollgruppe innerhalb 24 Stunden	31
10	Freisetzungskinetik von CRP, hs-CRP, IL-6, hs-cTnT und Myoglobin innerhalb von 24 Stunden nach TASH	32

9 Tabellenverzeichnis

Nr.	Bezeichnung	Seite
1	Basischarakteristika von TASH- und Kontrollgruppe	21
2	Periinterventionelle Serumkonzentrationen von CRP, hs-CRP und IL-6 von 21 TASH-Patienten	27
3	Periinterventionelle Serumkonzentrationen von CRP und IL-6 von 20 Patienten der Kontrollgruppe	28
4	Konzentrationen von hochsensitiv gemessenem kardialen Troponin T und Myoglobin von 21 TASH-Patienten	33

10 Literatur

1. Deutsche Herzstiftung e.V., Deutsche Herzstiftung (Hrsg.).
Deutscher Herzbericht 2013.
Frankfurt am Main: Deutsche Herzstiftung, 2014
2. Hansson GK, Libby P.
The immune response in atherosclerosis: a double-edged sword.
Nat Rev Immunol 2006; 6: 508–519
3. Otake H, Shite J, Shinke T, et al.
Relation between plasma adiponectin, high-sensitivity C-reactive protein, and coronary plaque components in patients with acute coronary syndrome.
Am J Cardiol 2008; 101: 1–7
4. Danesh J, Kaptoge S, Mann AG, et al.
Long-term interleukin-6 levels and subsequent risk of coronary heart disease: two new prospective studies and a systematic review.
PLoS medicine 2008; 5: e78
5. Sano T, Tanaka A, Namba M, et al.
C-reactive protein and lesion morphology in patients with acute myocardial infarction.
Circulation 2003; 108: 282–285
6. Griselli M, Herbert J, Hutchinson WL, et al.
C-reactive protein and complement are important mediators of tissue damage in acute myocardial infarction.
J Exp Med 1999; 190: 1733–1740
7. Kumar A, Cannon CP.
Acute coronary syndromes: diagnosis and management, part I.
Mayo Clin Proc 2009; 84: 917–938
8. Kumar A, Cannon CP.
Acute coronary syndromes: Diagnosis and management, part II.
Mayo Clin Proc 2009; 84: 1021–1036
9. Chavez-Sanchez L, Espinosa-Luna JE, Chavez-Rueda K, Legorreta-Haquet MV, Montoya-Diaz E, Blanco-Favela F.
Innate immune system cells in atherosclerosis.
Arch Med Res 2014; 45: 1–14
10. Kunjathoor VV, Febbraio M, Podrez EA, et al.
Scavenger receptors class A-I/II and CD36 are the principal receptors responsible for the uptake of modified low density lipoprotein leading to lipid loading in macrophages.
J Biol Chem 2002; 277: 49982–49988

11. Virmani R, Kolodgie FD, Burke AP, Farb A, Schwartz SM.
Lessons from sudden coronary death: a comprehensive morphological classification scheme for atherosclerotic lesions.
Arterioscler Thromb Vasc Biol 2000; 20: 1262–1275
12. Kolodgie FD, Burke AP, Farb A, et al.
The thin-cap fibroatheroma: a type of vulnerable plaque: the major precursor lesion to acute coronary syndromes.
Curr Opin Cardiol 2001; 16: 285–292
13. Sun J, Sukhova GK, Wolters PJ, et al.
Mast cells promote atherosclerosis by releasing proinflammatory cytokines.
Nat Med 2007; 13: 719–724
14. Jeziorska M, McCollum C, Woolley DE.
Mast cell distribution, activation, and phenotype in atherosclerotic lesions of human carotid arteries.
J Pathol 1997; 182: 115–122
15. Bentzon JF, Otsuka F, Virmani R, Falk E.
Mechanisms of plaque formation and rupture.
Circ Res 2014; 114: 1852–1866
16. Jordan JE, Zhao ZQ, Vinten-Johansen J.
The role of neutrophils in myocardial ischemia-reperfusion injury.
Cardiovasc Res 1999; 43: 860–878
17. Li YP, Mold C, Du Clos, T W.
Sublytic complement attack exposes C-reactive protein binding sites on cell membranes.
J Immunol 1994; 152: 2995–3005
18. Antoniak S, Pawlinski R, Mackman N.
Protease-activated receptors and myocardial infarction.
IUBMB Life 2011; 63: 383–389
19. Schroder K, Tschopp J.
The inflammasomes.
Cell 2010; 140: 821–832
20. Frangogiannis NG.
The inflammatory response in myocardial injury, repair, and remodelling.
Nat Rev Cardiol 2014; 11: 255–265
21. Kaplanski G, Marin V, Montero-Julian F, Mantovani A, Farnarier C.
IL-6: a regulator of the transition from neutrophil to monocyte recruitment during inflammation.
Trends Immunol 2003; 24: 25–29

22. Davies MJ.
A macro and micro view of coronary vascular insult in ischemic heart disease.
Circulation 1990; 82: II38-46
23. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, et al.
Third universal definition of myocardial infarction.
Eur Heart J 2012; 33: 2551–2567
24. Lee JT, Ideker RE, Reimer KA.
Myocardial infarct size and location in relation to the coronary vascular bed at risk in man.
Circulation 1981; 64: 526–534
25. Duran JM, Taghavi S, Berretta RM, et al.
A characterization and targeting of the infarct border zone in a swine model of myocardial infarction.
Clin Transl Sci 2012; 5: 416–421
26. O'Regan DP, Ahmed R, Neuwirth C, et al.
Cardiac MRI of myocardial salvage at the peri-infarct border zones after primary coronary intervention.
Am J Physiol Heart Circ Physiol 2009; 297: H340-6
27. Toyota E, Sone T, Yoshikawa K, et al.
Diagnosis of myocardial viability by fluorodeoxyglucose distribution at the border zone of a low uptake region.
Yonsei medical journal 2010; 51: 178–186
28. Alpert JS, Thygesen K, Antman E, Bassand JP.
Myocardial infarction redefined--a consensus document of The Joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology Committee for the redefinition of myocardial infarction.
J Am Coll Cardiol 2000; 36: 959–969
29. Anderson JL, Adams CD, Antman EM, et al.
ACC/AHA 2007 guidelines for the management of patients with unstable angina/non-ST-Elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2002 Guidelines for the Management of Patients With Unstable Angina/Non-ST-Elevation Myocardial Infarction) developed in collaboration with the American College of Emergency Physicians, the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and the Society of Thoracic Surgeons endorsed by the American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation and the Society for Academic Emergency Medicine.
J Am Coll Cardiol 2007; 50: e1-e157

30. Roffi M, Patrono C, Collet J, et al.
2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: Task Force for the Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting without Persistent ST-Segment Elevation of the European Society of Cardiology (ESC).
Eur Heart J Epub 2015 Aug 29.
31. Fox, Keith A A, Dabbous OH, Goldberg RJ, et al.
Prediction of risk of death and myocardial infarction in the six months after presentation with acute coronary syndrome: prospective multinational observational study (GRACE).
BMJ 2006; 333: 1091
32. Danesh J, Whincup P, Walker M, et al.
Low grade inflammation and coronary heart disease: prospective study and updated meta-analyses.
BMJ 2000; 321: 199–204
33. Ferroni P, Rosa A, Di Franco M, et al.
Prognostic significance of interleukin-6 measurement in the diagnosis of acute myocardial infarction in emergency department.
Clin Chim Acta 2007; 381: 151–156
34. Zairis MN, Adamopoulou EN, Manousakis SJ, et al.
The impact of hs C-reactive protein and other inflammatory biomarkers on long-term cardiovascular mortality in patients with acute coronary syndromes.
Atherosclerosis 2007; 194: 397–402
35. Baldus S, Heeschen C, Meinertz T, et al.
Myeloperoxidase serum levels predict risk in patients with acute coronary syndromes.
Circulation 2003; 108: 1440–1445
36. Chia S, Nagurney JT, Brown, David F M, et al.
Association of leukocyte and neutrophil counts with infarct size, left ventricular function and outcomes after percutaneous coronary intervention for ST-elevation myocardial infarction.
Am J Cardiol 2009; 103: 333–337
37. Khan SQ, Dhillon OS, O'Brien RJ, et al.
C-terminal provasopressin (copeptin) as a novel and prognostic marker in acute myocardial infarction: Leicester Acute Myocardial Infarction Peptide (LAMP) study.
Circulation 2007; 115: 2103–2110
38. Ruwald MH, Goetze JP, Bech J, et al.
NT-ProBNP independently predicts long-term mortality in patients admitted for coronary angiography.
Angiology 2014; 65: 31–36

39. Hartford M, Wiklund O, Mattsson Hulten L, et al.
C-reactive protein, interleukin-6, secretory phospholipase A2 group IIA and intercellular adhesion molecule-1 in the prediction of late outcome events after acute coronary syndromes.
J Intern Med 2007; 262: 526–536
40. Berton G, Cordiano R, Palmieri R, Pianca S, Pagliara V, Palatini P.
C-reactive protein in acute myocardial infarction: association with heart failure.
Am Heart J 2003; 145: 1094–1101
41. Weber M, Bhatt DL, Brennan DM, et al.
High-sensitivity C-reactive protein and clopidogrel treatment in patients at high risk of cardiovascular events: a substudy from the CHARISMA trial.
Heart 2011; 97: 626–631
42. Heeschen C, Hamm CW, Bruemmer J, Simoons ML.
Predictive value of C-reactive protein and troponin T in patients with unstable angina: a comparative analysis. CAPTURE Investigators. Chimeric c7E3 AntiPlatelet Therapy in Unstable angina REfractory to standard treatment trial.
J Am Coll Cardiol 2000; 35: 1535–1542
43. Mather AN, Fairbairn TA, Artis NJ, Greenwood JP, Plein S.
Relationship of cardiac biomarkers and reversible and irreversible myocardial injury following acute myocardial infarction as determined by cardiovascular magnetic resonance.
Int J Cardiol 2013; 166: 458–464
44. Kelly D, Squire IB, Khan SQ, et al.
C-terminal provasopressin (copeptin) is associated with left ventricular dysfunction, remodeling, and clinical heart failure in survivors of myocardial infarction.
J Card Fail 2008; 14: 739–745
45. Avanzas P, Arroyo-Espliguero R, Cosin-Sales J, et al.
Markers of inflammation and multiple complex stenoses (pancoronary plaque vulnerability) in patients with non-ST segment elevation acute coronary syndromes.
Heart 2004; 90: 847–852
46. Heeschen C, Dimmeler S, Hamm CW, Fichtlscherer S, Simoons ML, Zeiher AM.
Pregnancy-associated plasma protein-A levels in patients with acute coronary syndromes: comparison with markers of systemic inflammation, platelet activation, and myocardial necrosis.
J Am Coll Cardiol 2005; 45: 229–237
47. Sabatine MS, Morrow DA, Jablonski KA, et al.
Prognostic significance of the Centers for Disease Control/American Heart Association high-sensitivity C-reactive protein cut points for cardiovascular and other outcomes in patients with stable coronary artery disease.
Circulation 2007; 115: 1528–1536

48. Pearson TA, Mensah GA, Alexander RW, et al.
Markers of inflammation and cardiovascular disease: application to clinical and public health practice: A statement for healthcare professionals from the Centers for Disease Control and Prevention and the American Heart Association.
Circulation 2003; 107: 499–511
49. Ohman EM, Armstrong PW, Christenson RH, et al.
Cardiac troponin T levels for risk stratification in acute myocardial ischemia. GUSTO IIA Investigators.
N Engl J Med 1996; 335: 1333–1341
50. Gaze DC, Collinson PO.
Multiple molecular forms of circulating cardiac troponin: analytical and clinical significance.
Ann Clin Biochem 2008; 45: 349–355
51. Hessel, M H M, Michielsen, E C H J, Atsma DE, et al.
Release kinetics of intact and degraded troponin I and T after irreversible cell damage.
Exp Mol Pathol 2008; 85: 90–95
52. Speth M, Seibold K, Katz N.
Interaction between heparin and cardiac troponin T and troponin I from patients after coronary bypass surgery.
Clin Biochem 2002; 35: 355–362
53. Katrukha A, Bereznikova A, Filatov V, Esakova T.
Biochemical factors influencing measurement of cardiac troponin I in serum.
Clin Chem Lab Med 1999; 37: 1091–1095
54. Jaffe AS, Babuin L, Apple FS.
Biomarkers in acute cardiac disease: the present and the future.
J Am Coll Cardiol 2006; 48: 1–11
55. Thygesen K, Mair J, Giannitsis E, et al.
How to use high-sensitivity cardiac troponins in acute cardiac care.
Eur Heart J 2012; 33: 2252–2257
56. Weber M, Bazzino O, Navarro Estrada, Jose Luis, et al.
Improved diagnostic and prognostic performance of a new high-sensitive troponin T assay in patients with acute coronary syndrome.
Am Heart J 2011; 162: 81–88
57. Apple FS, Collinson PO.
Analytical characteristics of high-sensitivity cardiac troponin assays.
Clin Chem 2012; 58: 54–61
58. Jones SA, Scheller J, Rose-John S.
Therapeutic strategies for the clinical blockade of IL-6/gp130 signaling.
J Clin Invest 2011; 121: 3375–3383

59. Gabay C, Kushner I.
Acute-phase proteins and other systemic responses to inflammation.
N Engl J Med 1999; 340: 448–454
60. Du Clos, Terry W.
Pentraxins: structure, function, and role in inflammation.
ISRN Inflamm 2013; 2013: 379040
61. Taga T, Kishimoto T.
Cytokine receptors and signal transduction.
FASEB J 1992; 6: 3387–3396
62. Le Y, Zhou Y, Iribarren P, Wang J.
Chemokines and chemokine receptors: their manifold roles in homeostasis and disease.
Cell Mol Immunol 2004; 1: 95–104
63. Chang M, Binder CJ, Torzewski M, Witztum JL.
C-reactive protein binds to both oxidized LDL and apoptotic cells through recognition of a common ligand: Phosphorylcholine of oxidized phospholipids.
Proc Natl Acad Sci U S A 2002; 99: 13043–13048
64. Sun H, Koike T, Ichikawa T, et al.
C-Reactive Protein in Atherosclerotic Lesions.
Am J Pathol 2005; 167: 1139–1148
65. Kaplan MH, Volanakis JE.
Interaction of C-reactive protein complexes with the complement system. I.
Consumption of human complement associated with the reaction of C-reactive protein with pneumococcal C-polysaccharide and with the choline phosphatides, lecithin and sphingomyelin.
J Immunol 1974; 112: 2135–2147
66. Li S, Szmítko PE, Weisel RD, et al.
C-reactive protein upregulates complement-inhibitory factors in endothelial cells.
Circulation 2004; 109: 833–836
67. Nijmeijer R, Lagrand WK, Lubbers, Yvonne T P, et al.
C-reactive protein activates complement in infarcted human myocardium.
Am J Pathol 2003; 163: 269–275
68. Calabro P, Willerson JT, Yeh, Edward T H.
Inflammatory cytokines stimulated C-reactive protein production by human coronary artery smooth muscle cells.
Circulation 2003; 108: 1930–1932

69. Gershov D, Kim S, Brot N, Elkon KB.
C-Reactive protein binds to apoptotic cells, protects the cells from assembly of the terminal complement components, and sustains an antiinflammatory innate immune response: implications for systemic autoimmunity.
J Exp Med 2000; 192: 1353–1364
70. Ferri C, Croce G, Cofini V, et al.
C-reactive protein: interaction with the vascular endothelium and possible role in human atherosclerosis.
Curr Pharm Des 2007; 13: 1631–1645
71. Han KH, Hong K, Park J, et al.
C-reactive protein promotes monocyte chemoattractant protein-1--mediated chemotaxis through upregulating CC chemokine receptor 2 expression in human monocytes.
Circulation 2004; 109: 2566–2571
72. Li L, Roumeliotis N, Sawamura T, Renier G.
C-reactive protein enhances LOX-1 expression in human aortic endothelial cells: relevance of LOX-1 to C-reactive protein-induced endothelial dysfunction.
Circ Res 2004; 95: 877–883
73. Venugopal SK, Devaraj S, Jialal I.
C-reactive protein decreases prostacyclin release from human aortic endothelial cells.
Circulation 2003; 108: 1676–1678
74. Devaraj S, Xu DY, Jialal I.
C-reactive protein increases plasminogen activator inhibitor-1 expression and activity in human aortic endothelial cells: implications for the metabolic syndrome and atherothrombosis.
Circulation 2003; 107: 398–404
75. Wang C, Li S, Weisel RD, et al.
C-reactive protein upregulates angiotensin type 1 receptors in vascular smooth muscle.
Circulation 2003; 107: 1783–1790
76. Montero I, Orbe J, Varo N, et al.
C-reactive protein induces matrix metalloproteinase-1 and -10 in human endothelial cells: implications for clinical and subclinical atherosclerosis.
J Am Coll Cardiol 2006; 47: 1369–1378
77. Jones SA.
Directing transition from innate to acquired immunity: defining a role for IL-6. *J Immunol* 2005; 175: 3463–3468

78. Wang XH, Liu SQ, Wang YL, Jin Y.
Correlation of serum high-sensitivity C-reactive protein and interleukin-6 in patients with acute coronary syndrome.
Genet Mol Res 2014; 13: 4260–4266
79. Carty CL, Heagerty P, Heckbert SR, et al.
Interaction between fibrinogen and IL-6 genetic variants and associations with cardiovascular disease risk in the Cardiovascular Health Study.
Ann Hum Genet 2010; 74: 1–10
80. Scheller J, Chalaris A, Schmidt-Arras D, Rose-John S.
The pro- and anti-inflammatory properties of the cytokine interleukin-6.
Biochim Biophys Acta 2011; 1813: 878–888
81. Chalaris A, Rabe B, Paliga K, et al.
Apoptosis is a natural stimulus of IL6R shedding and contributes to the proinflammatory trans-signaling function of neutrophils.
Blood 2007; 110: 1748–1755
82. Jones SA, Novick D, Horiuchi S, Yamamoto N, Szalai AJ, Fuller GM.
C-reactive protein: a physiological activator of interleukin 6 receptor shedding.
J Exp Med 1999; 189: 599–604
83. Hurst SM, Wilkinson TS, McLoughlin RM, et al.
IL-6 and its soluble receptor orchestrate a temporal switch in the pattern of leukocyte recruitment seen during acute inflammation.
Immunity 2001; 14: 705–714
84. Klouche M, Bhakdi S, Hemmes M, Rose-John S.
Novel path to activation of vascular smooth muscle cells: up-regulation of gp130 creates an autocrine activation loop by IL-6 and its soluble receptor.
J Immunol 1999; 163: 4583–4589
85. Rose-John S.
IL-6 trans-signaling via the soluble IL-6 receptor: importance for the pro-inflammatory activities of IL-6.
Int J Biol Sci 2012; 8: 1237–1247
86. Scambia G, Testa U, Panici PB, et al.
Interleukin-6 serum levels in patients with gynecological tumors.
Int J Cancer 1994; 57: 318–323
87. Waage A, Brandtzaeg P, Halstensen A, Kierulf P, Espevik T.
The complex pattern of cytokines in serum from patients with meningococcal septic shock. Association between interleukin 6, interleukin 1, and fatal outcome.
J Exp Med 1989; 169: 333–338
88. Pedersen BK, Febbraio MA.
Muscle as an endocrine organ: focus on muscle-derived interleukin-6.
Physiol Rev 2008; 88: 1379–1406

89. Piira O, Mustonen PE, Miettinen JA, Huikuri HV, Tulppo MP.
Leisure time emotional excitement increases endothelin-1 and interleukin-6 in cardiac patients.
Scand Cardiovasc J 2012; 46: 7–15
90. Skurk T, Alberti-Huber C, Herder C, Hauner H.
Relationship between adipocyte size and adipokine expression and secretion.
J Clin Endocrinol Metab 2007; 92: 1023–1033
91. Sigwart U.
Non-surgical myocardial reduction for hypertrophic obstructive cardiomyopathy.
Lancet 1995; 346: 211–214
92. Maron BJ, McKenna WJ, Danielson GK, et al.
American College of Cardiology/European Society of Cardiology clinical expert consensus document on hypertrophic cardiomyopathy. A report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Clinical Expert Consensus Documents and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines.
J Am Coll Cardiol 2003; 42: 1687–1713
93. Raute-Kreinsen U.
Morphology of necrosis and repair after transcatheter ethanol ablation of septal hypertrophy.
Pathol Res Pract 2003; 199: 121–127
94. Marchant DJ, Boyd JH, Lin DC, Granville DJ, Garmaroudi FS, McManus BM.
Inflammation in myocardial diseases.
Circ Res 2012; 110: 126–144
95. Neumann FJ, Ott I, Gawaz M, et al.
Cardiac release of cytokines and inflammatory responses in acute myocardial infarction.
Circulation 1995; 92: 748–755
96. Guillen I, Blanes M, Gomez-Lechon MJ, Castell JV.
Cytokine signaling during myocardial infarction: sequential appearance of IL-1 beta and IL-6.
Am J Physiol 1995; 269: R229-35
97. Gwechenberger M, Mendoza LH, Youker KA, et al.
Cardiac myocytes produce interleukin-6 in culture and in viable border zone of reperfused infarctions.
Circulation 1999; 99: 546–551
98. Ross R.
Atherosclerosis--an inflammatory disease.
N Engl J Med 1999; 340: 115–126

99. Kukielka GL, Smith CW, Manning AM, Youker KA, Michael LH, Entman ML.
Induction of interleukin-6 synthesis in the myocardium. Potential role in
postreperfusion inflammatory injury.
Circulation 1995; 92: 1866–1875
100. Liebetrau C.
Risikostratifizierung durch kardiale Ischämie marker
Habilitationsschrift, Gießen 2014
101. Parsa-Parsi R, Blackmer J, Ehni H, Janbu T, Kloiber O, Wiesing U.
Reconsidering the Declaration of Helsinki.
Lancet 2013; 382: 1246–1247
102. Liebetrau C, Hoffmann J, Dörr O, et al.
Release kinetics of inflammatory biomarkers in a clinical model of acute
myocardial infarction.
Circ Res 2015; 116: 867–875
103. Roche Diagnostics GmbH, Sandhofer Strasse 116, D-68305 Mannheim.
IL-6 Elecsys und cobas e Geräte, 2012
104. Roche Diagnostics GmbH, Sandhofer Straße 116, D-68305 Mannheim.
CRPHS Cardiac C-Reactive Protein (Latex) High Sensitive, 2014
105. Liebetrau C, Möllmann H, Nef H, et al.
Release kinetics of cardiac biomarkers in patients undergoing transcatheter
ablation of septal hypertrophy.
Clin Chem 2012; 58: 1049–1054
106. Colley CM, Fleck A, Goode AW, Muller BR, Myers MA.
Early time course of the acute phase protein response in man.
J Clin Pathol 1983; 36: 203–207
107. Frangogiannis NG, Lindsey ML, Michael LH, et al.
Resident cardiac mast cells
degranulate and release preformed TNF-alpha, initiating the cytokine cascade in
experimental canine myocardial ischemia/reperfusion.
Circulation 1998; 98: 699–710
108. Gordon JR, Galli SJ.
Mast cells as a source of both preformed and immunologically inducible TNF-
alpha/cachectin.
Nature 1990; 346: 274–276
109. Patella V, Marino I, Lamparter B, Arbustini E, Adt M, Marone G.
Human heart mast cells. Isolation, purification, ultrastructure, and immunologic
characterization.
J Immunol 1995; 154: 2855–2865

110. Frangogiannis NG, Youker KA, Rossen RD, et al.
Cytokines and the microcirculation in ischemia and reperfusion.
J Mol Cell Cardiol 1998; 30: 2567–2576
111. Hamm CW.
Kommentar zu den Leitlinien der European Society of Cardiology (ESC) zur Diagnose und Therapie des akuten Koronarsyndroms ohne ST-Strecken-Hebung (NSTEMI-ACS).
Kardiologie 2009; 3: 81–100
112. Macy EM, Hayes TE, Tracy RP.
Variability in the measurement of C-reactive protein in healthy subjects: Implications for reference intervals and epidemiological applications.
Clin Chem 1997; 43: 52–58
113. Sothorn RB, Roitman-Johnson B, Kanabrocki EL, et al.
Circadian characteristics of circulating interleukin-6 in men.
J Allergy Clin Immunol 1995; 95: 1029–1035
114. Agorastos A, Hauger RL, Barkauskas DA, et al.
Circadian rhythmicity, variability and correlation of interleukin-6 levels in plasma and cerebrospinal fluid of healthy men.
Psychoneuroendocrinology 2014; 44: 71–82
115. Meier-Ewert HK, Ridker PM, Rifai N, Price N, Dinges DF, Mullington JM.
Absence of diurnal variation of C-reactive protein concentrations in healthy human subjects.
Clin Chem 2001; 47: 426–430
116. Ziakas A, Gavriliadis S, Giannoglou G, et al.
In-hospital and long-term prognostic value of fibrinogen, CRP, and IL-6 levels in patients with acute myocardial infarction treated with thrombolysis.
Angiology 2006; 57: 283–293
117. Kilic T, Ural D, Ural E, et al.
Relation between proinflammatory to anti-inflammatory cytokine ratios and long-term prognosis in patients with non-ST elevation acute coronary syndrome.
Heart (British Cardiac Society) 2006; 92: 1041–1046
118. Fan Z, Hua Q, Li Y, Liu R, Yang Z.
Interleukin-6, but not soluble adhesion molecules, predicts a subsequent mortality from cardiovascular disease in patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction.
Cell Biochem Biophys 2011; 61: 443–448
119. Jaremo P, Nilsson O.
Interleukin-6 and neutrophils are associated with long-term survival after acute myocardial infarction.
Eur J Intern Med 2008; 19: 330–333

120. Fisman EZ, Benderly M, Esper RJ, et al.
Interleukin-6 and the risk of future cardiovascular events in patients with angina pectoris and/or healed myocardial infarction.
Am J Cardiol 2006; 98: 14–18

121. Gabriel AS, Martinsson A, Wretling B, Ahnve S.
IL-6 levels in acute and post myocardial infarction: their relation to CRP levels, infarction size, left ventricular systolic function, and heart failure.
Eur J Intern Med 2004; 15: 523–528

11 Erklärung zur Dissertation

“Hiermit erkläre ich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig 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, oder habe diese nachstehend spezifiziert. Die vorgelegte Arbeit wurde weder im Inland noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde zum Zweck einer Promotion oder eines anderen Prüfungsverfahrens vorgelegt. 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 vorliegenden Arbeit beteiligt waren. Mit der Überprüfung meiner Arbeit durch eine Plagiatserkennungssoftware bzw. ein internetbasiertes Softwareprogramm erkläre ich mich einverstanden“.

Gießen, den 23.07.2017

Hannes Biermann

12 Danksagung

Herrn Prof. Dr. C. W. Hamm danke ich für die Überlassung des Themas.

Herrn PD Dr. C. Liebetrau danke ich für die Betreuung bei der praktischen Durchführung und für die kritische Durchsicht des Textes.

Allen Mitarbeitern der Kerckhoff-Klinik danke ich für die stets gewährte Unterstützung.

Besonders danken möchte ich meinen Eltern, die mich während des Promotionssemesters unterstützt haben.

13 Publikationsnachweis

Liebetrau C, Hoffmann J, Dörr O, Gaede L, Blumenstein J, Biermann H, et al.

Release kinetics of inflammatory biomarkers in a clinical model of acute myocardial infarction. *Circ Res* 2015; 116: 867-875