Aus der Medizinischen Universitätsklinik und Poliklinik

Tübingen

Abteilung Innere Medizin III

Ärztlicher Direktor: Professor Dr. M. Gawaz

Der Einfluss von nicht valvulär bedingtem Vorhofflimmern auf den Stromal cell-derived factor-1 (SDF-1) im Plasma und auf zirkulierenden Thrombozyten bei Patienten mit ischämischer Herzerkrankung

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der Medizinischen Fakultät
der Eberhard Karls Universität
zu Tübingen

vorgelegt von

Angela Maria Rahmann

aus

Stuttgart

2012

Dekan:	**Professor Dr. I. B. Autenrieth**
1. Berichterstatter:	**Professor Dr. M. Gawaz**
2. Berichterstatter:	**Frau Professor Dr. K. Klingel**

Meiner Familie

1 Inhaltsverzeichnis

1 Inhaltsverzeichnis 4
2 Abkürzungsverzeichnis 6
3 Einleitung 7
3.1 Pathophysiologie des Vorhofflimmerns 7
3.2 Stromal cell-derived factor-1 (SDF-1) 8
3.3 Thrombozytenaktivierung bei Vorhofflimmern 10
3.4 Zielsetzung und Motivation 12
4 Patienten und Methodik 13
4.1 Studienpopulation 13
4.2 Methodik 14
4.2.1 Durchflusszytometrie 14
4.2.2 ELISA 15
4.3 Datendarstellung und statistische Auswertung 16
5 Ergebnisse 17
5.1 Die Auswirkung von Vorhofflimmern auf die Regulation von SDF-1 bei Patienten mit stabiler koronarer Herzerkrankung 17
5.1.1 Subgruppenanalyse: Paroxysmales und persistierendes Vorhofflimmern 19
5.2 Die Auswirkung von Vorhofflimmern auf die Regulation von SDF-1 bei Patienten mit akutem Koronarsyndrom 27
5.2.1 Subgruppenanalyse: Paroxysmales und persistierendes Vorhofflimmern 28
5.3 SDF-1 und CRP 33
5.4 Thrombozytäre SDF-1 Oberflächenexpression und Plasmakonzentration von SDF-1 33
5.5 Der Effekt von Vorhofflimmern auf die thrombozytäre SDF-1 Oberflächenexpression bei akutem Koronarsyndrom im Vergleich zu stabiler koronarer Herzkrankheit 33
6 Diskussion 35
6.1 Remodeling bei Vorhofflimmern 35

6.2 SDF-1 bei Vorhofflimmern 36
7 Zusammenfassung 39
8 Literaturverzeichnis 40
9 Publikationen 44
10 Danksagung 45
11 Lebenslauf 46

2 Abkürzungsverzeichnis

ACC	American College of Cardiology
ACE-Inhibitoren	Angiotensin-Konversionsenzym-Hemmer
ACS	Akutes Koronarsyndrom
AF	Atrial fibrillation (Vorhofflimmern)
AHA	American Heart Association
ANP	Atriales natriuretisches Peptid
AT_1-Antagonisten	$Angiotensin_1$-Antagonisten
CPDA	Citrate phosphate dextrose adenine
CRP	C-reaktives Protein
EDTA	Ethylendiamintetraessigsäure
ELISA	Enzyme-linked Immunosorbent Assay
FACS	Fluorescence activated cell sorting
FITC	Fluorescein-Isocyanat
HIV	Humanes Immundefizienz-Virus
I.E.	Internationale Einheiten
LVEF	Linksventrikuläre Ejektionsfraktion
MFI	Mittlere Fluoreszenzintensität
Parox.	Paroxysmal
PBS	Phosphatgepufferte Salzlösung
PCI	Perkutane Koronarintervention
Pers.	Persistierend
PFA	Paraformaldehyd
SAP	Stabile Angina pectoris
sCD40L	Löslicher CD40-Ligand
SD	Standardabweichung
SDF-1	Stromal cell-derived factor-1
SR	Sinusrhythmus
TNF	Tumornekrosefaktor
VHF	Vorhofflimmern

3 Einleitung

3.1 Pathophysiologie des Vorhofflimmerns

Vorhofflimmern ist die häufigste anhaltende Herzrhythmusstörung und durch einen progredienten Verlauf gekennzeichnet. Paroxysmales Vorhofflimmern entwickelt sich meist im Verlauf zu persistierendem Vorhofflimmern, wobei die Erfolgsrate einer Kardioversion mit der Dauer des Vorhofflimmerns sinkt. Die Progredienz des Vorhofflimmerns ist durch drei Phasen charakterisiert:

1) Das elektrische Remodeling. Es tritt innerhalb der ersten Tage nach Beginn des Vorhofflimmerns auf und ist durch eine Verkürzung der effektiven atrialen Refraktärzeit gekennzeichnet [38].
2) Die Verringerung der Kontraktilität der Vorhöfe, welche die Vorhofdilatation verstärkt, was wiederum zur Persistenz des Vorhofflimmerns beitragen kann.
3) Das Tachykardie-induzierte strukturelle Remodeling. Die Anpassungsvorgänge in Form des strukturellen Remodelings treten auf, wenn Vorhofflimmern persistiert, sowie auch in Folge von Herzinsuffizienz und anderen zu Grunde liegenden Herz-Kreislauf-Erkrankungen [3].

Das Remodeling der Vorhöfe findet sowohl auf der Ebene eines einzelnen Myozyten als auch des Vorhofgewebes als Ganzes statt [34]. Diese Anpassungsvorgänge in den Vorhöfen tragen zur Aufrechterhaltung des Vorhofflimmerns bei.

Weiterhin ist das atriale Remodeling ein multifaktorieller inflammatorischer Prozess. Dieser umfasst die Hypertrophie, Apoptose und Nekrose der Myozyten, Änderungen sowohl in der Zusammensetzung der extrazellulären Matrix als auch in der Expression von Ionenkanälen und atrialen Hormonen und schließlich die Zellinfiltration bei Inflammation [9,13]. Es hat sich erwiesen, dass Entzündungsmarker wie zum Beispiel das C-reaktive Protein (CRP), der Tumornekrosefaktor (TNF), Interleukine und Zytokine bei Vorhofflimmern erhöht sind

[6,11]. Die genauen Mechanismen der Infiltration der Blutkörperchen und der Inflammation bei Vorhofflimmern sind jedoch nur unzureichend aufgeklärt.

3.2 Stromal cell-derived factor-1 (SDF-1)

Das Chemokin Stromal cell-derived factor-1 (SDF-1) stammt aus der CXC-Gruppe und wird auch als CXCL12 bezeichnet. Es weist ein hohes Maß an Konservierung zwischen den unterschiedlichen Spezies auf. So lässt sich eine 99-prozentige Übereinstimmung der Sequenz von Mäusen und Menschen feststellen [26].

Es sind zwei Formen von SDF-1 bekannt: SDF-1α und SDF-1β. Beide werden vom selben Gen kodiert und entstehen durch alternatives Splicing. Während SDF-1α aus 89 Aminosäuren besteht und von drei Exons kodiert wird, besteht SDF-1β aus 93 Aminosäuren und wird von vier Exons kodiert [26].

Als Ligand für SDF-1 konnte sein Rezeptor CXCR4 identifiziert werden [22]. Später fand man mit CXCR7 einen weiteren Rezeptor für SDF-1, der mit CXCR4 funktionelle Heterodimere bildet und so die Effekte der Signalkaskade, die durch SDF-1 induziert wird, verstärkt [27].

In hoher Konzentration wird SDF-1 von Stromazellen des Knochenmarks produziert [1]. Darüber hinaus wird SDF-1 im Gegensatz zu proinflammatorischen Chemokinen auch konstitutiv in vielen Organen produziert, unter anderem in Milz, Herz, Leber und Niere [31]. Es konnte außerdem bereits in vorherigen Arbeiten gezeigt werden, dass Thrombozyten nach ihrer Aktivierung das Chemokin SDF-1 auf ihrer Oberfläche exprimieren und anschließend sezernieren. Durch diesen Mechanismus werden die Adhäsion der Thrombozyten an Gefäßwände und die Differenzierung von Progenitorzellen in endotheliale Progenitorzellen begünstigt, was wiederum die Angiogenese und Regeneration der Gefäße fördert [21].

SDF-1 spielt eine Schlüsselrolle bei der Regulation vieler wichtiger Funktionen der reifen Blutkörperchen (Lymphozyten und Monozyten) und der Progenitorzellen. Zu diesen Funktionen gehören die Chemotaxis, Migration, Transmigration, Adhäsion, Aktivierung und Differenzierung [21]. Auch bei der Hämatopoese stellt SDF-1 einen wichtigen Faktor dar, indem es eine

antiapoptotische Wirkung auf $CD34^+$ Zellen hat [19]. Ebenso spielt SDF-1 bei der Organogenese eine wichtige Rolle. Tierexperimentelle Studien ließen erkennen, dass SDF-1-defiziente Mäuse Herzfehler und Störungen der Hämatopoese aufwiesen [39].

Des Weiteren werden SDF-1/CXCR4 - Interaktionen beobachtet, die zur Progression und Metastasierung von Tumoren beitragen [8], und auch bei einer Infektion mit dem Humanen Immundefizienz-Virus (HIV) spielt SDF-1 eine wichtige Rolle. SDF-1 ist der Ligand für CXCR4, einem wichtigen CD4 Co-Rezeptor für die Aufnahme von HIV in die Wirtszelle. So kann die Infektion mit HIV durch SDF-1 inhibiert werden [28]. Darüber hinaus ist bei HIV-infizierten Patienten SDF-1 in atherosklerotischen Plaques besonders hoch exprimiert [12].

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass SDF-1 nicht nur viele physiologische Vorgänge wie Angiogenese, Entwicklung, Hämatopoese und Regeneration der Gefäße fördert, sondern auch für pathophysiologische Prozesse wie Atherosklerose, die Infektion mit HIV, Tumorwachstum und –metastasierung von großer Bedeutung ist [31] (Abbildung 1).

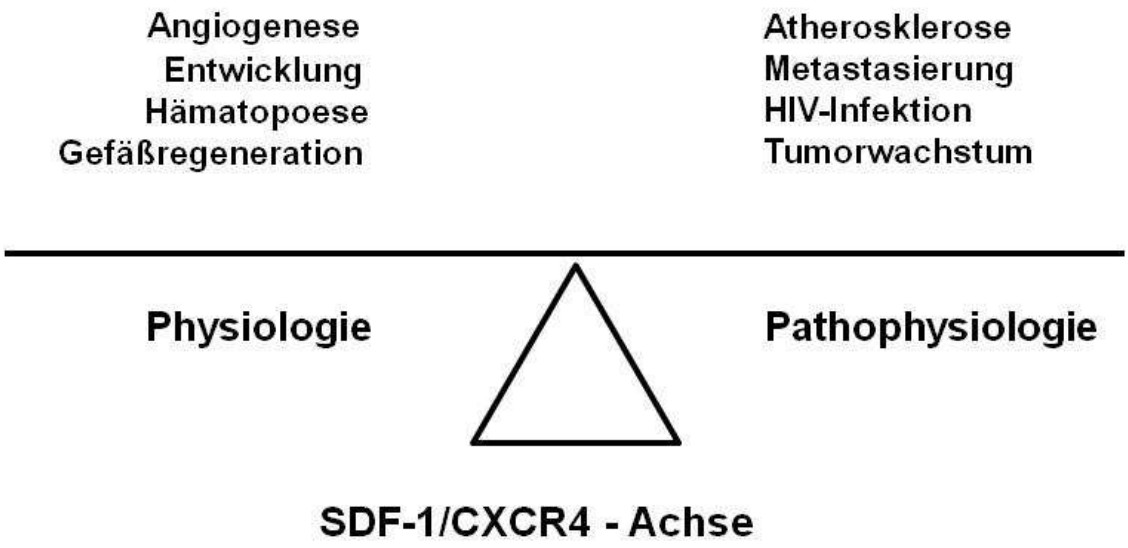


Abbildung 1: Die unterschiedlichen Funktionen der SDF-1/CXCR4 – Achse in Bezug auf physiologische und pathophysiologische Prozesse
Modifiziert nach [31].

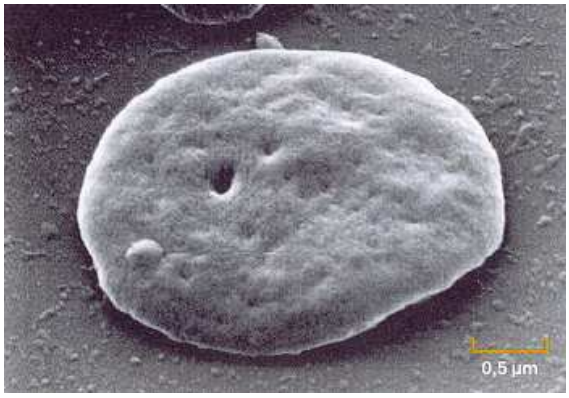
3.3 Thrombozytenaktivierung bei Vorhofflimmern

Die klinische Relevanz des Vorhofflimmerns ergibt sich unter anderem aus einem erhöhten Risiko für die Bildung eines Blutgerinnsels und für thromboembolische Ereignisse. So ist Vorhofflimmern mit einem erhöhten Risiko für einen Apoplex assoziiert. Es ist bekannt, dass Vorhofflimmern mit einem Zustand der Hyperkoagulabilität einhergeht, was mit einer Thrombozytenaktivierung verbunden ist [20]. Doch ob diese Thrombozytenaktivierung auf das Vorhofflimmern selbst und / oder auf zu Grunde liegende kardiovaskuläre Erkrankungen zurückzuführen ist, wird kontrovers diskutiert [10].

Die Ergebnisse von Akar et al. legen nahe, dass Vorhofflimmern innerhalb von Minuten nach dessen Auftreten eine Thrombozytenaktivierung im Herzen bewirkt, was die vermehrte Expression von P-Selektin bei Patienten mit paroxysmalem Vorhofflimmern demonstriert [2]. Diese Veränderung der Expression von P-Selektin fehlt in der Kontrollgruppe der Patienten mit Sinusrhythmus, die eine atriale Stimulation von 120 Schlägen/min erhielten [2].

Andererseits zeigten Choudhury et al., dass die Thrombozytenaktivierung zwar bei Vorhofflimmern im Gegensatz zu gesunden Probanden im Sinusrhythmus ohne zu Grunde liegende kardiovaskuläre Erkrankungen vermehrt ist [10]. Es besteht jedoch kein signifikanter Unterschied diesbezüglich zwischen Patienten mit Vorhofflimmern und einer Kontrollgruppe mit Erkrankungen des Herz-Kreislaufsystems, wie zum Beispiel koronarer Herzkrankheit oder arterieller Hypertension, die aber im Sinusrhythmus ist [10]. Hierbei wurden CD62P, CD63 und P-Selektin gemessen. Diese Hypothese deutet darauf hin, dass die Thrombozytenaktivierung eher auf zu Grunde liegende kardiovaskuläre Erkrankungen als auf Vorhofflimmern selbst zurückzuführen ist [10].

A



B

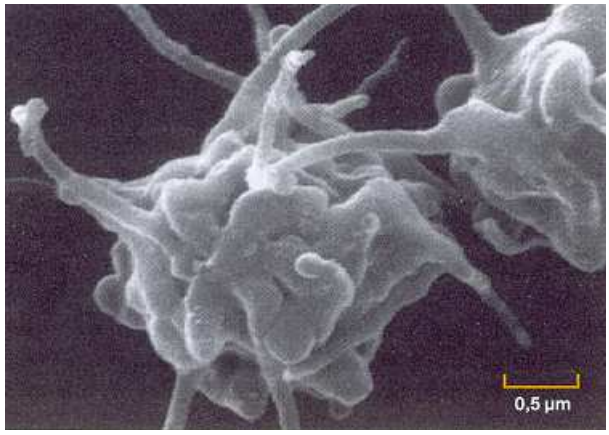


Abbildung 2: Elektronenmikroskopische Darstellung von Thrombozyten
A) Ruhender Thrombozyt
B) Aktivierter Thrombozyt mit Pseudopodien [18].

In vorherigen Arbeiten konnte bereits gezeigt werden, dass SDF-1 auf zirkulierenden Thrombozyten bei hibernierendem Myokard (wie es bei akutem Koronarsyndrom und bei eingeschränkter linksventrikulärer Funktion der Fall ist) erhöht ist und positiv mit der Anzahl zirkulierender $CD34^+$ Progenitorzellen korreliert [30]. Allerdings ist bisher noch nicht beschrieben worden, ob die Expression von SDF-1 auf zirkulierenden Thrombozyten bei nicht valvulär bedingtem paroxysmalem oder permanentem Vorhofflimmern bei Patienten mit stabiler Angina pectoris (SAP) oder akutem Koronarsyndrom (ACS) unterschiedlich reguliert wird.

3.4 Zielsetzung und Motivation

Das Ziel der vorliegenden Studie war es, den unterschiedlichen Einfluss von nicht valvulär bedingtem paroxysmalem und permanentem Vorhofflimmern auf die thrombozytäre SDF-1 Oberflächenexpression ebenso wie auf die Plasmakonzentration von SDF-1 bei Patienten mit zu Grunde liegender koronarer Herzerkrankung zu untersuchen und zu vergleichen. Hierzu wurde eine große Patientenkohorte mit 1291 konsekutiven Patienten untersucht.

4 Patienten und Methodik

4.1 Studienpopulation

Insgesamt wurden 1291 konsekutive Patienten mit dringendem Verdacht auf eine koronare Herzerkrankung, die zu einer Koronarangiographie in die Abteilung Innere Medizin III des Universitätsklinikums Tübingen eingewiesen wurden, in die vorliegende Studie aufgenommen.

Davon wiesen 714 Patienten mit der Verdachtsdiagnose oder mit bekannter koronarer Herzkrankheit typische Symptome einer stabilen Angina pectoris (SAP) auf und unterzogen sich gemäß den Richtlinien des American College of Cardiology (ACC) und der American Heart Association (AHA) einer Koronarangiographie [24]. Die Patienten mit stabiler Angina pectoris wiesen entweder eine Belastungsangina und / oder ein pathologisches Belastungs-EKG auf und zeigten keine Hinweise auf eine myokardiale Ischämie (Troponin I und Kreatinkinase waren nicht erhöht).

577 Patienten stellten sich mit akutem Koronarsyndrom (ACS) in der Notaufnahme vor, wobei die Diagnose nach den gängigen Richtlinien [15,35] gestellt wurde. Eine perkutane Koronarintervention (PCI) wurde hierbei umgehend durchgeführt.

Bei einer Subgruppenanalyse wurden die Patienten weiter in Patienten mit paroxysmalem nicht valvulär bedingtem (85 Patienten) oder persistierendem / permanentem nicht valvulär bedingtem Vorhofflimmern (61 Patienten) oder mit Sinusrhythmus (1145 Patienten) unterteilt. Paroxysmales Vorhofflimmern ist hierbei als selbstterminierend definiert, und zwar gewöhnlich innerhalb von 48 Stunden, während persistierendes Vorhofflimmern als eine Episode, die länger als sieben Tage andauert, definiert ist.

Bei allen Patienten wurde die Diagnose überprüft, der Schweregrad der Erkrankung (ein, zwei oder drei betroffene Koronarien) mit Hilfe der Koronarangiographie beurteilt und die linksventrikuläre Ejektionsfraktion bestimmt (LVEF > 55% ist normal, LVEF 45-55% gilt als leicht eingeschränkt, LVEF 35-45% wird als mäßige linksventrikuläre Funktion bezeichnet, LVEF

<35% wird als niedrig definiert). Außerdem wurden für jeden Patienten nicht nur Geschlecht, Alter und aktuelle Medikation erfasst, sondern auch kardiovaskuläre Risikofaktoren wie arterielle Hypertonie, Hyperlipoproteinämie, Diabetes mellitus, positive Familienanamnese bezüglich kardiovaskulärer Erkrankungen und Nikotinabusus anamnestisch erfragt.

Die Studie wurde von der Ethikkommission anerkannt und alle Probanden gaben nach mündlicher und schriftlicher Aufklärung ihr schriftliches Einverständnis.

Ausgeschlossen wurden Patienten, die unter eines der vor Beginn der Studie definierten Ausschlusskriterien fielen. Ausgeschlossen wurden demnach Patienten unter 18 Jahren, Patienten, die ihr Einverständnis verweigerten, und Patienten, bei denen zum Zeitpunkt der Herzkatheterisierung eine Infektion oder eine Dialysepflicht vorlag. Ebenfalls von der Studie ausgeschlossen wurden Patienten, die während der Herzkatheterisierung verstarben.

Der möglichst umfassende Einschluss aller oben beschriebenen Patienten in die Studie und die rasche Markierung des gewonnenen Blutes machten eine 24-Stunden-Rufbereitschaft erforderlich.

4.2 Methodik

4.2.1 Durchflusszytometrie

Den Patienten wurde unmittelbar vor der Koronarangiographie und nach Gabe von 2500 I.E. unfraktioniertem Heparin Vollblut aus der Arteria femoralis entnommen und in einer 5 ml CPDA-Monovette bis zur weiteren Verarbeitung aufbewahrt. Die Zeit von der Entnahme bis zur Färbung des Blutes mit monoklonalen konjugierten Antikörpern betrug maximal 30 Minuten.

Die Thrombozyten von 1291 konsekutiven Patienten wurden auf ihre Oberflächenexpression von SDF-1 mit Hilfe der Durchflusszytometrie untersucht, wie es zuvor beschrieben wurde [14]. Um die Oberflächenexpression von SDF-1 auf den Thrombozyten im Vollblut der Patienten mit Hilfe der Durchflusszytometrie zu messen, wurden monoklonale Antikörper verwendet.

Diese waren mit dem fluoreszierenden Farbstoff FITC konjugiert (R&D Systems, Minneapolis, USA; Klon 79014).

10 µl CPDA-Blut wurde im Verhältnis 50:1 mit phosphatgepufferter Salzlösung (PBS; Invitrogen Corporation, Paisley, Schottland, UK) resuspendiert und 30 Minuten lang im Dunkeln bei Raumtemperatur mit den entsprechenden monoklonalen konjugierten Antikörpern inkubiert. Nach der Färbung wurden die Zellen mit Paraformaldehyd (PFA 0,5%) fixiert und bis zur Durchführung der Durchflusszytometrie für maximal 48 Stunden bei 4° Celsius aufbewahrt. Die durchflusszytometrische Messung, auch als FACS (fluorescence activated cell sorting) bezeichnet, erfolgte mit einem FACS-Calibur Durchflusszytometer (Becton-Dickinson, Heidelberg, Deutschland). CD42b-PE diente als Kontrollantikörper zur Bestimmung der Gesamtheit der Thrombozyten im Vollblut.

Die spezifische Bindung monoklonaler Antikörper wurde als mittlere Fluoreszenzintensität (MFI) gemessen und zur quantitativen Bestimmung der Oberflächenexpression von Proteinen auf den Thrombozyten verwendet.

4.2.2 ELISA

Der enzymgekoppelte Immunadsorptionstest beziehungsweise Enzyme-linked Immunosorbent Assay (ELISA) stellt ein immunologisches Nachweisverfahren dar, das auf einer enzymatischen Farbreaktion basiert.

In einer Subgruppe von 585 konsekutiven Patienten mit symptomatischer koronarer Herzkrankheit wurde die Konzentration von SDF-1 im Plasma zeitgleich mit der FACS-Untersuchung der Thrombozyten auf SDF-1 bestimmt. Dabei kam ein handelsübliches ELISA-Set nach den Richtlinien des Herstellers zum Einsatz (R&D Systems, Minneapolis, USA). Die EDTA-Plasmaproben der Patienten wurden innerhalb von 30 Minuten nach der Entnahme 15 Minuten lang mit einer Beschleunigung von 10.000 g zentrifugiert. Die Proben wurden bei -20° Celsius bis zur Analyse aufbewahrt. Die un tere Nachweisgrenze dieser Untersuchung beträgt 18 pg/ml. Der mittlere Variationskoeffizient für lösliches

SDF-1 liegt bei 3,2%, was eine relativ gute Reproduzierbarkeit der Messungen erlaubt.

4.3 Datendarstellung und statistische Auswertung

Die Daten sind als Mittelwert ± Standardabweichung (SD) dargestellt. Stetige Variablen wurden mit dem Kolmogorov-Smirnov-Test auf Normalverteilung untersucht.

Unterschiede zwischen Mittelwerten von kontinuierlichen Variablen mit Normalverteilung wurden mit dem T-Test für unabhängige Stichproben untersucht, während der Mann-Whitney-U-Test der Beurteilung signifikanter Unterschiede diente, wenn keine Normalverteilung vorlag.

Der Vergleich von kategorialen Variablen wurde mit Hilfe des Chi-Quadrat-Tests durchgeführt. Korrelationen wurden an Hand des Pearson Korrelationskoeffizienten bewertet.

Alle statistischen Tests waren zweiseitig und alle P-Werte, die kleiner als 0,05 waren, wurden als statistisch signifikant erachtet.

Alle statistischen Analysen wurden mit den Computerprogrammen Microsoft Excel 2007 (Microsoft, Redmond, USA) und SPSS Version 15.0 für Windows (Chicago, Illinois, USA) durchgeführt.

5 Ergebnisse

In einer großen Kohorte mit insgesamt 1291 konsekutiven Patienten mit symptomatischer koronarer Herzkrankheit wurden sowohl die Oberflächenexpression von SDF-1 auf Thrombozyten als auch die Plasmakonzentration von SDF-1 bestimmt. Darunter wiesen 714 Probanden eine stabile koronare Herzkrankheit (SAP) auf, bei 577 Patienten war die Diagnose eines akuten Koronarsyndroms (ACS) gestellt worden.

Die demographischen Daten der Studienpopulation werden in den Tabellen 3 bis 6 aufgezeigt.

5.1 Die Auswirkung von Vorhofflimmern auf die Regulation von SDF-1 bei Patienten mit stabiler koronarer Herzerkrankung

Bei Patienten mit stabiler Angina pectoris (n=714) wiesen Studienteilnehmer, die gleichzeitig nicht valvulär bedingtes Vorhofflimmern (n=83) hatten, eine signifikant höhere Oberflächenexpression von SDF-1 auf Thrombozyten im Vergleich zu Patienten mit Sinusrhythmus (n=631) auf (P=0,011). Die hierbei ermittelte mittlere Fluoreszenzintensität (MFI) lag für Patienten mit Sinusrhythmus bei 21,15 ± 16,49 und für Patienten mit Vorhofflimmern bei 29,87 ± 29,89 (Abbildung 3).

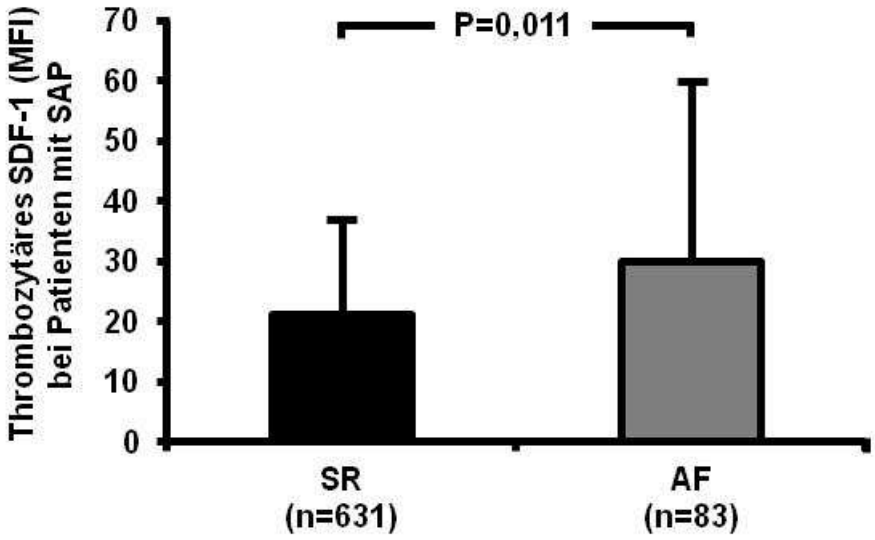


Abbildung 3: Die thrombozytäre SDF-1 Oberflächenexpression bei Patienten mit stabiler Angina pectoris (SAP) und Sinusrhythmus (SR) im Vergleich zu Vorhofflimmern (AF).

Was die Plasmakonzentration von SDF-1 anbelangt, gab es allerdings keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Sinusrhythmus (n=285) und nicht valvulär bedingtem Vorhofflimmern (n=40; P=0,132). Für Patienten mit Sinusrhythmus wurden Konzentrationen von 2018,02 ± 433,83 pg/ml, für Patienten mit Vorhofflimmern 2131,12 ± 505,15 pg/ml ermittelt (Abbildung 4).

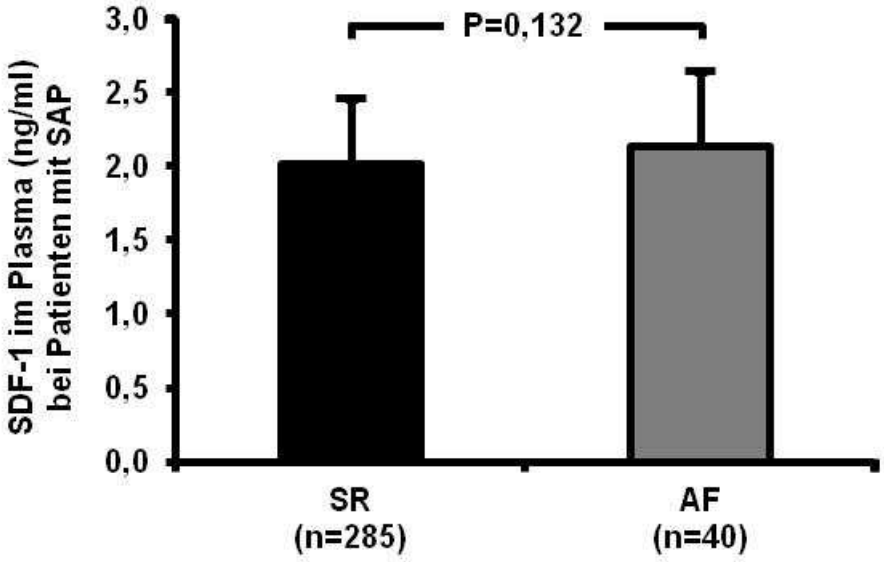


Abbildung 4: Die Plasmakonzentration von SDF-1 bei Patienten mit SAP und SR im Gegensatz zu AF.

5.1.1 Subgruppenanalyse: Paroxysmales und persistierendes Vorhofflimmern

Anschließend wurde die Population der Patienten mit Vorhofflimmern zur weiteren Charakterisierung in zwei Gruppen geteilt: Patienten mit paroxysmalem und mit persistierendem / permanentem Vorhofflimmern.

Es konnte eine signifikante Erhöhung der Oberflächenexpression von SDF-1 auf Thrombozyten bei Patienten mit paroxysmalem Vorhofflimmern (n=43) im Vergleich zu Patienten mit Sinusrhythmus (n=631; P<0,001) oder persistierendem / permanentem Vorhofflimmern (n=40; P=0,047) beobachtet werden (P<0,001). Dabei betrug die MFI für Patienten mit Sinusrhythmus 21,15 ± 16,49; für Probanden mit paroxysmalem Vorhofflimmern 34,72 ± 35,35 und für Patienten mit persistierendem / permanentem Vorhofflimmern 24,66 ± 21,90 (Abbildung 5).

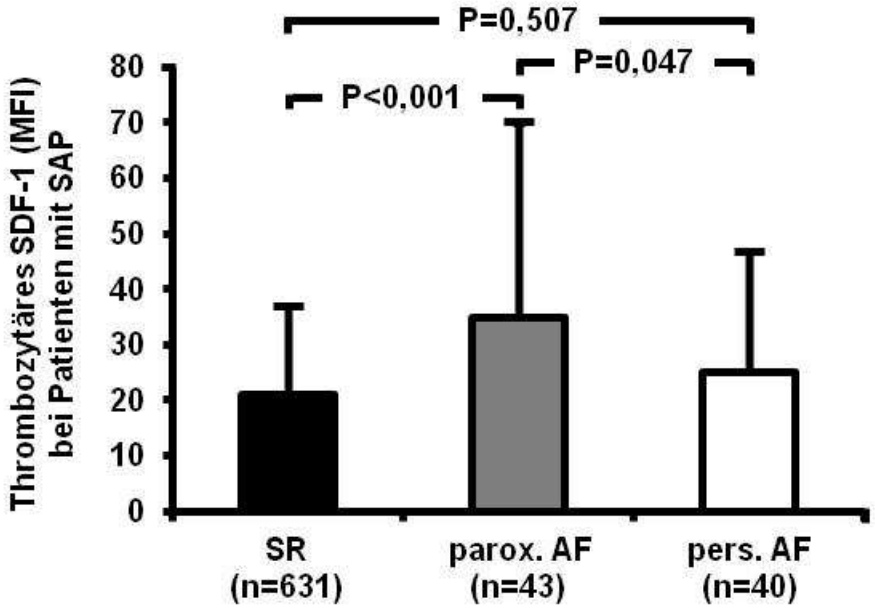


Abbildung 5: Die thrombozytäre SDF-1 Oberflächenexpression bei Patienten mit SAP und SR im Vergleich zu paroxysmalem Vorhofflimmern (parox. AF) und gegenüber persistierendem Vorhofflimmern (pers. AF).

Mit Hilfe einer univariaten Varianzanalyse für SDF-1 auf zirkulierenden Thrombozyten bei Patienten mit paroxysmalem Vorhofflimmern versus Sinusrhythmus konnte festgestellt werden, dass bestimmte Medikamente (AT_1-Antagonisten, Betablocker und Aspirin) und das Geschlecht, jedoch nicht kardiovaskuläre Risikofaktoren, das Alter oder die linksventrikuläre Funktion die erhöhte Oberflächenexpression von SDF-1 auf Thrombozyten bei paroxysmalem Vorhofflimmern beeinflussen (Tabelle 1).

Tabelle 1: Univariate Varianzanalyse für die Expression von SDF-1 auf Thrombozyten bei Patienten mit SAP für paroxysmales AF versus SR

	Faktor	Effektstärke (Eta²)	F	P-Wert
Medikation bei Aufnahme				
	ACE-Inhibitoren	0,001	0,728	0,394
	AT_1-Antagonisten	0,008	5,079	0,025
	Betablocker	0,013	7,847	0,005
	Statine	0,004	2,579	0,109
	Aspirin	0,018	11,045	0,001
	Clopidogrel	0,001	0,312	0,577
	Vitamin-K-Antagonisten	0,002	1,184	0,277
Kardiovaskuläre Risikofaktoren				
	Arterielle Hypertonie	0,001	0,931	0,335
	Hyperlipoproteinämie	<0,001	0,135	0,713
	Diabetes mellitus	0,003	1,859	0,173
	Positive Familienanamnese	<0,001	0,272	0,602
	Nikotinabusus	<0,001	0,001	0,973
Andere Faktoren				
	Alter	0,085	1,126	0,261
	Geschlecht	0,009	6,318	0,012
	LVEF	0,004	0,924	0,429
Gruppen				
	paroxysmales AF vs. SR	0,032	22,261	<0,001

Darauf folgend wurde eine multivariate Analyse durchgeführt, die alle genannten signifikanten Faktoren einbezog und eine Erhöhung der Expression von SDF-1 auf Thrombozyten bei paroxysmalem Vorhofflimmern unabhängig von den oben genannten Faktoren feststellen ließ.

Demgegenüber war die Plasmakonzentration von SDF-1 bei persistierendem (n=22; P=0,026), jedoch nicht bei paroxysmalem (n=18; P=0,795) nicht valvulär bedingtem Vorhofflimmern im Vergleich zu Sinusrhythmus (n=285) erhöht. Hierbei betrug die in pg/ml gemessene Plasmakonzentration von SDF-1 für Sinusrhythmus 2018,02 ± 433,83 versus 1945,66 ± 359,89 für paroxysmales Vorhofflimmern versus 2282,87 ± 561,64 für persistierendes Vorhofflimmern (P=0,018; Abbildung 6).

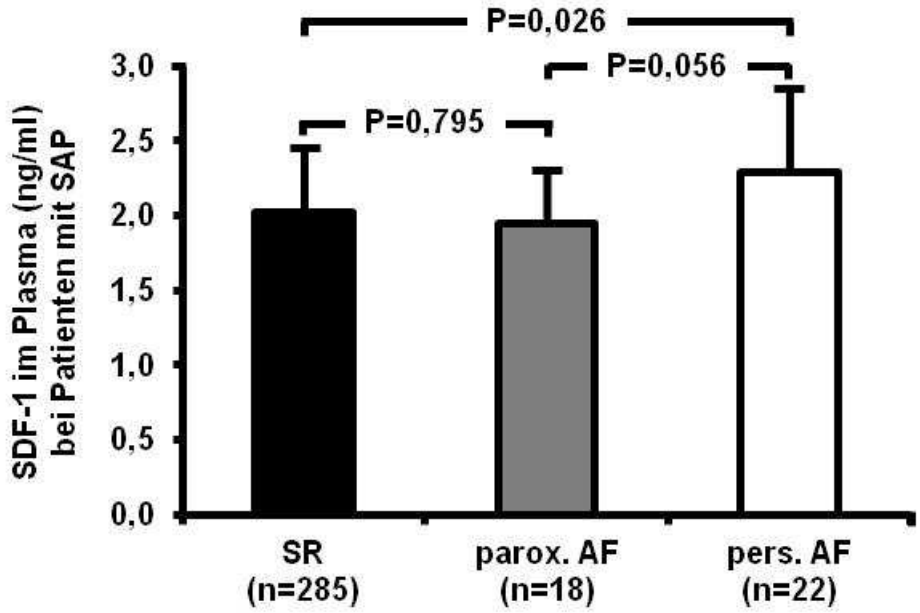


Abbildung 6: Die Plasmakonzentration von SDF-1 bei Patienten mit SAP und SR im Vergleich zu paroxysmalem AF und gegenüber persistierendem AF.

An Hand einer univariaten Varianzanalyse für SDF-1 im Plasma bei persistierendem Vorhofflimmern versus Sinusrhythmus konnte gezeigt werden, dass die Erhöhung der Plasmakonzentration von SDF-1 bei persistierendem Vorhofflimmern im Vergleich zu Sinusrhythmus unabhängig von der

Medikamenteneinnahme, kardiovaskulären Risikofaktoren, dem Geschlecht, der linksventrikulären Funktion und dem Alter war (Tabelle 2).

Tabelle 2: Univariate Varianzanalyse für die Plasmakonzentration von SDF-1 bei Patienten mit SAP für persistierendes AF versus SR

	Faktor	Effektstärke (Eta²)	F	P-Wert
Medikation bei Aufnahme				
	ACE-Inhibitoren	0,001	0,275	0,600
	AT_1-Antagonisten	0,001	0,387	0,534
	Betablocker	0,001	0,260	0,610
	Statine	0,004	1,142	0,286
	Aspirin	0,001	0,255	0,614
	Clopidogrel	<0,001	0,008	0,928
	Vitamin-K-Antagonisten	<0,001	0,074	0,785
Kardiovaskuläre Risikofaktoren				
	Arterielle Hypertonie	<0,001	0,005	0,945
	Hyperlipoproteinämie	0,001	0,188	0,665
	Diabetes mellitus	<0,001	0,038	0,846
	Positive Familienanamnese	0,001	0,187	0,666
	Nikotinabusus	0,003	1,004	0,317
Andere Faktoren				
	Alter	0,170	1,150	0,249
	Geschlecht	0,006	1,854	0,174
	LVEF	0,008	0,827	0,480
Gruppen				
	persistierendes AF vs. SR	0,023	7,274	0,007

Tabelle 3: Charakteristika der Studienpopulation
Expression von SDF-1 auf Thrombozyten bei Patienten mit SAP

Charakteristika	Total (n=714)	SR (n=631)	AF (n=83)	Parox. AF (n=43)	Pers. AF (n=40)	P-Wert
Mittleres Alter – Jahre (±SD)	68,7±9,9	68,1±10	73,4±7,9	71,5±8,3	75,3±7	<0,001
Geschlecht – Weiblich, n (%)	174 (24,4)	152 (24,1)	22 (26,5)	13 (30,2)	9 (22,5)	0,636
Kardiovaskuläre Risikofaktoren – n (%)						
Arterielle Hypertonie	573 (80,3)	513 (81,3)	60 (72,3)	34 (79,1)	26 (65)	0,051
Hyperlipoproteinämie	497 (69,6)	445 (70,5)	52 (62,7)	28 (65,1)	24 (60)	0,357
Diabetes mellitus	241 (33,8)	213 (33,8)	28 (33,7)	20 (46,5)	8 (20)	0,037
Positive Familienanamnese	161 (22,5)	146 (23,1)	15 (18,1)	6 (14)	9 (22,5)	0,393
Nikotinabusus	286 (40,1)	261 (41,4)	25 (30,1)	15 (34,9)	10 (25)	0,107
Linksventrikuläre Ejektionsfraktion, n (%)						<0,001
Normal (>55%)	403 (56,5)	370 (58,7)	33 (39,8)	20 (46,5)	13 (32,5)	
Leicht reduziert (45-55%)	148 (20,7)	139 (22)	9 (10,8)	5 (11,6)	4 (10)	
Mäßig (35-45%)	100 (14)	79 (12,5)	21 (25,3)	7 (16,3)	14 (35)	
Niedrig (<35%)	63 (8,8)	43 (6,8)	20 (24,1)	11 (25,6)	9 (22,5)	
Medikation bei Aufnahme – n (%)						
ACE-Inhibitoren	362 (50,7)	316 (50,1)	46 (55,4)	21 (48,8)	25 (62,5)	0,366
AT_1-Antagonisten	73 (10,2)	61 (9,7)	12 (14,5)	6 (14)	6 (15)	0,490
Betablocker	486 (68,1)	430 (68,1)	56 (67,5)	28 (65,1)	28 (70)	0,521
Statine	419 (58,7)	370 (58,6)	49 (59)	24 (55,8)	25 (62,5)	0,625
Aspirin	512 (71,7)	459 (72,7)	53 (63,9)	31 (72,1)	22 (55)	0,006
Clopidogrel	213 (29,8)	195 (30,9)	18 (21,7)	11 (25,6)	7 (17,5)	0,093
Vitamin-K-Antagonisten	53 (7,4)	17 (2,7)	36 (43,4)	12 (27,9)	24 (60)	<0,001

Der P-Wert wird angegeben für SR versus paroxysmales AF versus persistierendes AF

Tabelle 4: Charakteristika der Studienpopulation
Plasmakonzentration von SDF-1 bei Patienten mit SAP

Charakteristika	Total (n=325)	SR (n=285)	AF (n=40)	Parox. AF (n=18)	Pers. AF (n=22)	P-Wert
Mittleres Alter – Jahre (±SD)	70,0±9,7	69,4±9,9	74,3±6,3	73,8±6,4	74,6±6,3	0,011
Geschlecht – Weiblich, n (%)	76 (23,4)	69 (24,2)	7 (17,5)	4 (22,2)	3 (13,6)	0,525
Kardiovaskuläre Risikofaktoren – n (%)						
Arterielle Hypertonie	253 (77,8)	225 (78,9)	28 (70)	14 (77,8)	14 (63,6)	0,234
Hyperlipoproteinämie	224 (68,9)	199 (69,8)	25 (62,5)	13 (72,2)	12 (54,5)	0,302
Diabetes mellitus	104 (32)	91 (31,9)	13 (32,5)	9 (50)	4 (18,2)	0,100
Positive Familienanamnese	74 (22,8)	67 (23,5)	7 (17,5)	1 (5,6)	6 (27,3)	0,184
Nikotinabusus	117 (36)	107 (37,5)	10 (25)	4 (22,2)	6 (27,3)	0,279
Linksventrikuläre Ejektionsfraktion, n (%)						<0,001
Normal (>55%)	192 (59,1)	179 (62,8)	13 (32,5)	7 (38,9)	6 (27,3)	
Leicht reduziert (45-55%)	50 (15,4)	45 (15,8)	5 (12,5)	3 (16,7)	2 (9,1)	
Mäßig (35-45%)	52 (16)	41 (14,4)	11 (27,5)	4 (22,2)	7 (31,8)	
Niedrig (<35%)	31 (9,5)	20 (7)	11 (27,5)	4 (22,2)	7 (31,8)	
Medikation bei Aufnahme – n (%)						
ACE-Inhibitoren	157 (48,3)	134 (47)	23 (57,5)	9 (50)	14 (63,6)	0,392
AT_1-Antagonisten	32 (9,8)	25 (8,8)	7 (17,5)	4 (22,2)	3 (13,6)	0,173
Betablocker	222 (68,3)	194 (68,1)	28 (70)	11 (61,1)	17 (77,3)	0,536
Statine	188 (57,8)	161 (56,5)	27 (67,5)	11 (61,1)	16 (72,7)	0,423
Aspirin	239 (73,5)	208 (73)	31 (77,5)	15 (83,3)	16 (72,7)	0,714
Clopidogrel	95 (29,2)	86 (30,2)	9 (22,5)	5 (27,8)	4 (18,2)	0,426
Vitamin-K-Antagonisten	26 (8)	7 (2,5)	19 (47,5)	5 (27,8)	14 (63,6)	<0,001

Der P-Wert wird angegeben für SR versus paroxysmales AF versus persistierendes AF

5.2 Die Auswirkung von Vorhofflimmern auf die Regulation von SDF-1 bei Patienten mit akutem Koronarsyndrom

Bei den Patienten mit akutem Koronarsyndrom (n=577) zeigten die Probanden mit nicht valvulär bedingtem Vorhofflimmern (n=63) eine signifikant niedrigere Expression von SDF-1 auf Thrombozyten im Vergleich zu Patienten mit Sinusrhythmus (n=514, P=0,034). Die MFI betrug für Sinusrhythmus 24,93 ± 20,04 sowie für Vorhofflimmern 21,14 ± 12,09 (Abbildung 7).

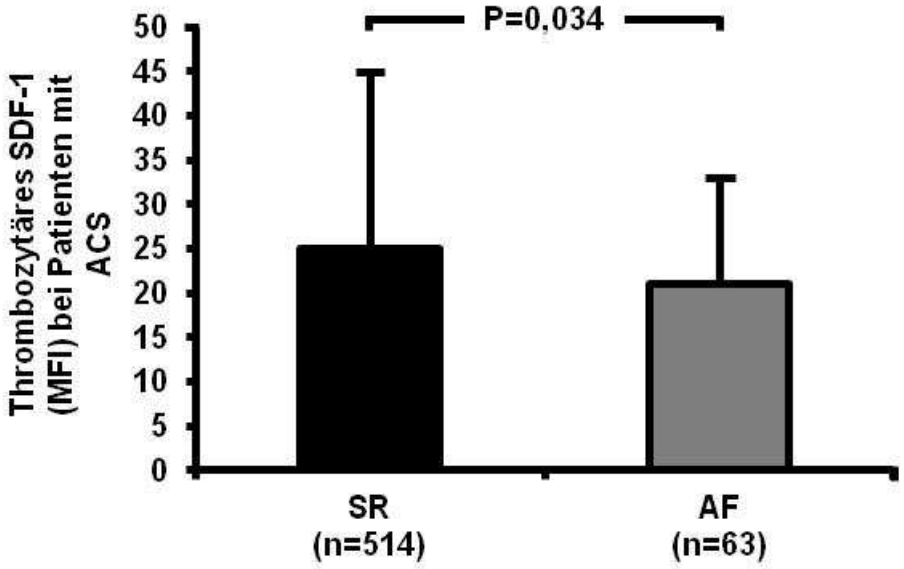


Abbildung 7: Die thrombozytäre SDF-1 Oberflächenexpression bei Patienten mit akutem Koronarsyndrom (ACS) und SR im Vergleich zu AF.

Auf der anderen Seite konnte kein statistisch signifikanter Unterschied in Bezug auf die Plasmakonzentration von SDF-1 zwischen Sinusrhythmus (n=235) und nicht valvulär bedingtem Vorhofflimmern (n=25) gefunden werden (P=0,440). 2028,90 ± 440,68 pg/ml für Sinusrhythmus standen hier 2129,60 ± 626,32 pg/ml für Vorhofflimmern gegenüber (Abbildung 8).

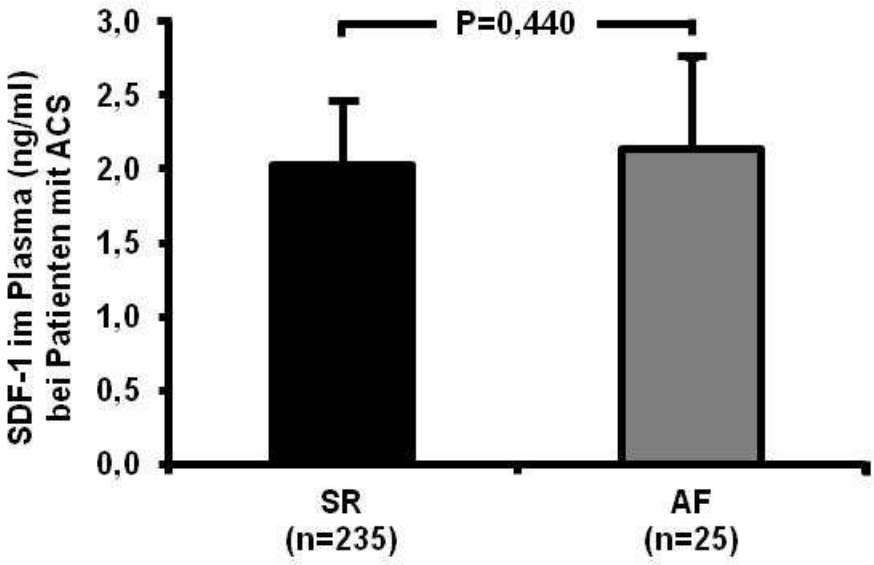


Abbildung 8: Die Plasmakonzentration von SDF-1 bei Patienten mit ACS und SR im Vergleich zu AF.

5.2.1 Subgruppenanalyse: Paroxysmales und persistierendes Vorhofflimmern

Es konnte kein signifikanter Unterschied zwischen Sinusrhythmus, paroxysmalem und persistierendem Vorhofflimmern in Bezug auf die Expression von SDF-1 auf Thrombozyten festgestellt werden (P=0,325; Abbildung 9).

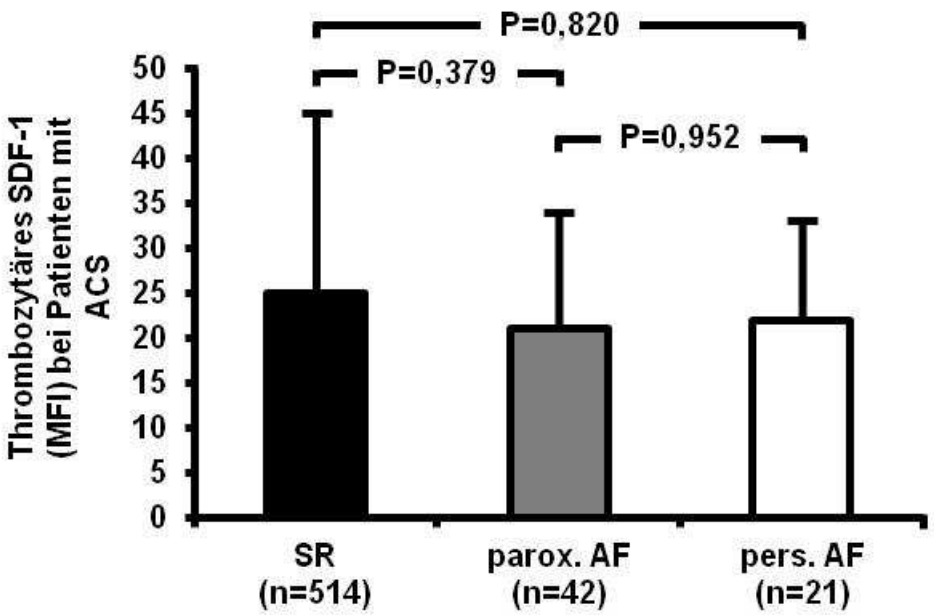


Abbildung 9: Die thrombozytäre SDF-1 Oberflächenexpression bei Patienten mit ACS und SR im Vergleich zu paroxysmalem AF und gegenüber persistierendem AF.

Hingegen konnten erhöhte Plasmakonzentrationen von SDF-1 bei Patienten mit persistierendem Vorhofflimmern beobachtet werden. Diese Erhöhung zeigte sich sowohl bei der Gegenüberstellung mit Patienten im Sinusrhythmus als auch mit Studienteilnehmern, die nicht valvulär bedingtes paroxysmales Vorhofflimmern aufwiesen. Die Werte für Patienten mit Sinusrhythmus ergaben 2028,90 ± 440,68 pg/ml; für Patienten mit paroxysmalem Vorhofflimmern 1967,01 ± 524,39 pg/ml und für Probanden mit persistierendem Vorhofflimmern 2475,08 ± 718,20 pg/ml (P=0,026 für Sinusrhythmus versus persistierendes Vorhofflimmern; P=0,036 für paroxysmales Vorhofflimmern versus persistierendes Vorhofflimmern; Abbildung 10).

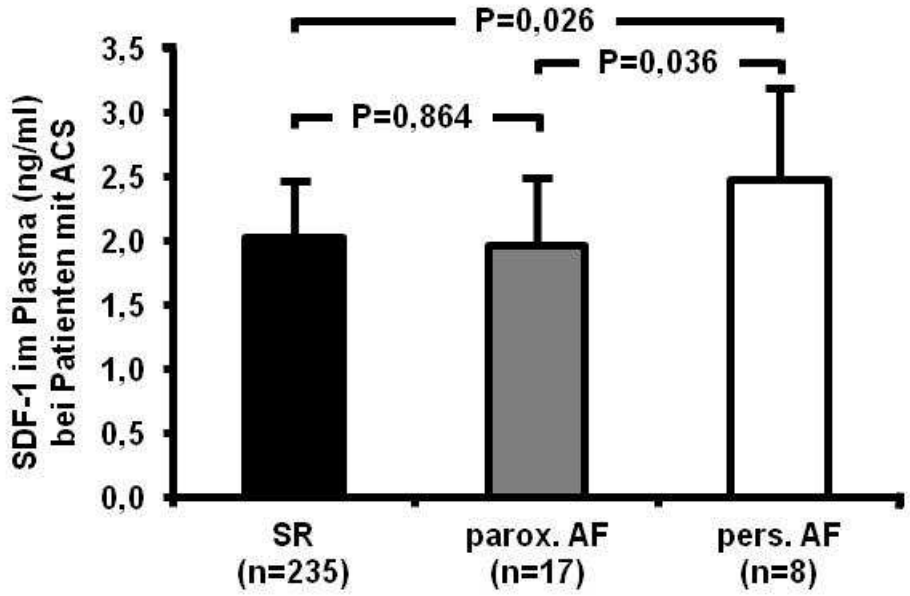


Abbildung 10: Die Plasmakonzentration von SDF-1 bei Patienten mit ACS und SR im Vergleich zu paroxysmalem AF und gegenüber persistierendem AF.

Tabelle 5: Charakteristika der Studienpopulation
Expression von SDF-1 auf Thrombozyten bei Patienten mit ACS

Charakteristika	Total (n=577)	SR (n=514)	AF (n=63)	Parox. AF (n=42)	Pers. AF (n=21)	P-Wert
Mittleres Alter – Jahre (±SD)	68,4± 12,7	67,7±12,9	73,5±9,7	72,9±10,5	74,7±7,8	0,003
Geschlecht – Weiblich, n (%)	163 (28,2)	147 (28,6)	16 (25,4)	11 (26,2)	5 (23,8)	0,851
Kardiovaskuläre Risikofaktoren – n (%)						
Arterielle Hypertonie	445 (77,1)	390 (75,9)	55 (87,3)	37 (88,1)	18 (85,7)	0,035
Hyperlipoproteinämie	317 (54,9)	286 (55,6)	31 (49,2)	24 (57,1)	7 (33,3)	0,127
Diabetes mellitus	189 (32,8)	163 (31,7)	26 (41,3)	18 (42,9)	8 (38,1)	0,172
Positive Familienanamnese	104 (18)	95 (18,5)	9 (14,3)	7 (16,7)	2 (9,5)	0,607
Nikotinabusus	235 (40,7)	222 (43,2)	13 (20,6)	8 (19)	5 (23,8)	0,005
Linksventrikuläre Ejektionsfraktion, n (%)						0,083
Normal (>55%)	258 (44,7)	237 (46,1)	21 (33,3)	15 (35,7)	6 (28,6)	
Leicht reduziert (45-55%)	131 (22,7)	109 (21,2)	22 (34,9)	14 (33,4)	8 (38,1)	
Mäßig (35-45%)	122 (21,2)	113 (22)	9 (14,3)	5 (11,9)	4 (19)	
Niedrig (<35%)	66 (11,4)	55 (10,7)	11 (17,5)	8 (19)	3 (14,3)	
Medikation bei Aufnahme – n (%)						
ACE-Inhibitoren	195 (33,8)	164 (31,9)	31 (49,2)	23 (54,8)	8 (38,1)	0,009
Betablocker	272 (47,1)	235 (45,7)	37 (58,7)	24 (57,1)	13 (61,9)	0,235
Statine	199 (34,5)	174 (33,9)	25 (39,7)	18 (42,9)	7 (33,3)	0,441
Aspirin	273 (47,3)	235 (45,7)	38 (60,3)	26 (61,9)	12 (57,1)	0,100
Clopidogrel	106 (18,4)	93 (18,1)	13 (20,6)	11 (26,2)	2 (9,5)	0,194
Vitamin-K-Antagonisten	36 (6,2)	11 (2,1)	25 (39,7)	15 (35,7)	10 (47,6)	<0,001

Der P-Wert wird angegeben für SR versus paroxysmales AF versus persistierendes AF

Tabelle 6: Charakteristika der Studienpopulation Plasmakonzentration von SDF-1 bei Patienten mit ACS

Charakteristika	Total (n=260)	SR (n=235)	AF (n=25)	Parox. AF (n=17)	Pers. AF (n=8)	P-Wert
Mittleres Alter – Jahre (±SD)	68,7±12	68,3±12,4	72,5±6,6	73,5±6,3	70,3±7	0,205
Geschlecht – Weiblich, n (%)	79 (30,4)	74 (31,5)	5 (20)	3 (17,6)	2 (25)	0,461
Kardiovaskuläre Risikofaktoren – n (%)						
Arterielle Hypertonie	203 (78,1)	178 (75,7)	25 (100)	17 (100)	8 (100)	0,021
Hyperlipoproteinämie	142 (54,6)	129 (54,9)	13 (52)	11 (64,7)	2 (25)	0,171
Diabetes mellitus	96 (36,9)	83 (35,3)	13 (52)	8 (47,1)	5 (62,5)	0,196
Positive Familienanamnese	49 (18,8)	44 (18,7)	5 (20)	3 (17,6)	2 (25)	0,897
Nikotinabusus	107 (41,2)	103 (43,8)	4 (16)	2 (11,8)	2 (25)	0,022
Linksventrikuläre Ejektionsfraktion, n (%)						0,378
Normal (>55%)	116 (44,6)	107 (45,5)	9 (36)	7 (41,2)	2 (25)	
Leicht reduziert (45-55%)	53 (20,4)	47 (20)	6 (24)	2 (11,8)	4 (50)	
Mäßig (35-45%)	64 (24,6)	59 (25,1)	5 (20)	4 (23,5)	1 (12,5)	
Niedrig (<35%)	27 (10,4)	22 (9,4)	5 (20)	4 (23,5)	1 (12,5)	
Medikation bei Aufnahme – n (%)						
ACE-Inhibitoren	89 (34,2)	75 (31,9)	14 (56)	12 (70,6)	2 (25)	0,003
Betablocker	130 (50)	113 (48,1)	17 (68)	10 (58,8)	7 (87,5)	0,091
Statine	95 (36,5)	81 (34,5)	14 (56)	11 (64,7)	3 (37,5)	0,036
Aspirin	140 (53,8)	121 (51,5)	19 (76)	12 (70,6)	7 (87,5)	0,055
Clopidogrel	45 (17,3)	38 (16,2)	7 (28)	7 (41,2)	0 (0)	0,011
Vitamin-K-Antagonisten	14 (5,4)	6 (2,6)	8 (32)	4 (23,5)	4 (50)	<0,001

Der P-Wert wird angegeben für SR versus paroxysmales AF versus persistierendes AF

5.3 SDF-1 und CRP

In der Gesamtpopulation der Patienten mit stabiler Angina pectoris wurden schwache Korrelationen zwischen CRP und der Plasmakonzentration von SDF-1 beobachtet (r=0,153; P=0,036). Ähnliches zeigte sich in der Gesamtpopulation der Patienten mit akutem Koronarsyndrom zwischen CRP und der Expression von SDF-1 auf Thrombozyten (r=0,131; P=0,002). Hingegen korrelierte bei Patienten mit Vorhofflimmern und stabiler Angina pectoris die Expression von SDF-1 auf Thrombozyten gut mit CRP (r=0,399; P=0,002).

5.4 Thrombozytäre SDF-1 Oberflächenexpression und Plasmakonzentration von SDF-1

Für Patienten mit koronarer Herzkrankheit wurde bereits beschrieben, dass die Expression von SDF-1 auf Thrombozyten mit der Plasmakonzentration von SDF-1 schwach korreliert [30]. An Hand der Untersuchung dieser beiden Faktoren bei Patienten mit Vorhofflimmern konnte eine gute Korrelation zwischen der Expression von SDF-1 auf Thrombozyten und der Plasmakonzentration von SDF-1 bei Patienten mit Vorhofflimmern und akutem Koronarsyndrom (r=0,488; P=0,013), nicht jedoch bei Patienten mit stabiler Angina pectoris festgestellt werden. Bei Patienten mit persistierendem Vorhofflimmern war der Korrelationskoeffizient sogar noch größer (r=0,842; P=0,009).

5.5 Der Effekt von Vorhofflimmern auf die thrombozytäre SDF-1 Oberflächenexpression bei akutem Koronarsyndrom im Vergleich zu stabiler koronarer Herzkrankheit

Schließich wurde kürzlich dargelegt, dass die Expression von SDF-1 auf Thrombozyten bei Patienten mit akutem Koronarsyndrom im Vergleich zu stabiler Angina pectoris signifikant erhöht ist [30]. In der vorliegenden Studie wurde untersucht, ob Vorhofflimmern auf die Expression von SDF-1 bei Patienten mit akutem Koronarsyndrom Einfluss hat. Es konnte tatsächlich ein Zusammenhang gefunden werden. Obwohl die Expression von SDF-1 auf

Thrombozyten bei Patienten mit Sinusrhythmus bei akutem Koronarsyndrom erhöht war (P=0,008), war dieselbe bei Patienten mit paroxysmalem Vorhofflimmern bei akutem Koronarsyndrom im Vergleich zu stabiler Angina pectoris signifikant verringert (P=0,017). Allerdings konnte kein Unterschied bei Patienten mit persistierendem Vorhofflimmern zwischen stabiler Angina pectoris und akutem Koronarsyndrom nachgewiesen werden (P=0,562; Abbildung 11).

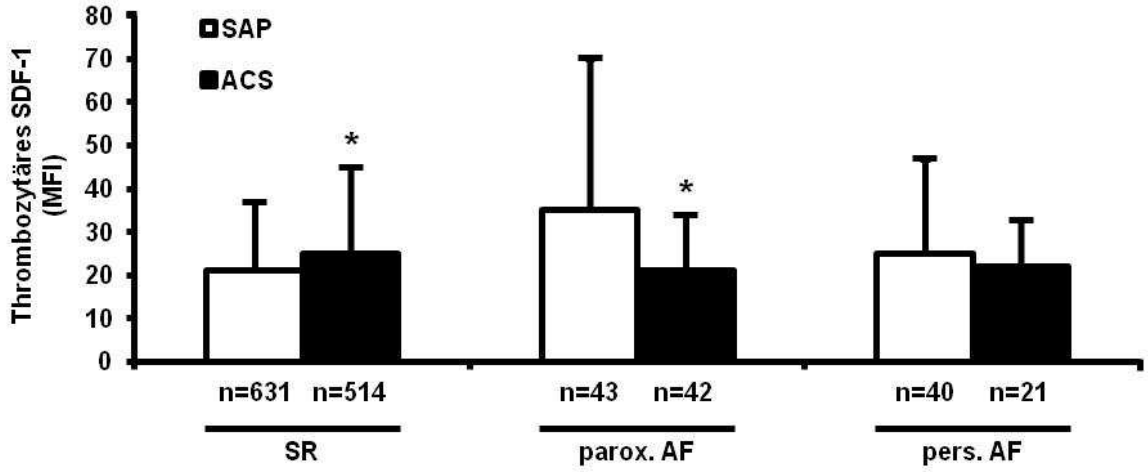


Abbildung 11: Thrombozytäre SDF-1 Oberflächenexpression bei ACS im Vergleich zu SAP

Bei Patienten mit Sinusrhythmus wurde bei akutem Koronarsyndrom im Vergleich zu stabiler Angina pectoris eine erhöhte Expression von SDF-1 auf Thrombozyten festgestellt. Studienteilnehmer mit Vorhofflimmern (paroxysmal oder persistierend) zeigten eine mangelhafte Reaktion bezüglich der Expression von SDF-1 auf Thrombozyten beim Vergleich von Patienten mit akutem Koronarsyndrom gegenüber stabiler Angina pectoris.

***P<0,05 gegenüber Patienten mit stabiler Angina pectoris.**

6 Diskussion

Die wesentlichen Ergebnisse der vorliegenden Studie lassen sich wie folgt darstellen:

1) Paroxysmales, nicht jedoch persistierendes / permanentes Vorhofflimmern, führt bei Patienten mit stabiler Angina pectoris zu einer erhöhten Expression von SDF-1 auf Thrombozyten.
2) Die Plasmakonzentration von SDF-1 ist lediglich bei Patienten mit persistierendem / permanentem Vorhofflimmern gegenüber Patienten im Sinusrhythmus erhöht, und zwar unabhängig von der klinischen Manifestation der koronaren Herzkrankheit.
3) Bei Patienten mit Vorhofflimmern und stabiler Angina pectoris gab es einen Zusammenhang zwischen CRP und der Expression von SDF-1 auf Thrombozyten.
4) Bei Patienten mit Vorhofflimmern, insbesondere mit persistierendem Vorhofflimmern, und akutem Koronarsyndrom korrelierte die Expression von SDF-1 auf Thrombozyten positiv mit der Plasmakonzentration von SDF-1.
5) Patienten mit Vorhofflimmern wiesen nach einem Myokardinfarkt eine mangelhafte Erhöhung von SDF-1 auf, was die Regeneration des Myokards beeinflussen kann.

6.1 Remodeling bei Vorhofflimmern

Bei Ziegen führt permanentes Vorhofflimmern überwiegend zu strukturellen Veränderungen in den Myozyten der Vorhöfe, die den Veränderungen bei Myozyten der Ventrikel von chronisch hibernierendem Myokard ähneln. Diese Veränderungen der Struktur erklären die reduzierte kontraktile Funktion des Vorhofmyokards nach einer Kardioversion und stellen gleichzeitig eine Verbindung zwischen diesen beiden Erkrankungen dar [5]. Folglich sind sowohl Vorhofflimmern an sich als auch die zu Grunde liegende Herzerkrankung für die

Entstehung des arrhythmogenen Substrats des atrialen Remodelings verantwortlich [3].

6.2 SDF-1 bei Vorhofflimmern

Ob SDF-1, das stärkste Chemokin für Progenitorzellen und Leukozyten, mit Vorhofflimmern in Zusammenhang steht, ist bislang kaum untersucht worden. In die vorliegende Studie wurden 1291 konsekutive Patienten mit symptomatischer koronarer Herzkrankheit, die sich einer Koronarintervention unterzogen, aufgenommen. Die Auswirkung nicht valvulär bedingten Vorhofflimmerns auf die Expression von SDF-1 wurde untersucht. In dieser Studie wird erstmals dargelegt, dass die Expression von SDF-1 auf Thrombozyten bei Patienten mit stabiler koronarer Herzkrankheit bei paroxysmalem, nicht jedoch bei persistierendem / permanentem Vorhofflimmern gegenüber Sinusrhythmus erhöht ist. Dieses Resultat lässt sich gut mit den Ergebnissen anderer Studien vereinbaren, die besagen, dass paroxysmales Vorhofflimmern Thrombozyten aktiviert und deren Aggregation verstärkt [29,37]. Hingegen führte paroxysmales Vorhofflimmern bei Patienten mit akutem Koronarsyndrom zu keiner vermehrten Oberflächenexpression von SDF-1 auf Thrombozyten gegenüber Sinusrhythmus.

Obgleich die Expression von SDF-1 auf Thrombozyten bei Patienten mit akutem Koronarsyndrom gegenüber stabiler Angina pectoris erhöht ist [30], wird in der vorliegenden Studie erstmalig dargelegt, dass diese Auswirkung des akuten Koronarsyndroms bei Patienten mit paroxysmalem oder persistierendem / permanentem Vorhofflimmern nicht vorhanden ist. Diese mangelhafte Reaktion der Thrombozyten bei Patienten mit Vorhofflimmern und akutem Koronarsyndrom könnte die Mobilisierung und die weitere vaskuläre und myokardiale Regeneration beeinflussen. Kürzlich wurde aufgezeigt, dass bei Patienten mit akutem Koronarsyndrom die Expression von SDF-1 auf Thrombozyten mit der Anzahl der zirkulierenden Progenitorzellen korreliert und eine Schlüsselrolle bei der Adhäsion und Differenzierung von Progenitorzellen in endotheliale Progenitorzellen spielt [30,33].

Auch bezüglich der Plasmakonzentration von SDF-1 lassen sich die Ergebnisse der vorliegenden Studie gut mit denen einer anderen Studie vereinbaren, die nur bei Patienten mit persistierendem / permanentem Vorhofflimmern eine Erhöhung der Plasmakonzentration von SDF-1 feststellt [16].

Zur Beantwortung der Frage, ob SDF-1 aktiv am atrialen Remodeling beziehungsweise an der Regeneration der Vorhöfe beteiligt ist, sollten weitere experimentelle in vivo Studien die Rolle der Oberflächenexpression von SDF-1 auf Thrombozyten sowie der Plasmakonzentration beim elektrischen und strukturellen Remodeling der Vorhöfe genauer beleuchten.

Schließlich gibt es in der Literatur Darstellungen über einige Funktionen von SDF-1, die die Hypothese zumindest unterstützen:

1) Eine Zunahme der spontanen Kalziumfreisetzung bei Patienten mit Vorhofflimmern, die vermutlich in Folge einer vorübergehenden Hochregulation der Aktivität der Kalziumfreisetzungskanäle des sarkoplasmatischen Retikulums auftritt, trägt zur Entwicklung des Vorhofflimmerns bei [17]. Es wird berichtet, dass SDF-1 bei Ratten in die Regulation der Kalziumhomöostase der Kardiomyozyten involviert ist [25].
2) Bei der ischämischen Herzkrankheit, bei der die Thrombozyten eine entscheidende Rolle in Bezug auf die Genese und Progression spielen, ist das atriale Remodeling beschleunigt [36]. Dies weist auf eine mögliche Verbindung zwischen Thrombozyten und paroxysmalem Vorhofflimmern hin. Zur Unterstützung dieser Hypothese hat eine Studie gezeigt, dass die präoperative Thrombozytenaktivierung, welche mit Hilfe des löslichen CD40-Liganden (sCD40L) beurteilt wird, ein neuer Prädiktor für postoperatives Vorhofflimmern ist, und zwar unabhängig von der systemischen Endothelfunktion, dem vaskulären Redoxstatus oder von systemischer Inflammation [4]. Die Expression von SDF-1 auf Thrombozyten ist bei Thrombozytenaktivierung erhöht [30,32] und könnte darauf folgend in diesen Vorgang verwickelt sein.

3) Patienten mit persistierendem Vorhofflimmern weisen im Vergleich zu Studienteilnehmern mit Sinusrhythmus erhöhte Plasmakonzentrationen von SDF-1 und eine höhere Anzahl $CD34^+$ Progenitorzellen auf. Beide Größen korrelieren mit dem atrialen natriuretischen Peptid (ANP) [16]. Die vorliegende Studie beschreibt eine Korrelation zwischen der Expression von SDF-1 auf Thrombozyten mit der Plasmakonzentration von SDF-1 bei Patienten mit Vorhofflimmern, insbesondere persistierendem Vorhofflimmern, und akutem Koronarsyndrom.
4) Betrachtet man den Einfluss von SDF-1 auf die Mobilisation und Differenzierung hämatopoetischer Progenitorzellen, fällt auf, dass $CD34^+$ hämatopoetische Progenitorzellen im Blut von Patienten mit persistierendem Vorhofflimmern erhöht sind [16]. Diese $CD34^+$ hämatopoetischen Progenitorzellen können in funktionsfähige Kardiomyozyten transdifferenzieren [7].
5) CRP korreliert mit dem Volumen des linken Vorhofs, was eine Verknüpfung zwischen Inflammation und atrialem Remodeling nahelegt [23]. In der vorliegenden Studie wurde bei Patienten mit Vorhofflimmern und akutem Koronarsyndrom ein signifikanter Zusammenhang zwischen CRP und der Expression von SDF-1 auf Thrombozyten beobachtet.

Das Verständnis der pathophysiologischen Mechanismen des atrialen Remodelings könnte bei der Entwicklung neuer Strategien zur Prävention und Behandlung von Vorhofflimmern helfen [3]. Die Rolle von SDF-1 beim atrialen Remodeling und allgemein bei Vorhofflimmern sollte im Rahmen weiterer in vivo Studien genauer beleuchtet werden.

7 Zusammenfassung

Bei Vorhofflimmern sind die Infiltration von Blutkörperchen sowie die Inflammation am atrialen Remodeling beteiligt. Die genauen Mechanismen sind hierbei jedoch noch unzureichend aufgeklärt. Die Expression von SDF-1 auf Thrombozyten ist bei hibernierendem Myokard erhöht und reguliert die Rekrutierung $CXCR4^+$ Zellen zur Gefäßwand.

Ob die Expression von SDF-1 auf Thrombozyten bei Patienten mit stabiler koronarer Herzkrankheit oder akutem Koronarsyndrom bei nicht valvulär bedingtem paroxysmalem oder persistierendem Vorhofflimmern unterschiedlich beeinflusst wird, ist bisher noch nicht beschrieben worden. Insgesamt wurden 1291 konsekutive Patienten mit koronarer Herzkrankheit untersucht, die sich einer Koronarangiographie unterzogen.

Bei Patienten mit stabiler Angina pectoris wiesen Patienten mit paroxysmalem, nicht jedoch mit persistierendem / permanentem Vorhofflimmern im Vergleich zu Sinusrhythmus eine erhöhte Expression von SDF-1 auf Thrombozyten auf. Die Plasmakonzentration von SDF-1 war nur bei Patienten mit persistierendem / permanentem Vorhofflimmern im Vergleich zu Sinusrhythmus erhöht, und zwar unabhängig von der klinischen Manifestation der koronaren Herzkrankheit. Die Expression von SDF-1 auf Thrombozyten korrelierte bei Patienten mit Vorhofflimmern sowohl mit der Plasmakonzentration von SDF-1 als auch mit CRP. Interessanterweise führte paroxysmales oder persistierendes / permanentes Vorhofflimmern im Vergleich zu Sinusrhythmus zu einer mangelhaften Erhöhung der Expression von SDF-1 auf Thrombozyten bei Patienten mit akutem Koronarsyndrom im Vergleich zu stabiler Angina pectoris.

Vorhofflimmern scheint die Expression von SDF-1 auf Thrombozyten und im Plasma zu beeinflussen, was sich auf die Mobilisierung von Progenitorzellen und die Rekrutierung von Entzündungszellen bei Patienten mit Vorhofflimmern und ischämischer Herzerkrankung auswirken kann. Die Rolle von SDF-1 beim atrialen Remodeling und allgemein bei Vorhofflimmern sollte im Rahmen weiterer in vivo Studien genauer beleuchtet werden.

8 Literaturverzeichnis

1. Aiuti, A., Webb, I. J., Bleul, C., Springer, T., Gutierrez-Ramos, J. C. (1997). "The chemokine SDF-1 is a chemoattractant for human CD34+ hematopoietic progenitor cells and provides a new mechanism to explain the mobilization of CD34+ progenitors to peripheral blood." J Exp Med 185(1): 111-20.
2. Akar, J. G., Jeske, W., Wilber, D. J. (2008). "Acute onset human atrial fibrillation is associated with local cardiac platelet activation and endothelial dysfunction." J Am Coll Cardiol 51(18): 1790-3.
3. Allessie, M., Ausma, J., Schotten, U. (2002). "Electrical, contractile and structural remodeling during atrial fibrillation." Cardiovasc Res 54(2): 230-46.
4. Antoniades, C., Van-Assche, T., Shirodaria, C., Diesch, J., Antonopoulos, A. S., Lee, J., et al. (2009). "Preoperative sCD40L levels predict risk of atrial fibrillation after off-pump coronary artery bypass graft surgery." Circulation 120(11 Suppl): S170-6.
5. Ausma, J., Wijffels, M., Thone, F., Wouters, L., Allessie, M., Borgers, M. (1997). "Structural changes of atrial myocardium due to sustained atrial fibrillation in the goat." Circulation 96(9): 3157-63.
6. Aviles, R. J., Martin, D. O., Apperson-Hansen, C., Houghtaling, P. L., Rautaharju, P., Kronmal, R. A., et al. (2003). "Inflammation as a risk factor for atrial fibrillation." Circulation 108(24): 3006-10.
7. Badorff, C., Brandes, R. P., Popp, R., Rupp, S., Urbich, C., Aicher, A., et al. (2003). "Transdifferentiation of blood-derived human adult endothelial progenitor cells into functionally active cardiomyocytes." Circulation 107(7): 1024-32.
8. Bajetto, A., Barbieri, F., Dorcaratto, A., Barbero, S., Daga, A., Porcile, C., et al. (2006). "Expression of CXC chemokine receptors 1-5 and their ligands in human glioma tissues: role of CXCR4 and SDF1 in glioma cell proliferation and migration." Neurochem Int 49(5): 423-32.
9. Casaclang-Verzosa, G., Gersh, B. J., Tsang, T. S. (2008). "Structural and functional remodeling of the left atrium: clinical and therapeutic implications for atrial fibrillation." J Am Coll Cardiol 51(1): 1-11.
10. Choudhury, A., Chung, I., Blann, A. D., Lip, G. Y. (2007). "Platelet surface CD62P and CD63, mean platelet volume, and soluble/platelet P-selectin as indexes of platelet function in atrial fibrillation: a comparison of "healthy control subjects" and "disease control subjects" in sinus rhythm." J Am Coll Cardiol 49(19): 1957-64.
11. Chung, M. K., Martin, D. O., Sprecher, D., Wazni, O., Kanderian, A., Carnes, C. A., et al. (2001). "C-reactive protein elevation in patients with atrial arrhythmias: inflammatory mechanisms and persistence of atrial fibrillation." Circulation 104(24): 2886-91.
12. Coll, B., Alonso-Villaverde, C., Parra, S., Montero, M., Tous, M., Joven, J., et al. (2005). "The stromal derived factor-1 mutated allele (SDF1-3'A) is associated with a lower incidence of atherosclerosis in HIV-infected patients." AIDS 19(16): 1877-83.

13. Frustaci, A., Chimenti, C., Bellocci, F., Morgante, E., Russo, M. A., Maseri, A. (1997). "Histological substrate of atrial biopsies in patients with lone atrial fibrillation." Circulation 96(4): 1180-4.
14. Gawaz, M., Neumann, F. J., Schomig, A. (1999). "Evaluation of platelet membrane glycoproteins in coronary artery disease : consequences for diagnosis and therapy." Circulation 99(1): E1-E11.
15. Gibler, W. B., Cannon, C. P., Blomkalns, A. L., Char, D. M., Drew, B. J., Hollander, J. E., et al. (2005). "Practical implementation of the guidelines for unstable angina/non-ST-segment elevation myocardial infarction in the emergency department: a scientific statement from the American Heart Association Council on Clinical Cardiology (Subcommittee on Acute Cardiac Care), Council on Cardiovascular Nursing, and Quality of Care and Outcomes Research Interdisciplinary Working Group, in Collaboration With the Society of Chest Pain Centers." Circulation 111(20): 2699-710.
16. Goette, A., Jentsch-Ullrich, K., Lendeckel, U., Rocken, C., Agbaria, M., Auricchio, A., et al. (2003). "Effect of atrial fibrillation on hematopoietic progenitor cells: a novel pathophysiological role of the atrial natriuretic peptide?" Circulation 108(20): 2446-9.
17. Hove-Madsen, L., Llach, A., Bayes-Genis, A., Roura, S., Rodriguez Font, E., Aris, A., et al. (2004). "Atrial fibrillation is associated with increased spontaneous calcium release from the sarcoplasmic reticulum in human atrial myocytes." Circulation 110(11): 1358-63.
18. Klinke, R., Pape, H. C., Silbernagl, S. (2005). "Lehrbuch der Physiologie." Georg Thieme Verlag, Stuttgart 5. Auflage: 246.
19. Lataillade, J. J., Clay, D., Bourin, P., Herodin, F., Dupuy, C., Jasmin, C., et al. (2002). "Stromal cell-derived factor 1 regulates primitive hematopoiesis by suppressing apoptosis and by promoting G(0)/G(1) transition in CD34(+) cells: evidence for an autocrine/paracrine mechanism." Blood 99(4): 1117-29.
20. Li-Saw-Hee, F. L., Blann, A. D., Lip, G. Y. (2000). "A cross-sectional and diurnal study of thrombogenesis among patients with chronic atrial fibrillation." J Am Coll Cardiol 35(7): 1926-31.
21. Massberg, S., Konrad, I., Schurzinger, K., Lorenz, M., Schneider, S., Zohlnhoefer, D., et al. (2006). "Platelets secrete stromal cell-derived factor 1alpha and recruit bone marrow-derived progenitor cells to arterial thrombi in vivo." J Exp Med 203(5): 1221-33.
22. Oberlin, E., Amara, A., Bachelerie, F., Bessia, C., Virelizier, J. L., Arenzana-Seisdedos, F., et al. (1996). "The CXC chemokine SDF-1 is the ligand for LESTR/fusin and prevents infection by T-cell-line-adapted HIV-1." Nature 382(6594): 833-5.
23. Psychari, S. N., Apostolou, T. S., Sinos, L., Hamodraka, E., Liakos, G., Kremastinos, D. T. (2005). "Relation of elevated C-reactive protein and interleukin-6 levels to left atrial size and duration of episodes in patients with atrial fibrillation." Am J Cardiol 95(6): 764-7.
24. Scanlon, P. J., Faxon, D. P., Audet, A. M., Carabello, B., Dehmer, G. J., Eagle, K. A., et al. (1999). "ACC/AHA guidelines for coronary angiography: executive summary and recommendations. A report of the

American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on Coronary Angiography) developed in collaboration with the Society for Cardiac Angiography and Interventions." Circulation 99(17): 2345-57.
25. Segret, A., Rucker-Martin, C., Pavoine, C., Flavigny, J., Deroubaix, E., Chatel, M. A., et al. (2007). "Structural localization and expression of CXCL12 and CXCR4 in rat heart and isolated cardiac myocytes." J Histochem Cytochem 55(2): 141-50.
26. Shirozu, M., Nakano, T., Inazawa, J., Tashiro, K., Tada, H., Shinohara, T., et al. (1995). "Structure and chromosomal localization of the human stromal cell-derived factor 1 (SDF1) gene." Genomics 28(3): 495-500.
27. Sierro, F., Biben, C., Martinez-Munoz, L., Mellado, M., Ransohoff, R. M., Li, M., et al. (2007). "Disrupted cardiac development but normal hematopoiesis in mice deficient in the second CXCL12/SDF-1 receptor, CXCR7." Proc Natl Acad Sci U S A 104(37): 14759-64.
28. Simmons, G., Reeves, J. D., Hibbitts, S., Stine, J. T., Gray, P. W., Proudfoot, A. E., et al. (2000). "Co-receptor use by HIV and inhibition of HIV infection by chemokine receptor ligands." Immunol Rev 177: 112-26.
29. Sohara, H., Amitani, S., Kurose, M., Miyahara, K. (1997). "Atrial fibrillation activates platelets and coagulation in a time-dependent manner: a study in patients with paroxysmal atrial fibrillation." J Am Coll Cardiol 29(1): 106-12.
30. Stellos, K., Bigalke, B., Langer, H., Geisler, T., Schad, A., Kogel, A., et al. (2009). "Expression of stromal-cell-derived factor-1 on circulating platelets is increased in patients with acute coronary syndrome and correlates with the number of CD34+ progenitor cells." Eur Heart J 30(5): 584-93.
31. Stellos, K., Gawaz, M. (2007). "Platelets and stromal cell-derived factor-1 in progenitor cell recruitment." Semin Thromb Hemost 33(2): 159-64.
32. Stellos, K., Langer, H., Daub, K., Schoenberger, T., Gauss, A., Geisler, T., et al. (2008). "Platelet-derived stromal cell-derived factor-1 regulates adhesion and promotes differentiation of human CD34+ cells to endothelial progenitor cells." Circulation 117(2): 206-15.
33. Stellos, K., Langer, H., Gnerlich, S., Panagiota, V., Paul, A., Schonberger, T., et al. (2010). "Junctional adhesion molecule A expressed on human CD34+ cells promotes adhesion on vascular wall and differentiation into endothelial progenitor cells." Arterioscler Thromb Vasc Biol 30(6): 1127-36.
34. Thijssen, V. L., van der Velden, H. M., van Ankeren, E. P., Ausma, J., Allessie, M. A., Borgers, M., et al. (2002). "Analysis of altered gene expression during sustained atrial fibrillation in the goat." Cardiovasc Res 54(2): 427-37.
35. Thygesen, K., Alpert, J. S., White, H. D. (2007). "Universal definition of myocardial infarction." Eur Heart J 28(20): 2525-38.
36. Tsang, T. S., Barnes, M. E., Gersh, B. J., Bailey, K. R., Seward, J. B. (2002). "Left atrial volume as a morphophysiologic expression of left

ventricular diastolic dysfunction and relation to cardiovascular risk burden." Am J Cardiol 90(12): 1284-9.
37. Watson, T., Shantsila, E., Lip, G. Y. (2009). "Mechanisms of thrombogenesis in atrial fibrillation: Virchow's triad revisited." Lancet 373(9658): 155-66.
38. Wijffels, M. C., Kirchhof, C. J., Dorland, R., Power, J., Allessie, M. A. (1997). "Electrical remodeling due to atrial fibrillation in chronically instrumented conscious goats: roles of neurohumoral changes, ischemia, atrial stretch, and high rate of electrical activation." Circulation 96(10): 3710-20.
39. Zou, Y. R., Kottmann, A. H., Kuroda, M., Taniuchi, I., Littman, D. R. (1998). "Function of the chemokine receptor CXCR4 in haematopoiesis and in cerebellar development." Nature 393(6685): 595-9.

9 Publikationen

Die Ergebnisse der Dissertation sind Thema folgender Publikation:

Originalartikel

Stellos K, Rahmann A, Kilias A, Ruf M, Sopova K, Stamatelopoulos K, Jorbenadze R, Weretka S, Geisler T, Gawaz M, Weig H-J, Bigalke B. Expression of platelet-bound stromal cell-derived factor-1 in patients with non-valvular atrial fibrillation and ischemic heart disease. ***J Thromb Haemost*** 2012; 10: 49–55.

Weitere Publikationen, die mit der Dissertation nicht in Zusammenhang stehen:

Stellos K, Rahmann A, Ruf M, Bigalke B, Htun P, Weretka S, Henning A, Weig HJ, Schreieck J, Gawaz M. Myocardial Regeneration in patients with persistent atrial Fibrillation: role of SDF-1, platelets and $CD34^+$ stem cells. 74^{th} Annual meeting of the German Cardiac Society, Mannheim, March 27-29, 2008. ***Clin Res Cardiol*** 2008; 97- Suppl 1 [P1521]

Stellos K, Ruf M, Sopova K, Kilias A, Rahmann A, Stamatelopoulos K, Jorbenadze R, Geisler T, Gawaz M, Bigalke B. Plasma levels of stromal cell-derived factor-1 in patients with coronary artery disease: Effect of clinical presentation and cardiovascular risk factors. ***Atherosclerosis*** 2011; 219(2):913-6.

Stellos K, Ruf M, Rahmann A, Bigalke B, Htun P, Bischofs C, Kuhl M, Seizer P, Gawaz M. Diabetes and reduced left ventricular function influence plasma levels of the stem cell chemokine SDF-1 in patients with coronary heart disease: potential impact on stem cell mobilization. 74^{th} Annual meeting of the German Cardiac Society, Mannheim, March 27-29, 2008. ***Clin Res Cardiol*** 2008; 97- Suppl 1 [P1139]

10 Danksagung

An erster Stelle richtet sich mein Dank an Herrn Professor Dr. med. Meinrad Gawaz für die Überlassung dieses interessanten Themas und die freundliche Förderung und Unterstützung bei der Durchführung der Arbeit.

Mein besonderer Dank gilt Dr. Konstantinos Stellos, meinem Betreuer, der zu jeder Tages- und Nachtzeit erreichbar war, sich stets Zeit für mich nahm, mir viele wertvolle Anregungen zur Arbeit gab und das Gelingen dieser Arbeit ermöglichte.

Bedanken möchte ich mich außerdem bei allen Mitgliedern der AG Gawaz, im Besonderen Özlem Akcay und Tserenchimeg Ganbaatar für die ausführliche Einweisung im Labor.

Weiterhin danke ich dem Team des Herzkatheterlabors für die kooperative Zusammenarbeit und allen Probanden, die freundlicherweise ihr Einverständnis für die Studie gegeben haben.

11 Lebenslauf

Persönliche Daten

Name	Angela Maria Rahmann
Geburtstag	09. Mai 1985
Geburtsort	Stuttgart
Familienstand	ledig

Ausbildung

1991 – 1995	Salier Grund- und Hauptschule Waiblingen
1995 – 2004	Salier-Gymnasium Waiblingen
06/2004	Allgemeine Hochschulreife: Note 1,1
seit 10/2004	Studium der Humanmedizin, Eberhard-Karls-Universität, Tübingen
09/2006	Erster Abschnitt der Ärztlichen Prüfung: Note „gut“
08/2009 – 07/2010	Praktisches Jahr am Marienhospital Stuttgart
24.05.2011	Zweiter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung: Note „gut“
09.06.2011	Erlangung der Ärztlichen Approbation

Famulaturen

02 – 04/2007	Innere Medizin, Kreiskrankenhaus Waiblingen
03/2008	Allgemein- und Viszeralchirurgie, Kreiskrankenhaus Trostberg
07 – 08/2008	Pädiatrie, Olgahospital Stuttgart
09/2008	Gynäkologie und Geburtshilfe, University Hospital Croydon, England
02 – 03/2009	Praxis für Kardiologie, Waiblingen