

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

**Retepase versus Reteplase in Kombination mit Abciximab
beim akuten Myokardinfarkt:
Einfluss auf Hämostase, Fibrinolyse,
inflammatorische Parameter und
Adhäsions- und Oberflächenmarker.**

**Inaugural –Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin**

**der Medizinischen Fakultät
der Eberhard-Karls-Universität
zu Tübingen**

vorgelegt von

**Diana Etzel
aus
Esslingen**

2005

Dekan:	Professor Dr. C.D. Claussen
1. Berichterstatter:	Professor Dr. H.M. Hoffmeister
2. Berichterstatter:	Professor Dr. T. Andus

Für meine Eltern Manfred & Rosemarie
und für Manuela

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	1-17
I. Überblick	1
1.1. Akuter Myokardinfarkt	1
1.2. Pathophysiologie	1
1.3. Thrombolyse	3
1.3.1. Reteplase	4
1.3.2. Abciximab	5
1.4. Hämostase	7
1.5. Fibrinolyse	11
1.6. Thrombozytenaktivierung und- aggregation	12
1.7. Inflammation und Akute Phase	13
1.7.1. Chronische Entzündungsreaktion bei Arteriosklerose	13
1.7.2. Akute-Phase-Reaktion bei akuten Koronarsyndromen	14
1.8. Adhäsionsmoleküle	15
1.9. Interaktionen zwischen Hämostase, Fibrinolyse und Inflammation, sowie Thrombozyten-Leukozyten-Interaktion	15
II. Zielsetzung	17
2. Material und Methoden	18-60
2.1. Patienten	18
2.2. Blutentnahme und Abnahmezeitpunkte	28
2.3. Materialien und Aufbereitung der Proben	28
2.4. Durchflusszytometrische Bestimmungen (FACS-Analyse)	29
2.4.1. Die Durchflusszytometrie	29
2.4.2. Fluoreszenz	30
2.4.3. Streulicht	30
2.4.4. Aufbau und Funktion des Zytometers	31
2.4.5. Darstellung der Messergebnisse	32
2.4.6. Aufbereitung der Proben zur durchflusszytometrischen Messung	34
2.4.7. Reagenzien und Aufbereitung	34
a) Reagenzien zur Aufbereitung	34
b) Reagenzien zur Messung mit dem Zytometer	35
c) Aufbereitung des FACS-Blutes	35
2.4.8. Messung	36
a) Messprotokolle	36
b) Kontrollproben	37
c) Auswertung	38
2.5. Labormethoden	38
2.5.1. Hämostase	38
2.5.1.1. Trombin-Antithrombin III Komplex (TAT)	38
2.5.1.2. Prothrombinfragment 1+2 (F1+2)	39
2.5.1.3. Aktivierter Faktor XII (FXIIa)	41
2.5.1.4. Antithrombin III (AT III).	42
2.5.1.5. Thromboplastinzeit (Quick)	43

2.5.1.6. Partielle Thromboplastinzeit (PTT)	44
2.5.1.7. Fibrinogen nach Clauss	45
2.5.2. Fibrinolyse	46
2.5.2.1. Plasmin-Alpha 2-Antiplasmin –Komplex (PAP)	46
2.5.2.2. D-Dimere (DD)	47
2.5.3. Thrombozytenaktivierung und –aggregation	49
2.5.3.1. Thrombozyten	49
2.5.3.2. lösliches P-Selektin (s P-Selektin)	49
2.5.3.3. GPIIb/IIIa- Rezeptorblockade	51
2.5.4. Inflammation und Akute Phase	52
2.5.4.1. Leukozyten	52
2.5.4.2. Mac-1/CD11b	52
2.5.4.3. Interleukin-6 (IL-6)	52
2.5.4.4. C-reaktives Protein (CRP)	54
2.5.5. Adhäsionsmoleküle	55
2.5.5.1. Lösliches interzelluläres Adhäsionsmolekül-1 (sICAM-1)	55
2.5.5.2. Zelluläres interzelluläres Adhäsionsmolekül-1 (cICAM-1)	56
2.5.6. Thrombozyten-Leukozyten-Interaktion	56
2.5.6.1. CD 41/GPIIb/IIIa	56
2.5.6.2. CD42b /GPIb α	56
2.5.7. Routineparameter	57
2.5.7.1. Erythrozyten, Hämatokrit, Hämoglobin	57
2.5.7.2. Creatinkinase (CK)	58
2.5.7.3. Glutamat-Oxalacetat-Transaminase (GOT)	58
2.5.7.4. Lactatdehydrogenase (LDH)	59
2.6. Statistik	60
3. Ergebnisse	61-121
3.1. Hämostase	61
3.1.1. Trombin-Antithrombin III Komplex (TAT)	61
3.1.2. Prothrombinfragment 1+2 (F1+2)	63
3.1.3. Aktivierter Faktor XII (FXIIa)	65
3.1.4. Antithrombin III (AT III)	67
3.1.5. Thromboplastinzeit (Quick)	69
3.1.6. Partielle Thromboplastinzeit (PTT)	71
3.1.7. Fibrinogen nach Clauss	73
3.2. Fibrinolyse	75
3.2.1. Plasmin-Alpha 2-Antiplasmin –Komplex (PAP)	75
3.2.2. D-Dimere (DD)	77
3.3. Thrombozytenaktivierung und –aggregation	79
3.3.1. Thrombozyten	79
3.3.2. lösliches P-Selektin (s-P-Selektin)	81
3.3.3. GPIIb/IIIa- Rezeptorblockade	83
3.4. Inflammation und Akute Phase	85
3.4.1. Leukozyten	85
3.4.2. Mac-1 /CD11b	87

a) Granulozyten	87
b) Monozyten	89
3.4.3. Interleukin-6 (IL-6).	91
3.4.3. C-reaktives Protein (CRP)	92
3.5. Adhäsionsmoleküle	94
3.5.1. Lösliches interzelluläres Adhäsionsmolekül-1 (sICAM-1)	94
3.5.2. Zelluläres interzelluläres Adhäsionsmolekül-1 (cICAM-1/CD54)	95
a) Lymphozyten	95
b) Granulozyten	97
c) Monozyten	100
3.6. Thrombozyten-Leukozyten-Interaktion	102
3.6.1 CD41	102
a) Granulozyten	102
b) Monozyten	105
3.6.2. GPIb/ CD42b	107
a) Granulozyten	107
b) Monozyten	110
3.7. Routineparameter	112
3.7.1. Erythrozyten	112
3.7.2. Hämoglobin	114
3.7.3. Hämatokrit	115
3.7.4. Creatinkinase (CK)	117
3.7.5. Glutamat-Oxalacetat-Transaminase (GOT)	119
3.7.6. Lactatdehydrogenase (LDH)	120
4. Diskussion	122-160
4.1. Hämostase	122
4.1.1. Trombin-Antithrombin III Komplex (TAT)	122
4.1.2. Prothrombinfragment 1+2 (F1+2)	125
4.1.3. Aktivierter Faktor XII (FXIIa)	126
4.1.4. Antithrombin III (AT III)	129
4.1.5. Thromboplastinzeit (Quick)	129
4.1.6. Partielle Thromboplastinzeit (PTT)	131
4.1.7. Fibrinogen nach Clauss	132
4.2. Fibrinolyse	133
3.2.1. Plasmin-Alpha 2-Antiplasmin –Komplex (PAP)	133
3.2.2. D-Dimere (DD)	135
4.3. Thrombozytenaktivierung und –aggregation	136
3.3.1. Thrombozyten	136
3.3.2. lösliches P-Selektin (s P-Selektin)	138
3.3.3. GPIIb/IIIa- Rezeptorblockade	140
4.4. Inflammation und Akute Phase	142
4.4.1. Leukozyten	142
4.4.2. Mac-1 /CD11b	143
4.4.3. Interleukin-6 (IL-6)	147
4.4.4. C-reaktives Protein (CRP)	148

4.5. Adhäsionsmoleküle	149
4.5.1. Lösliches interzelluläres Adhäsionsmolekül-1 (sICAM-1)	149
4.5.2. Zelluläres interzelluläres Adhäsionsmolekül-1 (cICAM-1/CD54)	151
4.6. Thrombozyten-Leukozyten-Interaktion	153
4.6.1. CD41	154
4.6.2. GPIb/ CD42b	156
4.7. Routineparameter	157
4.7.1. Erythrozyten	157
4.7.2. Hämoglobin	158
4.7.3. Hämatokrit	158
4.7.4. Creatinkinase (CK)	158
4.7.5. Glutamat-Oxalacetat-Transaminase (GOT)	159
4.7.6. Lactatdehydrogenase (LDH)	159
5. Zusammenfassung	161-163
6. Literaturverzeichnis	164-193

1. Einleitung

I. Überblick

1.1. Akuter Myokardinfarkt

Die koronare Herzerkrankung als Manifestation der Arteriosklerose gehört nach wie vor zu der Haupttodesursache in den industrialisierten Ländern (181).

Man geht davon aus, dass in Deutschland pro Jahr ca. 280 000 Menschen einen akuten Myokardinfarkt erleiden (258). Nach Angabe des Statistischen Bundesamtes verstarben in der Bundesrepublik Deutschland im Jahr 2000 73265 Menschen, das entspricht ca. 10 % aller Todesfälle, an einem akuten Myokardinfarkt (Statistisches Bundesamt Deutschland 2000). Innerhalb von 28 Tagen nach dem Infarkt ereignis verstirbt wahrscheinlich immer noch mehr als ein Drittel der Erkrankten (259). Damit gehört der Herzinfarkt auch gegenwärtig noch zu den Krankheitsereignissen, die trotz neuer Behandlungskonzepte mit einer hohen Letalitätsrate belastet sind. Das Herzinfarktgeschehen hat somit einen maßgeblichen Einfluss auf die Gesundheitslage in der Bevölkerung (259).

Der Herzinfarkt ist eine irreversible Nekrose des Myokards, in der Regel verursacht durch den thrombotischen Verschluss einer Koronararterie (42), der meist bei vorbestehender koronarer Arteriosklerose nach Plaqueruptur auftritt. Durch frühzeitiges Wiedereröffnen des verschlossenen Gefäßes mittels Thrombolyse kann die Nekrose des Myokards entweder ganz vermieden oder aber zumindest eingeschränkt werden (89).

1.2. Pathophysiologie

Der akute Myokardinfarkt basiert in der Regel auf der Ruptur einer atheromatösen Plaque (42). Diese Ruptur bedingt eine plötzliche Freilegung subendothelialer Gefäßwandkomponenten und führt zur Adhäsion von Plättchen, die aggregatorische und vasokonstriktorische Substanzen sezernieren (133) und eine Aktivierung des Gerinnungssystems herbeiführen. Dies hat entweder eine klinisch imponierende Okklusion oder eine subklinische Gefäßwandthrombose zur Folge (72, 73). Die Okklusion der Koronararterien ist dabei erstens auf einen chronischen

arteriosklerotischen Prozess und zweitens auf ein akut thrombotisches Ereignis zurückzuführen. Der arteriosklerotische Prozess kann bereits in der Kindheit (72, 73) beginnen, schreitet fort und bleibt zunächst bis zur Entwicklung einer signifikanten Plaque asymptomatisch. Die ersten erkennbaren arteriosklerotischen Läsionen sind Fettstreifen („*fatty streaks*“), eine Aggregation von lipidreichen Makrophagen und T-Lymphozyten in der Intima (219, 220, 221). Die Bildung und das Wachstum arteriosklerotischer Plaques sind das Ergebnis einer dynamischen Interaktion zwischen dem Endothel und dem vorbeiströmenden Blut, welche durch Risikofaktoren wie z.B. Hypercholesterinämie, glykosylierte Endprodukte beim Diabetes, Infektion, Hypertonie etc. beeinflusst werden können (72, 73). Diese Entwicklung arteriosklerotischer Plaques ist ein komplexer Vorgang, der unter anderem durch die Anhäufung von oxidiertem Low-Density-Lipoprotein (LDL) und durch lokale Entzündungs- sowie Immunprozesse in der Gefäßwand charakterisiert ist (254). Infolge der lokalen Produktion von Wachstumsfaktoren und Zytokinen in der Gefäßwand kommt es dabei zur Proliferation von glatten Muskelzellen in der Intima und durch im Endothel exprimierte Adhäsionsmoleküle zum Monozyten- und Makrophagen-*Recruitment*. Letztere wiederum setzen Produkte, wie z.B. Interleukine, frei, die zum Makrophagen-*Recruitment*, zur Chemotaxis und Adhäsion weiterer Monozyten führen. Diese wiederum produzieren Abbauenzyme wie Kollagenase und Elastase (117), welche in der Lage sind, die fibröse Kappe der arteriosklerotischen Läsion zu schwächen und letztlich zum Reißen zu bringen.

Man unterscheidet stabile harte Plaques und vulnerable weiche Plaques, wobei letztere zur Ruptur neigen (72). Diese bestehen aus einem großen fettreichen Kern, einer dünnen fibrösen Kappe und einer großen Menge an Entzündungszellen, wie Makrophagen, Lymphozyten und aktivierten glatten Muskelzellen (72). Durch Riss der Plaques kommen der lipidreiche Kern und die Entzündungszellen mit dem Blutstrom in Berührung und führen aufgrund der hohen Thrombogenität des Kerns, des Kollagens und des durch die Monozyten produzierten Tissue-Faktors zur Bildung eines Thrombus, welcher das Lumen ganz oder teilweise verlegen kann (72, 73). Die Ruptur einer instabilen Plaque mit der Folge der Thrombusbildung führt zum partiellen oder vollständigen Verschluss des Gefäßlumens und somit letztlich abhängig vom

Verschlussgrad zu den klinischen Konsequenzen wie akuter Myokardinfarkt, instabile Angina pectoris oder plötzlicher Herztod (72, 73, 117).

1.3. Thrombolyse

Der akute Myokardinfarkt ist das Resultat eines akuten kompletten thrombotischen Verschlusses einer Koronararterie (42). Als Konsequenz daraus wurde Anfang der 80iger Jahre die pharmakologische thrombolytische Reperfusionstherapie mit einem Fibrinolytikum als Standardtherapie des akuten Myokardinfarktes (83, 86, 90, 91, 92, 114) eingeführt. Als Fibrinolytika werden Substanzen bezeichnet, welche die Umwandlung des Proenzym Plasminogen zum fibrinolytisch aktiven Plasmin fördern und deshalb auch als Plasminogenaktivatoren bezeichnet werden. Die zusätzliche antithrombotische Therapie bestehend aus Aspirin und Heparin ist ebenso ein wichtiger Bestandteil der pharmakologischen Therapie beim akuten Myokardinfarkt geworden (83, 86, 90, 91, 92, 114).

Obwohl es einige Verbesserungen der fibrinolytischen Substanzen gibt (9, 91, 92), sind der pharmakologischen Therapie doch Grenzen gesetzt. Im Rahmen der thrombolytischen Therapie kommt es häufiger neben lokalen und systemischen Blutungskomplikationen zur erneuten Ischämie, Reokklusion oder inkompletten Reperfusion des ischämischen Myokards (114, 200).

Bei der weiteren Optimierung der thrombolytischen Therapie des akuten Myokardinfarktes werden folgende Ziele verfolgt: Verbesserung des Offenheitsgrades des Infarktgefäßes, Verringerung der Reokklusionsrate und Verringerung der Mortalität. Einen Ansatz bietet die Optimierung der Fibrinolytika (9, 92), sowie die Optimierung der adjuvanten Therapie. Hierbei steht die Thrombozytenaggregationshemmung mit GPIIb/IIIa-Rezeptorantagonisten im Zentrum des Interesses. Als Hintergrund hierfür dient die unter der Lysetherapie beobachtete verstärkte Plättchenaggregation und -aktivierung (90). Mit Hilfe des Plättcheninhibitors Abciximab soll dies verhindert werden. So erhofft man sich nicht nur eine verbesserte Rekanalisation des epikardialen Verschlusses, sondern auch einen günstigen Einfluss auf die myokardiale Mikrozirkulation und geringere Reokklusionen. Einige Pilotstudien zeigten, dass verglichen mit der Standardtherapie aus einem Plasminogenaktivator die

Kombination aus niedrig dosiertem Plasminogenaktivator und einem GPIIb/IIIa-Rezeptorantagonisten eine schnellere, länger anhaltende und komplettere Reperfusion des Myokards (gemessen als TIMI-3 Fluss nach 90 Minuten) ergab (7, 30, 236).

Basierend auf diesen Ergebnissen wurde die GUSTO V Studie (Global use of strategies to open occluded coronary arteries) durchgeführt, um einen Mortalitätsunterschied zwischen der Therapie mit der vollen Dosis an Reteplase (r-PA) und der Kombinationstherapie aus dem GPIIb/IIIa-Rezeptorantagonisten Abciximab und der halben Dosis an Reteplase zu untersuchen.

1.3.1. Reteplase

Reteplase (r-PA) ist ein modifizierter rekombinanter Plasminogenaktivator der 2. Generation. Reteplase, eine Serinprotease, bestehend aus 355 Aminosäuren mit einem Molekulargewicht von 39000 D, wird unter Verwendung biotechnologischer Methoden aus *E.coli*-Bakterienkulturen gewonnen. R-PA ist eine Deletionsmutante des physiologischen Gewebelasminogenaktivators, bei der die Fingerdomäne, die *Epidermal-growth-factor*-Domäne und Kringle-1 Struktur entfernt sind (89). Hierdurch kann eine im Vergleich zum biotechnologisch hergestellten Gewebelasminogenaktivator Alteplase (rt-PA) 3- bis 4fach längere Halbwertszeit erreicht werden (11-14 Minuten) (89). Deshalb ist es möglich Reteplase als Bolus im Abstand von 30 Minuten zu applizieren. Was die Fibrinspezifität anbelangt, nimmt Reteplase eine Mittelstellung ein.

Basierend auf den Ergebnissen der RAPID 1 Studie (256) wurde das Regime mit einem zweimaligen Bolus von 10 Einheiten im Abstand von 30 Minuten als dasjenige mit der höchsten Offenheitsrate, gemessen als Anteil an TIMI 3 Fluss, identifiziert (26, 256).

Klinische Studie haben gezeigt, dass Reteplase gegenüber Alteplase, einem weiteren Plasminogenaktivator, einige Vorteile zeigte: Bei Reteplase zeigte sich eine höhere Reperfuionsrate (26), allerdings waren die Mortalität und die Rate an intrakraniellen Blutungen und anderen Nebenwirkungen bei Alteplase und Reteplase ähnlich (92).

Die Sicherheit von Reteplase wurde in klinischen Studien geprüft und wies ein ähnliches Profil wie die anderen Thrombolytika (26, 92, 256) auf.

Abbildung 1.1.:

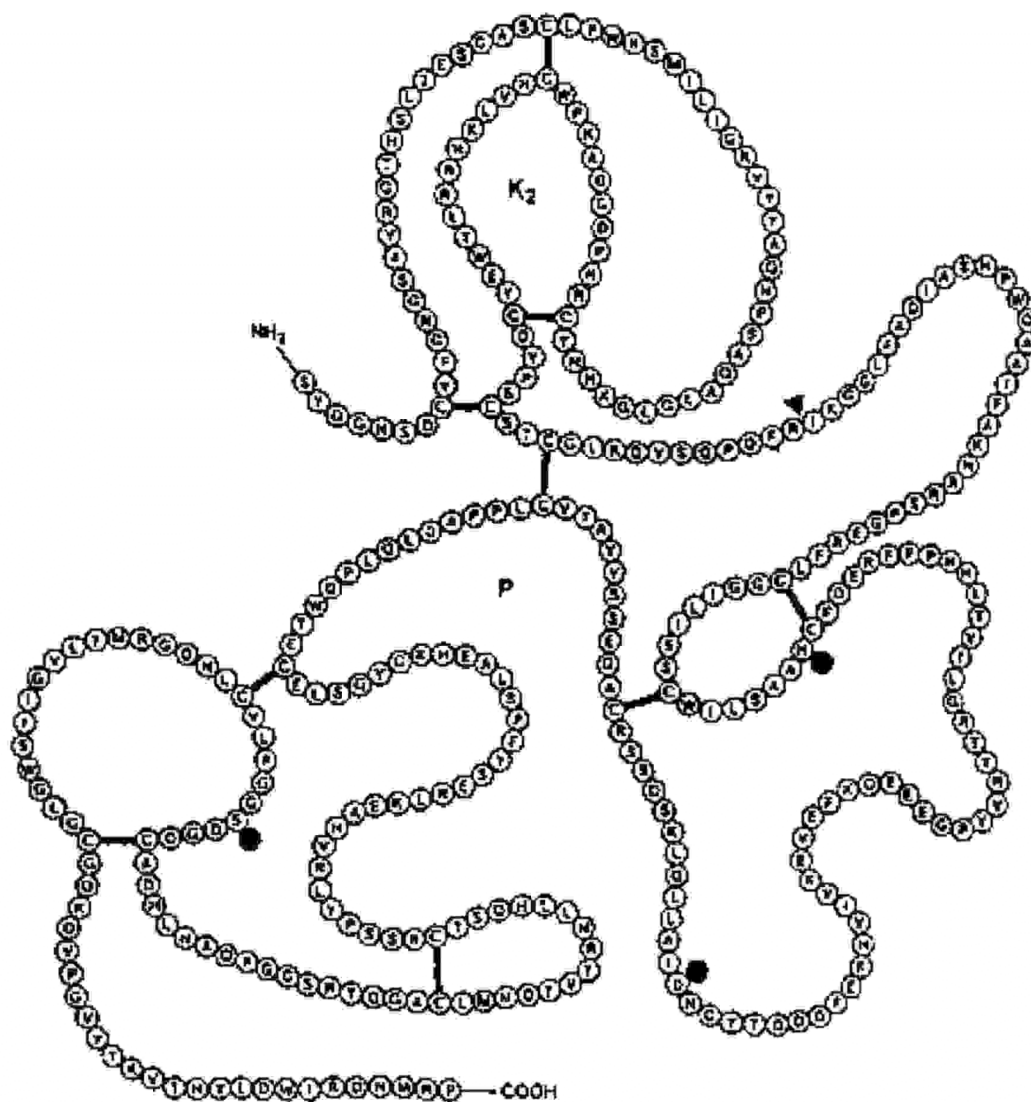


Abb.1.1.:
Primärstruktur von Reteplase.

1.3.2. Abciximab

Abciximab ist ein antithrombotisches Agens, welches entwickelt wurde, um Krankheiten, die mit einem akuten arteriellen Verschluss einhergehen, vorzubeugen und zu behandeln. Abciximab ist ein Fragment eines genetisch rekonstruierten humanen/Maus IgG Antikörper, welcher gegen den Glykoprotein IIb/IIIa-Rezeptor

(GPIIb/IIIa), einem plättchenspezifischen Integrin, auf der Oberfläche von humanen Plättchen gerichtet ist (227). Die hohe Affinität der Bindung von Abciximab an den thrombozytären GPIIb/IIIa-Rezeptor verhindert die adhäsive Interaktion von natürlichen Liganden wie Fibrinogen und von-Willebrand-Faktor an diesen Rezeptor, führt so zur Verhinderung der Plättchenaggregation und beugt damit der Progression einer Thrombose vor.

Abciximab blockiert nicht nur den GPIIb/IIIa-Rezeptor, sondern auch den Vitronektin-Rezeptor $\alpha V\beta 3$ mit der gleichen Affinität und verhindert damit die Interaktion mit dessen Liganden, wie z.B. Fibrinogen, Fibronectin, von-Willebrand-Faktor und Thrombospondin (34). Die Blockade von $\alpha V\beta 3$ wurde mit der Inhibition der Zellmigration und -adhäsion, der Proliferation und der durch die Plättchen vermittelten Thrombinbildung in Verbindung gebracht. Deshalb geht man von einem zusätzlichen klinischen Benefit von Abciximab aus.

Ebenso kreuzreagiert Abciximab mit einer spezifischen Bindungsregion des Mac-1 (CD11b/CD18), der sogenannten I-Domäne (202), bindet Mac-1 und blockiert damit die Adhäsion von Mac-1 an weitere Liganden wie Fibrinogen, Leukozyten Adhäsionsmoleküle oder Plättchen (234).

Die Blockade von Mac-1 unterbricht die migratorische und adhäsive Fähigkeit der Leukozyten und reduziert die Gewebeverletzung. Entsprechend konnte gezeigt werden, dass Abciximab die Mac-1 Expression auf Leukozyten bei Patienten mit akutem Myokardinfarkt vermindert (177, 189).

Weitere wichtige Nebeneffekte von Abciximab sind die Inhibition der Granulaentleerung in aktivierten Plättchen (163) und die Hemmung der Plättchen vermittelten Tissue-Faktor induzierten Thrombinbildung um bis zu 50 % (210), sowie die Inhibition der Konversion des Faktor X zu Faktor Xa (228) und letztlich die Thrombusretraktion und -stabilisierung. Somit kann als Nebeneffekt auch eine antikoagulatorische Wirkung erzielt werden. Außerdem erleichtert weniger fibrin gebundenes Thrombin im Thrombus die Thrombolyse. Solche Effekte könnten die Zugänglichkeit von Thromben für Fibrinolytika erleichtern. Klinische Daten der TIMI-14 Studie sprechen für eine synergistische Wirkung von Thrombolytika und Abciximab (8). Diese zusätzlichen Effekte von Abciximab könnten dafür verantwortlich sein, dass in verschiedenen Studien, die bei Patienten mit perkutaner Koronarintervention

durchgeführt wurden (59, 60, 61, 146), der Endpunkt Tod oder nichtletaler Herzinfarkt nach 30 Tagen durch Abciximab stärker reduziert werden konnte als durch die spezifischen GPIIb/IIIa-Rezeptorblocker Tirofiban und Eptifibatid.

Um einen bestimmten Plasmaspiegel von Abciximab aufrecht zu erhalten, muss auf einen Bolus eine kontinuierliche Infusion folgen. Während die Plasmahalbwertszeit im Minutenbereich liegt, ist die Halbwertszeit der Plättchenbindung durch die hohe Affinität der Bindung an den GPIIb/IIIa-Rezeptor lang, so dass 12 Stunden nach Absetzen noch 50% der Wirkung nachweisbar sind.

Abbildung 1.2.:

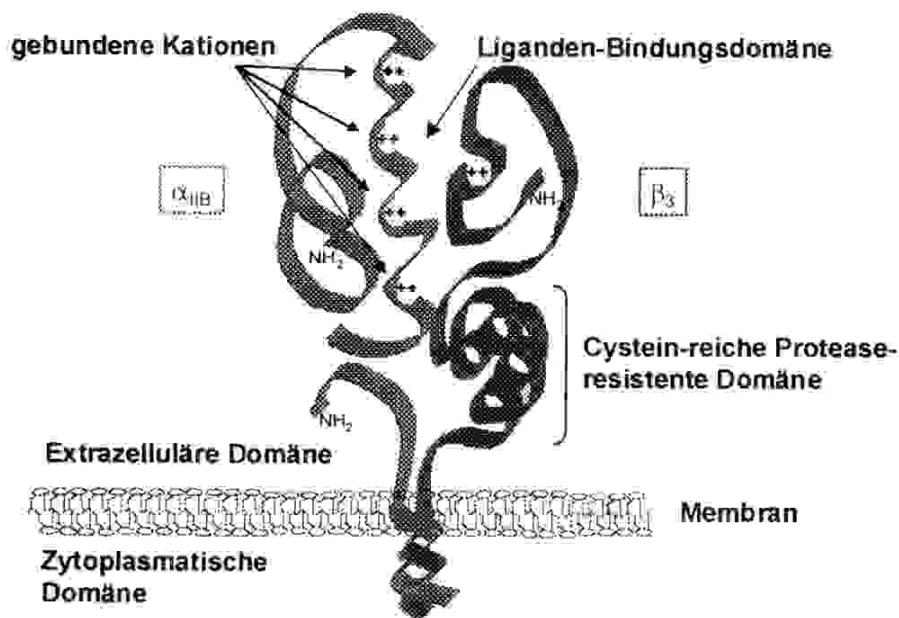


Abb. 1.2.:

Das Integrin $\alpha_{IIb}\beta_3$ / Glykoprotein IIb/IIIa-Rezeptor auf den Plättchen, gegen den Abciximab gerichtet ist (modifiziert nach 248).

1.4. Hämostase

Das Gerinnungssystem wird in einen intrinsischen und extrinsischen Weg, die beide in der Bildung von Thrombin aus Prothrombin münden, unterteilt. Thrombin schließlich bewirkt eine Umwandlung des Fibrinogens in Fibrin, das letztlich unter dem Einfluss des Faktors XIII polymerisiert und das Endprodukt der plasmatischen Gerinnung darstellt (47).

Das intrinsische Gerinnungssystem, auch Kontaktphasesystem genannt, besteht im wesentlichen aus dem Präkallikrein-Kallikrein-System, dem Hagemann Faktor bzw. Faktor XII (F XII), sowie hochmolekularem Kininogen (HMWK). FXII und Kallikrein sind über einen positiven *Feedback*mechanismus verbunden (75). Die Aktivierung der Kontaktphase resultiert in einer vermehrten Bradykininbildung aus HMWK. C1-Esterase-Inhibitor ist der wesentliche Inhibitor der Kontaktphase und verbindet als gleichzeitiger Inhibitor des Komplementsystems und des Gewebetyp-Plasminogenaktivators diese miteinander (154). Eine Aktivierung dieses Systems kann unter anderem durch sensitive Bestimmung des aktivierten FXII (FXIIa) mittels ELISA erfasst werden.

Bei Patienten mit schwerer Arteriosklerose ist eine latente Aktivierung des Kontaktphasesystems (178) gefunden worden.

Beim akuten Myokardinfarkt besteht ein hyperkoagulatorischer Zustand (96, 97, 98, 255). Unter der Therapie mit Thrombolytika kommt es zur weiteren paradoxen Gerinnungsaktivierung, welche über eine plasmininduzierte Aktivierung des Faktors XII vermittelt wird (64). Man kann also davon ausgehen, dass die gebräuchlichen Thrombolytika bei bereits vorbestehender Hyperkoaguabilität zur weiteren Thrombinbildung führen (98, 99, 101, 102, 106, 107). Diese paradoxe Thrombinstimulation durch ein Fibrinolytikum wird auch als „Thrombolytisches Paradox“ (107) bezeichnet. Dieses könnte für die ungewollten Effekte der thrombolytischen Therapie wie Reokklusion, verspätetes oder aber Nichteröffnen des Gefäßes verantwortlich sein (89).

Verschiedene Faktoren können als Ursache der paradoxen Gerinnungsaktivierung in Frage kommen: Thrombolytika können eine indirekte oder direkte Interaktion mit dem plasmatischen Gerinnungssystem haben, Thrombin kann während der Thrombusauflösung exponiert werden (194), oder Thrombin stammt aus während der Lyse aktivierten Plättchen (67).

Der extrinsische Weg wird über die lokale Freisetzung von Gewebefaktor (Tissue-Faktor) zum einen aus rupturierten Plaques (159) und zum anderen aus aktivierten Monozyten initiiert. Es resultiert die Bildung des hochaktiven Faktor-VII-Gewebefaktor-Komplexes (159). Nach Stimulation durch Adhäsion von aktivierten Thrombozyten kommt es zur Freisetzung von prokoagulatorischen und

proinflammatorischen Mediatoren (z.B. Interleukine) (186, 187). Bei akuten Koronarsyndromen kommt als Ursache der gesteigerten monozytären Gewebefaktorfreisetzung eine gesteigerte Leukozyten-Thrombozyten-Adhäsion in Frage (100, 186, 187). Diese geht unter anderem mit einer gesteigerten Mac-1 Expression auf Leukozyten, einer gesteigerten Freisetzung löslicher Adhäsionsmoleküle (102) und der Stimulation von Thrombozyten mit Freisetzung von P-Selektin aus den α -Granula (100) einher.

Gemeinsam münden beide Wege in der Bildung von Thrombin aus Prothrombin. Durch Messung des Prothrombinfragmentes 1+2 (F1+2), das hierbei als Spaltprodukt entsteht, kann eine quantitative Aussage über die Thrombingeneration getroffen werden.

Der wesentliche Inhibitor des Thrombins ist das hauptsächlich in der Leber synthetisierte Antithrombin III (ATIII), das mit diesem einen Komplex bildet. Eine Aussage über die Thrombinaktivierung kann mit Hilfe der Bestimmung dieser Thrombin-Antithrombin III-Komplexe (TAT) im Plasma gemacht werden. Aufgrund der im Minutenbereich liegenden Halbwertszeit ist dieser sensitive Test allerdings Schwankungen unterworfen (104). Bei akuten Koronarsyndromen ist eine über mehrere Tage anhaltende Aktivierung des TAT nachgewiesen worden (52, 174).

Abbildung 1.3.:

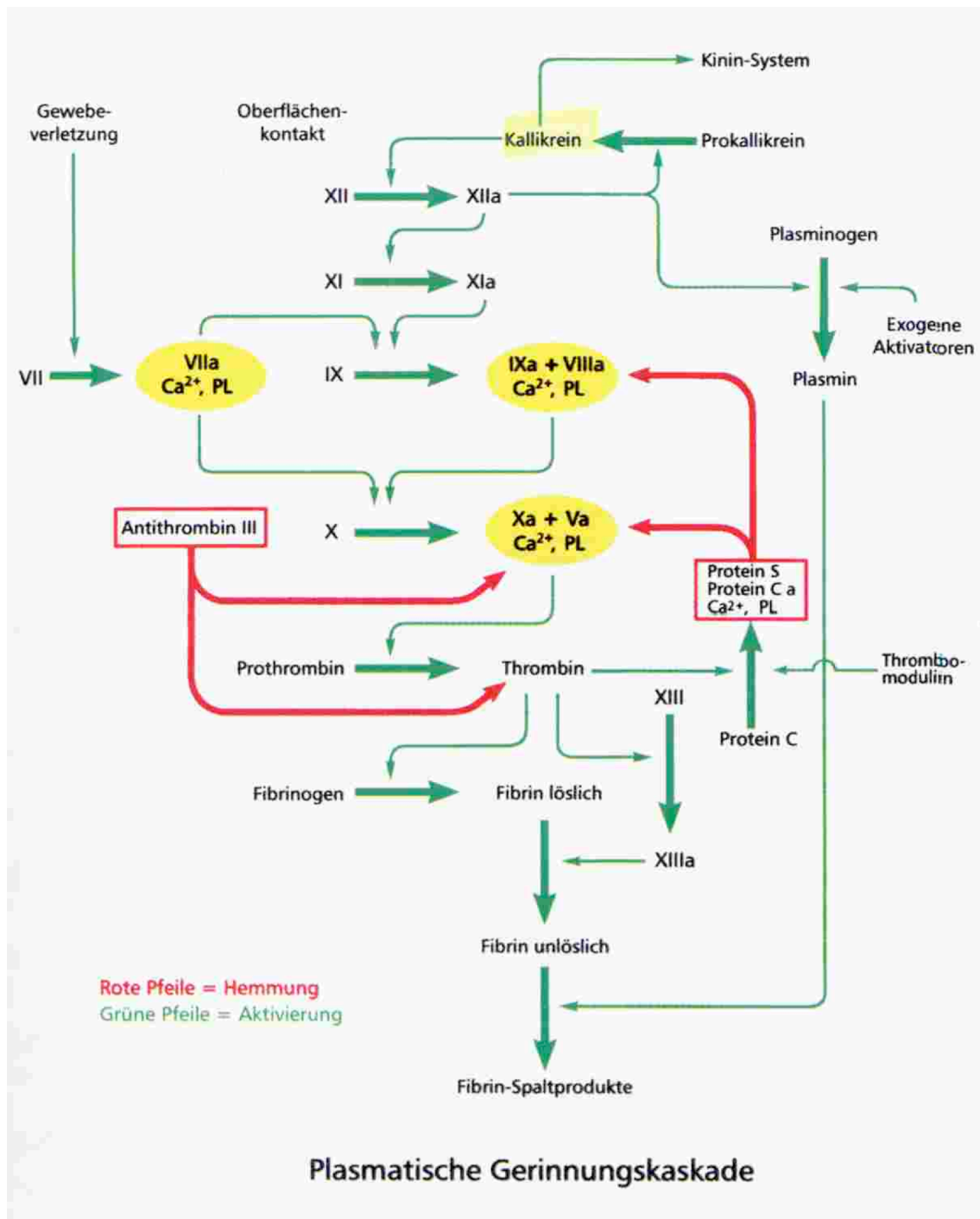


Abb.1.3.:
 Plasmatische Gerinnungskaskade (modifiziert nach 47).

1.5. Fibrinolyse

Die Auflösung des durch die Hämostase entstandenen Fibrins ist Aufgabe des fibrinolytischen Systems. Im gesunden Organismus steht das fibrinolytische System mit dem Gerinnungssystem in einem leicht zur Fibrinolyse tendierenden Gleichgewicht (89). Die Aktivierung von Plasmin aus Plasminogen erfolgt durch Gewebeplasminogenaktivatoren. Dies sind zum einen der Gewebetyp-Plasminogenaktivator (TPA) als auch der Urokinasetyp-Plasminogenaktivator (UPA). TPA ist vor allem endothelial vorhanden und wird als Ausdruck der endothelialen fibrinolytischen Funktion intravasal freigesetzt. Urokinase kommt dagegen im Gewebe vor (89). Eine Verbindung besteht auch zum hämostatischen System: FXIIa und das von ihm umgewandelte Kallikrein aktivieren Pro-Urokinase zu Urokinase (89).

Der wesentliche Inhibitor des fibrinolytischen Systems ist der Plasminogenaktivator-Inhibitor-1 (PAI-1). Der C1-Esterase-Inhibitor spielt dabei eine nachgeordnete Rolle.

Aktiviertes Plasmin spaltet schließlich Fibrin in lösliche Fibrinbruchstücke auf. Zusätzlich blockiert es die Neubildung von Fibrin und spaltet Fibrinogen und die Faktoren V und VIII (89). Als Marker der Plasminaktivierung kann im Plasma die Konzentration von Plasmin mit seinem Inhibitor α 1-Antiplasmin als PAP-Komplexe gemessen werden. Ferner können auch die Degradationsprodukte der Plasminwirkung, wie z.B. D-Dimere, bestimmt werden. Außerdem kommt es zu einem Abfall des Fibrinogens.

Plasmin ist neben Leukozyten und Thrombozyten ferner in der Lage das Komplementsystem zu aktivieren und die Adhäsionsmolekülexpression zu steigern und hat damit auch rückkoppelnd einen prokoagulatorischen Effekt (225).

Zusätzlich zu den bereits bestehenden Veränderungen im Gerinnungssystem im Sinne eines prokoagulatorischen Zustands wurden auch Veränderungen im fibrinolytischen System bei Patienten mit akutem Myokardinfarkt und instabiler Angina pectoris beschrieben (102, 106, 256). Dies ist Ausdruck eines erhöhten Durchsatzes durch das Hämostase-Fibrinolyse-Systems (105).

Bereits im Frühstadium der Arteriosklerose lässt sich ein geringer Anstieg des PAP verzeichnen (242). Das fibrinolytische System ist so bereits bei Patienten im latenten Stadium der Koronarsklerose verändert. Solche Veränderungen wurden im Rahmen der Physician Health Studie bei offenbar gesunden jungen Männern beobachtet und mit dem Auftreten späterer kardiovaskulärer Ereignisse assoziiert (212) und sind im Stadium des akuten Koronarsyndroms noch erheblich ausgeprägter.

Nach Gabe eines Thrombolytikums kommt es, wie in mehreren Studien berichtet (101, 102, 106), zu einem signifikanten Ansteigen der PAP-Werte und damit der Plasminaktivierung. Es wurde festgestellt, dass systemisch wirkende Fibrinolytika wie Streptokinase wegen der fehlenden Fibrinselektivität höhere Plasminspiegel generieren und damit auch einen höheren prokoagulatorischen Effekt aufweisen als fibrinselektive Plasminogenaktivatoren (55). Reteplase nimmt eine Mittelstellung in der Fibrinselektivität ein. In einer Studie zeigte Reteplase im Vergleich zu Alteplase eine tendenziell ausgeprägtere systemische Plasminaktivierung und in Übereinstimmung damit entsprechend höhere D-Dimere, was für eine etwas geringere Fibrinspezifität von Reteplase verglichen mit Alteplase spricht (106).

1.6. Thrombozytenaktivierung und -aggregation

Die Plättchen spielen eine wichtige Rolle im Bildungsprozess einer arteriellen Thrombose, welche zur kardialen Ischämie mit den klinischen Komplikationen eines akuten Myokardinfarktes führen kann (142). Wegen seiner herausragenden Rolle bei der Plättchenaggregation ist der Glykoprotein IIb/IIIa-Rezeptor ein attraktives Ziel bei der therapeutischen Intervention von akuten Koronarsyndromen geworden (142).

Das gesunde Gefäßendothel ist eine thromboresistente Oberfläche, an der keine Plättchenablagerung erfolgt. Bei Endothelverletzung oder bei Ruptur einer arteriosklerotischen Plaque, kommt es zur Exposition tiefer gelegener Schichten der Gefäßwand, welche Kollagen, Vitronektin, Fibronektin und von Willebrand-Faktor enthalten, mit dem Blut und damit zu Interaktionen zwischen dem Gefäßendothel und den Plättchen. Die Plättchen werden an die verletzte Gefäßwand gebunden und bilden eine Schicht, welche später als Matrix der Wundheilung dient (42, 65, 66, 73). Zentraler Ligand der Plättchenadhäsion ist der von-Willebrand-Faktor (vWF), der an spezifische Glykoproteine der Plättchenmembran (GPIIb/IX) bindet.

Durch die Gefäßwandverletzung kommt es ferner zur Aktivierung der Gerinnungskaskade und der Plättchen selbst über die Freisetzung von Serotonin, ADP, und anderen plättchenaktivierenden Substanzen aus den zerstörten Zellen (79). Im Folgenden kommt es dann zur Formveränderung der adhären Plättchen (Pseudopodienbildung) und zur Sekretion von vasoaktiven Substanzen wie Thromboxan A₂, Serotonin, ADP und von von-Willebrand-Faktor, PAI, Thrombin, FXIII, etc. aus den α - und β -Granula der Thrombozyten (79). Dies wiederum führt zu einer positiven *Feedback* Reaktion, welche die Plättchenaktivierung ihrerseits verstärkt. Als entscheidender Schritt kommt es schließlich zur Aktivierung und Konformationsänderung des plättchenspezifischen Integrins α IIb β 3 (GPIIb/IIIa-Rezeptor) (227) an der Oberfläche der Thrombozyten, was zur Bindung von im Blut gelöstem Fibrinogen und des von Willebrand-Faktors an diese Rezeptoren führt. Die Bindung erfolgt über die Tripeptidsequenz von Arginin-Glycin-Asparaginsäure (RGD). Da die Liganden zwei Bindungsstellen für den GPIIb/IIIa-Rezeptor aufweisen, können sie die Plättchen untereinander verbinden und so zur Plättchenaggregation führen. Dies führt dann wiederum zur Bildung eines typischen plättchenreichen Thrombus (*white clot*). Da der GPIIb/IIIa-Rezeptor der einzige Rezeptor zu sein scheint, welcher die Plättchenaggregation vermittelt, ist diese in großem Ausmaß vom GPIIb/IIIa-Rezeptor abhängig (79).

1.7. Inflammation

Bei der Entstehung arteriosklerotischer Plaques spielen neben Störungen der Hämostase und Fibrinolyse Entzündungsvorgänge eine entscheidende Rolle (16, 72, 73, 149, 221, 254, 257).

Man unterscheidet dabei eine Akute-Phase-Reaktion im Rahmen eines akuten Koronarsyndroms von einer chronischen Entzündungskonstellation bei Arteriosklerose.

1.7.1. Chronische Entzündungsreaktion bei Arteriosklerose

Als initiale Vorgänge bei der Entwicklung der Arteriosklerose betrachtet man die lokale Akkumulation von Lipiden und die Proliferation von glatten Muskelzellen (221). Das oxidierte LDL dieser entstandenen Plaques stellt eine wesentliche Verbindung zu

inflammatorischen Prozessen dar (16). Neben chronischen Entzündungsreaktionen, einschließlich der Infiltration durch Leukozyten, Proliferation von mesenchymalen Zellen, Fibrosierung und weiteren Veränderungen werden immunologische Reaktionen vermutet (143). Es werden eine Vielzahl von Mediatoren und Zytokinen freigesetzt (z.B. Interleukine wie Il-6 und Il-8, Kinine, Endothelin) (58), die in komplexer Weise in die endotheliale Funktion, die Bildung von Thromben, das Wachstum von glatten Muskelzellen, die Bildung von Matrixproteinen, und die Interaktion mit korpuskulären Blutbestandteilen eingreifen.

An der biomechanisch besonders belasteten Plaqueschulter besteht eine Akkumulation von Makrophagen, welche in der Lage sind entweder durch Phagozytose oder durch die Sekretion von proteolytischen Enzymen, wie Plasminogenaktivatoren, z.B. t-PA, und Metalloproteasen (254) extrazelluläre Matrix abzubauen. Möglicherweise erhöht dies die Fissurgefahr mit der Folge von Gewebefaktorexposition und damit letztlich der Aktivierung der Gerinnungskaskade.

1.7.2. Akute-Phase-Reaktion bei akuten Koronarsyndromen

Bereits vor über 50 Jahren konnte ein Zusammenhang zwischen dem akuten Myokardinfarkt und der Aktivierung der Inflammationsreaktion hergestellt werden (156).

Bei akuten Koronarsyndromen unterscheidet man zwei unterschiedliche Wege der Induktion der Inflammation (58) im Sinne einer Akute-Phase-Reaktion: zum einen kommt es zur Aktivierung von Neutrophilen an der Stelle der Koronarobstruktion, zum anderen im infarzierten Myokardareal (58).

Im Rahmen akuter Koronarsyndrome kommt es im Verlauf im Sinne einer Akute-Phase-Reaktion zum Ansteigen der CRP Werte (15, 22, 148, 199), sowie zu einem Anstieg des IL-6 (19, 157, 180, 196, 241, 252) mit einem Peak nach ca. 2-3 Tagen (180). Dabei korreliert der IL-6 Anstieg mit dem des CRPs.

Im Plasma der Patienten mit einem akuten Koronarsyndrom zeigt sich eine prolongiert über mehrere Tage anhaltenden Leukozytose (120).

In der akuten Phase sind systemisch Erhöhungen der löslichen Adhäsionsmoleküle sICAM und sVCAM gefunden worden (110). Für sICAM wurde ein Zusammenhang mit dem Auftreten eines akuten Myokardinfarktes bei initial Gesunden gefunden (215).

Ebenfalls ist die leukozytäre Expression von Adhäsionsmolekülen erhöht (166). Dies begünstigt wiederum die Freisetzung prokoagulatorischer und inflammatorischer Mediatoren besonders nach Thrombinstimulation (188).

1. 8. Zelluläre Adhäsionsmoleküle

Man nimmt an, dass die Adhäsion zirkulierender Leukozyten an die Endothelzellen und die darauf folgende transendotheliale Migration einen wichtigen Schritt in der Pathogenese der Arteriosklerose darstellt (220).

Normalerweise stellt das Endothel eine natürliche Barriere gegenüber Leukozyten dar. Bei der Arteriosklerose, bei der das Endothel jedoch geschädigt ist, kann eine Leukozytenrekrutierung an das Endothel sowie eine Leukozytenmigration stattfinden. Dies wird durch verschiedene Zytokine und Integrine erleichtert.

Der Prozess der Leukozytenanlagerung an das geschädigte Endothel besteht aus mehreren Schritten: *rolling*, *firm adhesion*, *transmigration* (44, 237). Am geschädigten Endothel lagern sich Fibrinogen und v.a. Thrombozyten ab. Das *rolling* der Leukozyten an Thrombozyten wird v.a. durch P-Selektin vermittelt, die feste Haftung (*firm adhesion*) dagegen über Integrine, wie v.a. Mac-1 (44, 237). Die Leukozytenadhäsion an Endothelzellen wird z. B. über ICAM-1, das wiederum von Interleukin-1, TNF und Interferon stimuliert wird, reguliert.

Eine vermehrte Expression von zellulären Adhäsionsmolekülen wurde bereits in arteriosklerotischen Plaques in mehreren Studie gezeigt (42, 254). Auch kommt ihnen eine Rolle bei akuten Koronarsyndromen zu (117).

Es gibt Beobachtungen, dass die Reperfusion beim akuten Myokardinfarkt eine akute inflammatorische Antwort induziert, welche zu einem zusätzlichen Schaden am Gefäßendothel führen kann (134). Die Reperfusion verschlossener Gefäße führt zu einer Aktivierung und Extravasation von Leukozyten, die durch die sequentielle Interaktion von Adhäsionsmolekülen und ihren Liganden, die von Leukozyten, Endothelzellen und Plättchen exprimiert werden, reguliert wird.

1.9. Interaktionen von Hämostase, Fibrinolyse und Inflammation, sowie Thrombozyten-Leukozyten-Interaktion

Zwischen Gerinnung, Fibrinolyse und Inflammation bestehen verschiedene Interaktionen. Akute-Phase-Reaktionen im Rahmen eines Myokardinfarktes oder instabiler Angina pectoris führen zu Veränderungen prokoagulatorischer Proteine, welche eine Akute-Phase-Reaktion aufweisen können (z.B. Fibrinogen, PAI) und so zu Störungen der Balance zwischen Fibrinolyse und Hämostase führen können.

Zusätzlich gibt es eine CRP-stimulierte Gewebefaktorbildung durch Monozyten (33). Ebenfalls ist eine prokoagulatorische Stimulierung von Monozyten durch Fibrinogen nachweisbar (3).

Weitere Beziehungen bestehen über das Komplementsystem, welches im Bereich der Plaqueruptur als auch systemisch aktiviert wird und Verbindungen mit dem Kallikrein-Faktor-XII System aufweist (2, 120, 263). Beim akuten Koronarsyndrom kommt es zu einer Plasminaktivierung, welche sowohl die Kontaktphase der Gerinnung als auch das Komplementsystem aktiviert. Zudem kann über eine positive Rückkopplung die Faktor XII-Aktivierung sowohl zu einer gesteigerten Thrombinbildung als auch zu einer Komplementaktivierung über Verbrauch des C1-Esterase-Inhibitors und zu einer vermehrten Bradykininfreisetzung führen.

Beim akuten Koronarsyndrom besteht eine prolongiert anhaltende Thrombinaktivierung als Zeichen einer aktivierten Hämostase (52, 96, 97). Diese Thrombinaktivierung führt zu einer Stimulation der zellulären Proliferation. Außerdem hat Thrombin einen proinflammatorischen Effekt mit sekundärer Stimulation von Adhäsionsmolekülen und verstärkter Neutrophilen-Monozytenadhäsion (62).

Ferner aktiviert Thrombin Thrombozyten (225). Dies führt zu einer vermehrten Bildung von Thrombozyten-Leukozyten-Aggregaten. Es konnte gezeigt werden, dass diese Thrombozyten-Leukozyten-Interaktion eine prokoagulatorische und proinflammatorische Wirkung hat (34, 100, 188). So werden z.B. Mediatoren wie Integrine (Mac-1, LFA-1), Interleukine wie IL-6, IL-8, MCP-1, TNF α (20, 58, 187) systemisch freigesetzt.

II. Zielsetzung

In dieser Arbeit sollte der Effekt einer medikamentösen Reperfusionstherapie mit Reteplase allein versus einer reduzierten Dosis Reteplase in Kombination mit dem GPIIb/IIIa-Rezeptorantagonisten Abciximab auf die Hämostase, Fibrinolyse und Inflammation, sowie auf Adhäsions- und Oberflächenmarker bei Patienten mit akutem Myokardinfarkt untersucht werden.

2. Material und Methoden

2.1. Patienten

Die vorliegende Untersuchung wurde als Substudie im Rahmen der GUSTO V Studie (Global use of strategies to open occluded coronary arteries) (249) im Zeitraum von März 2000 bis Februar 2001 an der Medizinischen Universitätsklinik Tübingen durchgeführt.

Es wurden insgesamt 38 Patienten mit den Zeichen eines akuten Myokardinfarktes nach Ausschluss der unten erwähnten Kontraindikationen und Erfüllung aller erforderlichen Einschlusskriterien in diese Studie eingeschlossen und nach telefonischer Randomisierung einem der beiden Lyseschemata zugeführt. Alle Patienten wurden über die Notaufnahme auf die Intensivstation E11v der Medizinischen Klinik aufgenommen. Nach Aufklärung gaben die Patienten ihr schriftliches Einverständnis zur Teilnahme an der multizentrischen GUSTO V Studie sowie zur Teilnahme an der in diesem Rahmen von der Abteilung III der Medizinischen Klinik (Ärztlicher Direktor: Prof. Dr. L. Seipel) unter der Leitung von Prof. Dr. H.M. Hoffmeister durchgeführten Substudie. Das Studienprotokoll war zuvor von der Ethikkommission der Universität Tübingen genehmigt worden.

Die Beschreibung der Patienten ist den Tabellen 2.1-2.4. zu entnehmen.

Die GUSTO V Studie war eine multinationale multizentrisch randomisierte offene Phase III Studie, die die Wirksamkeit und Verträglichkeit von Abciximab, einem GPIIb/IIIa-Rezeptorblocker, in Kombination mit einer reduzierten Dosis Reteplase (rekombinanter Plasminogen-Aktivator, r-PA) verglichen mit der vollen Dosis Reteplase in der Behandlung des akuten Myokardinfarkts untersuchte.

Alle eingeschlossenen Patienten erfüllten die folgenden Standardkriterien :

- Kontinuierliche ischämische Symptome (nicht nitrosensible thorakale Schmerzen bzw. Engegefühl mit oder ohne Ausstrahlung), die länger als 30 Minuten anhielten, mit Beginn der Symptomatik innerhalb der vergangenen 6 Stunden vor Studieneinschluss.

- Ferner der elektrokardiographische Nachweis eines Myokardinfarktes anhand des Auftretens einer oder mehrerer der folgenden EKG-Veränderungen:
 - ST-Streckenhebungen von $\geq 2\text{mm}$ in 2 oder mehr benachbarten Brustwandableitungen,
 - ST-Streckenhebungen von $\geq 1\text{mm}$ in 2 oder mehr Extremitätenableitungen,
 - ST-Streckenhebungen $\geq 2\text{mm}$ in V1, V2 oder V2 und V3 mit reziproker ST-Streckenhebung $\geq 1\text{mm}$ in II, aVF und V6,
 - neu aufgetretener Linksschenkelblock .
- Das schriftliche Einverständnis musste vorliegen .

Als Ausschlusskriterien galten folgende:

- Aktive innere Blutung oder hämorrhagische Diathese in der Anamnese (einschl. Heparin induzierter Thrombozytopenie),
- chirurgischer Eingriff oder Trauma <6 Wochen,
- zerebrovaskuläre Ereignisse innerhalb der letzten 2 Jahre bzw. jegliches mit bleibendem neurologischem Defizit,
- Dauertherapie mit oralen Antikoagulantien (Marcumar),
- Thrombozyten <100 000 / μl ,
- Blutdruck systolisch >180mmHg , oder diastolisch >110mmHg,
- Gewicht >120kg,
- gleichzeitige Teilnahme an einer anderen Studie,
- Vorbehandlung innerhalb der letzten 7 Tage mit GPIIb/IIIa-Rezeptorblockern,
- bekannte Allergie gegen ASS (Acetylsalizylsäure), Reteplase oder Reo-Pro .

Die Diagnose akuter Myokardinfarkt wurde durch laufende Kontrollen der Laborparameter CK, CK-MB, LDH und GOT in den folgenden 48 Stunden und regelmäßige EKG-Kontrollen (bipolare Extremitätenableitungen I, II, III, verstärkte unipolare Goldberger-Ableitungen aVR, aVL, aVF und unipolare Brustwandableitungen nach Wilson V1-V6) bestätigt.

Nachdem der Patient sein schriftliches Einverständnis gegeben hatte, wurde er körperlich untersucht, nochmals ein EKG geschrieben, sowie Blutbild, Gerinnung und

die Herzenzyme abgenommen und, falls noch nicht erfolgt, 150-325mg Acetylsalicylsäure (ASS) verabreicht. Dann wurde der Patient telefonisch von einem Randomisierungszentrum in einen der beiden Lysearme zugeteilt (Abbildung 2.1).

In der Reteplase-Gruppe (n = 18) erhielten die Patienten eine Vollheparinisierung mit einem intravenösen Bolus von 5000 I.E., gefolgt von einer mindestens 24 Stunden andauernden Heparininfusion. Diese erfolgte initial mit 1000 I.E./Stunde bei Patienten ≥ 80 kg und 800 I.E./Stunde bei Patienten < 80 kg und nachfolgend mit Abstimmung auf die regelmäßige Bestimmung der partiellen Thromboplastinzeit (PTT) mit einer Ziel-PTT von 50-70 Sekunden. Die Thrombolyse erfolgte mittels zwei im Abstand von 30 Minuten jeweils über 1-2 min intravenös applizierten 10 Einheiten Reteplase-Boli.

Die zweite Patientengruppe (n=20) erhielt ebenfalls eine Vollheparinisierung mit einem Bolus von 60 I.E./kg bis max. 5000 I.E. Der Start der über mindestens 24 Stunden andauernden Heparininfusion erfolgte initial mit 7 I.E./kg KG /Stunde und konnte dann individuell an die erwünschte Ziel-PTT von 50-70 Sekunden angepasst werden. Nun erhielt der Patient einen Bolus von 25mg/kg Reo-Pro über 1 min und eine sich daran anschließende Dauerinfusion mit 0,125 μ g/kg/min (max.10 μ g/min) Reo-Pro über 12 Stunden. Zusätzlich erhielt der Patient einen reduzierten Reteplase-Bolus von 5 Einheiten und im Abstand von 30 Minuten nach dem ersten einen zweiten Reteplase-Bolus von 5 Einheiten (siehe auch Abb.2.1.).

Abbildung 2.1.:

Therapieschema der GUSTO V Studie:

Reteplase-Gruppe:	Reo-Pro + Reteplase-Gruppe:
Heparin-Bolus mit 5000 I.E.	Heparin-Bolus 60I.E./kg bis max.5000 I.E.
↓	↓
Start der Heparininfusion mit 800I.E./Std. bei KG <80 kg 1000 I.E. /Std. mit KG ≥80 kg	Start der Heparininfusion mit 7 I.E. /kg KG pro Std.
(mind. 24 Stunden, Ziel-PTT 50-70sek.)	(mind. 24 Stunden, Ziel-PTT 50-70sek.)
↓	↓
10 I.E. Reteplase-Bolus über 1-2 min	Gabe des Reo-Pro-Bolus 0,25mg/kg über 1min
↓	↓
↓	Start der Reo-Pro-Infusion mit 0,125µg/kg/min (max.10 µg/min) über 12 Stunden
↓	↓
↓	5 I.E. Reteplase-Bolus über 1-2 min (max 15 min) nach Reo-Pro-Bolus
↓	↓
Nach 30 min: 10 I.E. Reteplase-Bolus über 1-2 min	Nach 30 min: 5 I.E. Reteplase-Bolus über 1-2 min

Abb. 2.1.:

Therapieschema der Infarktpatienten in den beiden Lysegruppen.

Alle Patienten wurden auf der Intensivstation am Monitor überwacht. Es folgten regelmäßige Blutentnahmen zur Kontrolle des Blutbilds, der Gerinnung (PTT, Quick, Fibrinogen, AT III) und der Herzenzyme (CK, CK-MB), sowie individuell angepasste Laborwertkontrollen. Ferner wurden in regelmäßigen Abständen EKG-Kontrollen geschrieben.

Eine antianginöse Therapie wurde individuell appliziert und beinhaltete β -Blocker und Nitrate. Die weitere Medikation ist der Tabelle 2.4. zu entnehmen. Die systemische

Heparinisierung erfolgte durchschnittlich 3 bis 3,5 Tage und wurde danach bis zur vollständigen Mobilisierung auf unfraktioniertes Heparin 2x7500 I.E subkutan oder die einmalige tägliche subkutane Applikation von niedermolekularem Heparin umgestellt. Aufgrund fehlender Beschwerdefreiheit nach erfolgter Lyse und weiterhin bestehenden EKG-Veränderungen wurde bei 4 Patienten eine Koronarangiographie im Akutstadium durchgeführt, wobei bei 3 von diesen gleichzeitig eine perkutane transluminale coronare Angioplastie (PTCA) durchgeführt wurde.

Ein Patient musste sich nach erfolgloser Thrombolyse und Komplikationen bei der daraufhin durchgeführten Koronarangiographie notfallmäßig einer Aortokoronaren-Bypassoperation (ACB-OP) unterziehen.

Im Laufe des stationären Aufenthaltes entwickelten 7 Patienten eine Postinfarktangina. Die während der Reperfusionphase nach medikamentöser Thrombolyse aufgetretenen Herzrhythmusstörungen (siehe Tabelle 2.3.), wurden medikamentös oder elektrisch therapiert.

Bei einem Patienten kam es während der folgenden 24 Stunden zu einer nicht transfusionsbedürftigen Thrombozytopenie unter Vollheparinisierung und Abciximab Gabe. Da eine Heparin-induzierte-Thrombozytopenie laborchemisch ausgeschlossen werden konnte, legte dies den Verdacht auf eine Abciximab induzierte Thrombozytopenie nahe.

Unter der Lysetherapie kam es zu Blutungskomplikationen (Tabelle 2.3.), darunter Epistaxis, Gastrointestinalblutung, Hämatome nach Punktion der Leiste etc..

Ein Patient aus der Reteplase-Gruppe erlitt innerhalb von 3 Stunden nach Applikation der Lysemedikation eine intrakranielle Blutung mit letalem Ausgang.

Nach einer durchschnittlichen Verweildauer von ca. 3 Tagen auf der Intensivstation wurden die Patienten auf Normalstation verlegt und weiterhin mobilisiert, sowie die medikamentöse Therapie optimiert und gegebenenfalls eine weiterführende Diagnostik veranlasst. Nach einem durchschnittlichen Klinikaufenthalt von 13 bis 15 Tagen konnten die Patienten in stabilem Zustand entlassen werden.

Nach 30 Tagen waren 2 der 38 Patienten verstorben.

Als Vergleichsgruppe für diese Substudie dienten 27 klinisch gesunde Kontrollpersonen im vergleichbaren Alter und Geschlechterverhältnis, die in ihrer Anamnese keine kardialen Vorerkrankungen und ein niedriges Risikoprofil aufwiesen.

Tabelle 2.1.:

	Abciximab+ r-PA	r-PA	Kontrolle
<u>Anzahl:</u>	20	18	27
<u>Alter:</u>			
MW (Mittelwert) ± SF(Standardfehler)	57,4±2,8	68,1±3,0	50,4±2,3
Median	59,5	72	51,5
Min /Max	39-75	49-94	33-67
<u>Geschlecht:</u>			
männlich	16 (80%)	11(61%)	19 (70,4%)
weiblich	4 (20%)	7 (39%)	8 (29,6%)
<u>Risikofaktoren:</u>			
<u>Raucher:</u>	10 (50 %)	4 (22%)	4 (14,8%)
Nichtraucher:	10 (50%)	7 (39 %)	0
Ex> 2 Jahre:	0	7 (39 %)	0
<u>Diabetes mellitus :</u>			
I	0	1 (5,6%)	0
IIa	0	2 (11,1%)	0
IIb	2 (10%)	1 (5,6%)	0
<u>Art.Hypertonie:</u>	7 (35%)	6 (33,3%)	0
<u>Hyperchol.ämie:</u>	10 (50 %)	5 (27,8%)	0
<u>Pos.Fam.anamnese:</u>	8 (40%)	10 (55,6%)	
<u>Adipositas:</u>	12 (60%)	10 (55,6%)	
<u>Frühere Infarkte:</u>			
Bis 3 Monate:	3 (15%)	0	
>3 Mo:	2 (10%)	1 (5,6%)	
<u>Frühere PTCA:</u>	0	1 (5,6%)	
<u>Frühere ACVB-OP:</u>	0	0	

Tab. 2.1.:

Charakterisierung der Patienten mit akutem Myokardinfarkt und der Kontrollgruppe.

Tabelle 2.2.:

	Abciximab +r-PA	r-PA
<u>Zeit (h):Schmerzbeginn bis Aufnahme:</u>		
Mittelw.±SF	2,46±0,34	2,16±0,39
Median	2,5	1,75
Min./Max.	1-<6	1-<6
<u>Infarkt:</u>		
Vorderwandinfarkt:	5 (25%)	6 (33,3%)
Hinterwandinfarkt:	10 (50%)	9 (50%)
Andere Lokalisation:	3 (15 %)	2 (11,1 %)
<u>Initiale CK (U/l):</u>		
Mittelw.±SF	94,4±27,0	62,6±16,2
Median	59	38,5
Min./Max.	20-512	17-314
<u>Maximale CK (U/l):</u>		
Mittelw.±SF	632,6±166,2	658,6±107,1
Median	396,5	607
Min./Max.	45-1985	16-1471
<u>Rückgang d. ST-Hebungen in 3-6 Stunden:</u>	13 (65%)	16 (88,9%)
<u>Beschwerdefreiheit nach 3-6 Stunden:</u>	18 (90 %)	16 (88,9%)
<u>Koronarangiographie:</u>	16 (80 %)	12 (66,7%)
<u>KHK:</u>		
1-Gefäß-KHK:	9 (56,25%)	5 (41,7%)
2-Gefäß-KHK:	5 (31,25%)	5 (41,7%)
3-Gefäß-KHK:	1 (6,25)	1 (8,3%)
Keine signifikanten Stenosen:	1 (6,25 %)	1 (8,3%)

Tab.2.2.:

Beschreibung der Patienten mit akutem Myokardinfarkt.

Tabelle 2.3.:

	Abciximab +r-PA	r-PA
<u>Komplikationen:</u>		
<u>Herzrhythmusstörungen:</u>		
Bradykarde HRST:	1 (5%)	3 (16,7%)
Tachykarde HRST:	2 (10%)	4 (22,2%)
Kammerflimmern:	1 (5%)	0
Neu aufgetretenes Blockbild:	1 (5%)	3 (16,7%)
Andere HRST:	2 (10%)	0
<u>Thrombozytopenie:</u>		
	1 (5%)	0
<u>Blutungen:</u>		
Hämatome >5cm:	3 (15%)	1 (5,6%)
Epistaxis:	2 (10%)	0
Gastrointestinale Bl.:	1 (5%)	1 (5,6%)
Intrakraniale Bl.:	0	1 (5,6%)
<u>Transfusion:</u>		
	1 (5%)	1 (5,6%)
<u>Perikarditis:</u>		
	1 (5%)	1 (5,6%)
<u>Kardiogener Schock:</u>		
	1 (5%)	0
<u>Reanimation:</u>		
Präklinisch:	1 (5%)	0
Klinisch:	1 (5%)	0
<u>Tod:</u>		
0-48h:	0	1 (5,6%)
48h-30 d:	1 (5%)	0
<u>Postinfarktangina:</u>		
	3 (15 %)	4 (22,2%)
<u>Akut-PTCA innerhalb 24 h nach Lysebeginn:</u>		
	1 (5%)	2 (11,1%)
<u>Akut-PTCA >24 h nach Lysebeginn:</u>		
	3 (15 %)	2 (11,1%)
<u>Elektive PTCA:</u>		
	7 (35 %)	1 (5,6%)
<u>Akut-ACVB-OP:</u>		
	1 (5 %)	0

Tab.2.3.:

Beschreibung der Patienten mit akutem Myokardinfarkt.

Tabelle 2.4.:

	Abciximab +r-PA	r-PA
<u>Lysemedikation:</u>	2 x 5 Einheiten Reteplase im Abstand von 30 min Reo-Pro-Infusion mit 0,25mg/kg als Bolus und 0,125µg/kg/min über 12 Stunden	2 x10 Einheiten Reteplase im Abstand von 30 min
<u>ASS :</u>		
Prämedikation:	5(25%)	4 (22,2%)
Initial: 100mg	1 (5%)	2 (11,1%)
300mg	15 (75%)	16 (88,9%)
Ab Tag 2: 100mg	19 (95%)	17 (94,4%)
Bis Entlassung: 100mg	18 (90%)	15 (83,3%)
<u>Vollheparinisierung in</u>		
<u>Tagen:</u>	3,6±0,4	3,0±0,2
Vor Randomisierung:	3 (15%)	0
<u>β-Blocker:</u>		
Prämedikation:	6 (30%)	3 (16,7%)
Innerhalb 24 Stunden:	17 (85%)	15 (83,3%)
Bis Entlassung:	18 (90%)	17 (94,4%)
<u>Nitrate:</u>		
Prämedikation:	4 (20%)	1 (5,6%)
Innerhalb 24 Stunden:	18 (90%)	17 (94,4%)
Bis Entlassung:	1 (5%)	1 (5,6%)
<u>Ca²⁺-Antagonisten:</u>		
Prämedikation:	2 (10%)	0
Innerhalb 24 Stunden:	3 (15%)	0
Bis Entlassung:	5 (25%)	0
<u>ACE-Hemmer:</u>		
Prämedikation:	4 (20%)	3 (16,6%)
Innerhalb 24 Stunden:	7 (35%)	8 (44,4%)
Bis Entlassung:	15 (75%)	15 (83,3%)
<u>Statine:</u>		
Prämedikation:	2 (10%)	1 (5,6%)
Innerhalb 24 Stunden:	4 (20%)	0
Bis Entlassung:	10 (50%)	9 (50 %)

Tab. 2.4.:

Medikation der Patienten mit akutem Myokardinfarkt.

2.2. Blutentnahme und Abnahmezeitpunkte

Nach Randomisierung der Patienten wurde die Autorin vom Ärzte- und Pflege team der Intensivstation benachrichtigt und traf binnen 45 Minuten ein. Sie konnte dann das bis zum Eintreffen im Kühlschrank gelagerte Blut abholen oder bei Eintreffen vor Lysebeginn das Blut selbst abnehmen. Die initiale Abnahme erfolgte vor Vollheparinisierung und Lyseapplikation. Das Blut wurde möglichst ohne zu stauen aus einer peripheren Vene durch einmalige Punktion entnommen oder aber bei Vorliegen einer arteriellen Radialis- oder Femoralis-Kanüle aus dieser entnommen.

Die weiteren Blutentnahmen erfolgten durch die Autorin selbst 90 min (Ia), 3h (II), 6h (III), 12h (IIIa), 16h (IIIb), 24h (IV) und 48h (V) nach Lysebeginn. Die 24 -und 48 Stunden-Abnahme erfolgten jeweils morgens, um die bekannten zirkadianen Veränderungen einiger Parameter (108, 124) so gering wie möglich zu halten.

2.3. Materialien und Aufbereitung der Proben

Die Blutentnahmen erfolgten in 10ml Monovetten (Firma Sarstedt, Rommelsdorf-Nürnbrecht, Deutschland) die Natrium-Citrat enthielten. Dabei betrug das durch Füllen der Monovetten mit Blut entstandene Mischungsverhältnis von Natrium-Citrat zu Blut 1:9.

Unmittelbar nach dem Abnehmen bzw. nach dem Abholen aus dem Kühlschrank wurde das Blut für 20 min bei 2000g zentrifugiert und anschließend das Plasma zu je 200µl Portionen in 42 beschriftete Eppendorf-Tubes pipettiert. Diese wurden dann mit flüssigem Stickstoff schockgefroren und bei -20°C im Gefrierschrank gelagert.

Die Bestimmungen der Forschungsparameter aus den Plasmaproben wurden im Forschungslabor von Prof. Dr. H.M. Hoffmeister (Abt. III der Medizinischen Klinik Tübingen, Ärztlicher Direktor: Prof. Dr. Seipel) von Frau S. Kazmaier und Frau P. Rilling durchgeführt.

Folgende Parameter wurden bestimmt:

Thrombin-Antithrombin (TAT), Plasmin- α 2-Antiplasmin (PAP), D-Dimere (DD), lösliches interzelluläres Adhäsionsmolekül (s-ICAM), lösliches P-Selektin (s-P-Selektin), aktivierter Faktor XIIa (FXIIa), Prothrombinfragment F1+2 (F1+2).

Für die durchflusszytometrischen Messungen wurde Vollblut aus 2,7ml EDTA-Monovetten der Firma Sarstedt, Rommelsdorf-Nürnbrecht, Deutschland verwendet. Es wurde für maximal 6 Stunden im Kühlschrank gelagert und so schnell wie möglich nach der später beschriebenen Weise aufbereitet. Die durchflusszytometrischen Messungen erfolgten in der Abteilung für Transfusionsmedizin (Ärztlicher Direktor: Prof. Dr. Northoff) der Uniklinik Tübingen.

Die Routineparameter (Blutbild, Quick, PTT, Fibrinogen, ATIII, CK, LDH, GOT, CRP) wurden im Zentrallabor der Universitätsklinik Tübingen bestimmt.

2.4. Durchflusszytometrische Bestimmungen (FACS-Analyse)

2.4.1. Die Durchflusszytometrie

Die Durchflusszytometrie ist ein optisches Messsystem, das Streulicht- und Fluoreszenzsignale einzelner in einem Flüssigkeitsstrom fokussierter Partikel analysiert. Diese Untersuchungsmethode beruht auf der simultanen Messung mehrerer biochemischer und physikalischer Parameter von Einzelzellen.

Dazu werden die in einer Suspension vorliegenden Zellen in einem Flüssigkeitsstrom zu einem Messpunkt geleitet, an dem sie von einem fokussierten Lichtstrahl einer Lichtquelle beleuchtet werden. Die mit einem Fluoreszenzfarbstoff markierten Zellen werden somit angeregt und die emittierte Fluoreszenz und das Streulicht jeder einzelnen Zelle kann so quantifiziert werden. Eine Analyse besteht somit aus der Vielzahl schnell aufeinanderfolgenden Einzelzellmessungen.

Durch Kopplung von Fluoreszenzfarbstoffen an mono- oder polyklonale Antikörper können damit Moleküle im Zytoplasma oder auf der Zelloberfläche nachgewiesen werden. Ferner ermöglicht die Immunfluoreszenz auch die Analyse zellulärer Funktionszustände. Die Farbstoffmenge ist dabei der Anzahl der Bindungsstellen an z.B. DNA, RNA oder Oberflächenantigene proportional. Somit stellt die emittierte Fluoreszenz-Intensität ein Maß für die zellulären Bindungsstellen dar.

2.4.2. Fluoreszenz

Unter Fluoreszenz versteht man die nach Absorption energiereicher Strahlung schnell abklingende Lichtemission von Molekülen. Dies begründet sich darin, dass fluoreszierende Verbindungen (Fluorochrome) Lichtenergie einer für sie charakteristischen Wellenlänge absorbieren und damit Elektronen auf ein höheres Energieniveau gehoben werden und beim Rücksprung in den Grundzustand ein Photon emittiert wird .

Da beim Rücksprung auf das Grundniveau ein Teil der Energie als Wärme verloren geht, ist das emittierte Licht langwelliger als das Anregungslicht.

Bei der Verwendung eines Argonlasers mit einer Emissionslinie von 488nm können nur Farbstoffe verwendet werden, die ein Exzitationsspektrum in diesem Bereich besitzen. Dies trifft unter anderem für Fluorochrome Fluoreszin Isozyanat (FITC), R-Phycoerythrin (PE) und Peridin-Chlorophyll-a-Protein (PerCP) zu.

Mit Hilfe der Mehrfarbenfluoreszenzanalyse können verschiedene Parameter gleichzeitig unter Verwendung des gleichen Lasers bestimmt werden. Dazu wählt man Farbstoffe, die mit derselben Wellenlänge anregbar sind, aber eine andere Wellenlänge des Fluoreszenzlichts aufweisen. Diese Fluorochrome müssen über eine unterschiedliche „Stoke`sche Shift“, d.h. einen unterschiedlichen Abstand zwischen Exzitations- und Emissionswellenlänge, besitzen.

Für die Mehrfarbenfluoreszenz mit einer Wellenlängenanregung von 488nm sind sowohl R-Phycoerythrin (PE) als auch Peridin-Chlorophyll-a-Protein (PerCP) in Kombination mit Fluoreszin Isozyanat (FITC) geeignet.

2.4.3. Streulicht

Zusätzlich zur Fluoreszenz wird mittels Durchflusszytometrie auch das Streulicht zur Zellcharakterisierung herangezogen. Trifft ein Lichtstrahl auf eine Zelle, streut sie aufgrund ihrer physikalischen Eigenschaften das Licht mit unterschiedlicher Quantität

und Qualität. Die Streuung wird dabei durch Größe, Form, Zelloberfläche und Granularität beeinflusst und ermöglicht dadurch die Zellcharakterisierung.

Man unterscheidet aufgrund der winkelabhängigen Streuung, welche im Winkel von 0-10° des einfallenden Lichts am größten ist, Vorwärtsstreulicht (Forward Angle Light Scatter (FSC)) und im Winkel von 90 ° dazu ein geringerer Anteil von Seitwärtslicht (Side Scatter (SSC)). Dabei besitzt das Vorwärtsstreulicht eine hohe Sensitivität für die Querschnittsfläche und liefert daher Informationen über die Zellgröße, wohingegen das Seitwärtsstreulicht Auskunft über die Refraktion und damit über die Granularität und die äußere Form gibt.

Mit Hilfe diese beiden Parameter lassen sich die Leukozyten in neutrophile Granulozyten, Monozyten und Lymphozyten differenzieren. Die Basophilen sind zum größten Teil im Streulichtbereich der Lymphozyten enthalten. Eosinophile Granulozyten lassen sich am besten im depolarisierten Streulicht differenzieren.

2.4.4. Aufbau und Funktion des Zytometers

Das Gerät ist in folgende drei Bauteile gegliedert: Flüssigkeitssystem, optisches System und Signalverarbeitung.

Das Flüssigkeitssystem enthält eine isotone Trägerflüssigkeit, die die Zellsuspension zur Messkammer transportiert. Die hydrodynamische Fokussierung, welche den Vorgang des Verengens und des Beschleunigens des Probenstroms bezeichnet, gewährleistet, dass die Zellen wie Perlen zum Messpunkt gelangen.

Das optische Gerät enthält als Lichtquelle einen Laser, dessen Strahl mit Hilfe von Linsen geformt und fokussiert wird. Der Detektionsteil besteht aus einem Messbereich zur Messung des Vorwärtsstreulichts und einem zur Messung des Seitwärtsstreulichts und der Fluoreszenz.

Die Signalverarbeitung erfolgt durch Umwandlung der optischen in proportionale elektronische Signale. Dabei werden Spannungsfelder linear und logarithmisch verstärkt, die Höhe der elektrischen Impulse analysiert und die gewonnenen Informationen per Rechner verarbeitet und dargestellt.

2.4.5. Darstellung der Messergebnisse

Die Darstellung der Messergebnisse kann als Einparameterdarstellung in Form eines Histogramms oder Häufigkeitsverteilung erfolgen. Hierbei wird die Verteilung eines Parameters in einer großen Zellpopulation beschrieben, wobei der Parameter auf der x-Achse gegen die Zellzahl auf der y-Achse aufgetragen wird.

Eine weitere Möglichkeit ist die korrelierte Zweiparameterdarstellung, die die Relation zweier verschiedener Eigenschaften einer Zelle zueinander angibt, z.B. die Seitwärtsstreuung auf der x-Achse (Abszisse) und die Vorwärtsstreuung auf der y-Achse (Ordinate) oder die Grünfluoreszenz (FITC) gegen die Rotfluoreszenz (PE). Bei den Darstellungen der Fluoreszenz wird eine logarithmische Skala verwendet.

Die graphische Darstellung erfolgt als Zweiparameter-Punktehistogramm (*dot plot*), wobei jeder Punkt eine bestimmte Zelle mit ihren beiden Eigenschaften repräsentiert. Es kann entweder eine lineare oder eine logarithmische Darstellung erfolgen.

Abbildung 2.2.:

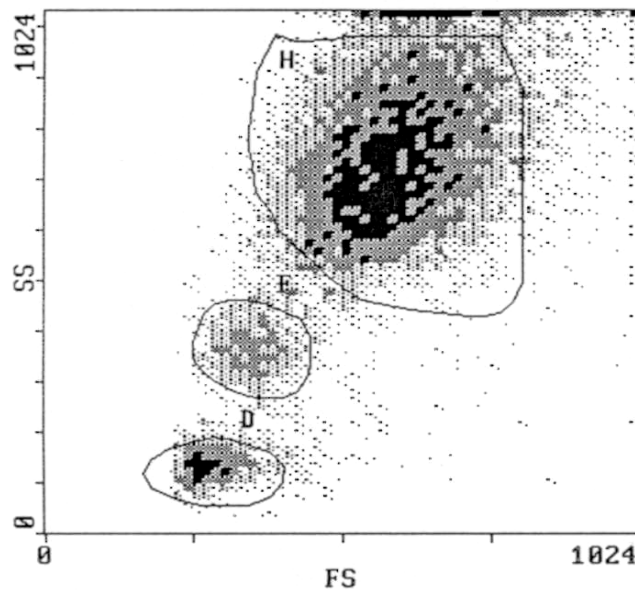


Abb. 2.2.: Darstellung der Granulozyten (H), Lymphozyten (D) und Monozyten(E) im Vorwärts- und Seitwärtsscatteer.

Abbildung 2.3.:

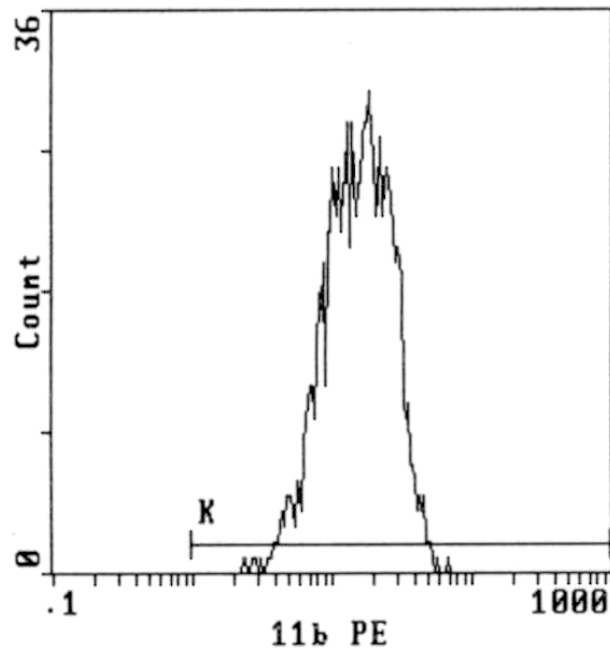


Abb. 2.3.:
Beispiel eines Histogramms. Einparameterdarstellung für die Markierung von Monozyten mit MAC-1.

Abbildung 2.4.:

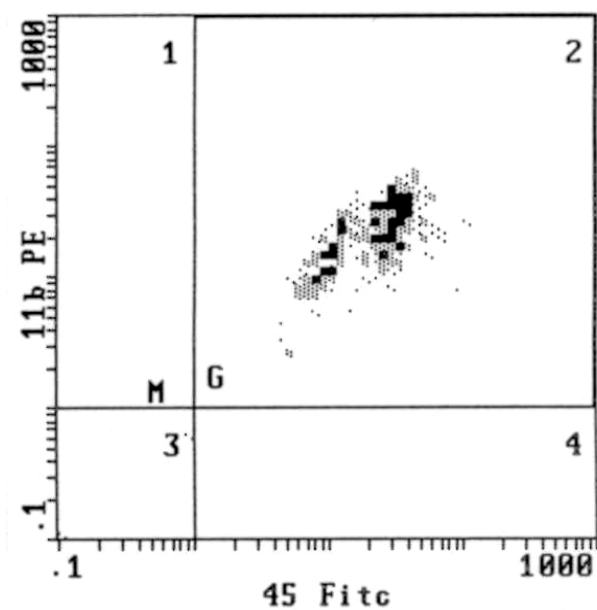


Abb. 2.4:

Beispiel eines Punktwolkendiagramms. Zweiparameterdarstellung für die Markierung von Monozyten mit MAC-1.

2.4.6. Aufbereitung der Proben zur durchflusszytometrischen Messung

Zur Differenzierung von verschiedenen Oberflächenantigenen auf den drei großen Leukozytenuntergruppen (Granulozyten, Monozyten und Lymphozyten) wurde die Zweifarbenfluoreszenz im lysierten Vollblut angewandt. Die Vollblutmethode ermöglicht die immunologische Charakterisierung der Leukozyten mit Hilfe Fluorochrom-markierter monoklonaler Antikörper gegen spezifische Oberflächenantigene. Hierbei kommt es durch einen Lyseschritt zu einer Abtrennung der Erythrozyten und damit zu einer Separation der Leukozyten aus dem Vollblut. Mit Hilfe der Zweifarbenfluoreszenz konnten simultan zwei Parameter bestimmt werden: zum einen wurden die Leukozyten mit dem allgemeinen Leukozytenmarker CD45, der mit dem grünfluoreszierenden FITC-Farbstoff konjugiert war, identifiziert, zum anderen konnten mit Hilfe von rotfluoreszierenden PE-konjugierten Antikörper spezifische Oberflächenantigene auf diesen identifiziert und quantifiziert werden.

2.4.7. Reagenzien und Aufbereitung

a) Reagenzien zur Aufbereitung

1. EDTA-Blut (2,7 ml),
2. monoklonale Fluorochrom-konjugierte Antikörper der Firma Becton and Dickinson Immunocytometry Systems, San Jose, USA, CD45 (FITC), CD54(PE), CD11b (PE), γ 1, γ 2,
3. monoklonale Fluorochrom-konjugierte Antikörper der Firma Immunotech, Marseille, Frankreich, CD41, CD 42b (PE),
4. FACS Lysing Solution (10 fach Konzentrat), als Gebrauchslösung 1:10 verdünnt, der Firma Becton and Dickinson Immunocytometry Systems, San Jose, USA,
5. PBS-Puffer (Phosphate-Buffered Saline, pH=7,2+ 0,2; 0,01 mol/l PO₄ und 0,15 mol/l NaCl ohne Kalzium, Magnesium Phenolrot oder Natriumazid),

6. Messröhrchen.

b) Reagenzien zur Messung mit dem Zytometer

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

c) Aufbereitung des FACS-Blutes

Pro Patient und Abnahmezeitpunkt wurden jeweils 5 Röhrchen mit den jeweiligen Antikörperkombinationen vorbereitet und beschriftet:

Kontrolle: $\gamma 1 + \gamma 2a$	= Kontrollprobe,
CD45+CD54:	= Leukozytenmarker CD45 und c-ICAM-1,
CD45+CD41:	= Leukozytenmarker CD45 und CD41,
CD45+CD11b:	= Leukozytenmarker CD45 und MAC1,
CD45+CD42b :	= Leukozytenmarker CD45 und CD42b.

In die jeweiligen Röhrchen wurden die entsprechenden Antikörper pipettiert (von $\gamma 1$, $\gamma 2a$, CD45: jeweils 10 μ l, von CD11b: 15 μ l und von CD54, 41, 42b: jeweils 20 μ l).

Im Anschluss daran wurden jeweils 100 μ l EDTA-Blut hinzugegeben, im Vortexer gemischt und 20 min lichtgeschützt bei Raumtemperatur inkubiert:

In dieser Zeit erfolgte die Herstellung der Lyse-Gebrauchslösung, indem die Lyselösung mit Aqua dest. 1:10 verdünnt wurde. Je 2ml der verdünnten Lyselösung wurden in jedes Röhrchen pipettiert, mit dem Vortexer gemischt und 10-12min bei Raumtemperatur in der dunklen Schublade inkubiert.

Nun erfolgte die Zentrifugation bei 200 x g über 10 min.

Der Überstand wurde anschließend bis auf einen Pellet mit der Wasserstrahlpumpe abgesaugt, erneut mit dem Vortexer gemischt und dann mit jeweils 1ml PBS-Puffer aufgefüllt.

Es erfolgte eine nochmalige Zentrifugation mit 200 x g für 10min. Der Überstand wurde nochmals mit der Wasserstrahlpumpe abgesaugt mit 1ml PBS-Puffer versehen und im Kühlschrank gelagert .

Die fertigen Proben wurden innerhalb der folgenden 24 Stunden gemessen.

2.4.8. Messung

Die Messung wurde mit dem Durchflusszytometer EPICS XL-MCL von der Firma Coulter GmbH, Krefeld durchgeführt.

Das Gerät besaß sowohl eine manuelle Einzelprobenzufuhr, als auch ein automatisches Probenkarussell. Es war mit einem Rechner zur Verarbeitung, Darstellung und Speicherung der Daten verbunden.

Die Probenröhrchen wurden in einer in einem Messprotokoll festgelegten Reihenfolge in das Panel gestellt und gemessen. Die gemessenen Daten wurden ausgedruckt.

a) Messprotokolle

Zu Beginn der Messung wurden die Protokolle je nach Markierung der Proben individuell erstellt und über alle Messungen unverändert beibehalten.

Durch die Messung der Vorwärtsstreuung und der Seitwärtsstreuung war es möglich, die zu messenden Leukozyten im Zweiparameter-Punktwolkendiagramm mit linearer Darstellung darzustellen, einzugrenzen und zu *gaten*. So konnten anhand des Streulichtes die Größe und die Granularität der Zellen ermittelt werden und so drei Subpopulationen der Leukozyten, und zwar die Granulozyten, die Monozyten und die Lymphozyten, identifiziert werden (siehe Abbildung 2.2.). Außerdem war es möglich, jede Population (z.B. nur die Granulozyten) für sich in einem anderen Zweiparameterpunktediagramm separat darzustellen (siehe Abb. 2.4.). Diese Begrenzungen (*Gates*) konnten bei jeder Probe individuell verändert werden, so dass die Zellpopulationen möglichst korrekt eingegrenzt werden konnten.

Des Weiteren wurden Diagramme angelegt, durch die die Zellen ermittelt werden konnten, die sowohl mit dem allgemeinen Leukozytenmarker CD45 als auch mit spezifisch gegen bestimmte Oberflächenantigene auf den Leukozyten gerichteten Antikörpern markiert waren. Dazu wurde das Diagramm in Quadranten unterteilt und eine logarithmische Darstellung gewählt. Die Grenze zwischen unmarkiert und markiert wurde bei 1 festgelegt. Alle Zellen, die sich diesseits dieser Begrenzungslinie darstellten, wurden als nicht markiert, alle Zellen, die sich jenseits dieser Linie darstellten, als markiert gewertet. So wurden also nur die Zellen im rechten oberen Quadranten als positiv markiert gewertet.

Die Anzahl der gemessenen Zellen war bei jeder Messung auf 10 000 festgelegt. Nach Erreichen dieser Zahl stoppte die Messung automatisch.

Pro Antikörperkombination waren auf dem Messprotokoll 8 verschiedene Diagramme dokumentiert. Auf dem ersten wurde die Vorwärtsstreuung gegen die Seitwärtsstreuung linear aufgetragen und ermöglichte damit die Identifizierung der drei Leukozytenpopulationen Granulozyten, Monozyten und Lymphozyten. Die anderen sieben Diagramme stellten die Fluoreszenz der jeweiligen Subgruppe dar. Dabei wurde zum einen die Einparameterdarstellung als Histogramm und zum anderen die Punktwolkendarstellung zweier Parameter gewählt. Alle Fluoreszenzdiagramme wurden logarithmisch dargestellt.

Ferner wurden auf dem Messprotokoll auch die absoluten Zahlen der Zellen, sowie ihr prozentualer Anteil, die mittlere Intensität der jeweiligen Fluoreszenzen, sowie die jeweils höchste und niedrigste Intensität angegeben.

b) Kontrollproben

Pro Patient und Abnahmezeitpunkt wurde zu Beginn jeder Messreihe eine Kontrolle mitgemessen, welche die monoklonalen Anti-Maus Antikörpern IgG1 und IgG2a enthielt, und Auskunft über die korrekte Markierung der Proben gab. So war es möglich, zu Beginn jeder Messreihe die Fluoreszenzsignale mittels Einstellung des Spannungsfeldes zu verstärken, um das Ausmaß der falsch positiven Rauschsignale so gering wie möglich zu halten. Ferner konnte mit Hilfe der Kontrolle die nicht gefärbte

Zellpopulation besser abgegrenzt werden und die falsch positive Antikörperbindung abgeschätzt werden.

c) Auswertung

Von Bedeutung für die statistische Auswertung waren insbesondere der prozentuale Anteil der positiv (>1) markierten Population der jeweiligen Leukozytenuntergruppe an der Gesamtheit der erfassten Population, sowie die mittlere Intensität der Fluoreszenzen, welche der Dichte der Rezeptoren an der Oberfläche der Zellen, an die die Farbstoff-markierten Antikörper gebunden hatten, entspricht.

2.5. Labormethoden

2.5.1. Hämostaseparameter

2.5.1.1. Thrombin-Antithrombin III Komplex (TAT)

Die quantitative Bestimmung der TAT-Komplexe erfolgte mit dem Enzymimmunoassay „Enzynognost TAT micro“ von Dade Behring, Schwalbach, Deutschland .

Testprinzip:

„Enzynognost TAT micro“ war ein Enzymimmunoassay nach dem Sandwich-Prinzip. Das im Plasma vorhandene TAT band sich an die in den Vertiefungen der Mikrotiterplatte fixierten Antikörper gegen Thrombin. Nach einem Waschvorgang wurden in einer zweiten Immunreaktion Peroxidase-konjugierte Antikörper gegen humanes Antithrombin III (AT III) an die freien AT III-Determinanten gebunden.

Durch Auswaschen wurden die ungebundenen Konjugate entfernt. Nach Abstoppen der enzymatischen Umsetzung von Wasserstoffperoxid und Chromogen mit Schwefelsäure erfolgte die photometrische Bestimmung der Intensität der entstandenen Färbung bei 492nm. Die Farbintensität war der Konzentration von TAT proportional.

Testreagenzien:

1. Mikrotitrationsplatten mit Kaninchen-Antikörpern gegen humanes Thrombin beschichtet,
2. anti-Human-ATIII, Peroxidase-konjugiert vom Kaninchen,
3. Konjugat-Puffer: Tris-Puffer (50mmol/l), Serumalbumin vom Rind,
4. TAT-Standard-Plasmen von Behring,
5. TAT-Kontrollplasmen von Behring,
6. Proben-Puffer: Tris-Puffer (100mmol/l), Tween (10ml/l), EDTA (37g/l),
7. Waschlösung POD (Konzentrat): Tween (18g/l)-haltige Phosphatpufferlösung,
8. Puffer/Substrat POD: Wasserstoffperoxid (0,3g/l) in Citrat-Pufferlösung,
9. Chromogen POD o-Phenyklendiamin-dihydrochlorid,
10. Stopplösung POD: 0,5N Schwefelsäure.

Versuchsdurchführung:

Alle Reagenzien und Proben wurden zu Testbeginn auf 20 bis 25°C erwärmt. 50 µl Probenpuffer TAT und jeweils 50µl des Standards, der Kontrolle oder der Probe wurden 15 min bei 37°C inkubiert. Nach dem Auswaschen wurden je 100 µl Konjugat-Lösung hinzugegeben und nochmals 15 min bei 37°C inkubiert. Kurz vor Ende der Inkubationszeit wurden 10ml Puffer/Substrat-Lösung in eine Chromogen-Abfüllung gegeben und unter Schütteln gelöst. Nach einem erneuten Waschvorgang wurden jeweils 100µl der frisch angesetzten Chromogen-Puffer/Substrat-Lösung hinein pipettiert und 30min bei 20 bis 25°C lichtgeschützt inkubiert. Nach Abstoppen der Reaktion mit je 100µl POD-Stopplösung wurde die Extinktion bei 492 nm bestimmt. Eine Bezugskurve wurde nach Ermittlung der Extinktionsmittelwerte der Standards auf doppelt-logarithmischem Papier erstellt. Anhand der gemessenen Extinktionen konnten aus der Bezugskurve direkt die TAT-Konzentrationen abgelesen werden. Der

Referenzbereich der Fa. Dade Behring für das Plasma Gesunder (n=196) lag bei 1,0-4,1 µg/l.

Alle Bestimmungen wurden im Doppelansatz durchgeführt.

2.5.1.2. Prothrombinfragment 1+2 (F1+2)

Die Bestimmung des Prothrombinfragments F1+2 erfolgte mit dem Testkit „Enzynognost F1+2micro“ von Dade Behring, Schwalbach, Deutschland.

Testprinzip:

„Enzynognost F1+2 micro“ war ein Enzymimmunoassay nach dem Sandwich-Prinzip zur in-vitro Bestimmung des humanen Prothrombinfragments F1+2.

In zwei Immunreaktionsschritten wurden zunächst die im Plasma vorhandenen F1+2-Antigene an die auf der Mikrotitrationsplatte fixierten Antikörper gegen F1+2 gebunden, und nach einem Auswaschvorgang wurden in einer zweiten Reaktion Peroxidase-konjugierte Antikörper gegen Human-Prothrombin an die freien F1+2-Determinanten gebunden. Anschließend wurden die überschüssigen POD-konjugierten Antikörper ausgewaschen und die enzymatische Umsetzung von Wasserstoffperoxid und Chromogen nach Abstoppen der Reaktion mit verdünnter Schwefelsäure photometrisch bei 492nm bestimmt. Dabei war die Konzentration von F1+2 der Farbintensität proportional.

Testreagenzien:

1. Enzynognost F1+2 micro: Mikrotitrationsplatte mit Kaninchen-Antikörper gegen Humanes F1+2 beschichtet,
2. Anti-Prothrombin/POD-Konjugat: Anti-Humanes-Prothrombin, Peroxidase-konjugiert vom Kaninchen,
3. Konjugat-Puffer (coag.): Tween-haltige Tris-Pufferlösung, Rinderserumalbumin,
4. F1+2- Standards S1-S4 human: Konzentrationsbereich 0,04 bis 10 nmol/l,
5. F1+2-Kontroll-Plasma (human),
6. Probenpuffer (F1+2): Tween-haltige Tris-Pufferlösung (90mmol/l),

7. Waschlösung POD (Konzentrat): Tween-haltige (18g/l) Phosphat-Pufferlösung (90 mmol/l), Kochsalz,
8. Puffer/Substrat POD: Wasserstoffperoxid (0,3 g/l) in Citrat-Pufferlösung,
9. Chromogen POD: o-Phenylendiamin-dihydrochlorid,
10. Stopplösung POD: 0,5 N Schwefelsäure.

Testdurchführung:

Vor Durchführung des Tests wurden alle Reagenzien auf 20-25°C erwärmt. In jede Vertiefung der Mikrotitrationsplatte wurden je 50 µl Probenpuffer vorgelegt, anschließend wurden wiederum jeweils 50µl des Standards, der Kontrolle oder der Probe pipettiert. Es folgte eine Inkubation von 30 min bei 37 °C und ein darauf folgender Auswaschvorgang. Nun wurden in jede Vertiefung 100µl Konjugat-Lösung zugegeben und anschließend für 15 min bei 37°C inkubiert. Kurz vor Ende der Inkubationszeit wurden 10ml Puffer/Substrat-Lösung in eine Chromogen-Abfüllung gegeben. Je 100µl dieser Chromogen-Puffer/Substrat-Lösung wurden nach einem erneuten Waschvorgang ebenfalls in die Vertiefungen pipettiert und 15 min bei 20°C bis 25°C lichtgeschützt inkubiert. Das Abstoppen der enzymatischen Umsetzung erfolgte mit 100µl der POD-Stopplösung. Innerhalb einer Stunde wurde die Extinktion gegen Wasser bei 492nm bestimmt. Nach Berechnen der Extinktionsmittelwerte der Standards wurde auf doppelt-logarithmischem Papier eine Bezugskurve erstellt, aus der anhand der Extinktionswerte direkt die Konzentration von F1+2 ermittelt werden konnte.

Der Referenzbereich wurde aus Citrat-Blut Gesunder (n=140) bestimmt und lag bei 0,4-1,1 nmol/l (5.-95. Perzentile). Es wurden Doppelbestimmungen durchgeführt.

2.5.1.3. Aktivierter Faktor XII (FXIIa)

Die Bestimmung der FXIIa-Werte (α -XIIa und β -XIIa) im Plasma erfolgte mit einem quantitativen direkten Enzymimmunoassay mit dem Testkit von Shield Diagnostics, Dundee, UK.

Testprinzip:

Auf der Mikrotitrationsplatte waren spezifische monoklonale Maus-Antikörper gegen humanen aktivierten Faktor XII fixiert, welche in einer ersten Reaktion an den im Plasma vorhandenen Faktor XIIa banden. In einer zweiten Reaktion wurden nach dem Auswaschen an das Oberflächen gebundene Antigen Enzym-konjugierte polyklonale anti-humane FXIIa-Antikörper vom Schaf gebunden. Nach dem Auswaschen überschüssiger Enzym-konjugierter Antikörper wurde Substrat-Lösung hinzugegeben und nach einer Inkubation von 15 min die Reaktion abgestoppt. Die enzymatische Umsetzung wurde bei 550nm innerhalb von 24 Stunden photometrisch bestimmt.

Testreagenzien:

1. Mikrotitrationsplatte mit monoklonalem anti-FXIIa-Antikörper beschichtet,
2. Shield-anti-FXIIa Konjugat: 1x1ml Alkalische Phosphatase-gebundener anti-humane FXIIa –Antikörper vom Schaf in Tris-Puffer mit Protein-Stabilisator,
3. Shield-Substrat: 1x 15 ml Fläschchen mit Mg^{2+} als Enzym Kofaktor und Phenolphthalein Monophosphat (PMP) in Pufferlösung,
4. Shield Stopplösung: 1x15ml Natriumhydroxid und EDTA als Chelatbildner,
5. Shield Waschlösung,
6. Shield Standard S1-S5 (0-20ng/ml),
7. Shield Kontrollen.

Testdurchführung:

Alle Proben und Reagenzien wurden zuvor auf 20-25°C erwärmt. In die Vertiefungen der Mikrotitrationsplatte wurden jeweils 100µl der Standards, Kontrollen und der Proben hineinpipettiert und zunächst bei 18-25°C für 60 min inkubiert. Nach mehrmaligem Auswaschen wurden anschließend je 100µl der Enzymkonjugierten anti-FXIIa-Antikörper hinzugegeben und wiederum 60 min bei 18-25 °C inkubiert. Daraufhin erfolgt ein erneuter Waschvorgang an dessen Ende sich die Zugabe von jeweils 100µl Substratlösung anschloss. Das Abstoppen der enzymatischen Reaktion erfolgte nach 15 min mit der Stopplösung. Innerhalb der nächsten 24 Stunden wurden die Extinktionen bei 550nm photometrisch bestimmt. Anhand der

Extinktionsmittelwerte der Standards wurde auf doppelt-logarithmischem Papier eine Bezugskurve erstellt. Die Konzentration von FXIIa konnte nun direkt auf der Bezugskurve abgelesen werden.

Als pathologisch erhöhte Werte wurden von Shield Diagnostics Werte größer 3,0 ng/ml angegeben.

Es wurden Doppelbestimmungen durchgeführt.

2.5.1.4. Antithrombin III (ATIII)

Für die Bestimmung des ATIII wurde der Kit der Fa. Chromogenix AB, Mölndal, Schweden verwendet.

Testprinzip:

Citratplasma wurde mit einem Überschuss an Faktor Xa (FXa) und Heparin inkubiert. Das im Plasma vorhandene ATIII bildete einen ATIII-Komplex, der die FXa Aktivität teilweise inhibierte. Der nicht inhibierte FXa spaltete vom chromogenen Substrat S-27772 die chromophore Gruppe pNA ab. Diese Freisetzung war umgekehrt proportional zum Antithrombingehalt der Probe und wurde photometrisch bei 405nm bestimmt.

Testreagenzien:

1. Faktor-Xa-Lösung: Faktor- Xa vom Rind 90nkat/Flasche, in Tris-Pufferlösung mit Heparin und Rinderserumalbumin, pH 8,2,
2. Substratlösung: Chromogenes Substrat S2772 26mg/Flasche in Weinsäurepuffer, pH 4,2,
3. humanes Normalplasma,
4. NaCl-Lösung 0,9%.

Testdurchführung:

Die Bestimmung und Errechnung des ATIII-Gehaltes erfolgte automatisch mittels des Gerätes AMAX CS 400 der Fa. Amelung.

Referenzbereich: 85-115%

2.5.1.5. Prothrombinzeit (Quick)

Die Bestimmungen wurden mit Testreagenzien der Fa. Behringwerke, Marburg, Deutschland durchgeführt.

Testprinzip:

Hierbei wurde die Zeit bis zur Fibrinbildung nach Einleiten des exogenen Weges der Gerinnungskaskade durch Inkubation mit Thromboplastin und Kalzium gemessen.

Testreagenzien:

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

Testdurchführung:

Nach Inkubation von auf 37°C erwärmten Thromborel S und 0,1ml Citratplasma für 1 Stunde bei 37°C wurde die Gerinnungszeit bestimmt. Nach Erstellen einer Bezugskurve mittels Standard-Human-Plasma konnte anhand dieser die Thromboplastin-Zeit in %-Thromboplastin-Zeit berechnet werden. Die Bestimmungen erfolgten nach einem automatisierten Verfahren mit dem Gerät AMAX CS 400 der Fa. Amelung.

Referenzbereich: Quick: 70-120 %

2.5.1.6. Partielle Thromboplastinzeit (PTT)

Die Bestimmung der PTT erfolgte mit dem Gerät AMAX CS 400 der Fa. Amelung und Reagenzien der Fa. Dade.

Testprinzip:

Zu plättchenarmem Citratplasma wurde eine standardisierte Menge eines Oberflächenaktivators im Überschuß und eine optimale Menge Phospholipid gegeben. Als Maß für die Aktivität der Faktoren I, II, V, VIII, IX, X, XI, und XII im Plasma galt

die Zeit bis zum Gerinnungseintritt. Somit konnte die Funktionstüchtigkeit der endogenen Gerinnungskaskade ausgenommen Kalziumionen und Plättchenfaktor 3 überprüft werden.

Testreagenzien:

1. Actin-FS (Oberflächenaktivator Ellagsäure, Sojabohnenphospholipid, Puffer- Stabilisatoren, Konservierungsmittel),
2. Natriumcitrat (0,11 mol/l),
3. Kalziumchlorid (0,02 M),
4. Dade CoagCAI N (zur Ermittlung des Labornormalwertes)
5. Dade CoagTrol P (Kontrollplasma für Faktorenbestimmung)

Testdurchführung:

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

Referenzbereich: PTT: < 40 s

2.5.1.7. Fibrinogen nach Clauss

Die Bestimmung erfolgte mit Reagenzien der Fa. Sigma Diagnostics automatisch mit dem Gerät AMAX CS 400 der Fa. Amelung.

Testprinzip:

Citrat-Plasma wurde mit einem großen Überschuss an Thrombin zur Gerinnung gebracht. Die Zeit bis zur Bildung eines Gerinnsels hing dabei weitgehend vom Fibrinogengehalt der Probe ab.

Testreagenzien:

1. Fibrinogenreagenz,
2. Thrombinreagenz (ca. 75Einheiten/ml Rinderthrombin, Puffer, Stabilisatoren, Konservierungsstoffe),
3. Imidazol-Puffer (30mmol/l Imidazol, 125mmol/l NaCl, pH 7,35,

Konservierungsstoffe, 0,1%iges Natriumazid).

Testdurchführung:

Die Bestimmung erfolgte in einem automatisierten Verfahren.

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

2.5.2. Fibrinolyse

2.5.2.1. Plasmin-Alpha 2-Antiplasmin-Komplex (PAP)

Die quantitative in-vitro-Bestimmung des Plasmin-Alpha 2-Komplex im menschlichen Plasma erfolgte mittels Enzymimmunoassay nach dem Sandwich-Prinzip mit dem „Enzynognost PAP micro-Test“ von Dade Behring, Schwalbach, Deutschland.

Testprinzip:

Während einer ersten Inkubation band sich das in der Probe vorhandene PAP an die in den Vertiefungen der Mikrotitrationsplatte fixierten monoklonalen Antikörper (PAP-6) gegen PAP. Nach einem Auswaschvorgang wurden in einer zweiten Reaktion Peroxidase-konjugierte Antikörper gegen Plasminogen an die freien PAP-Determinanten gebunden. Die überschüssigen POD-konjugierten Antikörper wurden ausgewaschen und anschließend die gebundene Enzymaktivität bestimmt. Dabei wurde die enzymatische Umsetzung von Wasserstoffperoxid und Chromogen nach Abstoppen der Reaktion mit verdünnter Schwefelsäure photometrisch bestimmt. Die Farbintensität war dabei der Konzentration von PAP proportional.

Testreagenzien:

1. Enzynognost PAP micro-Testplatten mit monoklonalen Antikörpern von der Maus gegen humanes-PAP beschichtet,
2. anti-Plasminogen/POD-Konjugat: Anti-Humanes Plasminogen, Peroxidase-markiert vom Kaninchen,
3. Konjugat-Puffer (coag.): Tween-haltige Tris-Puffer-Lösung (50mmol), Serumalbumin vom Rind,
4. PAP-Standard-Plasmen S1 bis S4: Konzentrationsbereich von 50-5000 $\mu\text{g/l}$,
5. PAP-Kontroll-Plasma,
6. Proben-Puffer (PAP): Tris-Pufferlösung (100 mmol), Tween (10ml), EDTA (37g/l),
7. Waschlösung POD (Konzentrat): Tween-haltige (18g/l) Phosphat-Pufferlösung (90 mmol/l),
8. Puffer/Substrat POD: Wasserstoffperoxid (0,3 g/l) in Citrat-Pufferlösung,
9. Chromogen POD: o-Phenylendiamin-dihydrochlorid,
10. Stopplösung POD: 0,5 N Schwefelsäure.

Versuchsdurchführung:

Vor Testbeginn wurden alle Reagenzien und Proben auf 20-25 °C erwärmt. Zunächst wurden in jede Vertiefung der Mikrotitrationplatte 50 μl Probenpuffer vorgelegt und anschließend jeweils 50 μl Standard, Kontrolle oder Probe hinein pipettiert. Nach einer Inkubationszeit von 15 min bei 37°C erfolgte das Auswaschen. Nun wurden 100 μl der Konjugat-Lösung zugegeben und wiederum bei 37°C 15 min inkubiert. Kurz vor Ende der Inkubationszeit wurden in eine Chromogen-Abfüllung 10ml der Puffer-Substrat-Lösung eingefüllt und unter Schütteln aufgelöst. Auf einen zweiten Waschvorgang folgte dann das Einfüllen von je 100 μl der frisch angesetzten Chromogen-Puffer/Substrat-Lösung. Bei 20-25 °C wurde nun 15 min lichtgeschützt inkubiert und die Reaktion anschließend mit jeweils 100 μl der POD-Stopplösung abgestoppt.

Anschließend wurde die Extinktion innerhalb einer Stunde gegen Aqua dest. bei 492nm photometrisch bestimmt. Nach Berechnung der Extinktionsmittelwerte der Standards wurde eine Bezugskurve auf doppelt-logarithmischem Papier erstellt. Anhand der gemessenen Extinktionswerte konnten aus der Bezugskurve direkt die PAP-Konzentrationen abgelesen werden.

Der Referenzbereich wurde aus dem Plasma gesunder Erwachsener (n=466) bestimmt und lag bei 120-700 µg/l (2,5-97,5% Perzentile).

Es wurden Doppelbestimmungen durchgeführt.

2.5.2.2. D-Dimere (DD)

Die Bestimmung der D-Dimere erfolgte mit dem kommerziell erhältlichen Testkit von Roche Diagnostics, Mannheim, Deutschland.

Testprinzip:

Die Fibrinspaltprodukte wurden mit einem enzymimmunologischen Test in Kombination mit einer photometrischen Bestimmung chromogener Substrate gemessen. In einem ersten Immunreaktionsschritt wurden zunächst die Fibrinspaltprodukte an spezifische Antikörper gegen D-Dimer, die auf einem Mikrotitrationsstreifen fixiert waren, gebunden. In einer zweiten Immunreaktion wurden mit Peroxidase-markierten (POD) FDP-D-Antikörper Sandwich-Komplexe gebildet. In einem darauf folgenden Waschschriff wurde das nicht gebundene POD-Konjugat entfernt. Nach Zugabe von Harnstoffperoxid und des Chromogens o-Phenylendiamin wurde die Peroxidase-Aktivität bei 492nm photometrisch gemessen. Die Menge der Sandwich-Komplexe stellte ein Maß für den D-Dimer Gehalt der Probe dar. Für jede Serie war eine Bezugskurve erforderlich, die aus einer Verdünnungsreihe von D-Dimer-Standard erstellt wurde.

Testreagenzien:

1. Mikrotitrationsstreifen mit F(ab)₂ Anti-D-Dimer beschichtet,
2. Antikörper-POD-Konjugat: Anti-FDP-D-Peroxidase,
3. Substrat: o-Phenylendiamin,
4. Peroxid: Harnstoffperoxid,
5. Puffer-Konzentrat 1x20ml: Albumin, Tween20, Phosphat-Puffer,
6. Waschlösungs-Konzentrat: 1x50ml NaCl, Tween 20,
7. D-Dimer-Standard 3x 0,5ml,
8. D-Dimer-Kontrolle 3x 0,5ml,

9. Schwefelsäure (3mol/l, 25%),
10. Natriumcitrat (0,11 mol/l).

Versuchsdurchführung:

Das gefrorene Citratplasma wurde 15 min bei 37°C aufgetaut. Je 200µl Plasma bzw. D-Dimer-Standard wurden in die Vertiefungen der Mikrotitrationsstreifen pipettiert und 60 min bei 20°C inkubiert. Nach einem Auswaschvorgang wurden je 200µl des Antikörper-POD-Konjugats hinzugegeben und wiederum bei 20°C 60 min inkubiert. Sofort im Anschluss an einen erneuten Waschvorgang erfolgte die Zugabe des Substrats und nach einer kurzen Inkubation von 3min ein Abstoppen der Reaktion mit der Schwefelsäure. Nach einer weiteren Inkubation von 10 min wurde innerhalb der nächsten 2 Stunden photometrisch die Messung der Extinktion bei 492nm durchgeführt. Zur Erstellung der Bezugskurve wurde aus D-Dimer-Standard eine Verdünnungsreihe erstellt. Die D-Dimer-Konzentrationen der Verdünnungen (ng/ml) ergaben sich durch Multiplikation des angegebenen Sollwertes von D-Dimer-Standard mit den entsprechenden Faktoren der Verdünnungsreihe. Auf doppelt-logarithmischem Papier wurden die gemessenen Extinktionen der Verdünnungsreihe gegen ng/ml D-Dimer aufgetragen. Mit Hilfe der Bezugskurve konnten so den Probeextinktionen entsprechende Konzentrationen zugeordnet werden. Es wurden Doppelbestimmungen durchgeführt.

Der Normalwert der D-Dimer-Konzentration betrug < 500ng/ml.

2.5.3. Thrombozytenaktivierung und -aggregation

2.5.3.1. Thrombozyten

siehe Kapitel 2.5.7.

Referenzbereich: 150 - 450 1000/µl

2.5.3.2. Humanes lösliches P-Selektin (s-P-Selektin)

Die Bestimmung von löslichen P-Selektin erfolgte mittels eines quantitativen Enzymimmunoassays nach dem Sandwich-Prinzip mit den Reagenzien der Firma R&D Systems GmbH, Wiesbaden-Nordenstadt, Deutschland.

Testprinzip:

Das in der Probe vorhandenes s-P-Selektin band sich an die auf der Mikrotiterplatte fixierten monoklonalen gegen sP-Selektin gerichteten spezifischen Antikörper und an die ebenfalls zugegebenen polyklonalen mit Meerrettich-Peroxidase konjugierten Antikörper. Somit wurde jedes s-P-Selektin-Molekül sowohl an den wandständigen als auch an den Peroxidase-markierten Antikörper gebunden. Nach Auswaschen der überschüssigen Antikörper wurde Substrat hinzugegeben, welches zu einem farbigen Produkt reagierte und dessen Intensität proportional der jeweils gebundenen s-P-Selektin-Konzentration war. Die Farbintensität wurde sowohl bei 450nm als auch bei 620nm photometrisch gemessen und die Werte bei 620nm anschließend von denen bei 450nm subtrahiert. Durch diese Methode ließen sich optische Fehler, die falsch hohe Konzentrationen hätten vortäuschen können, weitgehend korrigieren.

Testreagenzien:

1. s-P-Selektin Mikrotiterplatte: 96 Mulden beschichtet mit monoklonalem Antikörper gegen humanes s-P-Selektin,
2. s-P-Selektin Standardproben mit lyophilisiertem rekombinanten s-P-Selektin in unterschiedlichen Konzentrationen,
3. Proben-Puffer,
4. Konjugat: Meerrettich-Peroxidase-konjugierte polyklonale Antikörper gegen humanes s-P-Selektin (vom Schaf),
5. Konjugat-Puffer,
6. Kontrollplasmen mit rekombinanten s-P-Selektin in humanem Plasma,
7. Waschlösung (Konzentrat),
8. Substratlösung (Tetramethylbenzidin),
9. Stopplösung (Säure).

Testdurchführung:

Zu Testbeginn wurden alle Reagenzien auf Raumtemperatur erwärmt. Die Proben wurden zunächst 1:20 mit Probenpuffer verdünnt. Anschließend wurden in die Vertiefungen der Mikrotiterplatte jeweils 100µl sowohl der Standards, der Kontrollen und der Patientenproben pipettiert und je 100 µl der Konjugatlösung zugegeben. Es folgte eine Inkubation der Proben bei Raumtemperatur für 1 Stunde und im Anschluss daran ein 3maliger Waschvorgang. Nun wurden je 100µl Substrat zugegeben und für 15min bei Raumtemperatur nochmals inkubiert. Das Abstoppen der Reaktion erfolgte mit jeweils 100 µl Stopplösung.

Die photometrische Messung erfolgte innerhalb der folgenden 30min. Durch Berechnen der Extinktionswerte der Standards wurde eine Bezugskurve erstellt, auf der die Konzentrationen der Proben durch Auftragen der Extinktionen direkt abgelesen werden konnten. Es wurden Doppelbestimmungen durchgeführt.

Als Referenzwerte für Citrat-Plasma gab der Hersteller 20-44 ng/ml an.

2.5.3.3. GPIIb/IIIa-Rezeptor-Blockade

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

Dieser Test wird für die Messung der GPIIb/IIIa-Rezeptor-Blockade bei Patienten, die mit dem GPIIb/IIIa-Rezeptorblocker Abciximab behandelt werden, benutzt.

Testprinzip:

Das Ultegra RPFA war ein automatisiertes turbidimetrisches Messgerät, das aus Vollblut die Plättchenfunktion, basierend auf der Fähigkeit aktivierter Thrombozyten Fibrinogen zu binden, bestimmte. Mit Fibrinogen benetzte Micropartikel agglutinierten im Vollblut im Verhältnis zur Anzahl der nicht blockierten GP IIb/IIIa-Rezeptoren. Da die Agglutination schneller und reproduzierbarer war, falls die Plättchen aktiviert waren, wurde zur Messung das Thrombin-Rezeptor-aktivierende Peptid (iso-TRAP) als Plättchenaktivator, welches keine Fibrinbildung induziert, hinzugefügt. Da aktivierte

Plättchen an die Fibrinogen-benetzten Mikropartikel banden und agglutinierten kam es zu einem Anstieg der Lichtdurchlässigkeit. Das Messgerät maß diese Veränderung des optischen Signals gemäß der Agglutination.

Testreagenzien:

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

Testdurchführung:

1. Entfernen der Schutzhülle des RPFA-Kartusche und Einsetzen in das Messgerät,
2. Durchmischen des Citratblutes und Aufsetzen auf die im Messgerät eingesetzte Kartusche,
3. nach 2 min erscheint auf dem Monitor das Ergebnis,
4. Entfernen der Kartusche mit dem Vacutainer.

Das Ergebnis wurde in Platelet Aggregation Units (PAU) angegeben als Maß für die Plättchenfunktion.

2.5.4. Inflammation und Akute Phase

2.5.4.1. Leukozyten

siehe Kapitel 2.5.7.

Referenzbereich: Leukozyten 4000-9500 1/ μ l

2.5.4.2. Mac-1 /CD11b

Die Bestimmung von Mac-1 erfolgte durchflusszytometrisch.

2.5.4.3. Interleukin-6 (IL 6)

Die Bestimmung von Interleukin-6 erfolgte mit dem quantitativen Enzymimmunoassay nach dem Sandwich-Prinzip von R&D Systems GmbH, Wiesbaden-Nordenstadt, Deutschland.

Testprinzip:

Das im Plasma vorkommende Interleukin-6 band sich in einem ersten Schritt an auf der Mikrotiterplatte adhärierende spezifische monoklonale Antikörper gegen Interleukin-6. Nach einem Waschvorgang wurde in einem zweiten Schritt ein spezifisch gegen IL-6 gerichteter Enzym-konjugierter polyklonaler Antikörper hinzugegeben. Durch einen weiteren Waschvorgang wurde überschüssiges Konjugat entfernt. Nach Zugabe von Substrat konnte die Farbänderung, die bei der enzymatischen Umsetzung entstand, nach Abstoppen der Reaktion mittels photometrischer Messung bestimmt werden. Die Farbintensität war dabei der Konzentration von IL-6 proportional.

Testreagenzien:

1. IL-6 Mikrotiterplatte: benetzt mit monoklonalen Antikörper gegen IL-6,
2. IL-6 Konjugat: polyklonale Antikörper gegen IL-6 mit Meerrettich-Peroxidase konjugiert,
3. IL-6 Standard,
4. Test-Lösung RD1A: 1 ml gepufferte Proteinbase,
5. Kalibrator-Lösung RD6F,
6. Waschlösung,
7. Farbreagenz A: 12,5 ml stabilisiertes Hydrogenperoxid,
8. Farbreagenz B: 12,5 ml stabilisiertes Chromogen (Tetramethylbenzidin),
9. Stopplösung: 6 ml 2N Schwefelsäure.

Testdurchführung:

Zu Testbeginn wurden alle Reagenzien auf Raumtemperatur erwärmt und gemäß der Anleitung die Standards und Reagenzien vorbereitet. Anschließend wurden in die

Vertiefungen der Mikrotiterplatte jeweils 100µl sowohl der Standards, der Kontrollen und der Patientenproben pipettiert und je 100 µl der Testlösung RD1A hinzugegeben. Nun folgte eine Inkubation der Proben bei Raumtemperatur für 2 Stunden und im Anschluss daran ein 4maliger Waschvorgang. Nun wurden je 200µl IL-6 Konjugat zugegeben und bei Raumtemperatur nochmals 2 Stunden inkubiert. Nach einem erneuten 4maligen Waschvorgang wurden 200µl Substrat zugegeben und lichtgeschützt für 20 Minuten inkubiert. Das Abstoppen der Reaktion erfolgte mit jeweils 50µl Stopplösung.

Die photometrische Messung wurde bei 450nm innerhalb der folgenden 30min durchgeführt. Durch Berechnen der Extinktionswerte der Standards wurde eine Bezugskurve erstellt, auf der die Konzentrationen der Proben durch Auftragen der Extinktionen direkt abgelesen werden konnten. Es wurden Doppelbestimmungen durchgeführt. Die Farbintensität wurde sowohl bei 450nm als auch bei 570nm photometrisch gemessen und die Werte bei 570nm anschließend von denen bei 450nm subtrahiert. Durch diese Methode ließen sich optische Fehler, die falsch hohe Konzentrationen hätten vortäuschen können, weitgehend korrigieren.

2.5.4.4. C-reaktives Protein (CRP)

Es wurden Testreagenzien der Fa. Boehringer Mannheim Systems, Deutschland verwendet.

Testprinzip:

CRP-Antigen und ein CRP-Antikörper wurden gemeinsam inkubiert und bildeten dabei Antigen-Antikörper-Komplexe. Mit einer turbidimetrischen Messung wurde die Extinktionsänderung pro Zeit bestimmt und daraus die Konzentration von CRP berechnet. Der Zusatz von Polyethylenglykol ermöglichte einen schnellen Endpunkt und reduzierte bei Proben mit Antigenüberschuss falsch negative Werte.

Testreagenzien:

1. TRIS (hydroxymethyl)-aminomethan/HCL-Puffer: 100 mmol/l, pH 7,5,
2. Natriumchlorid: 300 mmol/l,

3. Polyethylenglykol: 2,0%,
4. Anti-Human-CRP-Antikörper (Ziege): abhängig vom Titer,
5. TRIS/HCL-Puffer: 100mmol/l, pH 8,0,
6. NaCl 300mmol/l,
7. Polyethylenglykol 2,0%,
8. Konservierungsmittel.

Testdurchführung:

Die Messung erfolgte nach einem automatisierten Verfahren mit dem Gerät BM/Hitachi 717.

Referenzbereich: CRP < 0,5 mg/dl

2.5.5. Adhäsionsmoleküle

2.5.5.1. Lösliches interzelluläres Adhäsionsmolekül -1 (s-ICAM-1)

Die Bestimmung von menschlichem löslichem ICAM-1 erfolgte mittels eines quantitativen Enzymimmunoassays nach dem Sandwich-Prinzip mit den Reagenzien der Firma R&D Systems GmbH, Wiesbaden-Nordenstadt, Deutschland.

Testprinzip:

Das in der Probe vorhandene s-ICAM-1 reagierte simultan mit zwei Antikörpern, die gegen verschiedene Epitope auf dem s-ICAM-1-Molekül gerichtet waren. Einer der Antikörper war an die Wand der Mikrotiterplatte gebunden, der andere war mit Meerrettich-Peroxidase markiert. Somit band jedes s-ICAM-1-Molekül sowohl an den wandständigen als auch an den Peroxidase-markierten Antikörper und bildete somit eine Brücke zwischen beiden. Nach Auswaschen der überschüssigen Komponenten

wurde Substrat hinzugegeben, welches zu einem farbigen Produkt reagierte und dessen Intensität proportional der jeweils gebundenen sICAM-1-Konzentration war. Die Farbintensität wurde sowohl bei 450nm und 620nm photometrisch gemessen und die Werte bei 620nm anschließend von denen bei 450nm subtrahiert. Durch diese Methode ließen sich optische Fehler, die falsch hohe Konzentrationen hätten vortäuschen können, weitgehend korrigieren.

Testreagenzien:

1. s-ICAM-1 Mikrotiterplatte: 96 Mulden beschichtet mit monoklonalem Antikörper gegen humanes s-ICAM-1,
2. s-ICAM-1 Standardproben mit lyophilisiertem rekombinanten s-ICAM-1 in unterschiedlichen Konzentrationen,
3. Proben-Puffer,
4. Konjugat: Meerrettich-Peroxidase-konjugierte polyklonale Antikörper gegen humanes s-ICAM-1,
5. Konjugat-Puffer,
6. Kontrollplasmen mit rekombinantem s-ICAM-1 in humanem Plasma,
7. Waschlösung (Konzentrat),
8. Substratlösung (Tetramethylbenzidin),
9. Stopplösung (Säure).

Testdurchführung:

Zu Testbeginn wurden alle Reagenzien auf Raumtemperatur erwärmt. Die Proben wurden zunächst 1:20 mit Probenpuffer verdünnt. Anschließend wurden in die Vertiefungen der Mikrotiterplatte jeweils 100µl sowohl der Standards, der Kontrollen und der Patientenproben pipettiert und je 100 µl der Konjugatlösung zugegeben. Es folgte eine Inkubation der Proben bei Raumtemperatur für 1,5 Stunden und im Anschluss daran ein 5maliger Waschvorgang. Nun wurden je 100µl Substrat zugegeben und für 30min bei Raumtemperatur nochmals inkubiert. Das Abstoppen der Reaktion erfolgte mit jeweils 100µl Stopplösung.

Die photometrische Messung wurde innerhalb der folgenden 30min durchgeführt. Durch Berechnen der Extinktionswerte der Standards wurde eine Bezugskurve erstellt,

auf der die Konzentrationen der Proben durch Auftragen der Extinktionen direkt abgelesen werden konnten. Es wurden Doppelbestimmungen durchgeführt.

Als Referenzwerte für Citrat-Plasma gab der Hersteller 114,7- 306,4 ng/ml an.

2.5.5.2. Zelluläres interzelluläres Adhäsionsmolekül c-ICAM-1 /CD54

CD54 wurde durchflusszytometrisch bestimmt.

2.5.6. Thrombozyten-Leukozyten Interaktion

2.5.6.1. CD41/GPIIb/IIIa

CD41 wurde durchflusszytometrisch bestimmt.

2.5.6.2. CD42b/GPIb α

CD42b wurde durchflusszytometrisch bestimmt.

2.5.7. Routineparameter

2.5.7.1. Leukozyten Thrombozyten, Erythrozyten, Hämoglobin, Hämatokrit

Diese Parameter wurden mit dem automatischen Analysesystem ADUIA 120 von Bayer bestimmt.

Testprinzip:

Leukozyten, Erythrozyten und Thrombozyten, sowie Hämatokrit wurden nach dem Prinzip der optischen Zellzählung bestimmt.

Die Hämoglobinmessung erfolgte photometrisch bei 540nm über die Cyanmethämoglobinmessung, die bei der Oxidation von Hämoglobin zu Hämoglobin durch Kaliumhexacyanoferrat und anschließender Überführung durch Kaliumcyanid in Cyanhämoglobin entsteht.

Testmaterial:

1. K-EDTA-Blutprobe,
2. ADUIA 120-Analysesystem.

Versuchsdurchführung:

Über eine Ansaugnadel wurde die Blutprobe zugeführt und mittels eines Proben-Scherventils in vier Aliquots getrennt. Jedes Aliquot wurde mit Reagenzien in die entsprechende Reaktionskammer geleitet und gemischt.

Referenzbereiche:

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

2.5.7.2. Creatinkinase (CK)

Die Bestimmung erfolgte in einem automatisierten Verfahren.

Testprinzip:

Creatinphosphat und ADP bildeten durch die CK katalysiert Creatin und ATP, welches mit Glucose und dem Enzym Hexokinase zu Glucose-6-Phosphat und ADP reagierte. Glucose-6-Phosphat und NADP bildeten unter Zugabe von Glucose-6-Phosphat-Dehydrogenase 6-Phosphogluconat und NADPH +H. Mittels Photometer wurde die Zunahme der NADPH- Konzentration bestimmt.

Testreagenzien:

1. Imidazol-Puffer: 0,11 mmol/l, pH 6,7,
2. Glucose: 20,5 mmol/l,
3. EDTA: 2,05 mmol/l,

4. ADP: 2,5 mmol/l,
5. AMP: 6,1 mmol/l,
6. Diadenosinpentaphosphat: 12 mmol/l,
7. NADP: 2,5 mmol/l,
8. N-Acetylcystein: 25 mmol/l,
9. HK: >3,1U/ml,
10. Glucose-6-Phosphat-DH: >1,8 U/ml.

Referenzbereich: CK:	Männer:	10-80	U/l
	Frauen:	10-70	U/L

2.5.7.3. Glutamat-Oxalacetat-Transaminase (GOT)

Testprinzip:

Alpha-Ketoglutarat und L-Aspartat bildeten in Anwesenheit von GOT L-Glutamat und Oxalacetat. NADH, Wasserstoff und Oxalacetat reagierten unter Zugabe von MDH zu L-Malat und NAD. Die dabei entstandene Extinktionsänderung konnte photometrisch bestimmt werden.

Testreagenzien:

1. Phosphat-Puffer: 104 mmol/l, pH 7,4,
2. L-Aspartat: 260 mmol/l,
3. NADH: 0,23 mmol/l,
4. MDH: >0,7 U/ml,
5. LDH: >1,5 U/ml,
6. Alpha-Ketoglutarat: 12 mmol/l.

Versuchsdurchführung:

Die Messung erfolgte in einem automatisierten Verfahren mit dem Gerät BM/Hitachi 747.

Referenzbereich: GOT	Männer:	bis 18	U/l
	Frauen:	bis 15	U/l

2.5.7.4. Lactatdehydrogenase (LDH)

Die Bestimmung erfolgte in einem automatisierten Verfahren.

Testprinzip:

Pyruvat, NADH und Wasserstoff wurden in Anwesenheit von LDH zu Laktat und NAD umgewandelt. Die Extinktionsänderung wurde photometrisch bestimmt.

Testreagenzien:

1. Phosphat-Puffer: 68 mmol/L, pH7,5,
2. Pyruvat: >0,73 mmol/l,
3. NADH: >1,1 mmol/l.

Referenzbereich: LDH: 120-240 U/l

2.6. Statistik

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

Die statistische Auswertung wurde mit Hilfe des Software Programms JMP (SAS Institute Inc., N.C., USA) durchgeführt. Daten, die nach Überprüfung nicht normalverteilt waren, wurden vor den statistischen Berechnungen logarithmiert.

Die Werte der Patienten mit Myokardinfarkt wurden mit der Kontrollgruppe und untereinander bis zum Zeitpunkt V mittels Varianzanalyse (ANOVA) und Tuckey-Kramer HSD Test mit Bonferroni-Holmes Abgleichung für multiples Testen verglichen. Für den Vergleich aller Zeitpunkte wurde die Multivarianzanalyse (MANOVA) angewendet.

Signifikante Veränderungen innerhalb einer Gruppe zwischen den verschiedenen Zeitpunkten wurden mittels gepaartem T-Test ermittelt.

Als statistisch signifikant galt eine Überschreitungswahrscheinlichkeit von $p < 0,05$.

3. Ergebnisse

3.1. Hämostase

3.1.1. Thrombin-Antithrombin III Komplex (TAT)

Bereits bei Aufnahme in die Klinik und damit vor Lysebeginn konnten bei den Infarktpatienten signifikant erhöhte ($p < 0,01$) TAT-Werte gegenüber der gesunden Kontrollgruppe festgestellt werden.

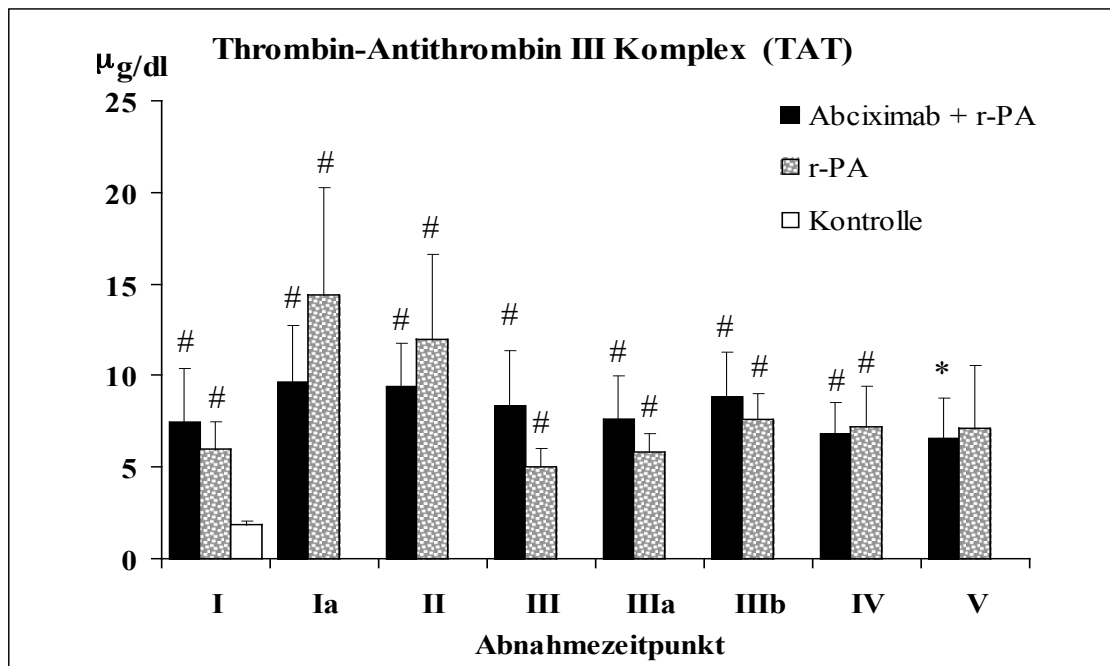
Zum Zeitpunkt Ia, 90 Minuten nach Applikation der Lyse, kam es in beiden Infarktgruppen zum weiteren gegenüber der Kontrollgruppe signifikanten Ansteigen der TAT Werte, wobei dieser Anstieg in der r-PA Gruppe stärker ausfiel, sich jedoch zwischen den beiden Lysegruppen keine Signifikanz sichern ließ.

Beide Lysegruppen zeigten auch bei ab dem Zeitpunkt II bereits wieder rückläufigen Werten bis 24 Stunden nach Lysebeginn signifikant gegenüber der Kontrollgruppe erhöhte TAT-Werte ($p < 0,01$). In der mit Abciximab+ r-PA behandelten Gruppe ließ sich ebenfalls zum Zeitpunkt V noch eine signifikante ($p < 0,05$) Erhöhung der TAT-Werte gegenüber der Kontrollgruppe sichern.

Betrachtet man den Kurvenverlauf vom Zeitpunkt I bis V, so konnte zwischen den beiden Infarktgruppen kein signifikanter Unterschied festgestellt werden (MANOVA).

In der r-PA Gruppe kam es tendenziell zum Zeitpunkt Ia und II zu höheren Werten verglichen mit der Gruppe, die Abciximab und die Hälfte der Dosis an r-PA erhielt, jedoch ließ sich keine Signifikanz sichern. Dabei war der Anstieg von TAT in der r-PA Gruppe 2,4 fach, während sich unter Therapie mit Abciximab und der halben Dosis an r-PA nur ein 1,3 facher Anstieg nach 90 Minuten zeigte.

Abbildung 3.1.:

Abb. 3.1.: #: $p < 0,01$, *: $p < 0,05$ versus (vs) Kontrollgruppe.

TAT in $\mu\text{g/l}$ bei Patienten mit akutem Myokardinfarkt und bei einem gesunden Kontrollkollektiv im zeitlichen Verlauf über 48 Stunden, Mittelwert \pm Standardfehler (MW \pm SEM) (ANOVA/Tuckey Kramer HSD).

Tabelle 3.1.:

TAT in $\mu\text{g/l}$

	Abciximab + r-PA	r-PA	Kontrolle
I	7,5 \pm 2,9#	6,0 \pm 1,5#	1,9 \pm 0,2
Ia	9,7 \pm 3,1#	14,4 \pm 5,9#	
II	9,5 \pm 2,3#	12,0 \pm 4,7#	
III	8,4 \pm 3,0#	5,0 \pm 1,1#	
IIIa	7,7 \pm 2,3#	5,8 \pm 1,1#	
IIIb	8,9 \pm 2,4#	7,6 \pm 1,5#	
IV	6,9 \pm 1,7 #	7,2 \pm 2,3#	
V	6,6 \pm 2,2*	7,1 \pm 3,5	

Tab.3.1.: #: $p < 0,01$, *: $p < 0,05$ versus (vs) Kontrollgruppe.

TAT bei Patienten mit akutem Myokardinfarkt, die mit r-PA oder mit r-PA+Abciximab lysiert wurden, und bei der Kontrollgruppe im zeitlichen Verlauf über 48 Stunden, Mittelwert \pm Standardfehler (MW \pm SEM) (ANOVA/Tuckey Kramer HSD).

3.1.2. Prothrombinfragment 1+2 (F1+2)

Initial unterschieden sich die Werte für das Prothrombinfragment 1+2 (F1+2) zwischen den einzelnen Gruppen nicht relevant.

90 Minuten nach Applikation der Lysemedikation kam es in der Abciximab+r-PA Gruppe zu einem signifikanten Anstieg des Prothrombinfragments 1+2 verglichen mit der gesunden Kontrollgruppe ($p < 0,05$). Nach 3 Stunden kam es bereits wieder zum Absinken der Werte, und es konnte zu keinem anderen Zeitpunkt eine Signifikanz gegenüber dem Kontrollkollektiv nachgewiesen werden. Allerdings fanden sich nach 48 Stunden in beiden Gruppe wieder deutlich erhöhte Werte. Dieser Anstieg nach 48 Stunden war unter der Kombinationstherapie signifikant ($p < 0,01$) gegenüber dem Ausgangswert in dieser Gruppe.

In der r-PA Gruppe kam es ebenfalls zum Zeitpunkt Ia zum Ansteigen der Werte, so dass zum Zeitpunkt Ia und bei bereits rückläufigen Werten zum Zeitpunkt II signifikant ($p < 0,01$) höhere Werte für das Prothrombinfragment 1+2 verglichen mit dem Kontrollkollektiv gefunden wurden.

Tendenziell waren die Werte zum Zeitpunkt Ia und II in der Gruppe, die nur r-PA erhielt, etwas höher verglichen mit der Gruppe, die zusätzlich mit Abciximab behandelt wurde. Es ließen sich jedoch keine Signifikanzen zwischen den beiden Infarktkollektiven sichern.

Der Anstieg der Werte nach 90 Minuten und 3 Stunden war jeweils in beiden Gruppen signifikant ($p < 0,01$) gegenüber den jeweiligen Ausgangswerten in derselben Gruppe. Dieser signifikante Anstieg gegenüber den Ausgangswerten hielt in der Gruppe, die die Kombinationstherapie erhielt, länger an (III: $p < 0,05$, IV: $p < 0,05$).

Über den gesamten Zeitverlauf von 48 Stunden betrachtet, zeigte sich statistisch gesehen kein Unterschied zwischen den beiden Infarktgruppen (MANOVA).

Abbildung 3.2.:

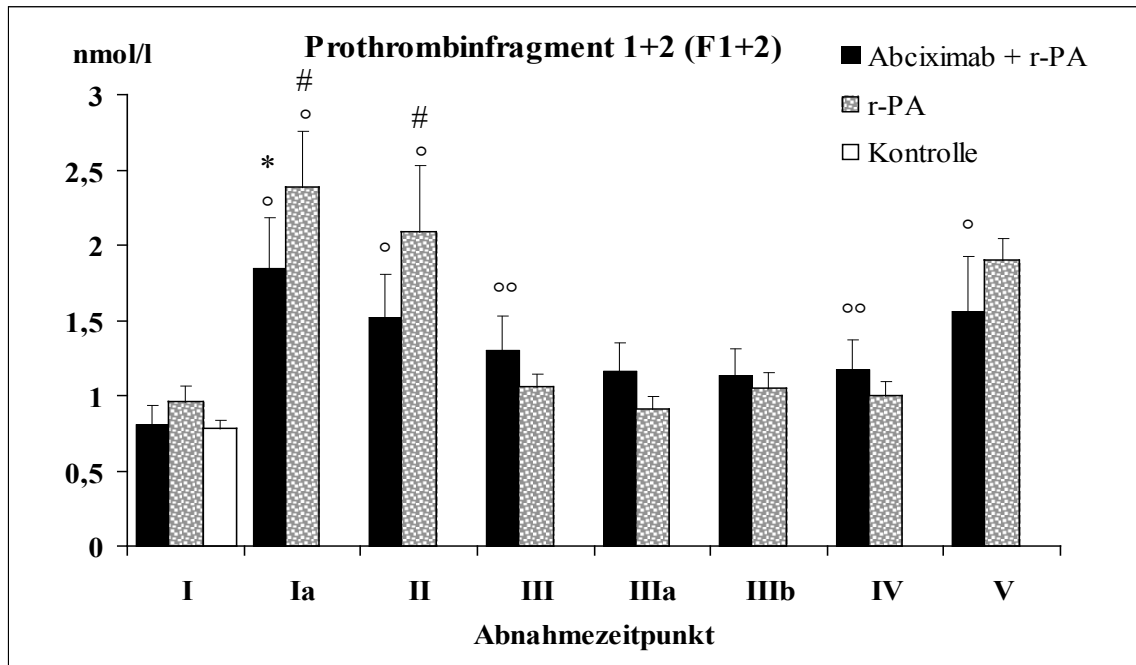


Abb. 3.2.: #: $p < 0,01$, *: $p < 0,05$ vs Kontrollgruppe, °: $p < 0,01$, °°: $p < 0,05$ vs Ausgangswerte in derselben Gruppe. Prothrombinfragment 1+2 in nmol/l bei Patienten mit akutem Myokardinfarkt und bei einem gesunden Kontrollkollektiv im zeitlichen Verlauf über 48 Stunden, $MW \pm SEM$ (ANOVA/Tuckey Kramer HSD).

Tabelle 3.2.:

Prothrombinfragment 1+2 (F1+2) in nmol/l

	Abciximab + r-PA	r-PA	Kontrolle
I	0,81±0,13	0,96±0,11	0,78±0,06
Ia	1,85±0,34 * °	2,39±0,37 # °	
II	1,52±0,29 °	2,09±0,44 # °	
III	1,31±0,22 °°	1,06±0,09	
IIIa	1,17±0,19	0,91±0,09	
IIIb	1,14±0,18	1,05±0,11	
IV	1,18±0,20°°	1,00±0,10	
V	1,56±0,37 °	1,90±0,69	

Tab. 3.2.: #: $p < 0,01$, *: $p < 0,05$ vs Kontrollgruppe, °: $p < 0,01$, °°: $p < 0,05$ vs Ausgangswerte in derselben Gruppe. Prothrombinfragment 1+2 bei Patienten mit akutem Myokardinfarkt, die mit r-PA oder mit r-PA+Abciximab lysiert wurden, und bei der Kontrollgruppe im zeitlichen Verlauf über 48 Stunden, $MW \pm SEM$ (ANOVA/Tuckey Kramer HSD).

3.1.3. Aktivierter Faktor XII (FXIIa)

Bei der initialen Blutentnahme ließen sich zwischen den einzelnen Gruppen im Plasma keine signifikanten Unterschiede für den Faktor XIIa feststellen.

Sowohl bei den Patienten, die nur r-PA erhielten, als auch bei denjenigen, die zusätzlich mit Abciximab behandelt wurden, kam es 90 Minuten nach Applikation der Lyse zu einem signifikanten Anstieg ($p < 0,01$) der Werte gegenüber der Kontrollgruppe. Zum Zeitpunkt II ließen sich bei bereits rückläufigen Werten ebenfalls bei beiden Patientengruppen signifikant erhöhte Faktor XIIa-Werte verglichen mit der Kontrolle nachweisen ($p < 0,01$). Der Anstieg des aktivierten Faktor XII nach 90 Minuten und 3 Stunden war in beiden Gruppen jeweils signifikant ($p < 0,01$) verglichen mit denjenigen Werten bei Aufnahme. Zum Zeitpunkt V kam es unter der Kombinationstherapie zu einem signifikanten Abfall ($p < 0,05$) im Vergleich zu den Werten bei Aufnahme.

Der Anstieg von Faktor XIIa war unter Therapie mit r-PA tendenziell höher ausgeprägt als bei den Patienten, die der Kombinationstherapie aus Abciximab und einer reduzierten Dosis an r-PA zugeführt wurden, allerdings ließ sich keine Signifikanz zwischen den beiden Infarktgruppen sichern. Dabei kam es unter der Kombinationstherapie zu einem ca. 1,8 fachen Anstieg der Werte, während sich unter der alleinigen Therapie mit dem Thrombolytikum ein ca. 2,3 facher Anstieg verzeichnen ließ.

Bei Betrachtung des zeitlichen Verlaufs über 48 Stunden ließ sich zwischen den beiden Infarktgruppen kein signifikanter Unterschied feststellen (MANOVA).

Abbildung 3.3.:

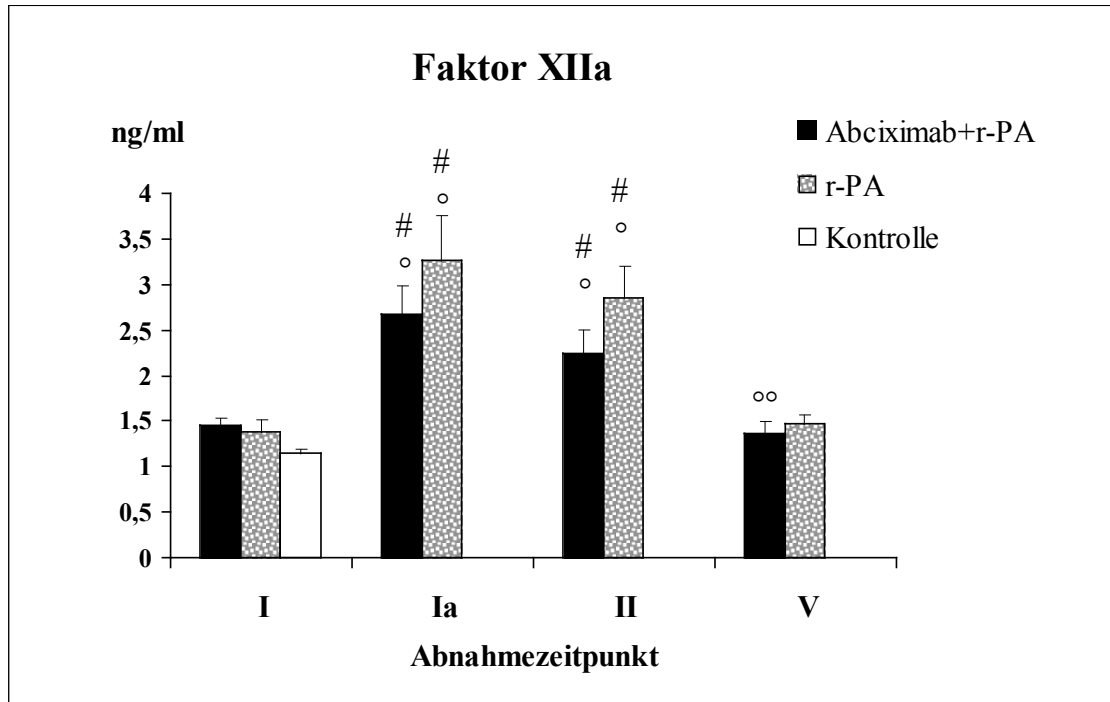


Abb. 3.3.: #: $p < 0,01$ vs Kontrollgruppe, °: $p < 0,01$, °°: $p < 0,05$ vs Ausgangswerte in derselben Gruppe.

Faktor XIIa in ng/ml bei Patienten mit akutem Myokardinfarkt und bei einem gesunden Kontrollkollektiv im zeitlichen Verlauf über 48 Stunden, $MW \pm SEM$ (ANOVA/Tuckey Kramer HSD).

Tabelle 3.3.:

Faktor XIIa in ng/ml

	Abciximab + r-PA	r-PA	Kontrolle
I	1,45±0,10	1,39±0,13	1,14±0,07
Ia	2,68±0,31 # °	3,26±0,50 # °	
II	2,25±0,26 # °	2,86±0,35 # °	
V	1,36±0,14 °°	1,47±0,11	

Tab. 3.3.: #: $p < 0,01$ vs Kontrollgruppe, °: $p < 0,01$, °°: $p < 0,05$ vs Ausgangswerte in derselben Gruppe.

Faktor XIIIa in ng/ml bei Patienten mit akutem Myokardinfarkt, die mit r-PA oder mit r-PA+Abciximab lysiert wurden, und bei der Kontrollgruppe im zeitlichen Verlauf über 48 Stunden, $MW \pm SEM$ (ANOVA/Tuckey Kramer HSD).

3.1.4. Antithrombin III (ATIII)

Bereits bei Aufnahme zeigte sich in der Patientengruppe, die Abciximab+r-PA erhalten sollte, ein signifikant ($p < 0,01$) erniedrigtes AT III im Vergleich zum gesunden Kontrollkollektiv. Die r-PA Gruppe dagegen zeigte zwar im Vergleich zur Kontrollgruppe etwas niedrigere AT III Werte, allerdings ließ sich hier keine Signifikanz ausmachen.

90 Minuten nach Lysebeginn kam es in beiden Infarktgruppen verglichen mit den jeweiligen Ausgangswerten zu einem signifikanten ($p < 0,01$) Abfall der Antithrombin III-Werte. Dieser Abfall war bis zum Zeitpunkt V nachweisbar.

Bis zum Zeitpunkt V fielen die Werte in der r-PA Gruppe weiterhin ab, während es in der Abciximab+r-PA Gruppe zum Zeitpunkt V bereits wieder zum Ansteigen der Werte kam.

Vom Zeitpunkt Ia an bis zum Beobachtungsende nach 2 Tagen (V) zeigten beide Lysegruppen signifikant erniedrigte ($p < 0,01$) Werte für das ATIII verglichen mit dem Kontrollkollektiv.

Bei Betrachtung des Kurvenintervalls zwischen I und V ließen sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Infarktgruppen feststellen (MANOVA).

Abbildung 3.4.:

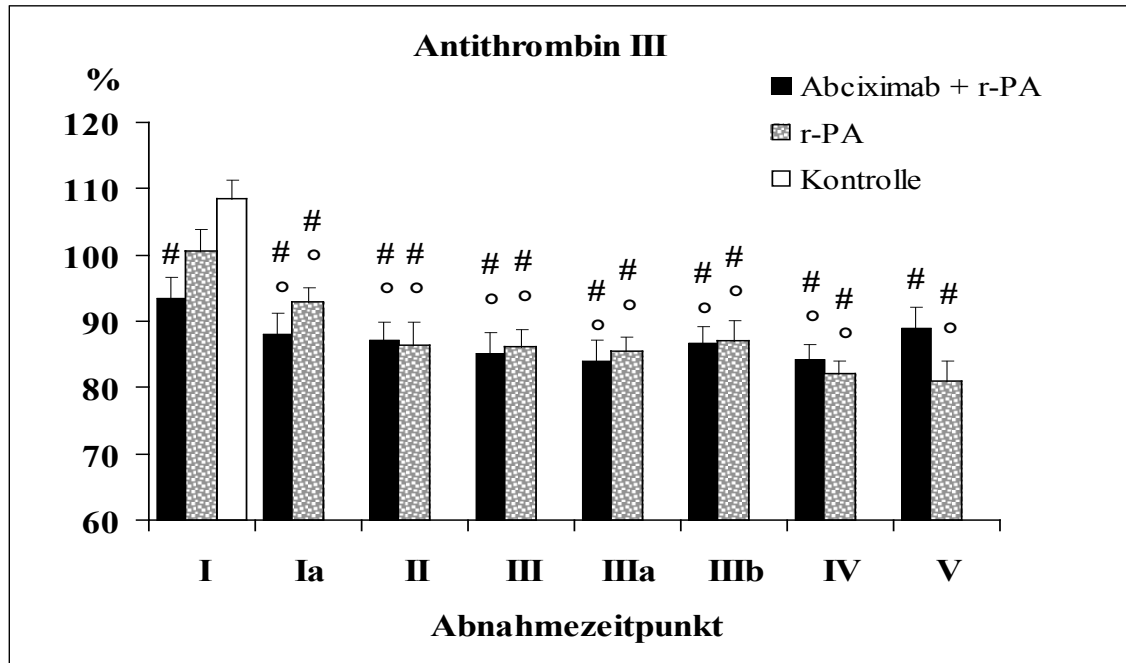


Abb. 3.4.: #: $p < 0,01$ vs Kontrollgruppe, °: $p < 0,01$ vs Ausgangswerte in derselben Gruppe.

Antithrombin III in % bei Patienten mit akutem Myokardinfarkt und einer gesunden Kontrollgruppe im zeitlichen Verlauf über 48 Stunden, $MW \pm SEM$ (ANOVA/Tuckey Kramer HSD).

Tabelle 3.4.:

Antithrombin III in %

	Abciximab		Kontrolle
	+ r-PA	r-PA	
I	93,6±3,1 #	100,5±3,4	108,4±3,0
Ia	88,2±3,2 # °	92,9±2,2 # °	
II	87,2±2,7 # °	86,4±3,7 # °	
III	85,3±3,1 # °	86,1±2,7 # °	
IIIa	84,1±3,1# °	85,5±2,2 # °	
IIIb	86,8±2,5# °	87,0±3,3 # °	
IV	84,3±2,4 # °	82,0±2,2 # °	

V	89,0±3,3 #	81,0±3,1 # °
---	------------	--------------

Tab. 3.4.: # : $p < 0,01$ vs Kontrollgruppe, °: $p < 0,01$ vs Ausgangswerte in derselben Gruppe.

Antithrombin III bei Patienten mit akutem Myokardinfarkt, die mit r-PA oder mit r-PA+Abciximab lysiert wurden, und bei der Kontrollgruppe im zeitlichen Verlauf über 48 Stunden, MW±SEM (ANOVA/Tuckey Kramer HSD).

3.1.5. Thromboplastinzeit (Quick)

Bei der initialen Blutentnahme ließen sich zwischen den verschiedenen Gruppen keine signifikanten Unterschiede feststellen.

90 min nach Lysebeginn kam es in beiden Infarktgruppen zu einem Abfall der Quickwerte, welcher gegenüber der Kontrollgruppe signifikant ($p < 0,05$ für Abciximab+r-PA, $p < 0,01$ für die r-PA-Gruppe) war. Während sich in der Abciximab+r-PA-Gruppe signifikant erniedrigte Quickwerte nur zum Zeitpunkt Ia und II nachweisen ließen, konnte in der r-PA Gruppe bis zum Zeitpunkt IIIb eine signifikant ($p < 0,01$) erniedrigte Thromboplastinzeit verglichen mit der Kontrollgruppe beobachtet werden .

Zum Zeitpunkt IIIa und IIIb wiesen die Patienten, die mit r-PA und Abciximab behandelt wurden, signifikant höhere ($p < 0,01$) Quick-Werte auf als die Patienten, die nur r-PA erhalten hatten.

90 Minuten nach Lysebeginn kam es in beiden Infarktgruppen zu einem signifikanten ($p < 0,01$) Abfall der Quickwerte verglichen mit denjenigen Werten bei Aufnahme in die Klinik. Dieser war unter der Kombinationstherapie bis zum Zeitpunkt IIIb und in der r-PA-Gruppe noch bis 24 Stunden nach Aufnahme nachweisbar. Während es in der Gruppe, die die Hälfte der Dosis und zusätzlich Abciximab erhielt, zum Zeitpunkt II bereits zum Ansteigen der Werte kam, konnte in der r-PA Gruppe ein verstärkter Abfall der Quickwerte bis zum Zeitpunkt IIIa mit nachfolgendem Ansteigen der Werte bis zum Zeitpunkt V beobachtet werden .

Nach 48 Stunden waren die gemessenen Werte in beiden Gruppen mit denen bei Aufnahme vergleichbar .

Bei Betrachtung der Quickwerte über den Zeitraum von I bis V ergaben sich in der r-PA Gruppe ein signifikant verstärkter sowie ein prolongierterer Abfall der Quickwerte verglichen mit der Abciximab+ r-PA Gruppe ($p < 0,01$, MANOVA).

Abbildung 3.5.:

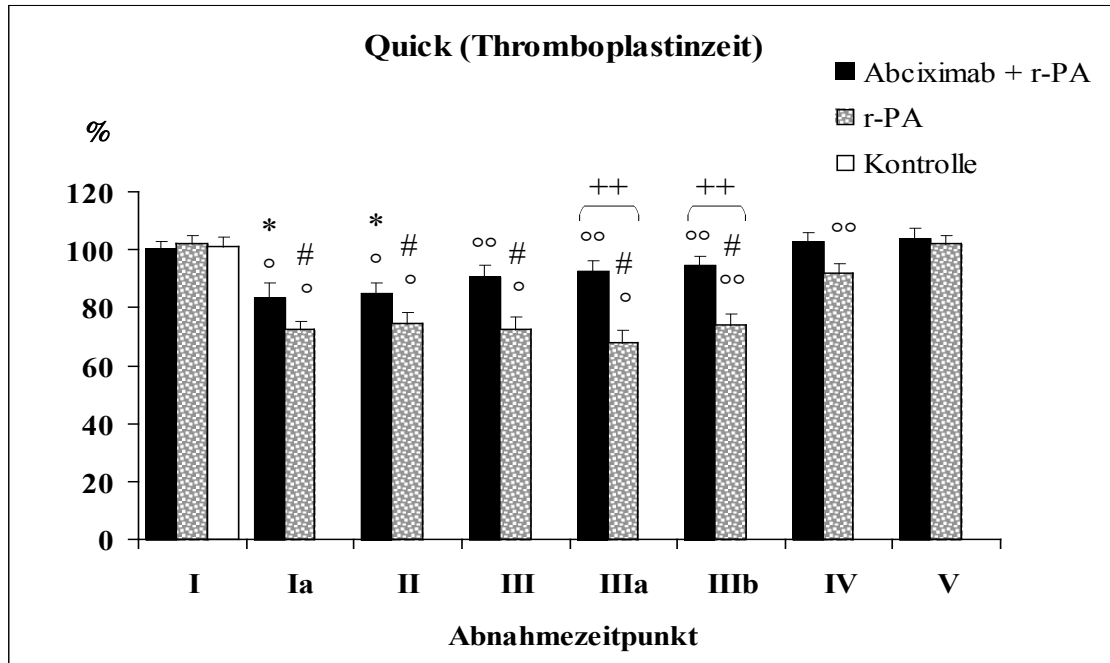


Abb. 3.5.: *: $p < 0,05$, #: $p < 0,01$ vs Kontrolle, °: $p < 0,01$, °°: $p < 0,05$ vs Ausgangswerte in derselben Gruppe, ++: $p < 0,01$ vs r-PA-Gruppe.

Quick in % bei Patienten mit akutem Myokardinfarkt und bei einer gesunden Kontrollgruppe im zeitlichen Verlauf über 48 Stunden, $MW \pm SEM$ (ANOVA/Tuckey Kramer HSD).

Tabelle 3.5.:

Quick (Thromboplastinzeit) in %

	Abciximab + r-PA	r-PA	Kontrolle
I	100,4±2,5	102,0±3,1	101,3±3,3
Ia	83,7±5,0 * °	72,6±3,1 # °	
II	85,2±3,7 * °	74,6±4,2 # °	
III	90,8±4,1 °°	72,3±4,9 # °	
IIIa	92,8±3,6 °° ++	67,9±4,5 # °	
IIIb	94,9±3,3 °° ++	73,8±4,5 # °°	

IV	103,3±2,7	92,0±3,6 °°
V	104,4±3,2	101,9±3,2

Tab. 3.5.: *: $p < 0,05$, #: $p < 0,01$ vs Kontrolle, °: $p < 0,01$, °°: $p < 0,05$ vs Ausgangswerte in derselben Gruppe, ++: $p < 0,01$ vs r-PA-Gruppe.

Quick bei Patienten mit akutem Myokardinfarkt, die mit r-PA oder mit r-PA+Abciximab lysiert wurden, im zeitlichen Verlauf über 48 Stunden, $MW \pm SEM$ (ANOVA/Tuckey Kramer HSD).

3.1.6. Partielle Thromboplastinzeit (PTT)

Bei Aufnahme in die Klinik gab es zwischen den einzelnen Gruppen keine signifikanten Unterschiede.

90 Minuten nach Lysebeginn kam es zu einer unterschiedlich ausgeprägten signifikanten ($p < 0,01$) Verlängerung der PTT in beiden Therapieschemata gegenüber der Kontrolle. Zum Zeitpunkt II ließ sich diese signifikante ($p < 0,01$) Verlängerung bereits nur noch in der r-PA Gruppe nachweisen. Auch zum Zeitpunkt III ließ sich diese noch beobachten und zum Zeitpunkt IIIa und IIIb bestand in der r-PA Gruppe immer noch eine signifikante ($p < 0,05$) Verlängerung der partiellen Thromboplastinzeit im Vergleich zur Kontrolle.

Darüber hinaus zeigte sich zu den Zeitpunkten Ia, II und III jeweils ein signifikanter ($p < 0,01$ Ia, II und $p < 0,05$ III) Unterschied zwischen den beiden Infarktgruppen: die PTT war unter der Kombinationstherapie signifikant weniger verlängert.

In beiden Lysegruppen kam es jeweils 90 Minuten nach Applikation der Lyse zu einer signifikanten ($p < 0,01$) Verlängerung der PTT verglichen mit den Ausgangswerten in derselben Gruppe, die unter r-PA bis zum Zeitpunkt IIIa und unter der Kombination mit Abciximab nur bis zum Zeitpunkt II nachweisbar war.

Vom Zeitpunkt II an kam es in beiden Gruppen zu einem unterschiedlich ausgeprägten Rückgang der PTT Verlängerung.

Zum Zeitpunkt V 48 Stunden nach Therapiebeginn lagen die PTT Werte noch über denjenigen bei Aufnahme.

Betrachtet man den zeitlichen Verlauf über 48 Stunden zwischen den beiden Gruppen mit den unterschiedlichem Lyseschemata, so ergab sich in der r-PA Gruppe eine signifikante und länger andauernde Verlängerung der PTT ($p < 0,05$, MANOVA).

Abbildung 3.6.:

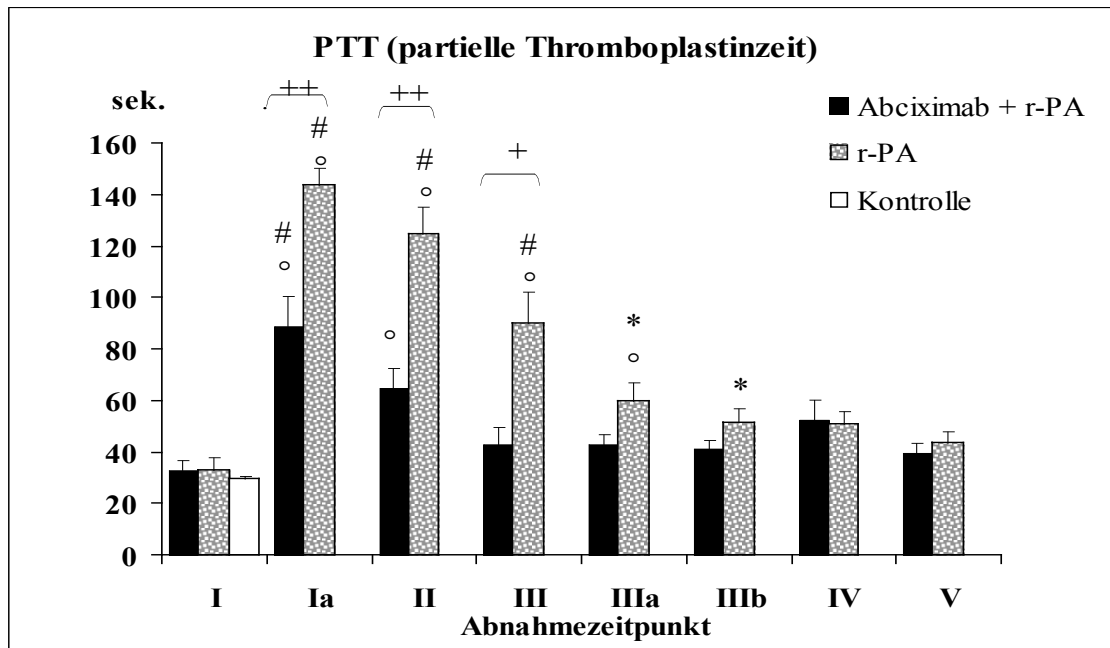


Abb. 3.6.: *: $p < 0,05$, #: $p < 0,01$ vs Kontrollgruppe, °: $p < 0,01$ vs Ausgangswerte in derselben Gruppe, ++: $p < 0,01$, +: $p < 0,05$ vs r-PA-Gruppe.

PTT in Sekunden bei Patienten mit akutem Myokardinfarkt und bei einer gesunden Kontrollgruppe im zeitlichen Verlauf über 48 Stunden, $MW \pm SEM$ (ANOVA/Tuckey Kramer HSD).

Tabelle 3.6.:

PTT (partielle Thromboplastinzeit) in Sekunden

	Abciximab + r-PA	r-PA	Kontrolle
I	32,9±4,2	32,9±5,3	29,9±1,1
Ia	88,9±11,6 # ° ++	143,5±7,2 # °	
II	65,1±7,6 ° ++	125,0±10,6 # °	
III	43,1±6,7 +	89,8±12,8 # °	
IIIa	43,3±6,7	59,9±7,1 * °	
IIIb	41,2±3,4	51,5±5,3 *	

IV	52,7±7,8	51,1±4,6
V	39,9±4,0	43,9±4,1

Tab. 3.6.: *: $p < 0,05$, #: $p < 0,01$ vs Kontrollgruppe, °: $p < 0,01$ vs Ausgangswerte in derselben Gruppe, ++: $p < 0,01$, +: $p < 0,05$ vs r-PA-Gruppe.

PTT bei Patienten mit akutem Myokardinfarkt, die mit r-PA oder mit r-PA+Abciximab lysiert wurden, im zeitlichen Verlauf über 48 Stunden, $MW \pm SEM$ (ANOVA/Tuckey Kramer HSD).

3.1.7. Fibrinogen

Bereits bei Aufnahme zeigte sich ein signifikanter Unterschied zwischen den Infarktpatienten und der gesunden Kontrollgruppe: in beiden Patientenkollektiven fanden sich signifikant gegenüber der Kontrollgruppe erhöhte ($p < 0,05$ für Abciximab+r-PA und $p < 0,01$ für r-PA) Fibrinogenwerte.

In der Abciximab+ r-PA-Gruppe fielen die Werte 90 Minuten nach Lysebeginn bis 16 Stunden signifikant ($p < 0,01$) gegenüber den Ausgangswerten ab, um danach wiederum anzusteigen auf Werte, die 2 Tag nach Lysebeginn über denjenigen bei Aufnahme lagen. Zum Zeitpunkt IV und V wies diese Gruppe signifikant höhere ($p < 0,01$) Fibrinogenwerte als das Kontrollkollektiv auf.

In der r-PA Gruppe kam es ebenfalls nach 90 Minuten bis 16 Stunden zu einem signifikanten Abfall des Fibrinogens ($p < 0,01$) gegenüber dem Ausgangswert.

Dieser Abfall dauerte bis zum Zeitpunkt IIIa an. Ab dem Zeitpunkt IIIb kam es dann wieder zum Ansteigen der Werte.

Zu den Zeitpunkten Ia bis IIIb zeigte sich in der Abciximab+ r-PA Gruppe ein signifikant ($p < 0,01$) geringer ausgeprägter Abfall des Fibrinogens als in der r-PA-Gruppe.

Im Zeitraum zwischen Ia und IIIb ließen sich ebenfalls verglichen mit der Kontrollgruppe signifikant ($p < 0,01$) erniedrigte Fibrinogenwerte nachweisen.

Zum Zeitpunkt V wiesen beide Infarktgruppen wieder vergleichbare Fibrinogenwerte auf, die nun signifikant ($p < 0,01$) erhöht gegenüber der Kontrollgruppe waren.

Betrachtet man den Kurvenverlauf zwischen Aufnahme in die Klinik bzw. Lysebeginn und 48 Stunden später, so ergaben sich signifikante Unterschiede zwischen den beiden Lyseregimen: unter Therapie mit der vollen Dosis an r-PA zeigte sich ein ausgeprägter und prolongiert anhaltender Abfall des Fibrinogens als unter der

Therapie mit der Hälfte der Dosis und zusätzlicher Gabe von Abciximab ($p < 0,05$, MANOVA).

Abbildung 3.7.:

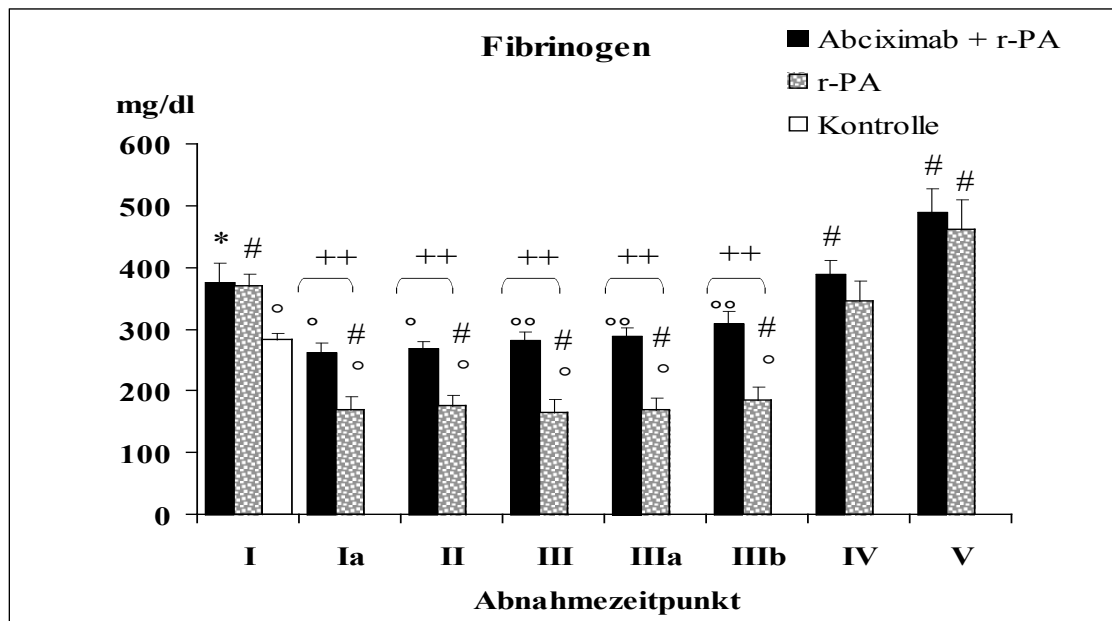


Abb .3.7.: *: $p < 0,05$, #: $p < 0,01$ vs Kontrollgruppe, ++: $p < 0,01$ vs r-PA, °: $p < 0,01$, °°: $p < 0,05$ vs Ausgangswerte in derselben Gruppe.

Fibrinogen in mg/dl bei Patienten mit akutem Myokardinfarkt und einer gesunden Kontrollgruppe im zeitlichen Verlauf über 48 Stunden, $MW \pm SEM$ (ANOVA/Tuckey Kramer HSD).

Tabelle 3.7.:

Fibrinogen in mg/dl

	Abciximab + r-PA	r-PA	Kontrolle
I	377±30 *	370±20 #	278±11
Ia	264±15 °++	170±22 # °	
II	270±12 °++	176±19 # °	
III	283±14 °°++	165±24 # °	
IIIa	291±13 °°++	169±20 # °	

IIIb	310±21 °°++	186±21 # °
IV	391±22 #	346±33
V	491±38 #	462±49 #

Tab. 3.7.: *: $p < 0,05$, #: $p < 0,01$ vs Kontrollgruppe, ++: $p < 0,01$ vs r-PA, °: $p < 0,01$, °°: $p < 0,05$ vs Ausgangswerte in derselben Gruppe
 Fibrinogen bei Patienten mit akutem Myokardinfarkt, die mit r-PA oder mit r-PA+ Abciximab lysiert wurden, und bei der Kontrollgruppe im zeitlichen Verlauf über 48 Stunden, $MW \pm SEM$ (ANOVA/Tuckey Kramer HSD).

3.2. Fibrinolyse

3.2.1. Plasmin-Alpha 2-Antiplasmin (PAP)

Die Patienten, die einen akuten Myokardinfarkt erlitten, wiesen bereits bei Aufnahme in die Klinik gegenüber der Kontrollgruppe signifikant erhöhte PAP Werte auf ($p < 0,01$). Diese Signifikanz war bis zum Zeitpunkt IIIb in beiden Gruppen zu beobachten. Zum Zeitpunkt V ließen sich bei beiden Patientenkollektiven eine signifikante ($p < 0,05$ für r-PA, $p < 0,01$ für Abciximab+ r-PA) Erhöhung der PAP Werte verglichen mit der Kontrollgruppe feststellen.

Nach Applikation der Lysemedikation kam es in beiden Lysegruppen zu einem signifikanten Anstieg ($p < 0,01$) von PAP im Vergleich zu den jeweiligen Ausgangswerten. Bis zum Zeitpunkt IIIb ($p < 0,01$) und in der r-PA Gruppe bis zu 24 Stunden nach Aufnahme ($p < 0,05$) war dieser signifikante Anstieg verglichen mit den Werten bei Aufnahme nachweisbar.

Dieser Anstieg war in der r-PA Gruppe bis zum Zeitpunkt IIIb tendenziell etwas stärker ausgeprägt.

Zum Zeitpunkt IV und V entsprachen die Werte wieder in etwa den Werten vor Lysebeginn.

Bei Betrachtung des zeitlichen Verlaufs über 48 Stunden ließ sich zwischen den beiden Infarktgruppen keine Signifikanz sichern (MANOVA).

Abbildung 3.8.:

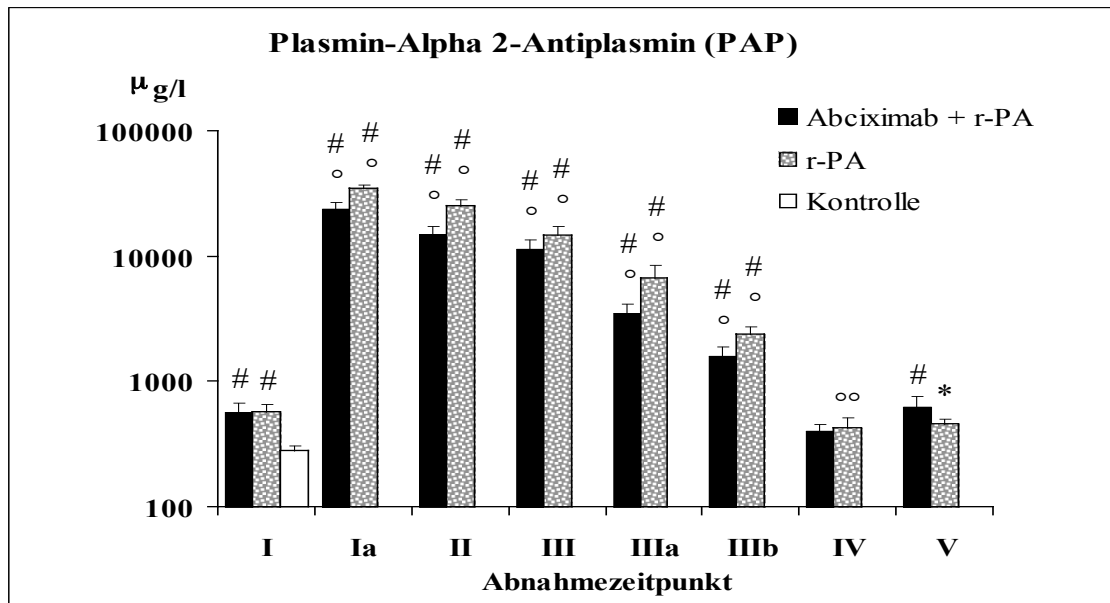


Abb. 3.8.: #: $p < 0,01$, *: $p < 0,05$ vs Kontrollgruppe, °: $p < 0,01$, °°: $p < 0,05$ vs Ausgangswerte in derselben Gruppe.

PAP in $\mu\text{g/l}$ bei Patienten mit akutem Myokardinfarkt und bei einem gesunden Kontrollkollektiv im zeitlichen Verlauf über 48 Stunden, $MW \pm SEM$ (ANOVA/Tuckey Kramer HSD).

Tabelle 3.8.:

PAP in $\mu\text{g/l}$

	Abciximab + r-PA	r-PA	Kontrolle
I	579 ± 97 #	574 ± 86 #	278 ± 29
Ia	24 064 ± 3013 # °	34 743 ± 2604 # °	
II	14 914 ± 2667 # °	25 204 ± 3048 # °	
III	11 430 ± 2159 # °	14 870 ± 2382 # °	
IIIa	3537 ± 676 # °	6666 ± 1918 # °	
IIIb	1603 ± 327 # °	2356 ± 410 # °	
IV	402 ± 60	429 ± 90 °°	
V	639 ± 132 #	464 ± 41 *	

Tab. 3.8.: #: $p < 0,01$, *: $p < 0,05$ vs Kontrollgruppe, °: $p < 0,01$, °°: $p < 0,05$ vs Ausgangswerte in derselben Gruppe.

PAP bei Patienten mit akutem Myokardinfarkt, die mit r-PA oder mit r-PA+Abciximab lysiert wurden, und bei der Kontrollgruppe im zeitlichen Verlauf über 48 Stunden, $MW \pm SEM$ (ANOVA/Tuckey Kramer HSD).

3.2.2. D-Dimere (DD)

Im Plasma der Patienten, die mit einem akuten Myokardinfarkt eingeliefert wurden, fanden sich bereits vor Thrombolysebeginn signifikant erhöhte D-Dimere ($p < 0,01$) verglichen mit dem gesunden Kontrollkollektiv. Diese signifikante ($p < 0,01$) Erhöhung der D-Dimere konnte in beiden Infarktgruppen über den gesamten Beobachtungszeitraum von 2 Tagen festgestellt werden.

90 Minuten nach Lysebeginn kam es in beiden Therapiegruppen zu einem signifikanten Anstieg ($p < 0,01$) verglichen mit den initialen Werten. Dieser signifikante Anstieg in den beiden Infarktgruppen konnte bis zum Zeitpunkt V nachgewiesen werden.

2 Tage nach Beginn der Reperfusionstherapie lagen die D-Dimere in beiden Gruppen noch signifikant ($p < 0,01$) über den Ausgangswerten .

In der Gruppe, die mit der Hälfte der Dosis und zusätzlich Abciximab behandelt wurde, kam es zum Zeitpunkt Ia und II zu einem signifikant ($p < 0,05$) geringeren Anstieg der D-Dimere verglichen mit der Gruppe, die nur r-PA erhielt.

Betrachtet man den Kurvenverlauf über 48 Stunden zwischen den beiden Infarktgruppen, so bewirkte r-PA einen signifikant ausgeprägteren Anstieg der D-Dimere als die Gruppe, die nur die Hälfte der Dosis und zusätzlich Abciximab erhielt ($p < 0,05$, MANOVA).

Abbildung 3.9.:

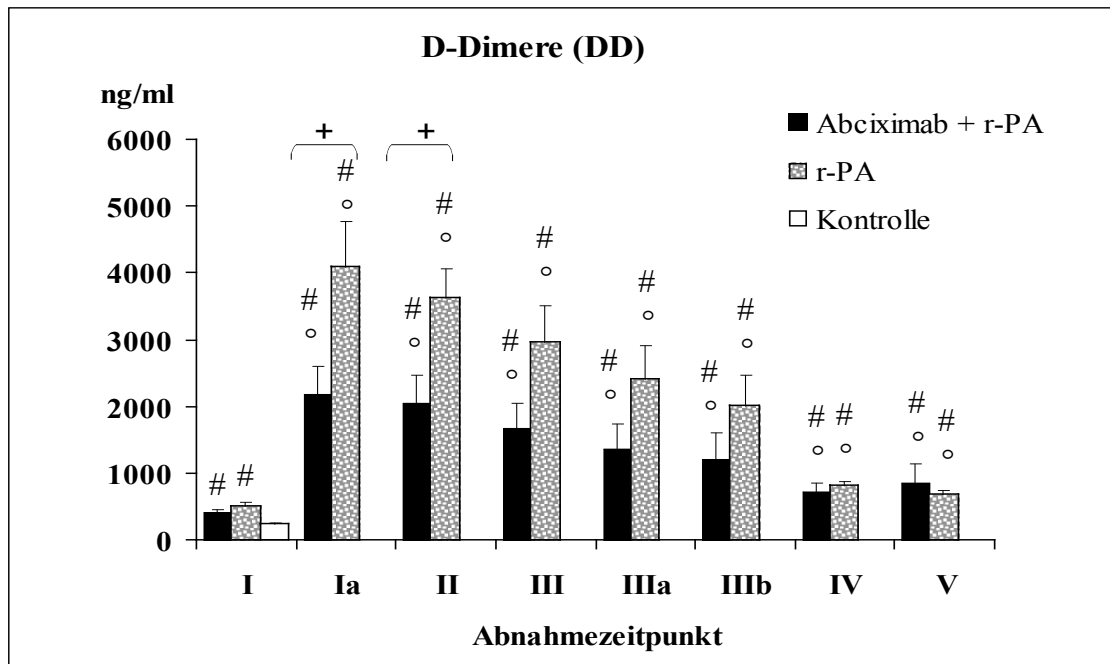


Abb. 3.9.: #: $p < 0,01$, *: $p < 0,05$ vs Kontrollgruppe, °: $p < 0,01$ vs Ausgangswerte in derselben Gruppe, +: $p < 0,05$ vs r-PA.

D-Dimere in $\mu\text{g/l}$ bei Patienten mit akutem Myokardinfarkt und bei einem gesunden Kontrollkollektiv im zeitlichen Verlauf über 48 Stunden, $MW \pm SEM$ (ANOVA/Tuckey Kramer HSD).

Tabelle 3.9.:

D-Dimere in ng/ml

	Abciximab + r-PA	r-PA	Kontrolle
I	412±59 #	514±53 #	247±17
Ia	2187±425 # °+	4092±684 # °	
II	2055±425 # °+	3638±432 # °	
III	1683±379 # °	2961±567 # °	
IIIa	1376±368 # °	2410±506 # °	
IIIb	1228±378 # °	2019±458 # °	
IV	728±132 # °	823±69 # °	
V	868±284 # °	693±61 # °	

Tab. 3.9.: #: $p < 0,01$, *: $p < 0,05$ vs Kontrollgruppe, °: $p < 0,01$ vs Ausgangswerte in derselben Gruppe, +: $p < 0,05$ vs r-PA.

D-Dimere bei Patienten mit akutem Myokardinfarkt, die mit r-PA oder mit r-PA+Abciximab lysiert wurden, und bei der Kontrollgruppe im zeitlichen Verlauf über 48 Stunden, $MW \pm SEM$ (ANOVA/Tuckey Kramer HSD).

3.3. Thrombozytenaktivierung und- aggregation

3.3.1. Thrombozyten

Weder bei Aufnahme in die Klinik noch zu einem anderen Zeitpunkt während des Beobachtungsintervall von 48 Stunden ließ sich zwischen den Infarktgruppen oder gegenüber der Kontrolle ein signifikanter Unterschied feststellen.

In der Abciximab+ r-PA Gruppe fielen die Thrombozyten bereits 90 min nach Aufnahme in die Klinik signifikant gegenüber den Ausgangswerten ab ($p < 0,01$), während es in der r-PA Gruppe erst zum Zeitpunkt IIIb zu einem signifikanten Abfall der Werte kam ($p < 0,01$). Dieser signifikante Abfall ließ sich unter der Kombinationstherapie bis 24 Stunden, in der r-PA Gruppe bis 48 Stunden, zeigen.

Vergleicht man die beiden Infarktgruppen im zeitlichen Verlauf über 48 Stunden, so fand sich in der Abciximab+ r-PA Gruppe ein früherer und prolongierterer Abfall der Thrombozytenzahlen. Dieser Unterschied zwischen den beiden Gruppen ließ sich als statistisch signifikant ($p < 0,01$) ausmachen (MANOVA).

Abbildung 3.10.:

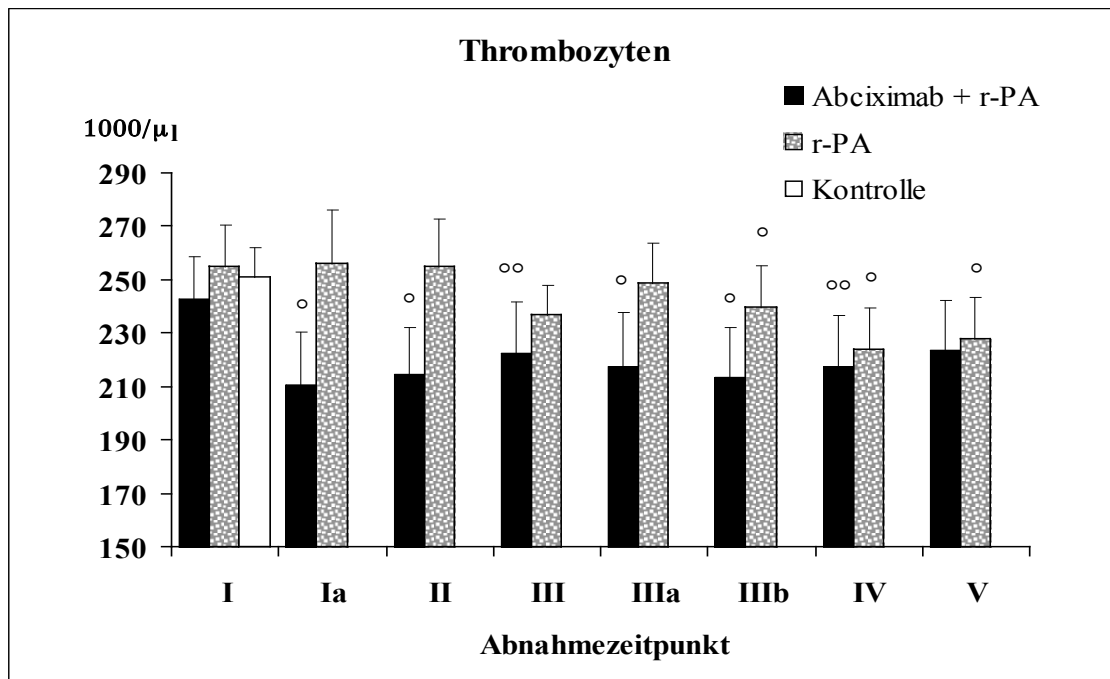


Abb .3.10.: °: $p < 0,01$, °°: $p < 0,05$ vs Ausgangswerte in derselben Gruppe. Thrombozyten in $1000/\mu l$ bei Patienten mit akutem Myokardinfarkt und bei einer gesunden Kontrollgruppe im zeitlichen Verlauf über 48 Stunde, $MW \pm SEM$ (ANOVA/Tuckey Kramer HSD).

Tabelle 3.10.:

Thrombozyten (1000/μl)

	Abciximab + r-PA	r-PA	Kontrolle
I	243±16	255±16	252±11
Ia	211±20 °	256±21	
II	215±18 °	255±18	
III	223±19 °°	237±12	
IIIa	218±20 °	249±15	
IIIb	214±19 °	240±15 °	
IV	218±19 °°	224±16 °	
V	224±19	228±16 °	

Tab. 3.10.: °: $p < 0,01$, °°: $p < 0,05$ vs Ausgangswerte in derselben Gruppe. Thrombozyten bei Patienten mit akutem Myokardinfarkt, die mit r-PA oder mit r-PA+ Abciximab lysiert wurden, im zeitlichen Verlauf über 48 Stunden, $MW \pm SEM$ (ANOVA/Tuckey Kramer HSD).

3.3.2. Lösliches P-Selektin (s-P-Selektin)

Bei den Patienten, die einen akuten Myokardinfarkt erlitten, fand sich bereits bei Aufnahme signifikant ($p < 0,05$) erhöhtes lösliches P-Selektin im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe.

Auch zum Zeitpunkt Ia, II und III fanden sich in der r-PA-Gruppe noch signifikant ($p < 0,05$) höhere Werte als in der Kontrollgruppe, während sich unter der Kombinationstherapie mit Abciximab nur noch 90 Minuten nach Therapiebeginn signifikant erhöhte Werte sichern ließen.

48 Stunden nach Aufnahme entsprachen die s-P-Selektin-Werte in beiden Infarktgruppen in etwa denjenigen der Kontrollgruppe.

Der Abfall der initialen Werte auf das Niveau zum Zeitpunkt III war in der Abciximab+ r-PA Gruppe ($p < 0,05$) signifikant, während dies in der r-PA Gruppe erst zum Zeitpunkt V hin der Fall war ($p < 0,05$).

Betrachtet man den Kurvenverlauf zwischen Zeitpunkt I und V zwischen den beiden Infarktgruppen, so ließen sich keine signifikanten Unterschiede nachweisen (MANOVA).

Abbildung 3.11.:

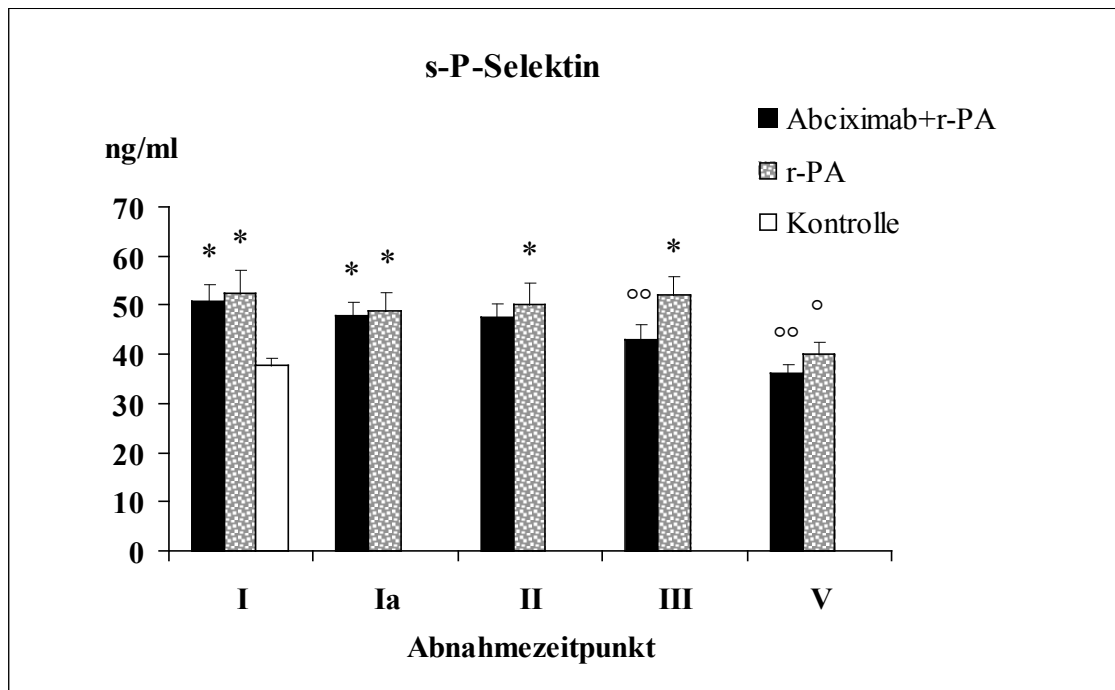


Abb.3.11.: *: $p < 0,05$ vs Kontrollgruppe, °: $p < 0,01$, °°: $p < 0,05$ vs Ausgangswerte in derselben Gruppe.

s-P-Selektin in ng/ml bei Patienten mit akutem Myokardinfarkt und bei einem gesunden Kontrollkollektiv im zeitlichen Verlauf über 48 Stunden, $MW \pm SEM$ (ANOVA/Tuckey Kramer HSD).

Tabelle 3.11.:

s-P-Selektin in ng/ml

	Abciximab + r-PA	r-PA	Kontrolle
I	50,9±3,5*	52,4±5,0*	37,4±1,6
Ia	47,7±3,0*	49,0±3,9*	
II	47,4±3,1	50,1±4,5*	
III	43,1±3,0 °°	52,2±3,8*	
V	36,1±2,0 °	39,9±2,9 °°	

Tab. 3.11.: *: $p < 0,05$ vs Kontrollgruppe, °: $p < 0,01$, °°: $p < 0,05$ vs Ausgangswerte in derselben Gruppe.

s-P-Selektin bei Patienten mit akutem Myokardinfarkt, die mit r-PA oder mit r-PA+Abciximab lysiert wurden, und bei der Kontrollgruppe im zeitlichen Verlauf über 48 Stunden, $MW \pm SEM$ (ANOVA/Tuckey Kramer HSD).

3.3.3. GPIIb/IIIa-Rezeptorblockade

Bei Aufnahme in die Klinik zeigten sich zwischen den einzelnen Gruppen keine signifikanten Unterschiede. 90 Minuten nach Beginn der Lysetherapie kam es in der Gruppe, die zusätzlich Abciximab erhielt, zu einem signifikanten Abfall ($p < 0,01$) des GPIIb/IIIa-Rezeptors verglichen mit den Ausgangswerten. Von diesem Zeitpunkt an bis zum Beobachtungsende nach 48 Stunden lagen die Werte in dieser Gruppe sowohl signifikant ($p < 0,01$) unter denen der Kontrollgruppe als auch statistisch signifikant ($p < 0,01$) unter denjenigen der Gruppe, die nur r-PA erhielt.

Das Minimum der Werte war nach 90 Minuten erreicht, von diesem Zeitpunkt an kam es zu einem allmählichen Wiederansteigen des GPIIb/IIIa-Rezeptors. Bis zum Zeitpunkt IIIb waren die Werte noch signifikant gegenüber den Ausgangswerten erniedrigt. Auch nach 48 Stunden lagen die Werte noch deutlich unter denjenigen bei Aufnahme.

Setzt man den initialen Ausgangswert in PAU gleich 100%, so konnte nach 90 Minuten eine maximale Blockade des GPIIb-IIIa-Rezeptors von 94 % erreicht werden. Über die Applikationsdauer des Abciximab von 12 Stunden bestand eine Hemmung von 90 bis 94%. Eine >80%ige Inhibition des GPIIb/IIIa-Rezeptors konnte bis zum Zeitpunkt IIIa beobachtet werden. Nach 48 Stunden bestand noch eine Hemmung des GPIIb-IIIa-Rezeptors von 44 %.

In der r-PA Gruppe kam es dagegen eher zum Ansteigen der Werte. Der Anstieg zum Zeitpunkt Ia und II hin konnte als statistisch signifikant ($p < 0,01$) gesichert werden. Danach konnte wiederum ein Abfall der Werte beobachtet werden. Zum Zeitpunkt V lagen diese über denen bei Aufnahme.

Dieser unterschiedliche Kurvenverlauf vom Zeitpunkt I bis V in den beiden Lysegruppen ergab sich als statistisch signifikant ($p < 0,01$, MANOVA).

Tabelle 3.12.:

GP IIb/IIIa-Rezeptor-Blockade in Platelet Aggregation Units (PAU)

	Abciximab + r-PA	r-PA	Kontrolle
I	105,5±4,6	117,6±4,5	112,2±17,5
Ia	6,5±2,2 # ++ °	133,9±12,7 °	
II	10,9±3,8 # ++ °	157,5±9,6 °	
IIIa	10,0±2,9 # ++ °	140,7±16,1	
IIIb	25,2±9,3 # ++ °°	121,1±14,0	
IV	46,4±5,6 # ++	123,0±16,2	
V	59,4±5,1 * ++	134,9±12,	

Tab. 3.12.: #: $p < 0,01$, *: $p < 0,05$ vs Kontrollgruppe,

+: $p < 0,01$ vs r-PA Gruppe, °: $p < 0,01$ vs Ausgangswerte in derselben Gruppe.

GPIIb/IIIa-Rezeptor in PAU bei Patienten mit akutem Myokardinfarkt, die mit r-PA oder mit r-PA+Abciximab lysiert wurden, und bei der Kontrollgruppe im zeitlichen Verlauf über 48 Stunden, $MW \pm SEM$ (ANOVA/Tuckey Kramer HSD).

Abbildung 3.12.:

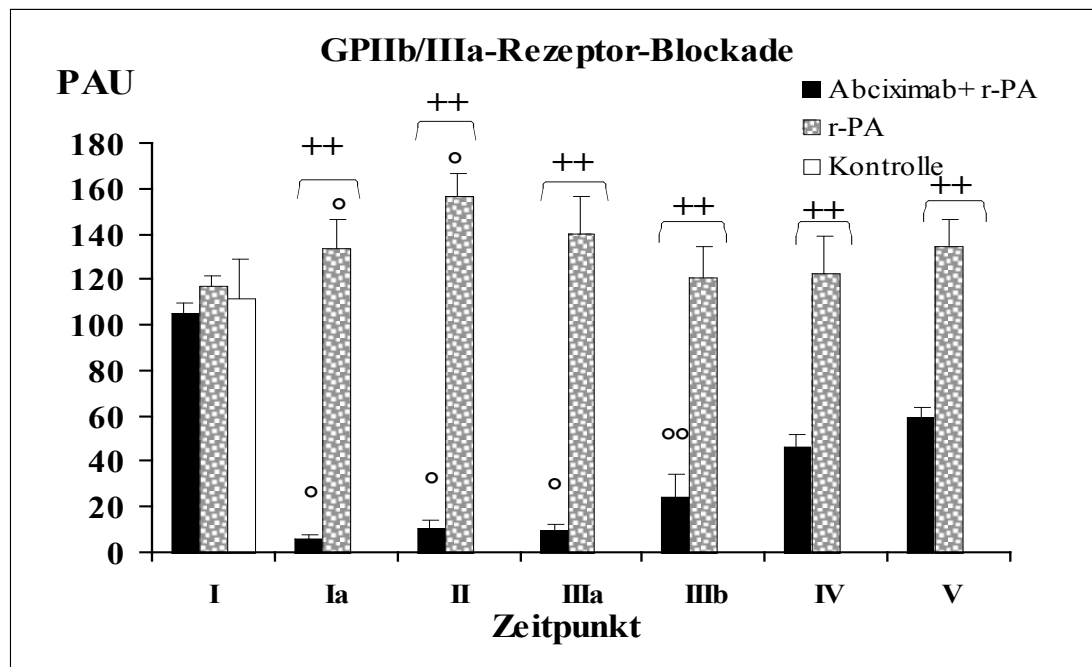


Abb.3.12.: ++: $p < 0,01$ vs r-PA Gruppe, °: $p < 0,01$, °°: $p < 0,05$ vs Ausgangswert in derselben Gruppe.

GPIIb/IIIa-Rezeptor-Blockade inPAU in den beiden Lysegruppen, $MW \pm SEM$ (ANOVA/Tuckey Kramer HSD).

3.4. Inflammation und Akute Phase

3.4.1. Leukozyten

Bereits bei Aufnahme wiesen die Patienten mit akutem Myokardinfarkt signifikant ($p < 0,01$) höhere Leukozytenzahlen verglichen mit der Kontrollgruppe auf. Diese Signifikanz ließ sich auch noch nach 48 Stunden nachweisen.

90 min nach Lysebeginn kam es zu einem Ansteigen der Leukozyten in beiden Myokardinfarktgruppen, wobei dieser unter r-PA statistisch signifikant ($p < 0,05$) war. Während es hierbei noch zu einem weiteren Ansteigen auch nach 3 Stunden kam, zeigte die Gruppe, die mit Abciximab und r-PA behandelt wurde, bereits zu diesem Zeitpunkt einen Rückgang der Leukozytenwerte.

Die Leukozyten fielen im Beobachtungszeitraum von 48 Stunden auf Werte unter denjenigen bei Aufnahme ab, waren aber auch noch nach 2 Tagen in beiden Gruppen gegenüber der Kontrollgruppe statistisch signifikant ($p < 0,01$) erhöht.

Betrachtet man den gesamten Zeitverlauf über 2 Tage, so zeigten sich unter der Kombinationstherapie aus r-PA und Abciximab statistisch signifikant niedrigere Leukozyten als unter der alleinigen Thrombolyse mit der vollen Dosis r-PA ($p < 0,05$, MANOVA).

Abbildung 3.13.:

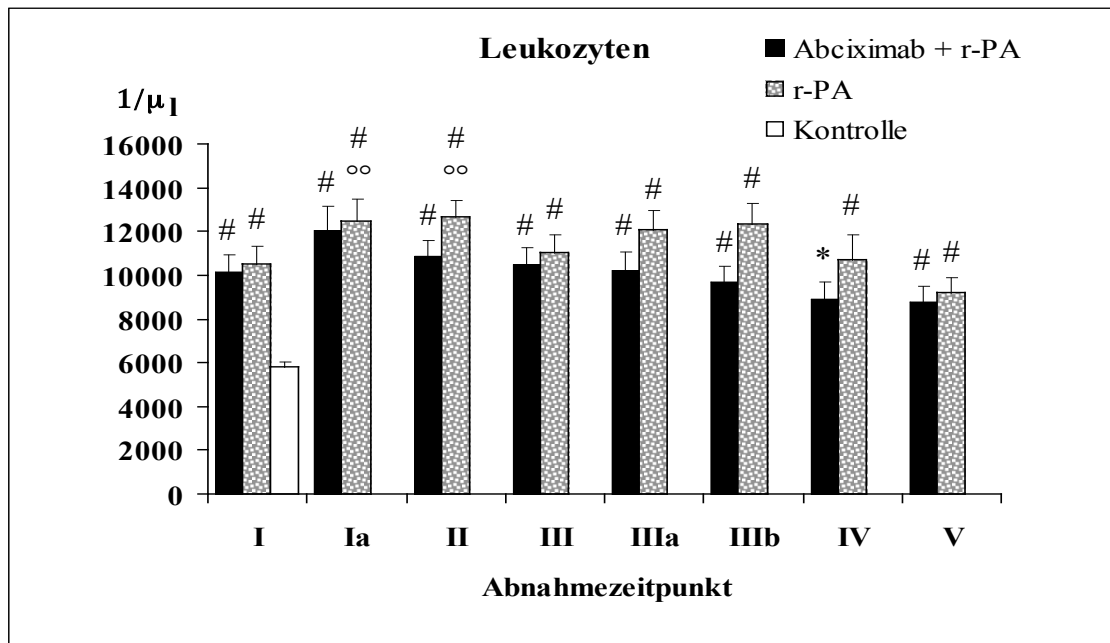


Abb. 3.13.: #: $p < 0,01$, *: $p < 0,05$ vs Kontrollgruppe, °°: $p < 0,05$ vs Ausgangswert in derselben Gruppe.

Leukozyten pro μl bei Patienten mit akutem Myokardinfarkt und unterschiedlicher Lysetherapie sowie der Kontrollgruppe im zeitlichen Verlauf über 48 Stunden, $MW \pm SEM$ (ANOVA/Tuckey Kramer HSD).

Tabelle 3.13.:

Leukozyten (1/μl)

	Abciximab + r-PA	r-PA	Kontrolle
I	10178±817 #	10528±832 #	5783±264
Ia	12100±1075 #	12500±1002 # °°	
II	10923±675 #	12647±780 # °°	
III	10537±785 #	11014±841 #	
IIIa	10261±810 #	12077±928 #	
IIIb	9759±719 #	12317±988 #	
IV	8961±740 *	10736±1135 #	
V	8808±740 #	9209±734 #	

Tab. 3.13.: #: $p < 0,01$, *: $p < 0,05$ vs Kontrollgruppe, °°: $p < 0,05$ vs Ausgangswert in derselben Gruppe.

Leukozyten bei Patienten mit akutem Myokardinfarkt, die mit r-PA oder mit r-PA+Abciximab lysiert wurden, im zeitlichen Verlauf über 48 Stunden, $MW \pm SEM$ (ANOVA/Tuckey Kramer HSD).

3.4.2. Mac-1 (CD11b/18)**a) Granulozyten**

Der prozentuale Anteil an Granulozyten, die Mac-1 exprimierten, betrug in allen drei untersuchten Kollektiven nahezu 100%. Zu keinem Zeitpunkt zeigten sich zwischen den einzelnen Gruppen signifikante Unterschiede.

Tabelle 3.14.:

% CD11b positiver Granulozyten

	Abciximab + r-PA	r-PA	Kontrolle
I	99,7±0,1	99,7±0,1	99,6±0,1
Ia	99,8±0,1	98,9±0,3	
II	99,7±0,1	99,4±0,3	
IIIa	99,4±0,3	99,5±0,3	
IIIb	99,8±0,1	99,4±0,3	
IV	99,1±0,5	99,4±0,3	
V	99,2±0,4	99,5±0,1	

Tab.3.14.:

Prozentualer Anteil von Granulozyten, die CD11b auf ihrer Oberfläche exprimieren, bei Patienten mit akutem Myokardinfarkt, die mit r-PA oder mit r-PA+Abciximab lysiert wurden, und bei der Kontrollgruppe im zeitlichen Verlauf über 48 Stunden, MW±SEM (ANOVA/Tuckey Kramer HSD).

Betrachtet man die relative Expressionsintensität von Mac-1 auf den neutrophilen Granulozyten, so fielen initial und auch im weiteren Verlauf in der Gruppe, die Abciximab und r-PA erhielt, trotz zufälliger Verteilung der Patienten, erhöhte Werte auf. Diese waren initial gegenüber der r-PA-Gruppe signifikant ($p < 0,05$) unterschiedlich. Während es in der Gruppe, die zusätzlich mit dem GPIIb/IIIa-Rezeptorantagonisten behandelt wurde, im Verlauf zum Abfall der Werte kam, blieben diese in der r-PA Gruppe auf etwa demselben Niveau.

Dieser Abfall der relativen Expressionsintensität von Mac-1 auf den Granulozyten in der zusätzlich mit dem GPIIb/IIIa-Rezeptorantagonisten Abciximab behandelten Patientengruppe war nach 24 und 48 Stunden signifikant ($p < 0,01$).

Abbildung 3.14.:

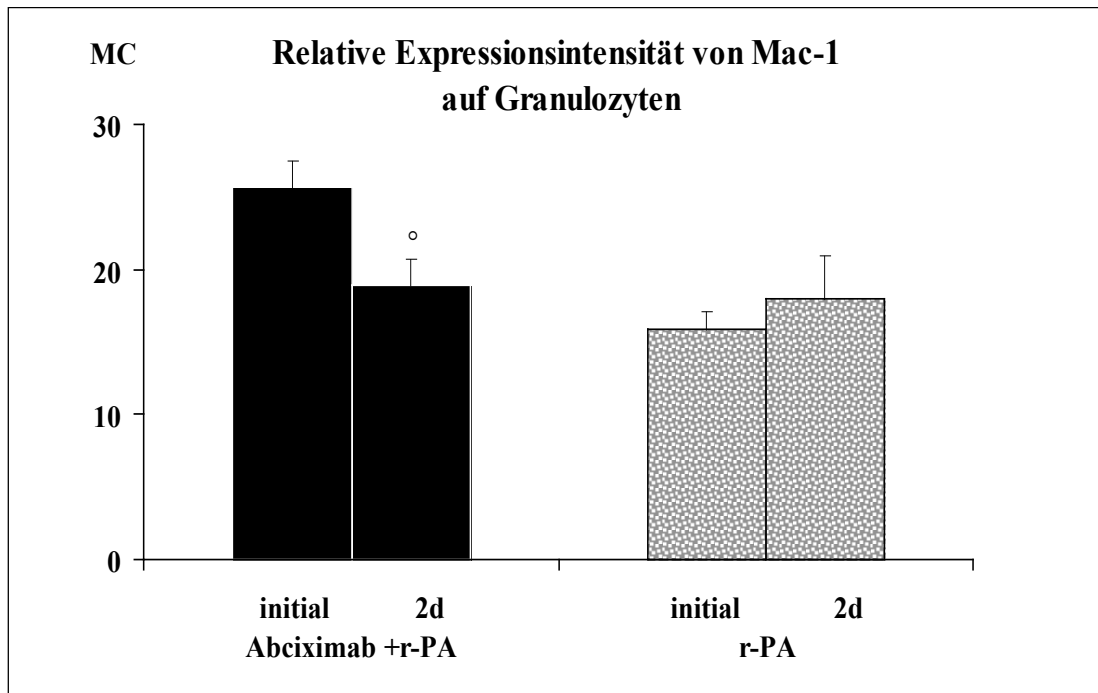


Abb. 3.14.: °: $p < 0,01$ vs Ausgangswert in derselben Gruppe.
Signifikanter Abfall der mittleren Expressionsintensität von Mac-1 auf Neutrophilen Granulozyten nach 48 Stunden in der Gruppe, die Abciximab und r-PA erhielt, $MW \pm SEM$ (ANOVA/Tuckey Kramer HSD).

Tabelle 3.15.:

Relative Expressionsintensität von CD11b auf Granulozyten

	Abciximab + r-PA	r-PA	Kontrolle
I	25,7±1,8 +	15,9±1,3	18,4±1,8
Ia	22,5±1,9	15,6±2,7	
II	23,0±1,6	16,2±2,0	
IIIa	23,4±1,2	19,4±1,3	
IIIb	22,3±1,8	17,0±1,8	
IV	19,5±2,3 °	18,1±2,5	
V	18,9±1,9 °	18,0±3,0	

Tab. 3.15.: +: $p < 0,05$ vs r-PA Gruppe, °: $p < 0,01$ vs Ausgangswert in derselben Gruppe.

Relative Expressionsintensität von CD11b auf Granulozyten bei Patienten mit akutem Myokardinfarkt, die mit r-PA oder mit r-PA+Abciximab lysiert wurden, und bei der Kontrollgruppe im zeitlichen Verlauf über 48 Stunden, $MW \pm SEM$ (ANOVA/Tuckey Kramer HSD).

b) Monozyten

Der prozentuale Anteil von Monozyten, die Mac-1 an ihrer Oberfläche exprimierten, war in allen drei untersuchten Kollektiven ebenfalls fast 100% und zeigte weder untereinander noch im zeitlichen Verlauf signifikante Unterschiede.

Tabelle 3.16.:

% CD11b positiver Monozyten

	Abciximab + r-PA	r-PA	Kontrolle
I	96,0±0,8	95,9±1,1	96,0±1,0
Ia	97,0±0,5	96,6±1,3	
II	96,6±0,6	95,9±0,9	
IIIa	97,5±0,6	97,6±0,5	
IIIb	97,5±0,6	98,0±0,3	
IV	97,6±0,5	97,8±0,6	
V	97,3±0,5	97,3±0,6	

Tab. 3.16.:

Prozentualer Anteil von Monozyten, die CD11b auf ihrer Oberfläche exprimieren, bei Patienten mit akutem Myokardinfarkt, die mit r-PA oder mit r-PA+Abciximab lysiert wurden, und bei der Kontrollgruppe im zeitlichen Verlauf über 48 Stunden, MW±SEM (ANOVA/Tuckey Kramer HSD).

Wie bereits bei den neutrophilen Granulozyten beschrieben wurde, zeigte die relative Expressionsintensität von CD11b auf den Monozyten bereits bei Aufnahme und auch im weiteren Verlauf in der Gruppe, die Abciximab und r-PA erhielt, trotz zufälliger Verteilung der Patienten erhöhte Werte, die jedoch hier keine Signifikanz erreichten. Während es in der Gruppe, die zusätzlich mit dem GPIIb/IIIa-Antagonisten behandelt wurde, zum signifikanten Abfall der Werte kam, kam es in der r-PA Gruppe tendenziell eher zum Anstieg der Werte.

Ebenfalls erreichte dieser Abfall der relativen Expressionsintensität von Mac-1 auf den Monozyten unter der Therapie mit dem GPIIb/IIIa-Rezeptorantagonisten Abciximab nach 24 und 48 Stunden Signifikanz ($p < 0,01$).

Abbildung 3.15.:

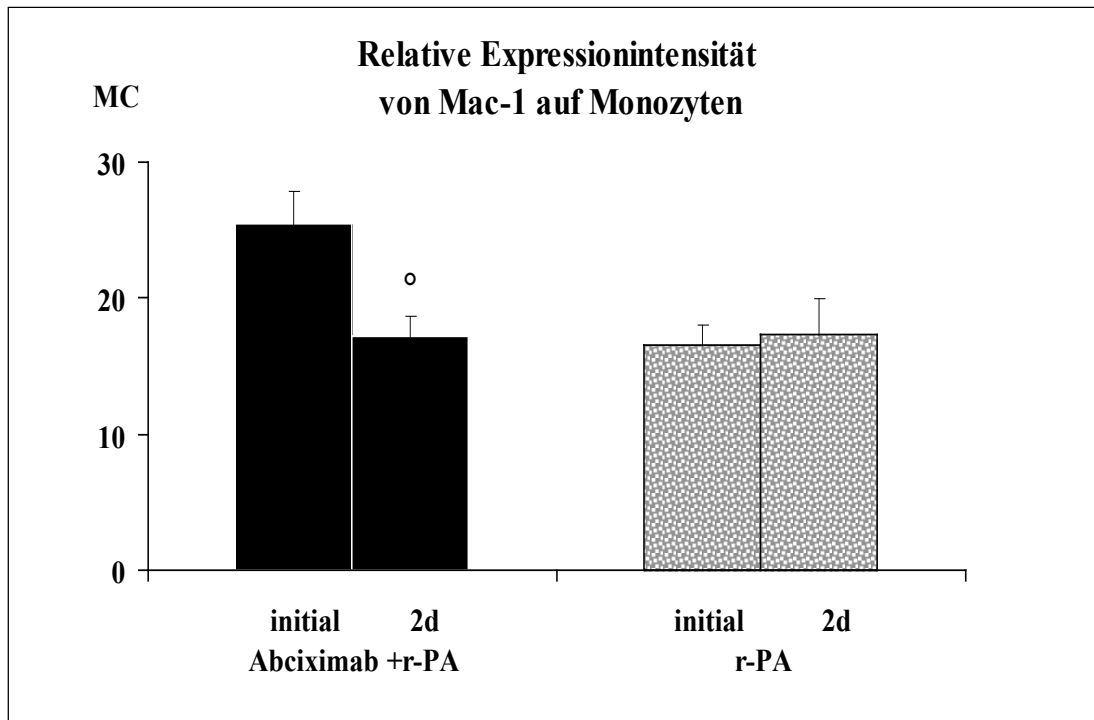


Abb. 3.15.: °: $p < 0,01$ vs Ausgangswerte in derselben Gruppe. Signifikanter Abfall der mittleren Expressionsintensität von Mac-1 auf Monozyten nach 48 Stunden in der Gruppe, die Abciximab und r-PA erhielt, $MW \pm SEM$ (ANOVA/Tuckey Kramer HSD).

Tabelle 3.17.:

Relative Expressionsintensität von CD11b auf Monozyten

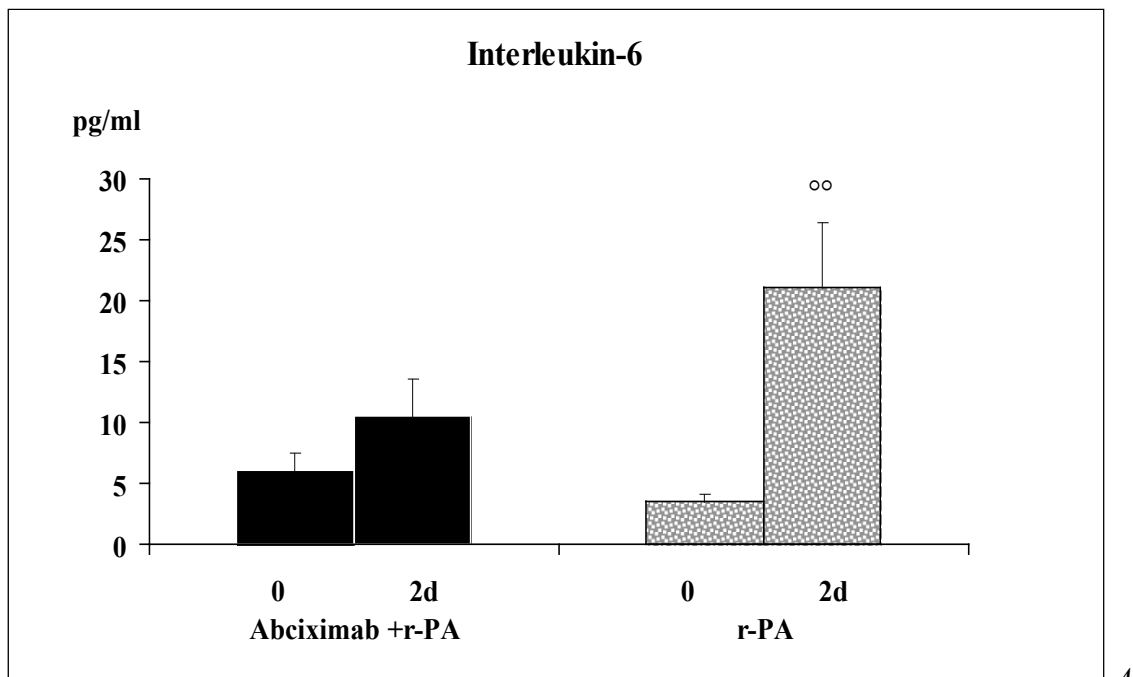
	Abciximab + r-Pa	r-Pa	Kontrolle
I	25,5±2,4	16,6±1,5	17,4±2,0
Ia	21,1±2,1	13,5±1,9	
II	19,6±2,2	14,5±2,8	
IIIa	25,1±3,2	19,3±1,2	
IIIb	20,9±2,1	16,4±1,7	
IV	19,0±2,5 °	19,3±2,4	
V	17,2±1,6 °	17,3±2,7	

Tab. 3.17.: °: $p < 0,01$ vs Ausgangswerte in derselben Gruppe. Relative Expressionsintensität von CD11b auf Monozyten bei Patienten mit akutem Myokardinfarkt, die mit r-PA oder mit r-PA+Abciximab lysiert wurden, und bei der Kontrollgruppe im zeitlichen Verlauf über 48 Stunden, $MW \pm SEM$ (ANOVA/Tuckey Kramer HSD).

3.4.3. Interleukin-6 (IL-6)

Bereits bei Aufnahme wiesen die Infarktpatienten erhöhte Interleukin-6-Werte auf (Kontrolle: 0 pg/ml). In der Abciximab+ r-PA Gruppe zeigten sich tendenziell, jedoch statistisch nicht signifikant höhere Werte als in der r-PA Gruppe. Nach 2 Tagen kam es in beiden Gruppe zu einem weiteren Anstieg des Interleukin-6, wobei dieser nur in der r-PA Gruppe signifikant ($p < 0,05$) ausgeprägt war. Während der Anstieg von Interleukin-6 nach r-PA Gabe 88,04% betrug, verzeichnete sich nach Gabe der Kombinationstherapie aus einer reduzierten Dosis r-PA und Abciximab nur ein Anstieg von 48,5%.

Abbildung 3.16.:



bb. 3.16.: oo: $p < 0,05$ vs Ausgangswert in derselben Gruppe.

Interleukin-6 in pg/ml bei Patienten mit akutem Myokardinfarkt und unterschiedlicher Lysetherapie im zeitlichen Verlauf über 48 Stunden, $MW \pm SEM$ (ANOVA/Tuckey Kramer HSD).

Tabelle 3.18.:

Interleukin-6 in pg/ml

	Abciximab + r-PA	r-PA
I	6,0±1,6	3,4±0,8
V	10,6±3,2	28,8± 9,3 °°

Tab. 3.18.: °°: $p < 0,05$ vs Ausgangswerte in derselben Gruppe. Interleukin-6 bei Patienten mit akutem Myokardinfarkt, die mit r-PA oder mit r-PA+ Abciximab lysiert wurden, im zeitlichen Verlauf über 48 Stunden, $MW \pm SEM$ (ANOVA/Tuckey Kramer HSD).

3.4.4. C-reaktives Protein (CRP)

Initial, sowie zu den Zeitpunkten Ia und II, zeigten sich zwischen den einzelnen Gruppen keine signifikanten Unterschiede. In der Gruppe, die Abciximab+r-PA erhielt, fielen jedoch bereits initial höhere Werte auf als in der anderen Lysegruppe. Zum Zeitpunkt III war dieser Unterschied statistisch signifikant ($p < 0,05$) zwischen den beiden Infarktgruppen.

Ab dem Zeitpunkt IIIa bis zum Beobachtungsende nach 48 Stunden ließen sich in beiden Infarktgruppen gegenüber der gesunden Kontrollgruppe signifikant erhöhte CRP-Werte nachweisen ($p < 0,01$).

Vom Zeitpunkt IIIa an kam es in beiden Infarktkollektiven zu einem signifikanten Anstieg ($p < 0,01$) der CRP-Werte verglichen mit den jeweiligen Ausgangswerten. Bei der letzten Blutentnahme nach 48 Stunden befanden sich die CRP Werte in beiden Gruppen noch in der Phase des Anstieges. Der Anstieg in den beiden Infarktgruppen war in der r-PA Gruppe tendenziell stärker (ca.13 facher Anstieg) ausgeprägt als in der Gruppe, die mit der Kombinationstherapie behandelt (ca.5 facher Anstieg) wurde.

Abbildung 3.17.:

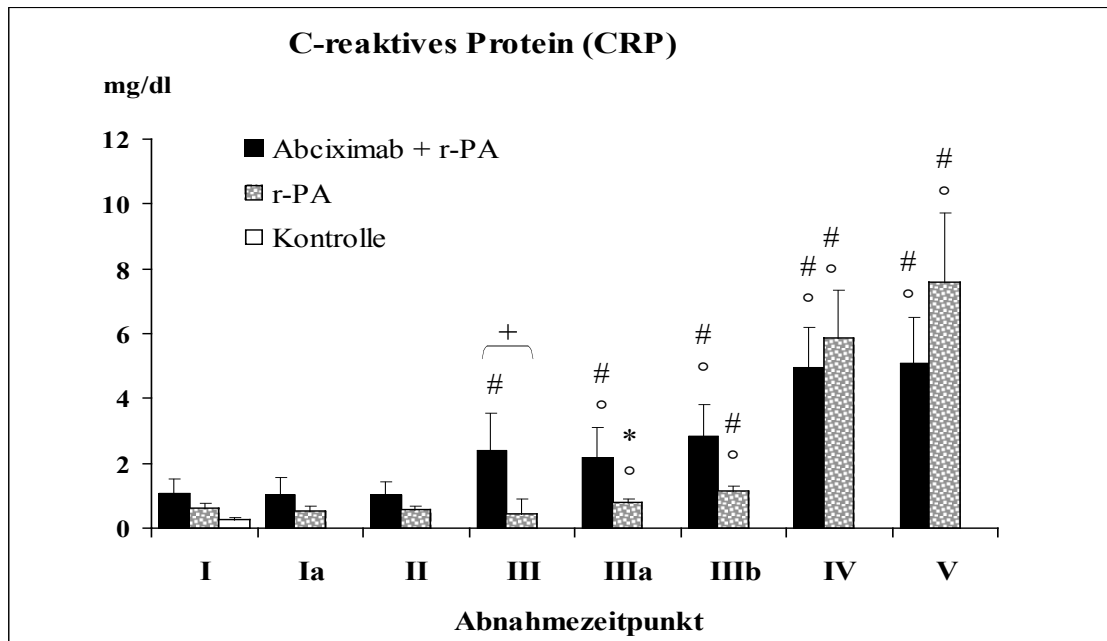


Abb. 3.17.: #: $p < 0,01$, *: $p < 0,05$ vs Kontrolle, °: $p < 0,01$ vs Ausgangswerte in derselben Gruppe, +: $p < 0,05$ vs r-PA Gruppe.

CRP in mg/dl bei Patienten mit akutem Myokardinfarkt und unterschiedlicher Lysetherapie sowie der Kontrollgruppe im zeitlichen Verlauf über 48 Stunden, $MW \pm SEM$ (ANOVA/Tuckey Kramer HSD).

Tabelle 3.19.:

CRP in mg/dl

	Abciximab + r-PA	r-PA	Kontrolle
I	1,1±0,4	0,6±0,2	0,3±0,1
Ia	1,1±0,5	0,5±0,2	
II	1,1±0,4	0,6±0,1	
III	2,4±1,2 # +	0,5±0,1	
IIIa	2,2±1,0 # °	0,8±0,1 * °	
IIIb	2,9±1,0 # °	1,1±0,2 # °	
IV	5,0±1,2 # °	5,9±1,5 # °	
V	5,1±1,4 # °	7,6±2,1 # °	

Tab. 3.19.: #: $p < 0,01$, *: $p < 0,05$ vs Kontrolle, °: $p < 0,01$ vs Ausgangswerte in derselben Gruppe, +: $p < 0,05$ vs r-PA Gruppe.

CRP bei Patienten mit akutem Myokardinfarkt, die mit r-PA oder mit r-PA+Abciximab lysiert wurden, und der Kontrollgruppe im zeitlichen Verlauf über 48 Stunden, $MW \pm SEM$ (ANOVA/Tuckey Kramer HSD).

3.5. Adhäsionsmoleküle

3.5.1. Lösliches interzelluläres Adhäsionsmolekül-1 (s-ICAM-1)

Weder initial noch zu den Zeitpunkten Ia, II, III und V ließen sich Signifikanzen zwischen den einzelnen Gruppen sichern.

Es bestand jedoch zu allen Zeitpunkten ein Trend zu erhöhten s-ICAM-1 Werten bei den Patienten, die einen akuten Myokardinfarkt erlitten hatten, verglichen mit der Kontrollgruppe.

In der Gruppe, die Abciximab+ r-PA erhielt, konnte zum Zeitpunkt II und III ein signifikanter Abfall ($p < 0,05$) gegenüber den Ausgangswerten nachgewiesen werden.

Dies konnte dagegen in der r-PA Gruppe nicht gezeigt werden.

Im zeitlichen Verlauf über 48 Stunden konnte zwischen den beiden Infarktgruppen kein signifikanter Unterschied festgestellt werden (MANOVA).

Abbildung 3.18.:

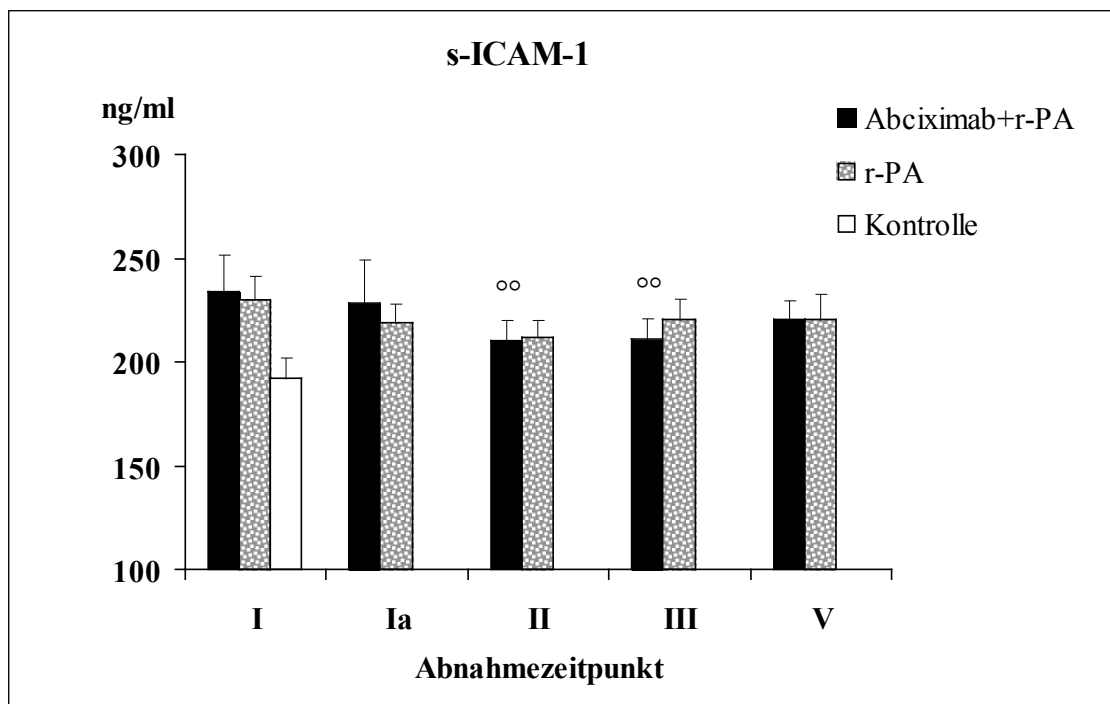


Abb. 3.18.: ^{oo}: $p < 0,05$ vs Ausgangswerte in derselben Gruppe s-ICAM-1 in ng/ml bei Patienten mit akutem Myokardinfarkt und bei einem gesunden Kontrollkollektiv im zeitlichen Verlauf über 48 Stunden, $MW \pm SEM$ (ANOVA/Tuckey Kramer HSD).

Tabelle 3.20.:

s-ICAM-1 in ng/ml

	Abciximab + r-PA	r-PA	Kontrolle
I	234±18	230±12	193±10
Ia	229±21	219±10	
II	210±10 °°	212±9	
III	211±10 °°	221±10	
V	221±9	220±13	

Tab. 3.20.: °°: $p < 0,05$ vs Ausgangswerte in derselben Gruppe.
s-ICAM bei Patienten mit akutem Myokardinfarkt, die mit r-PA oder mit r-PA + Abciximab lysiert wurden, und bei der Kontrollgruppe im zeitlichen Verlauf über 48 Stunden, $MW \pm SEM$ (ANOVA/Tuckey Kramer HSD).

3.5.2. Zelluläres interzelluläres Adhäsionsmolekül-1 (c-ICAM-1,CD54)**a) Lymphozyten**

Bei Aufnahme in die Klinik exprimierte ein tendenziell höherer Anteil an Lymphozyten bei den Patienten mit akutem Myokardinfarkt c-ICAM-1 auf der Oberfläche als ein gesundes Kontrollkollektiv, wobei sich eine Signifikanz nur in der Gruppe, der als Lysemedikation Abciximab und r-PA zugeordnet wurde, sichern ließ ($p < 0,05$).

Im weiteren Verlauf kam es zunächst zum Absinken des prozentualen Anteils in beiden Infarktgruppen zum Zeitpunkt Ia nach 90 Minuten. Dieser Abfall war unter der Kombinationstherapie signifikant ($p < 0,01$) und ließ sich in dieser Gruppe bis zum Zeitpunkt IIIb nachweisen.

Zum Zeitpunkt V exprimierten ein signifikant höherer Anteil an Lymphozyten in der r-PA Gruppe c-ICAM-1 als in der Kontrollgruppe. Der prozentuale Anteil zum Zeitpunkt V lag hierbei über demjenigen bei Aufnahme, während er in der Abciximab+ r-PA Gruppe unter dem Anteil bei Aufnahme lag.

Bei Betrachtung des Kurvenverlaufs vom Zeitpunkt I bis V exprimierte im weiteren Verlauf über 48 Stunden ein signifikant geringerer Anteil an Lymphozyten c-ICAM-1 auf ihrer Oberfläche, wenn die Patienten mit der Kombination aus dem Thrombolytikum und Abciximab behandelt wurden ($p < 0,05$, MANOVA).

Abbildung 3.19.:

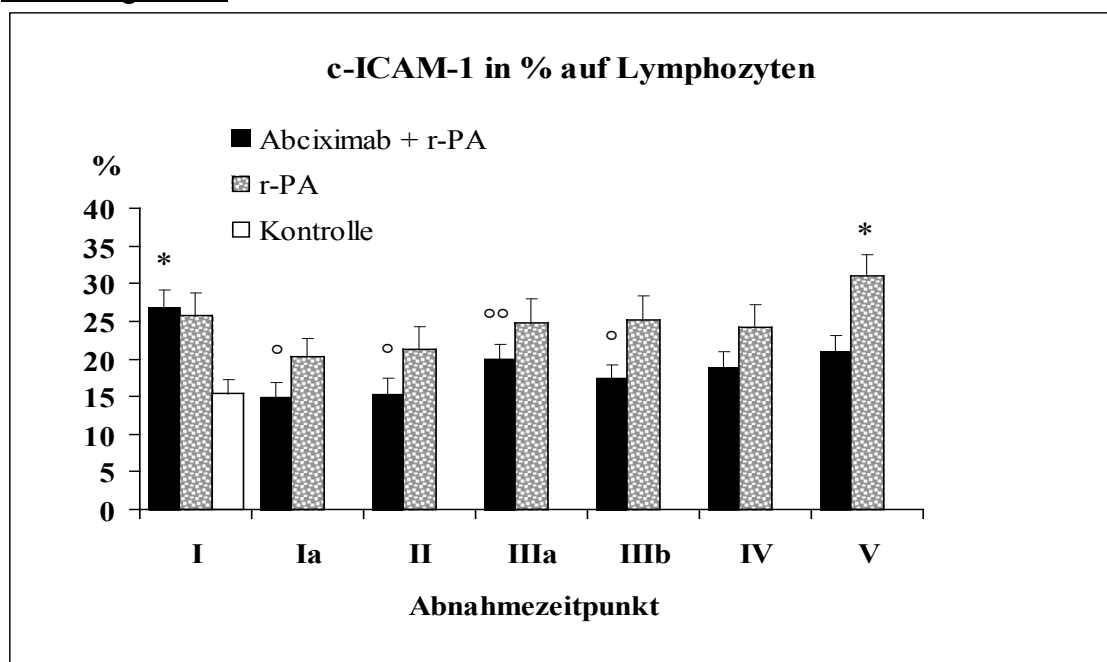


Abb. 3.19.: *: $p < 0,05$ vs Kontrollgruppe, °: $p < 0,01$, °°: $p < 0,05$ vs Ausgangswerte in derselben Gruppe.

Prozentualer Anteil von Lymphozyten, die c-ICAM-1 auf ihrer Oberfläche exprimieren, bei Patienten mit akutem Myokardinfarkt und einer gesunden Kontrollgruppe im zeitlichen Verlauf über 48 Stunden, $MW \pm SEM$ (ANOVA/Tuckey Kramer HSD).

Tabelle 3.21.:

c-ICAM-1/CD54 in % auf Lymphozyten

	Abciximab + r-PA	r-PA	Kontrolle
I	26,9±2,4 *	25,7±3,1	15,5±1,8
Ia	15,0±1,9 °	20,3±2,5	
II	15,5±2,0 °	21,2±3,2	
IIIa	20,1±1,9 °°	24,8±3,3	
IIIb	17,5±1,9 °	25,1±3,3	
IV	19,0±2,0	24,2±3,2	
V	21,1±2,1	31,0±3,0 *	

Tab. 3.21.: *: $p < 0,05$ vs Kontrollgruppe, °: $p < 0,01$, °°: $p < 0,05$ vs Ausgangswerte in derselben Gruppe.

Prozentualer Anteil von Lymphozyten, die c-ICAM-1 auf ihrer Oberfläche exprimieren, bei Patienten mit akutem Myokardinfarkt, die mit r-PA oder mit r-PA+Abciximab lysiert wurden, und bei der Kontrollgruppe im zeitlichen Verlauf über 48 Stunden, $MW \pm SEM$ (ANOVA/Tuckey Kramer HSD).

Betrachtet man die Intensität der c-ICAM-1 Expression auf den Lymphozyten, so war diese in allen Gruppen sehr gering. Es wurden zu keinem Zeitpunkt signifikante Unterschiede zwischen den einzelnen Gruppen beobachtet.

Tabelle 3.22.:

Relative Expressionsintensität von c-ICAM-1/CD54 auf Lymphozyten

	Abciximab + r-PA	r-PA	Kontrolle
I	2,26±0,14	2,14±0,14	2,18±0,08
Ia	2,25±0,2	2,00±0,09	
II	2,16±0,09	2,07±0,15	
IIIa	2,17±0,13	2,00±0,08	
IIIb	2,18±0,19	1,88±0,05	
IV	2,23±0,10	2,00±0,09	
V	2,03±0,07	2,04±0,08	

Tab.3.22.:

Relative Expressionsdichte von c-ICAM-1 auf der Oberfläche von Lymphozyten, bei Patienten mit akutem Myokardinfarkt, die mit r-PA oder mit r-PA + Abciximab lysiert wurden, und bei der Kontrollgruppe im zeitlichen Verlauf über 48 Stunden, MW±SEM (ANOVA/Tuckey Kramer HSD).

3.4.2.2. Neutrophile Granulozyten

Weder bei Aufnahme noch zu einem anderen Zeitpunkt ließen sich signifikante Unterschiede zwischen den einzelnen Gruppen beobachten, was sowohl den prozentualen Anteil an neutrophilen Granulozyten, die c-ICAM-1 exprimieren, als auch die relative Rezeptordichte von c-ICAM-1, welche sehr gering ausgeprägt war, auf diesen Zellen betrifft.

Unter der Kombinationstherapie kam es zunächst bereits nach 90 Minuten und nach 3 Stunden zu einem signifikanten Abfall ($p < 0,01$) des prozentualen Anteils an Granulozyten, die c-ICAM-1 exprimierten.

Nach 2 Tagen (V) kam es in jeweils beiden Gruppen zu einem Anstieg des prozentualen Anteils an neutrophilen Granulozyten, die c-ICAM-1 exprimieren. Dieser Anstieg war in der Gruppe, die Abciximab und r-PA erhielt, signifikant ($p < 0,05$) verglichen mit den Werten bei Aufnahme und zeigte in der r-PA-Gruppe einen starken Trend ($p = 0,052$).

Betrachtet man die beiden Infarktgruppen über den zeitlichen Verlauf von 48 Stunden ließen sich zwischen ihnen keine signifikanten Unterschiede verzeichnen (MANOVA).

Abbildung 3.20.:

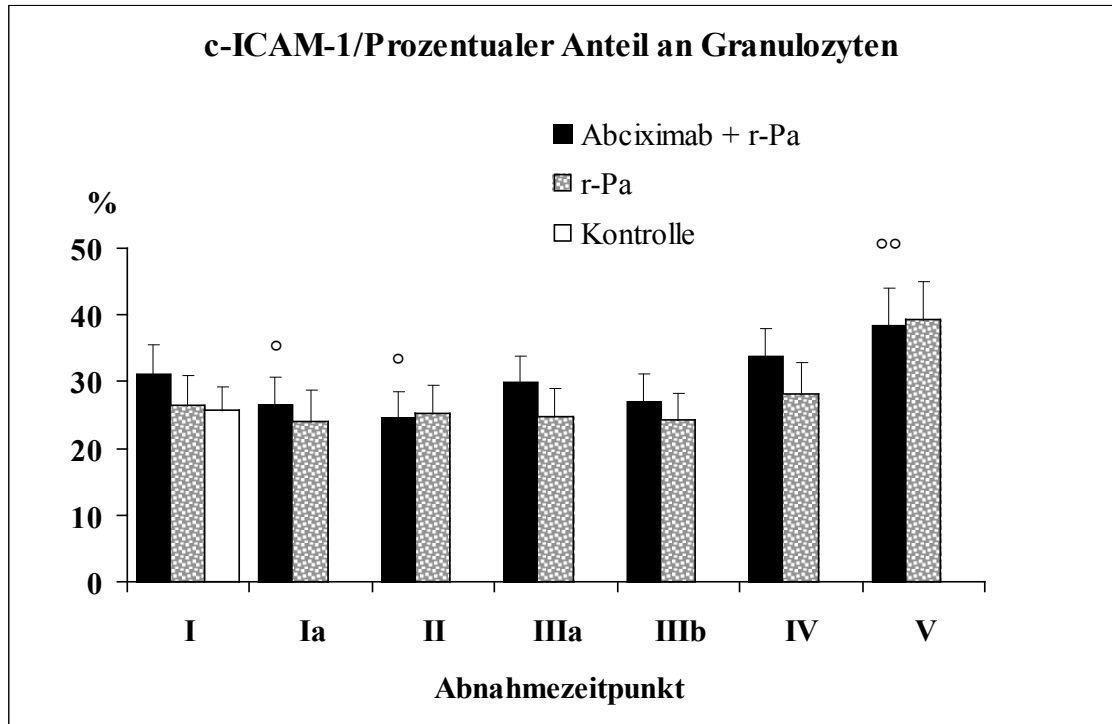


Abb. 3.20.: °: $p < 0,01$, °°: $p < 0,05$ vs Ausgangswerte in derselben Gruppe. Prozentualer Anteil von Granulozyten, die c-ICAM-1 auf ihrer Oberfläche exprimieren, bei Patienten mit akutem Myokardinfarkt und einer gesunden Kontrollgruppe im zeitlichen Verlauf über 48 Stunden, $MW \pm SEM$ (ANOVA/Tuckey Kramer HSD).

Tabelle 3.23.:

c-ICAM-1/CD54 in % auf Granulozyten

	Abciximab + r-Pa	r-Pa	Kontrolle
I	31,3±4,4	26,4±4,7	25,8±3,6
Ia	26,8±4,1 °	24,1±4,9	
II	24,8±3,8 °	25,3±4,3	
IIIa	30,0±4,1	24,7±4,5	
IIIb	27,3±4,1	24,2±4,2	
IV	34,1±4,1	28,2±4,8	
V	38,5±5,6 ^{oo}	39,4±5,7	

Tab. 3.23.: °: $p < 0,01$, °°: $p < 0,05$ vs Ausgangswerte in derselben Gruppe.

Prozentualer Anteil von Granulozyten, die c-ICAM-1 auf ihrer Oberfläche exprimieren, bei Patienten mit akutem Myokardinfarkt, die mit r-PA oder mit r-PA+Abciximab lysiert wurden, und bei der Kontrollgruppe im zeitlichen Verlauf über 48 Stunden, $MW \pm SEM$ (ANOVA/Tuckey Kramer HSD).

Tabelle 3.24.:

Relative Expressionsdichte von c-ICAM-1 auf der Oberfläche von Granulozyten

	Abciximab + r-Pa	r-Pa	Kontrolle
I	1,60±0,13	1,43±0,03	1,47±0,03
Ia	1,52±0,07	1,36±0,03	
II	1,44±0,04	1,36±0,02	
IIIa	1,57±0,10	1,40±0,03	
IIIb	1,49±0,07	1,37±0,03	
IV	1,50±0,04	1,44±0,03	
V	1,53±0,05	1,50±0,06	

Tab. 3.24.:

Relative Expressionsdichte von c-ICAM-1 auf der Oberfläche von Granulozyten, bei Patienten mit akutem Myokardinfarkt, die mit r-PA oder mit r-PA+Abciximab lysiert wurden, und bei der Kontrollgruppe im zeitlichen Verlauf über 48 Stunden, $MW \pm SEM$ (ANOVA/Tuckey Kramer HSD).

c) Monozyten

Verglichen mit den Granulozyten, fand sich ein weitaus höherer prozentualer Anteil an Monozyten, die c-ICAM-1 exprimierten. Es ließen sich jedoch weder initial noch zu den anderen Abnahmezeitpunkten signifikante Unterschiede zwischen den einzelnen Gruppen feststellen.

Zunächst kam es in beiden Gruppen zum Absinken der Werte bis zum Zeitpunkt II, um im Anschluß daran wiederum anzusteigen auf Werte, die zum Zeitpunkt V über denen bei Aufnahme lagen, wobei dieser Anstieg in der r-PA Gruppe tendenziell stärker ausgeprägt war und zum Zeitpunkt IIIb in der r-PA Gruppe Signifikanz erreichte. Zum Zeitpunkt Ia war der Abfall gegenüber den Ausgangswerten in der Kombinationsgruppe signifikant ($p < 0,01$).

Über den Zeitverlauf von 48 Stunden ließen sich zwischen den beiden Infarktgruppen keine signifikanten Unterschiede sichern (MANOVA).

Die relative Rezeptorendichte auf Monozyten zeigte ebenfalls zu keinem Zeitpunkt signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen. Man konnte jedoch in beiden Infarktgruppen zunächst bis zum Zeitpunkt II ebenfalls ein signifikantes Absinken der Werte (r-PA+ Abcximab: $p < 0,01$ Ia und II, r-PA $p < 0,05$ Ia) und anschließend ein Ansteigen der Werte zum Zeitpunkt V hin beobachten, wobei sich dieser in der r-PA Gruppe als signifikant ($p < 0,05$) verglichen mit den Ausgangswerten nachweisen ließ.

Der Kurvenverlauf vom Zeitpunkt I bis V zeigte zwischen den beiden Infarktgruppen keine signifikanten Unterschiede (MANOVA).

Abbildung 3.21.:

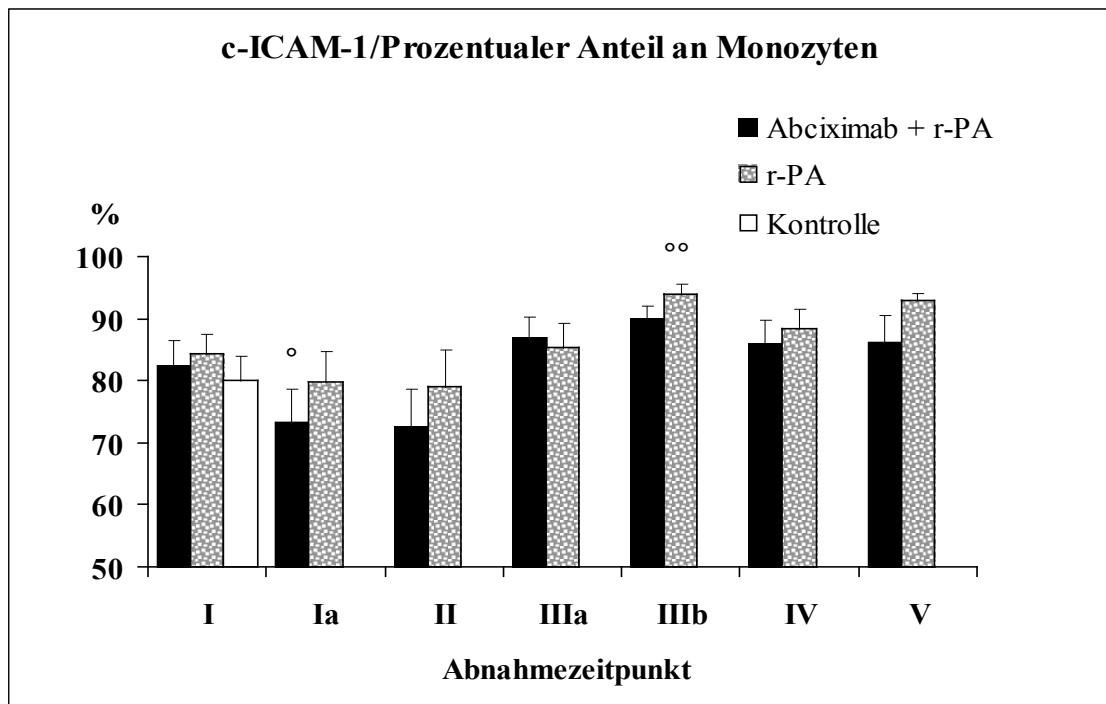


Abb. 3.21.: °: $p < 0,01$, °°: $p < 0,05$ vs Ausgangswerte in derselben Gruppe.
 Prozentualer Anteil von Monozyten, die c-ICAM-1 auf ihrer Oberfläche exprimieren, bei Patienten mit akutem Myokardinfarkt und einer gesunden Kontrollgruppe im zeitlichen Verlauf über 48 Stunden, $MW \pm SEM$ (ANOVA/Tuckey Kramer HSD).

Tabelle 3.25.:

c-ICAM-1 in % auf Monozyten

	Abciximab + r-PA	r-PA	Kontrolle
I	82,5±4,1	84,3±3,4	79,8,0±3,9
Ia	73,5±5,3 °	79,9±4,9	
II	72,8±5,9	79,0±6,0	
IIIa	87,2±3,3	85,3±4,0	
IIIb	90,1±2,1	94,0±1,6 °°	
IV	86,2±3,8	88,5±3,1	
V	86,4±4,3	92,9±1,3°	

Tab. 3.25.: °: $p < 0,01$, °°: $p < 0,05$ vs Ausgangswerte in derselben Gruppe.
 Prozentualer Anteil von Monozyten, die c-ICAM-1 auf ihrer Oberfläche exprimieren, bei Patienten mit akutem Myokardinfarkt, die mit r-PA oder mit r-PA+Abciximab lysiert wurden, und bei der Kontrollgruppe im zeitlichen Verlauf über 48 Stunden, $MW \pm SEM$ (ANOVA/Tuckey Kramer HSD).

Tabelle 3.26.:

Relative Expressionsdichte von c-ICAM-1 auf der Oberfläche von Monozyten

	Abciximab + r-PA	r-PA	Kontrolle
I	5,19±0,33	4,64±0,44	5,01±0,26
Ia	4,39±0,31 °	4,09±0,62 °°	
II	4,33±0,29 °	4,32±0,45	
IIIa	5,23±0,32	4,39±0,29	
IIIb	4,81±0,29	4,59±0,28	
IV	5,57±0,38	5,54±0,42 °	
V	5,75±0,33	6,22±0,37 °°	

Tab. 3.26.: °: $p < 0,01$, °°: $p < 0,05$ vs Ausgangswerte in derselben Gruppe.

Relative Expressionsdichte von c-ICAM-1 auf der Oberfläche von Monozyten, bei Patienten mit akutem Myokardinfarkt, die mit r-PA oder mit r-PA+Abciximab lysiert wurden, und bei der Kontrollgruppe im zeitlichen Verlauf über 48 Stunden, $MW \pm SEM$ (ANOVA/Tuckey Kramer HSD).

3.3.6. Thrombozyten-Leukozyten-Interaktion**3.3.6.1. CD41/ GPIIb/IIIa****a) Neutrophile Granulozyten**

Weder bei Aufnahme noch zu einem anderen Zeitpunkt ließen sich zwischen den einzelnen Gruppen signifikante Unterschiede feststellen, was sowohl den prozentualen Anteil an CD41 positiven Granulozyten als auch die relative Intensität der CD41 Expression auf den Neutrophilen betrifft.

Betrachtet man den prozentualen Anteil der CD41 positiven Granulozyten, so zeigte sich bei Aufnahme in beiden Infarktgruppen ein Trend zu höheren Werten verglichen mit der gesunden Kontrollgruppe.

Im Verlauf über 48 Stunden kam es in beiden Gruppen zum Absinken der Werte, wobei dieser zum Zeitpunkt Ia und II in der Gruppe, die mit der Kombinationstherapie behandelt wurde, signifikant ($p < 0,05$) war. In der r-PA-Gruppe kam es erst zum Zeitpunkt IIIb zu einem signifikanten Abfall ($p < 0,05$). Zum Zeitpunkt V war der

prozentuale Anteil an Granulozyten, die CD41 exprimierten, in beiden Infarktgruppen geringer als bei Aufnahme.

Vergleicht man die beiden Infarktgruppen im Verlauf über 48 Stunden, so zeigte sich in der Gruppe, die die Hälfte der Dosis an r-PA und zusätzlich Abciximab erhielt, ein signifikant ausgeprägter und früherer Abfall der Werte ($p < 0,05$, MANOVA).

Abbildung 3.22.:

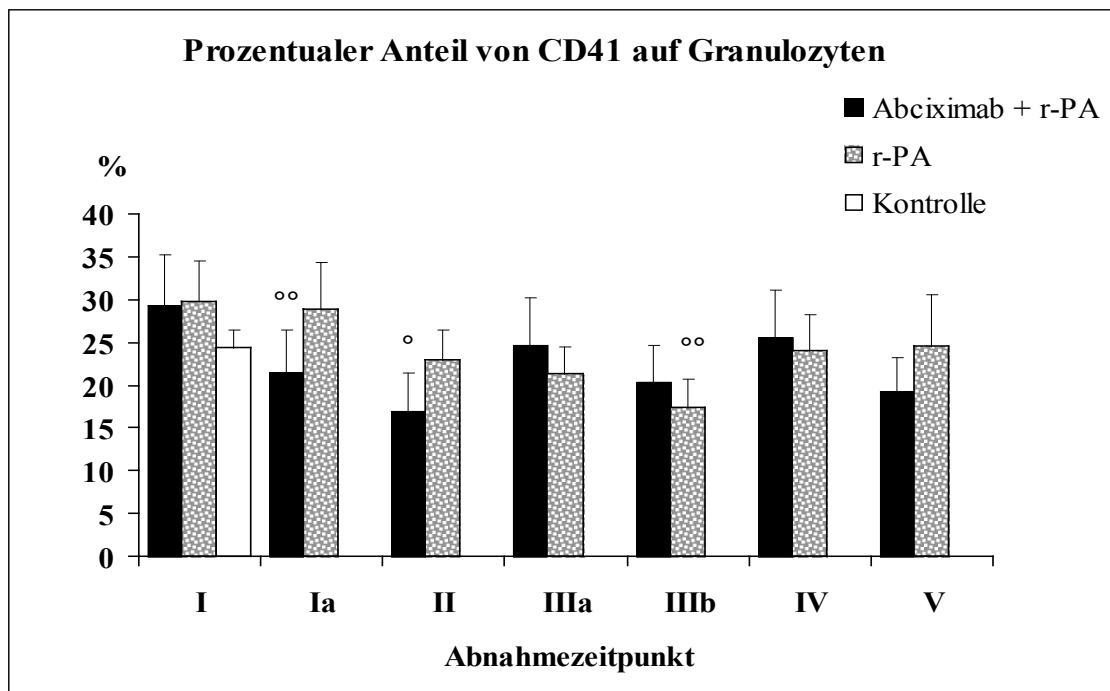


Abb. 3.22.: °: $p < 0,01$, °°: $p < 0,05$ vs Ausgangswerte in derselben Gruppe. Prozentualer Anteil von Granulozyten, die CD41 auf ihrer Oberfläche exprimieren, bei Patienten mit akutem Myokardinfarkt und einer gesunden Kontrollgruppe im zeitlichen Verlauf über 48 Stunden, $MW \pm SEM$ (ANOVA/Tuckey Kramer HSD).

Tabelle 3.27.:

% CD41 auf Granulozyten

	Abciximab + r-PA	r-PA	Kontrolle
I	29,4±6,0	29,7±5,0	24,4±2,2
Ia	21,6±4,9 °°	28,9±5,5	
II	17,0±4,5 °	23,0±3,6	
IIIa	24,8±5,6	21,4±3,1	
IIIb	20,5±4,2	17,4±3,4 °°	
IV	25,7±5,5	24,0±4,4	
V	19,3±4,0	24,5±6,1	

Tab. 3.27.: °: $p < 0,01$, °°: $p < 0,05$ vs Ausgangswerte in derselben Gruppe.

Prozentualer Anteil von Granulozyten, die CD41 auf ihrer Oberfläche exprimieren, bei Patienten mit akutem Myokardinfarkt, die mit r-PA oder mit r-PA + Abciximab lysiert wurden, und bei der Kontrollgruppe im zeitlichen Verlauf über 48 Stunden, $MW \pm SEM$ (ANOVA/Tuckey Kramer HSD).

Die relative Expressionsdichte von CD41 zeigte zwischen den einzelnen Gruppen keine bedeutsamen Unterschiede.

Tabelle 3.28.:

Mittlere Intensität von CD41 auf Granulozyten

	Abciximab + r-PA	r-PA	Kontrolle
I	14,4±2,3	11,9±1,9	12,2±1,0
Ia	13,6±1,5	11,6±1,3	
II	11,2±1,5	9,8±1,2	
IIIa	14,3±2,2	9,5±1,1	
IIIb	11,4±1,1	9,1±0,8	
IV	12,4±2,0	10,7±1,4	
V	10,2±1,2	11,7±2,2	

Tab. 3.28.:

Relative Expressionsintensität von CD41 auf Granulozyten bei Patienten mit akutem Myokardinfarkt, die mit r-PA oder mit r-PA+Abciximab lysiert wurden, und bei der Kontrollgruppe im zeitlichen Verlauf über 48 Stunden, $MW \pm SEM$ (ANOVA/Tuckey Kramer HSD).

b) Monozyten

Auch bei den Monozyten ließen sich zu keinem Zeitpunkt, weder was den prozentualen Anteil als auch was die relative Expressionsdichte von CD41 betrifft, signifikante Unterschiede zwischen den einzelnen Gruppen nachweisen.

Ebenfalls konnte bei den Infarktpatienten ein Trend zu einem höheren prozentualen Anteil von CD41 positiven Monozyten verglichen mit dem gesunden Kontrollkollektiv zum Zeitpunkt I beobachtet werden. In beiden Gruppen kam es zunächst zum Abfallen der Werte. Der Abfall der Ausgangswerte zum Zeitpunkt II stellte sich in der Gruppe, die r-PA und Abciximab erhielt, als statistisch ($p < 0,05$) signifikant heraus.

48 Stunden nach Aufnahme lagen die Werte in beiden Gruppen unter denjenigen bei Aufnahme.

Über den Zeitraum von 48 Stunden ließen sich zwischen den beiden Lysegruppen keine signifikanten Unterschiede feststellen (MANOVA).

Abbildung 3.23:

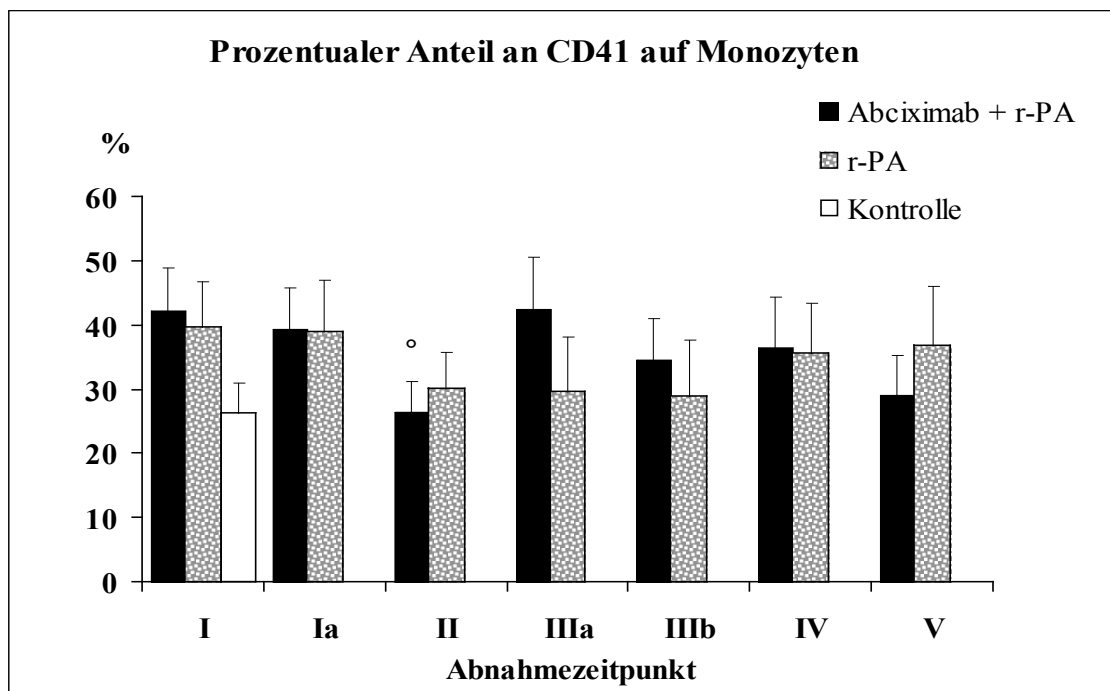


Abb. 3.23.: ° $p < 0,01$ vs Ausgangswerte in derselben Gruppe.

Prozentualer Anteil von Monozyten, die CD41 auf ihrer Oberfläche exprimieren, bei Patienten mit akutem Myokardinfarkt und einer gesunden Kontrollgruppe im zeitlichen Verlauf über 48 Stunden, $MW \pm SEM$ (ANOVA/Tuckey Kramer HSD).

Tabelle 3.29.:

% CD41 auf Monozyten

	Abciximab + r-PA	r-PA	Kontrolle
I	42,3±6,7	39,8±7,0	26,4±4,7
Ia	39,5±6,4	39,0±8,1	
II	26,5±4,7 °	30,2±5,6	
IIIa	42,6±8,0	29,7±8,5	
IIIb	34,6±6,6	28,9±8,8	
IV	36,6±7,8	35,6±8,0	
V	29,2±6,1	36,8±9,3	

Tab. 3.29.: °: $p < 0,01$ vs Ausgangswerte in derselben Gruppe.

Prozentualer Anteil von Monozyten, die CD41 auf ihrer Oberfläche exprimieren, bei Patienten mit akutem Myokardinfarkt, die mit r-PA oder mit r-PA + Abciximab lysiert wurden, und bei der Kontrollgruppe im zeitlichen Verlauf über 48 Stunden, $MW \pm SEM$ (ANOVA/Tuckey Kramer HSD).

Was die relative Expressionsdichte von CD41 anbelangt, so zeigte sich zu keinem Zeitpunkt ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den einzelnen Gruppen. Die Werte fielen in beiden Gruppen über 48 Stunden auf Werte unter denen bei Aufnahme ab.

Tabelle 3.30.:

Mittlere Intensität von CD41 auf Monozyten

	Abciximab + r-PA	r-PA	Kontrolle
I	17,9±3,0	14,8±2,6	15,0±1,9
Ia	19,2±3,2	15,4±2,7	
II	15,7±2,0	11,8±1,6	
IIIa	20,2±3,3	11,1±2,0	
IIIb	14,2±1,5	9,4±1,7	
IV	14,8±2,7	13,5±2,6	
V	11,3±1,2	12,5±2,8	

Tab. 3.30.:

Relative Expressionsdichte von CD41 auf Monozyten bei Patienten mit akutem Myokardinfarkt, die mit r-PA oder mit r-PA+Abciximab lysiert wurden, und bei der Kontrollgruppe im zeitlichen Verlauf über 48 Stunden, MW± SEM (ANOVA/Tuckey Kramer HSD).

3.6.2. CD42b / GPIIb/IIIa / von Willebrand-Faktor**a) Granulozyten**

Bei der initialen Blutentnahme zeigte sich kein Unterschied des prozentualen Anteils an CD42b positiven Granulozyten zwischen den einzelnen Gruppen.

Im weiteren Verlauf kam es in beiden Gruppen zum Absinken des prozentualen Anteils, wobei dieser zum Zeitpunkt II in der Gruppe, die zusätzlich Abciximab erhielt, verglichen mit der gesunden Kontrollgruppe signifikant ($p < 0,05$) erniedrigt war.

In der r-PA Gruppe kam es ebenfalls zum Absinken der Werte, allerdings ließen sich hier keine Signifikanzen sichern.

Nach 48 Stunden lagen die Werte in beiden Gruppen unter denjenigen bei Aufnahme.

Der Abfall zum Zeitpunkt II war in der Gruppe, die Abciximab erhielt, signifikant ($p < 0,01$) verglichen mit den Ausgangswerten.

Vergleicht man die beiden Infarktgruppen über den Zeitverlauf von 2 Tagen, so unterschieden sich die beiden Gruppen in einem früheren und ausgeprägteren Abfall in der Abciximab+ r-PA Gruppe ($p < 0,05$) (MANOVA).

Abbildung 3.24.:

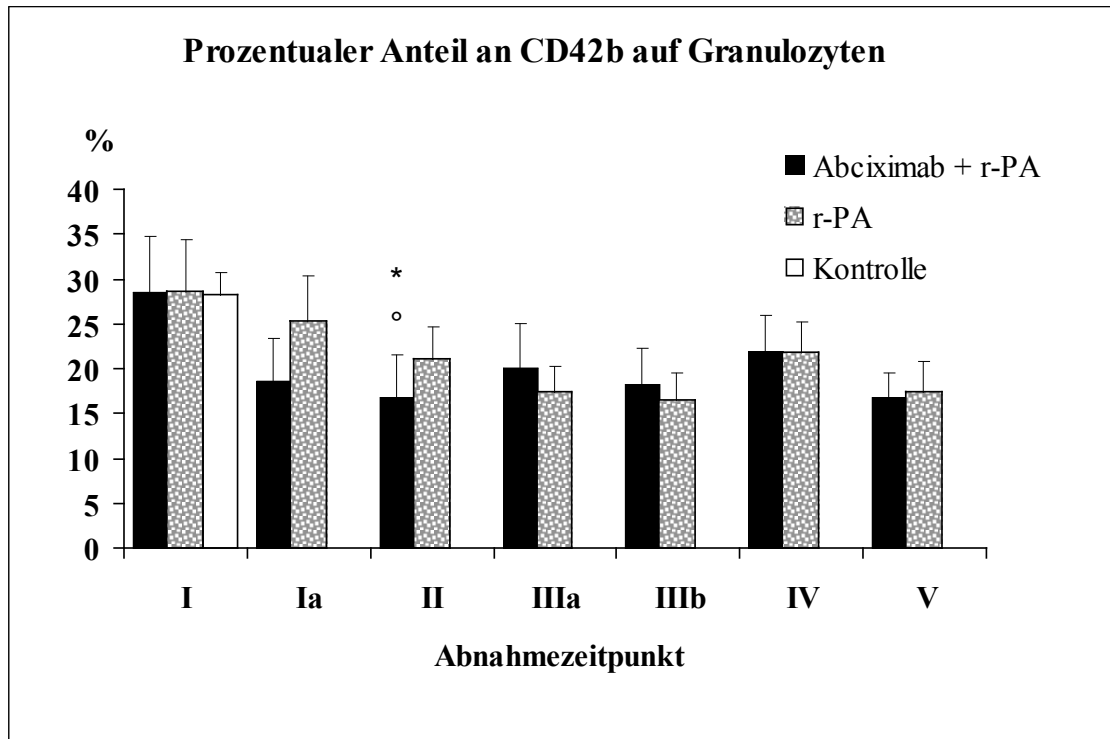


Abb. 3.24.: *: $p < 0,05$ vs Kontrolle, °: $p < 0,01$ vs Ausgangswerte in derselben Gruppe. Prozentualer Anteil von Granulozyten, die CD42b auf ihrer Oberfläche exprimieren, bei Patienten mit akutem Myokardinfarkt und einer gesunden Kontrollgruppe im zeitlichen Verlauf über 48 Stunden, $MW \pm SEM$ (ANOVA/Tuckey Kramer HSD).

Tabelle 3.31.:

% CD42b positiver Granulozyten

	Abciximab + r-PA	r-PA	Kontrolle
I	28,6±6,3	28,6±5,9	28,2±2,7
Ia	18,7±4,7	25,4±5,1	
II	16,9±4,7 * °	21,1±3,7	
IIIa	20,2±5,0	17,5±2,9	
IIIb	18,3±4,1	16,5±3,1	
IV	22,0±4,1	21,8±3,5	
V	16,9±2,7	17,5±3,4	

Tab. 3.31.: *: $p < 0,05$ vs Kontrolle, °: $p < 0,01$ vs Ausgangswerte in derselben Gruppe. Prozentualer Anteil von Granulozyten, die CD42b auf ihrer Oberfläche exprimieren, bei Patienten mit akutem Myokardinfarkt, die mit r-PA oder mit r-PA+Abciximab lysiert wurden, und bei der Kontrollgruppe im zeitlichen Verlauf über 48 Stunden, $MW \pm SEM$ (ANOVA/Tuckey Kramer HSD).

Betrachtet man die relative Expressionsdichte, so ließ sich zum Zeitpunkt IV in der r-PA Gruppe ein signifikanter ($p < 0,05$) Unterschied gegenüber der Kontrolle nachweisen. In der Abciximab+r-PA Gruppe kam es nach 90 Minuten zu einem signifikanten Anstieg ($p < 0,05$) verglichen mit den initialen Werten. Im weiteren Verlauf kam es bereits wieder zum Absinken der Werte auf das Ausgangsniveau.

In der r-PA Gruppe konnte ein signifikanter ($p < 0,05$) Anstieg zum Zeitpunkt V verglichen mit den Ausgangswerten verzeichnet werden.

Tabelle 3.32.:

Relative Expressionsintensität von CD42b auf Granulozyten

	Abciximab + r-PA	r-PA	Kontrolle
I	6,1±0,6	5,4±0,7	6,9±0,4
Ia	7,5±0,6 °°	5,6±0,6	
II	7,4±0,7	6,0±0,4	
IIIa	7,2±0,5	5,5±0,6	
IIIb	6,4±0,4	5,4±0,4	
IV	6,3±0,6	5,2±0,3 *	
V	6,0±0,5	6,9±0,6 °°	

Tab. 3.32.: °°: $p < 0,05$ vs Ausgangswerte in derselben Gruppe, *: $p < 0,05$ vs Kontrolle. Relative Expressionsintensität von CD42b auf Granulozyten bei Patienten mit akutem Myokardinfarkt, die mit r-PA oder mit r-PA+Abciximab lysiert wurden, und bei der Kontrollgruppe im zeitlichen Verlauf über 48 Stunden, $MW \pm SEM$ (ANOVA/Tuckey Kramer HSD).

b) Monozyten

Weder initial noch zu einem anderen Zeitpunkt während des Beobachtungsintervalls von 48 Stunden ließen sich Signifikanzen zwischen den einzelnen Gruppen sichern.

Es zeigte sich jedoch in beiden Infarktgruppen ein Abfall der Werte mit einem Maximum zum Zeitpunkt II und nachfolgendem Wiederanstieg.

Dieser Abfall zum Zeitpunkt II war in der Gruppe, die zusätzlich Abciximab erhielt, im Vergleich zu den Ausgangswerten signifikant ($p < 0,01$).

Nach 48 Stunden war der prozentuale Anteil an CD42b positiven Monozyten in den beiden Infarktgruppen geringer als bei Aufnahme in die Klinik.

Betrachtet man den Kurvenverlauf zwischen Zeitpunkt I und V so ließen sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Lysegruppen nachweisen (MANOVA).

Abbildung 3.25.:

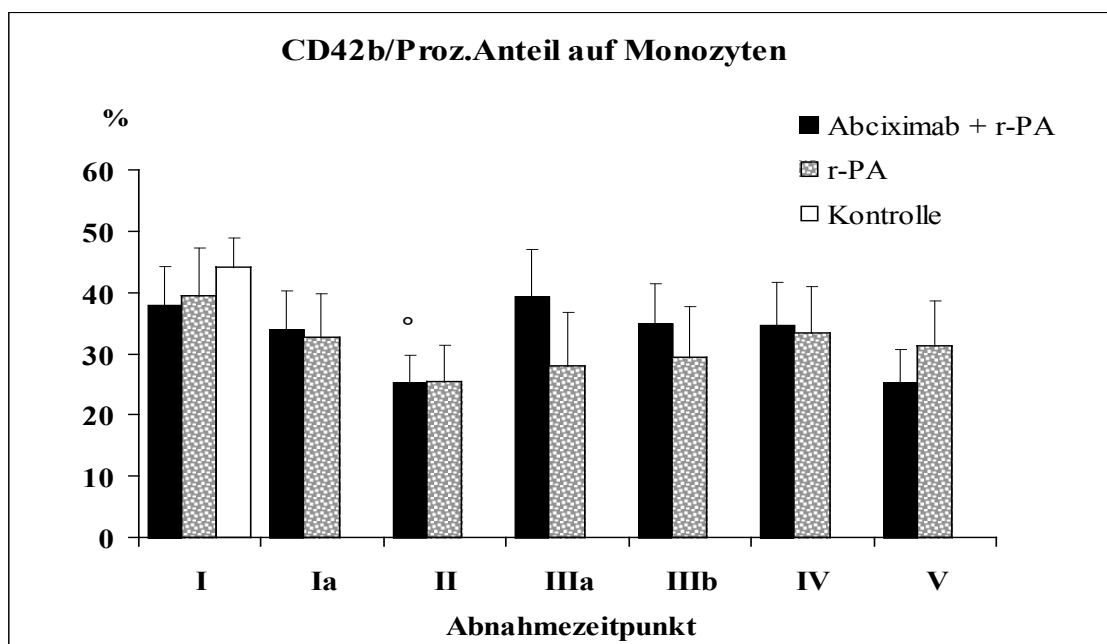


Abb. 3.25.: °: $p < 0,01$ vs Ausgangswerten in derselben Gruppe.
 Prozentualer Anteil von Monozyten, die CD42b auf ihrer Oberfläche exprimieren, bei Patienten mit akutem Myokardinfarkt und einer gesunden Kontrollgruppe im zeitlichen Verlauf über 48 Stunden, $MW \pm SEM$ (ANOVA/Tuckey Kramer HSD).

Tabelle 3.33.:

% CD42b positiver Monozyten

	Abciximab + r-PA	r-PA	Kontrolle
I	38,0 ± 6,4	39,5 ± 7,8	44,2 ± 4,8
Ia	34,0 ± 6,5	32,6 ± 7,3	
II	25,4 ± 4,6 °	25,5 ± 6,1	
IIIa	39,5 ± 7,7	28,0 ± 9,0	
IIIb	35,0 ± 6,6	29,3 ± 8,5	
IV	34,8 ± 7,1	33,3 ± 7,8	
V	25,5 ± 5,4	31,2 ± 7,6	

Tab. 3.33.: °: $p < 0,01$ vs Ausgangswerten in derselben Gruppe.
 Prozentualer Anteil von Monozyten, die CD42b auf ihrer Oberfläche exprimieren, bei Patienten mit akutem Myokardinfarkt, die mit r-PA oder mit r-PA+ Abciximab lysiert wurden, und bei der Kontrollgruppe im zeitlichen Verlauf über 48 Stunden, $MW \pm SEM$ (ANOVA/Tuckey Kramer HSD).

Betrachtet man die relative Expressionsdichte, so ließen sich zu keinem Zeitpunkt Signifikanzen untereinander und gegenüber der Kontrollgruppe nachweisen.

Tabelle 3.34.:

Rel. Expressionsintensität von CD42b auf Monozyten

	Abciximab + r-PA	r-PA	Kontrolle
I	8,6±0,9	8,2±1,5	9,0±0,8
Ia	10,2±0,9	7,3±1,0	
II	10,5±1,6	8,2±1,6	
IIIa	8,8±0,8	6,7±0,9	
IIIb	8,5±0,9	7,2±1,4	
IV	7,8±1,0	5,4±0,4	
V	6,8±0,6	7,2±1,0	

Tab. 3.34.:

Relative Expressionsintensität von CD42b auf Monozyten bei Patienten mit akutem Myokardinfarkt, die mit r-PA oder mit r-PA+Abciximab lysiert wurden, und bei der Kontrollgruppe im zeitlichen Verlauf über 48 Stunden, MW± SEM (ANOVA/Tuckey Kramer HSD).

3.7. Routineparameter

3.7.1. Erythrozyten

Initial zeigte sich kein statistisch verwertbarer Unterschied zwischen den Patienten mit Myokardinfarkt und der Kontrollgruppe. Zum Zeitpunkt IIIa, 12 Stunden nach Aufnahme in die Klinik, waren die Erythrozyten in beiden Infarktgruppen signifikant gegenüber der Kontrollgruppe erniedrigt. Diese Signifikanz ließ sich in der Abciximab+r-PA Gruppe bis zum Zeitpunkt V weiterhin beobachten, während die Erythrozyten in der r-PA Gruppe zwar tendenziell gegenüber der Kontrolle niedrigere Werte aufwiesen, sich allerdings keine Signifikanz feststellen ließ.

Abbildung 3.26.:

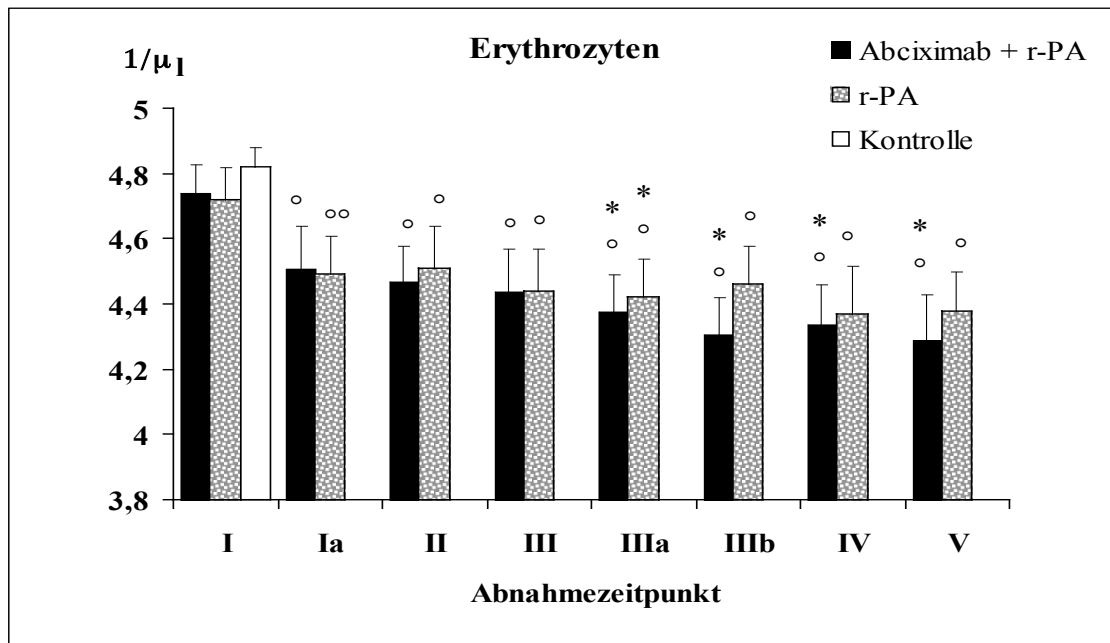


Abb. 3.26.: *: $p < 0,05$ vs Kontrollgruppe, °: $p < 0,01$, °°: $p < 0,05$ vs Ausgangswerten in derselben Gruppe.

Erythrozyten pro μl bei Patienten mit akutem Myokardinfarkt und bei einer gesunden Kontrollgruppe im zeitlichen Verlauf über 48 Stunden, $MW \pm SEM$ (ANOVA/Tuckey Kramer HSD).

Tabelle 3.35.:

Erythrozyten (1/μl)

	Abciximab + r-PA	r-PA	Kontrolle
I	4,74±0,09	4,72±0,10	4,82±0,06
Ia	4,51±0,13 °	4,49±0,12 °°	
II	4,47±0,11 °	4,51±0,13 °	
III	4,44±0,13 °	4,44±0,13 °	
IIIa	4,38±0,11 * °	4,42±0,12 * °	
IIIb	4,31±0,11 * °	4,46±0,12 °	
IV	4,34±0,12 * °	4,37±0,15 °	
V	4,29±0,14 * °	4,38±0,12 °	

Tab.3.35.: *: $p < 0,05$ vs Kontrolle, °: $p < 0,01$, °°: $p < 0,05$ vs Ausgangswerte in derselben Gruppe.

Erythrozyten bei Patienten mit akutem Myokardinfarkt, die mit r-PA oder mit r-PA + Abciximab lysiert wurden, und einer gesunden Kontrollgruppe im zeitlichen Verlauf über 48 Stunden, $MW \pm SEM$ (ANOVA/Tuckey Kramer HSD).

90 min nach Aufnahme in die Klinik kam es in beiden Infarktgruppen zu einem signifikanten ($p < 0,01$ in Abciximab+r-PA Gruppe und $p < 0,05$ in der r-PA Gruppe) Abfall der Erythrozyten. Ein weiterer Abfall konnte über den gesamten Zeitraum von 48 Stunden beobachtet werden. Zum Zeitpunkt V war die Anzahl der Erythrozyten im Vergleich zu den Werten initial in beiden Gruppen signifikant ($p < 0,01$) erniedrigt. Bei Betrachtung der Kurvenverläufe bis V ließ sich zwischen den beiden Infarktgruppen keine Signifikanz sichern (MANOVA).

3.7.2. Hämoglobin

Bei den Hämoglobinwerten gab es zu den Zeitpunkten I, Ia, II und III zwischen den Patientengruppen und der Kontrolle keine signifikanten Unterschiede. Die Gruppe, die Abciximab + r-PA erhielt, wies vom Zeitpunkt IIIa an bis zum Zeitpunkt V signifikant niedrigere Werte ($p < 0,05$) für das Hämoglobin als die Kontrollgruppe auf. Bei der r-PA Gruppe ließen sich zum Zeitpunkt IIIa, IV und V statistisch signifikant niedrigere ($p < 0,05$) Hämoglobinwerte nachweisen.

Tabelle 3.36.:

Hämoglobin (g/dl)

	Abciximab + r-PA	r-PA	Kontrolle
I	14,4±0,4	13,9±0,3	14,6±0,2
Ia	13,6±0,4 °	13,2±0,4 °	
II	13,4±0,4 °	13,3±0,4 °	
III	13,3±0,5 °	13,1±0,4 °	
IIIa	13,1±0,4 * °	13,1±0,4 * °	
IIIb	12,9±0,4 # °	13,2±0,4 °	
IV	13,0±0,4 * °	12,9±0,4 * °	
V	12,9±0,5 * °	12,9±0,4 * °	

*Tab. 3.36.: #: $p < 0,01$, *: $p < 0,05$ vs Kontrollgruppe, °: $p < 0,01$, °°: $p < 0,05$ vs Ausgangswerten in derselben Gruppe.*

Hämoglobin bei Patienten mit akutem Myokardinfarkt, die mit r-PA oder mit r-PA+Abciximab lysiert wurden, im zeitlichen Verlauf über 48 Stunden, MW±SEM (ANOVA/Tuckey Kramer HSD).

Abbildung 3.27.:

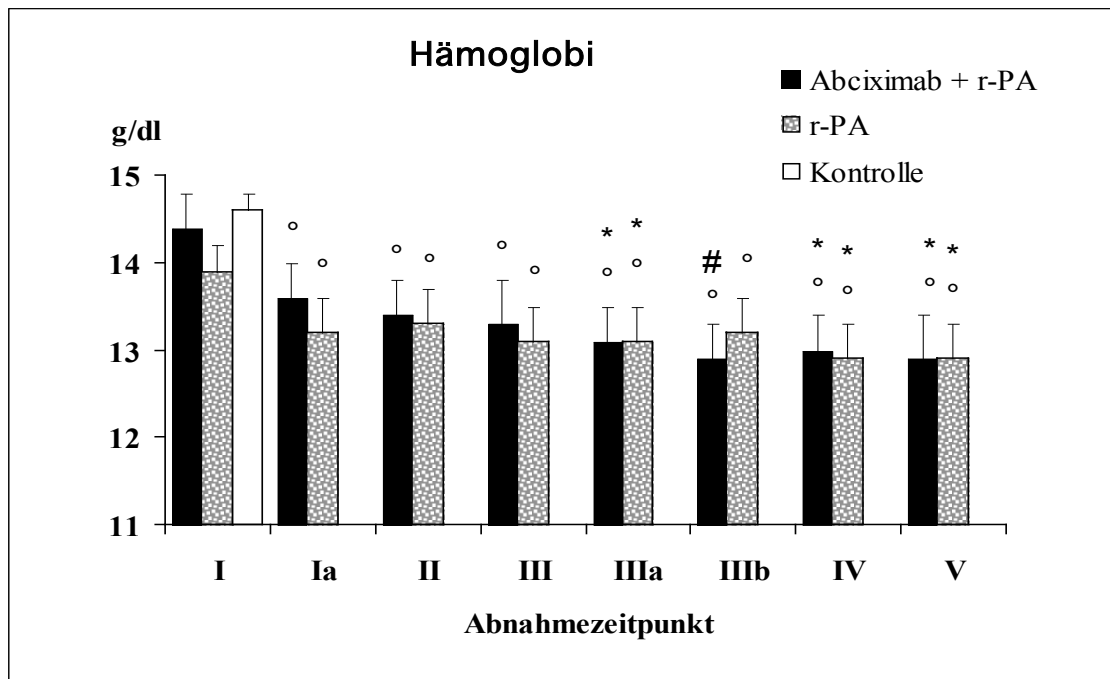


Abb. 3.27.: #: $p < 0,01$, *: $p < 0,05$ vs Kontrollgruppe, °: $p < 0,01$, °°: $p < 0,05$ vs Ausgangswerten in derselben Gruppe.

Hämoglobin in g/dl bei Patienten mit akutem Myokardinfarkt und bei einer gesunden Kontrollgruppe im zeitlichen Verlauf über 48 Stunden, $MW \pm SEM$ (ANOVA/Tuckey Kramer HSD).

Nach 90 min kam es in beiden Infarktgruppen zu einem signifikanten Abfall ($p < 0,01$) des Hämoglobins. In den folgenden 48 Stunden ließ sich ein weiterer Abfall der Hämoglobinwerte beobachten.

Im Zeitraum zwischen Aufnahme und Zeitpunkt V ließ sich kein signifikanter Unterschied im Verlauf des Hämoglobins zwischen den beiden Infarktgruppen sichern (MANOVA).

3.7.3. Hämatokrit

Weder initial noch zum Zeitpunkt Ia und II zeigte sich ein signifikanter Unterschied zwischen den einzelnen Gruppen. Während sich in der r-PA Gruppe bereits zum Zeitpunkt III und IIIa ein signifikant ($p < 0,05$) niedriger Hämatokrit gegenüber der Kontrollgruppe nachweisen ließ, ließ sich dieser in der Abciximab + r-PA Gruppe erst zum Zeitpunkt IIIb sichern.

Abbildung 3.28.:

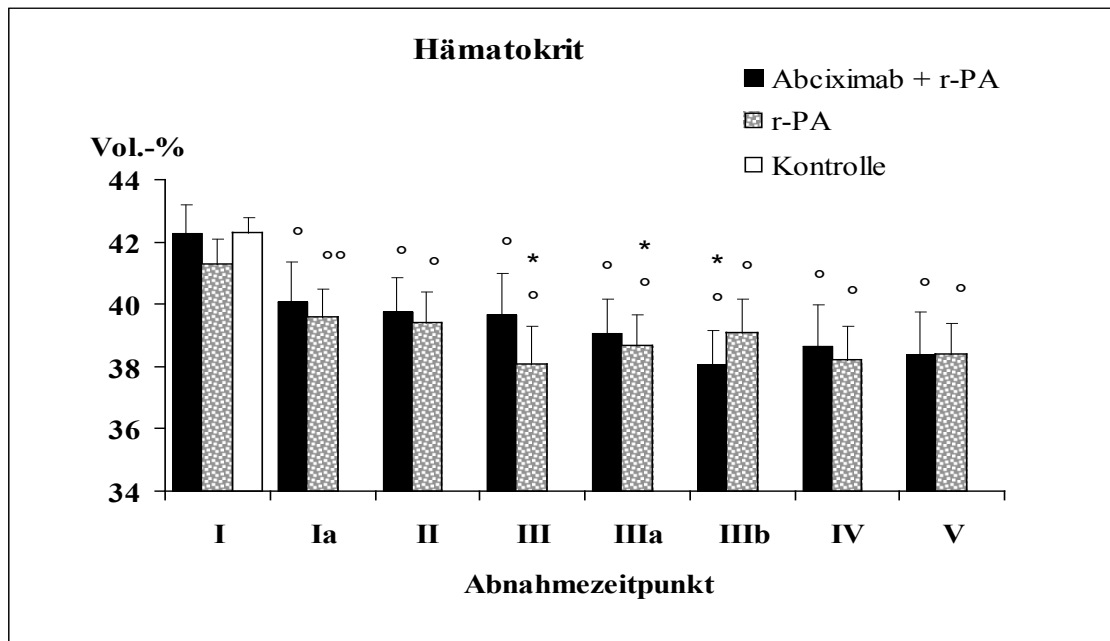


Abb. 3.28.: *: $p < 0,05$, #: $p < 0,01$ gegenüber der Kontrollgruppe,

°: $p < 0,01$, °°: $p < 0,05$ vs Ausgangswerten in derselben Gruppe.

Hämatokrit in Vol. % bei Patienten mit akutem Myokardinfarkt und bei einer gesunden Kontrollgruppe im zeitlichen Verlauf über 48 Stunden, $MW \pm SEM$ (ANOVA/Tuckey Kramer HSD).

Tabelle 3.37.:

Hämatokrit in Vol.-%

	Abciximab + r-PA	r-PA	Kontrolle
I	42,3±0,9	41,3±0,8	42,3±0,5
Ia	40,1±1,3 °	39,6±0,9 °°	
II	39,8±1,1 °	39,4±1,0 °	
III	39,7±1,3 °	38,1±1,2 * °	
IIIa	39,1±1,3 °	38,7±1,0 * °	
IIIb	38,1±1,1 * °	39,1±1,1 °	
IV	38,7±1,3 °	38,2±1,1 °	
V	38,4±1,4 °	38,4±1,0 °	

Tab.3.37.: *: $p < 0,05$, #: $p < 0,01$ gegenüber der Kontrollgruppe,

°: $p < 0,01$, °°: $p < 0,05$ vs Ausgangswerten in derselben Gruppe.

Hämatokrit bei Patienten mit akutem Myokardinfarkt, die mit r-PA oder mit r-PA+Abciximab lysiert wurden, und einer gesunden Kontrollgruppe im zeitlichen Verlauf über 48 Stunden, $MW \pm SEM$ (ANOVA/Tuckey Kramer HSD).

Zu einem signifikanten Abfall des Hämatokrits ($p < 0,05$ für r-PA, $p < 0,01$ für Abciximab+r-PA) gegenüber den Ausgangswerten kam es bereits 90 min nach Aufnahme in die Klinik in beiden Infarktgruppen. Im Verlauf der nächsten 48 Stunden kam es zu einem weiteren Abfallen des Hämatokrits.

Betrachtet man das Zeitintervall zwischen Aufnahme und dem Zeitpunkt V 48 Stunden, so ließ sich zwischen den Infarktgruppen kein signifikanter Unterschied ausmachen (MANOVA).

3.7.4. Creatinkinase (CK)

Initial zeigten sich zwischen den verschiedenen Gruppen keine signifikanten Unterschiede, wobei die Abciximab+r-PA Gruppe die höchsten Werte aufwies.

Zum Zeitpunkt Ia und II, III und IIIa zeigten sich in dieser Gruppe signifikant ($p < 0,05$ für Ia, II, IIIa, $p < 0,01$ für III) höhere Werte für die Creatinkinase als in der Kontrollgruppe, während sich in der r-PA Gruppe erst ab dem Zeitpunkt III signifikant ($p < 0,05$) höhere Werte verzeichnen ließen und diese bis zum Zeitpunkt IV beobachtet werden konnten ($p < 0,01$ zum Zeitpunkt IIIa, IIIb, IV).

In beiden Lysegruppen kam es nach 90 Minuten zu einem signifikanten Anstieg der Creatinkinasewerte ($p < 0,05$). Der Anstieg der Creatinkinasewerte dauerte in der Abciximab+r-PA Gruppe bis zum Zeitpunkt III, während er sich in der r-PA Gruppe bis zum Zeitpunkt IIIa beobachten ließ. Danach kam es jeweils zum Absinken der Werte bis zum Zeitpunkt V auf Werte, die annähernd dem Ausgangsniveau entsprachen. In der r-PA Gruppe waren zum Zeitpunkt IV die CK-Werte noch signifikant gegenüber den Ausgangswerten erhöht, während in der Kombinationsgruppe diese nur bis zum Zeitpunkt IIIb signifikant über dem Ausgangsniveau lagen.

Im Zeitverlauf über 48 Stunden ergaben sich zwischen den beiden Lysegruppen keine signifikanten Unterschiede (MANOVA).

Abbildung 3.29.:

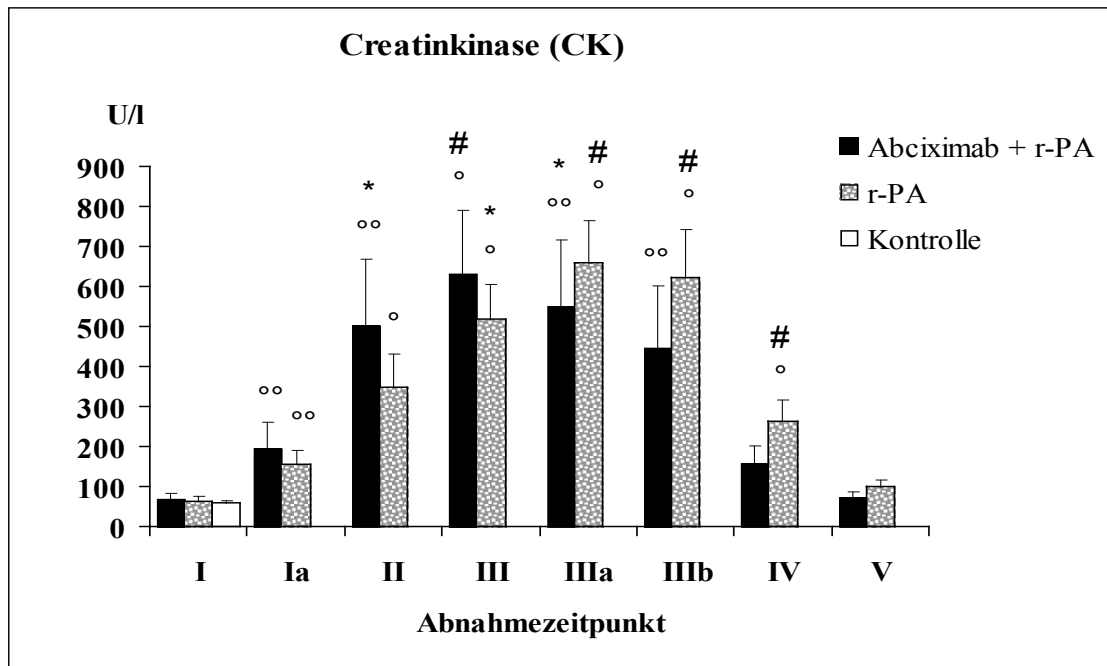


Abb. 3.29.: #: $p < 0,01$, *: $p < 0,05$ vs Kontrollgruppe, °: $p < 0,01$, °°: $p < 0,05$ vs Ausgangswerte in derselben Gruppe.

Creatinkinase in U/l bei Patienten mit akutem Myokardinfarkt und bei einer gesunden Kontrollgruppe im zeitlichen Verlauf über 48 Stunden, $MW \pm SEM$ (ANOVA/Tuckey Kramer HSD).

Tabelle 3.38.:

Creatinkinase in U/l

	Abciximab + r-PA	r-PA	Kontrolle
I	70±14	63±16	60±7
Ia	198±64 °°	154±37 °°	
II	503±168 * °°	349±86 °	
III	633±160 # °	518±88 * °	
IIIa	552±166 * °°	659±107 # °	
IIIb	448±155 °	622±123 # °	
IV	159±44	264±54 # °	
V	73±16	101±18	

Tab. 3.38.: #: $p < 0,01$, *: $p < 0,05$ vs Kontrollgruppe, °: $p < 0,01$, °°: $p < 0,05$ vs Ausgangswerte in derselben Gruppe.

Creatinkinase bei Patienten mit akutem Myokardinfarkt, die mit r-PA oder mit r-PA + Abciximab lysiert wurden, im zeitlichen Verlauf über 48 Stunden, $MW \pm SEM$ (ANOVA/Tuckey Kramer HSD).

3.7.5. Glutamat-Oxalacetat-Transaminase (GOT)

Bei Aufnahme in die Klinik zeigten sich zwischen den einzelnen Gruppen keine statistisch signifikanten Unterschiede. Im weiteren Verlauf kam es zum Ansteigen der GOT Aktivität in beiden Infarktgruppen mit einem Maximum der GOT Aktivität zum Zeitpunkt IIIa in der Abciximab+r-PA Gruppe bzw. zum Zeitpunkt IIIb in der r-PA Gruppe und jeweils nachfolgendem Abfall auf Werte, die zum Zeitpunkt V noch etwas oberhalb der Ausgangswerte lagen. Eine statistisch signifikante Erhöhung der GOT konnte in der r-PA Gruppe vom Zeitpunkt IIIa bis IV und in der Abciximab+r-PA Gruppe zum Zeitpunkt IIIa nachgewiesen werden.

Betrachtet man den Kurvenverlauf von I bis V so ließen sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Infarktgruppen feststellen (MANOVA).

Abbildung 3.30.:

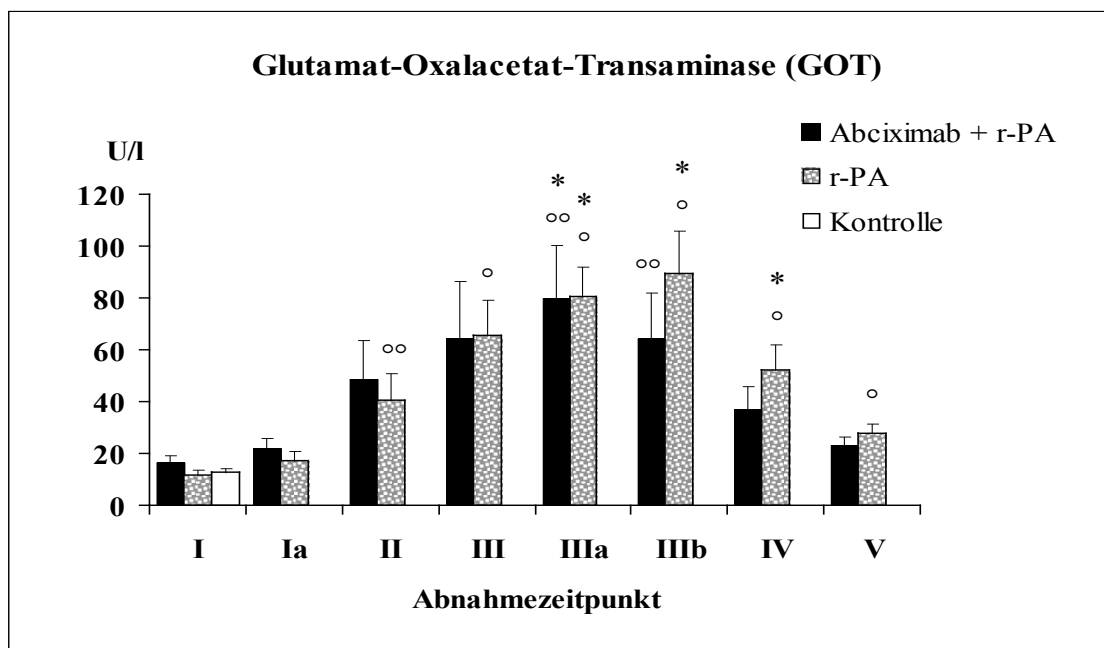


Abb.3.30.: #: $p < 0,01$, *: $p < 0,05$ vs Kontrollgruppe, °: $p < 0,01$, °°: $p < 0,05$ vs Ausgangswerte in derselben Gruppe.

GOT in U/l bei Patienten mit akutem Myokardinfarkt und bei einer gesunden Kontrollgruppe im zeitlichen Verlauf über 48 Stunden, $MW \pm SEM$ (ANOVA/Tuckey Kramer HSD).

Tabelle 3.39.:

GOT in U/l

	Abciximab + r-PA	r-PA	Kontrolle
I	17±3	12±2	13±2
Ia	22±4	18±4	
II	49±15	41±10 °°	
III	64±23	65±14 °	
IIIa	80±21 * °°	81±12 * °	
IIIb	65±18 °°	90±17 * °	
IV	38±18 °°	52±10 * °	
V	23±4	28±4 °	

Tab. 3.39.: #: $p < 0,01$, *: $p < 0,05$ vs Kontrollgruppe, °: $p < 0,01$, °°: $p < 0,05$ vs Ausgangswerte in derselben Gruppe.

GOT bei Patienten mit akutem Myokardinfarkt, die mit r-PA oder mit r-PA+Abciximab lysiert wurden, im zeitlichen Verlauf über 48 Stunden, $MW \pm SEM$ (ANOVA/Tuckey Kramer HSD).

3.7.6. Lactatdehydrogenase (LDH)

Bei Aufnahme in die Klinik wiesen die Infarktpatienten und die Kontrollpersonen ähnliche Werte für die LDH auf. In der Gruppe, die Abciximab+ r-PA erhielt, konnten ab dem Zeitpunkt II bis zum Beobachtungsende nach 48 Stunden signifikant erhöhte LDH-Werte verglichen mit der Kontrollgruppe nachgewiesen werden. In der r-PA Gruppe war dies erst ab dem Zeitpunkt III der Fall.

In beiden Infarktkollektiven kam es ab dem Zeitpunkt II zu einem signifikanten ($p < 0,05$) Anstieg der LDH verglichen mit den jeweiligen Ausgangswerten.

Der Anstieg der LDH dauerte in der Abciximab+r-PA Gruppe bis zum Zeitpunkt IIIa, während die LDH in der r-PA Gruppe ihr Maximum zum Zeitpunkt IV erreichte, um danach wiederum abzufallen. Bei der letzten Blutentnahme nach 48 Stunden wiesen beide Infarktpatientengruppen noch signifikant gegenüber der Kontrolle und dem Ausgangsniveau erhöhte Werte für die LDH auf.

Vergleicht man die beiden Infarktgruppen im Verlauf von Zeitpunkt I bis V, so ließen sich keine signifikanten Unterschiede ausmachen (MANOVA).

Abbildung 3.31.:

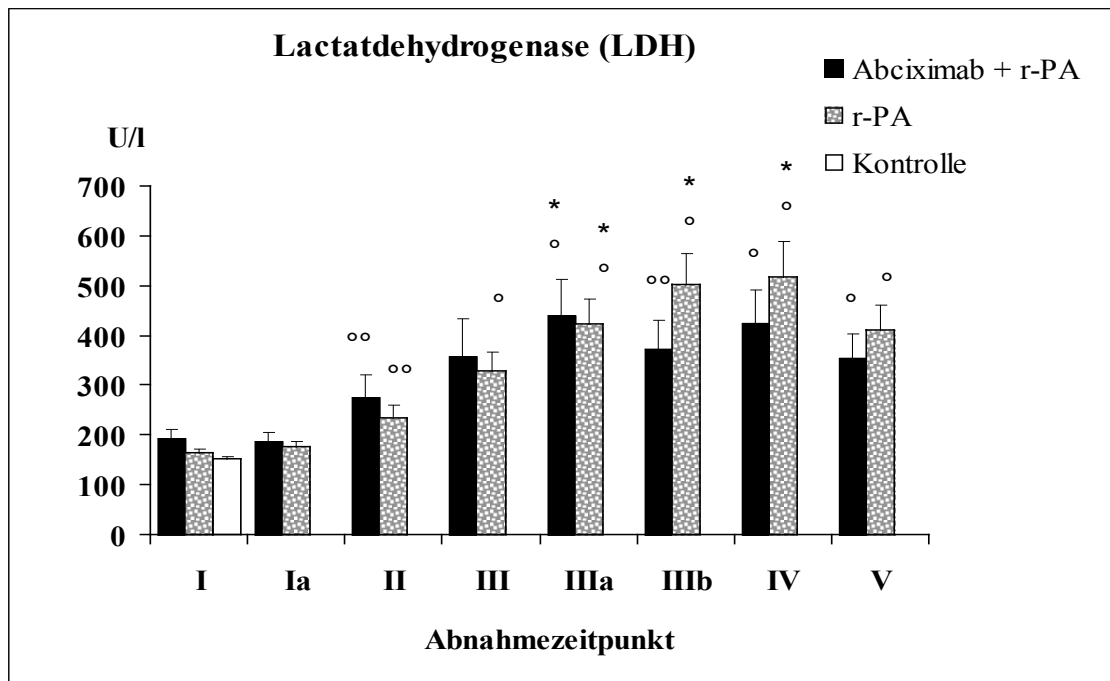


Abb.3.31.: #: $p < 0,01$, *: $p < 0,05$ vs Kontrollgruppe, °: $p < 0,01$, °°: $p < 0,05$ vs Ausgangswerte in derselben Gruppe.

LDH in U/l bei Patienten mit akutem Myokardinfarkt und bei einer gesunden Kontrollgruppe im zeitlichen Verlauf über 48 Stunden, $MW \pm SEM$ (ANOVA/Tuckey Kramer HSD).

Tabelle 3.40.:

Lactatdehydrogenase in U/l

	Abciximab + r-PA	r-PA	Kontrolle
I	194±20	164±11	153,2±5,2
Ia	189±18	177±14	
II	278±45 * °°	234±29 °°	
III	360±75 #	330±39 * °	
IIIa	440±73 # °	424±52 # °	
IIIb	374±60 * °°	503±63 # °	
IV	425±63 * °	517±74 # °	
V	357±49 * °	412±49 # °	

Tab. 3.40.: #: $p < 0,01$, *: $p < 0,05$ vs Kontrollgruppe, °: $p < 0,01$, °°: $p < 0,05$ vs Ausgangswerte in derselben Gruppe.

LDH bei Patienten mit akutem Myokardinfarkt, die mit r-PA oder mit r-PA+Abciximab lysiert wurden, im zeitlichen Verlauf über 48 Stunden, $MW \pm SEM$ (ANOVA/Tuckey KramerHSD).

4. Diskussion

Verschiedene Studien haben gezeigt, dass die Kombinationstherapie von GPIIb/IIIa-Rezeptorantagonisten mit einer verminderten Dosis an Plasminogenaktivator die Anzahl an erneuten ischämischen Ereignissen vermindert und die Gewebedurchblutung verbessert (7, 8, 30, 236).

In der dieser Substudie zugrunde liegenden GUSTO V Studie zeigte sich keine signifikante Reduzierung der 30-Tages- Mortalität unter der Kombinationstherapie aus der halben Dosis an Reteplase und dem GPIIb/IIIa-Rezeptorantagonisten Abciximab verglichen mit der Therapie mit Reteplase allein (249). Allerdings konnte unter der Kombinationstherapie eine signifikant niedrigere Rate an dringender Revaskularisation, Komplikationen bis zum 7. Tag, frühem Reinfarkt, rezidivierenden Ischämien, Ventrikelseptumdefekt und an allen kombinierten Endpunkten gezeigt werden (249).

In der vorliegenden Arbeit wurde der Effekt dieser Kombinationstherapie aus Abciximab und einer reduzierten Dosis an Reteplase auf die Hämostase-, Fibrinolyse- und Inflammationsmarker beim akuten Myokardinfarkt untersucht und soll im Folgenden diskutiert werden.

4.1. Hämostase

4.1.1. Thrombin-Antithrombin III Komplex (TAT)

Bei Patienten mit akutem Myokardinfarkt ist ein vorbestehender hyperkoagulatorischer Zustand bekannt, der durch eine erhöhte Thrombinaktivität und eine Plasminaktivierung charakterisiert ist (255). Dieser verstärkt sich paradoxerweise unter der Lysetherapie und hält über einen längeren Zeitraum, der sich weit hinter die akute Phase des Myokardinfarktes erstreckt, an (87, 88, 96-103, 106, 243). Die Gabe von Thrombolytika führte bei diesen Patienten neben der Aktivierung des Plasminogen-Plasmin Systems zu zusätzlichen prokoagulatorischen Effekten (10, 53,-57, 82, 86-88, 96, 97-103, 106, 205, 206, 229, 230) welche den Erfolg der Lysetherapie einschränken können.

Als Marker dieser Hyperkoagulabilität kann dabei für die Thrombinbildung das *Prothrombin Fragment 1+2 (F1+2)*, welches während der Umwandlung von

Prothrombin zu Thrombin entsteht, bestimmt werden. Als Marker einer erhöhten Thrombinaktivität zeigen sich erhöhte *Thrombin-Antithrombin III Komplexe (TAT)*, welche dadurch entstehen, dass aktives Thrombin, das auf Fibrinogen einwirkt, durch Antithrombin III (ATIII) inhibiert wird.

In vitro Experimente (230) ließen eine direkte Konversion von Prothrombin durch Plasmin, das nach Zugabe verschiedener Thrombolytika aus Plasminogen gebildet wurde, vermuten. Ewald und Eisenberg zeigten dann in vitro, dass der paradoxe prokoagulatorische Effekt der Thrombolytika durch eine Plasmin vermittelte Aktivierung des Faktor XII- Kallikrein-Systems zustande kam (64). In vivo Studien (101, 102, 103) konnten dies für Streptokinase und Alteplase belegen. Die Aktivierung des Kontakt-Phase Systems korrelierte dabei mit der Thrombinaktivität, die mit Hilfe des TAT erfasst wurde, und mit der Plasminbildung, die durch PAP bestimmt wurde. Weitere mögliche Quellen des erhöhten Thrombins außer der Plasmin vermittelten Kontaktphaseaktivierung könnten auch die Freisetzung von Thrombin aus dem durch Lyse aufgelösten Gerinnsel sein (194), welches aber im Verhältnis zur systemischen Aktivierung nur sehr gering ist (218), oder aber die Freisetzung von Thrombin aus während der Thrombolyse stimulierten Plättchen (67).

Weitere mögliche Quellen des erhöhten Thrombins außer der Plasmin vermittelten Kontaktphaseaktivierung könnten auch die Freisetzung von Thrombin aus dem durch Lyse aufgelösten Gerinnsel sein (194), welches aber im Verhältnis zur systemischen Aktivierung nur sehr gering ist (218), oder aber die Freisetzung von Thrombin aus während der Thrombolyse stimulierten Plättchen (67).

Eine gleichzeitige Heparinisierung der Patienten konnte die Bildung und Aktivierung des Thrombins nicht vollständig unterdrücken (86, 88, 101, 102, 103, 173).

Eine hohe Thrombinaktivität nach Lyse wurde mit dem Versagen der Reperfusion, sowie einer frühzeitigen Reokklusion in Verbindung gebracht (87, 88, 206, 226). Die TAT Werte können ebenfalls als Prediktor für die kurzzeitige Prognose nach akutem Myokardinfarkt dienen (87).

Wie Hoffmeister et al (106) zeigen konnten, kam es unter der Behandlung mit r-PA (Reteplase) ebenfalls im gleichen Ausmaß wie mit rt-PA (Alteplase) zur Thrombinbildung. Unter beiden Lysetherapeutika kam es zum Anstieg der

Kallikreinaktivität und damit zu einer Aktivierung des Kallikrein-Kontaktphasesystems. Allerdings ist die Aktivierung des Kallikrein-Kontaktphasesystems, welche zur Thrombinbildung führt, im Vergleich zu Streptokinase bei diesen nur mäßig ausgeprägt (106).

Der GPIIb/IIIa-Rezeptorantagonist Abciximab hemmt nicht nur die Plättchenaggregation, man nimmt vielmehr noch weitere Nebeneffekte, wie die Hemmung der Tissue-Faktor induzierten Thrombinbildung (210), sowie die Inhibition der Mac-1 abhängigen Aktivierung des Faktors X zu Faktor Xa (228) an, so dass man unter der Therapie mit Abciximab einen Einfluss auf die Thrombinbildung und –aktivität vermuten könnte.

In vitro konnte ein Einfluss der GPIIb/IIIa-Rezeptorantagonisten auf die Thrombinbildung gezeigt werden (29). Hierbei kam es unter Hemmung des Kontaktphasesystems der Gerinnung bei Zugabe verschiedener GPIIb/IIIa-Rezeptorantagonisten, unter anderem unter Abciximab, zu einer ca. 60%igen Reduzierung der TAT-Bildung (29). Eine andere Gruppe dagegen (174) konnte bei Patienten mit akutem Koronarsyndrom unter Abciximab keine signifikante Reduktion der TAT-Werte und damit der Thrombinaktivität zeigen.

Die in unserer Studie untersuchten Patienten mit akutem Myokardinfarkt wiesen bereits bei Aufnahme in die Klinik eine statistisch signifikant erhöhte TAT-Bildung, was auf eine erhöhte Thrombinaktivität hinweist, auf. Nach intravenöser Verabreichung von r-PA (Retenolase) kam es, wie bereits in anderen Untersuchungen gezeigt wurde (106), in beiden Lysegruppen zu einem Ansteigen der TAT-Werte mit einem Peak 90 Minuten nach Lysebeginn und nachfolgendem Abfall der Werte. 48 Stunden nach Lysebeginn waren die Werte noch deutlich erhöht. In der Gruppe, die nur die halbe Dosis an r-PA und zusätzlich Abciximab erhielt, fiel der Anstieg 90 Minuten nach Lysebeginn tendenziell nicht so ausgeprägt aus wie in der Gruppe, die die doppelte Dosis an Thrombolytika erhielt. Allerdings konnte kein statistisch signifikanter Unterschied festgestellt werden. Dass sich hierbei keine statistische Signifikanz ergab, könnte an der geringen Fallzahl in den beiden Gruppen liegen.

Der nur milde ausgeprägte Anstieg der TAT-Werte nach 90 Minuten, wobei es sich hier um einen Anstieg von ca. 29% unter der Kombinationstherapie im Vergleich zu ca. 140% in der r-PA-Gruppe handelt, könnte zum einem auf einem dosisabhängigen Effekt des Thrombolytikums auf die Thrombinaktivität beruhen. Andererseits könnte aber auch Abciximab durch seine antithrombotischen Nebeneffekte, wie bereits in verschiedenen in vitro und ex-vivo Studien berichtet (29, 210, 228), einen Einfluss auf die Thrombin und damit die TAT-Bildung haben. Ferner konnte gezeigt werden, dass eine effektive Hemmung der Prothrombin Aktivierung durch den GPIIb/IIIa-Rezeptorantagonisten vom Ausgangslevel der Prothrombinaktivierung abhängt (41). In der vorliegenden Studie waren die TAT-Werte zu Beginn nur gering im Vergleich mit dem Kontrollkollektiv erhöht. Eine Erklärung hierfür könnte die Tatsache sein, dass die Patienten dieser Studie sehr früh eingeschlossen wurden (ca. 2,5 Stunden zwischen Beginn des Schmerzereignisses und Beginn der Lysetherapie), so dass die Thrombinaktivierung zu Beginn keine Maximalwerte erreichte.

4.1.2. Prothrombinfragment 1+2 (F1+2)

Die Thrombin*bildung* wird durch Messung des Prothrombinfragments 1+2 (F1+2), welches während der Konversion von Prothrombin zu Thrombin abgespalten wird, bestimmt. Es besitzt eine Halbwertszeit von 90 Minuten. Dieser Parameter ist geeignet einen hyperkoagulatorischen Zustand zu charakterisieren (12).

Wie bereits erwähnt, befinden sich Patienten, die einen akuten Myokardinfarkt erleiden, in einem hyperkoagulatorischen Zustand (96, 97, 172, 255).

Unter der Therapie mit verschiedenen Thrombolytika (173, 182, 230) bei der Behandlung des akuten Myokardinfarktes kommt es zu einem signifikanten Anstieg des Prothrombinfragments 1+2 .

Bereits bei Aufnahme wiesen Patienten mit einem akutem Myokardinfarkt erhöhte F1+2- Werte auf (226), wobei es unter der Therapie mit Thrombolytika wie Alteplase (173, 239), Streptokinase (230) und Reteplase (182) und begleitender Heparintherapie zu einem signifikanten Ansteigen der Werte mit einem Peak 1-2 Stunden nach Lysebeginn und nachfolgendem Abfall kam.

Einen Einfluss von Abciximab auf die Thrombinbildung wurde in vivo bei Patienten mit stabiler Angina pectoris, die sich einer elektiven Koronarintervention unterzogen und entweder Heparin oder zusätzlich Abciximab erhielten, beschrieben (5). Unter Therapie mit dem GPIIb/IIIa-Rezeptorantagonisten kam es zu einem Abfall des Prothrombinfragments 1+2 20 Minuten nach Beginn der Abciximab-Gabe und am Ende der Prozedur (5). In einer anderen Untersuchung dagegen konnte bei Patienten mit akutem Koronarsyndrom unter Behandlung mit Abciximab, was die Thrombinbildung angeht, kein signifikanter Unterschied zur Behandlung mit einem Placebo nachgewiesen werden (174).

Initial ließen sich bei unseren Patienten im Vergleich zu anderen Untersuchungen (208, 226, 230) keine erhöhten Werte für das Prothrombinfragment 1+2 feststellen. Unsere Werte zeigten eher eine Übereinstimmung mit denen von Moser et al (182) und Merlini et al (173), die bei Patienten mit akutem Myokardinfarkt bei Aufnahme in die Klinik Werte im oberen Referenzbereich (95. Perzentile) fanden.

Wie bereits in mehreren Studien beschrieben, kam es 90 Minuten nach Lysebeginn zu einem signifikanten Ansteigen der Thrombinbildung in beiden Gruppen. Dieser Anstieg fiel in der Gruppe, die nur die Hälfte der Dosis an Thrombolytikum und zusätzlich Abciximab erhielt, zu den Zeitpunkten Ia und II tendenziell schwächer aus, allerdings ließ sich keine Signifikanz sichern. Ein Grund hierfür könnte die geringe Fallzahl in dieser Studie spielen.

48 Stunden später lagen die Werte in beiden Gruppen deutlich über denjenigen bei Aufnahme. Dieser Anstieg war 24 und 48 Stunden nach Therapiebeginn im Vergleich zu den Ausgangswerten unter der Kombinationstherapie signifikant (IV: $p < 0,05$, V: $p < 0,01$). Eine Erklärung hierfür könnte die nachlassende Wirkung von Abciximab, welches nur über den Zeitraum von 12 Stunden infundiert wurde, mit nachfolgendem Reboundphänomen sein.

Mehrere Studien (160, 172) hatten eine Erhöhung von F1+2 auch noch Monate nach dem akuten Ereignis gefunden.

Die tendenziell in der Initialphase 90 Minuten und 3 Stunden nach Lysebeginn etwas geringer ausgeprägte Thrombinbildung bei den Patienten, die die Hälfte der Dosis an Thrombolytikum und zusätzlich den GPIIb/IIIa Rezeptorantagonisten Abciximab

erhielten, könnte zum einen auf einer dosisabhängigen Aktivierung der Thrombinbildung durch das Thrombolytikum oder aber auf den antithrombotischen Effekten von Abciximab (5, 210) selbst beruhen.

4.1.3. Faktor XIIa (FXIIa)

Der Hagemann Faktor, auch Faktor XII genannt, ist eine Protease, die im Plasma in einer Konzentration von 30 µg/ml vorkommt und eine Komponente des Kontaktphasesystems der Gerinnungskaskade, zu dem auch das Präkallikrein, HMWK und der Faktor XI gehören, darstellt (47, 209).

Es ist bekannt, dass die Aktivierung des Faktors XII den intrinsischen Weg initiiert und sowohl die Kininbildung als auch die Fibrinolyse beeinflusst (125).

Das N-terminale Ende des Faktors XII bindet an negativ geladene Oberflächen und initiiert damit unter Bildung von α XIIa und β XIIa den ersten Schritt des intrinsischen Weges (209). Eine Oberflächen-vermittelte Autoaktivierung, sowie reziproke Kallikreinaktivierung, führen zu einer weiteren proteolytischen Spaltung zu α XIIa und β XIIa (209).

Während des akuten Myokardinfarktes kommt es zur Aktivierung sowohl des intrinsischen als auch des extrinsischen Gerinnungsweges (84). In Verbindung mit myokardialer Ischämie konnte eine Aktivierung des Kallikreinsystems mit dem Verschwinden des Kallikreininhibitors gezeigt werden (201).

Kelleher et al (127) konnten bei Patienten, die einen Myokardinfarkt in ihrer Anamnese aufwiesen, eine positive Korrelation des FXIIa mit diversen Lipoproteinen zeigen, konnten aber keine signifikante Unterschiede im Vergleich mit gesunden Kontrollen feststellen. Im Gegensatz dazu fanden Kohler et al (135), dass der aktivierte FXII mit dem Ausmaß der koronaren Herzerkrankung korrelierte und bei Patienten mit Myokardinfarkt in der Vorgeschichte signifikant erhöht war. Ein frühzeitiger Reinfarkt wurde mit einer erniedrigten FXII Aktivität und damit einer abgeschwächten FXII-abhängigen fibrinolytischen Aktivität in Verbindung gebracht (185, 197).

Was die akute Phase einer myokardialen Ischämie betrifft, konnte bei Patienten mit instabiler Angina pectoris sowohl in der akuten als auch in der postakuten Phase ein hyperkoagulatorischer Zustand, der eine Aktivierung der Kontaktphase der

Gerinnungskaskade einschloss, gemessen als Abfall des FXII-Antigens und einer Erhöhung der Kallikreinaktivität, gezeigt werden (96). Dies wiederum führte zu einer gesteigerten Bradykininbildung und zum Verbrauch des C1-Esterase-Inhibitors (96).

Andere Autoren (244, 255) dagegen konnten bei Patienten mit akutem Myokardinfarkt einen signifikanten Abfall der FXII-Aktivität, aber nicht des FXII-Antigens, verzeichnen. Diese Ergebnisse stehen im Kontrast zu denen von Minnema et al (179), die keine Aktivierung des FXII oder des Präkallikreins bei Patienten mit akutem Koronarsyndrom fanden, dagegen aber eine Aktivierung des FXI und FIX .

Nach Behandlung mit Thrombolytika konnte ein Anstieg des Faktor XIIa demonstriert werden (38, 239). Diese paradoxe Aktivierung der Gerinnung wird vermutlich durch eine Plasmin vermittelte Aktivierung des FXII-Kallikreinsystems vermittelt (64). Während es bei Untersuchungen in vivo unter Streptokinasetherapie (101) zu einer ausgeprägten Aktivierung des FXII-Kallikreinsystems kam, war diese bei geringen prokoagulatorischen Effekten unter Therapie mit Reteplase und Alteplase milder ausgeprägt (106).

Bei unseren Untersuchungen zeigte sich bei Aufnahme der Patienten keine signifikante FXII-Aktivierung verglichen mit einem gesunden Kontrollkollektiv. Analog anderer Beobachtungen (38, 239) kam es unter Therapie mit Thrombolytika, im vorliegenden Fall mit r-PA (Reteplase), zu einem signifikanten Anstieg ($p < 0,01$) des aktivierten Hagemann Faktors und damit des intrinsischen Weges der Gerinnungskaskade, mit einem Peak 90 Minuten nach Lysebeginn und nachfolgendem Rückgang der Werte auf das Ausgangsniveau, wobei es in der Kombinationsgruppe zu diesem Zeitpunkt bereits zu einem signifikanten Anfall gegenüber dem Ausgangsniveau kam. In der Gruppe, die nur die Hälfte der Dosis an Thrombolytikum und zusätzlich Abciximab erhielt, kam es anfangs zu einer tendenziell schwächer ausgeprägten Aktivierung des Kontaktphasesystems. Dass sich hierbei allerdings keine Signifikanzen zeigten, könnte an den kleinen Fallzahlen in den beiden Infarktgruppen liegen.

Es zeigte sich also unter der Kombinationstherapie aus einem GPIIb/IIIa-Rezeptorinhibitor und der halben Dosis an Thrombolytikum eine kurz nach Lysebeginn (Ia, II) tendenziell geringer ausgeprägte Aktivierung der Kontaktphase der Gerinnung, was auch in Übereinstimmung mit der zu diesen Zeitpunkten tendenziell geringer ausgeprägten Thrombinaktivierung und -bildung steht. Ein Grund hierfür könnte eine

dosisabhängige Plasminvermittelte Aktivierung der Kontaktphase sein. Ob Abciximab selbst zu einer verminderten Kontaktphasenaktivierung führt, kann hierbei nicht geklärt werden.

4.1.4. Antithrombin III (ATIII)

Das in der Leber synthetisierte Antithrombin III ist der physiologisch wichtigste Inhibitor der Hämostase. ATIII hemmt sowohl Thrombin (FIIa) als auch FIXa, Xa, XIa und XIIa und damit auch die Aktivierung von Prothrombin zu Thrombin (47, 89).

Ein signifikanter Abfall des ATIII könnte ein Indikator für eine erhöhte Thrombinaktivierung mit einem daraus folgenden Verbrauch von ATIII sein.

Unter der Therapie mit Thrombolytika und zusätzlicher Heparinisierung, unter anderem bei Reteplase, konnte bei Patienten mit akutem Myokardinfarkt ein Abfall des ATIII beobachtet werden (97, 101, 106).

Unsere Patienten zeigten bei Aufnahme bereits tendenziell, sowie in der Gruppe, die zusätzlich Abciximab erhielt, sogar signifikant erniedrigtes Antithrombin III, was auf einen Verbrauch dieses Inhibitors durch Komplexbildung mit Thrombin hindeutet, und damit eine verstärkte Gerinnungsaktivierung, wie sie bekanntermaßen beim akuten Myokardinfarkt vorkommt (96, 97, 255). Unter der Therapie kam es analog früherer Studien (106) zu einem weiteren signifikanten Abfall des ATIII mit einem Maximum 24 bzw. in der r-PA Gruppe 48 Stunden nach Lysebeginn.

Wie sich aus den Daten für TAT, F1+2 und FXIIa zeigen lässt, so führte das Regime mit der halben Dosis an r-PA und dem GPIIb/IIIa-Blocker zu einer tendenziell weniger ausgeprägten Thrombinaktivierung durch das intrinsische System. Dies ließe ebenso für das ATIII zumindest tendenzielle Differenzen zwischen den beiden Gruppen erwarten. Beide Gruppen wiesen aber annähernd identische Werte auf.

Der Abfall des Antithrombins III während der Thrombolyse könnte zum einen auf einem erhöhten Verbrauch bei thrombotischen Prozessen (23), die durch die Fibrinolytika hervorgerufene Hyperkoaguabilität (96, 97, 98, 99, 101, 102, 103, 106) oder im Rahmen der Heparinisierung (122) beruhen. Die Vollheparinisierung unserer Patienten erfolgte mit Lysebeginn und dauerte im Durchschnitt 3,5 Tage, so dass von einer Mitbeteiligung des Heparins am Abfall des ATIII auszugehen ist.

4.1.5. Thromboplastinzeit (Quick)

Durch Messung der Thromboplastinzeit (Quick) können Aussagen über den Funktionszustand des extrinsischen Gerinnungsweges getroffen werden. Er erfasst die Faktoren II, V, VII und X (47, 116).

Bei unseren Patienten kam es in beiden Behandlungsgruppen 90 Minuten nach Lysebeginn zu einem signifikanten Abfall ($p < 0,01$ vs Ausgangswerte). Dieser fiel in der Gruppe, die Abciximab erhielt, über den Zeitpunkt von 2 Tagen betrachtet signifikant schwächer aus ($p < 0,01$, MANOVA). Das Maximum des Abfalls fand sich in dieser Gruppe zum Zeitpunkt Ia, während er in der Gruppe ohne GPIIb/IIIa-Blocker seinen geringsten Wert zum Zeitpunkt IIIa aufwies.

Heparin führt unter anderem zu einer Hemmung der Faktoren II und X (47) und könnte damit zu einer Abnahme des Quickwertes führen. Aufgrund der unterschiedlichen Heparindosis in beiden Lysegruppen könnte man also einen wie hier beobachteten Unterschied zwischen den beiden Gruppen erwarten. Allerdings lag das Maximum der PTT-Verlängerung, welche durch das applizierte Heparin zustande kommt, in beiden Gruppen 90 Minuten nach Therapiebeginn, während der Quick-Wert seinen niedrigsten Wert in der Gruppe, die nur r-PA erhielt, nach 12 Stunden hatte. Es müssen also noch weitere Faktoren an diesem Abfall beteiligt sein. Im Verlauf der Reperfusion mit einem Thrombolytikum kommt es zur paradoxen Thrombinaktivierung (64, 85, 107). Thrombin aktiviert seinerseits Protein C, das die Aktivierung der Faktoren V und VIII inhibiert, was somit eine Verlängerung der Thromboplastinzeit und damit eine Abnahme des Quicks bedeuten würde. Die TAT-Komplexe als Marker der Thrombinaktivität, waren in der Abciximab+r-PA Gruppe geringer, allerdings nicht signifikant ausgeprägt, jedoch zeigte sich in den beiden Infarktgruppen ein Maximum der Thrombinaktivierung und -bildung zum Zeitpunkt Ia 90 min nach Applikation der Lyse.

Ebenso können ausgeprägte Fibrinogenverminderungen zu einer Verlängerung der Thromboplastinzeit und damit zu einer Quickabnahme führen (116). Im Laufe der Lysetherapie kam es zu einem signifikanten Fibrinogenabfall in den beiden Infarktkollektiven, wobei dieser in der r-PA Gruppe signifikant ausgeprägter war und ein Maximum des Abfalls zu den Zeitpunkten III und IIIa aufwies, während er in der Kombinationsgruppe geringer ausfiel und ebenfalls wie auch die Verlängerung der

Thromboplastinzeit in dieser Gruppe sein Maximum zum Zeitpunkt Ia zeigte. Dies könnte als Erklärung für die unterschiedlichen Veränderungen des Quicks in den beiden Lysegruppen dienen.

4.1.6. Partielle Thromboplastinzeit (PTT)

Die PTT überwacht den intrinsischen Weg der Gerinnung (FXII, XI, X, IX, VIII, V, II und I) (47). Sie ist damit geeignet, eine systemische Heparintherapie zu überwachen (47, 116).

In beiden Infarktgruppen kam es zu einem signifikanten Ansteigen ($p < 0,01$) der PTT mit einem Maximum zum Zeitpunkt Ia, 90 Minuten nach Lysebeginn, und somit auch 90 Minuten nach Beginn der Heparintherapie. Es ließen sich jedoch bei den Patienten, die die doppelte Dosis an Reteplase erhielten (r-PA-Gruppe), über den Zeitverlauf betrachtet signifikant höhere Werte ($p < 0,05$) zeigen.

Dies könnte man durch die unterschiedliche Heparinisierung der beiden Lysegruppen erklären: hierbei würde ein Erwachsener mit 70 kg KG in der r-PA Gruppe mit 5000 I.E. Heparin als Bolus und mit einer initialen Rate von 800 I.E./h behandelt werden, während er in der Abciximab und r-PA Gruppe einen Bolus von 4200 I.E. und eine initiale Dosis von 490 I.E./h erhalten hätte. Dies könnte die signifikant stärker ausgeprägte Verlängerung der PTT in der r-PA Gruppe, die innerhalb der ersten 6 Stunden beobachtet wurde, erklären. Ab dem Zeitpunkt IIIa zeigten sich keine Unterschiede mehr zwischen den beiden Therapieregimen.

Eine Erklärung hierfür könnte sein, dass nach der ersten PTT-Kontrolle 6 Stunden nach Lysebeginn laut Studienprotokoll eine Adaptation der Dosis an eine Ziel-PTT von 50-60s erfolgen sollte .

Allerdings könnte wie bereits die Verlängerung der Thromboplastinzeit die Verlängerung der PTT nicht alleine auf die Heparinisierung zurückzuführen sein, sondern muss auch unter dem Aspekt der unterschiedlichen Lysemedikation gesehen werden.

Betrachtet man die Unterschiede der PTT-Verlängerung im Zusammenhang mit der Lysemedikation, so könnte die bereits beschriebene dosisabhängige tendenziell stärker ausgeprägte Plasminaktivierung in der r-PA Gruppe über die Aktivierung von FXII und

damit des intrinsischen Weges zu einer effektiveren Hemmung diesen Weges durch Heparin und Antithrombin III führen und damit eine stärkere Verlängerung der PTT bewirken.

Erst kürzlich konnte demonstriert werden, dass Abciximab die Mac-1 abhängige Konversion von Faktor X zu Faktor Xa beeinträchtigt (228). Geht man davon aus, so würde man viel eher eine Verlängerung der PTT und eine Abnahme des Quickwertes in der Gruppe erwarten, die zusätzlich zum Thrombolytikum Abciximab erhielt. Dies scheint aber entweder nur eine untergeordnete Rolle zu spielen oder aber durch die beiden Globaltests der Gerinnungskaskade nicht genügend erfasst zu werden.

4.1.7. Fibrinogen

Erhöhte Fibrinogenwerte stellen einen wesentlichen Risikofaktor für die Entwicklung von Arteriosklerose und akuten Koronarsyndromen dar (68, 168, 245).

Bereits im chronisch stabilen Zustand wurden erhöhte Fibrinogenwerte gefunden (50).

Bei Patienten mit akutem Koronarsyndrom bestanden initial noch ausgeprägter erhöhte Fibrinogenwerte (244, 255), die in den nächsten Tagen nach dem akuten Ereignis weiter im Sinne einer Akute-Phase-Reaktion anstiegen (96). Zu der bereits bestehenden Fibrinogenerhöhung kommt damit ein weiter inflammatorisch bedingter Anstieg dazu. Neben prothrombotischen Effekten kommt es daneben zu einer Viskositätserhöhung mit rheologisch ungünstigen Auswirkungen, welche ein mögliches Risiko für erneute koronare Ereignisse darstellen können. Fibrinogen kann damit also sowohl als Akute-Phase-Protein, als auch über die Beeinflussung der Gerinnung eine Rolle bei akuten Koronarsyndromen spielen.

Ferner wurde ein Anstieg des Fibrinogens im Winterhalbjahr, wahrscheinlich aufgrund respiratorischer Infekte, beschrieben und mit der parallel auftretenden Häufung von kardiovaskulären Ereignissen assoziiert (261).

Unter Therapie mit verschiedenen Thrombolytika kommt es zunächst zu einem mehr oder weniger je nach Fibrinspezifität des Thrombolytikums ausgeprägten Abfall des Fibrinogens mit anschließender Erholung der Werte und folgendem deutlichen Ansteigen im Sinne einer Akute-Phase-Reaktion (103, 239). Dieser Abfall des Fibrinogens ist in einer erheblichen Aktivierung der Fibrinolyse zu sehen. Im Vergleich

zu Alteplase zeigte sich in Untersuchungen (106), dass Reteplase eine weniger ausgeprägte Fibrinspezifität besitzt, was sich an dem ausgeprägteren Abfall des Fibrinogens nach Lyseapplikation zeigte (106).

Auch bei den von uns untersuchten Patienten fanden sich bei Aufnahme signifikant erhöhte Fibrinogenwerte im Vergleich zu einem gesunden Kontrollkollektiv. Nach Applikation der Lysemedikation ließ sich jeweils in beiden Gruppen ein signifikanter Abfall ($p < 0,01$ vs Ausgangswerte) verzeichnen mit einem Minimum der Werte 90 Minuten nach Lysebeginn in der Gruppe, die Abciximab und r-PA erhielt, und zum Zeitpunkt III und IIIa in der r-PA- Gruppe. In der Gruppe, die 2×10 Einheiten Reteplase erhielt, fand sich ein signifikant ausgeprägter und auch prolongierterer Abfall des Fibrinogens ($p < 0,05$, MANOVA). Während es in der Gruppe, die 2×10 Einheiten Reteplase erhielt, zu einem maximalen Abfall des Fibrinogens um 55% kam, fanden sich bei den Patienten, die nur die Hälfte der Dosis des Thrombolytikums und zusätzlich Abciximab erhielten, nur ein maximaler Abfall von 30% bezogen auf den Ausgangswert. Als Ursache dafür kommen so zum einen ein dosisabhängiger Effekt des Thrombolytikums oder aber alternativ des Abciximabs in Frage. Wie Mak et al berichteten (155), zeigte sich bei der Behandlung mit einer reduzierten Dosis an Alteplase und Abciximab ein Abfall des Fibrinogens nach 1 Stunde um 28% und andererseits unter Therapie mit Abciximab alleine eine Verminderung von nur 4%. Man könnte also davon ausgehen, dass vielmehr die Reduzierung der Dosis des Thrombolytikums zu einem verminderten Abfall des Fibrinogens führt (155).

Allerdings stieg das Fibrinogen 48 Stunden nach Aufnahme in beiden Infarktgruppen deutlich über das Ausgangsniveau, was man im Sinne einer Akute-Phase-Reaktion deuten könnte.

4.2. Fibrinolyse

4.2.1. Plasmin- α 2-Antiplasmin (PAP)

Als Marker der Plasminaktivierung kann im Plasma die Konzentration von Plasmin mit seinem Inhibitor α 2-Antiplasmin gemessen werden. Aktiviertes Plasmin spaltet das im

Thrombus vorhandene Fibrin in lösliche Fibrinbruchstücke auf. Zusätzlich blockiert es die Neubildung von Fibrin und spaltet Fibrinogen und die Faktoren V und VIII (89).

Plasmin ist daneben in der Lage Leukozyten, Thrombozyten und das Komplementsystem zu aktivieren und die Adhäsionsmolekülexpression zu steigern und hat damit auch rückkoppelnd einen prokoagulatorischen Effekt (225).

Zusätzlich zu den bereits bestehenden Veränderungen im Gerinnungssystem im Sinne eines prothrombotischen Zustands (96, 97, 255) wurden auch Veränderungen im fibrinolytischen System bei Patienten mit akutem Koronarsyndrom beschrieben (96, 101, 102, 106, 255).

Nach Gabe eines Thrombolytikums kommt es (102, 106, 239) zu einem signifikanten Ansteigen der PAP-Werte und damit der Plasminaktivierung. Es wurde festgestellt, dass systemisch wirkende Fibrinolytika wie Streptokinase wegen der fehlenden Fibrinselektivität höhere Plasminspiegel generieren und damit auch einen höheren prokoagulatorischen Effekt aufweisen als fibrinselektive Plasminogenaktivatoren (55). Reteplase nimmt eine Mittelstellung in der Fibrinselektivität ein. In einer Studie zeigte Reteplase eine tendenziell ausgeprägtere systemische Plasminaktivierung im Vergleich zu Alteplase und in Übereinstimmung damit entsprechend ausgeprägtere D-Dimer-Werte, was für ein relativ geringere Fibrinspezifität von Reteplase verglichen mit Alteplase spricht (106).

Die Gabe von Thrombolytika führt bekanntermaßen neben der Aktivierung des Plasminogen-Plasmin Systems zu einem zusätzlichen paradoxen prokoagulatorischen Effekt (54, 56, 57, 98, 99, 101, 102, 173, 239), der wie bereits beschrieben durch die Plasmin vermittelte Aktivierung des Faktor XII-Kallikrein-Systems zustande kommt (64).

Unsere Patienten wiesen bereits bei Aufnahme signifikant ($p < 0,01$) höhere PAP-Werte als eine gesunde Kontrollgruppe auf, was auf eine Aktivierung der Fibrinolyse, die wahrscheinlich aufgrund der mit dem Infarktgeschehen assoziierten Thrombusformation aktiviert wurde, hinweist. Zum ersten Messzeitpunkt 90 Minuten nach intravenöser Verabreichung von Reteplase bzw. Reteplase und Abciximab kam es wie bereits in der Literatur beschrieben (102, 106, 239) zu einem ausgeprägten signifikanten ($p < 0,01$) Ansteigen der Plasminaktivität. Tendenziell zeigte sich in der Gruppe, die nur die Hälfte

der Dosis und zusätzlich Abciximab erhielt, eine weniger ausgeprägte Plasminaktivierung. Während es in der Gruppe, die 10 Einheiten Reteplase erhielt zu einem ca. 60,5 fachen Anstieg der Werte kam zeigte sich in der anderen Gruppe nur ein 41,5 facher Anstieg. Im Verlauf den folgenden 48 Stunden erfolgte ein Absinken der Werte. Nach 2 Tagen zeigte sich noch eine ($p < 0,05$ und $p < 0,01$) erhöhte Plasminaktivierung in beiden Infarktgruppen.

Es scheint also in der Gruppe, die zusätzlich mit Abciximab und mit der Hälfte der Dosis an Reteplase behandelt wurde, nach Lysebeginn tendenziell zu einer weniger ausgeprägten systemischen Plasminaktivierung. Diese Ergebnisse könnte in Übereinstimmung mit dem stärker ausgeprägten thrombolytischen Effekts des Thrombolyseregimens aus 2x10 Einheiten Reteplase stehen. Allerdings sind auch direkte Effekte von Abciximab auf die Plasminbildung nicht auszuschließen.

4.2.2. D-Dimere (DD)

D-Dimere sind Abbauprodukte, die bei der Auflösung des quervernetzten Fibrins durch die Einwirkung von Plasmin entstehen.

In mehreren Studien konnten bei Patienten mit akutem Koronarsyndrom und ebenfalls auch bei chronischer koronarer Herzerkrankung entsprechend der bestehenden gesteigerten Plasminaktivierung erhöhte D-Dimer-Plasmaspiegel als Marker eines gesteigerten Fibrinabbaus gefunden werden (96, 136, 151, 212, 244, 255).

Eine direkte Korrelation zwischen kleinen intrakoronaren Thromben und den D-Dimeren besteht nicht. Ein nicht geringer Anteil der D-Dimere scheint auch aus systemischem löslichen Fibrin zu stammen (69, 158). Eine nach einem akuten Myokardinfarkt weiter bestehende D-Dimer Erhöhung wurde aufgrund des prothrombotischen Zustandes mit einem erhöhten Risiko für erneute koronare Ereignisse assoziiert (183).

Eine positive Assoziation zwischen erhöhten D-Dimeren und dem Risiko an einer koronarer Herzerkrankung zu erkranken wurde ebenfalls gefunden (40, 69, 152).

Wie Untersuchungen (106) zeigen, führt Reteplase zu höheren D-Dimeren verglichen mit Alteplase, was für eine geringere Fibrinselektivität von Reteplase spricht.

Auch bei unseren Patienten fanden sich bereits bei Aufnahme in die Klinik signifikant erhöhte D-Dimere, was für bereits aktivierte Gerinnungs- und Fibrinolyse-Systeme bei diesen Patienten spricht. Unter der Therapie mit dem Thrombolytikum kam es entsprechend dem durch Reteplase aktivierten Fibrinolyse-System in beiden Gruppen zu einem signifikanten Ansteigen ($p < 0,01$) der Werte mit einem Maximum 90 Minuten nach Lysebeginn und einem nachfolgenden Abfall auf Werte, die auch 2 Tage nach Therapiebeginn noch signifikant erhöht waren. Frühere Untersuchungen (88, 205) zeigten bereits, dass es bei Patienten mit Myokardinfarkt, ausgehend von einem aktivierten Gerinnungs- und Fibrinolyse-System (194) unter Therapie mit einem Thrombolytikum, zu einem signifikanten Ansteigen der D-Dimere als Resultat einer erhöhten Fibrinogen-Fibrin-Konversion und damit erhöhten Degradationsprodukten kommt und dabei über mehrere Tage persistiert (102, 106).

In der Gruppe, die 2 x 10 Einheiten Reteplase erhielt, kam es 90 Minuten und 3 Stunden nach Lysebeginn zu einem etwa doppelt so hohen ($p < 0,05$) Ansteigen der Fibrindegradationsprodukte als unter Therapie mit der halben Dosis Reteplase und zusätzlich dem GPIIb/IIIa-Antagonisten. Über einen Zeitraum von 2 Tagen betrachtet zeigte sich unter der Therapie mit dem Thrombolytikum alleine ein signifikant stärkerer Anstieg der D-Dimere ($p < 0,05$, MANOVA).

Wie bereits erwähnt, führt die Fibrinolyseaktivierung selbst über die Plasmin vermittelte Aktivierung der Kontaktphase der Gerinnung zu prokoagulatorischen Effekten (64, 102, 106), welche die Gefahr eines Reverschlusses des Gefäßes mit den Folgen eines Reinfarktes in sich bergen und damit den Erfolg der Lysetherapie limitieren können. Unter dem neuen Therapieschema mit einem GPIIb/IIIa-Rezeptorantagonisten und der reduzierten Dosis Reteplase kam es also zu einer deutlich weniger systemisch ausgeprägten Fibrinolyseaktivierung. Folglich könnte man so auch von einem geringeren prokoagulatorischen Potential ausgehen. Dies könnte letztlich die Gefahr eines Reverschlusses mindern.

4.3. Thrombozytenaktivierung und-aggregation

Die Plättchenaktivierung und -aggregation spielt eine wichtige Rolle in der Pathogenese des akuten Koronarsyndroms.

Unter der thrombolytischen Therapie von Patienten mit akutem Myokardinfarkt kommt es innerhalb der ersten 24 Stunden zu einer gesteigerten Plättchenaggregation und Aktivierung zirkulierender Thrombozyten (39, 90, 131, 207, 260), was sich nachteilig auf die Reperfusion und die Mikrozirkulation auswirken kann.

4.3.1. Thrombozyten

Thrombozyten spielen bei der Genese des akuten Myokardinfarktes eine wichtige Rolle. Die Ruptur einer atheromatösen Plaque (42, 65) führt über die Freilegung subendothelialer Gefäßwandkomponenten zur Ablagerung von Thrombozyten, welche so zur Sekretion von aggregatorischen und vasokonstriktorisches Substanzen aktiviert werden (133).

Es gibt Beobachtungen, dass die Aktivierung der Plättchen während einer Lysetherapie aufgrund der Adhäsion und Aggregation auf den arteriosklerotischen Läsionen oder Residualthromben zu einer frühen Reokklusion prädisponieren oder die Rekanalisation verhindern kann (195).

Bei Aufnahme zeigten die Infarktpatienten unserer Studie keine signifikant unterschiedlichen Thrombozytenzahlen als das gesunde Kollektiv. Im weiteren Verlauf kam es dann zum Absinken der Werte in den beiden Infarktgruppen, allerdings ausgeprägter und früher in der Gruppe, die Abciximab erhielt ($p < 0,01$ MANOVA).

Eine Erklärung für den Abfall in den beiden Gruppen könnte die Vollheparinisierung in beiden Kollektiven sein, die zu einem Abfall führen kann (243). Allerdings war die Heparindosis zu Beginn eher in der r-PA Gruppe höher und man hätte dann hier einen verstärkten Abfall erwarten können. Es ist weiterhin bekannt, dass Abciximab zu Thrombozytopenien führen kann (227), wobei die Ursachen noch nicht eindeutig geklärt sind. Man vermutet eine immunologische Genese. Es gibt aber auch Hinweise, dass es unter der Therapie mit GPIIb/IIIa-Rezeptorantagonisten zu einer Plättchenaktivierung in einer direkten Verbindung mit einer Thrombozytopenie kommt (198).

In unseren Untersuchungen kam es während des Beobachtungsintervalls bei einem Patienten zu einer signifikanten Thrombozytopenie (< 100000 Thrombozyten), die

nachdem im Labor eine Heparin induzierte Thrombozytopenie (HIT) ausgeschlossen worden war, am ehesten dem GPIIb/IIIa-Rezeptorantagonisten zugeschrieben wurde.

Ferner ist bekannt, dass hohe Plasminspiegel zu einer Plättchenaggregation mit anschließendem Abfall führen können (190). Allerdings zeigten sich wie bereits beschrieben in der Gruppe, die die doppelte Dosis an r-PA erhielt, tendenziell höhere Plasminwerte als in der mit der Kombinationstherapie behandelten Gruppe, so dass man hier einen stärkeren Thrombozytenabfall erwarten hätte können.

Allerdings darf man nicht vernachlässigen, dass die Fallzahlen in beiden Gruppen gering war und somit auch statistische Signifikanzen vortäuschen kann.

4.3.2. Lösliches P-Selektin (s-P-Selektin)

P-Selektin gehört zur Familie der Selektine, die aus den drei Proteinen L (*Leukozyte*)-, P (*Platelets*)- und E (*Endothelial*)-Selektin besteht. P-Selektin findet sich sowohl in Plättchen als auch in Endothelzellen und liegt gespeichert in den α -Granula der Plättchen bzw. in den Weibel-Palade-Körperchen der Endothelzellen vor. Auf ruhenden Plättchen bzw. Endothelzellen wird P-Selektin nicht exprimiert. Aktivierung führt jedoch zur raschen Freisetzung und Oberflächenexpression auf beiden Zelltypen. Es fördert die Anlagerung von Leukozyten an die Endothelläsion. Ferner induziert P-Selektin auch inflammatorische Reaktionen in Leukozyten (78).

P-Selektin wird von der Zelloberfläche abgeschert (14) und kann dann als lösliches P-Selektin mittels ELISA quantitativ im Plasma erfasst werden.

Lösliches s-P-Selektin wird als Marker der Plättchenaktivierung bzw. des vaskulären Endothelschadens, wie z.B. der Arteriosklerose oder des akuten Myokardinfarkts, verwendet (25).

Es gibt Hinweise sowohl *in vitro* (250) als auch *in vivo* (67, 90), dass es unter der Thrombolyse beim akuten Myokardinfarkt zu einer verstärkten Aktivierung zirkulierender Thrombozyten und vermehrten Aggregationsbereitschaft kommt, welche den Erfolg der Lysetherapie einschränken könnten. Eine verstärkte Fibrinogenrezeptoraktivierung zirkulierender Thrombozyten konnte auch nach Angioplastie über mehrere Tage beobachtet werden (76). Ebenfalls konnten experimentelle Befunde belegen, dass es in der Reperfusionphase zu einer gesteigerten

Adhäsion von aktivierten Thrombozyten an die unversehrte Endothelzellschicht kommt (77). Dadurch kann es trotz Offenheit des großen Infarktgefäßes zu nachhaltigen Störungen in der Mikrozirkulation kommen (77).

Untersuchungen der GUSTO III- Studie konnten zeigen, dass es während der ersten 24 Stunden nach Lysetherapie zu einer verstärkten Plättchenaggregation und Fibrinogenrezeptorexpression kommt (90). Daher erhofft man sich durch den adjuvanten Einsatz von antithrombozytären Substanzen den Erfolg der Thrombolyse entscheidend zu verbessern. Dies konnte bereits für Aspirin und Heparin gezeigt werden (83, 86, 90, 91, 92, 114).

Von den neueren antithrombozytären Substanzen wie dem Abciximab, einem GPIIb/IIIa-Antagonisten, erhofft man sich noch einen stärkeren Effekt auf die Hemmung der verstärkten Plättchenaggregation und -aktivierung im Zusammenhang mit der Fibrinolysetherapie beim akuten Myokardinfarkt.

Wie in einigen Studien berichtet, fanden sich bei Patienten mit akutem Koronarsyndrom erhöhte Werte für das lösliche P-Selektin (111, 112, 126, 223). Andere Autoren dagegen konnten dies nicht bestätigen (147, 231). Auch herrschen unterschiedliche Meinungen über den Einfluss der Thrombolytika auf das P-Selektin. Unter Therapie mit Thrombolytika kam es in einigen Studien zu einem Anstieg sowohl des löslichen P-Selektins (126, 132, 147) als auch des zellgebundenen P-Selektins (39). Ebenso konnte dies nach der Behandlung des Infarktes primär mit einer PTCA gezeigt werden (132). In anderen Studien dagegen (26, 118, 182) konnte, unter anderem unter der Therapie mit Reteplase, keine signifikante Veränderung der Plättchenaktivierung, gemessen als lösliches und zellgebundenes P-Selektin, während der ersten 12 Stunden nach Lysebeginn beobachtet werden.

Unter Therapie mit Abciximab und einer reduzierten Dosis Reteplase bzw. Alteplase fanden sich 90 Minuten nach Lysebeginn eine >80%ige Hemmung der Plättchenaggregation, allerdings zeigte sich kein Unterschied in der P-Selektin Expression, die durchflusszytometrisch als CD62P auf den Thrombozyten bestimmt wurde, verglichen mit Patienten, die nur das Thrombolytikum erhielten (39). Caron et al. konnten ebensowenig bei ihren Untersuchungen einen Effekt der GPIIb/IIIa-Rezeptorantagonisten auf die Plättchenaktivierung, gemessen als P-Selektin und Plättchen-Neutrophilen Bindung, zeigen (32). Eine andere Studie (189) dagegen konnte

eine verminderte Fluoreszenzintensität von CD62 P unter Therapie mit Abciximab bei einem gleichbleibendem Prozentsatz an Monozyten, die mit Plättchen adhären, zeigen.

Bei Aufnahme zeigten unsere Patienten ebenfalls wie in anderen Studien (111, 112, 126, 223) signifikant erhöhte s-P-Selektin-Werte verglichen mit einer gesunden Kontrollgruppe ($p < 0,05$). Es bestand damit bereits eine Plättchenaktivierung. Unter Lysetherapie kam es in den ersten 6 Stunden unter Therapie mit dem Thrombolytikum zu keiner Änderung im Sinne eines Abfalls oder Anstieges der Werte. Unter der Kombinationstherapie allerdings zeigte sich bereits 6 Stunden nach Lysebeginn ein signifikanter Abfall ($p < 0,05$) des löslichen P-Selektins, während dies unter alleiniger Therapie mit dem Thrombolytikum erst nach 2 Tagen der Fall war. Nun lagen die Werte auf einem ähnlichen Niveau wie das der Kontrollgruppe.

Es zeigte sich also unter der Therapie mit der reduzierten Dosis an Reteplase und Abciximab eine frühere signifikante Abnahme der Plättchenaktivierung, gemessen als lösliches s-P-Selektin.

4.3.3. GPIIb/IIIa-Rezeptorblockade

Der GPIIb/IIIa-Rezeptor ist ein Integrin. Integrine sind transmembranäre Rezeptoren der äußeren Zellmembran. Über die Bindung von Adhäsionsproteinen als Brückenmoleküle vermitteln sie Zell-Zell bzw. Zell-Matrix-Interaktionen. Alle Integrine sind Heterodimere, die aus einer α - und einer β -Kette bestehen (227).

Das Integrin α IIb β 3 (GPIIb/IIIa) ist plättchenspezifisch und vermittelt über die Bindung von löslichem Fibrinogen und des von-Willebrand-Faktors die Plättchenaggregation und damit die Thrombusformation. Die Kontrolle der Ligandenbindung erfolgt primär über die Regulation der Affinität des Integrinrezeptors. Die Stimulation mit Thrombin, ADP und Thromboxan A₂ führt über eine Konformationsänderung des Rezeptors zu einem hochaffinen Zustand, in dem die Fibrinogenbindung erfolgt (227).

Abciximab ist ein monoklonaler Antikörper, der die Bindung von Liganden wie Fibrinogen an GPIIb/IIIa verhindert. Dadurch hemmt dieser Antikörper die

Plättchenaggregation. Abciximab selbst hat noch weitere Nebeneffekte, die bereits an anderer Stelle beschrieben wurden (siehe Einleitung), und damit zu einem zusätzlich protektiven Effekt beitragen können.

GPIIb/IIIa-Rezeptor Antagonisten, wie der monoklonale Antikörper Abciximab, verhindern durch eine Hemmung der Plättchenaggregation ischämische Komplikationen bei Patienten mit instabiler Angina Pectoris und nach PTCA (59, 60, 61). Bei Patienten mit einem akuten Koronarsyndrom, die eine PTCA und zusätzlich Abciximab erhielten, kam es bereits 10 Minuten nach Infusionsbeginn zu einer signifikanten Blockade (>80%), die über die Infusionsdauer von 12 Stunden anhielt (128). Nach 24 Stunden fand sich immer noch eine 60%ige Hemmung (128).

Tierexperimentelle Studien konnten zeigen, dass eine $\geq 60\%$ ige und bei vorausgegangener Lyse sogar eine $\geq 80\%$ ige Blockade der GPIIb/IIIa Rezeptoren nötig ist, um eine Thrombusformation zu verhindern (264).

Die klinische Bedeutung dieser mindestens 80%igen Blockade konnten die Untersucher der EPIC-Studie zeigen (59): für einen signifikanten Benefit, wie eine verminderte frühe Reokklusionsrate und eine Reduzierung der kombinierten Endpunkte, wie Tod, Myokardinfarkt oder Revaskularisierung am Tag 30, ist eine für 12 Stunden anhaltende $\geq 80\%$ Blockade des GPIIb/IIIa-Rezeptors notwendig (59).

Die Überwachung der Therapie mit GPIIb/IIIa-Rezeptorantagonisten, und damit der Blockade der Plättchenaggregation, kann mit verschiedenen Methoden erfolgen. Die in unseren Untersuchungen durchgeführte RPFa Methode wurde von Coller et al entwickelt (37). Mittels RPFa können Informationen über die Plättchenfunktion bzw. die GPIIb/IIIa-Rezeptorblockade gewonnen werden (37). Einschränkungen bestehen dahingehend, dass in Proben mit Thrombozyten $>350\ 000/\mu\text{l}$ für Abciximab eine zu niedrige Plättcheninhibition gemessen wird (129).

Bei unseren Patienten konnte 90 Minuten nach Beginn der Gabe der zwei Boli des Fibrinolytikums und nach Gabe des Bolus sowie der für die folgenden 12 Stunden andauernden kontinuierlichen Infusion des GPIIb/IIIa- Rezeptorantagonisten Abciximab eine maximale Blockade des GPIIb/IIIa-Rezeptors von 94 % erreicht werden. Über den Zeitraum der kontinuierlichen Applikation des Abciximab von 12 Stunden bestand eine Inhibition des Rezeptors von ca. 90 bis 94 %. Eine $\geq 80\%$ ige

Blockade des GPIIb/IIIa-Rezeptors konnte bis zum Zeitpunkt IIIa also bis zum Infusionsende 12 Stunden nach Therapiebeginn beobachtet werden. 2 Tage nach Aufnahme in die Klinik bestand noch eine Hemmung des GPIIb-IIIa-Rezeptors von 44 %. Es konnte also bei unseren Patienten eine signifikante ($\geq 80\%$) Hemmung der Plättchenaggregation über den Zeitraum der kontinuierlichen Applikation des GPIIb/IIIa Rezeptorantagonisten beobachtet werden, wobei eine Blockade auch noch 2 Tage später nachweisbar war.

Die Plättchenaggregation war also über die Infusionsdauer von 12 Stunden signifikant gehemmt worden und könnte so einen Beitrag leisten, die unter Lysetherapie beobachtete verstärkte Plättchenaggregation (67, 90) zu verhindern und damit die Rate an früher Reokklusion oder Revaskularisierung zu mindern, sowie die Mikrozirkulation zu verbessern.

4.4. Inflammation und Akute Phase

4.4.1. Leukozyten

Bei Patienten mit akutem Myokardinfarkt besteht eine Aktivierung des inflammatorischen Systems (58, 221, 225). Es wird vermutet, dass es zu einer Aktivierung der Leukozyten und des Komplementsystems kommt (153), die die Vorteile einer Lysetherapie beeinträchtigen können (57).

Eine erhöhte Leukozytenzahl bei der Klinikaufnahme von Myokardinfarktpatienten konnte in Verbindung gebracht werden mit einem reduzierten epikardialen Blutfluss und einer reduzierten myokardialen Perfusion, mit einer verspäteten Eröffnung des Infarktgefäßes und einer höheren Inzidenz an Herzinsuffizienz (11, 171), kardiogenem Schock (171), sowie einer erhöhten Mortalität (11, 171) und könnte damit etwa als Prognosefaktor betrachtet werden.

Ebenso stellt eine erhöhte Leukozytenzahl bei Gesunden einen Risikofaktor für einen akuten Myokardinfarkt dar (261).

Nicht nur beim akuten Myokardinfarkt sondern auch bei Patienten mit instabiler Angina pectoris besteht eine prolongiert über mehrere Tage anhaltende Leukozytose (120, 175). Daraus kann gefolgert werden, dass die Infarktnekrose nicht die Ursache der initialen

Leukozytose sein kann. Über den zeitlichen Verlauf der Entwicklung der Leukozytose vor der klinischen Symptomatik ist nichts bekannt.

Die lokale Antwort auf eine Gewebeschädigung besteht aus einer Vasodilatation, Leukozyteninfiltration, sowie der Chemotaxis, der Monozyten- und Makrophagenaktivierung und der Freisetzung von Zytokinen. Diese lokalen Mediatoren führen zur Freisetzung von Akute-Phase-Proteinen in der Leber.

Die Aktivierung der Fibrinolyse kann eine Akute-Phase-Reaktion induzieren, weil das hierbei entstehende Plasmin in der Lage ist, Leukozyten zur Interleukin-1 Freisetzung anzuregen (164). Ebenso führt die medikamentöse Plasminaktivierung bei der Lysetherapie zu proinflammatorischen Effekten (57).

Bereits bei Aufnahme zeigten die Infarktpatienten in unserer Studie gegenüber den gesunden Kontrollpersonen signifikant erhöhte Leukozytenwerte. Dies bedeutet, dass bereits eine akute Inflamationsreaktion auf den entstandenen Myokardschaden stattgefunden hatte. Ein weiterer signifikanter Anstieg konnte nach Beginn der Reperfusionstherapie in der r-PA-Gruppe nachgewiesen werden. Der Verlauf über 48 zwischen den beiden Gruppen unterschied sich signifikant ($p < 0,05$, MANOVA): die Gruppe, die die doppelte Dosis an r-PA erhielt, wies im Verlauf höhere Leukozytenwerte auf als die Gruppe, die mit der Hälfte der Dosis an r-PA und zusätzlich dem GPIIb/IIIa Rezeptorantagonisten Abciximab behandelt wurde. Eine Erklärung könnten die durch die medikamentöse Plasminaktivierung mittels Thrombolytikum entstandenen proinflammatorischen Effekten (57) sein. Die Gruppe, die mit der vollen Dosis an r-PA behandelt wurde, zeigte, wie an anderer Stelle bereits beschrieben, tendenziell höhere PAP-Werte als Hinweis auf eine tendenziell höhere Plasmingenerierung. Man könnte somit auch ausgeprägtere proinflammatorische Effekte unter anderem eine stärkere Leukozytenaktivierung in dieser Gruppe erwarten.

4.4.2. CD11b/18 / Mac-1 –Oberflächenexpression auf Leukozyten

CD11/CD18, auch Mac-1 genannt, ist ein Adhäsionsmolekül und gehört zur Familie der Integrine. Integrine sind Glykoproteine auf Zelloberflächen, die aus Heterodimeren mit

einer gemeinsamen β -Untereinheit und einer unterschiedlichen α -Untereinheit (CD11a, CD11b, CD11c) bestehen.

CD11b/18 ist ein β 2-Integrin. Es wird in erster Linie auf Monozyten und neutrophilen Granulozyten exprimiert und beeinflusst durch Bindung an Endothel-Rezeptoren oder auch an ICAM-1 die Leukozyten-Endothelzell-Adhäsionen, welchen eine Schlüsselrolle im Rahmen entzündlicher Prozesse zukommt (18).

Besteht eine Ischämie, so kommt es zur Produktion von chemotaktischen Zytokinen und von Interleukinen wie IL 1, 2, 6, und 8, Tumornekrose-Faktor α (TNF α) und Interferon- γ (IFN- γ) in den geschädigten Zellen (253). Diese Zytokine modulieren die Leukozytenfunktion. Sie erhöhen auf den Endothelzellen die ICAM-1 Expression und verursachen die Freisetzung von löslichem L-Selektin (CD62L) aus Phagozyten (31). Außerdem wird durch Induktion einer Translokation von Mac-1 aus intrazellulären Speichern an die Zelloberfläche die CD11b/18 Expression auf Phagozyten gesteigert.

Die Adhäsion von Neutrophilen und Monozyten an die Endothelzellen der Koronararterien und die nachfolgende Leukozytenaktivierung könnten relevant für die Entwicklung und Progression der arteriosklerotischen Plaques sein (211).

Die adhäsive Interaktion von Mac-1 mit den Plättchen Integrinen (z.B.: GPIIb/IIIa), endothelialen Adhäsionsrezeptoren (z.B. ICAM-1) und Fibrinogen (139) führen zu einer inflammatorischen Antwort der Gefäßwand mit den Folgen des Leukozyten*recruitments*, einer verstärkten prokoagulatorischen Aktivität und letztlich einer limitierten Reperfusion beim akuten Myokardinfarkt (119, 141).

Initial adhären die Leukozyten über P-Selektin an die verletzte Gefäßwand. Die festere Bindung wird dann über Mac-1 vermittelt, entweder direkt oder aber über Fibrinogen, welches Brücken zu dem interzellulären Adhäsionsmolekül ICAM-1 bildet (45, 46).

Die Leukozytenakkumulation in der Plaqueschulter, die Produktion von Matrixmetalloproteinasen (221), sowie der Abbau von Kollagen und Elastin, führen zur Entwicklung einer vulnerablen Plaque mit der Gefahr der Plaqueruptur, die zur vaskulären Thrombose und so zum akuten Myokardinfarkt führt. Die thrombotische Antwort kann des weiteren über die Aktivierung von Koagulationsfaktoren wie des Faktors X und des Prothrombinkomplexes (4) durch Mac-1 verstärkt werden.

Bei Patienten mit instabiler Angina pectoris (166) und akutem Myokardinfarkt (169, 193) fand man eine erhöhte Expression von Mac-1 auf Granulozyten und Monozyten .

Das Leukozyten Mac-1 wird nach Aktivierung aus intrazellulären Speichern freigesetzt. Da die Leukozytenaktivierung von einem vier- bis fünffachen Anstieg der Mac-1 Oberflächenexpression begleitet wird, wurde die flowcytometrische Messung von Mac-1 als Index der Leukozytenaktivierung benutzt.

Die Blockade von Mac-1 unterbricht die Adhäsion und die Migration von Leukozyten und reduziert den Gewebeschaden (177). In Tierversuchen konnte gezeigt werden, dass die Inhibition der Mac-1 abhängigen Leukozytenadhäsion den mikrovaskulären Fluss beim Myokardinfarkt deutlich verbessert (141).

Bei Patienten mit akutem Myokardinfarkt wurde eine verstärkte Plättchen-Leukozyten-Interaktion gefunden (188). Diese Interaktion geschieht über die Bindung von P-Selektin auf der Oberfläche der Plättchen an den P-Selektin-Glykoprotein-Ligand-1 (PSGL-1) auf den Leukozyten (93). Diese Adhäsion wird über die Bindung von Mac-1 an einen Rezeptor, wahrscheinlich GPIIb/IIIa, verstärkt (234, 51). Dies geschieht über die Aktivierung von Mac-1 als Folge der Tyrosinphosphorylierung und Proteinkinaseaktivierung durch Bindung an PSGL-1 (63). Die Bindung der Plättchen an Leukozyten ihrerseits erhöht die Mac-1 Oberflächenexpression auf den Leukozyten (192). Die verstärkte Plättchen-Leukozyten Interaktion bei Infarktpatienten könnte so zur *Upregulation* von Mac-1 auf Leukozyten führen.

Der GPIIb/IIIa-Rezeptorantagonist Abciximab kreuzreagiert mit einer spezifischen Bindungsregion des Mac-1, der sogenannten I-Domäne (202). Entsprechend konnte gezeigt werden, dass Abciximab die CD11b Expression auf Leukozyten bei Patienten mit akutem Myokardinfarkt (177, 189) und nach koronarer Intervention (7, 233) vermindert. Somit könnte Abciximab in der Lage sein die Plättchen-Leukozyten Interaktion zu vermindern und die Inflammation während der Reperfusion beim akuten Myokardinfarkt zu limitieren und somit die Reperfusion zu optimieren.

Die durch Abciximab verursachte Blockade von Mac-1 hat über zwei Mechanismen einen Einfluss auf die Gefäßwand: 1. die Blockade der Monozytenadhäsion an ICAM-1 und Fibrinogen und 2. eine Verminderung der Thrombusablagerung an der Stelle des arteriellen Gefäßschadens durch das Verhindern der Bindung von FX und seiner Aktivierung zu F Xa (4, 228).

In Übereinstimmung mit anderen Untersuchungen (189), konnte in den hier vorliegenden Untersuchungen ebenfalls bestätigt werden, dass die Mac-1 Expression auf Granulozyten und Monozyten unter der Therapie mit dem GPIIb/IIIa-Rezeptorantagonisten Abciximab signifikant gesenkt werden konnte. Im Gegensatz dazu zeigte die thrombolytische Therapie mit Reteplase allein keine Reaktion.

Diese Verminderung der Mac-1 Expression auf den Granulozyten und Monozyten könnte als molekulares Äquivalent für eine verbesserte Reperfusion und Schutz des gefährdeten Myokards gelten. Ferner unterbricht die Bindung von Abciximab an das Leukozyten Mac-1 die inflammatorische Antwort am Gefäßendothel und könnte damit dazu beitragen, erneute ischämische Ereignisse zu reduzieren.

Betrachtet man die Ausgangswerte der Mac-1 Oberflächenexpression auf den Granulozyten und den Monozyten, so fällt auf, dass in der Kombinationstherapiegruppe trotz Randomisierung höhere Werte (25,5 vs 16,6) vorlagen. Dass der signifikante Abfall in der Abciximab Gruppe nicht durch dessen höheres Ausgangsniveau erklärt werden kann, zeigt folgende Berechnung: streicht man in der Abciximab + Reteplase-Gruppe die beiden Patienten mit den höchsten Werten und in der Reteplase-Gruppe die beiden Patienten mit den niedrigsten Werten, so erhält man folgende Werte:

Granulozyten:

Abciximab+ r-PA:	initial	22,1+1,5	48h später:	16,8+2,3
r-PA :		17,1+1,3		18,0+3,3

Monozyten:

Abciximab+ r-PA:	initial	20,5+1,8	48h später:	15,5+1,6
r-PA :		18,2+1,1		18,5+3,2

Der beobachtete Abfall nach 48 Stunden unter der Kombinationstherapie bleibt auch hier signifikant ($p < 0,01$).

Die unterschiedlichen Ausgangswerte der beiden Gruppen sind am ehesten durch die niedrige Fallzahl bedingt.

4.4.3. Interleukin-6 /IL-6

Interleukin-6 ist ein multifunktionales Zytokin mit einer zentralen Bedeutung bei der humoralen und zellulären Immunantwort, die als Reaktion auf inflammatorische Stimuli, Fremdkörper oder eine Gewebeverletzung gebildet wird (13).

IL-6 wird als Antwort auf verschiedene Stimuli einschließlich Infektionen, IL-1, Interferon- γ und Tumor-Nekrose-Faktor (TNF- α) gebildet. Es ist ein zentraler Mediator der Akuten-Phase-Reaktion und ist als ein entscheidender Faktor an der hepatischen Produktion von Akuten-Phase-Proteinen wie CRP beteiligt (81). Es gibt in experimentellen Studien Hinweise, dass in arteriosklerotischen Läsionen vermehrt IL-6 Genprodukte exprimiert werden.

Ebenso konnte gezeigt werden, dass IL-6 einen prokoagulatorische Effekte durch die Induzierung der Tissue-Faktor-Expression in Monozyten und damit eine prokoagulatorische zelluläre Antwort bei Patienten mit akutem Myokardinfarkt hat (187).

Bei gesunden Männern sind erhöhte IL-6- Werte mit einem erhöhten Risiko, einen Myokardinfarkt zu erleiden, in Verbindung gebracht worden (216).

Bei Patienten mit akutem Koronarsyndrom kommt es im Verlauf im Sinne einer Akute-Phase-Reaktion zu einem Anstieg des IL-6 (20, 113, 157, 180, 186, 196, 241, 252) mit einem Peak nach ca 2-3 Tagen (180). Dabei korreliert der IL-6 Anstieg mit dem des CRPs.

Eine verstärkte kardiale IL-6 Freisetzung zeigte sich nach der Reperfusion von Patienten mit Myokardinfarkt (186).

In dieser Studie konnte ebenfalls in beiden Behandlungsgruppen ein Anstieg von IL-6 und CRP verzeichnet werden. Interessanterweise war der Anstieg von IL-6 in der Gruppe, die zusätzlich Abciximab erhielt, um 39% geringer. Lincoff et al (145) beobachteten einen antiinflammatorischen Effekt nach der Behandlung von Patienten mit Abciximab während der Koronarangioplastie. Sie konnten dabei einen größeren Effekt auf das IL-6 als auf CRP nachweisen, was durch die längere Halbwertszeit (19 Stunden) und die größere Stabilität von CRP erklärt werden könnte.

Der Effekt auf die IL-6-Plasmalevel nach Kombinationstherapie könnte auf einen direkten antiinflammatorischen Effekt von Abciximab, welcher zu einer verminderten

Aktivierung und Expression von Zytokinen auf inflammatorischen Zellen führt, hinweisen.

4.4.4. C-reaktives Protein (CRP)

CRP ist ein Akute-Phase-Protein und stellt einen sensitiven Marker der Inflammation dar. Seine Synthese in der Leber wird durch die proinflammatorischen Zytokine IL-6 und TNF α geregelt. Erhöhtes CRP ist mit vielen Risikofaktoren wie Rauchen, Adipositas, Fibrinogen, erhöhten Triglyceride, erhöhtem Blutzucker, Insulinresistenz, erniedrigtem HDL assoziiert (170).

In der Physicians Health Studie wurde ein erhöhtes CRP bei gesunden Männern mit einem 2-fach erhöhten Risiko einen Schlaganfall, einem 3-fachen Anstieg einen akuten Myokardinfarkt zu erleiden, in Verbindung gebracht (213).

Ob CRP direkte vaskuläre Effekte hat oder ob es nur der Marker einer systemischen Aktivierung ist, bleibt ungewiss. Allerdings gibt es keine Assoziation von erhöhtem CRP mit tiefer Beinvenenthrombose, woraus man schließen könnte, dass CRP keinen hyperkoagulatorischen Zustand induziert.

Eine andere Studie von Mendall et al dagegen fand keinen Zusammenhang zwischen systemischer Inflammation, repräsentiert durch CRP, und der Pathogenese der koronaren Herzerkrankung (170).

Des Weiteren wurden andere Akute-Phase-Marker wie Fibrinogen und Serum Amyloid A mit einem erhöhten Risiko für vaskuläre Erkrankungen in Verbindung gebracht (245).

Im Rahmen akuter Koronarsyndrome kommt es zum Ansteigen der CRP Werte (27).

Bei Patienten mit durchgemachtem akutem Myokardinfarkt (214) oder instabiler Angina pectoris (148, 251) bedeutet ein erhöhtes CRP und ebenso Serum Amyloid A ein erhöhtes Risiko für erneute Koronarereignisse (213). Ebenso kann ein in den ersten 6 Stunden nach PTCA erhöhter CRP Wert etwas über die Vulnerabilität der Koronarläsion und erneute Koronarereignisse nach PTCA voraussagen (248). Ferner wurde bei Infarktpatienten unter Lysetherapie, die in den ersten Tagen nach Infarkt ein hohes CRP aufwiesen, eine erhöhte Mortalität in den ersten 6 Monaten beobachtet (199).

Ein erhöhtes CRP gilt auch als Prediktor künftiger koronarer Ereignisse bei Patienten (22) mit chronischer koronarer Herzerkrankung.

Liuzzo et al zeigten, dass die Plaqueruptur per se nicht der Hauptgrund für den Anstieg der Akuten-Phase-Proteine bei instabiler AP ist und dass erhöhte Baseline Levels der Akuten-Phase-Marker eine Überbeantwortung des inflammatorischen Systems sogar auf kleine Stimuli darstellen, so dass eine verstärkte inflammatorische Antwort auf nichtspezifische Stimuli in die Pathogenese der instabilen AP einbezogen ist (150).

In Übereinstimmung mit anderen Studien (109, 221) konnte bei unseren Untersuchungen in den beiden Infarktgruppen ein CRP-Anstieg verzeichnet werden, wobei der Anstieg unter Therapie mit r-PA tendenziell stärker (ca.13facher Anstieg) ausgeprägt war als in der Gruppe, die mit der Kombinationstherapie behandelt (ca. 5facher Anstieg) wurde. Dies steht in Übereinstimmung mit den Ergebnissen von Lincoff et al (145), welche unter Therapie mit Abciximab einen anti-inflammatorischen Effekt fanden.

4.5. Adhäsionsmoleküle

4.5.1. Lösliches interzelluläres Adhäsionsmolekül-1 (s-ICAM-1)

ICAM-1 sowie auch VCAM-1 sind Mitglieder der Immunglobulin Superfamilie, wobei ICAM-1 als Ligand für die β 2-Integrine CD11b/18 und CD11a/18 dient. Es wird sowohl auf Endothelzellen als auch auf stimulierten Lymphozyten und Monozyten exprimiert.

Man nimmt an, dass die Adhäsion zirkulierender Leukozyten an die Endothelzellen und die darauf folgende transendotheliale Migration einen wichtigen Schritt in der Pathogenese der Arteriosklerose darstellen (219, 220). Normalerweise stellt das Endothel eine natürliche Barriere gegenüber Leukozyten dar. Bei der Arteriosklerose, bei der das Endothel jedoch geschädigt ist, kann eine Leukozytenrekrutierung an das Endothel sowie eine Leukozytenmigration stattfinden. Dies wird durch verschiedene Zytokine und Integrine erleichtert.

Der Prozess der Leukozytenanlagerung an das geschädigte Endothel besteht aus mehreren Schritten: *rolling*, *firm adhesion*, *transmigration* (44, 237). An geschädigtem

Endothel lagern sich Fibrinogen und v.a. Thrombozyten ab. Das *rolling* der Leukozyten an Thrombozyten wird v.a. durch P-Selektin vermittelt, die feste Haftung (*firm adhesion*) dagegen über Integrine, wie v.a. Mac-1 (44, 237). Die Leukozytenadhäsion an Endothelzellen wird z. B. über ICAM-1, das wiederum von Interleukin-1, TNF und Interferon stimuliert wird, reguliert. Am Tiermodell konnte gezeigt werden, dass es im ischämischen und reperfundierten Myokard zu einer inflammatorischen Regulation des ICAM-1 kommt und dass dieses damit einen Einfluss auf den beim Myokardinfarkt beobachteten über Neutrophile vermittelten Reperfusionsschaden hat (137).

Es wurde eine im Plasma zirkulierende Form von löslichem ICAM-1, von der man annimmt, dass es aus der proteolytischen Spaltung von ICAM-1 auf der Zelloberfläche entsteht, gefunden (222). Obwohl die Rolle der löslichen Adhäsionsmoleküle im Plasma unklar ist, fand sich eine Erhöhung der s-ICAM-1 Spiegel bei familiärer Hypercholesterinämie, Hypertriglyceridämie, Nikotinabusus und arterieller Hypertonie (24), sowie beim Vorliegen weiterer koronarer Risikofaktoren. Erhöhte s-ICAM-1 Werte konnten sowohl bei scheinbar gesunden Patienten als auch bei Patienten mit stabiler Angina pectoris mit einem erhöhtem Risiko, später einen Myokardinfarkt zu erleiden, in Verbindung gebracht werden (110, 215). Es fand sich dabei auch eine Korrelation zum C-reaktiven Protein (215), einem sensitiven Marker der Inflammation, welcher ebenfalls ein erhöhtes Risiko für einen akuten Myokardinfarkt darstellt (213). Dies könnte durch eine gemeinsame Stimulation sowohl des ICAMs als auch des CRPs durch dieselben Zytokine (203) erklärt werden. Ebenfalls konnten positive Korrelationen zwischen Fibrinogen und s-ICAM-1 gefunden werden (215), was durch die Vermittlung der Leukozytenadhäsion an das vaskuläre Endothel durch Fibrinogen mittels eines ICAM-1 abhängigen Weg erklärt werden könnte (49, 139).

In Studien bei Patienten mit koronarer Herzerkrankung (25) und akuten Koronarsyndromen (184, 232) konnten signifikant höhere Konzentration von löslichem zellulären Adhäsionsmolekülen nachgewiesen werden. Diese Erhöhungen konnten auch noch Monate nach dem akuten Ereignis beobachtet werden (184). Es wurde berichtet, dass s-ICAM-1 in die Zirkulation nach Reperfusion beim Myokardinfarkt abgegeben wird (90).

Nach PTCA von Infarktpatienten ließen sich bei denjenigen, die eine frühe Restenose erlitten, höhere s-ICAM-Werte nachweisen (123).

Es existieren unterschiedliche Ergebnisse, was den Einfluss von Thrombolytika auf die s-ICAM-1 Spiegel im Plasma angeht. So konnten Squadrito et al (238) unter Urokinase einen Abfall des initial erhöhten s-ICAM-1 zeigen, während andere (132) keinen Einfluss der Thrombolyse auf die Plasmawerte von ICAM-1 feststellen konnten.

Nach Reperfusion mittels PTCA fanden sich dagegen über 24 Stunden erhöhte Werte (132).

Einige Autoren (121, 238) konnten zeigen, dass Patienten mit akuten ischämischen Ereignissen signifikant höhere s-ICAM-1 Spiegel im Vergleich zu Patienten mit chronisch stabiler KHK aufwiesen, was auf eine Assoziation der Erhöhung des s-ICAM-1 mit myokardialer Ischämie und Reperfusion hindeutet (121).

In unseren Untersuchungen konnten zwar keine signifikant erhöhten s-ICAM-1-Werte festgestellt werden, allerdings lagen sie bei den Patienten, die einen akuten Myokardinfarkt erlitten hatten, tendenziell etwas höher als in einer gesunden Kontrollgruppe. Unter der Therapie mit der reduzierten Dosis an Thrombolytikum und Abciximab kam es im weiteren Verlauf 3 Stunden und 6 Stunden nach Therapiebeginn zu einem signifikanten Abfall ($p < 0,05$) an s-ICAM-1 im Vergleich zu den Ausgangswerten.

Wie bereits in vitro gezeigt wurde, hat Abciximab, das mit Mac-1 kreuzreagiert, auch einen Einfluss auf dessen Liganden (228). Man könnte also vermuten, dass Abciximab einen Einfluss auf den während der frühen Reperfusionsphase (Ia und II) beobachteten signifikanten Abfall des s-ICAM-1 hat und so letztlich zusätzlich zur Plättchenhemmung die Inflammation und die Zellproliferation modulieren kann.

4.5.2. Zelluläres Interzelluläres Adhäsionsmolekül-1 (c-ICAM-1)/CD54

Das zellulär gebundene ICAM-1 befindet sich vor allem auf Endothelzellen, aber auch auf Leukozyten, insbesondere auf Lymphozyten und Monozyten (18). Wichtige Liganden des c-ICAM sind die $\beta 2$ Integrine Mac-1 und LFA-1, welche auf der

Oberfläche von Monozyten und Granulozyten exprimiert werden, (45) und einen regulatorischen Einfluss auf die c-ICAM-1 Expression haben (246).

Erhöhte Werte für das c-ICAM konnten bei Patienten mit akuten Koronarsyndromen, aber auch bei Patienten mit chronischer KHK, unabhängig vom angiographischen Schweregrad und der Krankheitsaktivität gefunden werden (94). Man vermutet deshalb, dass bei Patienten mit koronarer Herzerkrankung eine chronische Inflammation präsent ist, die nicht nur eine Manifestation einer akuten Myokardischämie darstellt (94).

Meisel et al (169) fanden bei Patienten mit akutem Myokardinfarkt einen Anstieg von c-ICAM-1 auf Monozyten 4 Tage nach Hospitalisierung. Es wurde in Verbindung mit erhöhten Werten seines Liganden Mac-1 und LFA-1 auf Monozyten und Neutrophilen auf eine mögliche Rolle bei der Bildung von Leukozytenmikroaggregaten hingewiesen (169). Dies könnte eine Erklärung des „*no reflow* Phänomens“ trotz offener Koronararterie darstellen (169).

Wie erst kürzlich berichtet, konnte *in vitro* gezeigt werden, dass der GPIIb/IIIa-Rezeptorantagonist Abciximab, welcher mit Mac-1 kreuzreagiert und damit auch Einfluss auf dessen Liganden hat, unter anderem die Bindung von Mac-1 auch an das interzelluläre Adhäsionsmolekül ICAM-1 verhindern kann (228).

In unseren Untersuchungen fand sich bei den Patienten, die einen akuten Myokardinfarkt erlitten hatten, tendenziell ein höherer Prozentsatz an Lymphozyten, welche c-ICAM-1 exprimierten, als bei einer gesunden Kontrolle. Während es unter der Therapie mit der halben Dosis an Thrombolytikum und zusätzlich mit dem GPIIb/IIIa-Rezeptorantagonisten Abciximab im Verlauf über 48 Stunden zu einem Abfall der c-ICAM-1 Expression kam, zeigten die anderen Myokardinfarktpatienten im Verlauf einen Anstieg der Oberflächenexpression an ICAM-1. Dieser unterschiedliche Verlauf galt als signifikant ($p < 0,05$, MANOVA). Eine mögliche Erklärung dafür könnte, wie bereits *in vitro* (228) gezeigt wurde, die Beeinflussung von ICAM-1 über seinen Liganden Mac-1, mit dem Abciximab kreuzreagiert, sein.

Betrachtet man die Oberflächenexpression von ICAM-1 auf den Granulozyten, so kam es nur unter der Kombinationstherapie zunächst zu den Zeitpunkten Ia und II zu einem signifikanten Abfall ($p < 0,01$) des Prozentsatzes an c-ICAM-1. Nach 2 Tagen kam es zum Wiederanstieg, der in dieser Gruppe Signifikanz ($p < 0,05$) erreichte. Auf den

Monozyten kam es nur unter der Therapie mit dem GP IIb/IIIa-Rezeptorantagonisten zunächst zu einem signifikanten Abfall ($p < 0,01$) bereits 90 Minuten nach Therapiebeginn. Im weiteren Verlauf über 48 Stunden kam es zwar zum Wiederanstieg von c-ICAM-1. Allerdings war dieser Anstieg der Oberflächenexpression von c-ICAM-1 unter der Therapie mit Abciximab nicht so stark ausgeprägt wie unter der doppelten Dosis an r-PA. Unter r-PA Therapie erreichte der Anstieg Signifikanz ($p < 0,05$). Auch zeigte sich nur unter der Therapie mit dem GPIIb/IIIa-Rezeptorantagonisten zu den Zeitpunkten Ia und II ein signifikanter Abfall ($p < 0,01$) der relativen Expressionsintensität auf den Monozyten.

Abciximab scheint also zumindest in der frühen Phase der Reperfusion beim akuten Myokardinfarkt (hier zu den Zeitpunkten Ia und II) in der Lage zu sein, durch seine Kreuzreaktivität mit anderen Integrinen, wie dem Mac-1, nicht nur dessen Expression, sondern auch die seiner Liganden, wie die des interzellulären Adhäsionsmoleküls-1 ICAM-1, zu beeinflussen. Man könnte also vermuten, dass Abciximab einen Einfluss auf den während der frühen Reperusionsphase (Ia und II) beobachteten signifikanten Abfall des c-ICAM-1 auf den Leukozyten hat und so letztlich zusätzlich zur Plättchenhemmung die Inflammation und die Zellproliferation modulieren kann und damit zu einem zusätzlichen klinischen *Benefit* während der frühen Reperusionsphase führen kann.

4.6. Thrombozyten-Leukozyten-Interaktion

Man geht davon aus, dass Patienten mit akutem Koronarsyndrom nicht nur eine verstärkte Interaktion zwischen den Plättchen, sondern auch eine verstärkte Plättchen-Leukozyten-Interaktion im peripheren Blut aufweisen. (165, 192). Diese Aggregate bilden sich nach der Plättchenaktivierung. Die Plättchen binden über das an der Oberfläche von aktivierten Plättchen exprimierte P-Selektin an den Leukozytenrezeptor P-Selektin-Glykoprotein-Liganden-1 (PSGL-1) an die Leukozyten (217). Dies wiederum führt zu einer verstärkten Expression von Mac-1 auf den Leukozyten (189), welches selbst wiederum Interaktionen mit den Plättchen aufweist (80). Durch einen

gegen den PSGL-1 Rezeptor gerichteten monoklonalen Antikörper konnte die Monozyten-Plättchen Aggregate deutlich reduziert werden (224).

Michelson et al (176) konnten in vivo zeigen, dass zirkulierende Monozyten-Plättchen-Aggregate, die durchflusszytometrisch gemessen wurden, als ein sensitiverer Marker der in vivo Plättchenaktivierung als membrangebundenes P-Selektin gelten (176). Diese Plättchen-Leukozyten Aggregate sollen außerdem einen früheren Marker des akuten Myokardinfarktes als die CK-MB darstellen (70).

Die Leukozyten-Plättchen-Aggregate könnten einen wichtigen Mechanismus in der Entwicklung der inflammatorischen Antwort bei akuten Koronarsyndromen spielen. Die hohen Scherkräfte an den Endothelläsionen, die Exposition der thrombogenen Oberfläche der rupturierten atherosklerotischen Plaque und die Mediatoren (78), die während Ischämie und Reperfusion freigesetzt werden, aktivieren die Plättchen während akuter Koronarsyndrome. Diese aktivierten Plättchen wiederum interagieren mit Leukozyten (188, 192). Durch Bindung der Plättchen kommt es dann zur Freisetzung von Zytokinen, wie Il-1 β , Il-8 und MCP-1 in den Leukozyten welche schließlich die lokale und systemische inflammatorische Antwort induzieren (188) und so Einfluss auf die Prognose des akuten Koronarsyndroms nehmen können.

Die aktivierten Monozyten können bei der Pathogenese der Thrombose über unterschiedliche Mechanismen eine Rolle spielen: zum einen initiieren sie den extrinsischen Weg der Gerinnung über die Oberflächenexpression des Tissue-Faktors (48), darüber hinaus zeigen aktivierte Monozyten eine verstärkte Expression des β 2-Integrins Mac-1, welches den FX bindet und zu FXa konvertiert (4). Mac-1 bindet wiederum an das auf Endothelzellen exprimierte ICAM-1, was die Adhäsion und schließlich die transendotheliale Migration erleichtert. Ferner geben aktivierte Monozyten auch Promotoren der Akute-Phase-Reaktion, wie Metaboliten der Arachidonsäure, Leukotriene und Interleukine, ab (188).

4.6.1. CD41 / GPIIb/IIIa

CD 41 entspricht dem Glykoprotein Iib/IIIa (α Iib β 3) einem β 3-Integrin, das Bestandteil der thrombozytären Plasmamembran, des kanalikulären Systems und der α -Granula der Plättchen ist. 70 % liegen auf der Oberfläche exprimiert vor, die restlichen

30 % werden erst nach Aktivierung aus den intrazellulären Speichern an die Oberfläche freigesetzt (79). Die zentrale Aufgabe von GPIIb/IIIa ist die Bindung von löslichem Fibrinogen. Allerdings ist diese Bindung erst nach Aktivierung der Thrombozyten und damit nach Konformationsänderung des Rezeptors mit Freilegung der entsprechenden Bindungsstellen möglich.

CD 41 kann in durchflusszytometrischen Bestimmungen nicht nur auf Thrombozyten bestimmt werden, sondern kann auch in der FACS-Analyse von Leukozytenpopulationen gemessen werden und erfasst damit die Leukozytenpopulationen, die mit Thrombozyten als Thrombozyten-Leukozyten-Aggregate in Kontakt stehen (192).

In Untersuchungen konnte eine verstärkte Expression von GPIIb/IIIa auf neutrophilen Granulozyten bei Patienten mit akutem Koronarsyndrom (192) gezeigt werden. Da Neutrophile kein GPIIb/IIIa exprimieren, geht man davon aus, dass diese Neutrophilen an Plättchen adhären (192). Bei Patienten mit koronarer Herzerkrankung und Stentimplantation konnte eine verstärkte Monozyten-Plättchen Aggregation gezeigt werden (165), welche durch eine Antiplättchentherapie nicht aber durch Antikoagulation, reduziert werden konnte.

Bei Patienten mit akutem Myokardinfarkt und PTCA-Behandlung fanden sich gegenüber Patienten mit stabiler Angina pectoris sowohl signifikant erhöhte Monozyten-Plättchen-Aggregate, als auch vermehrte Neutrophile-Plättchen-Aggregate. Diese Erhöhung blieb über 5 Tage bestehen (188).

Es gibt Untersuchungen, die zeigen, dass nach Gabe von Abciximab die Plättchen-Leukozyten-Interaktion reduziert ist (70, 138, 189).

Bei unseren Patienten zeigte sich bei Aufnahme in die Klinik ein Trend zu einem erhöhten Prozentsatz an Monozyten-Plättchen und Neutrophile-Plättchen-Aggregaten gegenüber einem gesunden Kontrollkollektiv, allerdings ließ sich keine Signifikanz sichern. In den nächsten 2 Tagen kam es dann wiederum in beiden Gruppen zu einem Abfall der zirkulierenden Neutrophilen-Thrombozytenaggregate. Ein signifikanter Abfall war unter Abciximab-Therapie bereits 90 Minuten, unter r-PA Therapie erst nach 16 Stunden zu beobachten. Betrachtet man die Neutrophilen-Plättchenaggregate, so kam es unter der Therapie mit Abciximab und r-PA zu einem signifikant früheren und

ausgeprägteren Abfall (MANOVA, $p < 0,05$). Ebenfalls verzeichnete sich ein Abfall der Monozyten-Plättchenaggregate, der nur unter Abciximab zum Zeitpunkt II signifikant ($p < 0,05$) war.

Es zeigten sich also auch bei unseren Patienten, die einen akuten Myokardinfarkt erlitten, tendenziell ein erhöhter Anteil an Monozyten- und Neutrophilen-Plättchen-Aggregaten. Eine Signifikanz konnte wahrscheinlich aufgrund der geringen Fallzahl nicht gesichert werden.

Unter der Reperfusionstherapie mit der halben Dosis an Reteplase und dem GPIIb/IIIa-Rezeptorantagonisten Abciximab kam es zum Zeitpunkt Ia und II, 90 Minuten und 3 Stunden nach Therapiebeginn, zu einem signifikanten Abfall ($p < 0,05$) der Plättchen-Neutrophilen und zum Zeitpunkt II der Plättchen-Monozyten-Aggregate. Wie bereits andere Studien berichteten (70, 138, 189), konnte auch in dieser Arbeit in der frühen Reperusionsphase beim akuten Myokardinfarkt (zum Zeitpunkt Ia und II) eine signifikante Reduktion der Plättchen-Leukozyten-Aggregate unter Abciximab gezeigt werden.

4.6.2. CD42b /GPIIb/IIIa/von Willebrand-Faktor

Das Glykoprotein Ib-V-IX ist thrombozytenspezifisch und entspricht dem von-Willebrand-Faktor. Bestimmt man es auf den Leukozyten, so kann man damit den Teil der Thrombozyten erfassen, die nach Aktivierung an zirkulierende Leukozyten und Endothelzellen adhären und erfasst somit ebenso wie mit dem CD41-Antikörper die Plättchen-Leukozyten-Aggregate.

Es fanden sich bei den Infarktpatienten bei Aufnahme in die Klinik im Vergleich zur Kontrollgruppe keine signifikant erhöhten Werte. Dies könnte durch die niedrige Fallzahl der beiden Gruppen erklärt werden. Allerdings fand sich in Übereinstimmung mit den Ergebnissen der Bestimmung von CD41 auf Granulozyten 3 Stunden nach Therapiebeginn (II) ein signifikantes Absinken ($p < 0,01$) des prozentualen Anteils an CD42b positiven Granulozyten unter Therapie mit Abciximab. Des Weiteren konnte ein signifikanter Abfall ($p < 0,01$) an CD42b positiven Monozyten zum Zeitpunkt II, 3 Stunden nach Therapiebeginn, unter laufender Infusion des GPIIb/IIIa-Rezeptorantagonisten Abciximab verzeichnet werden.

Es fanden sich also in der frühen Reperfusionphase beim akuten Myokardinfarkt (3 Stunden nach Therapiebeginn) unter der Kombinationstherapie mit dem GPIIb/IIIa-Rezeptorantagonisten Abciximab und einer reduzierten Dosis an Reteplase ein signifikanter Abfall der Neutrophilen-Plättchen- und ebenfalls der Monozyten-Plättchenaggregate. Dies steht in Übereinstimmung mit anderen Studien, die auch eine verminderte Leukozyten-Plättchen-Interaktion nach Gabe von Abciximab beobachtet hatten (189). Ein Erklärungsansatz könnte sein, dass neben der Inhibition der Plättchenaggregation durch die Blockade des GPIIb/IIIa-Rezeptors eine weitere Beeinflussung anderer Rezeptoren auch auf Leukozytenebene, wie z.B. des Mac-1-Rezeptors, stattfindet, und so letztlich zu einer verminderten Plättchen-Leukozyten-Interaktion führt. Eine verminderte Leukozyten-Plättchen-Interaktion würde dann wiederum zu einer verminderten Inflammationsreaktion und verminderten prokoagulatorischen Effekten führen und könnte somit als Erklärungsansatz für die Vorteile der Kombinationstherapie, wie eine verminderte Reokklusionrate und Reinfarktrate, bei der Reperfusion dienen.

4.7. Routineparameter

4.7.1. Erythrozyten

Während die Infarktpatienten zu Beginn annähernd ähnliche Werte aufwiesen wie die Kontrollgruppe, kam es über den Verlauf von 48 Stunden zu einem stetigen Absinken der Erythrozytenwerte, wobei dieser Abfall zum Teil signifikant war. Zwischen den beiden Infarktgruppen zeigten sich keine signifikanten Unterschiede. Der Abfall der Erythrozyten beruht sehr wahrscheinlich auf der Infusionstherapie mit physiologischer Kochsalzlösung und stellt damit einen Verdünnungseffekt dar.

4.7.2. Hämoglobin (Hb)

Der Hb fiel ebenfalls in beiden Infarktgruppen bis zum Zeitpunkt V ab und erreichte sogar Signifikanz. Da der Hb ebenso wie der Hk relative Größen sind, könnte die in den ersten Stunden nach Aufnahme auf die Intensivstation routinemäßig durchgeführte

Volumensubstitution eine Verdünnung bewirken und damit einen scheinbaren Abfall vortäuschen. Die während der Lysetherapie auftretenden Blutungskomplikationen sind als Erklärung eher unwahrscheinlich, da sie nur bei einzelnen Patienten auftraten und damit kaum statistische Signifikanz erreichten. In beiden Gruppen kam es jeweils nur bei einem Patienten zu einer Hb-relevanten substitutionspflichtigen Blutung.

4.7.3. Hämatokrit (HK)

Bei initial ähnlichen Werten zwischen den Gruppen kam es in den folgenden 48 Stunden zu einem Abfall des HK in beiden Infarktgruppen. Aufgrund der während des Aufenthaltes auf der Intensivstation durchgeführten Volumensubstitution mit physiologischer Kochsalzlösung könnte es zu einem klinisch unbedeutenden Verdünnungseffekt gekommen sein, der den beobachteten HK-Abfall in den beiden Gruppen erklären könnte.

4.7.4. Creatinkinase (CK)

Die Creatinkinase ist ein überwiegend muskelspezifisches Enzym. Man unterscheidet drei Isoformen, von denen das CK-MB vorwiegend im Herzmuskel vorkommt (47).

Es überschreitet die Norm in ca. 4-8 Stunden nach dem Infarkt und erreicht nach 21 Stunden sein Maximum. Eine CK-Erhöhung ist 2-3 Tage im Blut nachweisbar. Bei erfolgreicher Fibrinolyse kommt es durch das Enzym-Auswaschphänomen zu einem früheren Maximum bei ca. 8-17 Stunden. Bleibt die Lyse erfolglos, so korreliert die CK max. mit der Nekrosegröße (240).

Initial waren die Werte noch im Normbereich, 90 Minuten später kam es jedoch zu einem signifikanten Anstieg der CK-Werte. Rechnet man die Zeit bis zur Aufnahme dazu, welche im Schnitt 2,5 Stunden betrug, so liegt der Anstieg damit bei ca. 4 Stunden. Das CK Maximum lässt sich aufgrund der fehlender Entnahmen zwischen dem Zeitpunkt 6 Stunden und 12 Stunden nach Lysebeginn schlecht beurteilen, wird aber wahrscheinlich aufgrund des Kurvenverlaufs in beiden Gruppen dazwischen liegen. Das Maximum liegt also damit auch wenn man annimmt, dass der durchschnittliche Patient etwa 2,5 Stunden vor Lysebeginn sein Infarkt ereignis hatte vor

dem normalerweise nach 21 Stunden auftretenden Maximalwert der CK, was auf das Auswaschphänomen durch die Rekanalisation durch die Fibrinolyse zu erklären ist.

Nach 48 Stunden hatten sich die Werte annähernd normalisiert.

4.7.5. Glutamat-Oxalacetat-Transaminase (GOT)

Die GOT ist ein zytoplasmatisches und mitochondriales Enzym, das in unterschiedlichen Geweben vorkommt und das im Herzmuskel, der Leber und im Skelettmuskel seine höchsten Aktivitäten aufweist. Wird Gewebe geschädigt wie etwa beim Myokardinfarkt, so kann das Enzym vermehrt im Blut nachgewiesen werden (47). Beim Myokardinfarkt beginnt der Anstieg 4 bis 8 Stunden nach Infarkt ereignis, 16-48 Stunden später erreicht das GOT sein Maximum und ist etwa 3 bis 6 Tage nachweisbar (47).

Ein Anstieg der GOT zeigte sich in unserer Studie 3 Stunden (ca. 5,5 Stunden nach Infarktbeginn) nach Aufnahme in die Klinik mit einem Maximum in der einen Gruppe nach 12 Stunden in der anderen nach 16 Stunden und nach 2 Tagen noch tendenziell erhöhten Werten. Statistische Unterschied zwischen beiden Gruppen fanden sich nicht.

4.7.6. Lactatdehydrogenase (LDH)

Die Lactatdehydrogenase ist ein zytoplasmatisches Enzym und kommt ubiquitär in allen Zellen vor. Besonders hohe Konzentrationen findet man im Skelettmuskel, in der Leber und in der Herzmuskulatur, beträchtliche Mengen findet man auch in Erythrozyten und Thrombozyten. Man unterscheidet 5 Isoenzyme, von denen die LDH1 relativ herzmuskelspezifisch ist (47). Etwa 6 bis 12 Stunden nach Infarkt ist die LDH im Blut nachweisbar. Die höchsten Konzentrationen findet man nach 24 bis 60 Stunden und eine Erhöhung ist bis zu 2 Wochen nachweisbar (47).

In Übereinstimmung damit zeigten unsere Patienten bei initial normalen Werten ab dem Zeitpunkt III (6 Stunden) bzw. II (3 Stunden) in der Abciximab+r-PA Gruppe signifikant erhöhte LDH Werte mit einem Maximum zum Zeitpunkt IV (24 Stunden). Signifikante Unterschiede zwischen den Infarktgruppen ergaben sich nicht. Die Werte

waren in beiden Gruppen zum letzten beobachteten Zeitpunkt nach 2 Tagen noch erhöht.

5. Zusammenfassung

Ziel dieser Arbeit war, den Effekt einer Reperfusionstherapie mit dem Thrombolytikum Reteplase allein oder mit einer reduzierten Dosis Reteplase in Kombination mit dem GPIIb/IIIa-Rezeptorantagonisten Abciximab auf die Hämostase, Fibrinolyse Inflammation und auf die zellgebundenen sowie löslichen Adhäsionsmoleküle bei Patienten mit akutem Myokardinfarkt zu untersuchen. In dieser Arbeit sollte gezeigt werden, ob die in Studien (114, 236, 9) unter der Kombination von Thrombolytikum und Abciximab beobachtete schnellere, länger anhaltende und komplettere Reperfusion des Myokards beim akuten Myokardinfarkt anhand Veränderungen bestimmter Marker im Blut erklärt werden könnte.

Zunächst konnte bei unseren Patienten die beim akuten Myokardinfarkt bestehende Hyperkoaguabilität (96, 97, 255) bestätigt werden, erkennbar an einer signifikanten Erhöhung der Thrombin-Antithrombin III Komplexe, einer signifikanten Fibrinogen-Erhöhung, sowie einem bereits initial bestehenden Abfall des Antithrombin III bei den Infarktpatienten verglichen mit der gesunden Kontrollgruppe.

Unter Thrombolyse kam es dann wiederum zu der bereits bekannten weiteren paradoxen Gerinnungsaktivierung (10, 53, 86, 87, 101, 102, 103, 106, 107), im Sinne einer Thrombinaktivierung (gemessen als Anstieg des Thrombin-Antithrombin III Komplex) und einer verstärkten Thrombinbildung (gemessen als signifikanter Anstieg des Prothrombinfragment 1+2), einer Aktivierung des intrinsischen Gerinnungsweges über den Faktor XII (gemessen als signifikanter Anstieg des aktivierten Faktors XII), einer weiteren signifikanten Abnahme des Antithrombin III, sowie einer signifikanten Abnahme des Fibrinogens, was auf eine Aktivierung der Endstrecke der Gerinnung hindeutet. Diese prothrombotische Aktivität war unter der alleinigen Therapie mit dem Thrombolytikum tendenziell stärker ausgeprägt als unter der Kombinationstherapie mit der halben Dosis an Thrombolytikum und Abciximab. Allerdings ließen sich hier wahrscheinlich aufgrund der niedrigen Fallzahl, abgesehen vom Fibrinogen, keine Signifikanzen zwischen den beiden Infarktgruppen sichern.

Zusätzlich wurden auch Veränderungen des fibrinolytischen System bei Patienten mit akutem Myokardinfarkt beschrieben (96, 101, 102, 106, 255). Bereits bei Aufnahme in

die Klinik zeigte sich bei unseren Patienten ein aktiviertes Fibrinolyse-System. Es fanden sich verglichen mit dem gesunden Kontrollkollektiv signifikant erhöhte PAP-Werte und D-Dimere. Unter Lysetherapie kam es dann zu einem weiteren signifikanten Anstieg dieser Parameter, wobei dieser bei den Patienten, die die doppelte Dosis an Reteplase erhielten, beim PAP tendenziell stärker, bei den D-Dimeren aber signifikant höher gegenüber der Kombinationstherapie ausfiel.

Bekannt ist eine Plasmin vermittelte Aktivierung der Kontaktphase der Gerinnung (64). Diese unter der Kombinationstherapie aus der reduzierten Dosis an Thrombolytikum und Abciximab tendenziell verminderte Plasmingenerierung steht damit in Übereinstimmung mit der in dieser Arbeit gezeigten tendenziell verminderten Kontaktphaseaktivierung und Thrombinaktivierung.

Es zeigte sich also bei der Reperfusionstherapie des akuten Myokardinfarktes mit der reduzierten Dosis an Reteplase und dem GPIIb/IIIa-Rezeptorantagonisten Abciximab ein etwas geringerer prothrombotischer Status. Dies könnte als molekulare Grundlage für die klinisch beobachtete verminderte Reokklusionsrate und die verminderte Reinfarkttrate dienen.

Thrombolyse führt zu einer verstärkten Plättchenaggregation und -aktivierung. Dies kann zu einer frühen Reokklusion führen oder die Rekanalisation verhindern (90, 131, 207). In dieser Arbeit konnte unter Abciximab eine signifikante Hemmung der Plättchenaggregation, gemessen als Blockade der GPIIb/IIIa-Rezeptoren, über 12 Stunden hinaus gezeigt werden. Außerdem kam es unter der Kombinationstherapie bereits 6 Stunden nach Lysebeginn zu einer signifikant verminderten Plättchenaktivierung, gemessen als lösliches P-Selektin.

Beim akuten Myokardinfarkt kommt es ebenfalls zur Aktivierung des inflammatorischen Systems, welche sich nachteilig auf die Reperfusion auswirken kann (57, 58, 153). Die Ergebnisse unserer Untersuchungen zeigen, dass die Kombinationstherapie aus dem GPIIb/IIIa-Rezeptorantagonisten Abciximab und der Hälfte der Dosis des Plasminogenaktivators r-PA mit einem signifikanten Abfall der Mac-1 (CD11b/18) Expression auf Granulozyten und Monozyten assoziiert ist. Außerdem konnte die Kombinationstherapie einen vermehrten Anstieg der

inflammatorischen Marker IL-6, CRP und der Leukozyten verhindern. Des Weiteren konnte gezeigt werden, dass es unter Abciximab 3 und 6 Stunden nach Therapiebeginn zu einem signifikanten Abfall des löslichen s-ICAM und zu einer signifikant unterschiedlichen c-ICAM-1 Expression auf den Lymphozyten, sowie in der frühen Reperfusionphase zu einem signifikanten Abfall der Expression auf den Granulozyten und Monozyten kam. Abciximab scheint also auch in der Lage zu sein, über seine Kreuzreaktivität mit dem Integrin Mac-1 nicht nur dessen Expression, sondern auch die seiner Liganden, wie des interzellulären Adhäsionsmoleküls ICAM-1, zu beeinflussen und so zusätzlich zur Plättchenhemmung die Inflammation und Zellproliferation zu modulieren.

Außerdem scheint das Regime mit der halben Dosis an r-PA und Abciximab eine Abnahme der durchflusszytometrisch bestimmten Plättchen-Monozyten, sowie der Plättchen-Neutrophilen Aggregate zu bewirken. Dies könnte auf eine günstige Beeinflussung der Plättchen-induzierten Leukozytenaktivierung und sowohl der Leukozyten-induzierten proinflammatorischen und zytotoxischen Effekte, als auch der Granulozyten-vermittelten Effekte aufs Endothel, auf den Gewebeschaden und die Gerinnung haben.

Die in dieser Arbeit beschriebenen antithrombotischen und antiinflammatorischen Effekte der Kombination aus dem GPIIb/IIIa-Rezeptorantagonisten Abciximab und Plasminogenaktivatoren könnten zu einer verbesserten Reperfusion und einer reduzierten Plättchenthrombusbildung in der Gefäßwand führen. Diese Ergebnisse könnten damit als molekulare Grundlage verstanden werden, die verringerte kardiovaskuläre Morbidität unter der Kombinationstherapie zu erklären.

1. Adams DH, Shaw S. (1994)
Leukocyte-endothelial interactions and regulation of leukocyte migration.
Lancet; 343: 831-836.
2. Agostini A, Gardinali M., Frangi D, Cafaro C, Conciato L, Sponzilli C, Salvioni A, Cugno M, Cicardi M. (1994)
Activation of Complement and Kinin Systems After Thrombolytic Therapy in Patients With Acute Myocardial Infarction.
A Comparison Between Streptokinase and Recombinant Tissue-Type Plasminogen Activator.
Circulation; 90: 2666-2670.
3. Altieri DC, Mannucci PM, Capitanio AM. (1986)
Binding of fibrinogen to human monocytes.
J Clin Invest; 78: 968-976.
4. Altieri DC, Morrisey JH, Edgington TS. (1988)
Adhesive receptor Mac-1 coordinates the activation of factor X on stimulated cells of monocytic and myeloid differentiation: an alternative initiation of the coagulation cascade.
Proc Natl Acad Sci USA; 85: 7462-7466.
5. Ambrose JA, Hawkey M., Badimon JJ, Coppola J, Geagea J, Rentrop KP, Domiguez A, Duvvuri S, Elmquist T, Arias J, Doss R, Dangas G. (2000)
In Vivo Demonstrations of an Antithrombin Effect of Abciximab.
Am J Cardiol; 86: 150-152.
6. Anderson JL, Carlquist JF, Muhlestein JB, Horne BD, Elmer SP. (1998)
Evaluation of C-Reactive Protein, an Inflammatory Marker, and Infectious Serology as Risk Factors for Coronary Artery Disease and Myocardial Infarction.
J Am Coll Cardiol; 32: 35-41.
7. Antman EM, Giugliano RP, Gibson CM, McCabe CH, Coussement P, Kleiman NS, Vahanian A, Adgey AA, Menown I, Rupprecht HJ, Van der Wieken R, Ducas J, Scherer J, Anderson K, Van der Werf F, Braunwald E. (1999)
Abciximab facilitates the rate and extent of thrombolysis: results of the thrombolysis in myocardial infarction (TIMI)14 trial.
Circulation; 99: 2720-2732.
8. Antman EM, Gibson CM, de Lemos JA, Giugliano RP, McCabe CH, Coussement P, Menown I, Nienaber CA, Rehders TC, Frey MJ, Van der Wieken R, Andresen D, Scherer J, Anderson K, Van de Werf F, Braunwald E. (2000)
Combination reperfusion therapy with abciximab and reduced dose reteplase: results from the TIMI 14. The Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) Investigators.
Eur Heart J; 21: 1944-1953.

9. ASSENT-2 (Assesment of the Safety and Efficacy of a New Thrombolytic) Investigators. (1999)
Single-bolus tenecteplase compared with front.loaded alteplase in acute myocardial infarction:the ASSENT-2 double-blind randomised trial.
Lancet; 354: 716-722.
10. Baglin TP, Luddington R, Jennings I, Richards EM. (1993)
Thrombin generation and myocardial infarction during infusion of tissue-plasminogen activator.
Lancet; 341: 504-505.
11. Barron HV, Cannon CP, Murphy SA, Braunwald E, Gibson M. (2000)
Association Between White Blood Cell Count, Epicardial Blood Flow, Myocardial Perfusion, and Clinical Outcomes in the Setting of Acute Myocardial Infarction.
A Thrombolysis In Myocardial Infarction 10 Substudy.
Circulation; 102: 2329-2334.
12. Bauer KA, Rosenberg RD. (1987)
The Pathophysiology of the Prethrombotic State in Humans: Insight Gained From Studies Using Markers of Hemostatic System Activation.
Blood; 70(2): 343-350.
13. Baumann H, Muller-Eberhard . (1987)
Synthesis of hemopexin and cystein protease inhibitor is coordinately regulated by HSF-II and interferon β in rat hepatoma cells.
Bichem Biophys Res Commun; 146: 1218-1226.
14. Berger G, Hartwell DW, Wagner DD. (1998)
P-Selectin and Platelet Clearance.
Blood; 92(11): 4446-4452.
15. Berk BC, Weintraub WS, Alexander RW. (1990)
Elevation of C-Reactive Protein in „Active“ Coronary Artery Disease.
Am J Cardiol; 65: 168-172.
16. Berliner JA, Navab M, Fogelman AM, Frank JS, Demer LL, Edwards PA, Watson AD, Lusis AJ. (1995)
Atherosclerosis: basic mechanisms oxidation, inflammation, and genetics.
Circulation; 91: 2488-2496.
17. Bertolino G, Noris P, Previtali M, Gamba G, Ferrario M, Montani N, Balduini CL. (1992)
Platelet Function After In Vivo and In Vitro Treatment With Thrombolytic Agents.
Am J Cardiol; 69: 457-461.

18. Bevilacqua MP, Nelson RM, Mannori G, Cecconi O. (1994)
Endothelial-leukocyte adhesions molecules in human disease.
Annu Rev Med; 45: 361-378.
19. Biasucci LM, Liuzzo G, Caligiuri G, Quaranta G, Andreotti F, Sperti G, van de Greef W, Rebuzzi AG, Kluft C, Maseri A. (1996 a)
Temporal Relation Between Ischemic Episodes and Activation of the Coagulation System in Unstable Angina.
Circulation; 93: 2121-2127.
20. Biasucci LM, Vitelli A, Liuzzo G, Altamura S, Caligiuri G, Monaco C, Rebuzzi AG, Ciliberto G, Maseri A. (1996 b)
Elevated Levels of Interleukin-6 in Unstable Angina.
Circulation; 94: 874-877.
21. Biasucci LM, D'Onofrio G, Liuzzo G, Zini G, Monaco C, Caligiuri G, Tommasi M, Rebuzzi AG, Maseri A. (1996 c)
Intracellular Neutrophil Myeloperoxidase Is Reduced in Unstable Angina and Acute Myocardial Infarction, but Its Reduction Is Not Related to Ischemia.
J Am Coll Cardiol; 27: 611-616.
22. Biasucci LM, Liuzzo G, Grillo RL. (1999)
Elevated levels of C-reactive protein at discharge in patients with unstable angina predict recurrent instability.
Circulation; 99: 855-860.
23. Bick RL, Kovacs I, Fekete LF. (1976)
A new two-stage functional assay for antithrombin III (heparin co-factor); clinical and laboratory evaluation.
Thromb Res; 8: 745-756.
24. Blann AD, Lip GY, Beevers DG, McCollum CN. (1997)
Soluble P-selectin in atherosclerosis: a comparison with endothelial cell and platelet markers.
Thromb Haemost; 77: 1077-80.
25. Blann AD, Seigneur M, Steiner M, Miller JP, McCollum CN. (1998)
Circulating ICAM-1 and VCAM-1 in peripheral artery disease and hypercholesterolaemia: relationship to the location of atherosclerotic disease, smoking, and in the prediction of adverse events.
Thromb. Haemost; 79: 471-479.
26. Bode C, Smalling RW, Berg G, Burnett C, Lorch G, Kalbfleisch JM, Chernoff R, Christie LG, Feldman RL, Seals AA, Weaver WD. for the RAPID II investigators. (1996)
Randomized comparison of coronary thrombolysis achieved with double-bolus reteplase (recombinant plasminogen activator) and front-loaded, accelerated

- alteplase (recombinant tissue plasminogen activator) in patients with acute myocardial infarction.
Circulation; 94: 891-988.
27. Bradford CB, Weintraub WS, Wayne RA. (1990)
Elevation of C-Reactive-Protein in "Active" Coronary Disease.
Am J Cardiol; 65:168-172
28. Braunwald E, Kloner RA. (1985)
Myocardial reperfusion. A double edged sword.
J Clin Invest; 76: 1713-1719
29. Butenas S, Cawthern KM, van't Veer C, DiLorenzo ME, Lock JB, Mann KG. (2001)
Antiplatelet agents in tissue factor-induced blood coagulation.
Blood; 97: 2314-2322.
30. Califf RM. (1999)
Glycoprotein IIb/IIIa blockade and thrombolysis: early lessons from the SPEED and GUSTO IV trials.
Am Heart J; 138: S12-15.
31. Carlos TM, Harlan JM. (1994)
Leukocyte-endothelial adhesion molecules.
Blood; 45: 2068-2078.
32. Caron A, Theoret JF, Mousa Sa, Merhi Y. (2002)
Anti-platelet effects of GPIIb/IIIa and P-selectin antagonism, platelet activation, and binding to neutrophils.
J Cardiovasc Pharmacol; 40: 296-306.
33. Cermak J, Key NS, Bach RR, Balla J, Jacob HS, Vercellotti GM. (1993)
C-Reactive Protein Induces Human Peripheral Blood Monocytes to Synthesize Tissue Factor.
Blood; 82: 513-520.
34. Charo IF, Bekeart LS, Phillips DR. (1987)
Platelet glycoprotein IIb-IIIa like proteins mediate endothelial cell attachment to adhesive proteins and the extracellular matrix.
J Biol Chem; 262: 9935-9938.
35. Collen D, Lijnen H.R. (1991)
Basic and Clinical Aspects of Fibrinolysis and Thrombolysis.
Blood; 78: 3114-3124.
36. Collen D. (1999)
The Plasminogen(Fibrinolytic) System.
Thrombosis and Haemostasis; 82: 259-270.

37. Collier BS, Lang D, Scudder LE. (1997)
Rapid and simple platelet function assay to assess glycoprotein IIb/IIIa receptor blockade.
Circulation; 95: 860-867.
38. Coppola R, Cristilli P, Cugno M, Ariens RAS, Mari D, Mannucci PM. (1996)
Measurement of activated factor XII in health and disease.
Blood Coagul & Fibrinol; 7: 530-535.
39. Coulter SA, Cannon CP, Ault KA, Antman EM, Van de Werf F, Adgey AA, Gibson CM, Giugliano RP, Mascelli MA, Scherer J, Barnathan ES, Braunwald E, Kleiman NS. (2000)
High Levels of Platelet Inhibition With Abciximab Despite Heightened Platelet Activation and Aggregation During Thrombolysis for Acute Myocardial Infarction: results from the TIMI-14 (thrombolysis in acute myocardial infarction).
Circulation; 101: 2690-2695.
40. Cushman M, Lemaitre RN, Kuller LH, Psaty BM, Macy EM, Sharrett AR, Tracy RP. (1999)
Fibrinolytic Activation Markers Predict Myocardial Infarction in the Elderly The Cardiovascular Health Study.
Arterioscler Thromb Vasc Biol; 19: 493-498.
41. Dangas G, Marmur JD, King TE. (1999)
Effect of platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibition with abciximab on thrombin generation and activity during percutaneous coronary intervention.
Am Heart J; 138: 49-54.
42. Davies MJ, Thomas AC. (1985)
Plaque fissuring: the cause of acute myocardial infarction, sudden ischemic death and crescendo angina.
Br Heart J; 53: 363-373.
43. De Wood MA, Spores J, Notske R. (1980)
Prevalence of total coronary occlusion during the early hours of acute myocardial infarction.
N Engl J Med; 303: 897-902.
44. Diacovo TG, Roth SJ, Buccola JM, Bainton DF, Springer TA. (1996)
Neutrophil rolling, arrest, and transmigration across activated, surface-adherent platelets via sequential action of P-selectin and the beta 2-integrin CD11b/CD18.
Blood; 88: 146-157.
45. Diamond MS, Staunton DE, de Fougerolles AR, Stacker SA, Garcia-Aguilar J, Hibbs ML, Springer TA. (1990)
ICAM-1 (CD54): a counter receptor for Mac-1 (CD11b/18).
J Cell Biol; 111: 3129-3139.

46. Diamond MS, Springer TA. (1994)
The dynamic regulation of integrin adhesiveness.
Curr Biol; 4: 506-517.
47. Dörner K. (2001)
Klinische Chemie und Hämatologie.
4. Auflage; Georg Thieme Verlag Stuttgart, New York .
48. Drake TA, Morrissey JH, Edgington TS. (1989)
Selective cellular expression of tissue factor in human tissues. Implications for disorders of hemostasis and thrombosis.
Am J Pathol; 134: 1087-1097.
49. Duperray A, Languino LR, Plescia J, McDowall A, Hogg N, Craig AG, Berendt AR, Altieri DC. (1997)
Molecular identification of a novel fibrinogen binding site on the first domain of ICAM-1 regulating leukocyte-endothelium bridging.
J Biol Chem; 272: 435-441.
50. ECAT angina pectoris study group. (1993)
ECAT angina pectoris Study: baseline associations of hemostatic factors with extent of coronary arteriosclerosis and other coronary risk factors in 3000 patients with angina pectoris undergoing coronary angiography.
Eur Heart J; 14: 8-17.
51. Ehlers R, Ustinov V, Chen Z, Zhang X, Rao R, Lusinskas FW, Lopez J, Plow E, Simon DI. (2003)
Targeting Platelet-Leukocyte Interaction: Identification of the Integrin mac-1 Binding Site for the Platelet Counter Receptor Glycoprotein Iba.
J Exp Med; 198: 1-14.
52. Eisenberg PR, Sherman LA, Schectman K, Perez J, Sobel BE, Jaffe AS. (1985)
Fibrinopeptide A: a marker of acute coronary thrombosis.
Circulation; 71: 912-918.
53. Eisenberg PR, Sherman L, Rich M, Schwartz D, Schechtman K, Geltman EM, Sobel BE, Jaffe AS. (1986)
Importance of Continued Activation of Thrombin Reflected by Fibrinopeptide A to the Efficacy of Thrombolysis.
J Am Coll Cardiol; 7: 1255-1262.
54. Eisenberg PR, Sherman LA, Jaffe AS. (1987)
Paradoxical Elevation of Fibrinopeptide A After Streptokinase: Evidence for Continued Thrombosis Despite Intense Fibrinolysis.
J Am Coll Cardiol; 10: 527-529.

55. Eisenberg PR, Milletich JP, Sobel BE, Jaffe AS. (1988)
Differential Effects of Activation of Prothrombin by Streptokinase compared with Urokinase and Tissue-Type Plasminogen Activator (t-PA).
Thrombosis Research; 50: 707-717.
56. Eisenberg PR, Sobel BE, Jaffe AS. (1992)
Activation of Prothrombin Accompanying Thrombolysis With Recombinant Tissue-Type Plasminogen Activator.
J Am Coll Cardiol; 19: 1065-1069.
57. Eisenberg PR, Miletich JP, Sobel BE, Jaffe AS. (1996)
Procoagulant and proinflammatory effects of thrombolytic therapy: mechanisms and clinical implications.
Fibrinolysis; 10: S37.
58. Entman ML, Ballantyne CM. (1993)
Inflammation in acute coronary syndromes.
Circulation; 22: 800-803.
59. The EPIC Investigation. (1994)
Use of a monoclonal antibody directed against the platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor in high-risk coronary angioplasty.
N Engl J Med; 330: 956-961.
60. The EPILOG Investigators. (1997)
Platelet Glycoprotein IIb/IIIa Receptor Blockade and Low-Dose Heparin During Percutaneous Coronary Revascularisation.
N Engl J Med; 336: 1689-1696.
61. The EPISTENT Investigators. (1998)
Randomised placebo-controlled and balloon-angioplasty-controlled trial to assess safety of coronary stenting with use of glycoprotein-IIb/IIIa blockade.
Lancet; 352: 87-92.
62. Esmon CT, Fukudome K. (1997)
Inflammation :the protein C pathway.
Fibrinolysis & Proteolysis; (Suppl1): 143-148.
63. Evangelista VE, Manarini S, Rotondo S. (1996)
Platelet/polymorphonuclear leukocyte interaction in dynamic conditions: evidence of adhesion cascade and cross talk between P-selectin and the β 2 integrin CD11b/CD18.
Blood; 88: 146-157.
64. Ewald GA, Eisenberg PR. (1995)
Plasmin-Mediated Activation of Contact System in Response to Pharmacological Thrombolysis.
Circulation; 91: 28-36.

65. Falk E . (1985)
Plaque rupture with severe pre-existing stenosis precipitating coronary thrombosis: characteristics of coronary atherosclerotic plaques underlying fatal occlusive thrombi.
Br Heart J; 50: 127-134.
66. Falk E, Shah PK, Fuster V. (1995)
Coronary plaque disruption.
Circulation; 92: 657-671.
67. Fitzgerald DJ, Catela Froy L, FitzGerald GA. (1988)
Marked platelet activation in vivo after intravenous streptokinase in patients with acute myocardial infarction.
Circulation; 77: 142-150.
68. Folsom A.R., Aleksic N. (2001)
Prospective Study of Fibrinolytic Factors and Incident Coronary Heart Disease The Arteriosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study.
Arterioscler Thromb Vasc Biol; 21: 611.
69. Francis CW, Connaghan DG. (1989)
Increased reactivity of plasma after fibrinolytic therapy for acute myocardial infarction in an anti-DD ELISA system: Role of soluble cross-linked fibrin polymers.
Circulation; 79: 666-673.
70. Furman MI, Kereiakes DJ, Krueger LA, Mueller MN, Pieper K, Broderick TM, Schneider JF, Howard WL, Fox ML, Barnard MR, Frelinger AL 3rd, Michelson AD. (2001)
Leukocyte-platelet aggregation, platelet surface P-selectin, and platelet surface glycoprotein IIIa after percutaneous coronary intervention: Effects of dalteparin or unfractionated heparin in combination with abciximab.
Am Heart J; 142: 790-798.
71. Furman MI, Barnard MR, Krueger LA, Fox ML, Shilale EA, Lessard DM, Marchese P, Frelinger AL 3rd, Goldberg RJ, Michelson AD. (2001)
Circulating monocyte-platelet aggregates are an early marker of acute myocardial infarction.
J Am Coll Cardiol; 38: 1002-1006.
72. Fuster V, Stein B, Ambrose JA, Badimon L, Badimon JJ, Chesebro JH. (1990)
Atherosclerotic Plaque Rupture and Thrombosis: evolving concepts.
Circulation; 82: II47-II59.
73. Fuster V, Badimon L., Badimon JJ, Chesebro JH. (1992)
The pathogenesis of coronary artery disease and the acute coronary syndroms.
N Engl J Med; 326: 242-250.

74. Fuster V, Lewis A. (1994)
Mechanisms leading to myocardial infarction: insights from studies of vascular biology.
Circulation; 90: 2126-2146.
75. Gallimore MJ. (1987)
Plasma-Präkallikrein.
Hämostasiologie; 7: 166-171.
76. Gawaz M, Neumann FJ, Ott I, Schiessler A, Schomig A. (1996)
Platelet function in acute myocardial infarction treated with direct angioplasty.
Circulation; 93: 229-237.
77. Gawaz M, Neumann FJ, Dickfeld T, Reininger A, Adelsberger H, Gebhardt A, Schomig A. (1997)
Vitronectin receptor (alpha(v)beta3) mediates platelet adhesion to the luminal aspect of endothelial cells: implications for reperfusion in acute myocardial infarction.
Circulation; 96: 1809-1818.
78. Gawaz M, Neumann FJ, Dickfeld T, Koch W, Laugwitz KL, Adelsberger H, Langenbrink K, Page S, Neumeier D, Schomig A, Brand K. (1998)
Activated Platelets Induce Monocyte Chemotactic Protein-1 Secretion and Surface Expression of Intercellular Adhesion Molecule-1 on Endothelial Cells.
Circulation; 98: 1164-1171
79. Gawaz M. (1999)
Das Blutplättchen.
Physiologie, Pathophysiologie, Membranrezeptoren, antithrombozytäre Wirkstoffe und Therapie bei koronarer Herzerkrankung.
Georg Thieme Verlag, Stuttgart, New York.
80. Gawaz MP, Loftus JC, Bajt ML, Frojmovic MM, Plow EF, Ginsberg MH. (1991)
Ligand bridging mediates integrin alpha IIb beta 3 (platelet GPIIb-IIIa) dependent homotypic and heterotypic cell-cell interactions.
J Clin Invest; 88: 1128-1134.
81. Geiger T, Andus T, Klapproth J, Hirano T, Kishimoto T, Heinrich PC. (1988)
Induction of rat acute-phase proteins by interleukin6 in vivo.
Eur J Immunol; 18: 717-721.
82. Genser N, Mair J, Maier J, Dienstl F, Puschendorf B, Lechleitner P. (1993)
Thrombin generation during infusion of tissue-type plasminogen activator.
Lancet; 341: 1038.

83. The GISSI Investigators. (1986)
Effectiveness of Intravenous Thrombolytic in Acute Myocardial Infarction.
Lancet; 22: 397-401.
84. Gordon E.M., Hellerstein H.K. (1987)
Augmented Hageman factor and prolactin titers ,enhanced cold activation of
Factor VII, and spontaneous shortening of prothrombin time in survivors of
myocardial infarction.
J Lab Clin Med; 109: 409-413.
85. Goto S, Kawai Y, Abe S, Takahashi E, Handa S, Ogawa S, Watanabe K, Hori S,
Ikeda Y. (1994)
Serial changes in coagulant activities after thrombolytic therapy for myocardial
infarction.
Angiology; 45: 273-281.
86. Granger C.B., Becker R. (1998)
Thrombin Generation, Inhibition and Clinical Outcome in Patients With Acute
Myocardial Infarction Treated With Thrombolytic Therapy and Heparin: Results
From the GUSTO-I Trial.
J Am Coll Cardiol; 31: 497-505.
87. Gulba DC, Barthels M, Reil GH, Lichtlen PR. (1988)
Thrombin/Antithrombin-III Complexes Level as Early Predictor of Reocclusion
after Successful Thrombolysis.
The Lancet; 9: 97.
88. Gulba DC, Barthels M, Westhoff-Bleck M, Jost S, Rafflenbeul W, Daniel WG,
Hecker H, Lichtlen PR. (1991)
Increased Thrombin Levels During Thrombolytic Therapy in Acute Myocardial
Infarction.
Relevance for the Success of Therapy.
Circulation; 83: 937-944.
89. Gulba DC. (1999)
Thrombolyse und antithrombotische Therapie in der Kardiologie.
Georg Thieme Verlag, Stuttgart, New York.
90. Gurbel PA, Serebruany VL, Shustov AR, Bahr RD, Carpo C, Ohman EM, Topol
EJ. (1998)
Effects of reteplase and alteplase on platelet aggregation and major receptor
expression during the first 24 hours of acute myocardial infarction treatment.
GUSTO-III Investigators. Global Use of Strategies to Open Occluded Coronary
Arteries.
J Am Coll Cardiol; 31: 1466-1473.

91. The GUSTO Investigators. (1993)
An international randomized trial comparing four thrombolytic strategies for acute myocardial infarction.
N Engl J Med ; 329: 673-682.
92. The GUSTO III-Investigators. (1997)
A Comparison of Reteplase With Alteplase for Acute Myocardial Infarction
N Engl J Med; 337: 1118-1123.
93. Hamburger S, McEver RP. (1990)
GMP-140 mediates adhesion of stimulated platelets to neutrophils.
Blood; 75: 550-554.
94. Haught WH, Mansour M, Rothlein R, Kishimoto TK, Mainolfi EA, Hendricks JB, Hendricks C, Mehta JL. (1996)
Alterations in circulating intercellular adhesions-molecule-1 and L-Selektin :
Further evidence for chronic inflammation in ischemic heart disease.
Am Heart J; 132: 1-8.
95. Henn V, Slupsky JR, Grafe M, Anagnostopoulos I, Forster R, Muller-Berghaus G, Kroczeck RA. (1998)
CD40 ligand on activated on activated platelets triggers an inflammatory reaction of endothelial cells.
Nature; 351: 591-494.
96. Hoffmeister HM, Jur M, Wendel HP, Heller W, Seipel L. (1995)
Alterations of Coagulation and Fibrinolytic and Kallikrein-Kinin Systems in the acute and Postacute Phases in Patients With Unstable Angina Pectoris.
Circulation; 90: 2520-2527.
97. Hoffmeister HM, Jur M., Ruf M, Heller W, Seipel L. (1995)
Inhibitors of the Hemostasis and Related Systems in Patients with Acute Myocardial Infarction or Unstable Angina.
Fibrinolysis ; 9 (Suppl 1): 104-108.
98. Hoffmeister HM, Ruf M., Wendel HP, Helber U, Kazmaier S, Seipel L. (1997a)
Activation of the contact phase of the coagulation, of the kinin system and of the complement cascade by streptokinase in acute myocardial infarction.
Fibrinolysis & Proteolysis; 11 (Suppl 2): 149-152.
99. Hoffmeister HM, Ruf M., Wendel HP, Heller W, Seipel L. (1997b)
Streptokinase-Induced Activation of the Kallikrein-Kinin-System and the Contact-Phase in Patients with Acute Myocardial Infarction.
J Cardiovasc Pharm; 31: 764-772.
100. Hoffmeister HM, Büttcher E, Ehlers R, Kazmaier S, Wendel HP, Helber U, Heller W. (1998a)

- Increased leukocyte-platelet adhesion parallels platelet activation in acute coronary syndromes.
Circulation; 98: Suppl. I-171.
101. Hoffmeister HM, Szabo S, Kastner C, Beyer ME, Helber U, Kazmaier S, Wendel HP, Heller W, Seipel L. (1998b)
Thrombolytic Therapy in Acute Myocardial Infarction
Comparison of Procoagulant Effects of Streptokinase and Alteplase Regimen With Focus on the Kallikrein System and Plasmin.
Circulation; 98: 2527-2533.
102. Hoffmeister HM, Szabo S, Kastner C, Helber U, Beyer ME, Kazmaier S, Haller W, Seipel L. (1998c)
Activation of the bradykinin-kallikrein system, of the coagulation and fibrinolysis by direct and non-direct plasminogen activating thrombolytic agents in myocardial infarction (Abstract).
Eur Heart J ; 19; Suppl: 356.
103. Hoffmeister HM, Ruf M, Wendel HP, Heller W, Seipel L. (1998d)
Streptokinase –Induced Activation of the Kallikrein-Kinin System and of the Contact Phase in Patients With Acute Myocardial Infarction.
J Cardiovas Pharmacol; 31: 764-772.
104. Hoffmeister HM, Beyer ME, Helber U, Ehlers R, Szabo S, Kazmaier S, Wendel HP, Heller W. (1999a)
Serummarker bei akuten Koronarsyndromen.
J Kardiol; 6: 135-139.
105. Hoffmeister HM, Heller W, Seipel L. (1999b)
Gerinnung und Fibrinolyse bei Arteriosklerose.
Z Kardiol; 88: 315-323.
106. Hoffmeister H.M., Kastner C, Szabo S, Beyer ME, Helber U, Kazmaier S, Baumbach A, Wendel HP, Heller W. (2000)
Fibrin Specificity and Procoagulant Effect Related to the Kallikrein-Contact Phase System and to Plasmin Generation With Double-Bolus Reteplase and Front-Loaded Alteplase Thrombolysis in Acute Myocardial Infarction.
Am J Cardiol; 86: 263-268.
107. Hoffmeister HM, Szabo S, Helber U, Seipel L. (2001)
The Thrombolytic Paradox.
Thromb Res; 103: S51-S55 .

108. Huber K, Rosc D, Resch I, Schuster E, Glogar DH, Kaindl F, Binder BR. (1988)
Circadian Fluctuations of Plasminogen Activator Inhibitor and Tissue Plasminogen Activator Levels in Plasma of Patients with Unstable Coronary Artery Disease and Acute Myocardial Infarction.
Thrombosis and Haemostasis; 60: 372-376.
109. Hughes BJ, Hollers JC, Crockett-Torabi E, Smith CW. (1992)
Recruitment of CD11b/18 to the neutrophil surface and adherence-dependent cell locomotion.
J Clin Invest; 90: 1687-1696.
110. Hwang SJ, Ballantyne CM, Sharrett AR, Smith LC, Davis CE, Gotto AM Jr, Boerwinkle E. (1997)
Circulating Adhesion Molecules VCAM-1, ICAM-1, and E-selectin in Carotid Atherosclerosis and Incident Coronary Heart Disease Cases.
Circulation; 96: 4219-4225.
111. Ikeda H, Nakayama H, Oda T, Kuwano K, Muraishi A, Sugi K, Koga Y, Toshima H. (1994)
Soluble form of P-selectin in patients with acute myocardial infarction.
Coronary Artery Dis; 5: 515-518.
112. Ikeda H, Takajo Y, Ichiki K, Ueno T, Maki S, Noda T, Sugi K, Imaizumi T. (1995)
Increased soluble form of P-selectin in patients with unstable angina.
Circulation; 92: 1693-1696.
113. Ikeda U, Ohkawa F, Seino Y, Yamamoto K, Hidaka Y, Kasahara T. (1992)
Serum interleukin-6 levels become elevated in acute myocardial infarction.
J Mol Cell Cardiol; 24: 579-558.
114. ISIS-2 (Second International Study of Infarct Survival) Collaborative Group. (1988)
Randomized trial of intravenous streptokinase, oral aspirin, both, or neither among 17,187 cases of suspected acute myocardial infarction.
J Am Coll Cardiol; 12: 3A-13A.
115. Jaakkola K, Jalkanen S, Kaunismaki K, Vanttinen E, Saukko P, Alanen K, Kallajoki M, Voipio-Pulkki LM, Salmi M. (2000)
Vascular Adhesion protein-1, Intercellular Adhesion Molecule-1 and P-Selectin Mediate Leukocyte Binding to Ischemic Heart in Humans.
J Am Coll Cardiol; 36: 122-129.
116. Jaenecke J. (1991)
Antikoagulanzen- und Fibrinolysetherapie.
Georg Thieme Verlag Stuttgart, New York, 4. Auflage.

117. Jang IK, Lassila R, Fuster V. (1993)
Atherogenesis and inflammation.
Eur Heart J; 14: Suppl K2-6.
118. Jaremo P., Hansson G, Nilsson O. (2000)
Elevated inflammatory parameters are associated with lower platelet density in acute myocardial infarction with ST-elevation.
Thromb Res; 100: 471-478.
119. Jerome SN, Akimitsu T, Korthuis RJ. (1994)
Leukocyte adhesion, edema, and development of postischemic capillary no-reflow.
Am J Physiol; 267: H1329-1336.
120. Jur M, Heller W, Hoffmeister HM, Seipel L. (1995)
Komplementsystem, Kreatinkinase und Leukozytenaktivierung bei Patienten mit instabiler Angina pectoris Symptomatik .
In: Heinle H et al: Arteriosklerose. W.Kohlhammer Stuttgart: S351-354.
121. Kaikita K, Ogawa H, Yasue H, Sakamoto T, Miyao Y, Suefuji H, Soejima H, Tayama S, Hayasaki K, Honda T, Kamijikkoku S. (1997)
Increased plasma soluble intercellular adhesion molecule-1 levels in patients with acute myocardial infarction.
Jpn Circ J; 61: 741-748.
122. Kakkar VV, Bentley PG, Scully MF, MacGregor IR, Jones NA, Webb PJ. (1980)
Antithrombin III and heparin.
Lancet; 1: 461-462.
123. Kamijikkoku S, Murohara T, Tayama S, Matsuyama K, Honda T, Ando M, Hayasaki K. (1998)
Acute myocardial infarction and increased soluble intercellular adhesion molecule-1 :A marker of vascular inflammation and a risk of early restenosis.
Am Heart J ; 136: 231-236.
124. Kapiotis S, Jilma B, Quehenberger P, Ruzicka K, Handler S, Speiser W. (1997)
Morning Hypercoaguability and hypofibrinolysis:Diurnal variations in circulating activated factor VII, prothrombin fragment F1+2, and plasmin-plasmin inhibitor complex.
Circulation ; 96: 19-21.
125. Kaplan AP. (1989)
Relationship of Hageman factor activation to the formation of bradykinin in humans: a historical perspective.
Prog Clin Biol Res; 297: 311-323.

126. Kayikcioglu M, Can L, Mete-Erdem N, Kultursay H, Payzin S, Kokuludag A, Turkoglu C. (2001)
Soluble P-Selectin and the success of thrombolysis in acute myocardial infarction.
Int J Cardiol; 79: 223-229.
127. Kelleher CC, Mitropoulos KA, Imeson J, Meade TW, Martin JC, Reeves BEA, Hughes LO. (1992)
Hageman factor and risk of myocardial infarction in middle aged men.
Atherosclerosis; 97: 67-73.
128. Kereiakes DJ, Roth EM, Howard W, Anderson LC, Ibanez KS, Higby NA, Mueller MN, Laccock P, Abbottsmith CW.(1998)
Efficacy of abciximab induced platelet blockade using a rapid point of care assay.
Circulation; 98 (Suppl): I-251.
129. Kereiakes DJ, Broderick TM, Roth EM, Whang D, Mueller M, Laccock P, Anderson LC, Howard W, Blanck C, Schneider J, Abbottsmith CA. (2000)
High platelet count in platelet-rich plasma reduces measured platelet inhibition by abciximab but not tirofiban nor eptifibatide glycoprotein IIb/IIIa receptor antagonists.
J Thromb Thrombolysis; 9: 149-155.
130. Kereiakes DJ, Runyon JP, Broderick TM, Shimshak TM (2000)
IIb's are not IIb's.
Am J Cardiol; 85: 23C-31C.
131. Kerins DM, Roy L, FitzGerald GA, Fitzgerald DJ. (1989)
Platelet and Vascular Function During Coronary Thrombolysis With Tissue-Type Plasminogen Activator.
Circulation; 80: 1718-1725.
132. Kerner T, Ahlers O, Reschreiter H, Buhner C, Mockel M, Gerlach H. (2001)
Adhesion molecules in different treatments of acute myocardial infarction.
Crit Care; 5: 145-150.
133. Kirstensen SD, Falk E. (1997)
Pathophysiology of acute ischemic syndromes: recent process.
Fibrinol & Proteol; 11: S105-S108.
134. Kloner RA. (1993)
Does reperfusion injury exist in humans?
J Am Coll Cardiol; 21: 1245-1253.
135. Kohler HP, Carter AM. (1998)

- Levels of activated FXII in survivors of Myocardial Infarction-Association with Circulating Risk Factors and Extent of Coronary Heart Disease.
Thromb Haemost; 79: 14-18.
136. Kruskal JB, Commerford PJ, Franks JJ, Kirsch RE (1987)
Fibrin and fibrinogen-related antigens in patients with stable and unstable coronary artery disease.
N Engl J Med ; 317: 1361-1365.
137. Kukielka GL, Hawkins HK, Michael L, Manning AM, Youker K, Lane C, Entman ML, Smith CW, Anderson DC. (1993)
Regulation of Intercellular Adhesion Molecule-1 (ICAM-1) in Ischemic and Reperfused Canine Myocardium.
J Clin Invest; 92: 1504-1516.
138. Kupatt C, Habazettl H, Hanusch P, Wichels R, Hahnel D, Becker BF, Boeckstegers P. (2000)
c7E3Fab Reduces Postischemic Leukocyte-Thrombocyte Interaction Mediated by Fibrinogen Implications for Myocardial Reperfusion Injury.
Thromb Vasc Biol.; 20: 2226-2232.
139. Languino LR, Duperray A, Joganic KJ, Fornaro M, Thornton GB, Altieri DC. (1995)
Regulation of leukocyte-endothelium interaction and leukocyte transendothelial migration by intercellular adhesion molecule 1-fibrinogen recognition.
Proc Natl Acad Sci USA; 92: 1505-1509.
140. Lefer AM. (1999)
Role of the beta2-integrins and immunoglobulin superfamily members in myocardial in ischemia-reperfusion.
Ann Thorac Surg; 68: 1920-1923.
141. Lefer DJ, Shandelya SM, Serrano CV, Becker LC, Kuppusamy P, Zweier JL. (1993)
Cardioprotective actions of a monoclonal antibody against CD18 in myocardial ischemia-reperfusion injury.
Circulation; 88: 1779-1787.
142. Lefkovits J, Plow EF, Topol EJ. (1995)
Platelet glycoprotein IIb/IIIa receptors in cardiovascular medicine.
N Engl J Med; 332: 1553-1559.
143. Libby P, Hansson GK. (1991)
Involvement of the immune system in human atherogenesis:current knowledge and unanswered questions.
Lab Invest; 64: 5-15.

144. Lincoff AM, for the EPIC Investigators.(1997)
Evidence of Prevention of Death and Myocardial Infarction With Platelet Membran Glycoprotein IIb/IIIa Receptor Blockade by Abciximab (c7E3) Among Patients With Unstable Angina Undergoing Percutaneous Coronary Revascularization.
J Am Coll Cardiol; 30: 149-156.
145. Lincoff AM, Kereiakes DJ. (2001)
Abciximab suppresses the rise in levels of circulating inflammatory markers after percutaneous coronary revascularization.
Circulation; 99: 855-860.
146. Lincoff AM, Califf RM, Van de Werf F, Willerson JT, White HD, Armstrong PW, Guetta V, Gibler WB, Hochman JS, Bode C, Vahanian A, Steg PG, Ardissino D, Savonitto S, Bar F, Sadowski Z, Betriu A, Booth JE, Wolski K, Waller M, Topol EJ; Global Use of Strategies To Open Coronary Arteries Investigators (GUSTO). (2002)
Mortality at 1 year with combination platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibition and reduced-dose fibrinolytic therapy vs conventional fibrinolytic therapy for acute myocardial infarction: GUSTO V randomized trial.
JAMA; 288: 2130-2135.
147. Lip GY, Lydakis C, Nuttall SL, Landray MJ, Watson RD, Blann AD. (2000)
A pilot study of streptokinase-induced endothelial injury and platelet activation following acute myocardial infarction.
J Intern Med; 248: 316-318.
148. Liuzzo G, Biasucci LM, Gallimore JR, Grillo RL, Rebuffi AG, Pepys MB, Maseri A. (1994)
The prognostic value of C-reactive protein and serum amyloid a protein in severe unstable angina.
N Engl J Med; 331: 417-424.
149. Liuzzo G, Biasucci LM, Rebuffi AG, Gallimore JR, Caligiuri G, Lanza GA, Quaranta G, Monaco C, Pepys MB, Maseri A. (1996)
Plasma Protein Acute-Phase Response in Unstable Angina Is Not Induced by Ischemic Injury.
Circulation; 94: 2373-2380.
150. Liuzzo G, Buffon A, Biasucci LM, Gallimore JR, Caligiuri G, Vitelli A, Altamura S, Ciliberto G, Rebuffi AG, Crea F, Pepys MB, Maseri A. (1998)
Enhanced Inflammatory response to Coronary angioplasty in Patients With Severe Unstable Angina.
Circulation; 98: 2370-2376.

151. Lopez Y, Paloma MJ, Rifon J, Cuesta B, Paramo JA. (1999)
Measurement of Prethrombotic Markers in the Assessment of Acquired Hypercoagulable States.
Thrombosis Research; 93: 71-78.
152. Lowe GD, Rumley A, Sweetnam PM, Yarnell JW, Rumley J. (2001)
Fibrin D-dimer, Tissue Plasminogen Activator Inhibitor, and the Risk of Major Ischemic Heart Disease in the Caerphilly Study.
Thromb Haemost ; 79: 129-133.
153. Lucchesi BR. (1993)
Complement activation, neutrophils, and oxygen radicals in reperfusion injury.
Stroke; 24: 138-140.
154. Luccore CL, Sobel BE. (1988)
Interactions of tissue-Type Plasminogen activator with plasma inhibitors and their pharmacologic implications.
Circulation; 77: 660-669.
155. Mak KH, Lee LH, Wong A, Chan C, Koh TH, Lau KW, Lim YL. (2002)
Thrombin generation and fibrinolytic activities among patients receiving reduced-dose alteplase plus abciximab or undergoing direct angioplasty plus abciximab for acute myocardial infarction.
Am J Cardiol ; 89: 930-936.
156. Mallory GK, White PD, Salcedo-Salgar J. (1939)
The speed of healing myocardial infarction: a study of the pathologic anatomy in 72 cases.
Am Heart J ; 18: 647-671.
157. Manten A, de Winter RJ, Minnema MC, ten Cate H, Lijmer JG, Adams R, Peters RJ, van Deventer SJ. (1998)
Procoagulant and proinflammatory activity in acute coronary syndroms.
Cardiovascular Research ; 40: 389-395.
158. Marder VJ. (1990)
What does the "Dimertest" test?
Circulation ; 82: 1514-1515.
159. Marmur JD, Thiruvikraman SV, Fyfe BS, Guha A, Sharma SK, Ambrose JA, Fallon JT, Nemerson Y, Taubman MB. (1996)
Identification of active tissue factor in human coronary atheroma.
Circulation; 94: 1226-1232.
160. Martinez-Sales V, Vila V, Reganon E, Goberna MA, Ferrando F, Palencia MA, Aznar J. (1998)

- Elevated Thrombotic Activity after Myocardial Infarction : A2-Year Follow-Up Study.
Haemostasis; 28: 301-306.
161. Marx N, Neumann FJ, Ott I, Gawaz M, Koch W, Pinkau T, Schomig A. (1997)
Induction of cytokine expression in leukocytes by binding of thrombin-stimulated platelets.
Circulation; 95: 2387-2394
162. Maseri A, Biasucci L, Liuzzo G. (1996)
Inflammation in ischemic heart disease.
BMJ; 312: 1049-1050.
163. Mascelli MA, Marciniak SJ, Lance ET, Jordan RE. (1998)
Abciximab inhibits release of platelet granule constituents.
JACC ; 31 (suppl.) Abstract #1009-17.
164. Matsushima K, Taguchi M, Kovacs EJ, Young HA, Oppenheim JJ. (1986)
Intracellular localization of human monocyte associated interleukin 1(IL1)activity and release of biologically active IL1 from monocytes by trypsin and plasmin.
J.Immunol; 136: 2883-2891.
165. May AE, Neumann FJ, Gawaz M, Ott I, Walter H, Schomig A. (1997)
Reduction of monocyte-platelet interaction and monocyte activation in patients receiving antiplatelet therapy after coronary stent implantation.
Eur Heart J; 18: 1913-1920.
166. Mazzone A, De Servi S, Ricevuti G, Mazzucchelli I, Fossati G, Pasotti D, Bramucci E, Angoli L, Marsico F, Specchia G, Notario A. (1993)
Increased expression of neutrophil and monocyte adhesion molecules in unstable coronary artery disease.
Circulation; 88: 358-363.
167. Mazzone A, De Servi S, Mazzucchelli I ,Fossati G,Gritti D, Canale C, Cusa C, Ricevuti G, (1997)
Increased expression of CD11b/18 on phagocytes in ischemic heart disease: abridge between inflammation and coagulation.
Eur J Clin Invest; 27 : 648-652.
168. Meade TW, Mellows S, Brozovic M, Miller GJ, Chakrabarti RR, North WR, Haines AP, Stirling Y, Imeson JD, Thompson SG. (1986)
Haemostatic Function and Ischemic Heart Disease: Principal Results of the Northwick Park Heart Study.
Lancet;2: 533-537.

169. Meisel SR, Shapiro H, Radnay J, Neuman Y, Khaskia A-R, Gruener N, Puzner H, David D. (1998)
Increased Expression of Neutrophil and Monocyte Adhesion Molecules LFA-1 and Mac-1 and Their Ligand ICAM-1 and VLA-4 Throughout the Acute Phase of Myocardial Infarction.
J Am Coll Cardiol; 31: 120-125.
170. Mendall MA, Strachan DP, Butland BK, Ballam L, Morris J, Sweetnam PM, Elwood PC. (2000)
C-reactive protein: relation to total mortality, cardiovascular mortality and cardiovascular risk factors in men.
Eur Heart J ; 21:1584-1590.
171. Menon V, Lessard D, Yarzebski J, Furman MI, Gore JM, Goldberg RJ. (2003)
Leukocytosis and adverse hospital outcomes after acute myocardial infarction.
Am J Cardiol; 92(4):368-372.
172. Merlini PA, Bauer KA, Oltrona L, Ardissino D, Cattaneo M, Belli C, Mannucci PM, Rosenberg RD. (1994)
Persistent Activation of Coagulation Mechanism in Unstable Angina and Myocardial Infarction.
Circulation; 90:61-68.
173. Merlini PA, Bauer KA, Oltrona L, Ardissino D, Spinola A, Cattaneo M, Broccolino M, Mannucci PM, Rosenberg RD. (1995)
Thrombin Generation and Activity During Thrombolysis and Concomitant Heparin Therapy in Patients With Acute Myocardial Infarction.
J Am Coll Cardiol; 25: 203-209.
174. Merlini PA, Repetto A, Lombardi A, Vetrano A, Fetiveau R, Cavallini C, Sappe D, Salvioni A, Canziani R, Savonitto S, Mannucci PM, Ardissino D. (1999)
Effect of Abciximab on prothrombin activation and thrombin generation in acute coronary syndromes without ST-segment elevation: Global Utilization of Strategies to Open Occluded Coronary Arteries Trial IV in Acute Coronary Syndromes (GUSTO IV ACS) Italian Hematologic Substudy.
Circulation; 105(8): 928-32.
175. Miche E, Baller D, Gleichmann U, Mannebach H, Schmidt H, Prohaska W. (1995)
Fibrinogen und Leukozytenzahl bei koronarer Herzkrankheit. Korrelationen zum angiographischen und klinischen Schweregrad.
Z Kardiol ; 84: 92-98
176. Michelson AD, Barnard MR, Krueger LA, Valeri CR, Furman MI. (2001)
Circulating Monocyte-Platelet Aggregates Are a More Sensitive Marker of In Vivo Platelet Activation Than Platelet Surface P-Selectin.

- Studies in Baboons, Human Coronary Intervention ,and Human Acute Myocardial Infarction.
Circulation ;101: 1533-1537.
177. Mickelson JK, Ali MN, Kleiman NS, Lakkis NM, Chow TW, Hughes BJ, Smith CW. (1999)
Chimeric 7E3 Fab (Reo Pro) decreases detectable CD11b on neutrophils from patients undergoing coronary angioplasty.
J Am Coll Cardiol ; 33: 97-106.
178. Miller GJ, Esnouf MP, Burgess AI, Cooper JA, Mitchell JP. (1997)
Risk of coronary heart disease and activation of factor XII in middle-aged men.
Arterioscler Thromb Vasc Biol ;17:2103-2106.
179. Minnema MC, Peters RJ, de Winter R, Lubbers YP, Barzegar S, Bauer KA, Rosenberg RD, Hack CE, ten Cate H. (2000)
Activation of Clotting Factors XI and IX in Patients With Acute Myocardial Infarction.
Arterioscler Thromb Vasc. Biol; 20: 2489-2493.
180. Miyao Y, Yasue H, Ogawa H, Misumi I, Masuda T, Sakamoto T, Morita E. (1993)
Elevated plasma interleukin-6 levels in patients with acute myocardial infarction.
Am Heart J; 126: 1299-1304.
181. The Principal Investigators of the MONICA Project. (1987)
WHO-MONICA Project: geographic variation in mortality from cardiovascular diseases- baseline data on selected population characteristics and cardiovascular mortality.
World Health Stat.Q; 40: 171-184.
182. Moser M, Nordt T, Peter K, Ruef J, Kohler B, Schmittner M, Smalling R, Kubler W, Bode C. (1999)
Platelet Function During and After Thrombolytic Therapy for Acute Myocardial Infarction With Reteplase, Alteplase or Streptokinase.
Circulation; 100: 1858-1864.
183. Moss AJ, Goldstein RE, Marder VJ, Sparks CE, Oakes D, Greenberg H, Weiss HJ, Zareba W, Brown MW, Liang CS, Lichstein E, Little WC, Gillespie JA, Van Voorhees L, Krone RJ, Bodenheimer MM, Hochman J, Dwyer EM Jr, Arora R, Marcus FI, Watelet LF, Case RB. (1999)
Thrombogenic Factors and Recurrent Coronary Events.
Circulation ; 99: 2517-2522
184. Mulvihill NT, Foley JB, Murphy R, Crean P, Walsh M. (2000)
Evidence of Prolonged inflammation in Unstable Angina ab'nd Non-Q wave Myocardial Infarction.
J Am Coll Cardiol; 36: 1210-1216.

185. Munkvad S, Jespersen J, Gram J, Kluft C. (1991)
Depression of Factor XII-Dependant Fibrinolytic Activity Characterizes Patients With Early Myocardial Reinfarction After Recombinant Tissue-Type Plasminogen Activator Therapy.
J Am Coll Cardiol;18: 454-458.
186. Neumann FJ, Ott I, Gawaz M, Richardt G, Holzapfel H, Jochum M, Schomig A. (1995)
Cardiac Release of Cytokines and Inflammatory Response in Acute Myocardial Infarction.
Circulation; 92: 748-755.
187. Neumann FJ, Ott I, Marx N, Luther T, Kenngott S, Gawaz M, Kotzsch M, Schomig A. (1997a)
Effect of Human Recombinant Interleukin-6 and Interleukin-8 on Monocyte Procoagulant Activity.
Arterioscler Thromb Vasc Biol ;17: 3399-3405.
188. Neumann FJ, Marx N, Gawaz M, K, Brand K, Ott, I, Rokitta C, Sticherling C, Meinel C, May A, Schömig A. (1997b)
Induction of Cytokine Expression in Leukocytes by Binding of Thrombin-Stimulated Platelets.
Circulation; 95: 2387-2394.
189. Neumann FJ, Zohnhofer D, Fakhoury L, Ott I, Schömig A. (1999)
Effect of glycoprotein IIb/IIIa-receptor blockade on platelet-leukocyte interaction and surface expression of the leukocyte integrin Mac-1 in acute myocardial infarction.
J Am Coll Cardiol; 34: 1420-1426.
190. Niewiarowski S, Senyi AF, Gillies P. (1973)
Plasmin-induced platelet aggregation and platelet release reaction: effects on hemostasis.
J Clin Invest; 52: 1647-1657.
191. Okada K, Lijnen HR, Moreau H, Vanderschueren S, Collen D. (1996)
Procoagulant properties of intravenous staphylokinase versus tissue-type plasminogen activator.
Thromb Haemost; 76: 857-859.
192. Ott I, Neumann FJ, Gawaz M, Schmitt M, Schomig A. (1996)
Increased Neutrophil-Platelet Adhesion in Patients With Unstable Angina.
Circulation ; 94: 1239-1246.
193. Ott I, Neumann FJ, Kenngott S, Gawaz M, Schomig A. (1998)
Procoagulant Inflammatory Response of Monocytes After Direct Balloon Angioplasty in Acute Myocardial Infarction.
Am J Cardiol; 82: 938-942.

194. Owen J, Friedman KD, Grossmann BA, Wilkins C, Berke AD, Powers ER. (1988)
Thrombolytic therapy with tissue plasminogen activator or streptokinase induces transient thrombin activity.
Blood; 72: 616-620.
195. Parise P, Agnelli G. (1991)
Thrombus resistance to lysis and reocclusion after thrombolysis: the role of platelets.
Blood Coagul. Fibrinolysis; 2: 749-758.
196. Pannitteri G, Marino B, Campa PP, Martucci R, Testa U, Peschle C. (1997)
Interleukin 6 and 8 as Mediators of acute Phase Response in Acute Myocardial Infarction.
Am J of Cardiol ; 80: 623-625.
197. Pedersen OD, Munkvad S, Gram J, Kluft C, Jespersen J. (1993)
Depression of Factor XII-dependant fibrinolytic activity in survivors of myocardial infarction at risk of reinfarction.
Eur Heart J.; 14: 785-789.
198. Peter K, Straub A, Kohler B, Volkmann M, Schwarz M, Kubler W, Bode C. (1999)
Platelet activation as a potential mechanism of GPIIb/IIIa inhibitor induced thrombocytopenia.
Am J Cardiol ; 84: 519-524.
199. Pietila KO, Harmoinen AP, Jokiniitty J, Pasternack AI. (1996)
Serum C-reactive protein concentration in acute myocardial infarction and its relationship to mortality during 24 months of follow-up in patients under thrombolytic treatment.
Eur Heart J.;17: 1345-1349.
200. Pilote L, Miller DP, Califf RM, Topol EJ; Global Utilization of Streptokinase and Tissue Plasminogen Activator for Occluded Coronary Arteries (GUSTO-I) Investigators. (2001)
Recurrent ischemia after thrombolysis for acute myocardial infarction.
Am Heart J ;141:559-65.
201. Pitt B, Mason J, Conti CR, Colman RW. (1969)
Observations on the plasma kallikrein system during myocardial ischemia.
Trans Assoc Am Phys ; 82: 98-107.
202. Plescia J, Conte MS, VanMeter G, Ambrosini G, Altieri DC. (1998)
Molecular identification of the cross-reacting epitope on alphaM beta2-integrin I domain recognized by anti-alphaIIb beta3 monoclonal antibody 7E3 and its involvement in leukocyte adherence.

- J Biol Chem ; 273: 20372-20377.
203. Pober JS, Gimbrone MA Jr, Lapierre LA, Mendrick DL, Fiers W, Rothlein R, Springer TA. (1986)
Overlapping patterns of activation of human endothelial cells by interleukin1, tumor necrosis factor, and immune interferon.
J Immunol; 138: 3319-3324.
204. Poston RN, Haskard DO, Coucher JR, Gall NP, Johnson-Tidey RR. (1992)
Expression of intercellular adhesion molecule-1 in atherosclerotic plaques.
Am J Pathol; 140: 889-896.
205. Rapold HJ, Kuemmerli H, Weiss M, Baur H, Haeberli A. (1989)
Monitoring of fibrin generation during thrombolytic therapy of acute myocardial infarction with recombinant tissue-plasminogen activator.
Circulation; 79: 980-989.
206. Rapold HJ, de Bono D, Arnold AE, Arnout J, De Cock F, Collen D, Verstraete M. (1992)
Plasma FibrinopeptideA Levels in Patients With Acute Myocardial Infarction Treated With Alteplase.
Correlation With Concomitant Heparin, Coronary Artery Patency, and Recurrent Ischemia.
Circulation; 85: 928-934.
207. Rasmanis G, Vesterqvist O, Green K, Edhag O, Henriksson P. (1992)
Evidence of increased platelet activation after thrombolysis in patients with acute myocardial infarction.
Br Heart J ; 68: 374-376.
208. Reganon E, Ferrando F, Vila V, Villa P, Martinez-Sales V, Fayos L, Ruano M, Aznar J. (1998)
Increase in Thrombin Generation after Coronary Thrombolysis with rt-PA or Streptokinase with Simultaneous Heparin versus Heparin alone.
Heamostasis ; 28: 99-105.
209. Revak SD, Cochrane CG. (1976)
The relationship of structure and function in human Hageman factor .The association of enzymatic and binding activities with separate regions of molecule.
J Clin Invest; 57: 825-850.
210. Reverter JC, Beguin S, Kessels H, Kumar R., Hemker HC, Coller BS.(1996)
Inhibition of platelet-mediated ,tissue factor-induced thrombin generation by the mouse/human chimeric 7E3 antibody. Potential implications for the effect of c7E3 Fab treatment on acute thrombosis and clinical restenosis.

- J Clin Invest ; 98: 913-919 .
211. Ricevuti G, Mazzone A, Pasotti D, De Servi S, Specchia G. (1991)
Role of granulocytes in endothelial injury in coronary heart disease.
Atherosclerosis ; 91: 1-14.
212. Ridker PM, Hennekens CH, Cerskus A, Stampfer MJ. (1994)
Plasma Concentration of Cross-Linked Fibrin Degradation Product (D-Dimer)
and the Risk of Future Myocardial Infarction Among Apparently Healthy Men.
Circulation ; 90: 2236-2240.
213. Ridker PM, Buring JE, Shih J, Matias M, Hennekens CH. (1998a)
Prospective Study of C-Reactive Protein and the Risk of Future Cardiovascular
Events Among Apparently Healthy Women.
Circulation; 98: 731-733.
214. Ridker PM. (1998b)
Inflammation, Infection , and Cardiovascular Risk
How Good Is the Clinical Evidence?
Circulation ; 97: 1671-1674.
215. Ridker PM, Hennekens CH, Roitman-Johnson B, Stampfer MJ, Allen J.
(1998c)
Plasma concentration of soluble intercellular adhesion molecule 1 and risk of
future myocardial infarction in apparently healthy men.
Lancet; 351: 88-92.
216. Ridker PM, Rifai N, Stampfer MJ, Hennekens CH. (2000)
Plasma Concentration of Interleukin-6 and the Risk of Future Myocardial
Infarction Among Apparently Healthy Men .
Circulation; 101: 1767-1772.
217. Rinder HM, Bonan JL, Rinder CS, et al. (1991)
Dynamics of leukocyte-platelet- adhesion in whole blood.
Blood; 78: 1730-1737.
218. Ring ME, Butman SM, Bruck DC, Feinberg WM, Corrigan JJ Jr (1988)
Fibrin Metabolism in Patients with Acute Myocardial Infarction During and
After Treatment with Tissue-Type Plasminogen Activator.
Thrombosis and Haemostasis;60:428-433.
219. Ross R. (1986)
The pathogenesis of atherosclerosis- an update.
N Engl J Med; 314: 488-500.
220. Ross R. (1993)
The pathogenesis of atherosclerosis-a perspective for the 1990s.
Nature; 362: 801-809.

221. Ross R. (1999)
Atherosclerosis is an inflammatory disease
Am Heart J ;138: S 419-420.
222. Rothlein R, Mainolfi EA, Czajkowski M, Marlin SD. (1995)
A form of circulating ICAM-1 in human serum.
J Immunol ; 147: 3788-3793.
223. Sakurai S, Inoue A, Koh CS, Owa M, Yanagisawa N. (1997)
Soluble form of selectins in blood of patients with acute myocardial infarction
and coronary intervention.
Vasc Med; 2: 163-168.
224. Sarma J, Laan CA, Alam S, Jha A, Fox KA, Dransfield I (2002)
Increased platelet binding to circulating monocytes in acute coronary
syndromes.
Circulation.; 105(18): 2166-2171.
225. Schaiff WT, Eisenberg PR (1997)
Mechanisms for thrombolysis-induced increases in procoagulant and
proinflammatory activity.
Fibrinolysis & Proteolysis; 11:Suppl 1: 115-118.
226. Scharfstein JS, Abendschein DR, Eisenberg PR, George D, Cannon CP,
Becker RC, Sobel B, Cupples LA, Braunwald E, Loscalzo J. (1996)
Usefulness of fibrinogenolytic and procoagulant markers during thrombolytic
therapy in predicting clinical outcomes in acute myocardial infarction. TIMI-5
Investigators. Thrombolysis in Myocardial Infarction.
Am J Cardiol ; 78: 503-510.
227. Schrör K (2000)
Abciximab:
Erstes klinisch eingeführtes Antiintegrin zur Hemmung der
Thrombozytenaggregation.
Dr Schrör Verlag Frechen, 1.Auflage.
228. Schwarz M, Nordt T, Bode C, Peter K. (2002)
The GPIIb/IIIa inhibitor abciximab (c7E3) inhibits the binding of various
ligands to the leukocyte integrin Mac-1 (CD11b/18, alphaMbeta2).
Thromb Res; 15: 121-128.
229. Seitz R, Blanke H, Pratorius G, Strauer BE, Egbring R. (1988)
Increased Thrombin Activity During Thrombolysis.
Thrombosis and Haemostasis ; 59: 541-542.
230. Seitz R., Pelzer H., et al (1993)
Prothrombin Activation by Thrombolytic Agents.
Fibrinolysis ;7: 109-115:

231. Serebruany VL, Murugesan SR, Pothula A, Semaan H, Gurbel PA. (1999)
Soluble PECAM-1, but not P-Selectin, nor osteonectin identify acute myocardial infarction in patients presenting with chest pain.
Cardiology ; 91(1): 50-55:
232. Shyu KG, Chang H, Lin CC, Kuan P. (1996)
Circulating Intercellular Adhesion Molecule-1 and E-Selectin in Patients With Acute Coronary Syndrome:
Chest; 109: 1627-1630.
233. Simon DI, Xu H, Ortlepp S, Rogers C, Navaneetha K Rao. (1997)
7E3 monoclonal antibody directed against the platelet glycoprotein IIb/IIIa cross-reacts with the leukocyte integrin Mac-1 and blocks adhesion to fibrinogen and ICAM-1.
Arterioscl Thromb Vasc Biol; 17: 528-535.
234. Simon DI, Chen Z, Xu H, Li CQ, Dong J, Mc Intire LV, Ballantyne CM, Zhang L, Furman MI, Berndt MC, et al. (2000)
Platelet glycoprotein Ib α is a counterreceptor for the leukocyte integrin Mac-1 (CD11b/18).
J Exp Med; 192: 193-204.
235. Sluiter W, Pietersma A, Lamers JM, Koster JF. (1993)
Leukocyte adhesion molecules on the vascular endothelium: their role in the pathogenesis of cardiovascular disease and the mechanisms underlying their expression.
J Cardiovasc. Pharmacol.; 22 Suppl 4: S37-S44.
236. The SPEED Group (Strategies for the Patency Enhancement in the Emergency Department). (2000)
Randomized trial of abciximab with and without low-dose reteplase for acute myocardial infarction.
Circulation; 101: 2788-2794.
237. Springer TA. (1994)
Traffic signals for lymphocyte recirculation and leukocyte emigration: a multistep paradigm.
Cell; 76: 301-314.
238. Squadrito F, Saitta A, Altavilla D, Iocolano M, Canale P, Campo GM, Squadrito G, Di Tano G, Mazzu A, Caputi AP. (1996)
Thrombolytic therapy with urokinase reduces increased circulating endothelial adhesion molecules in acute myocardial infarction.
Inflamm Res ; 45(1): 14-19.
239. Stangl K, Laule M, Tenckhoff B, Stangl V, Glied V, Dubel P, Grohmann A, Melzer C, Langel J, Wernecke KD, Baumann G, Ziemer S. (1998)

- Fibrinogen Breakdown, Long-Lasting Systemic Fibrinolysis, and Procoagulant Activation During Alteplase Double-Bolus Regimen in Acute Myocardial Infarction.
Am J Cardiol ; 81: 841-847
240. Stierle U, Niederstadt C. (1999)
Klinikleitfaden Kardiologie
Urban & Fischer Verlag , 2.Auflage.
241. Sturk A, Hack CE, Aarden LA, Brouwer M, Koster RR, Sanders GT. (1992)
Interleukin-6-release and the acute-phase reaction in patients with acute myocardial infarction :a pilot study.
J Lab Clin Med ; 119: 574-579.
242. Szabo S., Kastner C., Hoffmeister HM. (2000)
Age-dependancy in molecular markers of haemostasis, fibrinolysis and in soluble adhesion molecules
Fibrinolysis & Proteolysis; 14(5): 281-287
243. Szczeklik A, Dropinski J, Radwan J, Krzanowski M. (1992)
Persistent Generation of Thrombin After Acute Myocardial Infarction.
Arteriosclerosis and Thrombosis ;12: 548-553
244. Tanaka M., Suzuki A. (1994)
Hemostatic Abnormalities in Acute Myocardial Infarction as Detected by Specific Blood Markers.
Thrombosis Research ;76: 289-298.
245. Thompson SG, Kienast J, Pyke SD, Haverkate F, van de Loo JC. (1995)
Hemostatic factors and the risk of myocardial infarction or sudden death in patients with angina pectoris. European Concerted Action on Thrombosis and Disabilities Angina Pectoris Study Group.
N Engl J Med; 332(10): 635-641
246. Tiisala S, Majuri ML, Carpen O, Renkonen R. (1994)
Enhanced ICAM-1 dependent adhesion of myelomonocytic cells expressing increased levels of beta 2-integrins and CD43.
Scand J Immunol; 39: 249-256.
247. Tomoda H., Aoki N. (2000)
Prognostic value of C-reactive protein levels within six hours after the onset of acute myocardial infarction.
Am Heart J ;140: 324-328.
248. Topol EJ, Byzeva TV, Blow ET. (1999)
Platelet GPIIb/IIIa blockers.
Lancet; 353: 227-231.

249. Topol EJ (2001)
Reperfusion therapy for acute myocardial infarction with fibrinolytic therapy or combination reduced fibrinolytic therapy and platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibition:the GUSTO V randomised trial.
Lancet ; 357: 1905-1914.
250. Torr SR, Nachowiak DA, Fujii S, Sobel BE. (1992)
“Plasminogen steal “ and Clot Lysis.
J Am Coll Cardiol ; 19: 1085-1090.
251. Toss H, Lindahl B, Siegbahn A, Wallentin L. (1997)
Prognostic influence of increased fibrinogen and C-reactive protein levels in unstable coronary artery disease. FRISC Study Group. Fragmin during Instability in Coronary Artery Disease.
Circulation; 96: 4204-4210.
252. Ueda K, Takahashi M, Ozawa K, Kinoshita M. (1999)
Decreased soluble interleukin-6 receptor in patients with acute myocardial infarction.
Am Heart J ; 138: 906-915.
253. Vaddi K, Nicolini FA, Mehta P, Mehta JL. (1994)
Increased secretion of tumor necrosis factor- α and interferon- γ by mononuclear leukocytes in patients with ischemic heart disease.
Circulation; 26: 1361-1364.
254. Van der Wal A, Becker AE, van der Loos CM, Das PK. (1994)
Site of Intimal Rupture or Erosion of Thrombosed Coronary Atherosclerotic Plaques Is Characterized by an Inflammatory Process Irrespective of the Dominant Plaque Morphology.
Circulation ; 89: 36-44.
255. Vaziri ND, Kennedy SC, Kennedy D, Gonzales E. (1992)
Coagulation, Fibrinolytic, and Inhibitory Proteins in Acute Myocardial Infarction and Angina Pectoris.
Am J Med ; 93(6): 651-657.
256. Weaver WD. (1996)
Results of the RAPID 1 and RAPID 2 thrombolytic trials in acute myocardial infarction.
Eur Heart J; 17: Suppl: E14-20.
257. Whicher J, Biasucci L, Rifai N. (1999)
Inflammation ,the Acute Phase response and Atherosclerosis.
Clin Chem Lab Med ;37:495-503.
258. Wiesner G, Todzy-Wolff I, Hoffmeister H.(1995)
Herzinfarkt. In:

- Hoffmeister H, Bellach BM (Hrsg.)
Die Gesundheit der Deutschen.
RKI-Heft 7/1995, Robert Koch Institut Berlin.
259. Wiesner G, Grimm J, Bittner E. (1999)
Zum Herzinfarktgeschehen in der Bundesrepublik Deutschland: Prävalenz,
Inzidenz, Trend, Ost-West-Vergleich.
Gesundheitswesen 61, Sonderheft 2 S72-78.
260. Winters KJ, Santoro SA, Miletich JP, Eisenberg PR. (1991)
Relative Importance of Thrombin Compared With Plasmin-Mediated Platelet
Activation in Response to Plasminogen Activation With Streptokinase.
Circulation ; 84:1552-1560.
261. Woodhouse PR, Khaw KT, Plummer M, Foley A, Meade TW. (1994)
Seasonal variations of plasma fibrinogen and factor VII in the elderly: winter
infections and death from cardiovascular disease.
Lancet; 343: 435-439.
262. Yarnell JW, Baker IA, Sweetnam PM. (1991)
Fibrinogen, viscosity, and white blood cell count are major risk for ischemic
heart disease: the Caerphilly and Speedwell collaborative heart disease studies.
Circulation; 83: 836-844.
263. Yasuda M., Takeuchi K., Hiruma M, Iida H, Tahara A, Itagane H, Toda
I, Akioka K, Teragaki M, Oku H, Kanayama Y, Takeda T, Kolb WP, Tamerius
JD (1990)
The Complement System in Ischemic Heart Disease.
Circulation ; 81: 156-163.
264. Yasuda T, Gold HK, Fallon JT, Leinbach RC, Guerrero JI, Scudder LE
(1988)
Monoclonal antibody against platelet glycoprotein (GP)IIb/IIIa receptor prevents
coronary artery reocclusion after reperfusion with recombinant tissue-type
plasminogen activator in dogs.
J Clin Invest ; 81: 1284-1291.

Danksagung

Hiermit möchte ich mich ganz herzlich bei Herrn Prof. Dr. H.M. Hoffmeister, Chefarzt der Klinik für Kardiologie und Allgemeine Innere Medizin des Städtischen Klinikums Solingen, für die freundliche Überlassung des Themas und die gute Betreuung während meiner Promotion bedanken.

Ebenso möchte ich Herrn Dr. S. Szabo und Frau Dr. R. Ehlers für die gute Betreuung, die Hilfe bei der statistischen Auswertung und die Korrektur danken.

Mein besonderer Dank gilt Frau S. Kazmaier für die Analyse der Blutproben und dafür, dass sie mir immer mit Rat und Tat zur Seite stand.

Darüber hinaus möchte ich mich bei Herrn G. Loncar für die Hilfe bei den Aufbereitungen des Blutes und der Zusammenstellung der Kontrollgruppe bedanken, ebenso bei Frau P. Rilling für die Analyse der Blutproben.

Dank gilt auch den Ärzten und dem Pflegepersonal der Intensivstation E11 der Medizinischen Universitätsklinik Tübingen, sowie vor allem den Patienten und den Kontrollpersonen, die sich bereit erklärt haben, an dieser Studie teilzunehmen.

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

Lebenslauf

Angabe zur Person:

Name: Etzel
Vorname: Diana
Geburtstag: 17.07.1976
Geburtsort: Esslingen a. N
Familienstand: ledig
Nationalität: Deutsch

Schulbildung:

Sep.1983 – Juli 1987 Brunnenschule in Reichenbach a.d. Fils
Sep.1987 – Juni1996 Gymnasium Plochingen
Juni 1996 Abitur

Medizinische Ausbildung:

Okt/1996- Sep/1998 Vorklinisches Studium an der Universität Rostock
Sep/1998 Physikum an der Universität Rostock
Okt/1998- Mai 2003 Klinisches Studium an der Eberhard-Karls-Universität
Tübingen
August 1999 1.Staatsexamen
April 2002 2.Staatsexamen
April 2002- März 2003 Praktisches Jahr im Klinikum Stuttgart
15.Mai 2003 3.Staatsexamen
Oktober 2003- Oktober
2004 Ärztin im Praktikum im Zentrum für Innere Medizin des
Katharinenhospitals Stuttgart
Seit Oktober 2004 Assistenzärztin im Zentrum für Innere Medizin des
Katharinenhospitals Stuttgart