

Klinik für Herz- und Kreislauferkrankungen der Technischen Universität München
Deutsches Herzzentrum München des Freistaates Bayern
(Direktor: Univ.-Prof. Dr. A. Schömig)

**Die Aussagekraft des basalen CRP-Spiegels als Prädiktor für das
Ausmaß des geretteten Myokards bei Patienten mit akutem
Myokardinfarkt in Abhängigkeit von der Reperfusionstherapie:
ein randomisierter Vergleich**

Berit Schmidt

Vollständiger Abdruck der von der Fakultät für Medizin
der Technischen Universität München zur Erlangung des akademischen Grades eines
Doktors der Medizin
genehmigten Dissertation.

Vorsitzender: Univ.-Prof. Dr. D. Neumeier

Prüfer der Dissertation:

1. Priv.-Doz. Dr. J. Mehilli

2. Univ.-Prof. A. Kastrati

Die Dissertation wurde am 15.02.2007 bei der Technischen Universität München
eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 26.09.2007 angenommen.

Inhaltsverzeichnis

I.	Hintergrund	8
1.	Epidemiologie des Herzinfarkts	8
2.	Pathophysiologie	8
2.1.	Pathophysiologie des akuten Myokardinfarkts.....	8
2.2.	C-reaktives Protein und kardiovaskuläre Erkrankungen.....	9
2.3.	C-reaktives Protein und der akute Myokardinfarkt.....	11
3.	Therapie des akuten Myokardinfarkts	12
3.1.	Fibrinolytika.....	12
3.2.	Antithrombozytäre Therapie.....	12
3.2.1.	Acetylsalicylsäure.....	12
3.2.2.	GPIIb/IIIa-Blocker.....	13
3.2.3.	Thienopyridine.....	14
3.3.	Mechanische Reperfusionstherapie.....	14
3.4.	Reperfusionstherapie und CRP.....	15
II.	Zielsetzung	16
III.	Methodik	17
1.	Studienpopulation	17
2.	Ein- und Ausschlußkriterien	19
3.	Studienprotokoll	21
4.	Studienendpunkte und Definitionen	24

5.	Datenerhebung	27
6.	Klinisches Monitoring	31
IV.	Ergebnisse	32
1.	Klinische Charakteristika	32
2.	CRP und der myokardiale Rettungsindex	34
3.	CRP und klinische Ergebnisse	39
V.	Diskussion	40
VI.	Zusammenfassung	44
VII.	Danksagung	46
VIII.	Literaturverzeichnis	47

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Aufbau der Studienpopulation.....	18
Abbildung 2: Studienablauf.....	22
Abbildung 3: Szintigrafische Auswertung.....	29

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Grundlegende Charakteristika.....	35
Tabelle 2: Infarktcharakteristika.....	36

Diagrammverzeichnis

Diagramm 1: Therapie in der Gruppe CRP > 12 mg/l.....	33
Diagramm 2: Therapie in der Gruppe CRP ≤ 12 mg/l.....	33
Diagramm 3: Durchschnittlicher Rettungsindex in Abhängigkeit vom CRP-Spiegel bei Aufnahme bei Patienten mit akutem Myokardinfarkt.....	37
Diagramm 4: Durchschnittlicher Rettungsindex in Abhängigkeit vom CRP-Spiegel bei Aufnahme bei drei Untergruppen von Patienten mit akutem Myokardinfarkt, die unterschiedlichen Behandlungsschemata unterlagen.....	37

Abkürzungen:

ACE-Hemmer	= Angiotensin-Converting-Enzyme-Hemmer
ACC/AHA-Guidelines	= American College of Cardiology/American Heart Association-Guidelines
ADP	= Adenosinmonophosphat
AMI	= Akuter Myokardinfarkt
ASS	= Acetylsalicylsäure
ATP	= Adenosintriophosphat
cAMP	= cyclo-Adenosinmonophosphat
CK	= Creatinkinase
CRP	= C-reaktives Protein
EKG	= Elektrokardiogramm
GPIIb/IIIa	= Glykoprotein IIb/IIIa
KHK	= Koronare Herzkrankheit
LDL	= Low Density Lipoprotein
LV	= Linker Ventrikel
MAC-1-Rezeptor	= Integrin-Rezeptor $\alpha\text{M}\beta\text{2}$

MB-Isoenzyme	= Myoglobin-Isoenzyme
PTA	= Perkutane transluminale Angioplastie
Sestamibi	= Tc 99m-methoxyisobutylisonitrile
SPECT	= Single-Photon-Emissions-Computertomographie
t-PA	= tissue-Plasminogenaktivator
TIMI	= Thrombolysis in Myocardial Infarction
WHO	= World Health Organisation
ZVD	= Zentralvenöser Druck

Widmung

Diese Doktorarbeit möchte ich meinen Eltern widmen, die mir durch ihre stetige und volle Unterstützung die Erfüllung meines beruflichen Traums ermöglicht haben.

I. Hintergrund

1. Epidemiologie

Die koronare Herzkrankheit ist eine weit verbreitete chronische Erkrankung insbesondere der westlichen Industrienationen [World Health Organisation (2002): Avoid-Heart-Attack-Broschüre (http://www.who.int/cardiovascular_disease/resources/avoid_heart_attack_report/en/index.html., Stand: 2.1.2007)]. Es werden mehrere Risikofaktoren beschrieben, die zur Ausbildung einer koronaren Herzkrankheit führen. Darunter fallen klassischerweise der arterielle Hypertonus, Nikotinabusus, Diabetes mellitus und Lipidstoffwechselstörungen. Die KHK hat verschiedene Ausprägungen zur Folge, die schwerwiegendste davon ist der akute Myokardinfarkt. Der akute Myokardinfarkt gehört in Deutschland zu den häufigsten Todesursachen. Im Jahre 2005 starben fast die Hälfte aller Personen an Herz-Kreislauf-erkrankungen (44,2%), insbesondere an der ischämischen Herzkrankheit verstarben 148.641 Personen, davon 66.179 am akuten Myokardinfarkt [Bundesamt für Statistik (2006): Fachserie 12 Reihe 4, Todesursachen in Deutschland 2005 (<http://www.destatis.de/basis/d/gesu/gesutab20.php>., Stand: 02.01.2007)].

2. Pathophysiologie

2.1. Pathophysiologie des akuten Myokardinfarktes

Bei der Entstehung der KHK kommt es zur Einlagerung von Lipiden in sogenannte "Schaumzellen" ("fatty streaks") der Gefäßwand. Dabei freigesetztes oxidiertes LDL löst entzündliche Veränderungen aus, im Verlauf kommt es zur vermehrten Einwanderung monozytärer Zellen. Der entstandene Plaque besitzt eine fibröse Deckplatte, welche im Verlauf rupturieren kann [Gawaz 1999]. Nachdem es durch die Ruptur zur Freilegung koagulatorisch wirkender subendothelialer Strukturen gekommen ist, bildet sich zunächst ein sogenannter weißer Thrombus aus. Im Verlauf entsteht ein gemischter

Thrombus aus weißen und roten Blutzellen [Falk et al. 1995]. Dieser Thrombus okkludiert das Lumen der Koronararterie. Folge dieser akuten Durchblutungsstörung ist eine Myokardischämie im nachgeschalteten Versorgungsgebiet. Der akute Gefäßverschluss führt durch die unterbrochene Sauerstoffzufuhr zur anaeroben Energiegewinnung. Hierdurch, und durch die sistierende Durchblutung, entwickelt sich eine Gewebsazidose. Innerhalb der ersten 40 Minuten bis eine Stunde nach dem Gefäßverschluss kommt es zum irreversiblen Zellschaden.

2.2. C-reaktives Protein und kardiovaskuläre Erkrankungen

Das C-reaktive Protein gehört zu den β -Globulinen und ist ein unspezifischer Entzündungsmarker der Akute-Phase-Reaktion der Immunantwort [Hirschfield et al. 2003]. Seine Ausschüttung aus den Hepatozyten wird durch Interleukin 1 und 6 ausgelöst [Pepys et al. 1981], [Tataru et al. 1999]. Bei den meisten Erkrankungen bildet die Menge des zirkulierenden CRP die ablaufende Entzündungsreaktion akkurater ab als alle anderen Entzündungsparameter. In den letzten Jahren wurden verschiedene Studien durchgeführt, in denen der Zusammenhang zwischen einem erhöhten Serumspiegel an C-reaktivem Protein (CRP) und der Atherosklerose im arteriellen Kreislauf untersucht wurde.

In den oben genannten Studien wurde CRP als unabhängiger Risikofaktor für die Entwicklung einer koronaren Herzkrankheit und ihrer Folgen identifiziert, wobei initial erhöhte Werte grundsätzlich ein erhöhtes Risiko für ein akutes kardiovaskuläres Ereignis bedeuteten [Ridker et al. 1997]. Auch nach einem abgelaufenen akuten Myokardinfarkt zeigten Patienten mit einem bereits initial deutlich erhöhten CRP unabhängig von anderen Risikofaktoren einen schlechteren klinischen Verlauf als die Vergleichsgruppe [Lagrand et al. 1999].

CRP bindet nicht nur speziell an LDL, sondern insbesondere auch an oxidiertes und modifiziertes LDL, wie es vor allem in den atherosklerotischen Plaques zu finden ist. Es wird direkt in den Plaques angehäuft. [Torzewski et al. 1998], [Zhang et al. 1999]. Da es auch die Tissue-Faktor-Produktion der peripheren Monozyten stimuliert, könnte es hier lokal auch einen prokoagulatorischen Effekt haben [Cermak et al. 1993], [Nakagomi et al. 2000]. Der Zelluntergang beim AMI ist zudem ein potenter Stimulus zur Ausschüttung

von Akute-Phase-Proteinen und damit auch des CRP. Dies würde den deutlich erhöhten Wert nach diesem Ereignis erklären. Allerdings gibt es zunehmend Thesen, dass das CRP selbst auch zur Schwere des Ausmaßes der Myokardschädigung beiträgt [Griselli et al. 1999]. Für den Zusammenhang zwischen einem erhöhten CRP-Level und der koronaren Herzkrankheit sollen im Folgenden mehrere Erklärungsversuche dargelegt werden.

Geht man von der These aus, dass die Atherosklerose auch eine Folge chronischer Entzündungen infektiösen Ursprungs sein kann (z.B. *Chlamydia pneumoniae*, *Helicobacter pylori*, sowie virale Erkrankungen), dann könnte ein erhöhter Spiegel des CRP als Protein der Akute-Phase-Reaktion die Aktivität des unspezifischen Immunsystems als Reaktion auf eine in den Koronararterien lokalisierte chronische Entzündung abbilden. Gegen diese These spricht allerdings die Tatsache, dass bisher die direkte Infektion der Koronargefäße nicht ausreichend nachgewiesen werden konnte. Zudem besteht auch bei chronischen Infektionen in anderen Organen des Körpers ein erhöhtes Risiko für eine koronare Herzkrankheit [Lagrand et al. 1999].

Die zweite These geht von einer unspezifischen entzündlichen Reaktion direkt durch die Plaquebildung im Koronargefäß aus, welche wiederum durch das erhöhte CRP angezeigt werden kann [Schulte et al. 1995]. Allerdings können Patienten mit ausgeprägter KHK auch normale CRP-Werte aufweisen. Zudem wurde in Studien gezeigt, dass gesunde Probanden genauso hohe CRP-Werte aufwiesen wie Patienten mit stabiler Angina pectoris [Ridker et al. 1997], so dass hier kein Zusammenhang hergestellt werden kann.

Lagrand et al. (1997) haben in einer weiteren These nicht direkt das CRP für eine schlechtere Prognose bei der Entwicklung einer KHK und deren Folgen verantwortlich gemacht, sondern das durch CRP aktivierte Komplementsystem [Lagrand et al. 1997]. Dieses induziert lokal die Einwanderung und Aktivität von neutrophilen Granulozyten, führt zur vermehrten Expression des tissue factors und damit zur verstärkten Thrombenbildung, und kann zudem direkt die Zellwand von Endothelzellen und Kardiomyozyten schädigen.

Ein initial erhöhter CRP-Wert würde so eine vermehrte Komplementaktivierung und ihre

Folgen erklären [Lagrand et al. 1997]. Außerdem wäre durch diese These das Phänomen erklärt, warum initial erhöhte CRP-Werte bei Gesunden und auch bei bekannten KHK-Patienten einen schlechteren Verlauf vorhersagen können. Lagrand et al. gehen davon aus, dass in diesem Fall ein initial hoher CRP-Spiegel als "Substrat" für eine überdurchschnittliche Aktivierung des Komplementsystems vorhanden und dadurch das Risiko erhöht ist [Lagrand et al. 1999], [Hirschfield et al. 2003], [Griselli et al. 1999].

2.3. CRP und der akute Myokardinfarkt

Während der Mechanismus zwischen erhöhtem CRP-Wert und der Ausbildung einer KHK weiter unklar ist und noch weiterer klinischer Forschung bedarf, ist der grundsätzliche Zusammenhang zwischen dem hohen CRP-Level und einer starken Ausprägung der KHK mit einem schlechteren klinischen Verlauf bei akutem Myokardinfarkt in mehreren Studien bereits nachgewiesen worden [Haverkate et al. 1997], [Chew et al. 2001]. Ridker et al. wiesen ein dreifach höheres Risiko für die Entwicklung eines akuten Myokardinfarkts für Männer mit hohen CRP-Werten im Vergleich zu den Probanden mit niedrigen Werten nach, wobei diese Beobachtung unabhängig von anderen bekannten Risikofaktoren war [Ridker et al. 1997]. Die Höhe des CRP-Wertes nach Infarkt zeigt eine signifikante Relation zum Ausmaß des ischämischen Areals [Lagrand et al. 1999] und kann somit auch weitere Komplikationen sowie die Mortalität nach einem akuten Myokardinfarkt vorhersagen. Zudem hatten Patienten mit einem stark erhöhten Wert des CRP nach stattgehabter Therapie ein deutlich größeres Risiko, weitere Komplikationen zu entwickeln als die Vergleichsgruppe [Anzai et al. 1997].

3. Therapie des akuten Myokardinfarkts

Das Ziel der Therapie des akuten Myokardinfarkts ist die Wiederherstellung der Durchblutung im betroffenen Gefäß in einem Zeitrahmen, in dem die Schäden im nachgeschalteten Myokardgebiet noch relativ gering ausgeprägt bzw. reversibel sind. Es werden verschiedene Methoden angewandt.

3.1. Fibrinolytika

Die Fibrinolyse ist ein Vorgang der natürlichen Hämostase, sie verhindert eine überschüssige Gerinnung. Ihr Prinzip ist die Spaltung von Fibrin mittels Plasmin. Die Fibrinolyse wird durch Gewebs- oder Blutaktivatoren in Gang gesetzt, welche wiederum sogenannte Proaktivatoren benötigen.

Proaktivatoren wie Streptokinase und Alteplase können synthetisch hergestellt werden. Die Fibrinolytika der zweiten Generation, wie z.B. Alteplase, sind sogenannte clot-selektive Stoffe mit einem geringeren Blutungsrisiko als ihre Vorgänger [Collen et al. 1985]. Diese Stoffe binden bevorzugt an fibrin gebundenes Plasminogen, die systemische Plasminogenaktivierung ist dagegen weniger ausgeprägt. Ihre Wirkung bleibt daher relativ lokal begrenzt. 1979 wurde erstmals der tissue-type Plasminogen Aktivator (t-PA) aus Uterusgewebe isoliert [Rijkin et al. 1980]. Das t-PA ist eine Serinprotease, welche in mehreren Geweben des menschlichen Organismus vorkommt, insbesondere aber in Gefäßendothelzellen. Die Endothelzellen geben ihre Produkte direkt an den Thromben als Stellen der vermehrten Fibrinablagerung ab [Forth et al. 2001].

3.2. Antithrombozytäre Therapie

3.2.1. Acetylsalicylsäure

Acetylsalicylsäure (ASS) hemmt spezifisch das Enzym Cyclooxygenase irreversibel durch Acetylierung. Es gehört bereits seit 1988 zum "Goldstandard" in der Behandlung und Sekundärprophylaxe des Myokardinfarkts. In der ISIS-2-Studie von 1998, welche

sich mit der Anwendung von ASS bei der Behandlung des akuten Myokardinfarkts beschäftigte, zeigte sich im Vergleich Placebo versus ASS eine Verminderung der Mortalität nach akutem Myokardinfarkt um 23% innerhalb der ersten 35 Tage nach dem Akutereignis. In Kombination mit einem Fibrinolytikum konnte dieses Ergebnis auf 43 % gesteigert werden [ISIS-2, 1998]. In der Therapie des akuten Myokardinfarkts sowie seiner Prävention wird ASS routinemäßig eingesetzt.

3.2.2. GPIIb/IIIa-Blocker

Die GPIIb/IIIa-Blocker blockieren Integrine der Thrombozytenzellwand, welche als Fibrinogenrezeptoren fungieren. Die GPIIb/IIIa-Blocker reduzieren nicht nur die akute Thrombosebildung bei Endothelverletzungen, zudem kann ein bereits aufgetretener Thrombus in einer Kombinationstherapie mit Fibrinolytika erstens schneller aufgelöst, und zweitens überhaupt dessen Ansprechen auf eine Fibrinolyse verbessert werden. Zusätzlich ist eine Reokkludierung in solchermaßen behandelten Gefäßen deutlich seltener [Coller et al. 1992]. Der wichtigste für die Therapie beim Menschen zugelassene GPIIb/IIIa-Blocker ist das in unserer Studie verwendete Abciximab [Topol et al. 1999].

Abciximab hat durch Interaktionen mit Vitronektinrezeptoren, welche sich auf Endothelzellen und glatten Muskelzellen befinden, zusätzlich eine antiproliferative Wirkung. Zudem wirkt es antiinflammatorisch, indem es durch eine Blockade des MAC-1-Rezeptors die Adhäsion von Monozyten und damit auch die konsekutive Adhäsion von Thrombozyten an das verletzte Endothel verhindert. Dies alles verbessert die Mikrozirkulation im Rahmen des akuten Myokardinfarktes [Gawaz 1999].

Abciximab kann nachgewiesenermaßen in Kombination mit Fibrinolyse die Rate der erfolgreichen und schnellen Reperfusion erhöhen, und damit auch den klinischen Verlauf deutlich verbessern [Antman et al. 1999], [SPEED Group 2000], [Topol et al. 2001].

Trotz eines erhöhten Blutungsrisikos wird aufgrund der Reduktion der kardialen Komplikationen eine Kombination von Fibrinolytikum und GPIIb/IIIa-Blocker in den ACC/AHA-Guidelines empfohlen [Coller et al. 1997], [Topol et al. 2001], [Ryan et al. 1999].

3.2.3. Thienopyridine

Die Thienopyridine sind ähnlich wie ASS in der Lage, die ADP-induzierte Thrombozytenaggregation irreversibel zu hemmen, indem ihre Stoffwechselprodukte die ADP-induzierte Verminderung des Plättchen-cAMP-Levels verhindern [Gawaz 2001].

Die zwei wichtigsten Vertreter dieser Stoffgruppe sind Clopidogrel und Ticlopidin. Da sie das Auftreten arterieller Thrombosen vermindern können, sind diese Medikamente bereits seit längerem zusammen mit Acetylsalicylsäure als adjuvante Therapie eingeführt [Coukell et al. 1997]. Die Okklusionsrate von Stentgefäßen und die Rate hämorrhagischer Komplikationen ließen sich mit dieser neuen Kombination im Vergleich zur Kombination von Heparin, Phenprocoumin und Aspirin deutlich senken [Schömig et al. 1996]. Schließlich etablierte sich die Kombination von Stentimplantation und Acetylsalicylsäure plus Thienopyridin in der Therapie des akuten Myokardinfarkts aufgrund der deutlich verbesserten Überlebenszahlen und Restenoserraten im Vergleich zur primären Ballondilatation [Stone et al. 1999].

3.3. Mechanische Reperfusionstherapie

In der Therapie des akuten Myokardinfarktes konnten mehrere große Studien zeigen, dass die Thrombolyse Therapie die Mortalitätsrate um ca. 20% reduzierte, eine weitere Reduktion der Mortalität um 30% konnte mittels mechanischer Reperfusionstherapien erreicht werden. [Keeley et al. 2003].

Eine seit Jahrzehnten etablierte Technik zur Rekanalisation verschlossener Koronararterien ist die perkutane Koronarintervention. Ergänzt wird diese Methode durch die Stentimplantation. Eine Restenosierung oder ein Verschluß nach Intervention tritt innerhalb des ersten halben Jahres durchschnittlich bei ca. 50 % der Fälle auf [Black et al. 1998], [Michels et al. 1995].

Als ergänzende Medikation bei der koronaren Stentimplantation hat sich Abciximab etabliert [The EPISTENT Investigators 1998]. In Kombination mit dem Präparat war postinterventionell die mikrovaskuläre Durchblutung deutlich verbessert [Lincoff et al. 1999], [O'Shea et al. 2001]. Im Verlauf konnte die linksventrikuläre Funktion sowohl regional als auch global im Vergleich verbessert werden, ebenso der angiografisch

kontrollierte TIMI 3-Fluss [Neumann et al. 1998], [Montaelescot et al. 2001]. Wie erwähnt, werden adjuvant Thienopyridine und Acetylsalicylsäure in der Nachsorge routinemäßig angewendet.

Insgesamt hat sich die Reperfusion durch die Stentimplantation zusammen mit einem Glykoprotein IIb/IIIa-Inhibitor wie Abciximab in der Behandlung des akuten Myokardinfarkts als effektivste Behandlungsmethode durchgesetzt [Schömig et al. 2000], [Keeley et al. 2003].

3.4. Reperfusionstherapie und CRP

Bei Patienten mit akutem Myokardinfarkt (AMI) korrelierten Spitzenwerte des CRP mit der Infarktgröße und dem klinischen Verlauf. Oft wird der Spitzenwert des CRP jedoch erst nach Anwendung einer Reperfusionstherapie ermittelt und kann daher nicht zur Auswahl einer initialen Behandlungsstrategie bei Patienten mit AMI dienen. Der prognostische Wert des CRP, welches initial bei Patienten mit akutem Myokardinfarkt bestimmt wird, die dann mit mechanischen oder pharmakologischen Reperusionsansätzen behandelt werden, ist noch unerforscht. Daher war die Zielsetzung unserer Arbeit die Klärung eines möglichen prädiktiven Wertes des CRP für den Verlauf bei Patienten mit akutem Myokardinfarkt in Abhängigkeit von der Reperfusionstherapie.

II. Zielsetzung

Das Ziel unserer Studie war es, bei Patienten mit akutem Myokardinfarkt nach Therapie entweder mittels Koronarstenting oder Thrombolyse die Korrelation zwischen zu Beginn gemessenen CRP-Werten und dem Erhalt von Myokard, welcher mittels Technetium (Tc)-99m Sestamibiszintigrafie gemessen wurde, zu bestimmen. Diese Arbeit soll untersuchen, ob CRP-Werte, die vor der Anwendung verschiedener Reperfusionstherapien bei Patienten mit akutem Myokardinfarkt gemessen wurden, in Abhängigkeit von der angewendeten Therapie eine prädiktive Aussage über das Ausmaß des erhaltenen Myokards treffen können.

III. Methodik

1. Studienpopulation

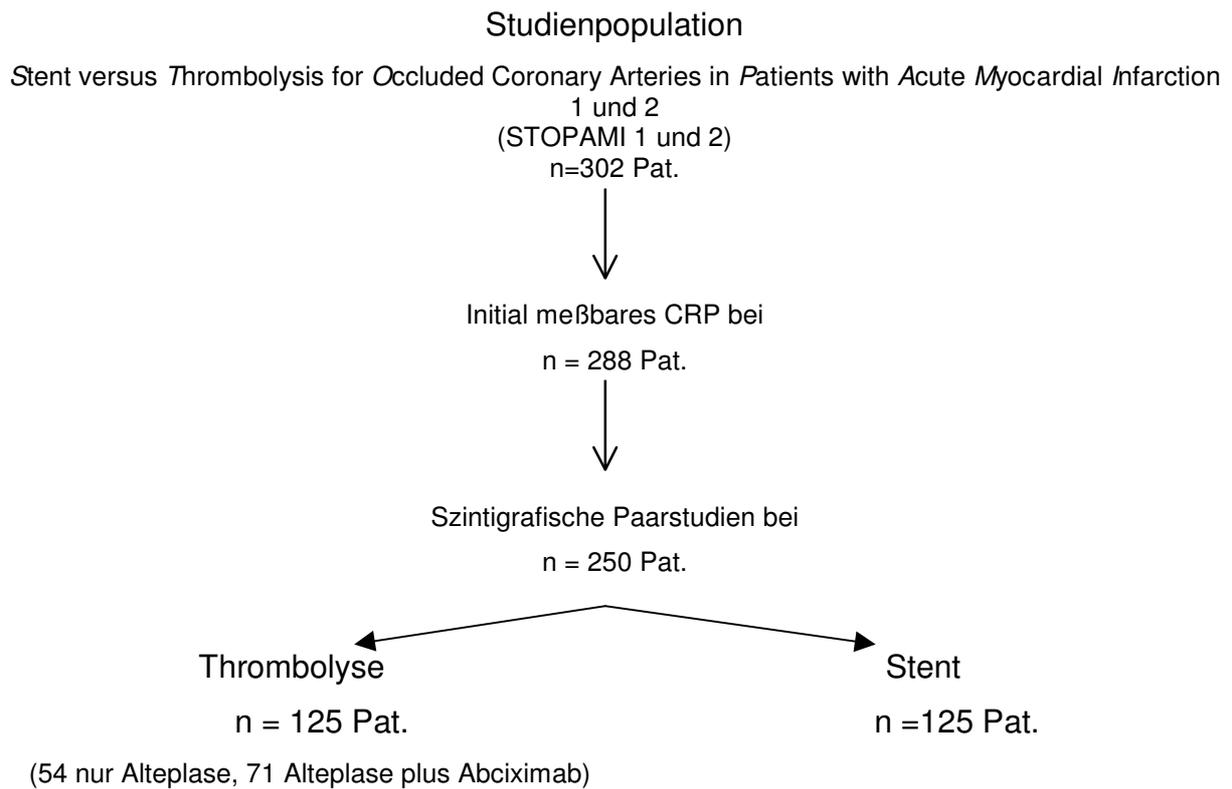
Stent versus Thrombolysis for Occluded Coronary Arteries in Patients with Acute Myocardial Infarction (STOPAMI) 1 und 2 waren zwei randomisierte Studien, welche die Ergebnisse der Anwendung von Stents gegenüber alleiniger Thrombolyse bei Patienten innerhalb von 12 Stunden nach Einsetzen der Symptome verglichen. Die Studien wurden von Dezember 1997 bis Februar 2001 im Deutschen Herzzentrum München und im Klinikum rechts der Isar, München, durchgeführt, detaillierte Studienprotokolle wurden bereits veröffentlicht.

In diesen Studien wurde Abciximab als adjuvante Therapie bei Stents verwendet, die Thrombolyse wurde mit Alteplase durchgeführt. Alteplase wurde als Gesamtdosis oder als halbe Dosis zusammen mit Abciximab verwendet.

Die Basiswerte von CRP waren von 288 der insgesamt 302 Patienten der STOPAMI Studien 1 und 2 verfügbar. Szintigrafische Paarstudien, die für die Berechnung des myokardialen Erhalts benötigt wurden, konnten bei 250 Patienten verwendet werden (125 Patienten unter Stent-Therapie und 125 Patienten mit Lysetherapie [nur Lyse 54 Patienten und Lyse plus Abciximab 71 Patienten]); diese machten die Studienpopulation aus (s. Fig. 1).

Von den 38 Patienten, die wegen inkompletter Szintigrafie-Daten ausgeschlossen wurden, gehörten 19 Patienten in die Stentgruppe und 19 in die Lysegruppe (9 Patienten nur mit Lyse und 10 mit Lyse plus Abciximab).

Ein Follow-up nach 18 Monaten wurde telefonisch durchgeführt.

Abb. 1 Aufbau der Studienpopulation

2. Ein- und Ausschlußkriterien

Einschlußkriterien:

- Symptombeginn nicht länger als 12 Stunden bis zur Aufnahme zurückliegend
- Retrosternaler Schmerz über mindestens 20 Minuten
- EKG-Veränderungen: ST-Hebung um mindestens 0,1 mV in einer oder mehr Extremitätenableitungen, zumindest aber eine Hebung von mindestens 2 mV in zwei oder mehr präkordialen Ableitungen, oder ein neu aufgetretener Linksschenkelblock

Ausschlußkriterien:

- Schlaganfall innerhalb der vergangenen 3 Monate
- Aktive Blutung
- Trauma oder Operation innerhalb des vergangenen Monats
- V.a. oder gesicherte Aortendissektion
- Nicht komprimierbare Punktionsstelle
- Vorbestehende Antikoagulation mit Cumarinderivaten
- Erhöhte Blutungsneigung oder sonstige Kontraindikationen für Heparin
- Schwangerschaft
- Schwere, therapieresistente Hypertension (systolischer Wert > 180 mmHg)

Das Studienprotokoll wurde von der Ethikkommission der Technischen Universität München genehmigt, jeder der teilnehmenden Patienten wurde ausführlich aufgeklärt und mußte eine Einverständniserklärung unterschreiben. Anschließend wurden die Patienten dann in einem computergesteuert randomisierten Verfahren mit Hilfe eines verschlossenen Briefumschlags dem entsprechenden Therapieregime zugeordnet.

3. Studienprotokoll

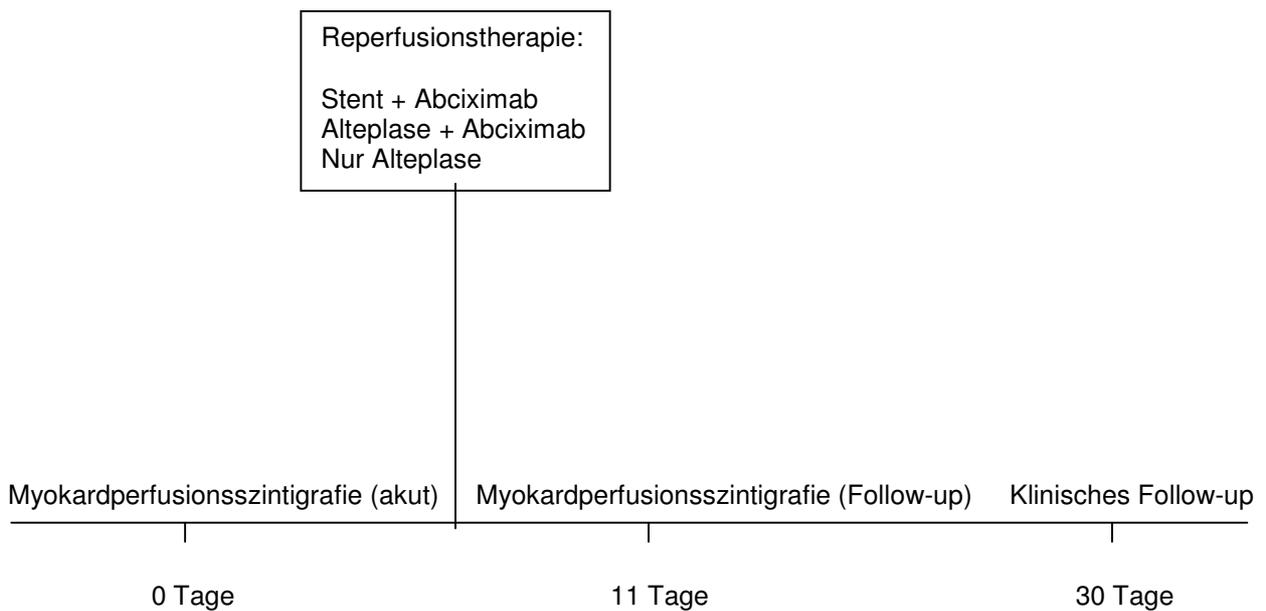
3.1. Alle Patienten

Die Patienten, welche die Einschlusskriterien erfüllten, wurden nach dem Zufallsprinzip computergesteuert einer der Behandlungsstrategien, also alleinige intravenöse Fibrinolyse, Fibrinolyse plus Abciximab oder koronare Stentimplantation mit Anwendung von Abciximab, zugeführt.

- Alle Patienten erhielten bereits in der Notaufnahme eine Dosis von 500 mg Aspirin und 60 IE/kg Heparin (max. 5000 IE) i.v..
- Unabhängig davon wurden bis auf weiteres 2x täglich 100 mg Aspirin verordnet, über 4 Wochen erhielten die Patienten zusätzlich 75 mg Clopidogrel pro Tag.
- Nach Festlegung der Therapie wurde den Patienten jeweils eine Injektion von 27 mCi (1000 MBq) Tc 99m Sestamibi verabreicht.
- Innerhalb von sechs bis acht Stunden nach dieser Injektion wurde eine Single-Photonen-Emissions-Computertomographie durchgeführt. Die szintigrafische follow-up Untersuchung folgte dann innerhalb der nächsten 7-14 Tage nach Durchführung der jeweiligen Therapie (Ablauf siehe Abb. 2).
- Die Laborparameter Creatinkinase, deren MB-Isoenzyme, Hämoglobin und die Thrombozytenzahl sowie C-reaktives Protein wurden vor der Therapie, sowie 8, 16 und 24 Stunden danach, und dann täglich während des stationären Aufenthaltes gemessen.
- 30 Tage nach Entlassung wurde der klinische Zustand der Patienten telefonisch erfragt.
- Nach 6 Monaten wurden die Patienten zur Follow-up Untersuchung einbestellt.

- Beim Auftreten von Beschwerden stellten sich die Patienten jederzeit zur Kontrolle vor.
- Nach 18 Monaten wurde ein telefonisches Follow-up Gespräch geführt.

Abb. 2 Studienablauf



3.2. Lysegruppe

- Alteplase:

Diejenigen Patienten, die einer i.v.-Fibrinolysetherapie zugeteilt worden waren, wurden initial mit einer Bolusdosis von 15 mg Alteplase (Actilyse, Boehringer Ingelheim, Ingelheim, Deutschland) behandelt. Danach folgte eine 60-minütige Infusion mit 35 mg Alteplase. Zusätzlich erhielten die Patienten über einen Zeitraum von mindestens 24 h eine i.v. Heparin-gabe von 7 IE/kg/h.

- Alteplase plus Abciximab:

In der Lysegruppe mit Alteplase plus Abciximab erhielten die Patienten einen Bolus von 0,25 mg/kgKG Abciximab, gefolgt von einer Dauerinfusion über 12 h von 0,125 µg/kg/min (max. 10 µg/min.).

3.3. Stentgruppe

Die koronare Stentimplantation wurde in der im Hause üblichen Technik durchgeführt, das heißt, nach Vordehnung des betroffenen Gefäßes mittels Ballondilatation. Es wurde aufgrund seiner nachgewiesenen Vorteile [Kastrati et al. 2001] der Multi-links Stent (Guidant, Advanced Cardiovascular Systems, Santa Clara, California, USA) verwendet. Während der Intervention erhielten die Patienten eine zusätzliche Dosis von intraarteriell applizierten 2500 IE Heparin. Zudem erhielten die Patienten einen Bolus von 0,25 mg Abciximab pro kg Körpergewicht, diesem folgte eine über 12 Stunden durchgeführte Dauerinfusion von 0,125 µg /kg/min. (max.10 µg pro Minute).

4. Studienendpunkte und Definitionen

Studienendpunkte:

Der myokardiale Rettungsindex, definiert als der Anteil des initial vom Perfusionsdefekt betroffenen linken Ventrikels, der durch die folgenden Reperfusionstherapie gerettet werden konnte, war der primäre Endpunkt der Studie.

Durch verschiedene klinische Komplikationen im Verlauf der nächsten 6 Monate wurden die weiteren Endpunkte definiert. Hierunter fielen Ereignisse wie Tod, Reinfarkt, Apoplex und notfallmäßige Bypass-Operation.

- Reinfarkt: Dieser wurde mittels typischer Klinik wie Brustschmerz, neu aufgetretene Änderungen der ST-Strecke und ansteigende CK-Werte über mindestens 50% des zuletzt gemessenen Wertes definiert. Mindestens 2 Proben mußten Werte ≥ 240 U/l geboten haben.
- Apoplex: Der Apoplex wurde nach entsprechender Klinik definiert als ein akutes neurologisches Ereignis mit entsprechenden fokalen Ausfällen über mindestens 24 Stunden. Mittels einer Schichtaufnahme des Schädels, also Craniales Computertomogramm oder Magnetresonanztomogramm des Kopfes, wurde er entsprechend den GUSTO-Kriterien [The GUSTO Investigators 1993] diagnostiziert.
- Tod: Alle tödlichen Verläufe jeglicher Ursache.
- Revaskularisierung: Eine Revaskularisierung des Zielgefäßes durch PTA oder Bypasschirurgie wurde dann durchgeführt, wenn in Ruhe oder bei Belastung typische Zeichen einer Ischämie auftraten.
- Blutungskomplikation: Jede Blutung, die entweder intrakraniell, retroperitoneal oder hämodynamisch wirksam wird oder eine Bluttransfusionen erfordert. Hierbei werden die ersteren Ereignisse unter die bedrohlichen Blutungen eingeteilt, die moderate Blutungskomplikation macht lediglich eine Transfusion ohne weitere Maßnahmen erforderlich [The GUSTO Investigators 1993].
- Thrombozytopenie: Thrombozytenabfall um mindestens 25% des Ausgangswertes $< 100.000/\text{ml}$. Eine bedrohliche Thrombozytopenie wurde definiert als ein Wert $< 20.000/\text{ml}$. Eine Pseudothrombozytopenie mußte ausgeschlossen werden.

Definitionen:

- Raucher: Nach den WHO-Kriterien jeder Proband, der innerhalb der vergangenen 6 Monate Zigaretten konsumiert hat.
- Nichtraucher: Personen, die seit mindestens 10 Jahren keinen Zigarettenkonsum (mehr) betrieben haben.
- Ex-Raucher: Personen, die mindestens 6 Monate vor Studieneinschluß das Rauchen aufgegeben haben.
- Hypercholesterinämie: Plasmacholesterinwert > 240 mg/dl
- Diabetiker: Alle Patienten, bei denen bereits diese Diagnose bekannt war, die also unter entsprechender Therapie standen, oder bei denen der Nüchternblutzucker mindestens zweimal während des stationären Aufenthaltes > 140 mg/dl gemessen wurde.

Killip - Klassifikation der Herzinsuffizienz:

Bei der Aufnahme der Patienten wurden diese einer körperlichen Untersuchung unterzogen, je nach den Ergebnissen wurden sie dann eingeteilt:

- Stadium I: keine pulmonale Stauung
- Stadium II: Rasselgeräusche < 50% der Lunge, 3. Herzton, erhöhter ZVD
- Stadium III: Lungenödem, Rasselgeräusche > 50% der Lunge
- Stadium IV: kardiogener Schock

TIMI (Thrombolysis in Myocardial Infarction) - Klassifikation:

Diese Klassifikation wurde zur Beurteilung des Flusses im Zielgefäß vor und nach der Intervention mittels Kontrastmittel bei einer Koronarangiografie verwendet.

- Grad 0: Keine Perfusion
(Kein antegrader Kontrastmittelfluss distal der Stenose)
- Grad 1: Penetration des Kontrastmittels ohne Perfusion
(Das Kontrastmittel erreicht die Stenose, wird aber distal nicht weiterverteilt, das Koronargefäß stellt sich nicht dar)
- Grad 2: Partielle Perfusion
(Das Kontrastmittel passiert die Stenose und wird auch distal davon weitertransportiert, das Koronargefäß stellt sich dar.
Allerdings wird das Kontrastmittel langsamer verteilt und langsamer ausgewaschen als in den anderen Koronararterien und proximal der Stenose)
- Grad 3: Komplette Perfusion
(Der antegrade Fluß und die Clearance des Kontrastmittels im betroffenen Gefäß verhalten sich genauso wie in den anderen Gefäßen und proximal der Stenose)

5. Datenerhebung

5.1. Messung des CRP

Bei Aufnahme wurde venöses Blut abgenommen und sofort analysiert. Das CRP wurde in einem hochsensitiven Assay (Tina-quant®) gemessen. Seine analytische Sensitivität, d.h. die geringste meßbare CRP-Konzentration, welche von Null unterschieden werden kann, liegt bei 0,03 mg/l. Die funktionelle Sensitivität, d.h. die niedrigste CRP-Konzentration, welche mit einem Interassay-Koeffizienten mit einer Variation von < 10% reproduziert werden kann, beträgt 0,11 mg/l.

5.2. Szintigrafische Erhebung

Alle Patienten erhielten vor der Behandlung mit einer der Reperfusionstherapien eine intravenöse Injektion von 27 mCi (1000 MBq) Tc-99m Sestamibi. Die Untersuchungen wurden im szintigrafischen Labor ohne Kenntnis der jeweils angewandten Therapie durchgeführt.

- Die Single-Photonen-Emissions-Computertomographie wurde innerhalb der nächsten 6-8 Stunden nach Injektion durchgeführt, um den initialen Perfusionsausfall des gefährdeten Areals zu berechnen.
- Eine zweite szintigrafische Untersuchung wurde 7 bis 14 Tage nach der Reperusionsbehandlung durchgeführt, um die Infarktgröße darzustellen.
- Der myokardiale Rettungsindex wurde als der Anteil des initialen Perfusionsdefektes berechnet, der durch die Reperusionsmassnahmen gerettet werden konnte (s. Abb. 1).
- Für diese Untersuchung wurden Multihead-Kameras verwendet. Mit einer 64/64-Matrix wurden die Bilder mit einer Akquisitionszeit von 40 Sekunden pro Bild hergestellt.

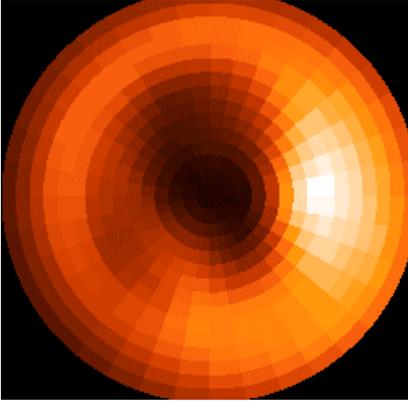
- Eine speziell entwickelte Software diente zur Herstellung der Transversalschnitte.
- Mit Hilfe besonderer Meßverfahren gelang es uns, die relative Verteilung der radioaktiven Aktivität des zuvor applizierten Tc 99m-Sestamibi im linken Ventrikel darzustellen. So konnte die Perfusion indirekt wie auf einer Landkarte dargestellt werden [Nekolla 1998].
- Die Eichung dieser "polar-maps" erfolgte über deren eigenen Maximalwert. Aus früheren Studien konnte ein Grenzwert von 50% für die Bestimmung der Größe des Perfusionsdefektes verwendet werden [Gibbons 1989], [O'Connor 1995].

Anhand dieser Vorgehensweise konnten wir folgende Daten erheben:

- Anteil des linken Ventrikels, der vom ersten Perfusionsdefekt betroffen war
- Größe des Infarktareals (als Anteil des linken Ventrikels) bei Durchführung der Follow-up-Szintigrafie
- Ausmaß des geretteten Myokards (als prozentualer Anteil des linken Ventrikels)
- Menge des geretteten Myokards (initialer Perfusionsdefekt minus des letztendlich gemessenen Infarktdefekts)
- Myokardialer Rettungsindex (Prozentanteil des linken Ventrikels, welcher gerettet wurde, geteilt durch den prozentualen Anteil des bei der ersten Messung errechneten Perfusionsdefektes)
- All diese Berechnungen fanden im szintigrafischen Hauptlabor statt, die Daten wurden in Unkenntnis über das individuell angewendete Therapieschema erhoben.

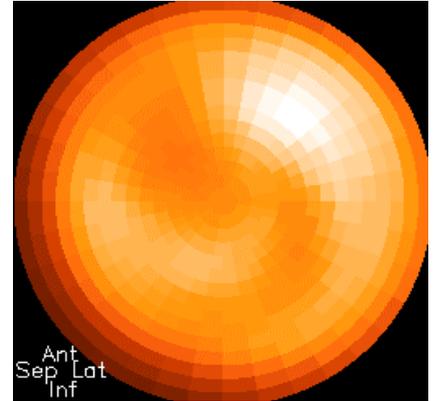
Abb. 3 Szintigrafische Auswertung

Initiale Aufnahme



Gefährdetes Myokard
(% des LV)

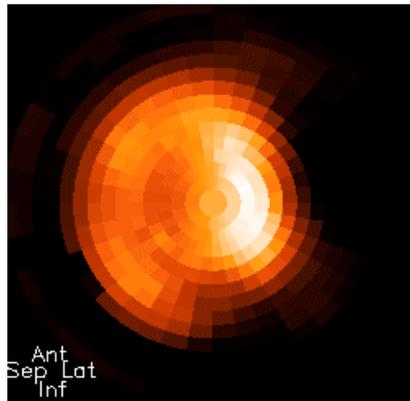
Follow-up-Aufnahme



Endgültige Infarktgröße
(% des LV)

—

=



Gerettetes Myokard
(% des LV)

$$\text{Rettungsindex} = \frac{\text{gerettetes Myokard}}{\text{gefährdetes Myokard}}$$

5.3. Angiografische Erhebung

Bei den Patienten der Stentgruppe wurden der initiale und der postinterventionelle Flow des betroffenen Koronargefäßes gemäß der Thrombolysis in Myocardial Infarction Klassifikation (TIMI) bestimmt. Die digitalen Angiogramme wurden von einem automatisierten CMS-Programm (Medis Medical Imaging System, Nuenen, Niederlande) ausgewertet.

5.4. Statistische Analyse

Wir legten unsere Studie so an, dass mit einer Wahrscheinlichkeit von 80% ein signifikanter Unterschied zwischen den untersuchten Therapieformen auftreten würde. Um dies zu gewährleisten, wurden Ergebnisse aus einer vorangegangenen Studie verwendet. In dieser Studie betrug der Rettungsindex, unser primärer Endpunkt, bei Patienten mit akutem Myokardinfarkt bei primärer Stentimplantation mit Abciximab 0,57 [Schömig 2000]. Wir nahmen an, dass dieser Wert im Vergleich mit dem Regime der Lysetherapie plus Abciximab um mindestens 13% höher sein würde, als der damit zu erreichende Rettungsindex. Die notwendige Anzahl von Patienten für unsere Studie wurde nach einer Schätzung der Stichprobengruppen für den primären Endpunkt, den myokardialen Rettungsindex, abgeleitet.

- Alle Analysen wurden auf der Basis des intention-to-treat-Prinzips erhoben.
- Die Daten wurden als Mediane (mit der 25. und 75. Perzentile), als absolute Zahlen oder Prozente dargestellt.
- Die Unterschiede zwischen den Gruppen wurden für die kategorischen Zahlen mittels CHI-Quadrat-Test oder dem exakten Fisher-Test festgestellt, für kontinuierliche Daten wurde der Wilcoxon-Test angewendet.
- Mittels Log-Rank-Test wurden die Differenzen bei den Überlebensparametern für den Vergleich multipler Gruppen auf Signifikanz geprüft.
- Differenzen mit einem P-Wert unter 0,05 waren statistisch signifikant.

6. Klinisches Monitoring

Stationärer Aufenthalt:

- Labor: Initial bei Aufnahme, dann nach 8, 16, 24 Stunden (u.a. Creatinkinase, die MB-Isoenzyme, Hämoglobin, CRP und Thrombozyten).
- EKG: Täglich.
- Duplexsonografie: Zum Ausschluß vaskulärer Komplikationen im Bereich der Punktionsstelle.
- Angiografie: Nur bei refraktärer Ischämie oder hämodynamischer Verschlechterung in den ersten 14 Tagen in der Lyse-Gruppe.

Nach Entlassung:

Die Patienten wurden poststationär entweder in eine Rehabilitationsklinik oder in die hausärztliche Betreuung entlassen. Alle neuen Informationen während der Follow-up-Phase wurden in unsere Datenbank eingepflegt.

- Nach 30 Tagen: Telefonischer Kontakt mit dem Patienten oder dem Hausarzt zur Kontrolle des klinischen Zustandes.
- Nach 6 Monaten: Einbestellung zur Follow-up Untersuchung. Bei Nichterscheinen telefonischer Kontakt.
- Nach 18 Monaten: Telefonischer Kontakt mit dem Patienten oder dem Hausarzt zur Kontrolle des klinischen Zustandes.
- Jederzeit: Bei in der Follow-up Periode auftretenden Beschwerden wurden die Patienten gebeten, sich zur klinischen Untersuchung und zur Anfertigung eines EKGs entweder beim Hausarzt oder in der behandelnden Klinik vorzustellen.

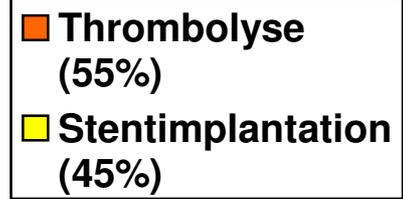
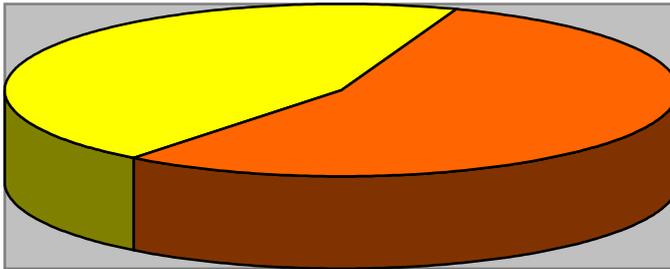
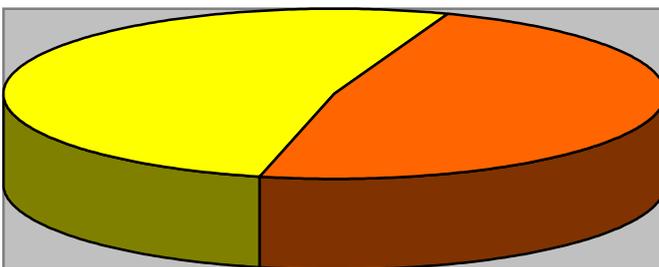
IV. Ergebnisse

Es wurde ein CRP-Wert von 12 mg/l (der Grenzwert für das obere Viertel dieser Population) verwendet, um die Patienten in zwei Gruppen zu unterteilen:

- 60 Patienten mit hohem CRP-Level (>12 mg/l)
- 190 Patienten mit niedrigem CRP-Level (≤ 12 mg/l)

1. Klinische Charakteristika

- Wie in Tabelle 1 dargestellt, waren die Patienten mit hohem CRP signifikant älter als diejenigen mit niedrigen Werten.
- Bei Patienten mit höherem CRP bestand ein Trend zu einem längeren Zeitintervall bis zur Zulassung.
- Die basale CK-MB betrug in der Gruppe mit höheren CRP $39,6 \pm 36,4$ IU/l, in derjenigen mit niedrigem CRP lag sie bei $38,2 \pm 48,6$ UI/l ($p = 0,84$).
- 55% der Patienten in der Gruppe mit hohem CRP wurden mit Lyse behandelt, 45% mittels Stent; in der Gruppe mit niedrigem CRP wurden 48% mit Lyse behandelt und 52% mittels Stent ($p = 0,37$) (siehe Diag. 1 und 2).

Diag. 1 Therapie in der Gruppe CRP > 12 mg/l**Diag. 2 Therapie in der Gruppe ≤ 12 mg/l**

2. CRP und der myokardiale Rettungsindex

Patienten mit höherem CRP hatten einen signifikant niedrigeren Rettungsindex ($0,35 \pm 0,42$ vs. $0,48 \pm 0,34$) und eine höhere 18-Monats-Mortalität (11,7 vs. 3,2 %, Diag. 3) als jene mit niedrigerem CRP.

Die Unabhängigkeit der Korrelation zwischen CRP-Werten und dem geretteten Myokard wurde durch den Gebrauch multipler linearer Regressionsanalysen erreicht, in denen folgende potentielle Einflußgrößen einbezogen wurden:

- Alter
- Geschlecht
- Diabetes mellitus
- Arterielle Hypertonie
- Nikotinabusus
- Hypercholesterinämie
- Infarktanamnese
- Bypassanamnese
- Killip-Klasse
- Anteriore Lokalisation des Infarktes
- Zeitintervall bis zur Aufnahme
- Initialer Perfusionsdefekt (Variablen sind in Tabelle 1 zu sehen)
- Art der Reperfusionstherapie (Stent oder Lyse)

Tabelle 1 Grundlegende Charakteristika*

	CRP>12 mg/l n=60	CRP≤12 mg/l n=190	P-Wert
Alter (Jahre)	64.5±12.7	60.0±12.3	0.02
Frauen	20 (33)	45 (24)	0.14
Diabetes mellitus	14 (23)	36 (19)	0.46
Arterielle Hypertonie	40 (67)	117 (62)	0.48
Raucher	30 (50)	88 (46)	0.62
Hypercholesterinämie	39 (65)	143 (75)	0.12
Vorausgegangener Infarkt	5 (8)	25 (13)	0.32
Vorausgegangene Bypass-OP	2(3)	10 (5)	0.54

* Die Daten werden als ± Standardabweichung oder als Zahlen dargestellt, LV = linker Ventrikel

Tabelle 2 Infarktcharakteristika*

	CRP>12 mg/l n=60	CRP≤12 mg/l n=190	P-Wert
Killip-Klasse > 2	4 (7)	6 (3)	0.23
Anteriorer Myokardinfarkt	29 (48)	87 (46)	0.73
Zeitintervall bis zur Aufnahme (min.)	241±184	197±156	0.07
Initialer Perfusionsdefekt (% des LV)	31.8±19.2	32.0±19.3	0.91

* Die Daten werden als ± Standardabweichung oder als Zahlen dargestellt, LV = linker Ventrikel

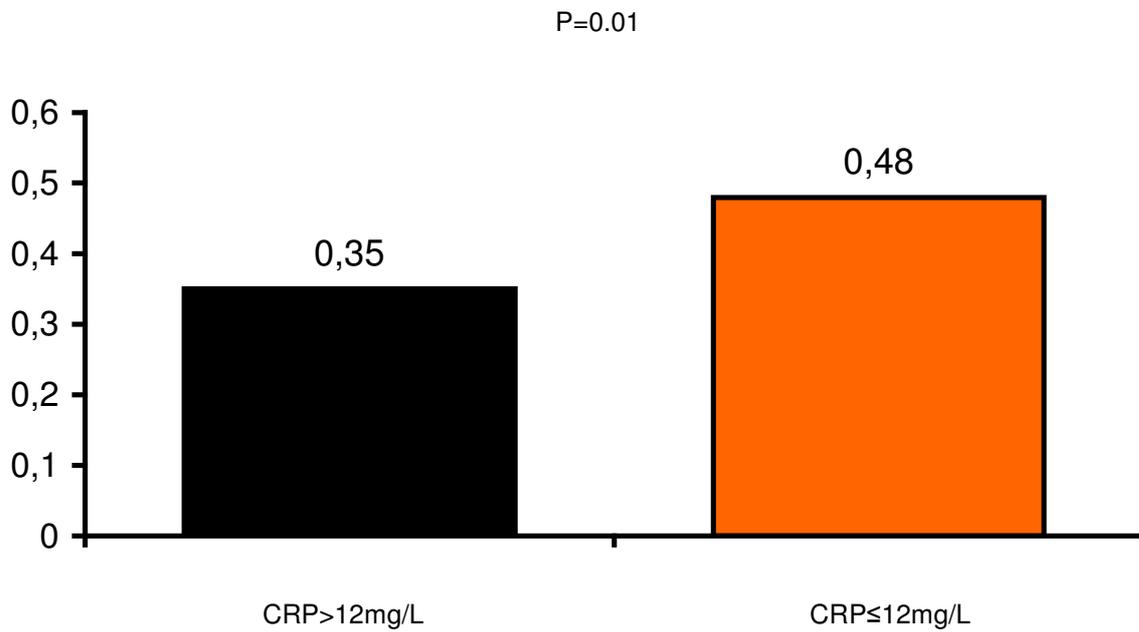
Sowohl CRP (unabhängige Variabel) als auch das gerettete Myokard (abhängige Variabel) wurden in das Modell als kontinuierliche Variablen einbezogen, um mögliche Bias-Assoziationen zu vermeiden.

Nach der Auswertung zeigte sich ein signifikanter Zusammenhang zwischen den CRP-Werten und dem geretteten Myokard, die höheren CRP-Werte waren mit einem geringeren Anteil des geretteten Myokards assoziiert ($p = 0,008$).

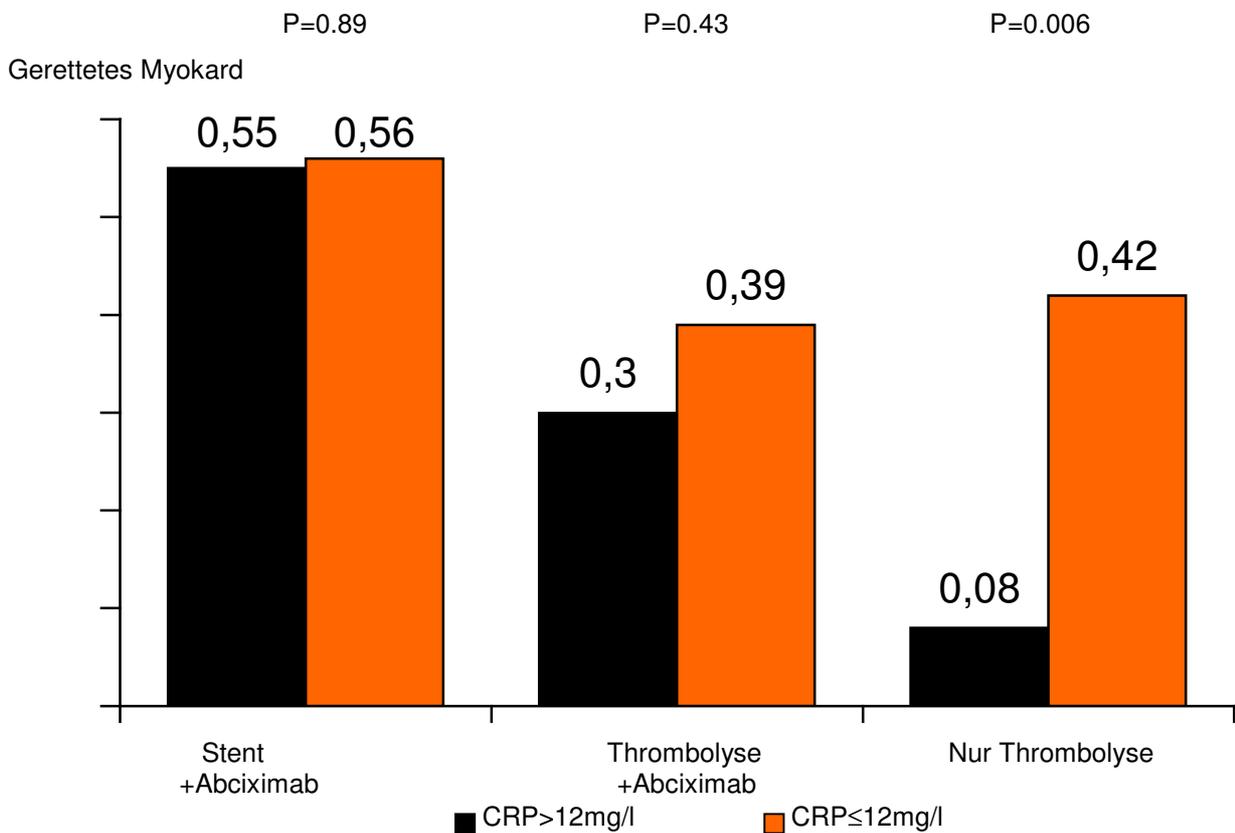
Zusätzliche unabhängige Faktoren, die mit einem niedrigeren Anteil an gerettetem Myokard zusammenhängen, waren:

- Reperfusionstherapie mittels Lyse ($p < 0,001$)
- Vorangegangener Myokardinfarkt ($p = 0,002$)
- Männliches Geschlecht ($p = 0,02$).

Diag. 3 Durchschnittlicher Rettungsindex in Abhängigkeit vom CRP-Spiegel bei Aufnahme bei Patienten mit akutem Myokardinfarkt



Diag. 4 Durchschnittlicher Rettungsindex in Abhängigkeit vom CRP-Spiegel bei Aufnahme bei drei Untergruppen von Patienten mit akutem Myokardinfarkt, die unterschiedlichen Behandlungsschemata unterlagen



Folgende Faktoren des Modells korrelierten nicht signifikant mit dem geretteten Myokard:

- Alter ($p = 0,48$)
- Intervall bis zur Aufnahme ($p = 0,13$)
- Initialer Perfusionsdefekt ($p = 0,82$)

3. CRP und klinische Ergebnisse

In der Gruppe mit Stent plus Abciximab waren die basalen CRP-Werte nicht signifikant mit dem geretteten Myokard assoziiert:

- Rettungsindex in der Gruppe mit CRP > 12 mg/l: $0,55 \pm 0,32$
- Rettungsindex in der Gruppe mit CRP ≤ 12 mg/l: $0,56 \pm 0,28$ ($p = 0,89$, Diag. 2)

Die 18-Monats-Mortalität bei den Patienten mit höherem CRP betrug 3,7%, bei denen mit niedrigeren Werten 3,1% ($p = 0,80$).

In der Lyse-Gruppe waren die basalen CRP-Werte signifikant assoziiert mit dem geretteten Myokard:

- Rettungsindex in der Gruppe mit CRP > 12 mg/l: $0,19 \pm 0,42$
- Rettungsindex in der Gruppe mit CRP ≤ 12 mg/l: $0,40 \pm 0,38$ ($p = 0,007$)

Die 18-Monats-Mortalität betrug 18,2% bei Patienten mit höheren Werten des CRP, bei denjenigen mit niedrigeren Werten dagegen 3,3% ($p = 0,02$).

Wir unterteilten letztere Gruppe in zwei Untergruppen, nämlich in eine mit den Patienten, die Lyse plus Abciximab erhielten, und in eine mit alleiniger Lyse. Dabei stellten wir einen unterschiedlichen Einfluß der basalen CRP-Werte fest:

- In der Untergruppe, die mit der Kombination Lyse plus Abciximab behandelt wurde, war ein höherer CRP-Wert mit einem Rettungsindex von $0,30 \pm 0,33$ assoziiert und ein niedrigerer CRP-Wert mit einem Rettungsindex von $0,38 \pm 0,38$ ($p = 0,43$, Fig. 2).
- In der Untergruppe, die nur mittels Lyse behandelt wurde, war ein hoher CRP-Level mit einem Rettungsindex von $0,09 \pm 0,48$ assoziiert, ein niedrigerer CRP-Wert mit einem Rettungsindex von $0,42 \pm 0,37$ ($p = 0,006$, Fig. 2).

V. Diskussion

In unserer Studie analysierten wir die Beziehung zwischen bei Aufnahme gemessenen CRP-Werten und der Menge des geretteten Myokards bei Patienten mit AMI, welche zuvor in drei Gruppen unterteilt worden waren, und mittels drei verschiedener Reperfusionstherapien behandelt wurden.

Zur Bedeutung des CRP ist zu sagen, dass es sich um ein Akute-Phase Protein handelt, das in der Leber nach Stimulation durch Zytokine, primär Interleukin-6, welches von entzündetem Gewebe freigesetzt wird, produziert wird. Es ist einer der wichtigsten Marker für die unspezifische, systemische Entzündung. Die Entwicklung von hochsensitiven C-reaktiven Assays hat es möglich gemacht, auch Mikroentzündungen auf Gefäßebene aufzuzeigen [Ridker et al. 2001]. Es wird angenommen, dass bei Patienten mit AMI initial gemessene CRP-Werte eine vorbestehende Entzündung und/oder einen Zusammenhang mit dem Ausmaß einer myokardialen Nekrose widerspiegeln können. Bei Patienten mit akutem Myokardinfarkt wurde zudem festgestellt, dass ein erhöhter systemischer Entzündungszustand sowohl zu einer zunehmenden Resistenz auf eine thrombolytische Therapie, als auch zu einer vermehrten Thrombenbildung und einer verschlechterten mikrovaskuläre Durchblutung führte [Barron et al. 2000].

Neumann et al. fanden heraus, dass Interleukin 6 und 8 eine erhöhte Expression von Tissue-Faktor – einem potenten Prokoagulant – auf der Monozytenoberfläche vermitteln [Neumann et al. 1997]. Zusätzlich wurde aufgezeigt, dass CRP möglicherweise direkt eine Thrombosierung unterstützt, indem es Komplement aktiviert und eine Produktion von Tissue-Faktor durch Monozyten induziert [Cermak et al. 1993].

Während die Protagonisten der Entzündungsreaktion also einerseits ähnlich wie das CRP als Entzündungsmarker dienen, können sie zusätzlich auch zur Bildung und Stabilisierung eines Thrombus beitragen. Beides kann die Effektivität der Thrombolysetherapie bei Patienten mit AMI negativ beeinflussen.

Unsere Studienpopulation bestand aus Patienten mit akutem Myokardinfarkt, welche entweder mit primärem Koronarstenting plus Abciximab oder mit Thrombolyse mit oder ohne Abciximab behandelt wurden.

Wir fanden heraus, dass initial hohe CRP-Level mit einer verminderten Menge an gerettetem Myokard assoziiert waren. Eine detailliertere Analyse zeigte jedoch, dass basale CRP-Werte nicht prädiktiv für Patienten waren, die mit der Implantation eines Stents behandelt worden waren. Der prädiktive Wert des CRP war lediglich bei den Patienten gegeben, die mit Lyse behandelt worden waren, und besonders deutlich bei denen, die dabei kein Abciximab erhalten hatten. Daher legen die Ergebnisse dieser Studie nahe, dass Patienten mit AMI und erhöhten CRP-Werten von einer primären Reperusionsstrategie mittels Koronarstenting und/oder zusätzlichem Abciximab profitieren. Eine mögliche Erklärung wäre, dass Abciximab ein Glykoprotein-IIb/IIIa-Inhibitor ist, welcher antithrombotische und antiinflammatorische Wirkungen zeigt [Topol et al. 1999], [Neumann et al. 1999], [Lincoff et al. 2001]. Dieses antiinflammatorische Profil könnte den negativen Einflüssen eines verstärkten entzündlichen Zustandes, dargestellt durch ein erhöhtes CRP, entgegenwirken.

In der Global Use of Strategies to Open Occluded Arteries (GUSTO) V- Studie wurde bei Patienten mit AMI, die zusätzlich zur thrombolytischen Therapie Abciximab erhielten, kein signifikanter klinischer Vorteil festgestellt [Topol et al. 2001]. Jedoch untersuchte diese Studie nicht den potentiellen Benefit einer unterstützenden Abciximabtherapie eben bei einer speziellen Untergruppe von Patienten mit AMI, welche initial einen erhöhten Entzündungszustand mit erhöhtem CRP-Level aufgewiesen hatten.

In unserer vorliegenden Studie konnte bei Patienten, die mittels Stenting behandelt wurden, kein Zusammenhang zwischen den zu Beginn gemessenen CRP-Werten und dem gerettetem Myokard festgestellt werden. Da in dieser Studie alle Patienten als adjuvante Therapie Abciximab erhielten, können wir allerdings nicht unterscheiden, ob der fehlende Zusammenhang zwischen hohen CRP-Werte und dem geretteten Myokard auf das Stenting oder auf die Anwendung von Abciximab zurückzuführen ist.

Eine 2001 veröffentlichte Studie hatte ebenfalls keinen Zusammenhang zwischen basalen CRP-Werten und endgültiger Infarktgrösse bei 34 AMI-Patienten gefunden, welche mit Ballonangioplastie ohne Abciximab behandelt worden waren [De Sutter et al. 2001]. Es waren jedoch lediglich solche Patienten in diese Studie mit einbezogen worden, welche einen vollkommen wiederhergestellten angiografischen Fluß aufwiesen. Außerdem wurde in der genannten Studie eine andere Methode zur Festlegung der Infarktgrösse verwendet [De Sutter et al. 2001].

Drei weitere Punkte müssen gesondert betrachtet werden:

Erstens kann unsere Studie nur unzureichend den Endpunkt der Mortalität darstellen, da Patienten, die bis zur zweiten szintigrafischen Untersuchung (welche zur Berechnung des geretteten Myokards durchgeführt wurde) verstorben waren, ausgeschlossen wurden. Daher benötigt der konkordante prognostische Wert von CRP-Werten in Bezug auf das gerettete Myokard und das Überleben der Gruppen mit verschiedenen Therapieansätzen die Bestätigung in größeren Studien.

Zweitens zeigte sich die Tendenz, dass die Patienten mit erhöhten CRP-Werten im Vergleich mit denen mit niedrigerem Wert ein längeres Zeitintervall bis zur Aufnahme in die Klinik hatten. Längere Intervalle stehen aber wiederum im Verdacht, einen ungünstigen Einfluß auf die Lysetherapie zu haben [Bode et al. 1996], [Zahn et al. 2001]. Wir können daher nicht vollständig ausschließen, dass der Zusammenhang zwischen den gemessenen CRP-Werten und dem geretteten Myokard in der Gruppe mit Lysetherapie mit diesem Faktor zusammenhängt. Allerdings blieb der Zusammenhang nach der entsprechenden Anpassung im multivarianten Modell unabhängig.

Drittens waren die Patienten mit erhöhtem CRP älter als diejenigen mit niedrigeren Werten. Die European Concerted Action on Thrombosis and Disabilities (ECAT) Angina Pectoris-Studie hatte gezeigt, dass die CRP-Werte allgemein mit dem Alter ansteigen [Haverkate et al. 1997]. Auch in diesem Fall können wir nicht vollständig ausschließen, dass das höhere Alter zu dem beobachteten Zusammenhang zwischen erhöhtem CRP und dem verminderten Anteil an gerettetem Myokard beigetragen haben könnte, trotz respektiver Anpassung im Multivariantenmodell.

Obwohl also die genauen grundlegenden Mechanismen weiterhin weitgehend unbekannt sind, sollte für zukünftige Studien auf jeden Fall festgehalten werden, dass die Anwendung von Koronarstents und die Verwendung von Abciximab bei Patienten mit AMI die ungünstige Beziehung zwischen erhöhtem CRP und der Menge des geretteten Myokards doch deutlich abmildern. In Zukunft könnte möglicherweise ein spezifischeres Behandlungsschema für diese speziellen Untergruppen von Patienten mit akutem Myokardinfarkt gefunden werden.

VI. Zusammenfassung

In mehreren Studien wurde bisher nachgewiesen, dass bei Patienten, die einen akuten Myokardinfarkt erlitten haben, ein eindeutiger Zusammenhang zwischen einem erhöhten CRP-Level und dem Ausmaß der Myokardschädigung sowie dem klinischen Verlauf besteht. Allerdings waren bisher die Laborwerte erst nach Durchführung der entsprechenden Therapie erhoben worden.

In unserer Studie sollte nun untersucht werden, ob die bereits bei Aufnahme, also vor der Durchführung einer Reperfusionstherapie gemessenen Werte eine Vorhersage zum Ausmaß des Myokardschadens und zum klinischen Verlauf – abhängig von den unterschiedlichen technischen Methoden – erlauben. Damit wäre die Auswahl des für den einzelnen Patienten optimalen Behandlungsregimes vereinfacht.

Es wurden prospektiv insgesamt 250 Patienten mit AMI untersucht, davon wurden 125 mittels Stentimplantation und Abciximab behandelt, 54 lediglich mittels Thrombolyse und 75 mittels Thrombolyse und Abciximab.

Die vor der Behandlung abgenommenen CRP-Werte wurden in einem hochsensitiven Assay gemessen.

Der Grenzwert des oberen Viertels (12 mg/l) wurde zur Trennung der Patienten in zwei Untergruppen verwendet:

- 60 Patienten mit hohem CRP-Wert (>12 mg/l)
- 190 Patienten mit niedrigem CRP-Wert (≤12 mg/l)

Das Ausmaß des geretteten Myokards wurde in einer Technetium (Tc)-99m-Sestamibi-Szintigrafie gemessen.

- Die Patienten der Gruppe mit dem höheren CRP-Wert hatten einen signifikant niedrigeren Rettungsindex (0.35 ± 0.42 vs. 0.48 ± 0.34 , $p = 0.01$) und eine höhere 18-Monats-Mortalität (11,7 % vs. 3,2 %, $p = 0.03$) als jene der Gruppe mit dem niedrigen CRP-Wert.
- Bei den Patienten, die mit Stenteinlage und Abciximab behandelt wurden, zeigte der CRP-Wert keine Korrelation mit dem Ausmaß des geretteten Myokards ($p = 0.89$), genausowenig auch bei den Patienten, die mit Thrombolyse und Abciximab behandelt wurden ($p = 0.43$).
- Bei den Patienten, die mit alleiniger Thrombolyse behandelt wurden, bestand aber eine signifikante Relation zwischen dem initial gemessenen CRP-Wert und dem Ausmaß des geretteten Myokards (0.09 ± 0.48 vs. 0.42 ± 0.37 in der Gruppe mit niedrigem CRP, $p = 0.006$).

Also kann der bei Aufnahme gemessene Wert des C-reaktiven Proteins eine Vorhersage der Effizienz einer Reperfusionstherapie erlauben, allerdings ist diese Möglichkeit der Vorhersage abhängig von der angewendeten Methode.

Aufgrund unserer Studie scheint es, als würde der initial gemessene Wert dabei insbesondere bei einer Therapie mit alleiniger Thrombolyse eine prädiktive Aussage über das im Endeffekt gerettete Myokard bzw. den Verlauf des Patienten zulassen.

VII. Danksagung

Ich möchte mich für die freundliche Überlassung des Themas meiner Doktorarbeit bei Herrn Professor Dr. med. Albert Schömig bedanken, dem Direktor des Deutschen Herzzentrums und der 1. Medizinischen Klinik des Klinikums rechts der Isar der Technischen Universität München.

Desgleichen danke ich Herrn Professor Dr. med. Kastrati für die Korrektur meiner Arbeit.

Meiner Betreuerin, Frau Dr. med. Julinda Mehili, möchte ich ganz besonders herzlich für ihre intensive Betreuung und Unterstützung, die Korrektur und auch die Geduld während der Entstehungsphase dieser Arbeit danken.

Allen Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern der Stentgruppe sei zudem für ihre freundliche und hilfreiche Unterstützung bei der Betreuung und Durchführung der Studie gedankt.

VIII. Literaturverzeichnis

Anzai T, Yoshikawa T, Shiraki H, Asakura Y, Akaishi M, Mitamura H, Ogawa S. C-reactive protein as a predictor of infarct expansion and cardiac rupture after a first Q-wave acute myocardial infarction. *Circulation* 1997; 96: 778-84.

Angioplasty substudy investigators. The global use of strategies to open occluded coronary arteries in acute coronary syndromes (GUSTO II b). A clinical trial comparing primary coronary angioplasty with tissue plasminogen activator for acute myocardial infarction. *N Engl J Med*. 1997; 336: 1621-28.

Antman E, Giugliano P, Gibson CM, McCabe CH, Coussement P, Kleiman NS, Vahanian A, Adgey AA, Menown I, Rupprechts HJ, Van der Wieken R, Ducas J, Scherer J, Andersons K, Van de Werf F, Braunwald E. Abciximab facilitates the rate and extent of thrombolysis: results of the thrombolysis in myocardial infarction (TIMI) 14 trial. The TIMI 14 investigators. *Circulation*. 1999; 99: 2720-32.

Baigent C, Collins R, Appleby P, Parish S, Sleight P, Peto R. ISIS2: 10 year survival among patients with suspected myocardial infarction in randomised comparison of intravenous streptokinase, oral aspirin, both, or neither. *BMJ*. 1998; 316: 1337-43.

Barron HV, Cannon CP, Murphy SA, Braunwald E, Gibson CM. 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*. 2000; 102: 2329-34.

Behrenbeck T, Pellikka PA, Huber KC, Bresnahan JF, Gersh B, Gibbons RJ. Primary angioplasty in myocardial infarction: assessment of improved myocardial perfusion with technetium-99m-isonitrite. *J Am Coll Cardiol*. 1992; 17: 365-72.

Beller GA, Zaret BL. Contributions of nuclear cardiology to diagnosis and prognosis of patients with coronary artery disease. *Circulation*. 2000; 101: 1465-78.

Berk BC, Weintraub WS, Alexander RW. Elevation of C-reactive protein in coronary artery disease. *Am J Cardiol*. 1990; 65: 168-72.

Best PJ, Gersh BJ. Cell adhesion molecules and inflammation in acute coronary syndromes: markers and emerging risk factors. *European Heart J*. 201; 22: 1155-59.

Bhakdi S, Torzewski M, Klouche M, Hemmes M. Complement and atherogenesis. Binding of CRP to degraded, nonoxidized LDL enhances complement activation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1999; 19: 2348-54.

Biasucci LM. CDC/AHA Workshop on markers of inflammation and cardiovascular disease. Application to clinical and public health practice. Clinical use of inflammatory

markers in patients with cardiovascular diseases. A background paper. *Circulation*. 2004; 110: e560-67.

Black AJ, Namay DL, Niederman AL, Lembo NJ, Roubin GS, Douglas JS, King SB. Tear or dissection after coronary angioplasty: morphologic correlates of an ischemic complication. *Circulation*. 1998; 79: 103.

Bode C, Smalling RW, Berg G, Burnett C, Lorch G, Kalbfleisch JM, Chernoff R, Christie LG, Feldman RL, Seals AA, Seaver WD. 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. The RAPID II Investigators. *Circulation*. 1999; 94: 891-8.

Braunwald E. Myocardial reperfusion, limitation of infarct size, reduction of left ventricular dysfunction, and improved survival. Should the paradigm be expanded? *Circulation*. 1989; 79: 441-4.

Buffon A, Liuzzo G, Biasucci LM, Pasqualetti P, Ramazotti V, Rebuffi AG, Crea F, Maseri A. Preprocedural serum levels of C-reactive protein predict early complications and late restenosis after coronary angioplasty. *J Am Coll Cardiol*. 1999; 34: 1512-21.

Califf RM. Combination therapy for acute myocardial infarction: fibrinolytic therapy and glycoprotein IIb/IIIa inhibition. *Am Heart J*. 2000; 139: S33-37.

Califf RM, White HD, Van de Werf F, Sadowski Z, Armstrong PW, Vahanian A, Simoons ML, Simes RJ, Lee KL, Topol EJ. One-year results from the Global Utilization of Streptokinase and TPA for Occluded Coronary Arteries (GUSTO-I) Trial. *Circulation*. 1996; 94: 1233-38.

Califf RM, Fortin DF, Tenaglia AN, Sane DC. Clinical risks of thrombolytic therapy. *J Am Coll Cardiol*. 1992; 69: 12A-20A.

Califf RM, Topol EJ, Stack RS, Ellis SG, George BS, Kereiakes DJ, Samaha JK, Worley SJ, Anderson JL, Harrelson-Woodlief L. Evaluation of combination thrombolytic therapy and timing of cardiac catheterization in acute myocardial infarction. Results of thrombolysis and angioplasty in myocardial infarction – phase 5 randomized trial. TAMI Study Group. *Circulation*. 1991; 83: 357-62.

Cannon CP, McCabe CH, Diver DJ, Herson S, Greene RM, Shah PK, Sequeira RF, Leya F, Kirshenbaum JM, Magorien RD, Palmeri ST, Davis V, Gibson CM, Poole WK, Braunwald E. Comparison of frontloaded recombinant tissue-type plasminogen activator, alteplase and combination thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: results of the Thrombolysis In Myocardial Infarction (TIMI) 4 trial. *J Am Coll Cardiol*. 1994; 24: 1602-10.

Cermak J, Key NS, Bach RR, Balla J, Jacob HS, Vercellotti GM. C-reactive protein induces human peripheral blood monocytes to synthesize tissue factor. *Blood*. 1993; 82: 513-20.

Chang MK, Binder CJ, Torzewski M, Witztum JL. C-reactive protein binds to both oxidized LDL and apoptotic cells through recognition of a common ligand: phosphorylcholine of oxidized phospholipids. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2002; 99: 13043-8.

Chareonthaitawee P, Christian TF, Hirose K. The relationship of infarct size with the extent of left ventricular remodelling following myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*. 1995; 25: 567-73.

Chew DP, Bhatt DL, Robbins MA, Penn MS, Schneider JP, Lauer MS, Topol EJ, Ellis SG. Incremental prognostic value of elevated baseline C-reactive protein among established markers of risk in percutaneous coronary intervention. *Circulation*. 2001; 104: 992-7.

Christian TF, Behrenbeck T, Pellikka PA, Huber KC, Chesebro JH, Gibbons RJ. Mismatch of left ventricular function and perfusion with Tc-99m-isonitrite following reperfusion therapy for acute myocardial infarctions: identification of myocardial stunning and hyperkinesia. *J Am Coll Cardiol*. 1990; 16: 1632-38.

Christian TG, Behrenbeck T, Gersh BJ, Gibbons RJ. Relation of left ventricular volume and function over one year after acute myocardial infarction to infarct size determined by technetium-99m-sestamibi. *J Am Coll Cardiol*. 1991; 68: 21-26.

Collen D, Lijnen HR. The fibrinolytic system in man: an overview. In Collen D, Lijnen HR, Verstraete M (eds): *Thrombolysis: Biological and Therapeutic Properties of New Thrombolytic Agents*. P.I. Edinburgh: Churchill Livingstone, 1985.

Coller BS. Binding of abciximab to alpha V beta 3 and activated alpha M beta 2 receptors: with a review of platelet-leukocyte interactions. *Thromb Haemost*. 1999; 82: 326-36.

Coller BS. Platelets and thrombolytic therapy. *N Engl J Med*. 1990; 322: 33-42.

Coller BS. Inhibition of the platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor as conjunctive therapy for coronary artery thrombolysis. *Coron Art Dis*. 1992; 3: 1016-29.

Coller BS. GPIIb/IIIa antagonists: pathophysiologic and therapeutic insights from studies of c7E3 Fab. *Thromb Haemost*. 1997; 78: 730-735.

Coukell AJ, Markham A. Clopidogrel. *Drugs* 1997; 745-50.

Dairns J, Hirsch J, Lewis HJ. Antithrombotic agents in coronary artery disease. *Chest*. 1989; 95: 456S-418S.

Danesh J, Collins R, Appleby P, Peto R. Association of fibrinogen, C-reactive protein, albumin or leukocyte count with coronary heart disease. *J Am Coll Cardiol*. 1998; 279: 1477-82.

Danesh J, Muir J, Wong Y-K, Ward M, Gallimore JR, Pepys MB. Risk factors for coronary heart disease and acute-phase proteins. A population-based study. *Eur Heart J*. 1999; 20: 954-9.

Danesh J, Whincup P, Walker M, Lennon L, Thomson A, Appleby P, Gallimore JR, Pepys MB. Low grade inflammation and coronary heart disease: prospective study and updated meta-analyses. *Br Med J*. 2000; 321: 199-204.

De Beer FC, Hind CRK, Fox KM, Allan RM, Maseri A, Pepys MB. Measurement of serum C-reactive protein concentration in myocardial ischemia and infarction. *Br Heart J*. 1982; 47: 239-43.

De Lemos JA, Antman EM, Gibson CM, McCabe CH, Giugliano RP, Murphy SA, Coulter SA, Anderson K, Scherer J, Frey MJ, Van der Wieken R, Van de Werf F, Braunwald E. Abciximab improves both epicardial flow and myocardial reperfusion in ST-elevation myocardial infarction. Observations from the TIMI 14 trial. *Circulation*. 2000; 101: 239-43.

De Maat MP, Kluft C. Determinants of C-reactive protein concentration in blood. *Ital Heart J*. 2001; 2: 189-95.

De Sutter J, De Buyzere M, Gheeraert P, Van de Wiele C, Voet J, De Pauw M, Dierckx R, De Backer G, Taeymans Y. Fibrinogen and C-reactive protein on admission as markers of final infarct size after primary angioplasty for acute myocardial infarction. *Atherosclerosis*. 2001; 157: 189-96.

Ellis SG, Van der Werf F, Ribeiro-da Silva E, Topol EJ. Present status of rescue coronary angioplasty: current polarization of opinion and randomized trials. *J Am Coll Cardiol*. 1992; 19: 681-6.

Every NR, Parsons LS, Hlatky M, Martin JS, Weaver WD. A comparison of thrombolytic therapy with primary coronary angioplasty for acute myocardial infarction. Myocardial infarction Triage and Intervention Investigators. *N Engl J Med*. 1996; 335: 1253-60.

Feiring AJ, Johnson MR, Kioschos JM, Kirchner PT, Marcus ML, White CW. The importance of the determination of the myocardial area at risk in the evaluation of the outcome of acute myocardial infarction in patients. *Circulation*. 1987; 75/No. 5: 980-87.

Fibrinolytic therapy trialists (FTT) collaborative group. Indications for fibrinolytic therapy in suspected acute myocardial infarction: collaborative overview of early mortality and major morbidity results from all randomized trials of more than 1000 patients. *Lancet*. 1994; 343: 311-22.

Fichtlscherer S, Rosenberger G, Walter DH, Breuer S, Dimmeler S, Zeiher A. C-reactive protein levels and impaired endothelial vasoreactivity in patients with coronary artery disease. *Circulation*. 2000; 102: 1000-6.

Fischman DL, Leon MB, Baim DS, Schatz RA. The Stent Restenosis Study Investigators. A randomized comparison of coronary-stent placement and balloon angioplasty in the treatment of coronary artery disease. *N Engl J Med*. 1994; 331: 496-501.

Forth W, Henschler D, Rummel W et al. *Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie*. 8. Auflage. Urban & Fischer Verlag, München. 2001; 555-80.

Fu T, Borensztajn J. Macrophage uptake of low-density lipoprotein bound to aggregated C-reactive protein: possible mechanism of foam-cell formation in atherosclerotic lesions. *Biochem J*. 2002; 366: 195-201.

Fuster V, Badimon L, Badimon JJ, Chesebro JH. The pathogenesis of coronary artery disease and the acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 1992; 326: 242-50, 310-18.

Gabay C, Kushner I. Acute-phase proteins and other systemic responses to inflammation. *N Engl J Med*. 1999; 340: 448-54.

Gassler JP, Topol EJ. Reperfusion revisited: beyond TIMI 3 flow. *Clin Cardiol*. 1999; 22: IV20-29.

Gawaz M. *Blood platelets*. Georg Thieme Verlag, Stuttgart 2001.

Gawaz M, Neumann FJ, Ott I, Schiessler A, Schömig A. Platelet function in acute myocardial infarction treated with direct angioplasty. *Circulation*. 1996; 93: 229-37.

Gawaz M, Neumann FJ, Dickfeld T, Reininger A, Adelsberger H, Gebhardt A, Schömig A. Vitronectin receptor mediates platelet adhesion to the luminal aspect of endothelial cells. Implications for reperfusion in acute myocardial infarction. *Circulation*. 1997; 96: 1277-86.

Gershov D, Kim S, Brot N, Elkon KB. C-reactive protein binds to apoptotic cells, protects the cells from assembly of the terminal complement components, and sustains an anti-inflammatory innate immune response: implications für systemic autoimmunity. *J Exp Med*. 2000; 192: 1353-63.

Gibbons RJ, Miller TD, Christian TF. Infarct Size Measured by Single Photon Emission Computed Tomographic Imaging With 99m-Tc-Sestamibi: A Measure of the Efficacy of Therapy in Acute Myocardial Infarction. *Circulation*. 2000; 101: 101-8.

Gold HK, Coller BS, Yasuda T, Saito T, Fallon JT, Guerrero JL, Leinbach RC, Ziskind AA, Collen D. Rapid and sustained coronary artery recanalization with combined bolus injection of recombinant tissue-type plasminogen activator and monoclonal antiplatelet GP IIb/IIIa antibody in a canine preparation. *Circulation*. 1988; 77: 670-77.

Griselli M, Herbert J, Hutchinson WL, Taylor KM, Sohail M, Krausz T, Pepys MB. C-reactive protein and complement are important mediators of tissue damage in acute myocardial infarction. *J Exp Med*. 1999; 190: 1733-9.

Gruppo Italiano Per Lo Studio Della Sopravvivenza Nell' Infarto Miocardico. GISSI-2: A factorial randomized trial of alteplase versus streptokinase and heparin versus no heparin among 12.490 patients with acute myocardial infarction. *Lancet*. 1990; 336: 65-71.

Haverkate F, Thompson SG, Pyke SD, Gallimore JR, Pepys MB. Production of C-reactive protein and risk of coronary events in stable and unstable angina. European Concerted Action on Thrombosis and Disabilities Angina Pectoris Study Group. *Lancet*. 1997; 349: 462-6.

Hudson MP, Greenbaum AB, Harrington RA. Use of glycoprotein IIb/IIIa inhibition plus fibrinolysis in acute myocardial infarction. *J Thromb Thrombolysis*. 1999; 7: 241-45.

Hurlimann J, Thorbecke G, Hochwald G. The liver as the site of C-reactive protein formation. *J Exp Med*. 1966; 123: 365-78.

Hutchinson WL, König W, Fröhlich M, Sund M, Lowe GDO, Pepys MB. Immunoradiometric assay of circulating C-reactive protein: age-related values of the adult general population. *Clin Chem*. 2000; 46: 934-8.

ISIS-2 (Second International Study of Infarct Survival) Collaborative Group: Randomised trial of intravenous streptokinase, oral aspirin, both or neither among 17.187 cases of suspected acute myocardial infarction: ISIS-2. *Lancet*. 1998; 2: 349.

ISIS-3 (Third International Study of Infarct Survival) Collaborative Group: A Randomised comparison of streptokinase vs. tissue plasminogen activator vs. antistreplase and of aspirin plus heparin vs. aspirin among 41.299 cases of suspected acute myocardial infarction. *Lancet*. 1992; 339: 753-70.

Kaplan MH, Volanakis JE. Interaction of C-reactive protein complexes with the complement system. I. Consumption of human complement associated with the reaction of C-reactive protein with pneumococcal C-polysaccharide and with the choline phosphatides, lecithin and sphingomyelin. *J Immunol*. 1974; 112: 2135-47.

Kastrati A, Dirschinger J, Mehilli J, Dirschinger J, Schricke U, Neverve J, Pache J, Martinoff S, Neumann F, Nekolla S, Blasini R. Myocardial salvage after coronary stenting plus abciximab versus fibrinolysis plus abciximab in patients with acute myocardial infarction: a randomized trial. *Lancet*. 2002; 359: 920-5.

Kastrati A, Mehilli J, Dirschinger J, Dotzer F, Schühlen H, Neumann FJ, Fleckenstein M, Pfafferott C, Seyfarth M, Schömig A. Intracoronary stenting and angiographic results. Strut thickness effect on restenosis outcome (ISAR-STEREO) trial. *Circulation*. 2001; 103: 2816-21.

Kastrati A, Mehilli J, Nekolla S, Bollwein H, Martinoff S, Pache J, Schühlen H, Seyfarth M, Gawaz M, Neumann FJ, Dirschinger J, Schwaiger M, Schömig A. A randomized trial comparing myocardial salvage achieved by coronary stenting versus balloon angioplasty in patients with acute myocardial infarction considered ineligible for reperfusion therapy. *J Am Coll Cardiol.* 2004; 43: 734-41.

Keeley EC, Boura JA, Grines CL. Primary angioplasty versus intravenous thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: a quantitative review of 23 randomised trials. *Lancet.* 2003; Jan 4; 361 (9351): 13-20. Review.

Kleiman NS, White, Ohman EM, Ross AM, Woodlief LH, Califf RM, Holmes DR, Bates E, Pfisterer M, Vahanian A. Mortality within 24 hours of thrombolysis for myocardial infarction. The importance of early reperfusion. The GUSTO Investigators, Global Utilization of Streptokinase and Tissue Plasminogen Activator for Occluded Coronary Arteries. *Circulation.* 1994; 90(6): 3780-1.

Koenig W, Sund M, Fröhlich M. C-reactive protein, a sensitive marker of inflammation, predicts future risk of coronary heart disease in initially healthy middle-aged men: results from the MONICA (Monitoring Trends and Determinants in Cardiovascular Disease) Augsburg Cohort Study 1984 to 1992. *Circulation.* 1999; 99: 237-42.

Kuller LH, Tracy RP, Shaten J, Meihlan EN. Relation of C-reactive protein and coronary heart-disease in the MRFIT nested case control study. *Am J Epidemiol.* 1996; 144: 537-47.

Kushner I, Broder ML, Karp D. Control of the acute phase response. Serum C-reactive protein kinetics after acute myocardial infarction. *J Clin Invest.* 1978; 61: 235-42.

Kushner I, Rakita L, Kaplan MH. Studies of acute phase protein. II. Localization of C-reactive protein in heart in induced myocardial infarction in rabbits. *J Clin Invest.* 1963; 42: 286-92.

Lagrand WK, Niessen HWM, Wolbink GJ, Jaspars LH, Visser CA, Verheugt FWA, Meijer C, Hack E. C-reactive protein colocalizes with complement in human hearts during acute myocardial infarction. *Circulation.* 1997; 95: 97-103.

Lagrand WK, Visser CA, Hermens WT, Niessen HWM, Verheugt FWA, Wolbink GJ, Hack E. C-reactive protein as a cardiovascular risk factor: more than an epiphenomenon? *Circulation.* 1999; 100: 96-102.

Lefler AM, Campbell B, Scalia R, Lefler DJ. Synergism between platelets and neutrophils in provoking cardiac dysfunction after ischemia and reperfusion: role of selectins. *Circulation.* 1998; 98: 1322-28.

Libby P, Ridker PM, Maseri A. Inflammation and atherosclerosis. *Circulation* 2002; 105: 1135-43.

Lincoff AM, Califf RM, Moliterno DJ, Ellis SG, Ducas J, Kramer JH, Kleiman NS, Cohen EA, Booth JE, Sapp K, Cabot CF, Topol EJ, Tcheng JE, Talley JD, Caramori PO, Burton JR, Kelly TA, Ivanc TB. Complementary clinical benefits of coronary-artery stenting and blockade of platelet glycoprotein IIb/IIIa receptors. *N Engl J Med.* 1999; 341: 319-27.

Lincoff AM, Califf RM, Moliterno DJ. The Evaluation of Platelet IIb/IIIa Inhibition in Stenting Investigators. Complementary clinical benefits of coronary-artery stenting and blockade of platelet glycoprotein IIb/IIIa receptors. Evaluation of Platelet IIb/IIIa Inhibition in Stenting Investigators. *N Engl J Med.* 1999; 341: 319-27.

Lincoff AM, Kereiakes DJ, Mascelli MA, Deckelbaum LI, Barnathan ES, Patel KK, Frederick B, Nakada MT, Topol EJ. Abciximab suppresses the rise in the levels of circulating inflammatory markers after percutaneous coronary revascularization. *Circulation.* 2001; 104: 163-7.

Liuzzo G, Biasucci LM, Gallimore JR, Grillo RL, Rebuffi AG, Pepys MB, Maseri A. The prognostic value of C-reactive protein and serum amyloid A protein in severe unstable angina. *N Engl J Med.* 1994; 331: 417-24.

Magid DJ, Calonge BN, Rumsfeld JS, Canto JD. National Registry of Myocardial Infarction 2 and 3 Investigators. Relation between hospital primary angioplasty volume and mortality for patients with acute MI treated with primary angioplasty vs. thrombolytic therapy. *JAMA.* 2000; 284: 3131-38.

Michels KB, Yusuf S. Does PTCA in acute myocardial infarction affect mortality and reinfarction rates? A quantitative overview (meta-analysis) of the randomized clinical trials. *Circulation.* 1995; 91: 476-85.

Miller TD, Christian TF, Hopfenspirger MR. Infarct size after acute myocardial infarction measured quantitative tomographic 99m-Tc-sestamibi imaging predicts subsequent mortality. *Circulation.* 1995; 92: 334-341.

Miller TD, Hodge DO, Sutton JM. Technetium-99m-sestamibi infarct size predicts mortality. *Am J Cardiol.* 1998; 81: 1491-93.

Mold C, Gewurz H, Du Clos TW. Regulation of complement activation by C-reactive protein. *Immunopharmacology.* 1999; 42: 23-30.

Montalescot G, Barragan P, Wittenberg O, P Ecollan. Platelet Glycoprotein IIb/IIIa Inhibition with Coronary Stenting for Acute Myocardial Infarction. *N Engl J Med.* 2001; 344: 1895-1903.

Murphy TM, Baum LL, Beaman KD. Extrahepatic transcription of human C-reactive protein. *J Exp Med.* 1991; 173: 495-8.

Nakagawa Y, Iwasaki Y, Kimura T. Serial angiographic follow-up after successful direct angioplasty for acute myocardial infarction. *Am J Cardiol.* 1996; 78: 980-984.

Nekolla SG, Miethaner C, Nguyen N, Ziegler S, Schwaiger M. Reproducibility of polar map generation and assessment of defect severity and tomography. *Eur J Nucl Med.* 1998; 25: 1313-21.

Newby LK, Rutsch WR, Califf RM, Simoons ML, Aylward PE, Armstrong PW, Woodlief LH, Lee KL, Topol EJ, Van de Werf F. Time from symptom onset to treatment and outcomes after thrombolytic therapy. GUSTO-I Investigators. *J Am Coll Cardiol.* 1996; Jun; 27(7): 1646-55.

Neumann FJ, Ott I, Marx N, Luther T, Kenngott S, Gawaz M, Kotzsch M, Schömig A. Effect of human recombinant interleukin-6 and interleukin-8 on monocyte procoagulant activity. *Atheroscler Thromb Vasc Biol.* 1997; 17: 3399-405.

Neumann FJ, Zohlnhöfer D, Fakhoury L, Ott I, Gawaz M, Schömig A. Effect of glycoprotein IIb/III receptor blockade on platelet-leukocyte interaction and surface expression of the leukocyte integrin Mac-1 in acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol.* 1999; 34: 1420-6.

Nielsen CH, Fischer EM, Leslie RGQ. The role of complement in the acquired immune response. *Immunology.* 2000; 100: 4-12.

Nijmeijer R, Lagrand WK, Visser CA, Meijer C, Niessen H, Hack C. CRP, a major culprit in complement-mediated tissue damage in acute myocardial infarction? *Int Immunopharmacol.* 2001; 1: 403-14.

O'Shea JC, Hafley GE, Greenberg S, Hasselblad V, Lorenz T, Kitt M, Strony J, Tchong J. Platelet glycoprotein IIb/IIIa integrin blockade with eptifibatide in coronary stent intervention: the ESPRIT trial, a randomized controlled trial. *JAMA.* 2001; 285: 2468-73.

Pasceri V, Willerson JT, Libby ET. Direct proinflammatory effect of C-reactive protein on human endothelial cells. *Circulation.* 2000; 102: 2165-8.

Pepine CJ, Holmes DR, Block PC. Expert Consensus Document: Coronary Artery Stents. *J Am Coll Cardiol.* 1996; 28: 782-94.

Pepys MB. Role of complement in the induction of immunological response. *Transplant Rev.* 1976; 32: 93-120.

Pepys MB, Berger A. The renaissance of C-reactive protein. It may be a marker not only of acute illness but also of future cardiovascular disease. *BMJ.* 2001; 322: 4-5.

Pepys MB, Baltz ML. Acute phase proteins with special reference to C-reactive protein and related proteins (pentaxins) and serum amyloid A protein. *Adv Immunol.* 1983; 34: 141-212.

Pepys MB, Rowe IF, Baltz ML. C-reactive protein: binding to lipids and lipoproteins. *Int Rev Exp Pathol.* 1985; 27: 83-111.

Pietilä K, Harmoinen A, Jokiniitty J, Al Pasternack. Serum C-reactive protein concentration in acute myocardial infarction and relationship to mortality during 24 months of follow-up in patients under thrombolytic treatment. *Eur Heart J*. 1996; 17:1345-9.

Pietilä K, Harmoinen A, Poyhonen L, Koskinen M, Heikkila J, Ruosteenoja R. Intravenous streptokinase treatment and serum C-reactive protein in patients with acute myocardial infarction. *Br Heart J*. 1987; 58: 225-9.

Ridker PM. High-sensitivity C-reactive protein: potential adjunct for global risk assessment in the primary prevention of cardiovascular disease. *Circulation*. 2001; 103: 1813-8.

Ridker PM, Buring JE, Cook NR. C-reactive protein, the metabolic syndrome, and the risk of incident cardiovascular events: an 8-year follow-up of 14719 initially healthy American women. *Circulation*. 2003; 107: 391-7.

Ridker PM, Cushman M, Stampfer MJ, Tracy RP, Hennekens CH. Inflammation, aspirin, and the risk of cardiovascular disease in apparently healthy men. *N Engl J Med*. 1997; 336: 973-9.

Ridker PM, Hennekens CH, Buring JE, Rifai N. C-reactive protein and other markers of inflammation in the prediction of cardiovascular disease in women. *N Engl J Med*. 2000; 342: 836-43.

Roe MT, Ohman EM, Maas AC, Christenson RH, Mahaffey KW, Granger CB, Harrington RA, Califf RM, Krucoff MW. Shifting the open-artery hypothesis downstream: the quest for optimal reperfusion. *J Am Coll Cardiol*. 2001; 37: 9-18.

Ross R. Atherosclerosis: an inflammatory disease. *N Engl J Med*. 1999; 340: 115-26.

Ryan TJ, Antman EM, Brooks NH. 1999 update: ACC/AHA guidelines for the management of patients with acute myocardial infarction. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on Management of Acute Myocardial Infarction). *J Am Coll Cardiol*. 1999; Sep; 34(3): 890-911

Schömig A, Kastrati A, Dirschinger J, Mehilli J, Schricke U, Pache J, Martinoff S, Neumann FJ, Schwaiger M. The Stent versus Thrombolysis for Occluded Coronary Arteries in Patients with Acute Myocardial Infarction Study Investigators. Coronary stenting plus platelet glycoprotein IIb/IIIa blockade compared with tissue plasminogen activator in acute myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2000; 343: 385-91.

Schömig A, Ndrepepa G, Mehilli J, Dirschinger J, Nekolla S, Schmitt C, Martinoff S, Seyfarth M, Schwaiger M, Kastrati A. A randomized trial of coronary stenting versus balloon angioplasty as a rescue intervention after failed thrombolysis in patients with acute myocardial infarction. *J Am C Cardiol*. 2004; 44: 2073-9.

Schömig A, Neumann FJ, Kastrati A, Schühlen H, Blasini R, Hadamitzky M, Walter H, Zitzmann-Roth EM, Richardt G, Alt E, Schmitt C, Ulm K. A randomized comparison of antiplatelet and anticoagulant therapy after the placement of coronary stents. *N Engl J Med.* 1996; 334: 1084-89.

Schömig A, Neumann FJ, Walter H, Schühlen H, Hadamitzky M, Zitzmann-Roth EM, Dirschinger J, Husleiter J, Blasini R, Schmitt C, Alt E, Kastrati A. Coronary stent placement in patients with acute myocardial infarction: comparison of clinical and angiographic outcome after randomization to antiplatelet or anticoagulant therapy. *J Am Coll Cardiol.* 1997; 29: 28-34.

Schröder R, Vöhringer H, Linderer T. Follow-up after coronary arterial reperfusion with intravenous streptokinase in relation to residual myocardial infarct artery narrowings. *Am J Cardiol.* 1985; 55: 313-17.

Serruys PW, Wijns W, van den Brand M, Ribeiro V, Fioretti P, Simoons ML, Koojman CJ, Reiber JH, Hugenholtz PG. Is transluminal coronary angioplasty mandatory after successful thrombolysis? Quantitative coronary angiographic study. *Br Heart J.* 1983; 40: 257-65.

Serruys PW, Strauss BH, Beatt KJ, Bertrand ME, Puel J, Rickards AF, Meier B, Goy JJ, Vogt P, Kappenberger L. Angiographic follow-up after placement of self-expanding coronary-artery stent. *N Engl J Med.* 1991; 324: 13-17.

Sigwart U, Puel J, Mirkovitch V, Joffre F, Kappenberger L. Intravascular Stents to prevent occlusion and restenosis after transluminal angioplasty. *N Engl J Med.* 1987; 316: 701-06.

Sinusas AJ, Trautman KA, Bergin JD, Watson DD, Ruiz M, Smith WH, Beller GA. Quantification of area at risk during coronary occlusion and degree of myocardial salvage after reperfusion using cardiac imaging with technetium-99m-hexakis 2-methoxyisobuthyl isonitrile. *Circulation.* 1990; 82: 1424-37.

Spodick DH. Inflammation and the onset of myocardial infarction. *Ann Intern Med.* 1985; 102: 699-702.

Statistisches Bundesamt (2006); Fachserie 12 Reihe 4: Todesursachen in Deutschland 2005; <http://www.destatis.de/basis/d/gesu/gesutab20.php>; Stand 02.01.2007

Stone GW, Brodie BR, Griffin JJ, Morice MC, Constantini C, St Goar FG, Overlie PA, Popma JJ, McDonnell J, Jones D, O'Neill WW, Grines CL. Prospective multicenter study of the safety and feasibility of primary stenting in acute myocardial infarction: in-hospital and 30-day results of the PAMI stent pilot trial. Primary Angioplasty in Myocardial Infarction Stent Pilot Trial Investigators. *J Am Coll Cardiol.* 1998; Jan; 31(1): 23-30.

Stone GW, Brodie BR, Griffin JJ, Constantino C, Morice MC, St Goar F, Overlie P, Popma J, McDonnell JA, Jones D, O'Neill W, Grines C. Clinical and Angiographic

Follow-Up After Primary Stenting in Acute Myocardial Infarction. *Circulation*. 1999; 99: 1548-54.

Stone GW, Grines CL, Cox DA, Stuckey T, Carroll JD. A prospective, randomized trial comparing primary balloon angioplasty with or without abciximab to primary stenting with or without abciximab in acute myocardial infarction: primary endpoint analysis from the CADILLAC trial. *Circulation*. 2000; 102 (suppl. II): II-664 (abstr.)

Strategies für Patency Enhancement in the Emergency Department (SPEED) Group. Trial of abciximab with and without low-dose reteplase for acute myocardial infarction. *Circulation*. 2000; 101: 2788-2794.

Takehana K, Ruiz M, Petruzella FD. Tc-99m sestamibi defect magnitude predicts the amount of viable myocardium after coronary reperfusion despite the presence of severe residual stenosis. *J Nucl Cardiol*. 2001; 8: 40-48.

Tcheng JE: ESPRIT Investigators (Enhanced Suppression of the Platelet IIb/IIIa Receptor with Integrilin Therapy trial). Platelet glycoprotein IIb/IIIa integrin blockade with eptifibatide in coronary stent intervention: the ESPRIT trial: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2001; 285: 2468-73.

The EPISTENT Investigators. Randomized placebo-controlled and balloon-angioplasty-controlled trial to assess safety of coronary stenting with use of platelet glycoprotein-IIb/IIIa blockade. *Lancet*. 1998; 352: 87-92.

The GUSTO Investigators. An international randomized trial comparing four thrombolytic strategies for acute myocardial infarction. *N Engl J Med*. 1993; 329: 673-82.

The GUSTO Angiographic Investigators. The effects of tissue plasminogen activator, Streptokinase, or both, on coronary-artery patency, ventricular function, and survival after acute myocardial infarction. *N Engl J Med*. 1993; 329: 1615-22.

Tiefenbrunn AJ, Chandra NC, French WJ. Clinical experience with primary percutaneous transluminal coronary angioplasty compared with alteplase (recombinant tissue-type plasminogen activator) in patients with acute myocardial infarction: a report from the Second National Registry of Myocardial Infarction (NRMI-2). *J Am Coll Cardiol*. 1998; 31: 1240-45.

Topol EJ. Acute myocardial infarction: thrombolysis. *Heart*. 2000; 83: 122-126.

Topol EJ. Reperfusion therapy for acute myocardial infarction with fibrinolytic therapy or combination reduces fibrinolytic therapy and platelet glycoprotein IIb/III inhibition: the GUSTO V randomised trial. *Lancet*. 2001; 357: 1905-14.

Topol EJ, Byzova TV, Plow EF. Platelet GPIIb/III blockers. *Lancet*. 1999; 353: 227-31.

Torzewski M, Rist C, Mortensen RF, Zwaka TP, Bienek M, Waltenberger J, Koenig W, Schmitz G, Hombach V, Torzewski J. C-reactive protein in the arterial intima: role of C-

reactive protein receptor-dependent monocyte recruitment in atherogenesis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2000; 20: 2094-9.

Torzewski J, Torzewski M, Bowyer DE, Fröhlich M, Koenig W, Walternbrger J, Fitzsimmons C, Hombach V. C-reactive protein frequently colocalizes with the terminal complement complex in the intima of early atherosclerotic lesions of human coronary arteries. *Atheroscler Thromb Vasc Biol.* 1998; 18: 1386-92.

Udelson JE, Coleman PS, Meherall J, Pandian NG, Gomez AR, Griffith JL, Shea NL, Oates E, Konstam MA. Predicting recovery of severe regional dysfunction: comparison of resting scintigraphy with 201Tl and 99mTc-sestamibi. *Circulation.* 1994; 89: 2552-61.

Vaughan DE, Van Houtte E, Declerck PJ, Collen D. Streptokinase-induced platelet activation: prevalence and mechanisms. *Circulation.* 1991; 84: 84.

Verani MS, Jeroudi MO, Mahmarin JJ. Quantification of myocardial infarction during coronary occlusion and degree of myocardial salvage after reperfusion using cardiac imaging with technetium-99m hexakis 2-methoxyisobutyl isonitrile. *J Am Coll Cardiol.* 1988; 12: 1573-81.

Weaver WD, Simes RJ, Betriu A, Grines CL, Zijlstra, Garcia E, Grinfeld L, Gibbons J, Ribeiro E, DeWood M, Ribichini F. Comparison of primary coronary angioplasty and intravenous thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: a quantitative review. *JAMA.* 1997; 278: 2093-98.

Wilcox RG, von der Lippe G, Olsson CG, Jensen G, Skene AM, Hampton JR. Trial of tissue plasminogen activator for mortality reduction in acute myocardial infarction. Anglo-Scandinavian Study of Early Thrombolysis (ASSET). *Lancet.* 1988; 2: 525-30.

World Health Organisation (2002): Avoid-Heart-Attack-Broschüre; http://www.who.int/cardiovascular_disease/resources/avoid_heart_attack_report/en/index.html; Stand 2.1.2007.

Yasojima K, Schwab C, McGeer EG, McGeer P. Generation of C-reactive protein and complement components in atherosclerotic plaques. *Am J Pathol.* 2001; 158: 1039-51.

Zahn R, Schiele R, Gitt AK. Impact of prehospital delay on mortality in patients with acute myocardial infarction treated with primary angioplasty and intravenous thrombolysis. *Am Heart J.* 2001; 142: 105-11.

Zahn R, Schiele R, Schneider S. Decreasing hospital mortality between 1994 and 1998 in patients with acute myocardial infarction treated with primary coronary angioplasty but not in patients treated with direct angioplasty. *J Am Coll Cardiol.* 2000; 36: 2064-71.

Zang YX, Cliff WJ, Schoefl GI, Higgins G. Coronary C-reactive protein distribution: relation to development of atherosclerosis. *Atherosclerosis.* 1999; 145: 375-9.

Zijlstra F, Hoorntje JC, de Boer MJ, Reiffers S, Miedema K, Ottervanger JP, van T'Hof AWJ, Suryapranata H. Long-Term Benefit of Primary Angioplasty as compared with Thrombolytic Therapy for Acute Myocardial Infarction. *N Engl J Med.* 1999; 341: 1413-19.

Zwaka TP, Hombach V, Torzewski J. C-reactive protein-mediated low density lipoprotein uptake by macrophages: implications for atherosclerosis. *Circulation.* 2001; 103: 194-7.

Die Ergebnisse dieser Arbeit wurden veröffentlicht in:

Alban Dibra, Julinda Mehilli, Markus Schwaiger, Helmut Schühlen, Hildegard Bollwein, Siegmund Braun, Jodi Neverve, Albert Schömig, Adnan Kastrati:

„Predictive value of basal C-reactive protein levels for myocardial salvage in patients with acute myocardial infarction is dependent on the type of reperfusion treatment.“

European Heart Journal 2003; 24: 1128-1133.