

TECHNISCHE UNIVERSITÄT MÜNCHEN  
DEUTSCHES HERZZENTRUM MÜNCHEN DES FREISTAATES BAYERN  
KLINIK FÜR HERZ- UND KREISLAUFERKRANKUNGEN  
(Direktor: Univ.- Prof. Dr. A. Schömig)

**Myeloperoxidase als Biomarker bei stabiler Angina pectoris und  
akutem Koronarsyndrom**

Julia Stefanie Weishaupt

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. apl. Prof. Dr. J. Mehilli
2. Univ.- Prof. Dr. M. Halle

Die Dissertation wurde am 25.03.2010 bei der Technischen Universität  
München eingereicht und durch die Fakultät für Medizin  
am 06.04.2011 angenommen.

*Meinem Verlobten, meinen Eltern, meinen Großeltern, meiner Tante und  
meinem Bruder gewidmet.*

### ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

a:	Jahre
ACS:	Acute coronary syndrome, deutsch: Akutes Koronarsyndrom
AMI:	Akuter Myokardinfarkt
ANCA:	Anti - Neutrophilen - cytoplasmatische - Antikörper
AP:	Angina pectoris
Apo:	Apolipoprotein
bpm:	Beats per minute, deutsch: Herzaktionen pro Minute
CABG:	Coronary artery bypass graft surgery, deutsch: Koronararterielle Bypass - Operation
CCS:	Canadian Cardiovascular Society
CK:	Kreatinkinase
CRP:	C - reaktives Protein
DHM:	Deutsches Herzzentrum München
dl:	Deziliter
EF:	Ejektionsfraktion
EIA:	Enzymimmunoassay
EKG:	Elektrokardiogramm
eNOS:	endothelial Nitric Oxide Synthase
Fe:	Eisen
HR:	Hazard Ratio
IP:	Isoelektrischer Punkt
KHK:	Koronare Herzkrankheit
KI:	Konfidenzintervall
l:	Liter
LDL:	Low - density - lipoprotein
LV:	Linksventrikulär
Mace:	Major adverse cardiac events
MI:	Myokardinfarkt
mm:	Millimeter

mmHg:	Millimeter Quecksilbersäule
MMP:	Matrix - Metalloproteinase
MPO:	Myeloperoxidase
mV:	Millivolt
NSTEMI:	Non - ST - Elevation Myocardial Infarction, deutsch: Nicht - ST - Hebungsm yokardinfarkt
OR:	Odds Ratio
PCI:	Percutaneous Coronary Intervention, deutsch: Perkutane Koronarintervention
PTCA:	Perkutane transluminale Koronarangioplastie
QCA:	Quantitative Koronaranalyse
SD:	Standard deviation, deutsch: Standardabweichung
STEMI:	ST - Elevation Myocardial Infarction, deutsch: ST - Hebungsm yokardinfarkt
TNF $\alpha$ :	Tumor - Nekrose - Faktor $\alpha$
TNT:	Troponin T
Z.n.:	Zustand nach

## INHALTSVERZEICHNIS

<b>1. Hintergrund</b>	<b>8</b>
1.1 Myeloperoxidase	8
1.2 Die Rolle der Myeloperoxidase in inflammatorischen Prozessen	10
1.2.1 Nitrogendioxid als nitrierendes Radikal	10
1.2.2 MPO und Stickstoffmonoxid	11
1.2.3 Weitere proinflammatorische Wirkungen der MPO	12
1.3 Die Rolle der Myeloperoxidase in der Entstehung atherosklerotischer Plaques	13
1.3.1 Oxidierte Phospholipide und Atherosklerose	14
1.3.2 Plaquestabilisierung durch Matrix - Metalloproteinasen	16
1.4 Der Einfluss von MPO - Genvarianten auf das KHK - Risiko	17
<b>2. Zielsetzung der Arbeit</b>	<b>19</b>
<b>3. Material und Methoden</b>	<b>20</b>
3.1 Patienten	20
3.1.1 Retrospektive Fall - Kontroll - Studie	20
3.1.2 Prospektive Kohortenstudie	20
3.2 Definitionen	22
3.3 Biochemische Meßmethoden	26
3.4 Statistische Auswertung	28

3.5	Auswertung der Koronarangiogramme	29
3.6	Endpunkte der Studie	29
3.7	Follow - up	30
<b>4.</b>	<b>Ergebnisse</b>	<b>32</b>
4.1	Ergebnisse der retrospektiven Fall - Kontroll - Studie	32
4.1.1	Patientencharakteristika	32
4.1.2	MPO - Konzentration im Zusammenhang mit den klinischen Erscheinungsformen der KHK	36
4.1.3	Die Präzision der MPO als Prognosemarker für das ACS im Vergleich zum CRP	41
4.1.4	Determinanten der MPO - Plasmakonzentration	43
4.2	Ergebnisse der prospektiven Kohortenstudie	44
4.2.1	Einteilung der Patientengruppen	44
4.2.2	Patientencharakteristika - Basisdaten	44
4.2.3	Klinisches Outcome	46
4.2.4	Ergebnisse der multivariaten Datenanalyse	47
<b>5.</b>	<b>Diskussion</b>	<b>48</b>
<b>6.</b>	<b>Zusammenfassung</b>	<b>55</b>
<b>7.</b>	<b>Literaturverzeichnis</b>	<b>56</b>
<b>8.</b>	<b>Danksagung</b>	<b>61</b>

**VERZEICHNIS DER TABELLEN UND GRAPHIKEN**

<b>Tab. 1.</b>	Patientencharakteristika - Basisdaten.	<b>33</b>
<b>Tab. 2.</b>	Unabhängige Korrelate der koronaren Herzkrankheit.	<b>36</b>
<b>Tab. 3.</b>	Basisdaten der Patienten mit stabiler AP, NSTEMI und AMI.	<b>37</b>
<b>Abb. 1.</b>	MPO - Plasmakonzentration bei Patienten mit stabiler AP, NSTEMI und AMI.	<b>38</b>
<b>Tab. 4.</b>	Unabhängige Korrelate des akuten Koronarsyndroms.	<b>40</b>
<b>Abb. 2.</b>	ROC-Kurven. Gegenüberstellung der Trennschärfe von erhöhter MPO und hsCRP im Bezug auf deren Assoziation mit dem Vorliegen eines ACS bei 680 Fällen.	<b>42</b>
<b>Tab. 5.</b>	Klinische und angiographische Patientenparameter - Basisdaten.	<b>45</b>
<b>Abb. 3.</b>	Kaplan-Meier-Kurven. Darstellung der Mortalität bei Patienten mit hoher (high-MPO-Gruppe) und niedriger (low-MPO-Gruppe) MPO-Plasmakonzentration.	<b>46</b>

### 1. Einleitung

#### 1.1 Myeloperoxidase

Die Myeloperoxidase (MPO) ist ein Enzym aus der Superfamilie der Peroxidasen. Sie ist ein humanes, 140 kDa schweres Hämprotein. [Lau *et al.*; 2006] Sie ist ein Dimer, deren zwei Monomere durch Disulfidbrücken miteinander verbunden sind. [Arnhold; 2001] Jedes Monomer besteht aus einer schweren und einer leichten Untereinheit. Die beiden Häm - Gruppen befinden sich jeweils an den schweren Moleküluntereinheiten. Die Sekundärstruktur des Enzyms ist dominiert von  $\alpha$  - Helices, wobei jedes Monomer 5 zentrale  $\alpha$  - Helices und eine Häm - Gruppe enthält. Die Häm - Gruppe trägt ein  $\text{Fe}^{3+}$  - Ion. [Lau *et al.*; 2006]

Das MPO - Protein ist argininreich und sehr basisch (IP < 10). [Malle *et al.*; 2003]

95% der zirkulierenden MPO entstammen neutrophilen Granulozyten. [Baldus *et al.*; 2003] Die MPO wird in den azurophilen Granula gespeichert, wobei sie bis zu 5% der Gesamtproteinmenge eines neutrophilen Granulozyten ausmacht. Die MPO kommt aber auch in weiteren Leukozyten wie Monozyten vor, wo sie bis zu 1% der Gesamtproteinmenge stellt [Malle *et al.*; 2003] und weiterhin in Gewebsmakrophagen. Makrophagen können MPO nicht synthetisieren und nehmen sie daher durch Endozytose von MPO alleine bzw. von MPO - haltigen neutrophilen Granulozyten auf. [Lau *et al.*; 2006] Die MPO wird nach Aktivierung der betreffenden Zelle durch verschiedenste Stimuli sezerniert. [Nicholls *et al.*; 2005]

Das sogenannte MPO - System besteht aus dem Enzym MPO, Wasserstoffperoxid ( $\text{H}_2\text{O}_2$ ) und oxidierbaren Substraten wie Chlorid. Das Enzym beinhaltet im Grundzustand Fe(III), welches durch das Hauptsubstrat  $\text{H}_2\text{O}_2$  oxidiert wird. Durch diese Oxidation entsteht die kurzlebige Enzym - Zwischenform Compound I, die das kationische Radikal  $^{*+}\text{Fe(IV)=O}$  enthält.



Compound I wiederum oxidiert eine Vielzahl an Substraten, unter anderem Halogene wie z.B.  $\text{Cl}^-$ ,  $\text{Br}^-$ ,  $\text{I}^-$  oder Pseudohalogene wie z.B. Thiocyanat ( $\text{SCN}^-$ ). [Lau *et al.*; 2006] Ferner dienen auch Nitrite ( $\text{NO}_2^-$ ), Stickstoffmonoxid (NO) und Tyrosin als Substrate der MPO. [Arnhold; 2001] Das Hauptsubstrat der MPO jedoch ist, aufgrund der reichlichen Verfügbarkeit im Plasma, Chlorid ( $\text{Cl}^-$ ). Durch die 2 - Elektronen - Oxidation des Chlorids mit Hilfe von Wasserstoffperoxid entsteht Hypochlorit ( $\text{OCl}^-$ ) bzw. hypochlorige Säure (HOCl), ein starkes, chlorierendes Oxidans. [Lau *et al.*; 2006] Eine weitere Funktionsweise der MPO, unter Verwendung der Enzym - Zwischenform Compound II, ist die Oxidation von L - Tyrosin, einer Aminosäure, zu Dityrosin, der stabilen Form des Tyrosylradikals. Letzteres spielt eine Rolle bei der Quervernetzung von Proteinen. [Heinecke *et al.*; 1993]

Zusammenfassend nutzt die MPO das aus verschiedensten Stoffwechselfvorgängen anfallende Wasserstoffperoxid und verstärkt dessen oxidatives Potential durch die Produktion von starken Oxidantien, die auf etliche Zellbestandteile durch Chlorierung, Nitrierung und Protein - Quervernetzung einwirken.

Hypochlorit ( $\text{OCl}^-$ ), ein Salz der hypochlorigen Säure (HOCl), ist sehr reaktionsfreudig. Als Enzymprodukt der MPO oxidiert es eine Vielzahl oxidierbarer Moleküle mit ungesättigten Kohlenstoffen, Thiol - und Aminogruppen. Unter anderem werden somit Cholesterin, ungesättigte Fettsäuren und Pyridine chloriert, wobei Chlorhydrine bzw. Chloramine entstehen. Letztere sind gleichsam starke Oxidantien. Demzufolge resultiert aus der MPO - Aktivität unter anderem die Oxidation von LDL - Cholesterin und Membranlipiden [Malle *et al.*; 2003] sowie durch verschiedene Mechanismen eine Verminderung der Bioverfügbarkeit des Stickstoffmonoxid (NO). [Sugiyama *et al.*; 2001] Ferner trägt HOCl zur Quervernetzung von Proteinen sowie zur Bildung von Aldehyden und *advanced glycation end*

*products* bei. [Malle *et al.*; 2006] HOCl kann zudem Nitrit oxidieren, wobei Nitrosylchlorid entsteht, welches Proteine nitriert und Lipide peroxidieren kann. [Malle *et al.*; 2006, Podrez *et al.*; 2000]

HOCl wurde des Weiteren in koronararteriellen Plaques nachgewiesen. [Sugiyama *et al.*; 2001]

Eine *in vitro* - Studie zeigte, dass HOCl den Zelltod und die Dissoziation von Endothelzellen durch apoptotische sowie durch onkologische Mechanismen auslösen kann. Beispiele für diese Mechanismen wären unter anderem die Reduktion der intrazellulären ATP - Konzentration, die Modifikation von Oberflächenproteinen oder die Freisetzung von Cytochrom C aus Mitochondrien. HOCl kann direkt zur endothelialen Dysfunktion führen, die Adhäsionskraft extrazellulärer Matrixproteine an Endothelzellen herabsetzen, Kollagen und Proteoglykane abbauen und die Aktivität des *tissue factor* in Endothelzellen steigern. [Sugiyama *et al.*; 2004, Sugiyama *et al.*; 2001]

### **1.2 Die Rolle der Myeloperoxidase in inflammatorischen Prozessen**

Die MPO ist Teil des angeborenen unspezifischen Immunsystems und verfügt über bakterizide, antiparasitäre, jedoch auch über proinflammatorische Eigenschaften.

#### **1.2.1 Nitrogendioxid als nitrierendes Radikal**

Eines der Enzymsubstrate der MPO ist das Nitrit ( $\text{NO}_2^-$ ). Nitrite sind ubiquitär vorhanden. Deren Extrazellulär- und Plasma - Konzentration kann bei entzündlichen Prozessen von 1 bzw. 5  $\mu\text{M}$  auf über 200  $\mu\text{M}$  ansteigen. Die MPO katalysiert die Oxidation von Nitrit ( $\text{NO}_2^-$ ) zu Nitrogendioxid ( $\text{NO}_2^\bullet$ ), einem sehr instabilen nitrierenden Radikal. Nitrogendioxid führt zur Nitrierung von Proteinen, zur Lipidperoxidation und zur oxidativen Nitrierung von Tyrosinen. Letztere resultiert in der Bildung von Nitrotyrosin ( $\text{NO}_2\text{Tyr}$ ), welches proinflammatorisch wirkt und einen wichtigen pathogenetischen

Faktor im Entzündungsprozess darstellt. Unter anderem in atherosklerotisch veränderten Koronararterien ist Nitrotyrosin in der Gefäßintima und subendothelial lokalisiert.

An dieser Stelle sei ebenfalls erwähnt, dass die MPO - katalysierte Nitrierung von Fibrinogen zu einer vermehrten Thrombozytenaggregation führt. [Lau *et al.*; 2006]

Zusammenfassend wirkt die MPO durch die Oxidation von Nitrit entzündungsfördernd.

### 1.2.2 MPO und Stickstoffmonoxid

Des Weiteren spielt die MPO eine wichtige Rolle in der Oxidation von Stickstoffmonoxid (NO) im Gefäßsystem (siehe auch 1.1). [Lau *et al.*; 2006]

Nach Aufnahme und Transzytose der MPO durch Endothelzellen erfolgt die Bildung verschiedener reaktiver Zwischenprodukte, beispielsweise Tyrosylradikale. Diese oxidieren NO zu Nitrit (NO<sub>2</sub><sup>-</sup>) [Baldus *et al.*; 2004], welches wiederum, wie unter 1.2.1 beschrieben, als Enzymsubstrat der MPO dient.

Des Weiteren beeinflusst hypochlorige Säure (HOCl) als Enzymprodukt der MPO die Aktivität des Stickstoffmonoxid (NO) produzierenden Enzyms *endothelial Nitric Oxide Synthase* (eNOS), unter anderem durch die Chlorierung von L - Arginin. Letzteres kann in chloriertem Zustand nicht mehr als Enzymsubstrat der eNOS verwendet werden.

Zudem bewirken oxidierte HDL und LDL eine intrazelluläre Dissoziation der eNOS von der Plasmamembran. Zudem vermindert chloriertes HDL die eNOS - Expression durch Destabilisierung der eNOS - mRNA. [Lau *et al.*; 2006]

Im nativen Zustand stimuliert HDL durch Bindung an einen *Scavenger* - Rezeptor (SR-B1) die NO - Produktion. Diese protektive Eigenschaft verliert es nach Oxidation durch HOCl. [Malle *et al.*; 2006] Hieraus folgt eine geringere Bioverfügbarkeit des NO.

NO wirkt relaxierend und antiproliferativ auf glatte Muskelzellen sowie hemmend auf die Expression von Adhäsionsmolekülen und auf die Aggregation von Thrombozyten. In Anbetracht dieser antiinflammatorischen Eigenschaften des endothelial gebildeten NO ist es wahrscheinlich, dass die MPO durch oxidative Prozesse sowohl die Homöostase des Endothels im Sinne einer Einschränkung der vaskulären Eigenregulationskapazität als auch entzündungshemmende Vorgänge stört. [Lau *et al.*; 2006]

Umgekehrt beeinflusst NO die MPO - Enzymaktivität. So wird diese initial durch niedrige NO - Konzentrationen gefördert und durch höhere reversibel gehemmt. In Anwesenheit von NO ist die Umschlagsgeschwindigkeit der MPO jedoch tausendfach höher und führt zu einer verminderten Bioverfügbarkeit von NO. [Podrez *et al.*; 2000]

Interessanterweise wurden bei Patienten mit Zustand nach akutem Myokardinfarkt und Gefäßrekanalisation höhere MPO - Plasmakonzentrationen als bei gesunden Kontrollen nachgewiesen. In derselben Studie zeigte sich nach Addition von Wasserstoffperoxid (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>), einem Enzymsubstrat der MPO, zum Patientenplasma ein Anstieg des NO - Verbrauchs. [Baldus *et al.*; 2004]

### 1.2.3 Weitere proinflammatorische Wirkungen der MPO

Die MPO weist unabhängig von ihrer katalytischen Aktivität weitere proinflammatorische Eigenschaften auf.

Im Folgenden seien exemplarisch zwei Mechanismen dargestellt:

Die MPO bindet an auf der äußeren Zellmembran neutrophiler Granulozyten lokalisierte CD11b/CD18 - Integrine und fördert dadurch die Produktion von Superoxiden, die Expression von Integrinen und die Zell - Degranulation.

Weiterhin interagiert die MPO, auf der Oberfläche neutrophiler Granulozyten exprimiert, mit zirkulierendem ANCA (Anti - Neutrophilen - cytoplasmatische - Antikörper). Dies führt zu einer Aktivierung neutrophiler Granulozyten und konsekutiv gesteigerter Bildung von Sauerstoffradikalen und zur Freisetzung

von proteolytischen Enzymen sowie zu einer CD11b/CD18 - Integrin vermittelten Bindung der Neutrophilen an mittels TNF- $\alpha$  aktivierte Endothelzellen. [Lau *et al.*; 2006]

### **1.3 Die Rolle der Myeloperoxidase in der Entstehung atherosklerotischer Plaques**

Im Rahmen von Entzündungsprozessen wie der koronaren Herzkrankheit wird die MPO hauptsächlich von neutrophilen Granulozyten in den Extrazellulärraum freigesetzt. Es liegt daher nahe, die MPO - Konzentration im Plasma als Marker für leukozytäre Aktivierung zu verwenden. [Hoy *et al.*; 2001]

Die Tatsache, dass MPO und deren Enzymprodukte vermehrt in humanen atherosklerotischen Plaques nachgewiesen wurden [Daugherty *et al.*; 1994], weckte ein größeres Interesse an diesem Enzym und dessen Anteil an der Entstehung [Hazen *et al.*; 1997] und am Destabilisierungsprozess [Naruko *et al.*; 2002, Sugiyama *et al.*; 2004, Sugiyama *et al.*; 2001] atherosklerotischer Plaques sowie an dessen Qualitäten als Markerenzym zur Beurteilung des Komplikationsrisikos bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit (KHK) [Baldus *et al.*; 2003, Brennan *et al.*; 2003].

Die Sekretion der MPO aus den azurophilen Granula erfolgt nach ortsspezifischer Aktivierung von neutrophilen Granulozyten am Endothel der Koronararterien (im Rahmen des „respiratory burst“ [Baldus *et al.*; 2004]).

Die MPO - vermittelten oxidativen Prozesse, die mikrobizid und somit schützend auf den Organismus wirken, können selbigem jedoch auch schaden. Somit spielt die MPO eine wichtige Rolle in der Pathogenese verschiedener Krankheitsbilder, die mit einer übermäßigen leukozytären Aktivierung einhergehen. [Hoy *et al.*; 2001]

Die KHK ist eine chronisch - inflammatorische Erkrankung, bei der die oxidative Schädigung der arteriellen Gefäßwand in die Pathogenese mit

einbegriffen ist. [Pecoits-Filho *et al.*; 2003] Es wird angenommen, dass die MPO proinflammatorisch wirkt und die Plaqueformierung fördert.

### 1.3.1 Oxidierte Phospholipide und Atherosklerose

Phospholipide sind an ihren mehrfach ungesättigten Fettsäureketten leicht durch Produkte der MPO oxidierbar. So beeinflusst hypochlorige Säure (HOCl) intrazelluläre Signaltransduktionsprozesse und führt zur chlorierenden Oxidation von Phospholipiden in HDLs und LDLs sowie in anderen endothelständigen Lipoproteinen, [Berliner *et al.*; 2005] unter anderem durch Oxidation von Lysinresten am ApoB100 - Teil des LDL. [Hazen *et al.*; 1997] Es entstehen reaktive Aldehyde, welche wiederum Lysinresten am ApoB100 angreifen. [Nikus; 2006] Weiterhin erfolgt an LDLs Proteinnitrierung sowie Lipidperoxidation durch die Oxidationsprodukte von NO - Abkömmlingen wie Nitrit [Podrez *et al.*; 2000] und ferner Lipidperoxidation durch Tyrosylradikale. [Hazen *et al.*; 1997]

Oxidierte Phospholipide sind Teil vieler proatherogener Stoffwechselfvorgänge in allen Stadien der Atherosklerose.

Exemplarisch seien im Folgenden einige derer Wirkungsweisen aufgeführt:

- Reaktive Gruppen oxidierten Phospholipide binden kovalent an Proteine, unter Bildung von teils dysfunktionellen, proatherogen wirksamen Lipid - Protein - Komplexen.
- Oxidiertes LDL wird von *Scavenger* - Rezeptoren (vor allem CD36 [Zhang *et al.*; 2001]) auf Makrophagen und glatten Muskelzellen erkannt und aufgenommen, was konsekutiv zur Bildung von Schaumzellen führt. [Berliner *et al.*; 2005]
- Cholesterinester aus VLDLs werden im Extrazellulärraum durch HOCl - vermittelte Oxidation ihres Apolipoprotein - Anteils ebenfalls vermehrt von Makrophagen aufgenommen. [Lau *et al.*; 2006]

- Oxidierte Phospholipide wie oxidativ verändertes LDL triggern die Freisetzung von MCP-1 (Monozyten - chemotaktisches Protein - 1) und von M-CSF (*Macrophage Colony - Stimulating Factor*). Sie begünstigen die Migration von Monozyten und deren Differenzierung in Makrophagen. [Berliner *et al.*; 2005, Ross; 1999]

Wie in Abschnitt 1.2 bereits erwähnt, spielt die durch MPO katalysierte Bildung von Nitrotyrosin (NO<sub>2</sub>Tyr) eine wichtige Rolle in inflammatorischen Prozessen. Interessanterweise wurde, verglichen mit zirkulierendem LDL gesunder Probanden, im LDL humaner atherosklerotischer Läsionen ein dreißig - [Hazen *et al.*; 1997] bis hundertfach und im HDL analog ein sechsfach höherer Nitrotyrosin - Anteil nachgewiesen. HDLs verlieren ihre in nativer Form vorhandenen gewebeprotectiven und antiinflammatorischen Eigenschaften durch 3 - Nitrotyrosin vermittelte Nitrierung ihres Apolipoprotein - Anteils. Die Serumkonzentrationen von 3 - Nitrotyrosin sind bei Personen mit KHK im Vergleich zu Gesunden doppelt so hoch. [Lau *et al.*; 2006]

Weiterhin fand sich im HDL aus humanen atherosklerotischen Läsionen ein achtmal höherer 3 - Chlorotyrosin - Gehalt im Vergleich zu dem aus zirkulierendem HDL sowie ein dreizehnmal höherer 3 - Chlorotyrosin - Gehalt in Plasma von KHK – Patienten, verglichen mit koronargesunden Kontrollpersonen. [Malle *et al.*; 2006]

Des Weiteren wurde in humanen atherosklerotischen Plaques durch Tyrosylradikale oxidiertes LDL nachgewiesen [Nikpoor *et al.*; 2001] sowie Schiff'sche Basen, bestehend aus Aldehyden und Lysinresten von Apolipoprotein B100 und Aminophospholipiden. [Zhang *et al.*; 2001]

Weiterhin stimulieren oxidierte Phospholipide die Proliferation glatter Muskelzellen. Gleichsam scheinen sie die Apoptose glatter Muskelzellen durch Erhöhung der intrazellulären Ceramid - Konzentration und durch erleichterte Freisetzung des mitochondrialen Cytochrom C zu begünstigen.

Oxidierete Phospholipide hemmen die Thrombomodulin - Expression sowie die Aktivität des antikoagulatorisch wirksamen TFPI (*tissue factor pathway inhibitor*). Ferner stimulieren sie die Aktivierung von Thrombozyten.

Außerdem fördern oxidierte Phospholipide die Expression von *tissue factor* (Faktor III) in Gefäßmuskelzellen. [Berliner *et al.*; 2005] *Tissue factor* initiiert den extrinsischen Weg der Gerinnungskaskade und trägt weiterhin zur Verstärkung und Aufrechterhaltung des Gerinnungsprozesses bei. Somit begünstigt eine vermehrte Expression des *tissue factor* die Hämostase. Zudem leistet der lokal in atherosklerotischen Plaques exprimierte *tissue factor* einen wichtigen Beitrag zu Thrombusbildung und Gefäßokklusion nach Plaqueruptur. [Steppich; 2006]

### **1.3.2 Plaquestabilisierung durch Matrix - Metalloproteinasen**

Die sukzessive Anhäufung und Oxidation von Lipiden am Endothel führt zur Plaueformierung und Plauestabilisierung. Demgegenüber wirken extrazelluläre Matrixproteine stabilisierend auf eine atherosklerotische Plaue.

Konsekutiv tragen Matrix - Metalloproteinasen (MMP) durch Degradation dieser Matrixproteine zum Destabilisierungsprozess atherosklerotischer Plaues bei. [Lau *et al.*; 2006] Zu den MMPs zählen unter anderem Kollagenasen, Stromelysine und Elastasen. [Ross; 1999]

In bestimmter Konzentration aktiviert hypochlorige Säure (HOCl), ein Enzymprodukt der MPO, die MMPs auf direktem Wege durch Oxidation [Fu *et al.*; 2001] vermutlich eines Cysteinrestes, der in oxidierte Form von einem Zinkrest dissoziiert, so dass durch Abspaltung einer Peptidkette das inaktive Proenzym zum aktiven Enzym prozessiert wird. [Heinecke; 2003]

Weiterhin hemmt hypochlorige Säure TIMP-1, einen Inhibitor der MMPs, was deren Aktivität zusätzlich erhöht. [Lau *et al.*; 2006, Sugiyama *et al.*; 2001]



MMPs lysieren die Faserkappe der Plaque vornehmlich an deren schwächster Stelle. [Buffon *et al.*; 2002, Sugiyama *et al.*; 2001]

MMP - 7 und MPO kolokalisieren in Makrophagen in Bereichen, wo die Plaque besonders häufig rupturiert, in der sogenannten Schulterregion fibröser Plaques. [Heinecke; 2003]

### **1.4 Der Einfluss von MPO - Genvarianten auf das KHK - Risiko**

Es wird vermutet, dass Polymorphismen die Transkriptionshäufigkeit des MPO - Gens und konsekutiv die MPO - Aktivität beeinflussen und dadurch möglicherweise das KHK - Risiko modulieren. [Nikpoor *et al.*; 2001]

*Hoy et al.* wiesen bezüglich des *single nucleotide* Polymorphismus -463 G→A bei Trägern des A - Allels im Vergleich zu Trägern des G - Allels höhere Lipidserumwerte nach. Das A - Allel des G-129A Polymorphismus in der Promoterregion des MPO - Gens war mit niedrigeren MPO - Serumkonzentrationen assoziiert. [Hoy *et al.*; 2001]

Eine Studie von *Pecoits - Filho et al.* konzentrierte sich auf Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz vor Dialysebeginn. In diesem Patientenkollektiv schien der -463G→A Polymorphismus mit einer niedrigeren KHK - Prävalenz vergesellschaftet zu sein. Weiterhin wiesen Träger des A - Allels niedrigere Serumkonzentrationen an Pentosidin, einem indirekten Marker für oxidativen Stress, auf. Pentosidin entsteht vermehrt bei gesteigerter MPO - Aktivität. Folglich ließe sich eine Assoziation zwischen dem Vorliegen des A - Allels und einer geringeren MPO - Aktivität vermuten. [Pecoits-Filho *et al.*; 2003]

Der -463GG - Genotyp (Häufigkeit von 60 - 66% in der US - amerikanischen Bevölkerung) ist mit einer zwei - bis dreifach höheren Expression der MPO - mRNA sowie höheren MPO - Konzentrationen im Vergleich zu GA - oder AA - Genotypen assoziiert. *Asselbergs et al.* fanden in 139 Fällen mit KHK bei

64% der Patienten den -463GG - Genotyp, 32% der Patienten waren heterozygot und nur 4% AA - homozygot. [Asselbergs *et al.*; 2004]

*Nikpoor et al.* stellten fest, dass bezüglich des -463G→A Polymorphismus AA - homozygote Personen verglichen mit Heterozygoten ein geringeres KHK - Risiko trugen. Die protektive Wirkung des A - Allels basiert vermutlich auf einer Verminderung der Transkriptionsrate des MPO - Gens. [Nikpoor *et al.*; 2001]

In einer Studie von *Kutter et al.*, in der die Prävalenz der KHK bei MPO - defizienten Personen untersucht wurde, fanden sich Hinweise darauf, dass MPO - Defizienz (Prävalenz 1:2000 - 1:5000 [Zhang *et al.*; 2001]) einen protektiven Effekt im Bezug auf das akute Koronarsyndrom und koronararterielle thrombotische Plaques ausübt. [Kutter *et al.*; 2000]

### 2. Zielsetzung der Arbeit

Ziel der vorliegenden Arbeit war es,

- die MPO - Plasmakonzentrationen von koronargesunden Kontrollpersonen und von einem Patientengut, das das gesamte Spektrum der koronaren Herzkrankheit abdeckt, zu vergleichen,
- die Präzision der MPO als Biomarker für die Risikoevaluation im Bezug auf das Auftreten akuter Koronarsyndrome bei Patienten mit stabiler und instabiler Angina pectoris zu evaluieren,
- unabhängige Korrelate einer erhöhten MPO - Plasmakonzentration zu definieren und
- die Güte des prädiktiven Werts der MPO - Plasmakonzentration bei Patienten mit stabiler Angina pectoris zu erfassen und zu bewerten.

Dafür wurden zwei Patientenkollektive untersucht, davon 874 Patienten in einer retrospektiven Fall - Kontroll - Studie und 382 Patienten in einer prospektiven Kohortenstudie.

### 3. Material und Methoden

#### 3.1 Patienten

##### 3.1.1 Retrospektive Fall - Kontroll - Studie

Erfasst wurden 874 Patienten, die sich aufgrund von Symptomen einer KHK zur angiographischen Untersuchung im Deutschen Herzzentrum München vorstellten.

Zu den Fällen gezählt wurde eine Patientenreihe bestehend aus 680 Personen mit angiographisch gesicherter KHK:

- 382 Patienten mit stabiler AP
- 107 Patienten mit ACS ohne ST - Elevation (hiervon 43 Patienten mit Nicht - ST - Hebungsinfarkten und 64 Patienten mit instabiler AP)
- 191 Patienten mit ST-Hebungsinfarkten

Die 194 Kontrollpersonen wurden im gleichen Zeitintervall untersucht und wiesen unauffällige Koronarangiogramme auf.

Alle Patienten erhielten gleichsam eine Aufklärung und gaben ihr schriftliches Einverständnis für alle Untersuchungen und für die Teilnahme an dieser Studie.

##### 3.1.2 Prospektive Kohortenstudie

Diese Studie schloss 382 Patienten mit stabiler KHK ein, die am Deutschen Herzzentrum München eine Koronarangiographie erhielten.

Die Diagnose „stabile KHK“ definierte sich durch das Vorhandensein von Angina pectoris (AP), deren Beschwerdebild vor dem Erfassungszeitpunkt zwei Monate lang gleich bleibend war.

Ausgeschlossen wurden:

- Patienten mit ACS, dessen Diagnosekriterium ST - Strecken - Veränderungen im Elektrokardiogramm (EKG) darstellten.
- Patienten mit pathologisch erhöhter Kreatinkinase (CK) und / oder pathologisch erhöhtem Troponin T (TNT).
- Patienten mit instabiler AP, wozu Folgende zählten:
  - jede Crescendoangina,
  - Angina in Ruhe bzw. bei geringster Belastung,
  - jede erstmalig (Erstmanifestation bis zu einem Monat vor Erfassungszeitpunkt) aufgetretene Angina ohne für einen AMI diagnosespezifische eindeutig pathologische EKG - und Herzenzymveränderungen.
- Weiterhin Patienten mit Niereninsuffizienz im Endstadium sowie mit inflammatorischen und malignen Erkrankungen.

Von allen Patienten wurde eine schriftliche Einverständniserklärung für die Teilnahme an dieser Studie eingeholt. Das Studienprotokoll wurde von der Ethikkommission geprüft und genehmigt.

Alle perkutanen Koronarinterventionen (PCI), in den meisten Fällen mit Stentimplantationen vergesellschaftet, und alle periinterventionellen Behandlungs- und Betreuungsmaßnahmen wurden gemäß Standardkriterien durchgeführt. Es wurden *Bare - metal* - Stents verwendet.

Die gerinnungshemmende Medikation bestand aus Clopidogrel (Initialdosis 600 mg, gefolgt von 75 mg/d für  $\geq 4$  Wochen) und Aspirin (Initial 200 mg p.o., lebenslang weitergeführt).

### 3.2 Definitionen

Das Bestehen einer KHK wurde durch das Vorhandensein einer angiographisch diagnostizierten Koronararterienstenose mit  $\geq 50\%$  Lumenobstruktion in mindestens einer der drei Hauptkoronararterien definiert.

Als Normalbefund galten Koronararterien mit Wandunregelmäßigkeiten, die  $< 10\%$  Lumenverengung bedingten, wobei zugleich keine fokalen linksventrikulären Wandbewegungsstörungen vorliegen durften.

Die Angina pectoris (AP) wird nach der CCS - Klassifikation (Canadian Cardiovascular Society) wie folgt eingeteilt:

- I°: Keine AP bei normaler körperlicher Aktivität. AP tritt nur bei schwerer körperlicher Belastung auf.
- II°: Geringe Beeinträchtigung der normalen körperlichen Aktivität. AP bei mäßiger körperlicher Belastung (z.B. bei schnellem Treppensteigen / Gehen; postprandialem Treppensteigen / Gehen; schnellem / bergauf Gehen; Gehen bei Kälte, Wind, unter emotionalem Stress, in den Morgenstunden; Treppensteigen von  $> 1$  Etage; Gehstrecken über 200 m).
- III°: Erhebliche Beeinträchtigung der normalen körperlichen Aktivität. AP bei normaler körperlicher Belastung (z.B. beim Treppensteigen von  $\leq 1$  Etage; Gehstrecke unter 200 m; Gehen unter normalen Bedingungen und mit normaler Geschwindigkeit).
- IV°: AP bei leichter körperlicher Belastung, jede Ruheangina.  
[Goldman; 1981]

Die stabile KHK definierte sich durch das Vorhandensein von Angina pectoris (AP), deren Beschwerdebild vor dem Erfassungszeitpunkt zwei Monate lang gleichbleibend war.

Unter der Bezeichnung „akutes Koronarsyndrom“ werden instabile AP, Nicht - ST - Hebungsinfarkte und ST - Hebungsinfarkte verstanden.

Die instabile Angina pectoris wurde folgendermaßen definiert:

Brustschmerz von mehr als 20 Minuten Dauer oder von steigender Intensität, oder eine innerhalb der letzten 48 Stunden neu aufgetretene Ruheangina kombiniert mit

- einer ST -Streckensenkung um  $\geq 0,1$  mV  
*und / oder*
- einer T - Wellen - Inversion in zwei benachbarten EKG - Ableitungen  
*und*
- einer dokumentierten signifikanten Koronararterienerkrankung in der Koronarangiographie.

Die Diagnose von Nicht - ST - Hebungsinfarkten basierte auf den eben erwähnten Kriterien in Verbindung mit erhöhten Troponin - T - Werten (Troponin - T  $> 0,03$   $\mu\text{g/l}$ ).

Die Diagnose des akuten Myokardinfarktes wurde gestellt, wenn ein infarkttypischer Brustschmerz mit der Dauer von mehr als 20 min oder mit steigender Intensität vorlag, vergesellschaftet mit:

- EKG - Veränderungen (ST - Strecken - Hebung von  $\geq 0,1$  mV in wenigstens zwei Extremitätenableitungen oder  $\geq 0,2$  mV in wenigstens zwei benachbarten Brustwandableitungen *oder* einem neu aufgetretenen Linksschenkelblock *oder* neu aufgetretenen pathologischen Q-Wellen (von  $> 0,03$  s Dauer und  $> 0,1$  mV Amplitudenhöhe) in mehr als zwei konkordanten Ableitungen)  
*oder*
- pathologisch erhöhten Herzenzymen (einer um mindestens das Doppelte der Norm erhöhten Serum - Kreatinkinase (CK) *oder* eines um mehr als den dreifachen Normwert erhöhten CK - MB Isoenzym).

Ein vorangegangener Myokardinfarkt lag dann vor, wenn eines der folgenden Kriterien erfüllt war:

- in den Arztunterlagen klar dokumentierter Nachweis eines Myokardinfarkts,
- pathologische Q-Wellen (von  $> 0,03$  s Dauer und  $> 0,1$  mV Amplitudenhöhe) in  $>$  zwei konkordanten Ableitungen,
- Vorgeschichte eines akuten Ischämieschmerzes, dem ein Klinikaufenthalt von  $\geq$  einer Woche folgte und hierbei dem Patienten die Diagnose eines Myokardinfarktes mitgeteilt wurde.

Die Definition der Zielläsionrevaskularisation beinhaltet die wiederholte PCI oder Bypass-Operation an der Zielläsion bei einem

- Stenosedurchmesser  $\geq 50$  % (*in - segment - QCA*) in der *follow - up -* Angiographie bei Patienten mit pathologischen Befunden im Bereich der Zielläsion und Symptomen einer Ischämie sowie dazu passenden Veränderungen des Ruhe - EKG,  
*oder*
- Stenosedurchmesser  $< 50$  % in der *Follow - up -* Angiographie, jedoch bei deutlichen funktionellen Beschwerden oder dazu passenden EKG - Veränderungen,  
*oder*
- Stenosedurchmesser  $\geq 70$  % (*in - segment QCA*) in der *Follow - up -* Angiographie in Abwesenheit klinischer Symptome.

Unter die Kategorie „Zielgefäßrevaskularisierung“ fielen alle Bypassoperationen der Koronargefäße sowie alle wiederholt durchgeführten perkutan transluminalen Koronarangioplastien bei angiographisch vorhandener Restenose der Zielläsion, die während des *Follow - up* aufgrund von Symptomen von bzw. Anzeichen für eine Myokardischämie durchgeführt wurden. Das Zielgefäß beinhaltet die Zielläsion sowie alle zusätzlichen



Läsionen in anderen Gefäßabschnitten des Zielgefäßes und Ästen des Hauptkoronargefäßes.

Die globale linksventrikuläre Ejektionsfraktion wurde anhand der *area - length* - Methode an den, im Rahmen der Koronarangiographie erstellten, linksventrikulären Angiogrammen berechnet.

Arterielle Hypertonie bestand bei Einnahme einer blutdrucksenkenden Medikation oder bei Vorliegen eines systolischen Blutdrucks von  $\geq 140$  mmHg und / oder eines diastolischen Blutdrucks von  $\geq 90$  mmHg, gemessen an mindestens zwei unterschiedlichen Zeitpunkten.

Hypercholesterinämie wurde durch einen dokumentierten Gesamtcholesterinwert von  $\geq 240$  mg/dl definiert.

Patienten, die angaben, Zigaretten oder andere nikotinhaltige Produkte zu konsumieren, wurden als aktive Raucher definiert.

Diabetes mellitus lag bei Medikation mit Insulin oder oralen Antidiabetika vor. Bei Patienten, deren antidiabetische Behandlung ausschließlich in diätetischen Maßnahmen bestand, war für die Diagnose Diabetes mellitus gemäß den Kriterien der *World Health Organisation* die Dokumentation eines pathologischen Nüchternblutglukosewertes oder eines vorangegangenen pathologischen Glukosetoleranztests notwendig. [WHO; 1999]

Den primären Endpunkt stellte der Tod jeglicher Ursache dar. Die genaue Todesursache wurde bestimmt.

### 3.3 Biochemische Meßmethoden

Alle Blutproben wurden vor Durchführung der PCI und vor Heparinabgabe aus einer peripheren Vene entnommen.

Die Proben wurden dann in EDTA - Röhrchen (Sarstedt, Nümbrecht, Germany) gefüllt und sofort 10 min lang mit 1550 g zentrifugiert. Nach Trennung in Plasma und korpuskuläre Blutanteile wurde der Plasmaanteil bei - 80 °C eingefroren und gelagert, bis dieser, in Teilmengen portioniert, untersucht wurde.

Die Messung der MPO - Plasmakonzentration im EDTA - Blut erfolgte mittels Enzymimmunoassay (EIA) (Mercoxia, Uppsala, Schweden).

Bei diesem Festphase - EIA wurde die Sandwich - Technik angewandt, bei der zwei monoklonale Antikörper gegen zwei verschiedenartige Antigen - Determinanten auf dem MPO - Molekül gerichtet sind.

Die Plasmaproben wurden 10:1 mit einem Puffer verdünnt. Während der Inkubation reagierte die MPO in der Probe mit den an den Kavitäten der Mikrotiterplatten gebundenen Anti - MPO - Antikörpern. Nach sechsmaligem Waschen, das die nicht - reaktiven Plasmabestandteile entfernt, wurden Peroxidase - konjugierte Anti - MPO - Antikörper (monoklonale Maus - Antikörper) zugegeben und nach einer zweiten Inkubationszeit nochmalig einfach gewaschen, wobei die mit dem ungebundenen Enzym markierten Antikörper entfernt wurden. Das gebundene Konjugat aus MPO und Antikörper wurde dann mit Hilfe von 3,3',5,5' - Tetramethylbenzidin nachgewiesen. Die Reaktion wurde durch Zugabe von säurehaltiger Stopplösung (Schwefelsäure, H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) terminiert. Spektrophotometrisch wurde dieser kolorimetrische Endpunkt bei 450 nm abgelesen. Anschließend wurden die Ergebnisse berechnet. [Mercoxia; 2008]

Der EIA wurde zweimalig durchgeführt.

Der Messbereich der MPO - Werte in dieser Untersuchung lag zwischen 3 und 300 µg/l.

Die Fehlerspanne der Untersuchungsmethode wurde mittels Variationskoeffizienten quantifiziert. Dieser bewegte sich zwischen 1,24 % (Median der MPO = 62,5 µg/l) und 7,38 % (Median der MPO = 8,7 µg/l).

Die Messgenauigkeit des Versuchs betrug 8,96 % (Median der MPO = 53,3 µg/l) und 15,5 % (Median der MPO = 9,5 µg/l).

Die Plasmakonzentration des hochsensitiven CRP (hsCRP) wurde anhand eines vollautomatischen Latex - gestützten Immunturbidimeters (Cobas Integra, Roche Diagnostics, Mannheim, Germany) bestimmt. Die Messung des hsCRP erfolgte mit einer analytischen Sensitivität von 0,085 mg/l und in einem Messbereich von bis zu 160 mg/l. Die Obergrenze des Normbereichs für CRP bei gesunden Erwachsenen beträgt 5 mg/l.

Die Messung des kardialen Troponin - T erfolgte durch einen Elektrochemilumineszenz - Immunoassay der dritten Generation (Elecsys 2010, Roche Diagnostics).

Die Messdaten ergaben Variationskoeffizienten, die von 0,82 % bei einer Konzentration von 2,52 µg/l bis zu 1,29 % bei einer Konzentration von 0,12 µg/l reichten, unter Verwendung von handelsüblichem Kontrollserum (PeciControl Troponin, Roche Diagnostics).

Die untere Nachweisgrenze dieser Untersuchung beträgt 0,010 µg/l.

Die obere Grenze des Normbereichs beträgt 0,03 µg/l.

Als weiterführende Diagnostik wurden, direkt nach Blutgewinnung, Blutbild, Serumlipide und weitere Stoffwechselprodukte gemäß standardisierter Methoden bestimmt.

Das Laborpersonal hatte keinerlei Kenntnis von den Befunden, die sich aus der klinischen Untersuchung sowie aus der Koronarangiographie ergaben.

### 3.4 Statistische Auswertung

Für beide Studien gilt:

Die Daten werden als Median (25. bis 75. Perzentil) oder als Zahlen und Prozentsätze angegeben.

Die Normalverteilung der Daten wurde mittels einseitigen Kolmogorov - Smirnow - Tests berechnet.

Die Basisdaten wurden mit Hilfe des  $\chi^2$ -Tests verglichen.

Die Dauerdaten wurden unter Anwendung des Kruskal - Wallis - Rangsummentests evaluiert.

Sämtliche statistische Analysen wurden mit folgendem Programm erstellt: *S - plus statistical package* (S - PLUS; Insightful Corp, Seattle, WA).

Das Signifikanzniveau lag bei  $P < 0,05$ .

Die retrospektive Fall - Kontroll - Studie bediente sich zudem folgender statistischer Analysen:

Zur Identifizierung der Korrelate zum Vorhandensein einer KHK oder eines ACS wurde eine multiple logistische Regressionsanalyse verwendet.

Zur Evaluierung der prädiktiven Genauigkeit der MPO im Bezug auf das ACS wurden *Receiver - operating - characteristics* (ROC) - Kurven erstellt. Hierbei entsprach die Fläche unterhalb des Kurvenverlaufs (*area under curve*, AUC) mit einem 95% - Konfidenzintervall der eben genannten prädiktiven Genauigkeit. Die Unterschiede zwischen den AUC wurden mittels der Methode nach *DeLong et al.* [DeLong et al.; 1988] auf ihre statistische Signifikanz hin untersucht. Zur Ermittlung des Einflusses verschiedener unabhängiger Faktoren auf die MPO - Konzentration wurde eine multiple lineare Regressionsanalyse durchgeführt.

Bei der prospektiven Kohortenstudie wurden außerdem folgende Analysen durchgeführt:

Die Überlebensanalyse wurde nach der Kaplan - Meier - Methode durchgeführt. Unterschiede in der Überlebenszeit wurden mit dem Log - Rang - Test festgestellt.

Zur Untersuchung des Zusammenhangs zwischen MPO und Mortalität wurde unter Berücksichtigung potentieller *Confounder* die Cox - Regression angewendet.

### 3.5 Auswertung der Koronarangiogramme

Die digitalen Angiogramme wurden offline mit Hilfe eines automatisierten Kantenerkennungsprogramms (CMS; Medis Medical Imaging Systems, Nueneen, The Netherlands) ausgewertet.

Das Ausmaß der Läsionen wurde gemäß dem modifizierten Klassifizierungssystem des *American College of Cardiology* und der *American Heart Association* eingestuft. Komplexe Läsionen wurden unter Anwendung des soeben erwähnten Klassifizierungssystems als Läsionen Klasse B2 und C definiert.

Anhand linksventrikulärer Angiogramme konnte die linksventrikuläre Ejektionsfraktion bestimmt werden.

### 3.6 Endpunkte der Studie

Den primären Endpunkt der Studie stellte die Gesamtmortalität dar.

Als weitere unerwünschte Ereignisse (*adverse events*) wurden der MI und die Zielgefäßrevaskularisierung festgelegt.

### 3.7 Follow - up

Das klinische *Follow - up* bestand aus Telefonanrufen, die jeweils nach einem Monat nach Koronarintervention, nach drei Monaten und dann jährlich getätigt wurden.

Das Telefoninterview beinhaltete Fragen zu

- postklinischer Beschwerdesymptomatik wie kardiale Symptomatik (neu bzw. wiederholt auftretende AP - Episoden, sonstige Komplikationen sowie allgemeine Belastbarkeit),
- Verlauf der Anschlussheilbehandlung,
- aktueller medizinischer Betreuung,
- aktueller Medikation (auch bezüglich Dosierung, Therapieabbruch, Nebenwirkungen und Compliance der Medikamenteneinnahme) und
- Begleiterkrankungen und deren Therapie sowie Krankenhausaufenthalten.

Jedem Patienten wurde hierbei empfohlen, sich bei erneutem Auftreten von kardialer Symptomatik entweder in der Ambulanz des DHM oder beim betreuenden niedergelassenen Internisten vorzustellen.

Bei Konsultation durch einen Patienten mit entsprechender Symptomatik in der DHM - Ambulanz wurden mindestens eine klinische sowie laborchemische Untersuchung und ein EKG veranlasst, deren Befunde dokumentiert und zur Beurteilung an das Datenkoordinationszentrum weitergeleitet wurden.

Bei Auftreten sonstiger Komplikationen, die in Zusammenhang mit der kardiologischen Therapie stehen könnten, wurden gleichsam Befunde von auswärts angefordert und an das Datenkoordinationszentrum zur Dokumentation weitergeleitet.

Telefonisch innerhalb von zwei Wochen nicht erreichbare Patienten erhielten postalisch einen standardisierten Fragebogen zum Ausfüllen und

Rücksenden. Wenn auch auf postalischem Wege keine Rückmeldung erfolgte, wurde ein Telefoninterview mit dem zuständigen Hausarzt geführt und hierbei Informationen über Krankheitsverlauf, Allgemeinzustand des Patienten und die aktuelle Medikation eingeholt.

Im Todesfall eines Patienten, der nicht über hausärztliche Betreuung oder Angehörige verfügte, wurde der Tod von der Krankenversicherung des verstorbenen Patienten bestätigt. Zudem wurden Arztbriefe des letztbehandelnden Arztes angefordert und Todesursache und -zeitpunkt dokumentiert.

Die Datendokumentation erfolgte unter Überprüfung der Quelldaten.

Das Sammeln der Patientenstammdaten, die *Follow - up* - Interviews sowie die Beurteilung der *adverse events* wurde von medizinisch geschultem Personal durchgeführt, welches keinerlei Kenntnis über die gemessenen MPO - Plasmakonzentrationen besaß.

## **4. Ergebnisse**

### 4.1 Ergebnisse der retrospektiven Fall - Kontroll - Studie

#### 4.1.1 Patientencharakteristika

In Tabelle 1 sind die Basisdaten und kardiovaskulären Hauptrisikofaktoren der Patienten dargestellt.



Patientenparameter	KHK-Patienten (n=680)	Kontrollen (n=194)	P-Wert
Alter (a)	74,5 [50,9; 73,4]	58,7 [52,3; 73,4]	< 0,001
Frauen	182 (26,8)	113 (58,2)	< 0,001
Diabetes mellitus	194 (28,5)	27 (13,9)	< 0,001
Arterielle Hypertonie	412 (60,6)	91 (46,9)	< 0,001
Raucher	137 (20,1)	32 (16,5)	0,255
Hypercholesterinämie (mg/dl)	436 (64,1)	78 (40,2)	< 0,001
Serumkreatinin (mg/dl)	1,1 [1,0; 1,3]	1,0 [0,9; 1,2]	< 0,001
hsCRP (mg/l)	3,4 [1,4; 9,3]	1,5 [0,7; 3,6]	< 0,001
Myeloperoxidase (µg/l)	74,5 [52,5; 135,3]	61,2 [44,6; 80,9]	< 0,001
Herzfrequenz (bpm)	71 [64; 80]	72 [63; 80]	0,64
Systolischer Blutdruck (mmHg)	150 [130; 170]	150 [135; 165]	0,12
LV-Ejektionsfraktion (%)	55,0 [44,8; 64,0]	67 [61; 71]	< 0,001

Tab. 1. Patientencharakteristika - Basisdaten.

Die Daten entsprechen dem Median (25.; 75. Perzentile) bzw. der Patientenzahl (n[%]).

bpm: *beats per minute* (Schläge pro Minute), hsCRP: *high sensitivity CRP*, LV: linksventrikulär.

Den Erwartungen entsprechend wiesen die KHK - Patienten im Vergleich zu den Kontrollpersonen ein umfangreicheres kardiovaskuläres Risikoprofil auf. Zu der Patientengruppe zählten vergleichsweise mehr Personen höheren Lebensalters sowie mehr männliche Personen.

Des Weiteren fanden sich hierunter deutlich mehr Patienten mit Diabetes, arterieller Hypertonie und Hypercholesterinämie und es wurden außerdem höhere hsCRP - und Kreatinin - Serumspiegel gemessen.

Die Fallpopulation wies im Vergleich zu den Kontrollpersonen eine schlechtere linksventrikuläre Pumpfunktion auf, evaluiert anhand der vergleichsweise niedrigeren linksventrikulären Ejektionsfraktion.

Die MPO - Plasmakonzentration (Median [25.; 75. Perzentile]) betrug bei den KHK - Patienten 74,5 [52,5; 135,3] µg/l, bei den Kontrollen 61,2 [44,6; 80,9] µg/l mit  $P < 0,001$ .

Patienten mit Ein - Gefäß - Erkrankung hatten MPO - Werte von 70,7 [53,6; 128,1] µg/l, Patienten mit Zwei - Gefäß - Erkrankung 76,7 [52,6; 158,9] µg/l und Patienten mit Drei - Gefäß - Erkrankung 76,7 [50,2; 136,4] µg/l, mit  $P < 0,001$ .

Zur Untersuchung des Zusammenhangs zwischen erhöhter MPO - Plasmakonzentration und dem Vorhandensein einer KHK wurde die multiple binäre logistische Regressionsanalyse, unter Berücksichtigung der gängigen kardiovaskulären Risikofaktoren, verwendet.

Folgende Variable gingen in die Analyse ein:

- Alter
- Geschlecht
- Diabetes
- Hypercholesterinämie
- Rauchen
- hsCRP

- MPO - Plasmakonzentration
- arterielle Hypertonie
- Kreatinin

Die Analyse identifizierte folgende Variable als unabhängige Korrelate zur Präsenz einer KHK (Tabelle 2):

- Alter
- männliches Geschlecht
- Diabetes
- Hypercholesterinämie
- Rauchen
- hsCRP
- MPO - Plasmakonzentration

Patientenparameter	$\chi^2$	Odds ratio (95%-KI)	P-Wert
Männliches Geschlecht	84,4	7,11 [4,67-11,11]	< 0,001
Alter (Anstieg um 10 Jahre)	48,9	2,04 [1,67-2,49]	< 0,001
Hypercholesterinämie	35,9	3,30 [2,23-4,87]	< 0,001
MPO (Anstieg um 75 $\mu\text{g/l}$ )	23,0	2,08 [1,54-2,81]	< 0,001
Diabetes mellitus	7,3	2,0 [1,21-3,30]	0,007
hsCRP (Anstieg um 1 mg)	7,0	1,27 [1,06-1,52]	0,008
Rauchen	4,6	1,79 [1,05-3,04]	0,03

Tab. 2. Unabhängige Korrelate der koronaren Herzkrankheit.  
 hsCRP: *high sensitivity* CRP. MPO: Myeloperoxidase.

#### 4.1.2 MPO - Konzentration im Zusammenhang mit den klinischen Erscheinungsformen der KHK

In der Fallpopulation befanden sich 382 Patienten mit stabiler KHK, 107 Patienten mit ACS ohne ST - Hebung sowie 191 Patienten mit STEMI.

In Tabelle 3 sind die Basisdaten der Patienten bezogen auf die klinischen Erscheinungsformen der KHK dargestellt.

## ERGEBNISSE

Patientenparameter		Stabile AP (n=382)	NSTEMI (n=107)	AMI (n=191)	P- Wert
Alter (a)		66,0 [60,2;73,5]	68,2 [59,8;75,5]	63,1 [55,3;72,3]	0,005
Frauen		90 (23,6)	35 (32,7)	57 (29,8)	0,09
Diabetes mellitus		110 (28,8)	34 (31,8)	50 (26,2)	0,58
Arterielle Hypertonie		232 (60,7)	62 (57,9)	118 (61,8)	0,80
Raucher		58 (15,2)	16 (15)	63 (33,0)	<0,001
Hypercholesterinämie (mg/dl)		260 (68,1)	70 (65,4)	106 (55,5)	0,01
Z.n. MI		160 (41,9)	39 (36,4)	50 (26,2)	0,001
Z.n. CABG		65 (17)	16 (15)	11 (5,8)	<0,001
Z.n. Ballonangioplastie		164 (42,9)	31 (29)	21 (1,1)	<0,001
Serumkreatinin (mg/dl)		1,2 [1,1;1,3]	1,1 [1,0;1,3]	1,1 [1,0;1,3]	0,33
hsCRP (mg/l)		2,5 [1,1;5,5]	5,2 [1,9;11,2]	5,3 [2,3;2,8]	<0,001
Betroffene Gefäße (n[%])	1	83 (22,7)	19 (17,8)	55 (28,8)	0,06
	2	100 (26,2)	31 (29)	58 (40,8)	
	3	199 [52,1]	57 (53,2)	78 (30,4)	
Mehrfgefäßkrankheit		299 [78,3]	88 (82,2)	136 (0,2)	0,06
LV - Ejektionsfraktion (%)		58 [48;66]	55,5 [47,5;64,0]	48 [40;57]	<0,001
Troponin (µg/l)		0 [0;0]	0,01 [0,00;0,24]	0,47 [0,05;1,47]	<0,001
Herzfrequenz (bpm)		70 [61;78]	72 [65;78]	76 [67;85]	<0,001
Systolischer Blutdruck		152 [140;170]	150 [120;170]	130 [110;150]	<0,001

Tab. 3. Basisdaten der Patienten mit stabiler AP, NSTEMI und AMI.

Die Daten entsprechen dem Median (25.; 75. Perzentile) bzw. der Patientenzahl (n[%]).

AMI: Akuter Myokardinfarkt; AP: Angina pectoris; bpm: *beats per minute*, CABG: *coronary artery bypass graft surgery*; hsCRP: *high-sensitivity-CRP*; LV: linksventrikulär, MI: Myokardinfarkt; NSTEMI: Nicht-ST-Hebungsinfarkt.

Die MPO - Plasmakonzentration betrug bei Patienten mit stabiler KHK 61,2 [47,5; 85,8] µg/l, bei Patienten mit ACS ohne ST - Hebung 99,2 [62,2; 154,9] µg/l und bei Patienten mit STEMI 129,5 [72,2; 216,0] µg/l, mit  $P < 0,001$  (Abbildung 1).

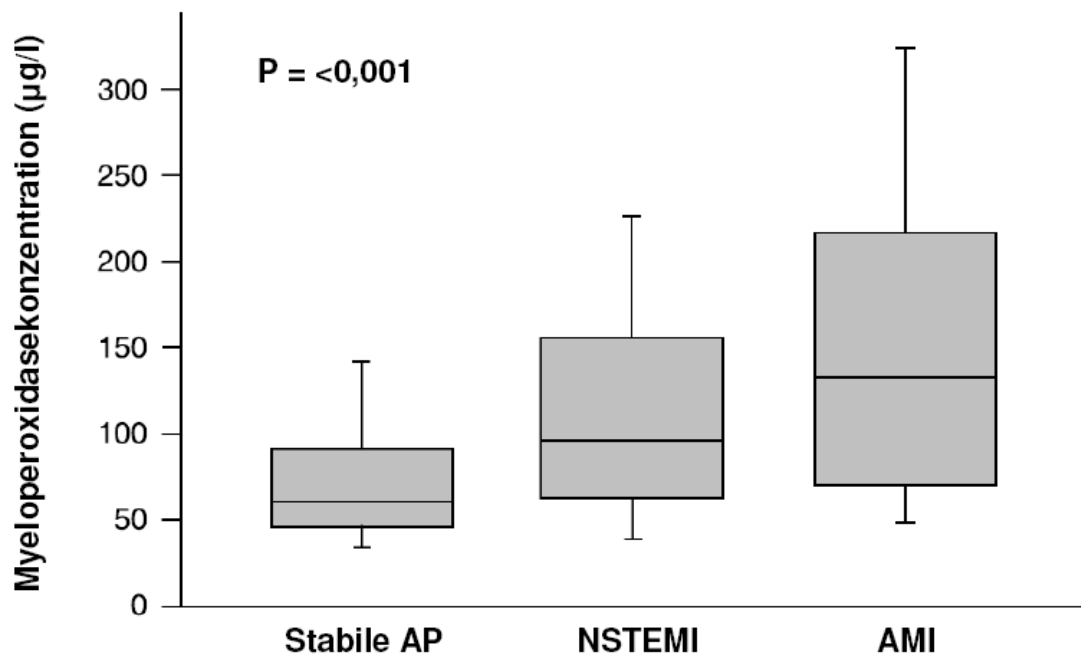


Abb. 1. MPO - Plasmakonzentration bei Patienten mit stabiler AP, NSTEMI und AMI. AMI: Akuter Myokardinfarkt. AP: Angina pectoris. NSTEMI: Nicht-ST-Hebungsinfarkt.

Bei den 680 Patienten mit diagnostisch gesicherter KHK wurden multiple logistische Regressionsanalysen zur Darstellung des Zusammenhangs zwischen erhöhter MPO - Plasmakonzentration und akuten Koronarsyndromen durchgeführt, wobei das Regressionsmodell an potentielle *Confounder* wie kardiovaskuläre Risikofaktoren angepasst wurde.

Berücksichtigt wurden hierbei folgende Einflussgrößen:

- Alter
- Geschlecht
- Diabetes
- arterielle Hypertonie
- Rauchen
- Hypercholesterinämie
- Zustand nach Myokardinfarkt
- Zustand nach Koronararterienbypass - Operation
- Zustand nach Ballonangioplastie
- Anzahl der betroffenen Gefäße
- hsCRP
- Kreatinin
- linksventrikuläre Ejektionsfraktion
- MPO - Plasmakonzentration

Die Analysen ergaben, dass folgende Parameter unabhängige Korrelate des akuten Koronarsyndroms sind (Tabelle 4):

- Zustand nach Koronararterienbypass - Operation
- Zustand nach perkutaner Koronarintervention
- hsCRP
- linksventrikuläre Ejektionsfraktion
- MPO - Plasmakonzentration

Patientenparameter	$\chi^2$	Odds ratio (95%-KI)	P-Wert
MPO (Anstieg um 75 $\mu\text{g/l}$ )	38,6	1,86 [1,53-2,26]	< 0,001
Z.n. PCI	20,6	0,37 [0,24-0,57]	< 0,001
hsCRP (Anstieg um 1 mg)	16,5	1,02 [1,01-1,04]	< 0,001
LV - Ejektionsfraktion (Abnahme um 20 %)	7,0	0,70 [0,54-0,91]	0,008
Z.n. CABG	4,3	0,54 [0,30-0,97]	0,04

Tab. 4. Unabhängige Korrelate des akuten Koronarsyndroms.  
 CABG: *coronary artery bypass graft surgery*; hsCRP: *high sensitivity CRP*, LV: linksventrikulär, MPO: Myeloperoxidase.



Zudem wurden gesondert multivariate Analysen der Determinanten MPO - Plasmakonzentration alleine und MPO - Plasmakonzentration zusammen mit CRP durchgeführt.

Der C - Index, ein Maß für die Trennschärfe, betrug bezogen auf MPO 0,79 und für MPO plus CRP 0,80, was zeigt, dass im Hinblick auf das Vorliegen eines ACS fast kein Unterschied zwischen der Trennschärfe von MPO alleine und der von MPO plus CRP besteht.

### 4.1.3 Die Präzision der MPO als Prognosemarker für das ACS im Vergleich zum CRP

Zur Einschätzung der Präzision der MPO - Plasmakonzentration als Prognosemarker für das Vorliegen eines ACS wurden die *area - under - ROC - Kurve* und 95% - Konfidenzintervalle verwendet.

Gemessen an der *area - under - ROC - Kurve* betrug die Assoziation zwischen erhöhter MPO - Plasmakonzentration und dem Vorliegen des ACS 0,731 (95% - KI [0,692; 0,770];  $P < 0,001$ ).

Die *area - under - ROC - Kurve* bezüglich CRP und ACS betrug 0,673 (95%-KI [0,632; 0,714];  $P < 0,001$ ).

Dieser Wert ist signifikant kleiner als der MPO - Wert ( $P = 0,016$ ), woraus folgt, dass die Trennschärfe des CRP geringer ist als die der MPO (Abbildung 2).

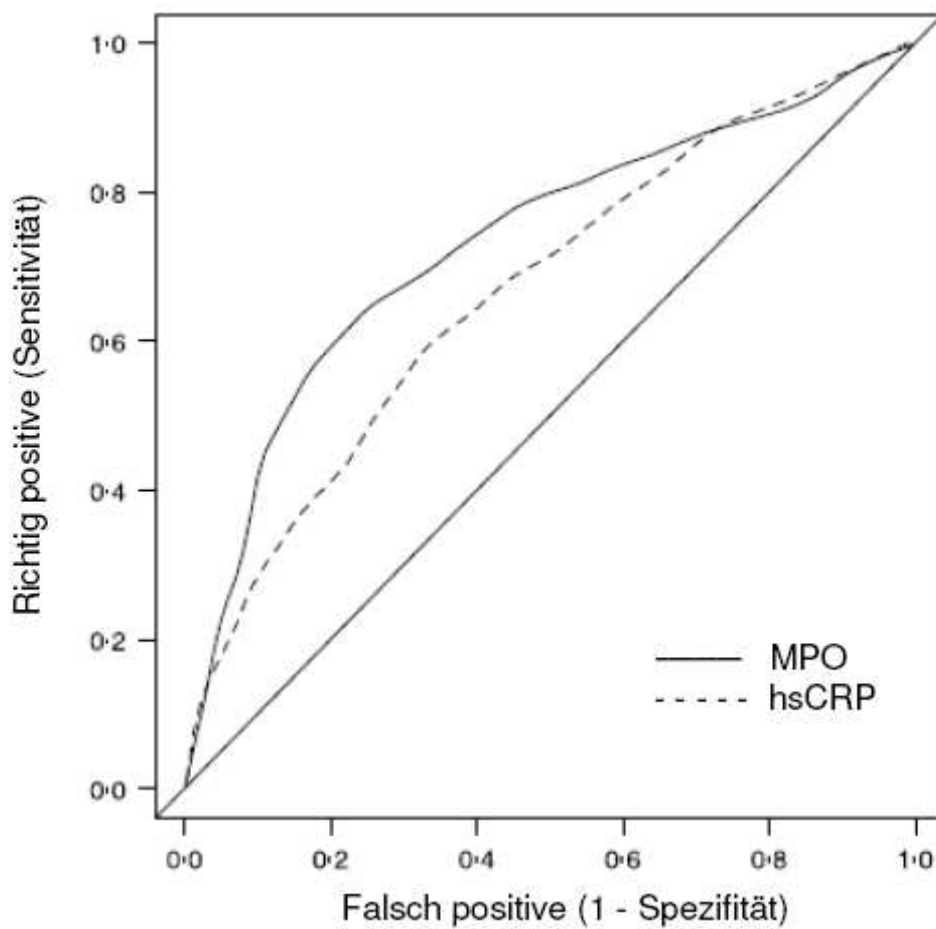


Abb. 2. ROC-Kurven. Gegenüberstellung der Trennschärfe von erhöhter MPO und hsCRP im Bezug auf deren Assoziation mit dem Vorliegen eines ACS bei 680 Fällen.

### 4.1.4 Determinanten der MPO - Plasmakonzentration

Zur Ermittlung unabhängiger Faktoren, die mit erhöhten MPO - Plasmakonzentrationen vergesellschaftet sind, wurden lineare Regressionsanalysen durchgeführt. Für diese Analysen wurden dieselben Variablen wie für die zuvor genannten Analysen bezüglich der Assoziation zwischen MPO - Plasmakonzentration und ACS gewählt. Zudem wurde die MPO - Plasmakonzentration als konstante Variable hinzugefügt.

Im Analysemodell erwiesen sich folgende Faktoren als unabhängige Korrelate:

- ACS (P < 0,001; positive Korrelation)
- hsCRP (P = 0,007; positive Korrelation)
- Baseline - Kreatinin (P = 0,026; positive Korrelation)
- linksventrikuläre Ejektionsfraktion (P = 0,027; negative Korrelation)
- Rauchen (P = 0,028; positive Korrelation)

Als nicht unabhängig erwiesen sich hingegen:

- Alter (P = 0,35)
- Diabetes mellitus (P = 0,86)
- Hypercholesterinämie (P = 0,34)
- arterielle Hypertonie (P = 0,78)

### 4.2 Ergebnisse der prospektiven Kohortenstudie

#### 4.2.1 Einteilung der Patientengruppen

Die MPO - Werte unterlagen keiner Normalverteilung.

Es gab 2 Gruppen, basierend auf den Tertilen der MPO - Werte, in die die Patienten eingeteilt wurden. Die *High* - MPO - Gruppe (127 Patienten) umfasste diejenigen Patienten, deren MPO - Werte im oberen Tertil ( $> 75 \mu\text{g/l}$ ) lagen, die *Low* - MPO - Gruppe (255 Patienten) schloss Patienten ein, deren Werte sich im unteren ( $< 52,6 \mu\text{g/l}$ ) und mittleren ( $52,6 - 75,0 \mu\text{g/l}$ ) Tertil befanden.

#### 4.2.2 Patientencharakteristika - Basisdaten

In Tabelle 5. sind die klinischen und angiographischen Basisdaten der Patienten dargestellt.

Verglichen mit der *Low* - MPO - Gruppe zeigte die *High* - MPO - Gruppe einen größeren Prozentsatz erhöhter CRP - und Kreatinin - Werte sowie erniedrigter Werte linksventrikulärer Ejektionsfraktionen, zudem ein höheres Alter.

Die übrigen klinischen und angiographischen Parameter wichen im Gruppenvergleich nicht signifikant voneinander ab.

Patientenparameter		High-MPO-Group (n=127)	Low-MPO-Group (n=255)	P-Wert
Alter (a)		68,4 [62,7;74,9]	64,7 [59,0;72,7]	0,002
Frauen		36 (28,3)	54 (21,2)	0,12
Diabetes mellitus		38 (29,9)	72 (28,2)	0,73
Arterielle Hypertonie		82 (65,0)	150 (59,0)	0,28
Raucher		21 (16,5)	37 (14,5)	0,60
Hypercholesterinämie		89 (70,1)	171 (67,1)	0,55
Z.n. Myokardinfarkt		59,0 (46,0)	101,0 (40,0)	0,20
Z.n. CABG		24 (18,9)	41 (16,1)	0,49
Myeloperoxidase (µg/l)		102,2 [85,8;161,8]	52,6 [42,5;61,2]	<0,001
hsCRP (mg/l)		4,17 [2,08;9,48]	1,93 [0,93;3,98]	<0,001
Kreatinin (mg/dl)		1,2 [1,1;1,3]	1,1 [1,0;1,3]	0,021
LV-Ejektionsfraktion (%)		55,0 [44,0;65,0]	59,0 [49,0;66,0]	0,038
Betroffene Gefäße	1	31 (24,4)	53 (20,8)	0,72
	2	32 (25,2)	67 (26,3)	
	3	64 (50,4)	135 (52,9)	
Komplexe Läsionen		90,0 (70,9)	172,0 (67,5)	0,50
Behandelte Koronar- arterien	LCA	4 (3,1)	8 (3,1)	0,73
	LAD	50 (39,4)	93 (36,5)	
	LCX	33 (26,0)	58 (22,7)	
	RCA	32 (25,2)	82 (32,2)	
	Venenbypass	8 (6,3)	14 (5,5)	
Länge der Läsion (mm)		11,11 [7,77;15,86]	11,03 [7,86;15,18]	0,90
Gefäßdiameter (mm)		2,83 [2,46;3,24]	2,71 [2,39;3,21]	0,28
MLD vor Intervention (mm)		1,13 [0,74;1,40]	1,05 [0,77;1,40]	0,96
MLD nach Intervention (mm)		2,66 [2,19;3,09]	2,75 [2,30;3,19]	0,37
Medikation bei Entlassung	Statine	70 (55,0)	147 (58,0)	0,64
	β-Blocker	93 (73,2)	194 (76,1)	0,54
	ACE-Inhibitoren	77 (61,0)	163 (64,0)	0,53

Tab. 5. Klinische und angiographische Patientenparameter - Basisdaten.

Die Daten entsprechen dem Median (25.; 75. Perzentile) bzw. der (Patienten-) Anzahl [n(%)]. ACE: *Angiotensin-converting-enzyme*; CABG: *coronary artery bypass graft surgery*; hsCRP: *high-sensitivity-CRP*; LAD: *left anterior descending*; LCA: *left coronary artery*; LCX: *left circumflex artery*; RCA: *right coronary artery*; MLD: minimaler Lumendiameter.

4.2.3 Klinisches Outcome

Im Median betrug die Dauer des Patienten - *Follow - up* 3,5 [3,3; 4,8] Jahre, ohne Unterschied zwischen den beiden Gruppen.

Innerhalb der *Follow - up* - Periode ereigneten sich 35 Todesfälle (9,2 %), davon 17 in der *High* - MPO - Gruppe und 18 in der *Low* - MPO - Gruppe (Mortalitätsschätzung nach Kaplan - Meier 10,5 % und 18,3 %, beziehungsweise *odds ratio* 1,96; 95 % - Konfidenzintervall [1,02; 3,76];  $P = 0,04$ ) (Abbildung 3).

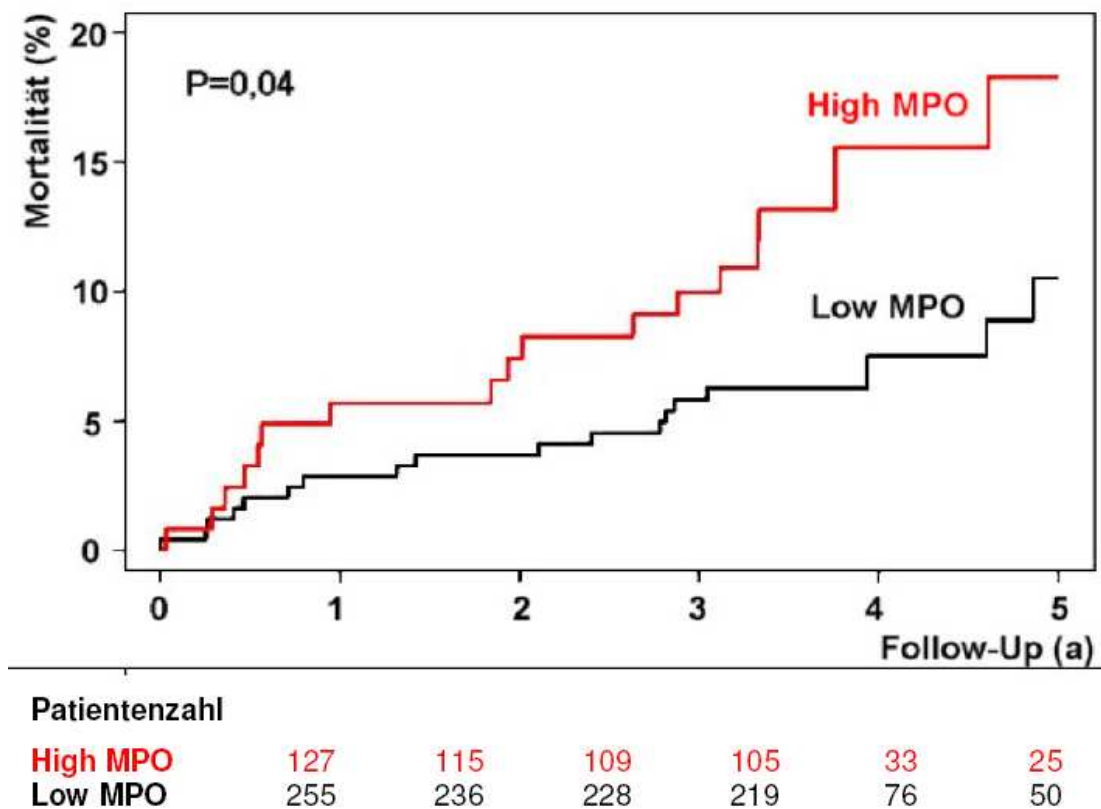


Abb. 3. Kaplan-Meier-Kurven. Darstellung der Mortalität bei Patienten mit hoher (*high*-MPO-Gruppe) und niedriger (*low*-MPO-Gruppe) MPO-Plasmakonzentration.

Die MPO - Konzentration betrug bei Überlebenden 60,1 [47,0; 83,8]  $\mu\text{g/l}$  und bei den Todesfällen 72,7 [54,8; 105,1]  $\mu\text{g/l}$  ( $P = 0,06$ ).

Myokardinfarkte traten bei 5 Patienten (3,9 %) der *High* - MPO - Gruppe und bei 13 Patienten (5,1 %) der *Low* - MPO - Gruppe auf ( $P = 0,61$ ).

Eine Revaskularisation des Zielgefäßes war bei 34 Patienten (26,8 %) der *High* - MPO - Gruppe und bei 70 Patienten (27,5 %) der *Low* - MPO - Gruppe notwendig ( $P = 0,88$ ).

#### 4.2.4 Ergebnisse der multivariaten Datenanalyse

In einer univariaten Analyse wurde das Cox - Regressionsmodell zur Darstellung des Zusammenhangs zwischen MPO - Werten und Mortalität angewendet. Folgende Variablen wurden hierbei berücksichtigt:

- Alter
- Geschlecht
- Diabetes
- arterielle Hypertonie
- Hypercholesterinämie
- Rauchen
- Zustand nach Myokardinfarkt
- Mehrgefäßkrankheit
- Baseline - Kreatinin
- Baseline - CRP
- linksventrikuläre Ejektionsfraktion
- MPO - Plasmakonzentration

Aufgrund der schiefen Verteilung gehen die MPO - Werte logarithmisch in die multivariate Analyse ein. Diese zeigte, dass die MPO - Plasmakonzentration kein unabhängiges Korrelat zur Mortalität darstellt (*hazard ratio* 1,06; 95% Konfidenzintervall [0,71; 1,59];  $P = 0,77$  für 1 SA Anstieg in der Logvariablen).

### 5. Diskussion

Die prospektive Kohortenstudie diente der Beurteilung des prognostischen Wertes der MPO - Plasmakonzentration bei Patienten mit stabiler AP. Patienten, die in die Studie eingeschlossen wurden, waren Teil einer gut zu charakterisierenden Kohorte von Patienten mit angiographisch gesicherter stabiler AP.

Im Folgenden werden die wichtigsten Resultate dieser Studie zusammengefasst erläutert:

Eine Erhöhung der MPO - Plasmakonzentration bei Patienten mit stabiler AP

- geht mit einem erhöhten Mortalitätsrisiko einher,
- ist aber kein von anderen bekannten kardiovaskulären Risikofaktoren unabhängiger Mortalitäts - Prädiktor.

Die retrospektive Fall - Kontroll - Studie diente der Beurteilung der MPO - Plasmakonzentration bei einer relativ umfangreichen fortlaufenden Patientenreihe, bestehend aus einer Fallpopulation und Kontrollpersonen. Bei der Fallpopulation wurde das Vorliegen einer KHK zuvor koronarangiographisch diagnostiziert.

Die Hauptergebnisse dieser Studie waren folgende:

- Patienten mit angiographisch gesicherter KHK weisen eine höhere MPO - Plasmakonzentration verglichen mit koronargesunden Kontrollpersonen auf.
- Abhängig vom Schweregrad der KHK, von der stabilen AP über das ACS ohne ST - Hebung bis hin zum STEMI, lassen sich progredient ansteigende MPO - Plasmakonzentrationen nachweisen.
- Verglichen mit hsCRP ist die Trennschärfe der MPO zur Ermittlung von Patienten mit ACS exakter.



Diese Studie bediente sich einer relativ umfangreichen fortlaufenden Reihe an koronarangiographisch untersuchten Patienten, worunter jene mit angiographisch gesicherter KHK signifikant höhere MPO - Plasmakonzentrationen aufwiesen als diejenigen ohne KHK.

Die Rolle, die die MPO in der Genese instabiler atherosklerotischer Plaques, die eine Voraussetzung für das ACS darstellen, spielt, kann anhand verschiedener Mechanismen erklärt werden.

Die Myeloperoxidase ist ein bekannter Marker für das Bestehen einer aktiven entzündlichen Reaktion und spiegelt demnach durch eine erhöhte Plasmakonzentration einen gesteigerten inflammatorischen Zustand wider.

In allen Stadien der Atherosklerogenese spielen Entzündungsprozesse eine Rolle, angefangen von der endothelialen Dysfunktion bis hin zur Plaqueruptur mit allen nachfolgenden klinischen Komplikationen. [Ross; 1999]

Einige Studien haben bereits gezeigt, dass AP - Patienten verglichen mit Kontrollpersonen erhöhte MPO - Plasmakonzentrationen aufweisen [Zhang *et al.*; 2001] und dass diese bei ACS - Patienten einen prognostischen Marker darstellen. [Baldus *et al.*; 2003, Brennan *et al.*; 2003, Mocatta *et al.*; 2007]

Die Fall - Kontroll - Studie unserer Studiengruppe lieferte zwei Ergebnisse, die zu zeigen scheinen, dass ein erhöhter MPO - Plasmaspiegel einen inflammatorischen Status widerspiegelt.

Zum einen erwies sich das hsCRP, ein allgemein anerkannter Entzündungsparameter, als ein unabhängiges Korrelat zu einem erhöhten MPO - Plasmaspiegel.

Zum anderen wurde gezeigt, dass die MPO - Plasmakonzentration durch das Vorliegen verschiedener kardiovaskulärer Risikofaktoren beeinflusst wird.

Bei Patienten mit AP wurden verschiedene kardiovaskuläre Risikofaktoren als unabhängige Prädiktoren für die Höhe der MPO - Plasmakonzentration

identifiziert, darunter das ACS, das Vorliegen einer Entzündung (definiert durch pathologisch erhöhtes CRP), das Bestehen einer Niereninsuffizienz, einer verminderten linksventrikulären Ejektionsfraktion und das Rauchen.

Einige der genannten Faktoren sind bekanntermaßen Katalysatoren leukozytärer Aktivierung und inflammatorischer Prozesse.

Andere Studien zeigten weiterhin eine positive Korrelation zwischen MPO - Werten und Determinanten wie beispielsweise Alter und CRP, sowohl bei gesunden Patienten [Hoy *et al.*; 2001, Meuwese *et al.*; 2007] als auch bei Patienten mit kardiovaskulärem Leiden. [Brennan *et al.*; 2003, Buffon *et al.*; 2002]

Das aus verschiedenartigen Ansätzen gewonnene Datenmaterial legt sehr nahe, dass ein Zusammenhang zwischen MPO und KHK besteht.

So weisen genetische Untersuchungen darauf hin, dass Individuen mit entweder totaler oder subtotaler MPO - Defizienz [Kutter *et al.*; 2000] oder Individuen mit einem Promoter - Polymorphismus und daher verminderter MPO - Expression [Asselbergs *et al.*; 2004, Nikpoor *et al.*; 2001, Pecoits-Filho *et al.*; 2003] mit geringerer Wahrscheinlichkeit an KHK oder deren klinischen Erscheinungsformen wie Myokardinfarkt oder Herztod leiden.

*Nicholls und Hazen* veröffentlichten erst kürzlich eine kritische Literaturübersicht über die aus experimentellen und klinischen Studien gewonnenen Erkenntnisse, die die MPO mit atherosklerotischen Prozessen in Zusammenhang bringen. Diesen Prozessen liegt hierbei eine Reihe von komplexen Mechanismen zu Grunde, durch welche die MPO die Entstehung und das Wachstum der reifen thrombotischen Plaque fördert und auch deren Folgekomplikationen aggraviert. [Nicholls *et al.*; 2005]

*Zhang et al.* wiesen anhand einer Fall - Kontroll - Studie mit 158 Fällen angiographisch gesicherter KHK und 175 Kontrollpersonen eine Assoziation zwischen dem Bestehen einer KHK und erhöhten Leukozytenzahlen sowie MPO - Blutwerten nach. [Zhang *et al.*; 2001]

Durch den Nachweis signifikant höherer MPO - Plasmaspiegel bei Patienten mit diagnostisch gesicherter KHK im Vergleich zu koronargesunden Kontrollpersonen untermauert unsere Studie diese Erkenntnisse anhand einer wesentlich größeren Studienpopulation.

Gleichsam stellen zahlreiche weitere Befunde aus dem gesammelten Datenmaterial einen Zusammenhang zwischen MPO, leukozytärer Aktivierung und der Pathogenese des ACS her.

In einer Vorgängerstudie wurden bei KHK - Patienten signifikant höhere MPO - Konzentrationen im leukozytären Intrazellularraum gefunden und ferner beobachtet, dass bei Patienten mit ACS zirkulierende Phagozyten MPO bei ihrer Degranulation freisetzen. [Biasucci *et al.*; 1996]

Ähnliche Ergebnisse lieferten auch Buffon *et al.*, die eine Abnahme des intrazellulären MPO - Gehalts in koronarständigen Leukozyten nachwiesen und damit zeigen konnten, dass es in entzündlich veränderten Koronararterien von Patienten mit ACS zu leukozytärer Aktivierung kommt. [Buffon *et al.*; 2002]

Es wurden auch Studien postmortal durchgeführt, die bei Patienten, die aufgrund eines ACS starben, sowohl eine ausgeprägte monozytäre sowie neutrophile Infiltrierung zerklüfteter, thrombosierter Plaques, als auch eine ausgeprägte Markerfärbung für MPO am Ort der Plaqueruptur nachweisen konnten. [Naruko *et al.*; 2002, Sugiyama *et al.*; 2001]

Weiterhin haben Studien gezeigt, dass durch hypochlorige Säure, ein Enzymprodukt der MPO, und durch den von der MPO getriggerten Katabolismus von Stickstoffmonoxid die intrakoronare endotheliale Desquamation gefördert und somit ein prothrombotischer Status hergestellt wird. [Baldus *et al.*; 2004, Sugiyama *et al.*; 2004]

Schließlich ergaben kürzlich durchgeführte klinische Studien eine Korrelation zwischen erhöhten MPO - Plasmakonzentrationen und dem angiographisch festgelegten Schweregrad der KHK und wiesen der MPO einen prädiktiven Wert im Bezug auf die Entwicklung von *adverse events* bei Patienten mit

ACS zu. [Baldus *et al.*; 2003, Brennan *et al.*; 2003, Cavusoglu *et al.*; 2006, Cavusoglu *et al.*; 2007, Mocatta *et al.*; 2007]

All diese Studien scheinen daraufhin zu deuten, dass zwischen MPO und der Entstehung des ACS ein direkter Zusammenhang besteht. Dies könnte auch die beobachtete Assoziation zwischen erhöhter MPO - Plasmakonzentration und Kurz - [Brennan *et al.*; 2003], sowie Langzeitmortalität [Cavusoglu *et al.*; 2007] in dieser Patientengruppe erklären.

Interessant ist auch der direkte Vergleich der Trennschärfen der beiden Biomarker MPO und hsCRP hinsichtlich des Vorliegens eines ACS. Basierend auf Analysen der erstellten *receiver - operating - characteristics - Kurven* konnte unsere Fall - Kontroll - Studie zeigen, dass eine erhöhte MPO - Plasmakonzentration verglichen mit erhöhtem hsCRP eine signifikant größere Trennschärfe (größere *area under ROC curve*) bezüglich ihrer Assoziation mit dem ACS hat. Obwohl die Gründe für solche Unterschiede die Trennschärfe betreffend bisher unbekannt sind, kann die Hypothese aufgestellt werden, dass, obgleich beide Biomarker Entzündungsparameter sind, die MPO enger in den Prozess der Plaquedestabilisierung involviert ist und daher ein engerer Zusammenhang mit dem ACS besteht.

Diese Hypothese wird durch die Studie von *Baldus et al.* gestützt, die annehmen, dass die MPO bei Patienten mit ACS sowohl als Markerenzym als auch als Mediator der Gefäßentzündung angesehen werden kann. [Baldus *et al.*; 2003]

Eine weitere wichtige Erkenntnis unserer Fall - Kontroll - Studie ist die stetig steigende MPO - Plasmakonzentration bei Zunahme des klinischen Schweregrads der KHK, beginnend bei stabiler AP, gefolgt vom ACS ohne ST - Hebung bis hin zum STEMI. Obgleich bislang noch keine vollständige Erklärung der Mechanismen vorliegt, weshalb die progressive Zunahme der MPO - Plasmakonzentration mit der zunehmenden Schwere der klinischen

Ausprägung der KHK korreliert, können zwei putative Erklärungsvorschläge gemacht werden.

Zum einen könnte ein erhöhter MPO - Plasmaspiegel die Folge einer schweren Myokardischämie sein, die mit leukozytärer Aktivierung sowie MPO - Freisetzung einhergeht und zwar entweder infolge der Blutperfusion ischämischer Bereiche oder infolge von Ischämie - und Reperfusionsepisoden, die sich im Verlauf eines ACS gegenseitig ablösen. Allerdings scheint die bislang verfügbare Datenlage die Theorie eines solchen Mechanismus nicht zu stützen. *Biasucci et al.* zeigten, dass sich der MPO - Gehalt in neutrophilen Granulozyten nach spontan auftretenden ischämischen Episoden nicht veränderte. Des Weiteren konnten eben genannte Autoren keine weitere Abnahme des MPO - Gehalts in neutrophilen Granulozyten während ischämischer Episoden beobachten, wobei die Ischämie bei Patienten mit stabiler AP durch körperliche Belastungstests provoziert war und die ischämischen Episoden bei Patienten mit Variantangina spontan, mehrfach hintereinander und prolongiert auftraten. [Biasucci *et al.*; 1996] Diese Erkenntnisse scheinen die Bedeutung des Einflusses der Ischämie auf den Anstieg der MPO - Plasmakonzentration zu schmälern.

Zum Zweiten entwickeln Patienten mit vorbestehend erhöhter MPO - Plasmakonzentration vergleichsweise schwerere klinische Formen der myokardialen Ischämie, so wie eine instabile AP oder einen AMI.

Die prospektive Studie konnte zeigen, dass das 5 - Jahres - Mortalitätsrisiko von Patienten, deren MPO - Plasmakonzentration im oberen Tertil lag, höher war als bei jenen, deren Werte in den beiden unteren Tertilen lagen (Mortalitätsschätzung 18,3 % bzw. 10,5 %).

Des Weiteren stellte sich heraus, dass Patienten, die innerhalb des 5 - Jahres - *Follow - up* starben, tendenziell höhere MPO -

Plasmakonzentrationen aufwiesen als Patienten, die diese Fünfjahresfrist überlebten. Jedoch war die Patientengruppe mit MPO - Werten im oberen Tertil durch ein stärker ausgeprägtes kardiovaskuläres Risikoprofil, erklärbar durch das wesentlich höhere Alter dieser Gruppe, charakterisiert, sowie durch eine geringere linksventrikuläre Ejektionsfraktion und eine schlechtere Nierenfunktion. Der Abgleich mit diesen und weiteren kardiovaskulären Risikofaktoren in der multivariaten Analyse ließ die Schlussfolgerung zu, dass sich die in der univariaten Analyse beobachtete Assoziation zwischen MPO und Mortalität aufhebt.

Somit zeigen die gewonnenen Daten, dass eine erhöhte MPO - Plasmakonzentration, obgleich ein Hinweis auf ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko, kein von anderen kardiovaskulären Risikofaktoren unabhängiger Prädiktor des Mortalitätsrisikos ist.

Obleich es diese Studie nicht vermochte, die MPO als unabhängigen Prädiktor für ein erhöhtes Mortalitätsrisiko bei Patienten mit stabiler AP zu definieren, ist nicht von der Hand zu weisen, dass die MPO einen Brückenschlag zwischen verschiedensten kardiovaskulären Risikofaktoren und der Destabilisierung atherosklerotischer Plaques ermöglicht.

Eine Schwachstelle der Kohortenstudie ist die begrenzte Patientenzahl, insbesondere derjenigen Patienten, die am gesamten 5 - Jahres - *Follow - up* teilgenommen haben. Somit sind zusätzliche Studien mit einer größeren Patientenzahl nötig, um den Vorhersagewert der MPO als Mortalitätsprädiktor bei Patienten mit stabiler AP genauer gewichten zu können.

### 6. Zusammenfassung

Zusammenfassend konnte diese Studie zeigen, dass die MPO - Plasmakonzentration bei Patienten mit KHK erhöht ist und dass diese entsprechend der Krankheitsprogression, beginnend bei der stabilen KHK, gefolgt vom ACS ohne ST-Hebung bis hin zum STEMI, zunimmt.

Des Weiteren hat eine erhöhte MPO - Plasmakonzentration eine moderate Trennschärfe bezüglich der Assoziation mit dem ACS, welche jedoch höher ist als die des hsCRP.

Die MPO - Plasmakonzentration ist bei Patienten mit stabiler AP kein unabhängiger Mortalitätsprädiktor. Es besteht jedoch ein Zusammenhang zwischen einer erhöhten MPO - Plasmakonzentration und einem ausgeprägteren kardiovaskulären Risikoprofil, wodurch sie als ein Index für ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko betrachtet werden kann.

**7. LITERATURVERZEICHNIS**

1. Abrams, J.: Chronic Stable Angina. *N Engl J Med.* 352 (2005) 2524-2533.
2. Arnhold, J., Furtmüller, Paul G. : Redox properties of the couple compound I/native enzyme of myeloperoxidase and eosinophil peroxidase. *Eur J Biochem.* 268 (2001) 5142-5148.
3. Asselbergs, F.W., Reynolds, W.F., Cohen-Tervaert, J.W., Jessurun, G.A.J., Tio, R.A.: Myeloperoxidase polymorphism related to cardiovascular events in coronary artery disease. *Am J Med.* 116 (2004) 429-430.
4. Baldus, S., Heeschen, C., Meinertz, T., Zeiher, A.M., Eiserich, J.P., Munzel, T., Simoons, M.L., Hamm, C.W.: Myeloperoxidase Serum Levels Predict Risk in Patients With Acute Coronary Syndromes. *Circulation.* 108 (2003) 1440-1445.
5. Baldus, S., Heitzer, T., Eiserich, J.P., Lau, D., Mollnau, H., Ortak, M., Petri, S., Goldmann, B., Duchstein, H.-J.r., Berger, J., Helmchen, U., Freeman, B.A., Meinertz, T., Münzel, T.: Myeloperoxidase enhances nitric oxide catabolism during myocardial ischemia and reperfusion. *Free Radical Bio Med.* 37 (2004) 902-911.
6. Ben-Dor, I., Battler, A.: Treatment of stable angina. *Heart.* 93 (2007) 868-874.
7. Berliner, J.A., Watson, A.D.: A Role for Oxidized Phospholipids in Atherosclerosis. *N Engl J Med.* 353 (2005) 9-11.
8. Biasucci, L.M., D'Onofrio, G., Liuzzo, G., Zini, G., Monaco, C., Caligiuri, G., Tommasi, M., Rebuffi, A.G., Maseri, A.: Intracellular neutrophil myeloperoxidase is reduced in unstable angina and acute myocardial infarction, but its reduction is not related to ischemia. *J Am Coll Cardiol.* 27 (1996) 611-616.
9. Brennan, M.-L., Penn, M.S., Van Lente, F., Nambi, V., Shishehbor, M.H., Aviles, R.J., Goormastic, M., Pepoy, M.L., McErlean, E.S., Topol, E.J., Nissen, S.E., Hazen, S.L.: Prognostic value of myeloperoxidase in patients with chest pain. *N Engl J Med.* 349 (2003) 1595-604.
10. Buffon, A., Biasucci, L.M., Liuzzo, G., D'Onofrio, G., Crea, F., Maseri, A.: Widespread Coronary Inflammation in Unstable Angina. *N Engl J Med.* 347 (2002) 5-12.
11. Cavusoglu, E., Chopra, V., Gupta, A., Ruwende, C., Yanamadala, S., Eng, C., Clark, L.T., Pinsky, D.J., Marmur, J.D.: Usefulness of the White Blood Cell Count as a Predictor of Angiographic Findings in an Unselected Population Referred for Coronary Angiography. *Am J Cardiol.* 98 (2006) 1189-1193.
12. Cavusoglu, E., Ruwende, C., Eng, C., Chopra, V., Yanamadala, S., Clark, L.T., Pinsky, D.J., Marmur, J.D.: Usefulness of Baseline Plasma Myeloperoxidase Levels as an Independent Predictor of Myocardial



- Infarction at Two Years in Patients Presenting With Acute Coronary Syndrome. *Am J Cardiol.* 99 (2007) 1364-1368.
13. Daly, C.A., Clemens, F., Sendon, J.L.L., Tavazzi, L., Boersma, E., Danchin, N., Delahaye, F., Gitt, A., Julian, D., Mulcahy, D., Ruzyllo, W., Thygesen, K., Verheugt, F., Fox, K.M., on behalf of the Euro Heart Survey, I.: The clinical characteristics and investigations planned in patients with stable angina presenting to cardiologists in Europe: from the Euro Heart Survey of Stable Angina. *Eur Heart J.* 26 (2005) 996-1010.
  14. Daugherty, A., Dunn, J.L., Rateri, D.L., Heinecke, J.W.: Myeloperoxidase, a catalyst for lipoprotein oxidation, is expressed in human atherosclerotic lesions. *J Clin Invest.* 94 (1994) 437-444.
  15. DeLong, E.R., DeLong, D.M., Clarke-Pearson, D.L.: Comparing the areas under two or more correlated receiver operating characteristic curves: a nonparametric approach. *Biometrics.* 44 (1988) 837-45.
  16. Dibra, A., Mehilli, J., Braun, S., Hadamitzky, M., Baum, H.r., Dirschinger, J., Schühlen, H., Schömig, A., Kastrati, A.: Association between C-Reactive protein levels and subsequent cardiac events among patients with stable angina treated with coronary artery stenting. *Am J Med.* 114 (2003) 715-722.
  17. Fu, X., Kassim, S.Y., Parks, W.C., Heinecke, J.W.: Hypochlorous Acid Oxygenates the Cysteine Switch Domain of Pro-matrixlysin (MMP-7). A mechanism for matrix metalloproteinase activation and atherosclerotic plaque rupture by myeloperoxidase. *J Biol Chem.* 276 (2001) 41279-41287.
  18. Goldman, L., Hashimoto, B., Cook, E.F., Loscalzo, A.: Comparative reproducibility and validity of systems for assessing cardiovascular functional class: advantages of a new specific activity scale. *Circulation.* 64 (1981) 1227-1234.
  19. Hansson, G.K.: Inflammation, Atherosclerosis, and Coronary Artery Disease. *N Engl J Med.* 352 (2005) 1685-1695.
  20. Hazen, S.L., Heinecke, J.W.: 3-Chlorotyrosine, a specific marker of myeloperoxidase-catalyzed oxidation, is markedly elevated in low density lipoprotein isolated from human atherosclerotic intima. *J Clin Invest.* 99 (1997) 2075-81.
  21. Heinecke, J.W.: Oxidative stress: new approaches to diagnosis and prognosis in atherosclerosis. *Am J Cardiol.* 91 (2003) 12-16.
  22. Heinecke, J.W., Li, F., Francis, G.A., Goldstein, J.A.: Tyrosyl radical generated by myeloperoxidase catalyzes the oxidative cross-linking of proteins. *J Clin Invest.* 91 (1993) 2866-2872.
  23. Hoy, A., Trégouet, D., Leininger-Muller, B., Poirier, O., Maurice, M., Sass, C., Siest, G., Tiret, L., Visvikis, S.: Serum myeloperoxidase concentration in a healthy population: biological variations, familial resemblance and new genetic polymorphisms. *Eur J Hum Genet.* 9 (2001) 780-786.

24. Khan, S.Q., Kelly, D., Quinn, P., Davies, J.E., Ng, L.L.: Myeloperoxidase aids prognostication together with N-terminal pro-B-type natriuretic peptide in high-risk patients with acute ST elevation myocardial infarction. *Heart*. 93 (2007) 826-831.
25. Kragelund, C., Gronning, B., Kober, L., Hildebrandt, P., Steffensen, R.: N-Terminal Pro-B-Type Natriuretic Peptide and Long-Term Mortality in Stable Coronary Heart Disease. *N Engl J Med*. 352 (2005) 666-675.
26. Kutter, D., Devaquet, P., Vanderstocken, G., Paulus, J.M., Marchal, V., Gothot, A.: Consequences of Total and Subtotal Myeloperoxidase Deficiency: Risk or Benefit ? *Acta Haematol*. 104 (2000) 10-15.
27. Lau, D., Baldus, S.: Myeloperoxidase and its contributory role in inflammatory vascular disease. *Pharmacol Therapeut*. 111 (2006) 16-26.
28. Malle, E., Buch, T., Grone, H.-J.: Myeloperoxidase in kidney disease. *Kidney Int*. 64 (2003) 1956-1967.
29. Malle, E., Marsche, G., Panzenboeck, U., Sattler, W.: Myeloperoxidase-mediated oxidation of high-density lipoproteins: Fingerprints of newly recognized potential proatherogenic lipoproteins. *Arch Biochem Biophys*. 445 (2006) 245-255.
30. Mercodia: MPO Elisa, Directions for Use. (2008).
31. Meuwese, M.C., Stroes, E.S.G., Hazen, S.L., van Miert, J.N., Kuivenhoven, J.A., Schaub, R.G., Wareham, N.J., Luben, R., Kastelein, J.J.P., Khaw, K.-T., Boekholdt, S.M.: Serum Myeloperoxidase Levels Are Associated With the Future Risk of Coronary Artery Disease in Apparently Healthy Individuals: The EPIC-Norfolk Prospective Population Study. *J Am Coll Cardiol*. 50 (2007) 159-165.
32. Mocatta, T.J., Pilbrow, A.P., Cameron, V.A., Senthilmohan, R., Frampton, C.M., Richards, A.M., Winterbourn, C.C.: Plasma Concentrations of Myeloperoxidase Predict Mortality After Myocardial Infarction. *J Am Coll Cardiol*. 49 (2007) 1993-2000.
33. Naruko, T., Ueda, M., Haze, K., van der Wal, A.C., van der Loos, C.M., Itoh, A., Komatsu, R., Ikura, Y., Ogami, M., Shimada, Y., Ehara, S., Yoshiyama, M., Takeuchi, K., Yoshikawa, J., Becker, A.E.: Neutrophil Infiltration of Culprit Lesions in Acute Coronary Syndromes. *Circulation*. 106 (2002) 2894-2900.
34. Ndrepepa, G., Braun, S., Mehilli, J., Beckerath, von N., Schömig, A., Kastrati, A.: Myeloperoxidase level in patients with stable coronary artery disease and acute coronary syndromes. *Eur J Clin Invest*. 38 (2008) 90-96.
35. Nicholls, S.J., Hazen, S.L.: Myeloperoxidase and Cardiovascular Disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 25 (2005) 1102-1111.
36. Nikpoor, B., Turecki, G., Fournier, C., Thérout, P., Rouleau, G.A.: A functional myeloperoxidase polymorphic variant is associated with coronary artery disease in French-Canadians. *Am Heart J*. 142 (2001) 336-339.

37. Nikus, J., Ryan, E.: Myeloperoxidase as a risk marker for atherosclerosis. Mercodia AB (2006).
38. Pecoits-Filho, R., Stenvinkel, P., Marchlewska, A., Heimbürger, O., Barany, P., Hoff, C.M., Holmes, C.J., Suliman, M., Lindholm, B., Schalling, M., Nordfors, L.: A functional variant of the myeloperoxidase gene is associated with cardiovascular disease in end-stage renal disease patients. *Kidney Int.* 63 (2003) S172-S176.
39. Podrez, E.A., Abu-Soud, H.M., Hazen, S.L.: Myeloperoxidase-generated oxidants and atherosclerosis. *Free Radical Bio Med.* 28 (2000) 1717-1725.
40. Ross, R.: Atherosclerosis -- An Inflammatory Disease. *N Engl J Med.* 340 (1999) 115-126.
41. Shishehbor, M.H., Aviles, R.J., Brennan, M.-L., Fu, X., Goormastic, M., Pearce, G.L., Gokce, N., Keaney, J.F., Penn, M.S., Sprecher, D.L., Vita, J.A., Hazen, S.L.: Association of Nitrotyrosine Levels With Cardiovascular Disease and Modulation by Statin Therapy. *JAMA.* 289 (2003) 1675-1680.
42. Stefanescu, A., Braun, S., Ndrepepa, G., Koppa, T., Pavaci, H., Mehilli, J., Schömig, A., Kastrati, A.: Prognostic value of plasma myeloperoxidase concentration in patients with stable coronary artery disease. *Am Heart J.* 155 (2008) 356-60.
43. Steppich, B.A., Ott, I.: Tissue-Faktor im Akuten Koronarsyndrom. *Hämostaseologie.* 26 (2006) 147-53.
44. Sugiyama, S., Kugiyama, K., Aikawa, M., Nakamura, S., Ogawa, H., Libby, P.: Hypochlorous Acid, a Macrophage Product, Induces Endothelial Apoptosis and Tissue Factor Expression: Involvement of Myeloperoxidase-Mediated Oxidant in Plaque Erosion and Thrombogenesis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 24 (2004) 1309-1314.
45. Sugiyama, S., Okada, Y., Sukhova, G.K., et al.: Macrophage Myeloperoxidase Regulation by Granulocyte Macrophage Colony-Stimulating Factor in Human Atherosclerosis and Implications in Acute Coronary Syndromes. *Am J Pathol.* 158 (2001) 879-891.
46. Tang, W.H.W., Tong, W., Troughton, R.W., Martin, M.G., Shrestha, K., Borowski, A., Jasper, S., Hazen, S.L., Klein, A.L.: Prognostic Value and Echocardiographic Determinants of Plasma Myeloperoxidase Levels in Chronic Heart Failure. *J Am Coll Cardiol.* 49 (2007) 2364-2370.
47. WHO: Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications: Report of a WHO consultation. Part 1. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. Geneva (1999).
48. Zhang, R., Brennan, M.-L., Fu, X., Aviles, R.J., Pearce, G.L., Penn, M.S., Topol, E.J., Sprecher, D.L., Hazen, S.L.: Association Between Myeloperoxidase Levels and Risk of Coronary Artery Disease. *JAMA.* 286 (2001) 2136-2142.

49. Zhang, R., Brennan, M.-L., Shen, Z., MacPherson, J.C., Schmitt, D., Molenda, C.E., Hazen, S.L.: Myeloperoxidase Functions as a Major Enzymatic Catalyst for Initiation of Lipid Peroxidation at Sites of Inflammation. *J Biol Chem.* 277 (2002) 46116-46122.

### 9. DANKSAGUNG

Für die freundliche Bereitstellung dieser Arbeit danke ich Herrn Prof. Dr. med. Albert Schömig, dem Direktor der Klinik für Herz - und Kreislauferkrankungen des Deutschen Herzzentrums München und der 1. Medizinischen Klinik des Klinikum Rechts der Isar der Technischen Universität München.

Bei Frau Prof. Dr. med. Julinda Mehilli möchte ich mich gleichfalls für die Bereitstellung dieser Arbeit sowie für die intensive Betreuung und die Korrektur dieser Arbeit ganz besonders herzlich bedanken.

Ich bedanke mich auch bei allen Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern der Stentgruppe, insbesondere bei Fatima Rodriguez, für die Unterstützung und familiäre Zusammenarbeit.

Mein herzlicher Dank gilt auch meinem Verlobten Andreas sowie meiner Familie, die mich während meines gesamten Studiums unterstützend begleitet haben.