

Aus der
Medizinischen Universitätsklinik und Poliklinik Tübingen
Abteilung Innere Medizin III
(Schwerpunkt: Kardiologie und Angiologie)

**Quantitative Charakterisierung der freien und
thrombozytengebundenen Cyclophilin-A-Expression
bei Patienten mit akutem Koronarsyndrom**

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

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

vorgelegt von

Fuchs, Christian

2023

Dekan: Professor Dr. B. Pichler

1. Berichterstatter: Professor Dr. P. Seizer

2. Berichterstatter: Professor Dr. T. Bakchoul

Tag der Disputation: 15.12.2022

Widmung

Meiner Familie

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung.....	- 8 -
1.1	Atherosklerose und koronare Herzerkrankung.....	- 9 -
1.1.1	Klinik der koronaren Herzerkrankung	- 11 -
1.1.2	Akute Koronarsyndrom	- 12 -
1.2	Cyclophilin A (CyPA).....	- 13 -
1.2.1	Allgemeines zu Cyclophilin A (CyPA)	- 14 -
1.2.2	Intrazelluläres Cyclophilin A (iCyPA)	- 15 -
1.2.3	Freies Cyclophilin A (Serum-CyPA).....	- 16 -
1.2.4	Thrombozytengebundenes Cyclophilin A (Tz-CyPA).....	- 18 -
1.3	Cyclophilin A (CyPA) bei der koronaren Herzerkrankung und beim Myokardinfarkt	- 19 -
1.4	Cyclophilin A in Diagnostik und Therapie.....	- 20 -
1.5	Ziel	- 22 -
2	Material und Methoden	- 24 -
2.1	Patientenkollektiv	- 24 -
2.1.1	Datensätze nach Ausprägung der KHK.....	- 25 -
2.1.2	Datensätze nach Ausprägung der KHK und Hauptdiagnose	- 26 -
2.2	Material	- 27 -
2.3	Methoden	- 27 -
2.3.1	Datenextraktion und Aufbereitung	- 27 -
2.3.2	Statistische Auswertung	- 28 -
3	Ergebnisse.....	- 30 -
3.1	Messung von freiem Cyclophilin A [Serum-CyPA]	- 30 -
3.1.1	Korrelationen von freiem CyPA [Serum-CyPA] zu den Hauptdiagnosen.....	- 31 -

3.1.1.1	Messung von freiem CyPA [Serum-CyPA] bei Patienten mit stabiler Angina pectoris gegenüber ST-Hebungs Infarkt	- 31 -
3.1.1.2	Messung von freiem CyPA [Serum-CyPA] bei Patienten mit stabiler Angina pectoris gegenüber Nicht-ST-Hebungs Infarkt.....	- 32 -
3.1.1.3	Messung von freiem CyPA [Serum-CyPA] bei Patienten mit stabiler Angina pectoris gegenüber Myokardinfarkt (NSTEMI & STEMI).....	- 33 -
3.1.1.4	Messung von freiem CyPA [Serum-CyPA] bei Patienten mit instabiler Angina pectoris gegenüber ST-Hebungs Infarkt	- 34 -
3.1.1.5	Messung von freiem CyPA [Serum-CyPA] bei Patienten mit instabiler Angina pectoris gegenüber Nicht-ST-Hebungs Infarkt	- 35 -
3.1.1.6	Messung von freiem CyPA [Serum-CyPA] bei Patienten mit instabiler Angina pectoris gegenüber Myokardinfarkt (NSTEMI & STEMI).....	- 36 -
3.1.1.7	Messung von freiem CyPA [Serum-CyPA] bei Patienten ohne KHK gegenüber KHK.....	- 37 -
3.1.2	Korrelationen von freiem CyPA [Serum-CyPA] zu den Nebendiagnosen.....	- 37 -
3.1.2.1	Messung von freiem CyPA [Serum-CyPA] in Bezug auf die Familienanamnese	- 38 -
3.1.2.2	Messung von freiem CyPA [Serum-CyPA] bei Herzinsuffizienz.....	- 39 -
3.1.2.3	Messung von freiem CyPA [Serum-CyPA] bei peripher arteriellen Verschlusskrankheit = paVk.....	- 40 -
3.1.2.4	Messung von freiem CyPA [Serum-CyPA] in Bezug auf Rauchen.....	- 41 -
3.1.2.5	Messung von freiem CyPA [Serum-CyPA] bei Diabetes	- 42 -
3.1.2.6	Messung von freiem CyPA [Serum-CyPA] bei Hypertonie.	- 43 -

3.1.2.7	Messung von freiem CyPA [Serum-CyPA] bei Hyperlipidämie.....	- 44 -
3.2	Messung von thrombozytengebundenem Cyclophilin A [Tz-CyPA]	- 45 -
3.2.1	Korrelationen von thrombozytengebundenem CyPA [Tz-CyPA] zu den Hauptdiagnosen.....	- 46 -
3.2.1.1	Messung von thrombozytengebundenem CyPA [Tz-CyPA] bei Patienten mit stabiler Angina pectoris gegenüber ST-Hebungs Infarkt.....	- 46 -
3.2.1.2	Messung von thrombozytengebundenem CyPA [Tz-CyPA] bei Patienten mit stabiler Angina pectoris gegenüber Nicht-ST-Hebungs Infarkt.....	- 47 -
3.2.1.3	Messung von thrombozytengebundenem CyPA [Tz-CyPA] bei Patienten mit stabiler Angina pectoris gegenüber Myokardinfarkt (NSTEMI & STEMI).....	- 48 -
3.2.1.4	Messung von thrombozytengebundenem CyPA [Tz-CyPA] bei Patienten mit instabiler Angina pectoris gegenüber ST-Hebungs Infarkt.....	- 49 -
3.2.1.5	Messung von thrombozytengebundenem CyPA [Tz-CyPA] bei Patienten mit instabiler Angina pectoris gegenüber Nicht-ST-Hebungs Infarkt.....	- 50 -
3.2.1.6	Messung von thrombozytengebundenem CyPA [Tz-CyPA] bei Patienten mit instabiler Angina pectoris gegenüber Myokardinfarkt (NSTEMI & STEMI)	- 51 -
3.2.1.7	Messung von thrombozytengebundenem CyPA [Tz-CyPA] bei Patienten ohne KHK gegenüber KHK.....	- 52 -
3.2.2	Korrelationen von thrombozytengebundenem CyPA [Tz-CyPA] zu den Nebendiagnosen.....	- 52 -
3.2.2.1	Messung von thrombozytengebundenem CyPA [Tz-CyPA] in Bezug auf die Familienanamnese	- 53 -

3.2.2.2	Messung von thrombozytengebundenem CyPA [Tz-CyPA] bei Herzinsuffizienz	- 54 -
3.2.2.3	Messung von thrombozytengebundenem CyPA [Tz-CyPA] bei peripher arteriellen Verschlusskrankheit = paVk	- 55 -
3.2.2.4	Messung von thrombozytengebundenem CyPA [Tz-CyPA] in Bezug auf Rauchen	- 56 -
3.2.2.5	Messung von thrombozytengebundenem CyPA [Tz-CyPA] bei Diabetes	- 57 -
3.2.2.6	Messung von thrombozytengebundenem CyPA [Tz-CyPA] bei Hypertonie	- 58 -
3.2.2.7	Messung von thrombozytengebundenem CyPA [Tz-CyPA] bei Hyperlipidämie	- 59 -
4	Diskussion	- 60 -
4.1	Diskussion der Ergebnisse	- 60 -
4.1.1	Cyclophilin A in Korrelation zu den Hauptdiagnosen	- 60 -
4.1.2	Cyclophilin A in Korrelation zu den Nebendiagnosen	- 61 -
4.2	Limitationen der vorliegenden Studie	- 62 -
4.3	Schlussfolgerung	- 63 -
5	Zusammenfassung	- 63 -
6	Verzeichnisse	- 65 -
6.1	Abkürzungsverzeichnis	- 65 -
6.2	Tabellenverzeichnis	- 67 -
6.3	Abbildungsverzeichnis	- 68 -
6.4	Literaturverzeichnis	- 70 -
7	Erklärung zum Eigenanteil	- 89 -
8	Danksagung	- 90 -

1 Einleitung

Die koronare Herzerkrankung (KHK) als kardiale Manifestation der Atherosklerose steht unter „ischämischen Herzkrankheiten“ im letzten Bericht des statistischen Bundesamtes Deutschlands von 2018 mit insgesamt 123 975 Todesfällen an Platz 4 der gelisteten Todesursachen. Angeführt wird die Statistik von den Herz- / Kreislaufkrankungen im Allgemeinen mit einem Anteil von insgesamt 36,2% aller Verstorbenen [1]. 2016 starben laut Statistik der American Heart Association (AHA) weltweit 17,6 Millionen Menschen an kardiovaskulären Erkrankungen. Im Vergleich zu den Zahlen von 2006 eine Steigerung um 14,5%. Kardiovaskuläre Erkrankung fordern allein in den USA jährlich mehr Todesopfer als Krebs und chronische Lungenerkrankungen zusammen. Auch in der aktuellen Statistik der AHA von 2019 ist die KHK mit 43.2% der führende Grund für kardiovaskuläre Todesfälle in der USA, direkt gefolgt von Schlaganfällen mit 16,9% [2]. Die KHK ist von immenser volkswirtschaftlicher Bedeutung, da die medikamentöse Dauertherapie zum einen als Prophylaxe vor akuten Ereignissen, zum anderen aber auch im Anschluss an ein akutes Ereignis mit beachtlichen Kosten verbunden ist. Von den invasiven Eingriffen mittels perkutaner transluminaler Koronarangioplastie (PTCA) und Stent mal ganz abgesehen [3].

Cyclophiline sind bereits seit fast 40 Jahren bekannt, wobei schon weit mehr als 4000 Veröffentlichungen über die große Vielfalt der physiologischen und pathophysiologischen Funktionen dieser Proteine geschrieben wurden [4]. Bereits kurz nach Entdeckung und Beschreibung der Cyclophiline wurde deren Stellenwert innerhalb entzündlicher Vorgänge erkannt, als deren Einfluss auf T-Lymphozyten beschrieben wurde [5]. Schon 1858 beschrieb Virchow die Atherosklerose als ein Resultat aus einer chronischen Gefäßentzündung [6], womit eine Verbindung dieser 2 Krankheitsprozesse bereits ziemlich früh erkannt wurde. Im Laufe der letzten Jahrzehnte haben sich eine Menge von Arbeiten mit dem Zusammenhang der Cyclophiline und entzündlicher Vorgänge beschäftigt, da diese sicherlich aufgrund des individuellen und auch volkswirtschaftlichen Ausmaßes, ein zentrales Thema der westlichen Gesellschaft darstellen.

Diese Arbeit soll einen Teil dazu beitragen, das Verständnis über die Korrelation von Cyclophilin A (CyPA) und der atherosklerotischen Herzerkrankung, sowie deren Risikofaktoren und klinischen Ausprägung zu erweitern.

1.1 Atherosklerose und koronare Herzerkrankung

Der Wandaufbau der großen Arterien sowie auch der Koronararterien besteht aus 3 Schichten, der Tunica intima mit längs angeordneten Endothelialzellen, der Basalmembran und einer elastischen Membran (*membrana elastica interna*), der Tunica media mit glatten Gefäßmuskelzellen und einer elastischen Membran (*membrana elastica externa*) und der Tunica externa aus Kollagen, elastischen Fasern, eigenen Gefäßen (*vasa vasorum*), Nerven und Lymphgefäßen welche von perivaskulärem Fettgewebe umfasst wird [7, 8].

Die Koronararterien, die das Herz mit Blut versorgen, entspringen an der Wurzel der Aorta direkt hinter der Aortenklappe. Aktuelle Studien gehen davon aus, dass die Atherosklerose und damit auch die koronare Herzerkrankung mit einer Aktivierung der Endothelialzellen (EC) oder einem Endothelialschaden beginnt. Dieser Auslöser kann an dem Gefäß selbst oder an dem Gefäß versorgenden Gefäßen, den *vasa vasorum* beginnen [8, 9]. Das Fortschreiten der Atherosklerose geht mit einer chronischen Entzündung einher, wobei die genauen Mechanismen immer noch nicht im Ganzen geklärt sind [8]. Der initiale Schaden, egal ob chemisch, immunologisch oder mechanisch z.B. durch Scherkräfte, ruft eine Kaskade an inflammatorischen Prozessen hervor [10–12]. Unter den EC gibt es auch spezialisierte Zellen, die mit mechanosensorischen Organellen, sogenannten *primary cilia*, eine Art Sensoren, gekoppelt an molekulare Schalter, ausgerüstet sind und durch Ca^{2+} und NO Signalwege intrazelluläre Aktivierungsprozesse auslösen können [12, 13]. Aktivierte EC exprimieren Oberflächenadhäsionsmoleküle wie Selektine (englisch: *selectins*), intrazelluläre Adhäsionsmoleküle (englisch: *intracellular adhesion molecules*, ICAM) oder vaskuläre Zelladhäsionsmoleküle (englisch: *vascular cell adhesion molecules*, VCAM) an welche Monozyten und T-Zellen haften können [11]. Charakteristisch für den Ablauf der Atherosklerose ist auch die Veränderung der interzellulären Verbindungsproteine zwischen den EC, wodurch diese Barriere

permeabel für Lipoproteine wird [10] und es zu einer Einlagerung von Lipiden zwischen der Intima und Media kommt, was wiederum zu einer Infiltration von Makrophagen führt und in einem Umbau oder auch einer Differenzierung von glatten Gefäßmuskelzellen (englisch: *vascular smooth muscle cells*, VSMC) in Schaumzellen (englisch: *foamcells*) resultiert [14, 15]. Typisch ist auch die zelluläre Infiltration von Leukozyten und Ansammlung von lipidgefüllten Makrophagen in die Gefäßwand, welche Entzündungsfaktoren wie Interferon- γ , Interleukin-1 und 2, sowie Tumornekrosefaktor α (TNF- α) ausschütten [8, 16–18]. Die dann in der Intima vorhandenen Makrophagen exprimieren einen Scavengerrezeptor und nehmen zusätzlich Lipoproteine auf. Lysosomale Fehlfunktionen in Makrophagen und makrophagenähnlichen Zellen (englisch: *macrophagen like cells*) führen zu einer Umwandlung in Schaumzellen, welche daraufhin in Apoptose enden [8, 16]. In diesen Zell-Lipidansammlungen stellen die nekrotischen Überbleibsel den Kern der Plaques dar, welche durch Ruptur eine Menge an thrombogenen Faktoren, wie dem von Willebrand Faktor (VWF) und Thromboxan A2 (TXA2) ausschütten, was in einem intravasalen Thrombus und gegebenenfalls in einem Infarkt enden kann [7, 16]. Die Kalzifizierung dieser Ansammlungen von Lipiden geschieht durch Inflammation und oxidativen Stress über eine aktive Differenzierung von VSMC in osteoblastenähnliche Zellen (englisch: *osteoblast like cells*), was zu Mikrokalzifikationen führt [15]. Durch die Sekretion von Zytokinen wie Tumornekrosefaktor β (TNF- β) oder Interferon- γ , fibrogene Mediatoren und Wachstumsfaktoren, wird die Migration und Proliferation von VSMC angeregt und eine dichte extrazelluläre Matrix gebildet [11]. Im Rahmen dieser Umbauprozesse wird die Intima immer dicker, wodurch es aufgrund der zunehmenden Diffusionstiefe zur Neovaskularisation, aber auch zur Zellhypoxie innerhalb der Gefäßwand kommt [19–21]. In Übersicht dieser Abläufe stellt die zugrundeliegende Ursache der Atherosklerose die chronische Entzündung der Gefäßwand dar, im Speziellen die der Media [17]. Die Atherosklerose ist nach aktueller Ansicht eher eine micro- als macrovaskuläre Erkrankung, da offensichtlich zuerst die „*vasa vasorum*“ von diesem Umbauprozess betroffen sind [19].

1.1.1 Klinik der koronaren Herzerkrankung

Die KHK, als die kardiale Form der Atherosklerose, zeigt in ihrer klinischen Ausprägung oft typische Brustschmerzen oder eine Brustenge, auch bekannt als Angina Pectoris (AP), welche in den Kiefer, Rücken oder Bauch ausstrahlen kann [22]. Die Schmerzen werden durch verschiedene Botenstoffe wie zum Beispiel Adenosin ausgelöst, die aufgrund einer Minderperfusion der Gefäße abgegeben werden [23–25]. Die stabile AP (SAP) ist charakterisiert durch ein reversibles Missverhältnis zwischen myokardialem Sauerstoffbedarf und Angebot. Die Beschwerden, die dadurch auftreten, sind der Definition nach reversibel. Die Symptomatik alleine ist jedoch noch kein direkter Beweis, da die KHK unabhängig von ihrer Ausprägung auch stumm verlaufen kann [22]. Diagnostisch wegweisend ist die Symptomatik, wenn diese auf Gabe von Nitraten reagiert [26], in Kombination mit der Wahrscheinlichkeit der Diagnose, aufgrund der seit langem bekannten und weit verbreiteten Risikofaktoren wie Bluthochdruck, der Hyperlipidämie, dem Diabetes, dem Rauchen, der Ernährung, der fehlenden körperlichen Aktivität und der genetischen Disposition [27–33]. Die Canadian Cardiovascular Society hat schon 1976 eine Klassifikation der stabilen Angina Pectoris erstellt, die bis heute noch ihre Gültigkeit hat [34].

Tabelle 1: Einteilung des Schweregrads der AP mittels Klassifikation nach der Canadian Cardiovascular Society [34]

AP: Angina Pectoris

Klassen	Kriterien
I	Keine AP bei Alltagsbelastung (Laufen, Treppensteigen) aber bei plötzlicher oder längerer physischer Belastung
II	AP bei stärkerer Anstrengung (schnelles Laufen, Bergaufgehen, Treppensteigen nach dem Essen, bei Kälte, Wind oder psychischer Belastung)
III	AP bei leichter körperlicher Belastung (normales Gehen, Ankleiden)
IV	AP in Ruhe oder bei geringster körperlicher Belastung

Das Basisprogramm der initialen Diagnostik bei der SAP beinhaltet eine laborchemische Untersuchung, ein Ruhe-EKG, ein Echokardiogramm und bei bestimmten Patienten mit atypischen Beschwerden oder dem Verdacht auf eine pulmonale Erkrankung ein Röntgen Thorax. Das Belastungs-EKG ist aufgrund seiner Einfachheit und breiten Verfügbarkeit sehr gut zur weiterführenden nicht invasiven Diagnostik geeignet. Da die KHK mit nicht invasiver Diagnostik zu einem akzeptablen Teil erkannt werden kann, ist die Koronarangiographie (Synonym: perkutane Koronarintervention (PCI)) für die reine Diagnostik eher selten sinnvoll [22]. Zur Therapie der KHK stehen folgende Ansätze zur Verfügung: 1. die konservative nicht-medikamentöse Therapie durch Lebensstilanpassung mit Ernährungsumstellung, körperliches Training, Vermeidung von Alkohol und Nikotin, 2. die medikamentöse Therapie mit Thrombozytenaggregationshemmer, Lipidsenker, Betablocker, Hemmer des RAA-Systems und 3. die Revaskularisationstherapien mittels PTCA oder der aortocoronarer Bypass Operation (ACB) [35]. Je nach Beschwerdesymptomatik, Patient und Situation, bleibt es immer eine Einzelfallentscheidung welcher Art der Therapie gewählt wird. Die PTCA scheint bei symptomatischen Patienten mit 1 bis 2 Gefäßerkrankung zumindest was die AP angeht, der nicht invasiven Therapie überlegen [36].

1.1.2 Akute Koronarsyndrom

„Leitsymptom des akuten Koronarsyndroms (ACS) ist der akute Thoraxschmerz“ [37]. Die Ursache liegt in der plötzlichen Ruptur, oder auch Erosion der vorbestehenden atherosklerotische Plaque, mit folgender Thrombose oder Embolisation der Koronararterie, wodurch es zu einer myokardialen Unterversorgung kommt. Unter dem Sammelbegriff des ACS werden die klinischen Bilder der instabilen Angina Pectoris (IAP), dem Nicht-ST-Hebungsinfarkt (englisch: *non-ST elevation myocardial infarction*, NSTEMI) und dem ST-Hebungsinfarkt (englisch: *ST elevation myocardial infarction*, STEMI) zusammengefasst [38].

Tabelle 2: Unterteilung des akuten Koronarsyndroms [38]

IPA: instabile Angina Pectoris, AP: Angina Pectoris, NSTEMI: Nicht-ST-Hebungs-Myokardinfarkt, STEMI: ST-Hebungs-Myokardinfarkt

Bezeichnung	Kriterien
IAP	AP + unspezifische EKG Veränderungen + normales Troponin T
NSTEMI	AP + unspezifische EKG Veränderungen + Troponin T Veränderung
STEMI	AP + ST Hebung im Ruhe-EKG

Das klinische Bild der akuten Form der KHK resultiert meist aus einem kompletten Verschluss einer Koronararterie durch Thrombose oder Embolie [38]. Risikopatienten mit therapierefraktärer Angina, ausgeprägten EKG-Veränderungen oder hämodynamisch instabile Patienten sollten innerhalb 72 Stunden invasiv behandelt werden [39]. Mit welcher Methode wird schon lange kontrovers diskutiert. In einer Übersicht mit 23 randomisierten Vergleichsstudien zwischen PCI und Bypass mit insgesamt 9963 Patienten, war die ACB im Outcome zwar wirksamer in Bezug auf die AP und hatte auch weniger benötigte Revaskularisationen zur Folge, aber das Risiko für perioperative Schlaganfälle war dafür größer [40]. Laut deutscher Gesellschaft für Kardiologie lag die Sterblichkeit im Krankenhaus nach STEMI und PCI 2015 bei 11,7% [41]. In einer Studie mit 4815 Patienten aus 80 Kliniken zwischen 1994 und 2000 über die durchschnittliche Dauer bis zur Angiographie lag die Zeit beim ACS bei 122 Minuten [42]. Interessanterweise haben Frauen laut aktuellem Report der AHA eine durchschnittlich längere Zeit bis zur Intervention und auch eine höhere Sterblichkeitsrate nach Myokardinfarkt [43].

1.2 Cyclophilin A (CyPA)

Bereits 1976 konnte der immunsupprimierende Effekt von Cyclosporin A (CsA), ein aus Pilzen gewonnener Stoff, nachgewiesen werden [44]. Trotz der leber- und nierentoxischen Nebenwirkung war der große Nutzen dieser Substanz im Bereich der Organtransplantation durch seine organabstoßungshemmende Wirkung bereits früh unverzichtbar [45]. 1984 schließlich konnte der

Bindungspartner von CsA aus dem Zytosol von Rinder-Thymuszellen isoliert und als dessen spezifisches Bindungs-Protein Cyclophilin A (CyPA) beschrieben werden [5, 46]. Noch im selben Jahr wurde in einer anderen Arbeit eine neue Enzymklasse entdeckt und als peptidyl-prolyl cis-trans-isomerase (PPIase) klassifiziert [47]. Erst 1989 wurde bei der Aufschlüsselung der Aminossequenzen der PPIase erkannt, dass es sich hier um das gleiche CsA-bindende Protein handelt wie bei dem bereits bekannten CyPA [48].

1.2.1 Allgemeines zu Cyclophilin A (CyPA)

CyPA ist ein 18 kDa großes Protein. Es gehört zur Familie der Cyclophiline und wurde schon in Säugetieren, Pflanzen, Insekten, Pilzen und Bakterien nachgewiesen [49, 50]. CyPA hat eine achtsträngige antiparallele β -Fass Struktur mit 2 Alpha-helices, die das Fass von beiden Seiten umschließen [50–52]. Wie bereits seine Entdecker und viele andere beschrieben haben, bindet es an CsA [5, 46, 53–55]. CyPA besitzt eine Vielfalt an physio- und pathophysiologischer Funktionen wie die Beeinflussung der chemotaktischen Aktivität von Neutrophilen, Eosinophilen, Monozyten und T-Lymphozyten [53, 56, 57], die cis-trans-Isomerisation von Peptidbindungen und Proteinfaltung [48, 50], es beeinflusst intrazelluläres Trafficking [58, 59], ist maßgeblich an der Thrombozytenaggregation und der Produktion von reaktiven Sauerstoffspezies (englisch: *reactive oxygen species*, ROS) beteiligt [51, 60–64]. Anfangs lag der Fokus auf dem intrazellulären Vorkommen und der PPIase-Aktivität von CyPA, zuerst innerhalb des Zellkernes und des Zytosols [55, 65, 66], da man es für ein rein intrazelluläres Protein hielt. Im Gegensatz zu Cyclophilin B und Cyclophilin C besitzt es nämlich auch keine Signal-Export-Sequenz [50]. Relativ schnell war dann aber auch das extrazelluläre Vorkommen und Verhalten von CyPA, mit dessen Relation zu Entzündungsprozessen, von großem Interesse [53]. Die Liste der Erkrankungen, bei welchen man die Anteilnahme von CyPA bis heute beschrieben hat, ist mittlerweile sehr lang. Außerdem steht sehr häufig die Höhe der CyPA-Konzentration in Korrelation mit der Schwere oder Ausprägung der jeweiligen Erkrankung, so zum Beispiel bei der Sepsis, der chronisch obstruktiven Lungenerkrankung (englisch: *chronic obstructive pulmonary disease*, COPD), beim Asthma und der rheumatoiden Arthritis [67–73]. Im

Zusammenhang mit viralen Infektionen benötigt das Humane Immundefizienz-Virus (HIV) CyPA um an der Zielzelle anzudocken und sich zu replizieren [74, 75]. Auch bei malignen Erkrankungen scheint CyPA seinen Teil zur Pathophysiologie beizutragen, so nachgewiesen beim serösen Ovarialkarzinom [76] und multiplem Myelom [77]. Im Formenkreis der kardialen Erkrankungen nimmt es unter anderem Einfluss auf die Hypertrophie und den strukturellen Umbau über die Stimulation der Proliferation und Migration von Fibroblasten [51, 78, 79], auf die pulmonal arterielle Hypertonie [80, 81], die arrhythmogene Kardiomyopathie [82] und natürlich, wie in dieser und vielen anderen Arbeiten beschrieben, auch auf die Atherosklerose und die KHK [61, 83–87]. Interessanterweise beeinflusst CyPA nicht nur proinflammatorischen Signalwege, sondern scheint innerhalb von Entzündungsprozessen auch bremsende Effekte zu besitzen. So konnte bei der Prionen-Erkrankung ein dämpfender Effekt von CyPA auf die von der Infektion her resultierende Entzündungsreaktion dokumentiert werden [88]. Bei der Amyotrophen Lateralsklerose oder dem Schlaganfall war jedoch wieder eine positive Korrelation zur Entzündung oder dem Progress der jeweiligen Erkrankung zu verzeichnen [89, 90]. Bei CyPA defizienten Mäusen wurde wiederum beschrieben, dass es zu einem neuroprotektiven Effekt kommt, da die Translokation eines apoptose-induzierenden Faktors nach Hypoxie nicht ablaufen kann [59]. Was bis zum heutigen Zeitpunkt immer noch als Mysterium der Cyclophiline gilt ist die Tatsache, dass eine komplette Defizienz von CyPA, B oder D bei genetischen Knockout-Mäusen weder eine gesteigerte Letalität, noch im Falle von CyPA oder Cyclophilin D eine nennenswerte Veränderung des Phänotyps mit sich bringt [4, 91].

1.2.2 Intrazelluläres Cyclophilin A (iCyPA)

Intrazelluläres CyPA (iCyPA), welches in hohen Konzentrationen vor allem im Zellkern und im Zytosol vorkommt [50], beeinflusst eine Menge von Zellstoffwechselfunktionen wie die Denovo- und Re-Proteinfaltung [50, 92], Trafficking [58] und die Cis- Transisomerisation über seine PPIase Aktivität [49]. Je nach Zelltyp konnten unterschiedliche Einflüsse von iCyPA beobachtet werden, wie auf die Differenzierung von T-Zellen und Epithelzellen [64, 91, 93,

94], oder auf die Aktivität von T-Zellen über die Interleukin-2 Tyrosin-Kinase Interaktion [95]. Bei der Angiotensin II (ATII) induzierten ROS Produktion innerhalb von VSMC ist die iCyPA gesteuerte Translokation der zytosolischen NADPH-Oxidase-Untereinheit p47^{phox} beteiligt [63]. Posttranskriptional kann iCyPA über molekulare Mechanismen wie Phosphorylierung [96], Glutathionylierung [97] oder durch Acetylierung in seiner Funktion maßgeblich beeinflusst werden [64]. Lammers et.al. hat beschrieben, dass zwischen 40-50% des iCyPA in acetylierter Form vorliegen [98]. So kann die katalytische Aktivität durch Acetylierung um das bis zu 35 fache und die Affinität von CyPA zu CsA um das bis zu 20-fache reduziert werden [98]. Innerhalb von Endothelial-Zellen kann durch Acetylierung von iCyPA die Expression von Adhäsionsmolekülen wie VCAM-1 für Monozyten erhöht werden [99]. Dass iCyPA über die Bildung eines Komplexes mit Zink-Ionen zur Transkriptionsmodulation fähig ist und die Bindung an CsA behindert wird, ist bereits seit 1995 bekannt [66, 100]. Unter den ganzen proinflammatorischen Einflüssen hat iCyPA aber auch eine zellprotektive Wirkung gegenüber der Hypoxie und Reoxygenierung induzierten Apoptose mittels Hemmung der NADPH-Oxidase Aktivität, was innerhalb von Myokardzellen beobachtet werden konnte [101]. Selbst bei der Zytokinese scheint iCyPA einen Teil der Abläufe zu beeinflussen und steuert hiermit zur Instandhaltung des Genoms bei [102].

1.2.3 Freies Cyclophilin A (Serum-CyPA)

CyPA wurde vorerst als primär intrazellulär agierendes Protein beschrieben [66]. Schnell war jedoch klar, dass es auch extrazellulär vorkommt. Zum einen durch Freisetzung nach Zelluntergang, zum anderen wird es aber von Zellen auch direkt sezerniert [86]. Dabei wird es aktiv mittels Vesikeltransport über die Zellmembran extrazellulär geschleust [103], wofür es in der acetylierten Form vorliegen muss [99]. Je nach Zelltyp wird über verschiedene Stimuli die Sekretion von Serum-CyPA angeregt. Über Thrombin oder Adenosindiphosphat (ADP) aktivierte Thrombozyten können über 300 verschiedene Proteine freisetzen, unter anderem Serum-CyPA [104, 105]. Mit Glucose stimulierte Monozyten setzen Serum-CyPA extrazellulär frei [106]. Serum-CyPA wird von fibroblastenähnlichen Synovialzellen (englisch: *fibroblast-like synoviocytes*, FLS)

und von Makrophagen nach Stimulation mit Lipopolysacchariden aktiv sezerniert [53, 107]. Bei der Differenzierung von CD34⁺- zu Schaumzellen wird währenddessen aktiv Serum-CyPA ausgeschüttet [108]. Die Hauptursache für die extrazelluläre Sekretion von Serum-CyPA ist jedoch wahrscheinlich die Entzündung im Allgemeinen [53, 55]. Im Speziellen kommen hier den ROS ein Sonderstatus zu. Eine bestimmte Menge an ROS wird vom Körper selbst für physiologische Stoffwechselfvorgänge hergestellt und auch benötigt [51]. In entsprechender Konzentration wirkt es, auch im Zusammenspiel mit Serum-CyPA jedoch zellschädigend sowie entzündungsfördernd und kann sogar zum Zelltod führen [53, 109, 110]. In bereits einigen Arbeiten konnte die extrazelluläre Freisetzung von Serum-CyPA durch Kardiomyozyten, kardiale Fibroblasten, glatte Gefäßmuskelzellen, Endothelialzellen und Makrophagen über die Stimulation mit ROS gezeigt werden, wobei auch die Menge an freigesetztem Serum-CyPA mit der Höhe des oxidativen Stress korrelierte [51, 103]. Auch die intrazelluläre Konzentration von CyPA stieg mit der Höhe von ROS an [111]. Wie schon bei iCyPA wurden bei Serum-CyPA je nach Zielzelle teils unterschiedliche Funktionen beschrieben [112]. So hat es an ECs Einfluss auf die Apoptose, Proliferation, Migration und Angiogenese [113], an VSMC auf Migration, Proliferation und Matrixdegradation, an Leukozyten auf Migration, Proliferation und Differenzierung [9, 49, 55, 57, 64, 114, 115]. CD147 (Synonym: Extrazellulär Matrix Metalloproteinase Inducer (EMMPRIN) oder auch Basigin) ist ein transmembranöses Protein mit einer Vielzahl an potentiellen Bindungspartnern und dient als Hauptrezeptor für Serum-CyPA [55, 87, 116, 117]. Bekannte Signalwege über die Serum-CyPA-CD147 Interaktion beeinflussen die Chemotaxis von Leukozyten, die Inflammation, die Matrix-Metalloproteinasen (MMP) Aktivierung, die Proliferation sowie Migration, wobei hingegen die Apoptose und Interleukin 8 (IL-8) Signalwege bisher noch nicht vollständig geklärt sind [64, 112]. Eine der wohl am häufigsten beschriebenen Auswirkungen des Zusammenspiels dieser zwei Partner beschäftigt sich mit der Chemotaxe und proinflammatorische Aktivität [49, 118]. Passend dazu führt die Blockierung von CD147 in Monozyten zu einer gehemmten Chemoattraktion und Zytokinausschüttung [119]. Der Rezeptor selbst konnte wie Serum-CyPA bei

aktivierten Thrombozyten [120], sowie bei bestimmten Erkrankungen wie z.B. dem akuten Myokardinfarkt erhöht exprimiert nachgewiesen werden [121]. Im Zusammenhang mit Tumorerkrankungen kommt CD147 eine entscheidende Rolle zu, indem die für die Tumordinvasion nötigen MMPs darüber aktiviert werden [116, 122]. Beim Knockdown von CD147 kommt es im Mausmodell zu Sterilität und unterschiedlich neurologischen Abnormalitäten [116]. Trotz der Ausschaltung des Rezeptors waren jedoch auch hier weitere Interaktionen zwischen Serum-CyPA und den Zielzellen zu verzeichnen, was darauf hinweist, dass es noch weitere Möglichkeiten zur Interaktion gibt [64]. Die molekularen Mechanismen selbst zwischen CD147 und Serum-CyPA sind bis heute immer noch nicht im Ganzen geklärt [64].

1.2.4 Thrombozytengebundenes Cyclophilin A (Tz-CyPA)

Wenn extrazellulär freigesetztes Serum-CyPA über CD147 am Thrombozyten bindet, führt es über den PI3 kinase/Akt Signalweg einerseits zur einer Konformitätsänderung des Thrombozyten und andererseits zur Ausschüttung von proinflammatorischen Zytokinen [87, 105, 123]. Außerdem kommt es über diese Reaktion zusätzlich zu einer verstärkten Thrombusformation der Plättchen durch eine Steigerung der Adhäsion untereinander [105]. Maßgeblicher Faktor für die Aktivierung der Thrombozyten ist die durch Tz-CyPA beeinflusste intrazelluläre Kalziumkonzentration, die durch den Einstrom von außen und Freisetzung aus den intrazellulären Speichern zunimmt [124]. Über die Beeinflussung der ROS Produktion moduliert Tz-CyPA die Interaktion zwischen dem Thrombozyten Glykoprotein Rezeptor Integrin $\alpha\text{IIb}\beta\text{3}$ und dem Zytoskelett, welche zur Thrombin induzierten Plättchenaggregation benötigt wird. Ein Mangel von CyPA bei defizienten Mäusen resultiert deswegen in einer deutlich verlängerten Blutungszeit [60]. Durch Cyclophilin aktivierte Thrombozyten sind in der Lage, mit Monozyten zusammen, Monozyten-Plättchen-Aggregate (englisch: *monocyte-platelet aggregates*, MPAs) zu bilden [87, 123]. Interessanterweise wurde die über CD147 beeinflusste Adhäsion von Thrombozyten in ihrem Ablauf unabhängig von iCyPA nachgewiesen [105].

1.3 Cyclophilin A (CyPA) bei der koronaren Herzerkrankung und beim Myokardinfarkt

CyPA ist durch seine diversen Funktionen im Rahmen von Entzündungen an unterschiedlichen Stellen bei der Atherosklerose und somit auch an der Entstehung der KHK beteiligt. Der entscheidende Punkt zur Ausbildung der KHK, welche in einem Myokardinfarkt (MI) enden kann, ist die Entstehung eines oxidativen, entzündlichen Milieus an der Gefäßwand [86]. CyPA ist der durch ROS induzierte Hauptfaktor für die Modulation des Ablaufs der Entzündung, mitsamt seiner Signalwege und der Reihe an beteiligten Zellen [61, 119, 125]. Durch die Aktivierung von CyPA kommt es über Angiotensin II (ATII) zu einer Steigerung der ROS Produktion, wodurch die Entzündung noch weiter vorangetrieben wird [51, 63]. CyPA fördert die Migration und das Wachstum der VSMC durch Proliferation und Hypertrophie und steigert somit die Hyperplasie der Intima und Media [111, 126]. So bestätigt durch die Korrelation von erhöhtem Plasma CyPA bei der Karotisstenose [89], sowie durch die Tatsache das im Mausmodell der durch Ligatur induzierte Stress die Hyperplasie der Intima und Media bei CyPA defizienten Mäusen signifikant geringer entstehen ließ [64]. Durch Hochregulation der Oberflächenrezeptoren VCAM-1 und E-Selektin und des Transkriptionsfaktors FoxO1 in ECs wird die Chemotaxe, Adhäsion, Migration und später auch die Apoptose von Leukozyten beeinflusst [61, 103, 125, 127, 128]. Die Steuerung der *scavenger receptor* Expression moduliert die *low density lipoprotein* (LDL) Aufnahme in die für die Entwicklung der Atherosklerose wichtigen Monozyten [20, 114] und somit auch in die Gefäßwand selbst [129, 130]. So kam es im Umkehrschluss zu einer verringerten LDL Aufnahme, verringerten Expression von VCAM-1, weniger ROS induzierten Entzündungsreaktion und deutlich weniger Aktivierung und Apoptose in ECs beim CyPA defizienten Mausmodell [129]. Über den CD147 Signalweg werden MMP-9 in Monozyten und MMP-2 in VSMC hochreguliert, wodurch es zum Strukturumbau des perivaskulären Gewebes im Rahmen der Atherosklerose kommt [131]. Über diese Fülle an Interaktionen wurde die direkte oder auch indirekte Beteiligung von CyPA oder seinem Rezeptor CD147, schon bei vielen Erkrankungen und deren Pathomechanismen nachgewiesen. Da CyPA bereits

bei der Entstehung der Atherogenese beteiligt ist und weiter zusätzlich freigesetzt wird [61], erscheint es nicht verwunderlich, dass es auch in direkter Relation zur KHK steht und auch mit deren Schwere korreliert [86]. In deutlicher Erhöhung nachgewiesen wurde es auch schon direkt inner- und unterhalb der arteriellen Plaques bei Patienten mit Myokardinfarkt (MI) [86]. Beim akuten Koronarsyndrom war es signifikant höher als bei der stabilen AP und korrelierte positiv mit anderen Surrogatparametern wie MMP-3, MMP-9 und dem C-reaktiven Protein (CRP) [132]. Beim STEMI ist 6 Monate nach Ereignis eine niedrige Konzentration von CyPA mit einer besseren linksventrikulären Ejektionsfraktion (LVEF) assoziiert [133] und bei der entzündlichen und nichtentzündlichen Kardiomyopathie korreliert der CyPA-Spiegel mit dem Ausmaß an myokardialem Remodeling [134].

1.4 Cyclophilin A in Diagnostik und Therapie

Biomarker zur Diagnostik, Therapiebewertung und Überwachung, oder zur Prognoseabschätzung von Erkrankungen gibt es im klinischen Alltag bereits einige. Im Speziellen für den Formenkreis der Gefäßerkrankungen seien hier die D-Dimere, das B-natriuretische Peptid (BNP), Fibrinogen und CRP genannt [135–137]. CyPA und sein Rezeptor CD147 wurden in den letzten Jahren schon in einer Fülle von Arbeiten bezüglich ihrer potentiellen Kapazität zur Diagnostik der unterschiedlichsten Erkrankungen genannt. Bei der KHK könnte CyPA zum Beispiel zur Erkennung, zur Einschätzung der Ausprägung, zur Planung einer invasiven Diagnostik und zur Prognoseeinschätzung herangezogen werden [84, 86]. In Bezug auf die Vorhersagekraft für vaskuläre Ereignisse übertrifft CyPA laut Ohtsuki et al sogar bisherige Marker wie BNP, Homocystein oder CRP [83]. Auch für die Erkennung und Einschätzung der Schwere von Entzündungsreaktionen, sowie zur Einschätzung der jeweiligen Prognose, scheint CyPA Potential zu besitzen [89]. Selbst für die Früherkennung der Folgen einer kardiovaskulären Operation, wie das akute Nierenversagen, könnte es in Zukunft eingesetzt werden [138]. Bei Interventionen mittels Ballonangioplastie im Rahmen der chronisch thromboembolischen pulmonalen Hypertonie könnte CyPA auch genutzt werden, um den therapeutischen Effekt im Verlauf darzustellen [139].

Natürlich ist CyPA dank seiner vielfältigen Funktionen auch Ziel für potentielle Beeinflussung. So lässt sich die Affinität zu CsA mittels Zinkionen oder Acetylierung modulieren [66, 98], wobei die Acetylierung im Speziellen noch weitere Veränderungen der Funktionalität von CyPA mit sich bringt. Hiermit kann die katalytische Aktivität bis um das 35-fache reduziert, oder die Bindung an das HIV-1 Kapsid verändert werden [98].

Das schon seit Jahren bekannte Medikament, welches als Namensgeber von CyPA gilt, da es dieses als therapeutisches Ziel hat, ist CsA. CsA wird unter anderem in der Transplantationsmedizin eingesetzt, da es die Abstoßungsreaktion von Spenderorganen hemmt [45]. Die immunsupprimierende Wirkung von CsA entsteht durch die Blockade der Transkription von zytokinrelevanten Genen über die Hemmung der Phosphatase Calcineurin [54, 98, 140]. In einer Studie über die Langzeittherapie mit CsA konnte bei der kongenitalen Muskeldystrophie typ Ullrich eine Verbesserung bestimmter Muskelgruppen erzielt werden [141]. Durch die Hemmung der entzündungsfördernden Wirkung von CyPA mittels CsA, zeigte sich bei Patienten mit systemischem Lupus erythematodes eine deutlich reduzierte intima-media Dicke der Karotis [142]. Da CD147 und CyPA typische Parameter beim akuten Myokardinfarkt und der folgenden Reperfusion darstellen [143], gab es natürlich auch in der Therapie der ischämischen Herzerkrankungen bereits Versuche mit CsA. Bisher aber eher mit gemischten Ergebnissen. Zum einen konnte in einer kleineren Studie mit 58 Herzinfarkt-Patienten eine verkleinerte Infarktzone nachgewiesen werden [144], bei einer 2015 von Cung et al durchgeführten Studie mit 970 STEMI-Patienten kam es unter der Behandlung mit CsA wiederum zu keiner signifikanten Verbesserung des Outcomes [145]. Um nur selektiv bestimmte Funktionen von CsA zu nutzen und andere wiederum zu umgehen, arbeitet man schon seit Jahren an speziellen CsA-Analoga. NIM811 als ein solcher Vertreter bindet intra- und extrazelluläres CyPA, bildet jedoch keinen Komplex mit Calcineurin [105]. Somit kann es bei einer Infektion mit HIV-1 oder dem Coxsackievirus B3 Einfluss auf die Interaktion des Virus mit der Zelle nehmen, ohne die immunsupprimierende Wirkung von CsA zu entfalten [146, 147]. Auch der Kardiozytenuntergang nach Infarkt war unter der Behandlung mit

NIM811 deutlich geringer [148]. Debio025 ist ein weiteres CsA Analogon ohne Interaktion mit Calcineurin, welches maßgeblich die Hepatitis-C Virus Replikation hemmt [149, 150]. Unter diesen Analoga gibt es auch nicht zellmembranpermeable Vertreter wie das MM218, das durch seine Eigenschaft extrazelluläres CypA (Synonym: Serum-CyPA) hemmt und hiermit bei Balsley et al die Entzündungsreaktion bei allergisch induzierter Lungenentzündung reduziert, ohne dabei die intrazellulären Funktionen von iCyPA zu beeinflussen [151, 105]. Auch MM284 wurde bereits im Mausmodell bei autoimmun induzierter Myokarditis getestet und zeigte durch seine Wirkung deutlich reduzierte Schäden und weniger Fibrose am Myokard [152]. Es gibt sogar CsA-Analoga, die nur eine bestimmte Funktion von CyPA hemmen. SCY-635 als ein solcher Vertreter, hemmt speziell die PPLase-Aktivität von CyPA, ohne wiederum Calcineurin zu beeinflussen [153].

Ein weiterer therapeutischer Ansatz bilden spezifische Antikörper, die entweder den Rezeptor CD147 oder auch CyPA selbst zum Ziel haben. Im Versuch mit solchen Antikörpern konnte gezeigt werden, dass sich spezielle entzündungsauslösende Funktionen wie die Chemotaxe von Neutrophilen durch Serum-CyPA aufheben lassen [117]. So konnte durch Hemmung von CD147 im Mausmodell beim Myokardinfarkt die Zellen vor Reperfusionsschäden geschützt [143] und bei der Sepsis das darauffolgend induzierte Nierenversagen reduziert werden [154]. Beim Asthma konnte man durch eine anti-CD147 Behandlung die bronchiale Hyperreagibilität und Schleimproduktion vermindern [69]. Der speziell für Serum-CyPA entwickelte Antikörper 8H7-mAb führt beim Einsatz zu einer gehemmten Migration von Macrophagen und reduziert die plättchenabhängige Thrombusformation [123].

1.5 Ziel

Das Ziel dieser Arbeit bestand nach Aufarbeitung und Auswertung der Daten in der Untersuchung der Zusammenhänge zwischen freiem Cyclophilin A und seiner thrombozytengebundenen Form mit den Risikofaktoren der koronaren Herzerkrankung, sowie den Ausprägungen des akuten Koronarsyndroms.

Die schon mehrfach geäußerte und zum Teil auch schon bestätigte Hypothese besagt, dass CyPA einen signifikanten Einfluss auf Entzündungen und somit die Entstehung der Atherosklerose besitzt. Viele der klassischen kardiovaskulären Risikofaktoren nehmen Einfluss auf die Entzündung und werden auch selbst durch diese beeinflusst.

Die hier erzielten Erkenntnisse sollten einen weiteren Baustein in der Erforschung des CyPA darstellen, damit es in Zukunft gegebenenfalls in die Diagnostik oder Therapie, eventuell auch in beides, Einzug findet.

2 Material und Methoden

2.1 Patientenkollektiv

Für die Studie wurde auf ausgewählte Daten aus der Datenbank der Uniklinik Tübingen „KardioData“ zugegriffen. Die Daten wurden im Rahmen einer Behandlung der Abteilung für Innere Medizin III, Kardiologie und Angiologie der Universitätsklinik Tübingen im Zeitraum von November 2011 bis April 2013 erhoben. Während der durchgeführten PCI wurde arterielles Vollblut abgenommen und laborchemisch untersucht. In den Jahren 2013-2014 wurden initial 1635 Datensätze a jeweils 342 Datenfelder exportiert. Nach Aufbereitung waren davon noch 420 Patientendatensätze zur Auswertung nutzbar.

Tabelle 3: Patientendaten mit Haupt- und Nebendiagnosen

Kategorische Daten werden in absoluter und prozentualer Häufigkeit dargestellt

	Gesamt	stabile AP	instabile AP	NSTEMI	STEMI
Alter (Jahre)	68 ± 11	69 ± 11	69 ± 11	68 ± 11	61 ± 14
Männlich (%)	285	148 (72,55)	55 (72,37)	57 (73,07)	25 (83,34)
Weiblich (%)	103	56 (27,45)	21 (27,63)	21 (26,92)	5 (16,67)
<i>Summe:</i>	388	204	76	78	30
Risikofaktoren					
Herzinsuffizienz (%)	292	170 (83,34)	57 (75)	48 (61,54)	17 (56,67)
paVc (%)	24	14 (6,86)	8 (10,52)	1 (1,28)	1 (3,34)
Raucher (%)	141	75 (36,76)	30 (39,47)	23 (29,49)	13 (43,34)
Diabetes (%)	116	65 (31,86)	20 (26,32)	24 (30,77)	7 (23,34)
Hypertonie (%)	271	152 (74,51)	53 (69,74)	49 (62,82)	17 (56,67)
Hyperlipidämie (%)	199	115 (56,37)	42 (55,26)	32 (41,03)	10 (33,34)
pos. Familienanamn. (%)	88	49 (24,02)	19 (25)	17 (21,79)	3 (10)

2.1.1 Datensätze nach Ausprägung der KHK

Tabelle 4: KHK gegen keine KHK

Kategorische Daten werden in absoluter und prozentualer Häufigkeit dargestellt.

Ausprägung KHK	Häufigkeit	Prozent (%)
Ausschluss KHK	46	11,0
KHK	369	87,9
keine KHK bekannt	5	1,2
Gesamt	420	100,0

Tabelle 5: KHK Ausprägung

Kategorische Daten werden in absoluter und prozentualer Häufigkeit dargestellt.

KHK Ausprägung	Häufigkeit	Prozent (%)
Ausschluss KHK	46	11,0
1-Gefäß-KHK	58	13,8
2-Gefäß-KHK	102	24,3
3-Gefäß-KHK	209	49,8
keine KHK bekannt	5	1,2
Gesamt	420	100,0

2.1.2 Datensätze nach Ausprägung der KHK und Hauptdiagnose

Tabelle 6: KHK Ausprägung mit Hauptdiagnosen

Kategorische Daten werden in absoluter Häufigkeit dargestellt. KHK: koronare Herzerkrankung, AP: Angina Pectoris, NSTEMI: nicht ST-Hebungs Infarkt, STEMI: ST-Hebungsinfarkt

Geschlecht	KHK	Hauptdiagnose	Anzahl
weiblich	Ausschluss KHK	stabile AP	5
		instabile AP	3
		Myokardinfarkt (NSTEMI & STEMI)	1
	1-Gefäß-KHK	stabile AP	10
		instabile AP	2
		Myokardinfarkt (NSTEMI & STEMI)	4
	2-Gefäß-KHK	stabile AP	11
		instabile AP	9
		Myokardinfarkt (NSTEMI & STEMI)	8
	3-Gefäß-KHK	stabile AP	30
		instabile AP	7
		Myokardinfarkt (NSTEMI & STEMI)	13
männlich	Ausschluss KHK	stabile AP	9
		instabile AP	1
		Myokardinfarkt (NSTEMI & STEMI)	2
	1-Gefäß-KHK	stabile AP	14
		instabile AP	10
		Myokardinfarkt (NSTEMI & STEMI)	15
	2-Gefäß-KHK	stabile AP	35
		instabile AP	16
		Myokardinfarkt (NSTEMI & STEMI)	23
	3-Gefäß-KHK	stabile AP	89
		instabile AP	28
		Myokardinfarkt (NSTEMI & STEMI)	41

2.2 Material

Die CyPA-Messung wurde im Zeitraum zwischen November 2011 bis April 2013 mittels Flusszytometrie durchgeführt. Hier wurde das entnommene Vollblut 1:50 verdünnt und 50 µl in FACS Röhren gegeben [155]. Die Doppelfärbung wurde mit CD42b (BD Biosciences) zusammen mit CD62p-FITC (Beckman Coulter) durchgeführt. Die Inkubationszeit der genutzten Antikörper betrug 30 Minuten [155].

Nach der Inkubation wurden die Zellen mit 0,5% Paraformaldehyd fixiert und mittels BD FACS Calibur Fluss-Cytometer (Becton Dickinson, Oxford, UK [BD]) vermessen. [155]. Hinterlegt wurden die Daten bei den zugehörigen Patienten im Krankenhausinformationssystem „KardioData“.

2.3 Methoden

Zur Datenextraktion wurde der systemseitige Export von „KardioData“ im csv Format genutzt, um diesen dann nach Datenimport durch Microsoft Excel weiter zu verarbeiten. Während der Datenverarbeitung und Prüfung wurde auf das Krankenhausinformationssystem der Abteilung für Innere Medizin III – Kardiologie und Angiologie der Universitätsklinik Tübingen zugegriffen. Zur statistischen Auswertung wurde SPSS von IBM in den Versionen 12-25 und der aktuellen Version von 2020 genutzt. Zur Literaturverwaltung Citavi Version zuletzt in der Version 6.4.0.35

Genutzt wurde nach Export, Zusammenführung und Aufbereitung eine Datenbank mit 420 Datensätzen.

2.3.1 Datenextraktion und Aufbereitung

Die Datensätze wurden aus der Datenbank "KardioData" der Uniklinik Tübingen aufgrund der Datenmengenbeschränkung in 2 Excel-Tabellen exportiert. Eine Tabelle mit den Laborwerte der Patienten und die andere mit dem Restdatensatz. Hierauf folgte die Datenfeldkonvertierung, Datenaufbereitung und Tabellenfusion anhand der Primärschlüssel (StudieneinschlussID). Im Laufe der Datenaufbereitung kamen nochmal aktuellere Datensätze mit Serum-CyPA hinzu, welche auch wieder extrahiert, aufbereitet und zusammengeführt wurden. Irrelevante Datensätze mit Diagnosen wie Vitium oder Perikarderguss, sowie

eindeutige Fehlmessungen, die in der Datenbank als "CyPA-Fehlmessung" gekennzeichnet waren, wurden aus dem Kollektiv entfernt. In regelmäßigen Abständen wurden die Daten immer wieder auf ihre Integrität geprüft. Bestimmte Merkmale, wie zum Beispiel die Herzkatheterlabor-Indikation, Diagnosen, Vor- und Nebendiagnosen mussten, bei fehlender Möglichkeit zur standardisierten Eingabe der Daten, logisch kategorisiert und zusammengefasst werden. Bei fehlenden Teil-Datensätzen wurde mittels dem Krankenhausinformationssystem (KIS) der Klinik, die Daten anhand der Primärschlüssel, wenn fehlend auch mittels Namen und Geburtsdatum, ergänzt. Um die Daten vor Auswertung nochmal zu prüfen, wurden die Diagnosen der Datensätze mit den Herzkatheterberichten verglichen und ggf. korrigiert (hier war der Herzkatheterbericht das Maß). Bei Patienten mit mehreren invasiven Interventionen wurden diese nur mit in das Kollektiv aufgenommen, wenn die Koronarangiographien einen geringeren Abstand als 7 Tage hatten. Datensätze, die im Vergleich mehrerer Quellen inkongruente Werte hatten, wurden gelöscht. Unvollständige Datensätze wurden ebenfalls gelöscht. Zu manchen Patienten gab es in der Datenbank Informationen zu Studienfollowups, welche für die Auswertungen jedoch irrelevant waren. Datensätze mit der Nebendiagnosen rheumatoide Erkrankungen wurden bei bekannter Beeinflussung der Cyclophilin-Werte ausgeschlossen.

2.3.2 Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung erfolgte mit SPSS von IBM in den Versionen 21-25 und der aktuellen Version von 2020. Die hier gezeigten Ergebnisse wurden alle mehrmals, zuletzt mit der Version von 2020 erstellt. Vor jeder Auswertung stand die Prüfung der Verteilungsannahme der Wertemengen. Es wurde immer zuerst die Überprüfung auf Normalverteilung (NV) durchgeführt.

Bei NV der parametrischen Werten beider miteinander verglichenen Gruppen, konnte der t-Test für unverbundene Stichproben durchgeführt werden. Bei keiner NV oder nicht parametrischen Werten einer oder beider miteinander verglichenen Gruppen, wurde der Wilcoxon-Mann-Whitney-Test auch U-Test / MWU-Test genutzt.

Das Signifikanzniveau liegt bei 5 % = 0,05. Ausgewertet wurden immer der Mittelwert (MW) und die Standardabweichung (SD).

Die Frageart oder auch Alternativhypothese war: Gibt es einen signifikanten Unterschied in den zwei Gruppen (z.B. SAP gegen STEMI). Die Anzahl der miteinander verglichenen Gruppen ist 2. Das Zielkriterium der Ergebnisse ist metrisch. Die Stichproben sind unverbunden.

Tabelle 7: Testverfahren / Statistische Tests

MWU-Test: Wilcoxon-Mann-Whitney-Test

Bedingung	Angewandter Test
metrisch-unverbunden (beide Gruppen normalverteilt / parametrisch)	t-Test für unverbundene Stichproben
metrisch-unverbunden (eine oder beide der Gruppen ist, sind nicht normalverteilt / nicht parametrisch)	U-Test (MWU-Test)

Bei allen Auswertungen wird zuerst der Test auf NV mittels Kolmogorov-Smirnov / Shapiro-Wilk durchgeführt. Der Test überprüft die Nullhypothese, ob die Verteilung der Werte einer NV entspricht. Wenn das Ergebnis signifikant (unter dem Signifikanzniveau von 0,05) ist das der Hinweis, dass die Wertemenge signifikant von der NV abweicht. Bei einem Wert von $> 0,05$ kann von einer NV der Werte ausgegangen werden. Die Studie wurde im Sinne der Erklärung von Helsinki durchgeführt und alle Teilnehmer waren schriftlich über die Nutzung der Daten aufgeklärt [155]. Genehmigt wurde die Studie durch das Ethikkomitee (270/2011BO1).

3 Ergebnisse

3.1 Messung von freiem Cyclophilin A [Serum-CyPA]

Serum-CyPA Werte wurden bei insgesamt 389 Patienten in ng/ml mit einem Mittelwert von 18.6 und einer Standardabweichung von 22.6 gemessen.

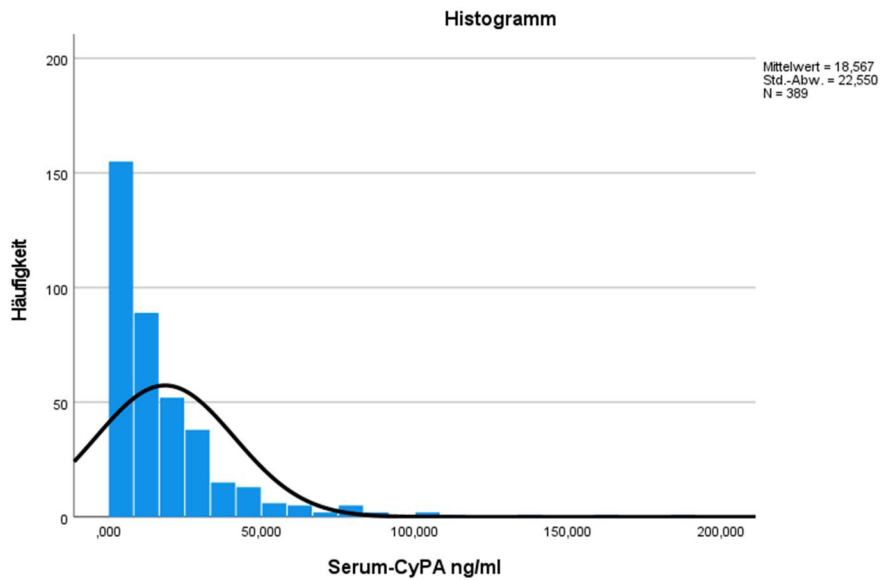


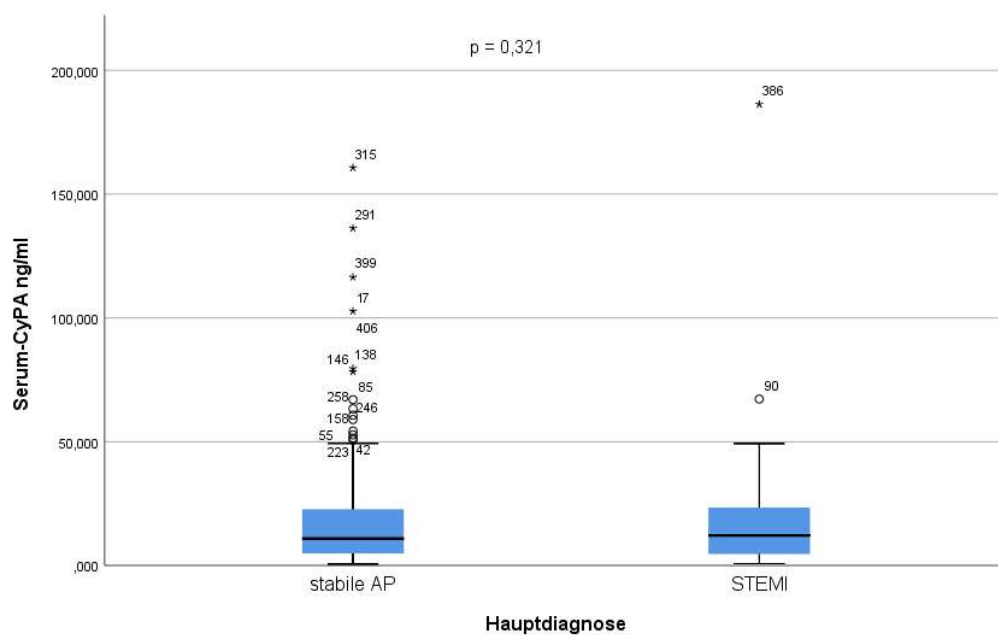
Abbildung 1: Histogramm Serum-CyPA

3.1.1 Korrelationen von freiem CyPA [Serum-CyPA] zu den Hauptdiagnosen

3.1.1.1 *Messung von freiem CyPA [Serum-CyPA] bei Patienten mit stabiler Angina pectoris gegenüber ST-Hebungs Infarkt*

Gemessen wurde hier freies CyPA in ng/ml, wie im Material- und Methodenteil beschrieben, bei Patienten mit stabiler Angina pectoris im Vergleich zum ST-Hebungsinfarkt. Mittels Test auf Normalverteilung wurde zuerst überprüft, ob die Nullhypothese, die Daten sind normalverteilt, zutrifft. Weder bei der stabilen Angina pectoris, noch beim ST-Hebungsinfarkt sind die erhobenen Wertemengen normalverteilt. Somit wurde zum statistischen Vergleich der U-Test (MWU-test) mit $MW \pm SD$ herangezogen.

Es zeigte sich, dass zwischen stabiler Angina pectoris und ST-Hebungsinfarkt kein signifikanter Unterschied in der freien CyPA Konzentration besteht (18.6 ± 23.6 vs. 23.8 ± 36.7 , $p = 0,321$).



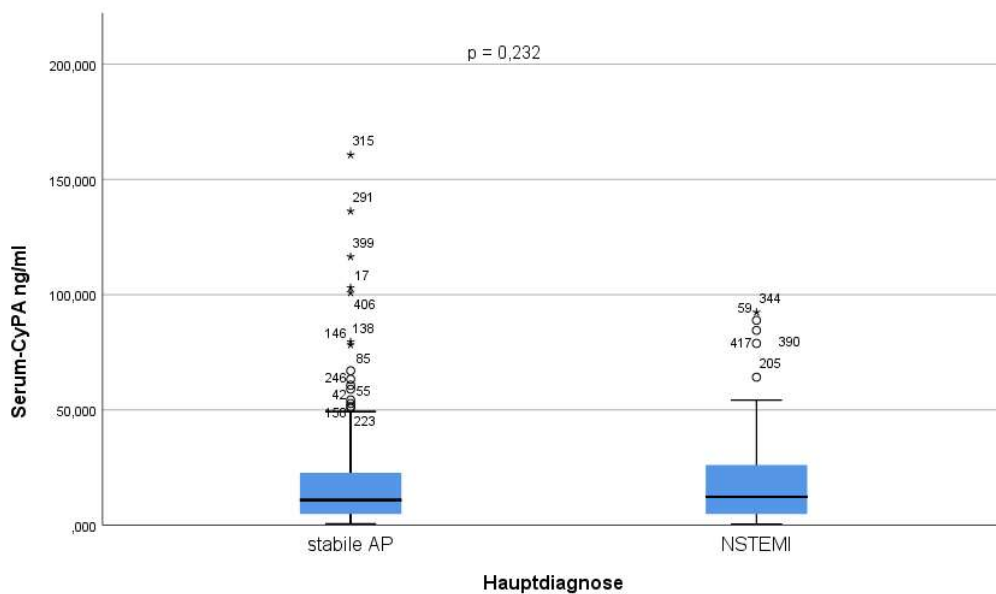
AP: Angina Pectoris, STEMI: ST-Hebungs Infarkt

Abbildung 2: Vergleich der Serum-CyPA bei Patienten mit stabile AP (n = 189) zu STEMI (n = 27)

3.1.1.2 Messung von freiem CyPA [Serum-CyPA] bei Patienten mit stabiler Angina pectoris gegenüber Nicht-ST-Hebungs Infarkt

Gemessen wurde hier freies CyPA in ng/ml, wie im Material- und Methodenteil beschrieben, bei Patienten mit stabiler Angina pectoris im Vergleich zum Nicht-ST-Hebungsinfarkt. Mittels Test auf Normalverteilung wurde zuerst überprüft, ob die Nullhypothese, die Daten sind normalverteilt, zutrifft. Weder bei der stabilen Angina pectoris, noch beim Nicht-ST-Hebungsinfarkt sind die erhobenen Wertemengen normalverteilt. Somit wurde zum statistischen Vergleich der U-Test (MWU-test) mit $MW \pm SD$ herangezogen.

Es zeigte sich, dass zwischen stabiler Angina pectoris und Nicht-ST-Hebungsinfarkt kein signifikanter Unterschied in der freien CyPA Konzentration besteht (18.6 ± 23.6 vs. 19.3 ± 21.1 , $p = 0,232$).



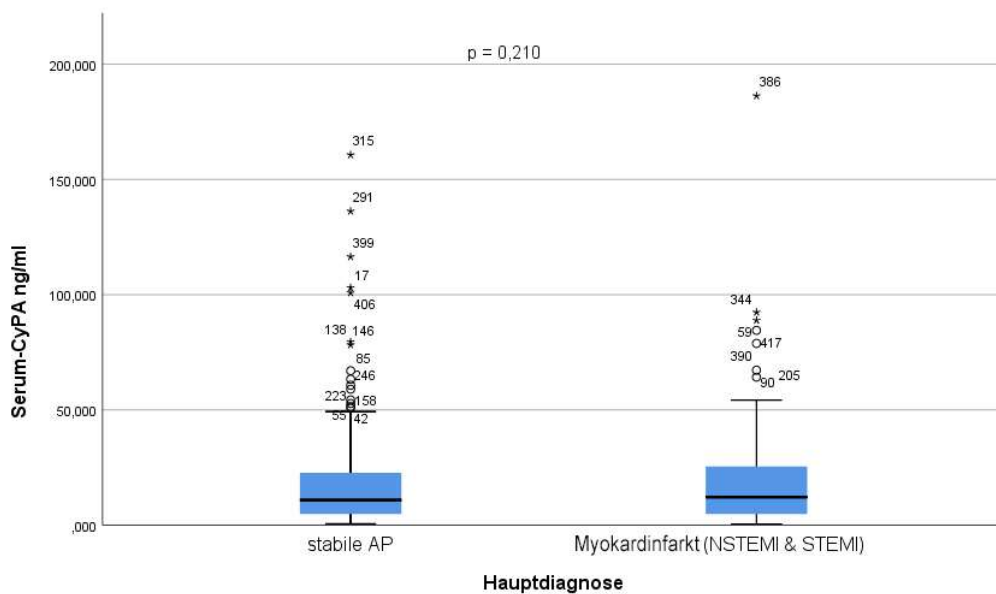
AP: Angina Pectoris, NSTEMI: nicht ST-Hebungs Infarkt

Abbildung 3: Vergleich der Serum-CyPA bei Patienten mit stabile AP (n = 189) zu NSTEMI (n = 74)

3.1.1.3 Messung von freiem CyPA [Serum-CyPA] bei Patienten mit stabiler Angina pectoris gegenüber Myokardinfarkt (NSTEMI & STEMI)

Gemessen wurde hier freies CyPA in ng/ml, wie im Material- und Methodenteil beschrieben, bei Patienten mit stabiler Angina pectoris im Vergleich zum Myokardinfarkt (NSTEMI & STEMI). Mittels Test auf Normalverteilung wurde zuerst überprüft, ob die Nullhypothese, die Daten sind normalverteilt, zutrifft. Weder bei der stabilen Angina pectoris, noch beim Myokardinfarkt (NSTEMI & STEMI) sind die erhobenen Wertemengen normalverteilt. Somit wurde zum statistischen Vergleich der U-Test (MWU-test) mit $MW \pm SD$ herangezogen.

Es zeigte sich, dass zwischen stabiler Angina pectoris und Infarkt kein signifikanter Unterschied in der freien CyPA Konzentration besteht (18.6 ± 23.6 vs. 20.7 ± 26.0 , $p = 0,210$).



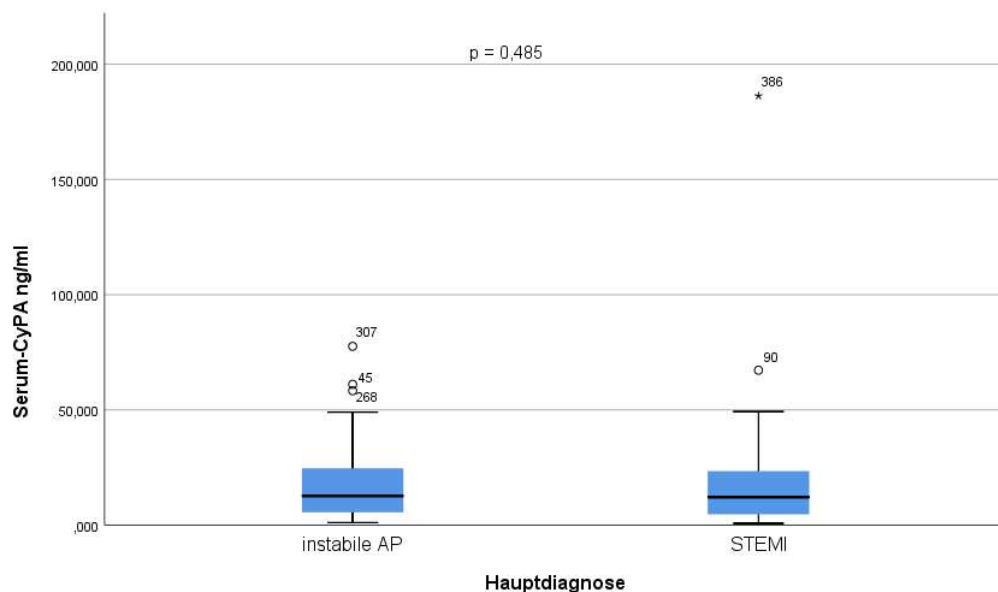
AP: Angina Pectoris, NSTEMI: nicht ST-Hebungs Infarkt, STEMI: ST-Hebungs Infarkt

Abbildung 4: Vergleich der Serum-CyPA bei Patienten mit stabile AP (n = 189) zu Infarkt (n = 101)

3.1.1.4 Messung von freiem CyPA [Serum-CyPA] bei Patienten mit instabiler Angina pectoris gegenüber ST-Hebungs Infarkt

Gemessen wurde hier freies CyPA in ng/ml, wie im Material- und Methodenteil beschrieben, bei Patienten mit instabiler Angina pectoris im Vergleich zum ST-Hebungsinfarkt. Mittels Test auf Normalverteilung wurde zuerst überprüft, ob die Nullhypothese, die Daten sind normalverteilt, zutrifft. Weder bei der instabilen Angina pectoris, noch beim ST-Hebungsinfarkt sind die erhobenen Wertemengen normalverteilt. Somit wurde zum statistischen Vergleich der U-Test (MWU-test) mit $MW \pm SD$ herangezogen.

Es zeigte sich, dass zwischen instabiler Angina pectoris und ST-Hebungsinfarkt kein signifikanter Unterschied in der freien CyPA Konzentration besteht (17.2 ± 15.4 vs. 23.8 ± 36.7 , $p = 0,485$).



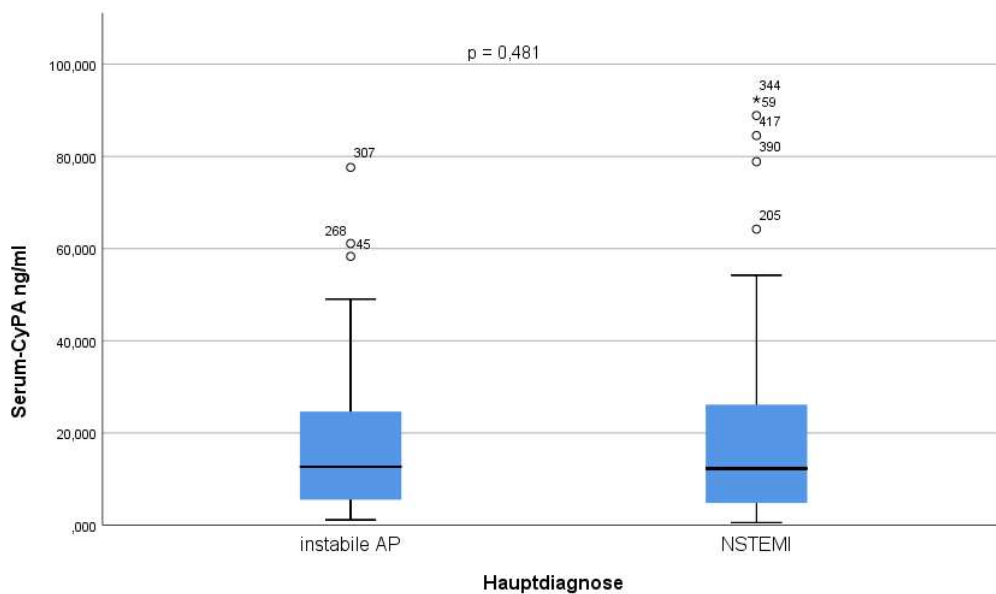
AP: Angina Pectoris, STEMI: ST-Hebungs Infarkt

Abbildung 5: Vergleich der Serum-CyPA bei Patienten mit instabile AP (n = 70) zu STEMI (n = 27)

3.1.1.5 Messung von freiem CyPA [Serum-CyPA] bei Patienten mit instabiler Angina pectoris gegenüber Nicht-ST-Hebungs Infarkt

Gemessen wurde hier freies CyPA in ng/ml, wie im Material- und Methodenteil beschrieben, bei Patienten mit instabiler Angina pectoris im Vergleich zum Nicht-ST-Hebungsinfarkt. Mittels Test auf Normalverteilung wurde zuerst überprüft, ob die Nullhypothese, die Daten sind normalverteilt, zutrifft. Weder bei der instabilen Angina pectoris, noch beim Nicht-ST-Hebungsinfarkt sind die erhobenen Wertemengen normalverteilt. Somit wurde zum statistischen Vergleich der U-Test (MWU-test) mit $MW \pm SD$ herangezogen.

Es zeigte sich, dass zwischen instabiler Angina pectoris und Nicht-ST-Hebungsinfarkt kein signifikanter Unterschied in der freien CyPA Konzentration besteht (17.2 ± 15.4 vs. 19.6 ± 21.1 , $p = 0,481$).



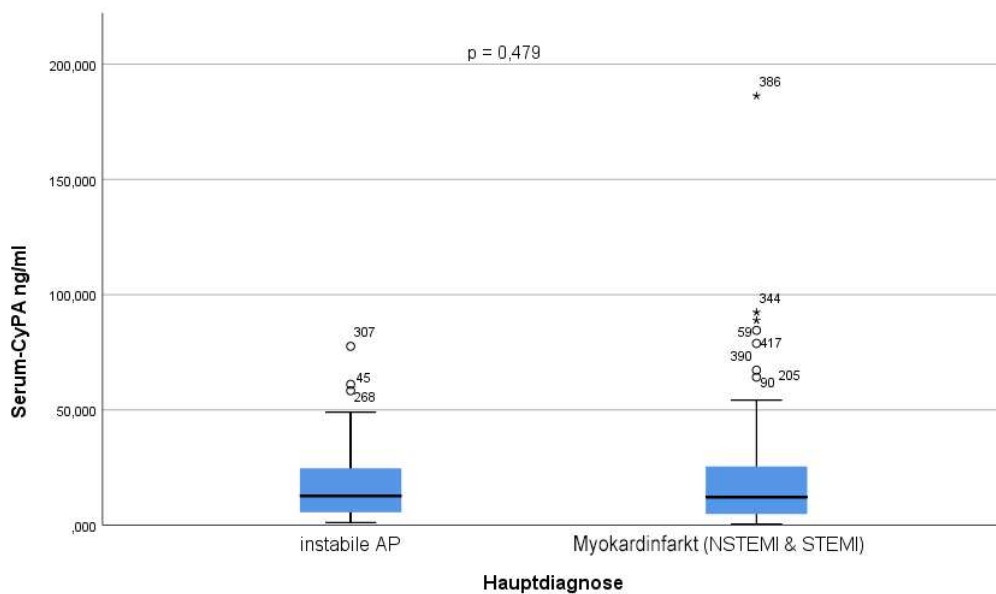
AP: Angina Pectoris, NSTEMI: nicht ST-Hebungs Infarkt

Abbildung 6: Vergleich der Serum-CyPA bei Patienten mit instabile AP (n = 70) zu NSTEMI (n = 74)

3.1.1.6 Messung von freiem CyPA [Serum-CyPA] bei Patienten mit instabiler Angina pectoris gegenüber Myokardinfarkt (NSTEMI & STEMI)

Gemessen wurde hier freies CyPA in ng/ml, wie im Material- und Methodenteil beschrieben, bei Patienten mit instabiler Angina pectoris im Vergleich zum Myokardinfarkt (NSTEMI & STEMI). Mittels Test auf Normalverteilung wurde zuerst überprüft, ob die Nullhypothese, die Daten sind normalverteilt, zutrifft. Weder bei der instabilen Angina pectoris, noch beim Myokardinfarkt (NSTEMI & STEMI) sind die erhobenen Wertemengen normalverteilt. Somit wurde zum statistischen Vergleich der U-Test (MWU-test) mit $MW \pm SD$ herangezogen.

Es zeigte sich, dass zwischen instabiler Angina pectoris und Myokardinfarkt (NSTEMI & STEMI) kein signifikanter Unterschied in der freien CyPA Konzentration besteht (17.2 ± 15.4 vs. 20.7 ± 26.0 , $p = 0,479$).



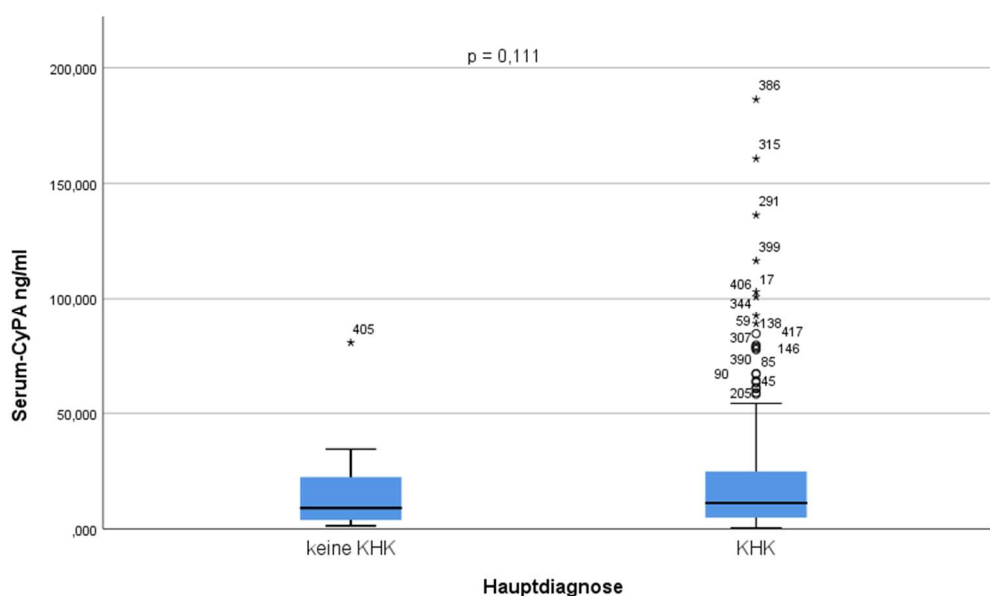
AP: Angina Pectoris, NSTEMI: nicht ST-Hebungs Infarkt, STEMI: ST-Hebungs Infarkt

Abbildung 7: Vergleich der Serum-CyPA bei Patienten mit instabile AP (n = 70) zu Infarkt (n = 101)

3.1.1.7 Messung von freiem CyPA [Serum-CyPA] bei Patienten ohne KHK gegenüber KHK

Gemessen wurde hier freies CyPA in ng/ml, wie im Material- und Methodenteil beschrieben, bei Patienten ohne KHK im Vergleich zu vorhandener KHK. Mittels Test auf Normalverteilung wurde zuerst überprüft, ob die Nullhypothese, die Daten sind normalverteilt, zutrifft. Weder bei „keine KHK“, noch KHK sind die erhobenen Wertemengen normalverteilt. Somit wurde zum statistischen Vergleich der U-Test (MWU-test) mit MW \pm SD herangezogen.

Es zeigte sich, dass zwischen keiner KHK und KHK kein signifikanter Unterschied in der freien CyPA Konzentration besteht (14.0 ± 14.6 vs. 19.2 ± 23.3 , $p = 0,111$).



KHK: koronare Herzerkrankung

Abbildung 8: Vergleich der Serum-CyPA bei Patienten keine KHK (n = 41) zu KHK (n = 343)

3.1.2 Korrelationen von freiem CyPA [Serum-CyPA] zu den Nebendiagnosen

Zur Auswertung der Korrelationen von Serum-CyPA bei den Nebendiagnosen wird das stabile Kollektiv selektiert (Kollektiv ohne Hauptdiagnosen: NSTEMI, STEMI, IAP)

3.1.2.1 Messung von freiem CyPA [Serum-CyPA] in Bezug auf die Familienanamnese

Gemessen wurde hier freies CyPA in ng/ml, wie im Material- und Methodenteil beschrieben, bei Patienten mit der Nebendiagnose „negative Familienanamnese“ im Vergleich zu „positive Familienanamnese“. Mittels Test auf Normalverteilung wurde zuerst überprüft, ob die Nullhypothese, die Daten sind normalverteilt, zutrifft. Weder bei „negative Familienanamnese“, noch bei „positive Familienanamnese“ sind die erhobenen Wertemengen normalverteilt. Somit wurde zum statistischen Vergleich der U-Test (MWU-test) mit $MW \pm SD$ herangezogen.

Es zeigte sich, dass zwischen „negative Familienanamnese“ und „positive Familienanamnese“ kein signifikanter Unterschied in der freien CyPA Konzentration besteht (16.7 ± 23.1 vs. 18.8 ± 20.5 , $p = 0,145$).

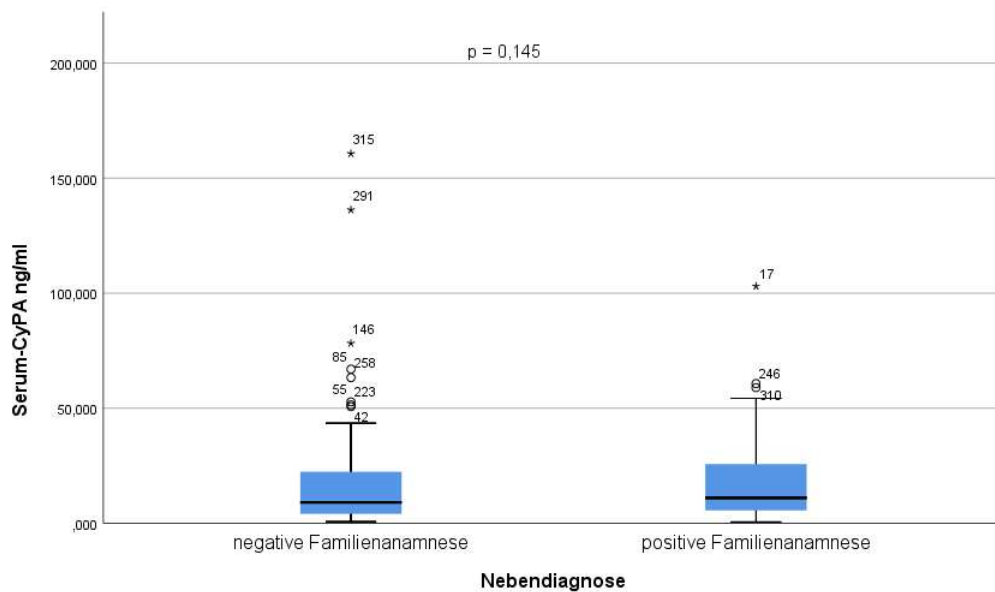


Abbildung 9: Vergleich der Serum-CyPA bei Patienten mit neg. Fam. Anamnese (n = 116) zu pos. Fam. Anamnese (n = 45)

3.1.2.2 Messung von freiem CyPA [Serum-CyPA] bei Herzinsuffizienz

Gemessen wurde hier freies CyPA in ng/ml, wie im Material- und Methodenteil beschrieben, bei Patienten mit der Nebendiagnose „keine Herzinsuffizienz“ im Vergleich zu Herzinsuffizienz. Mittels Test auf Normalverteilung wurde zuerst überprüft, ob die Nullhypothese, die Daten sind normalverteilt, zutrifft. Weder bei „keine Herzinsuffizienz“, noch bei Herzinsuffizienz sind die erhobenen Wertemengen normalverteilt. Somit wurde zum statistischen Vergleich der U-Test (MWU-test) mit $MW \pm SD$ herangezogen.

Es zeigte sich, dass zwischen „keine Herzinsuffizienz“ und Herzinsuffizienz kein signifikanter Unterschied in der freien CyPA Konzentration besteht (20.5 ± 25.5 vs. 18.2 ± 23.2 , $p = 0,201$).

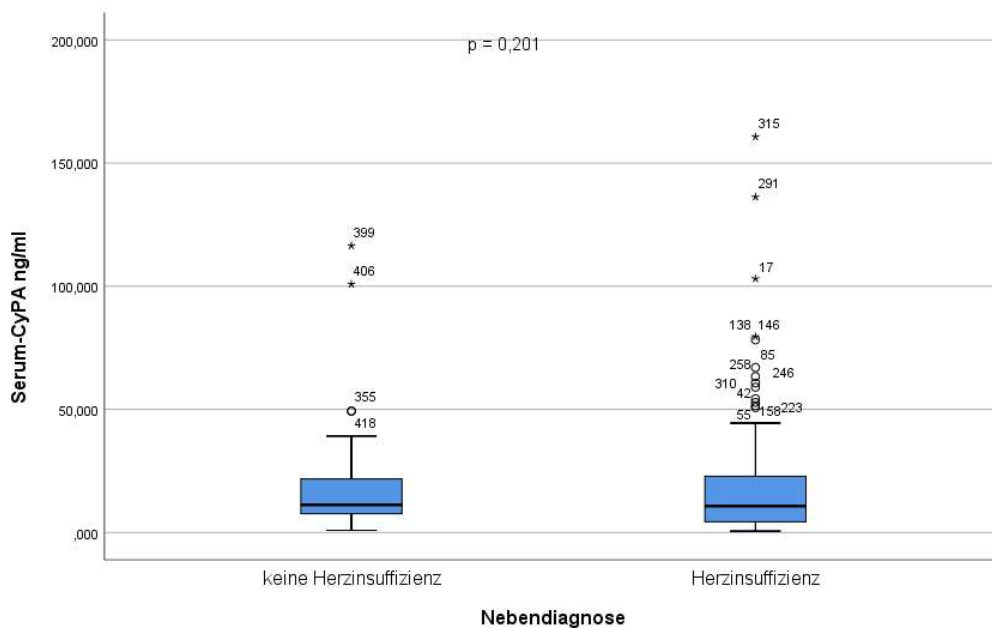
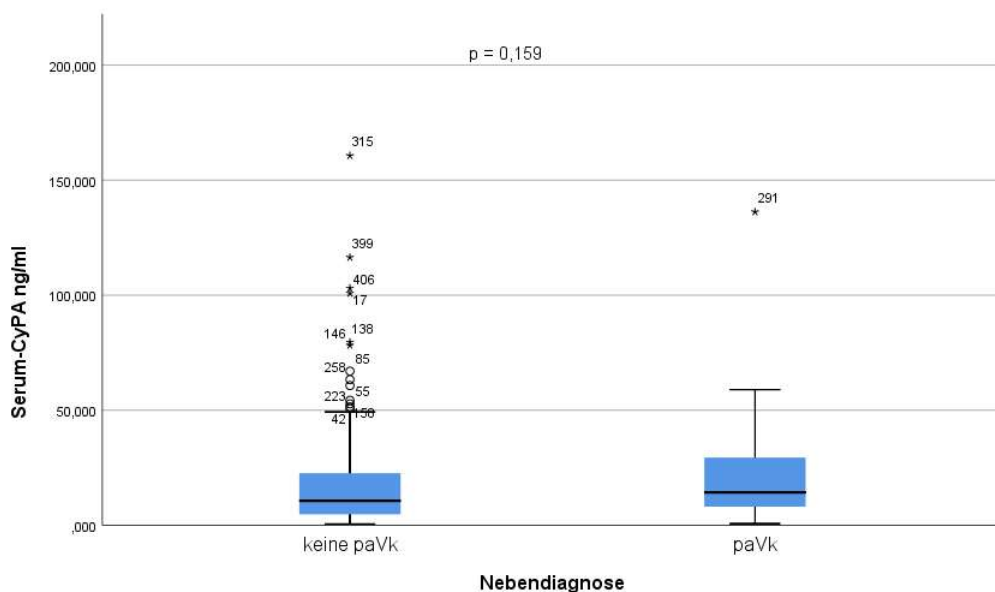


Abbildung 10: Vergleich der Serum-CyPA bei Patienten mit „keine Herzinsuffizienz“ (n = 34) zu Herzinsuffizienz (n = 155)

3.1.2.3 Messung von freiem CyPA [Serum-CyPA] bei peripher arteriellen Verschlusskrankheit = paVk

Gemessen wurde hier freies CyPA in ng/ml, wie im Material- und Methodenteil beschrieben, bei Patienten mit der Nebendiagnose „keine paVk“ im Vergleich zu paVk. Mittels Test auf Normalverteilung wurde zuerst überprüft, ob die Nullhypothese, die Daten sind normalverteilt, zutrifft. Weder bei „keine paVk“, noch bei paVk sind die erhobenen Wertemengen normalverteilt. Somit wurde zum statistischen Vergleich der U-Test (MWU-test) mit $MW \pm SD$ herangezogen. Es zeigte sich, dass zwischen „keine paVk“ und paVk kein signifikanter Unterschied in der freien CyPA Konzentration besteht (17.9 ± 22.4 vs. 27.1 ± 35.5 , $p = 0,159$).



paVk: peripher arterielle Verschlusskrankheit

Abbildung 11: Vergleich der Serum-CyPA bei Patienten mit „keine paVk“ (n = 175) zu paVk (n = 14)

3.1.2.4 Messung von freiem CyPA [Serum-CyPA] in Bezug auf Rauchen

Gemessen wurde hier freies CyPA in ng/ml, wie im Material- und Methodenteil beschrieben, bei Patienten mit der Nebendiagnose „kein Raucher“ im Vergleich zu Raucher. Mittels Test auf Normalverteilung wurde zuerst überprüft, ob die Nullhypothese, die Daten sind normalverteilt, zutrifft. Weder bei „kein Raucher“, noch bei Raucher sind die erhobenen Wertemengen normalverteilt. Somit wurde zum statistischen Vergleich der U-Test (MWU-test) mit $MW \pm SD$ herangezogen.

Es zeigte sich, dass zwischen „kein Raucher“ und Raucher kein signifikanter Unterschied in der freien CyPA Konzentration besteht (18.7 ± 22.8 vs. 18.3 ± 25.1 , $p = 0,178$).

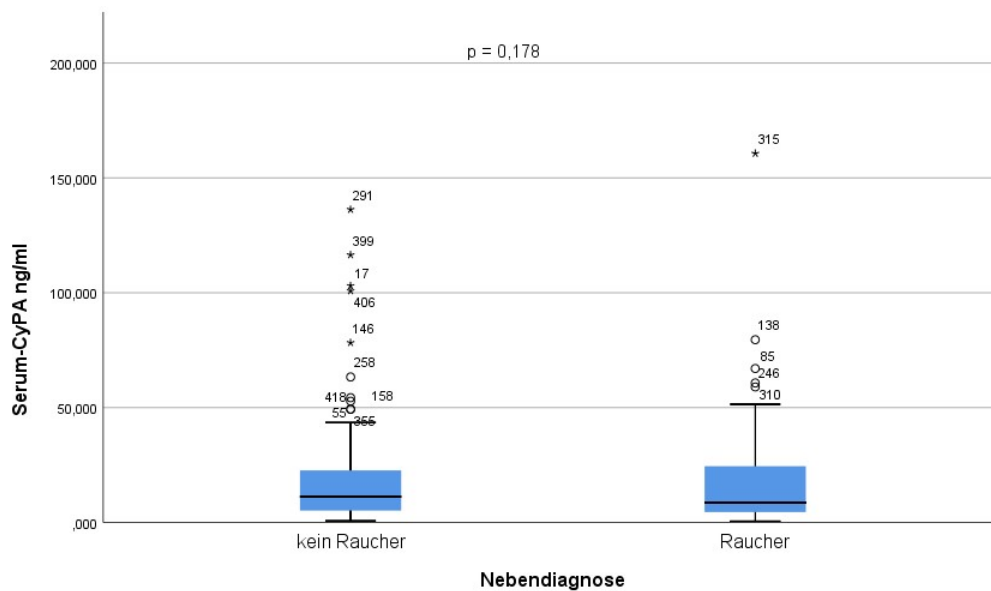


Abbildung 12: Vergleich der Serum-CyPA bei Patienten mit „kein Raucher“ (n = 121) zu Raucher (n = 68)

3.1.2.5 Messung von freiem CyPA [Serum-CyPA] bei Diabetes

Gemessen wurde hier freies CyPA in ng/ml, wie im Material- und Methodenteil beschrieben, bei Patienten mit der Nebendiagnose „kein Diabetes“ im Vergleich zu Diabetes. Mittels Test auf Normalverteilung wurde zuerst überprüft, ob die Nullhypothese, die Daten sind normalverteilt, zutrifft. Weder bei „kein Diabetes“, noch bei Diabetes sind die erhobenen Wertemengen normalverteilt. Somit wurde zum statistischen Vergleich der U-Test (MWU-test) mit $MW \pm SD$ herangezogen.

Es zeigte sich, dass zwischen „kein Diabetes“ und Diabetes kein signifikanter Unterschied in der freien CyPA Konzentration besteht (16.8 ± 20.0 vs. 22.5 ± 29.6 , $p = 0,158$).

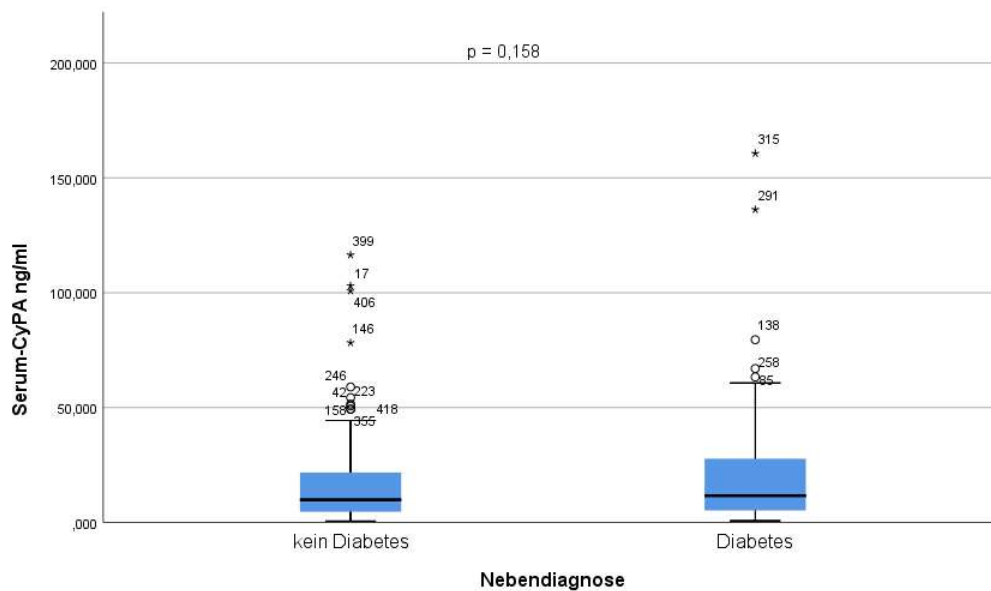


Abbildung 13: Vergleich der Serum-CyPA bei Patienten mit „kein Diabetes“ (n = 129) zu Diabetes (n = 60)

3.1.2.6 Messung von freiem CyPA [Serum-CyPA] bei Hypertonie

Gemessen wurde hier freies CyPA in ng/ml, wie im Material- und Methodenteil beschrieben, bei Patienten mit der Nebendiagnose „keine Hypertonie“ im Vergleich zu Hypertonie. Mittels Test auf Normalverteilung wurde zuerst überprüft, ob die Nullhypothese, die Daten sind normalverteilt, zutrifft. Weder bei „keine Hypertonie“, noch bei Hypertonie sind die erhobenen Wertemengen normalverteilt. Somit wurde zum statistischen Vergleich der U-Test (MWU-test) mit $MW \pm SD$ herangezogen.

Es zeigte sich, dass zwischen „keine Hypertonie“ und Hypertonie kein signifikanter Unterschied in der freien CyPA Konzentration besteht (19.7 ± 23.6 vs. 18.2 ± 23.6 , $p = 0,201$).

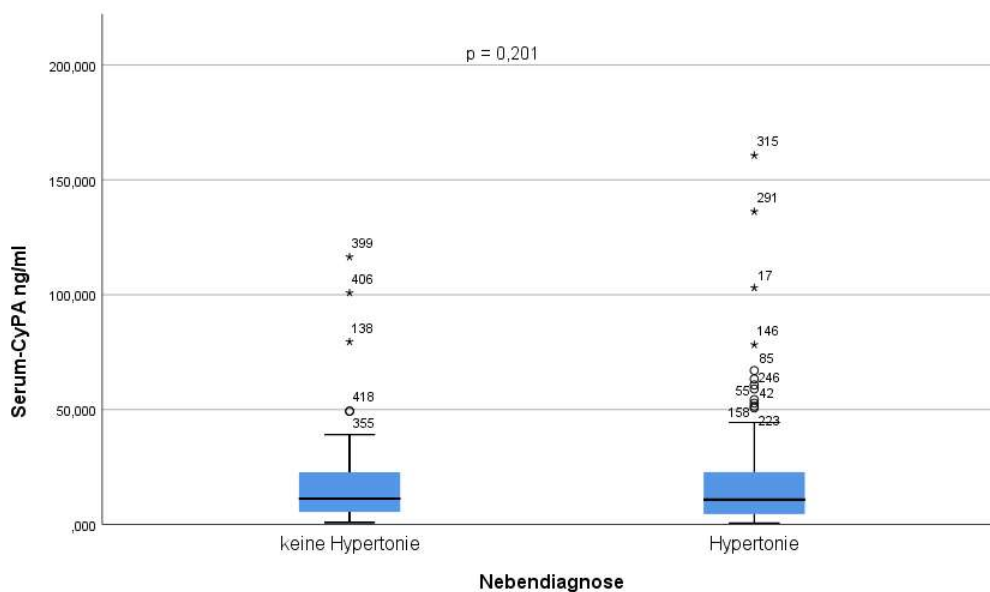


Abbildung 14: Vergleich der Serum-CyPA bei Patienten mit „keine Hypertonie“ (n = 50) zu Hypertonie (n = 139)

3.1.2.7 Messung von freiem CyPA [Serum-CyPA] bei Hyperlipidämie

Gemessen wurde hier freies CyPA in ng/ml, wie im Material- und Methodenteil beschrieben, bei Patienten mit der Nebendiagnose „keine Hyperlipidämie“ im Vergleich zu Hyperlipidämie. Mittels Test auf Normalverteilung wurde zuerst überprüft, ob die Nullhypothese, die Daten sind normalverteilt, zutrifft. Weder bei „keine Hyperlipidämie“, noch bei Hyperlipidämie sind die erhobenen Wertemengen normalverteilt. Somit wurde zum statistischen Vergleich der U-Test (MWU-test) mit $MW \pm SD$ herangezogen.

Es zeigte sich, dass zwischen „keine Hyperlipidämie“ und Hyperlipidämie kein signifikanter Unterschied in der freien CyPA Konzentration besteht (19.1 ± 22.9 vs. 18.2 ± 24.2 , $p = 0,277$).

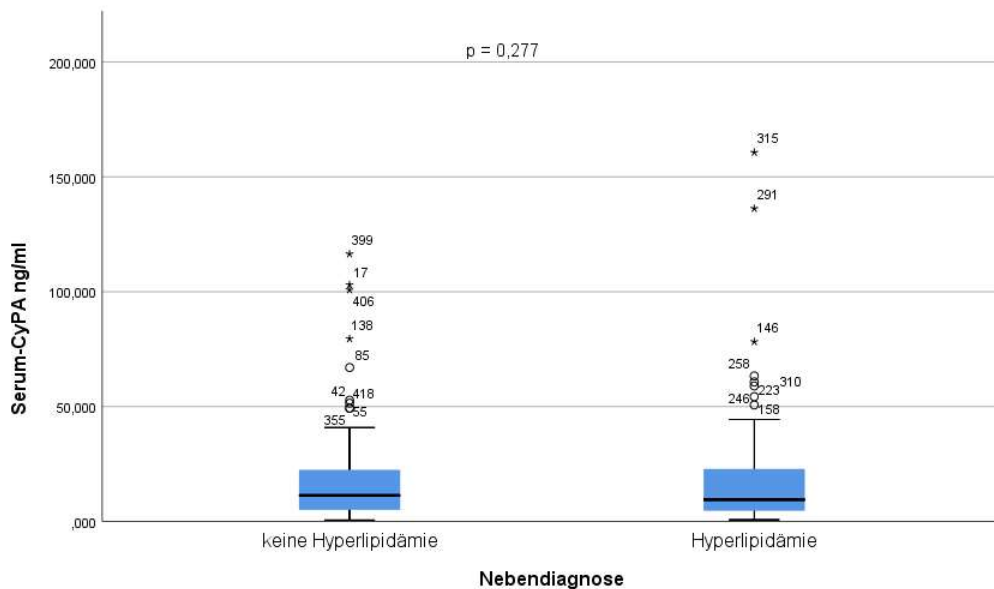


Abbildung 15: Vergleich der Serum-CyPA bei Patienten mit „keine Hyperlipidämie“ (n = 84) zu Hyperlipidämie (n = 105)

3.2 Messung von thrombozytengebundenem Cyclophilin A [Tz-CyPA]

Tz-CypA Werte wurden bei insgesamt 414 Patienten in ng/ml mit einem Mittelwert von 21.4 und einer Standardabweichung von 10.6 gemessen.

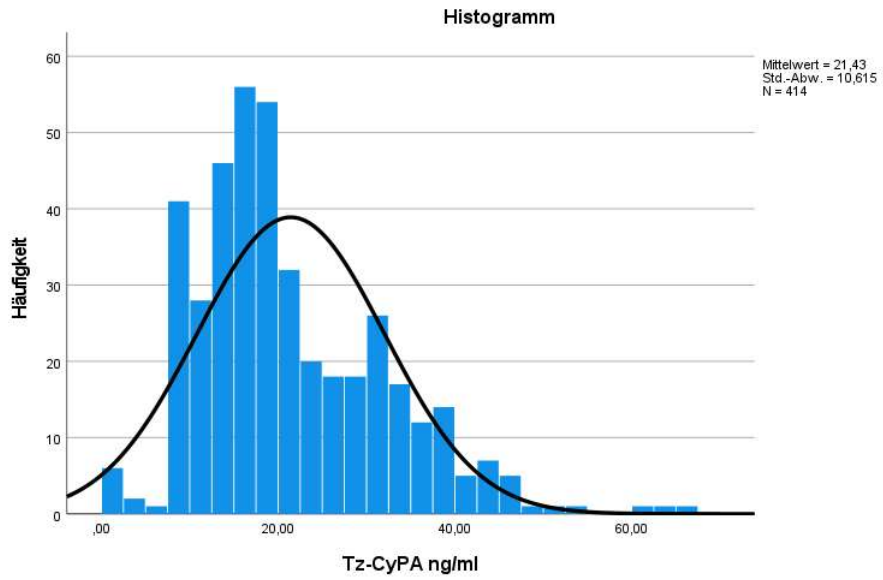


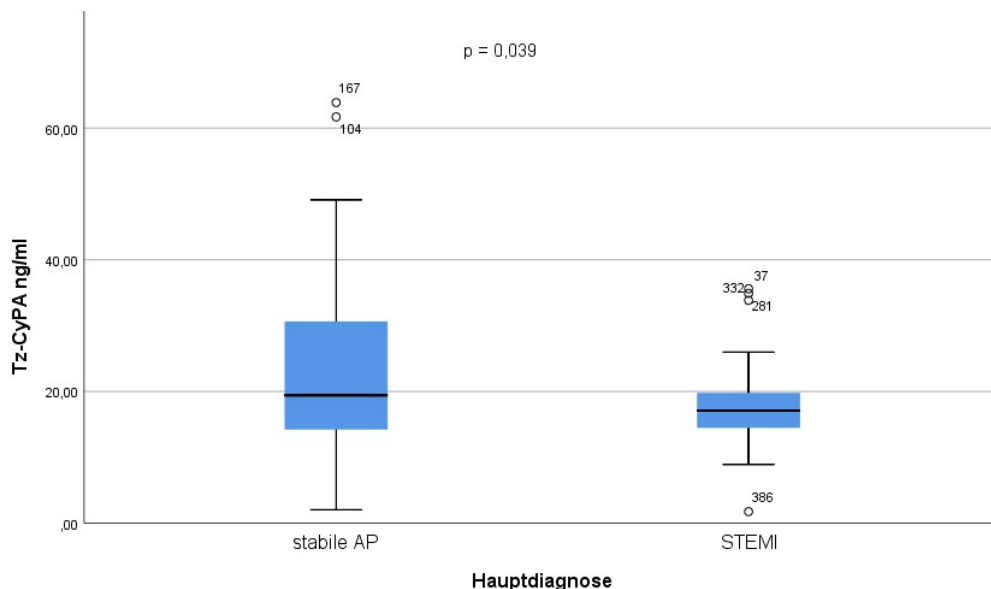
Abbildung 16: Histogramm Tz-CyPA

3.2.1 Korrelationen von thrombozytengebundenem CyPA [Tz-CyPA] zu den Hauptdiagnosen

3.2.1.1 *Messung von thrombozytengebundenem CyPA [Tz-CyPA] bei Patienten mit stabiler Angina pectoris gegenüber ST-Hebungs Infarkt*

Gemessen wurde hier thrombozytengebundenen CyPA in ng/ml, wie im Material- und Methodenteil beschrieben, bei Patienten mit stabiler Angina pectoris im Vergleich zum ST-Hebungsinfarkt. Mittels Test auf Normalverteilung wurde zuerst überprüft, ob die Nullhypothese, die Daten sind normalverteilt, zutrifft. Weder bei der stabilen Angina pectoris, noch beim ST-Hebungsinfarkt sind die erhobenen Wertemengen normalverteilt. Somit wurde zum statistischen Vergleich der U-Test (MWU-test) mit $MW \pm SD$ herangezogen.

Es zeigte sich, dass zwischen stabiler Angina pectoris und ST-Hebungsinfarkt ein signifikanter Unterschied in der thrombozytengebundenen CyPA Konzentration besteht (22.4 ± 11.4 vs. 18.0 ± 7.4 , $p = 0,039$) [155].



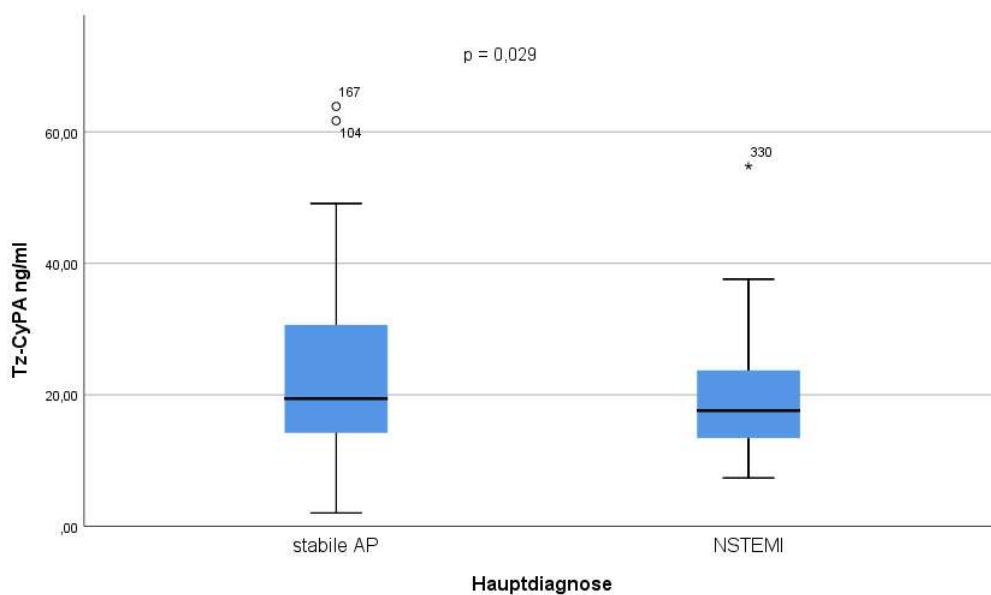
AP: Angina Pectoris, STEMI: ST-Hebungs Infarkt

Abbildung 17: Vergleich der Tz-CyPA bei Patienten mit SAP (n = 201) zu STEMI (n = 30). Modifiziert aus Seizer, Fuchs et al [155].

3.2.1.2 Messung von thrombozytengebundenem CyPA [Tz-CyPA] bei Patienten mit stabiler Angina pectoris gegenüber Nicht-ST-Hebungsinfarkt

Gemessen wurde hier thrombozytengebundenen CyPA in ng/ml, wie im Material- und Methodenteil beschrieben, bei Patienten mit stabiler Angina pectoris im Vergleich zum Nicht-ST-Hebungsinfarkt. Mittels Test auf Normalverteilung wurde zuerst überprüft, ob die Nullhypothese, die Daten sind normalverteilt, zutrifft. Weder bei der stabilen Angina pectoris, noch beim Nicht-ST-Hebungsinfarkt sind die erhobenen Wertemengen normalverteilt. Somit wurde zum statistischen Vergleich der U-Test (MWU-test) mit $MW \pm SD$ herangezogen.

Es zeigte sich, dass zwischen stabiler Angina pectoris und Nicht-ST-Hebungsinfarkt ein signifikanter Unterschied in der thrombozytengebundenen CyPA Konzentration besteht (22.4 ± 11.4 vs. 19.3 ± 8.4 , $p = 0,029$) [155].



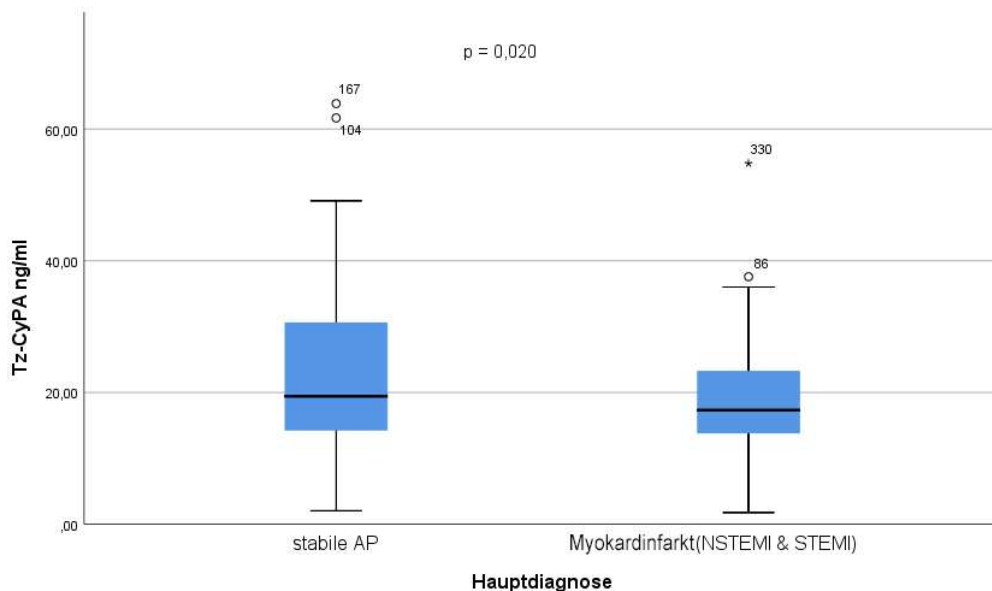
AP: Angina Pectoris, NSTEMI: nicht ST-Hebungs Infarkt

Abbildung 18: Vergleich der Tz-CyPA bei Patienten mit SAP (n = 201) zu NSTEMI (n = 78). Modifiziert aus Seizer, Fuchs et al [155].

3.2.1.3 **Messung von thrombozytengebundenem CyPA [Tz-CyPA] bei Patienten mit stabiler Angina pectoris gegenüber Myokardinfarkt (NSTEMI & STEMI)**

Gemessen wurde hier thrombozytengebundenen CyPA in ng/ml, wie im Material- und Methodenteil beschrieben, bei Patienten mit stabiler Angina pectoris im Vergleich zum Myokardinfarkt (NSTEMI & STEMI). Mittels Test auf Normalverteilung wurde zuerst überprüft, ob die Nullhypothese, die Daten sind normalverteilt, zutrifft. Weder bei der stabilen Angina pectoris, noch beim Myokardinfarkt (NSTEMI & STEMI) sind die erhobenen Wertemengen normalverteilt. Somit wurde zum statistischen Vergleich der U-Test (MWU-test) mit $MW \pm SD$ herangezogen.

Es zeigte sich, dass zwischen stabiler Angina pectoris und Myokardinfarkt (NSTEMI & STEMI) ein signifikanter Unterschied in der thrombozytengebundenen CyPA Konzentration besteht (22.4 ± 11.4 vs. 18.9 ± 18.1 , $p = 0,020$) [155].



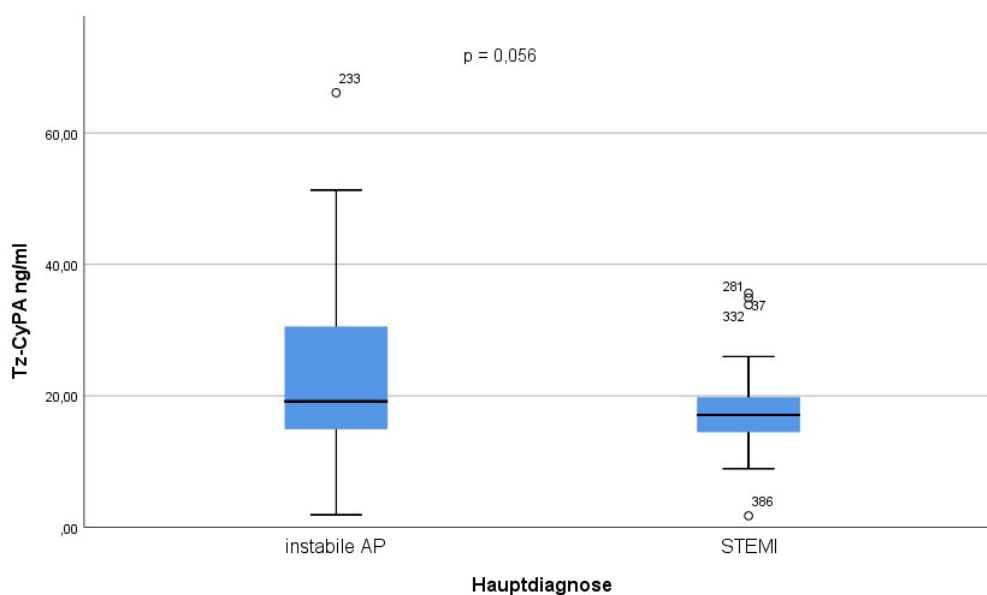
AP: Angina Pectoris, NSTEMI: nicht ST-Hebungs Infarkt, STEMI: ST-Hebungs Infarkt

Abbildung 19: Vergleich der Tz-CyPA bei Patienten mit keine SAP (n = 201) zu Infarkt (n = 108)

3.2.1.4 Messung von thrombozytengebundenem CyPA [Tz-CyPA] bei Patienten mit instabiler Angina pectoris gegenüber ST-Hebungs Infarkt

Gemessen wurde hier thrombozytengebundenen CyPA in ng/ml, wie im Material- und Methodenteil beschrieben, bei Patienten mit instabiler Angina pectoris im Vergleich zum ST-Hebungsinfarkt. Mittels Test auf Normalverteilung wurde zuerst überprüft, ob die Nullhypothese, die Daten sind normalverteilt, zutrifft. Weder bei der instabilen Angina pectoris, noch beim ST-Hebungsinfarkt sind die erhobenen Wertemengen normalverteilt. Somit wurde zum statistischen Vergleich der U-Test (MWU-test) mit $MW \pm SD$ herangezogen.

Es zeigte sich, dass zwischen instabiler Angina pectoris und ST-Hebungsinfarkt kein signifikanter Unterschied in der thrombozytengebundenen CyPA Konzentration besteht (22.7 ± 11.8 vs. 18.1 ± 7.4 , $p = 0,056$) [155].



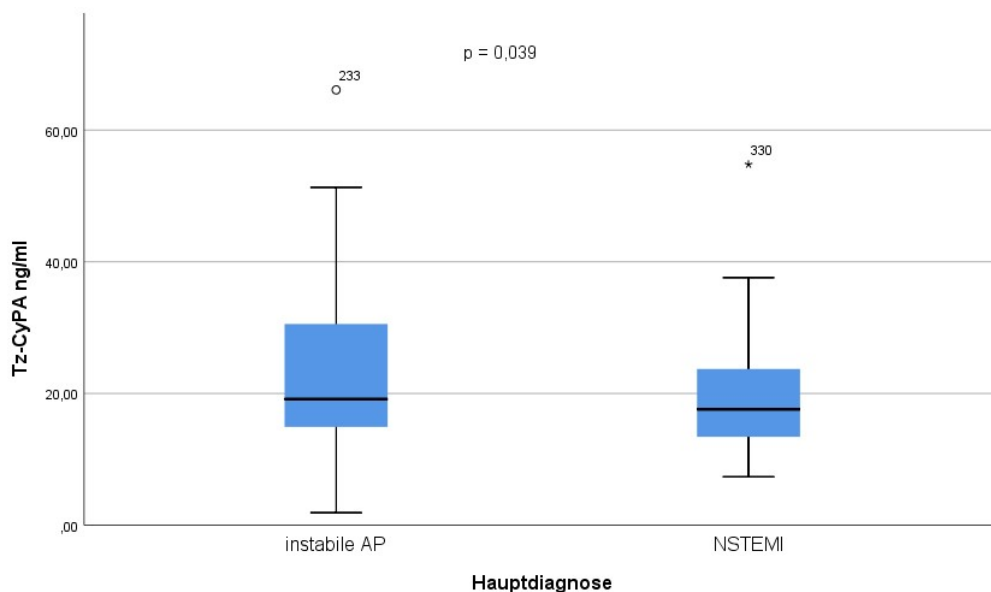
IAP: Instabile Angina Pectoris, STEMI: ST-Hebungs Infarkt

Abbildung 20: Vergleich der Tz-CyPA bei Patienten mit instabile AP (n = 75) zu STEMI (n = 30)

3.2.1.5 Messung von thrombozytengebundenem CyPA [Tz-CyPA] bei Patienten mit instabiler Angina pectoris gegenüber Nicht-ST-Hebungsinfarkt

Gemessen wurde hier thrombozytengebundenen CyPA in ng/ml, wie im Material- und Methodenteil beschrieben, bei Patienten mit instabiler Angina pectoris im Vergleich zum Nicht-ST-Hebungsinfarkt. Mittels Test auf Normalverteilung wurde zuerst überprüft, ob die Nullhypothese, die Daten sind normalverteilt, zutrifft. Weder bei der instabilen Angina pectoris, noch beim Nicht-ST-Hebungsinfarkt sind die erhobenen Wertemengen normalverteilt. Somit wurde zum statistischen Vergleich der U-Test (MWU-test) mit $MW \pm SD$ herangezogen.

Es zeigte sich, dass zwischen instabiler Angina pectoris und Nicht-ST-Hebungsinfarkt ein signifikanter Unterschied in der thrombozytengebundenen CyPA Konzentration besteht (22.7 ± 11.8 vs. 19.3 ± 8.4 , $p = 0,039$) [155].



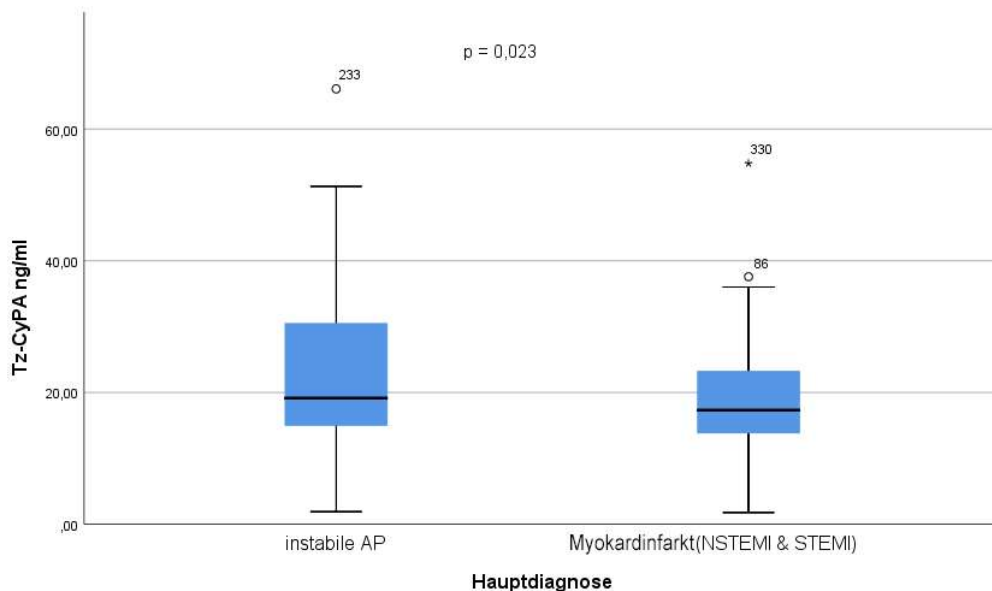
IAP: Instabile Angina Pectoris, NSTEMI: nicht ST-Hebungs Infarkt

Abbildung 21: Vergleich der Tz-CyPA bei Patienten mit instabile AP (n = 75) zu NSTEMI (n = 78)

3.2.1.6 **Messung von thrombozytengebundenem CyPA [Tz-CyPA] bei Patienten mit instabiler Angina pectoris gegenüber Myokardinfarkt (NSTEMI & STEMI)**

Gemessen wurde hier thrombozytengebundenen CyPA in ng/ml, wie im Material- und Methodenteil beschrieben, bei Patienten mit instabiler Angina pectoris im Vergleich zum Myokardinfarkt (NSTEMI & STEMI). Mittels Test auf Normalverteilung wurde zuerst überprüft, ob die Nullhypothese, die Daten sind normalverteilt, zutrifft. Weder bei der instabilen Angina pectoris, noch beim Myokardinfarkt (NSTEMI & STEMI) sind die erhobenen Wertemengen normalverteilt. Somit wurde zum statistischen Vergleich der U-Test (MWU-test) mit $MW \pm SD$ herangezogen.

Es zeigte sich, dass zwischen instabiler Angina pectoris und Myokardinfarkt (NSTEMI & STEMI) ein signifikanter Unterschied in der thrombozytengebundenen CyPA Konzentration besteht (22.7 ± 11.8 vs. 18.9 ± 8.1 , $p = 0,023$) [155].

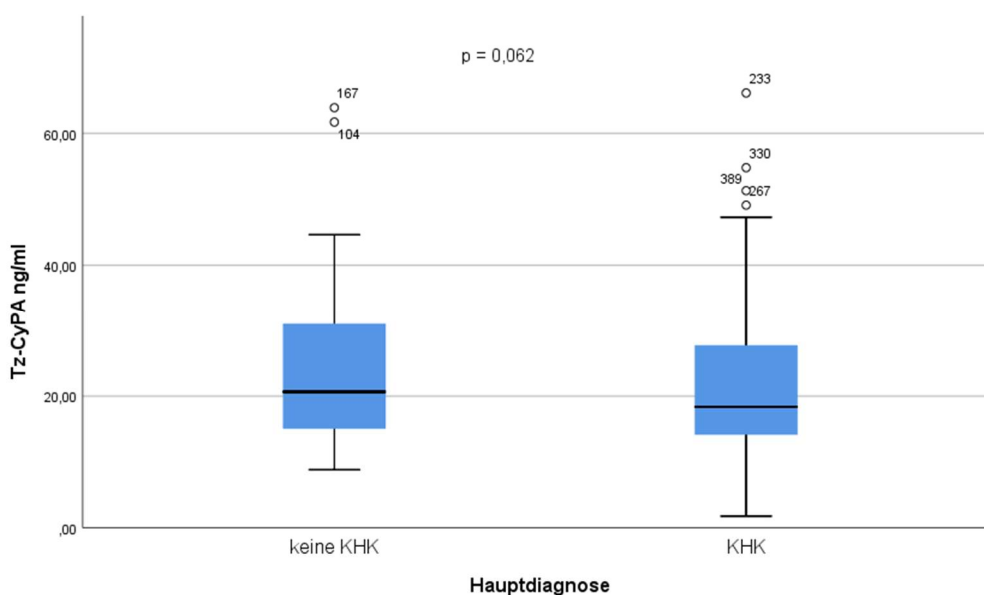


IAP: Instabile Angina Pectoris, NSTEMI: nicht ST-Hebungs Infarkt, STEMI: ST-Hebungs Infarkt

Abbildung 22: Vergleich der Tz-CyPA bei Patienten mit instabile AP (n = 75) zu Infarkt (n = 108)

3.2.1.7 Messung von thrombozytengebundenem CyPA [Tz-CyPA] bei Patienten ohne KHK gegenüber KHK

Gemessen wurde hier thrombozytengebundenen CyPA in ng/ml, wie im Material- und Methodenteil beschrieben, bei Patienten ohne KHK im Vergleich zu vorhandener KHK. Mittels Test auf Normalverteilung wurde zuerst überprüft, ob die Nullhypothese, die Daten sind normalverteilt, zutrifft. Weder bei „keine KHK“, noch KHK sind die erhobenen Wertemengen normalverteilt. Somit wurde zum statistischen Vergleich der U-Test (MWU-test) mit $MW \pm SD$ herangezogen. Es zeigte sich, dass zwischen „keine KHK“ und KHK kein signifikanter Unterschied in der thrombozytengebundenen CyPA Konzentration besteht (24.4 ± 12.8 vs. 21.0 ± 10.3 , $p = 0,062$).



KHK: koronare Herzerkrankung

Abbildung 23: Vergleich der Tz-CyPA bei Patienten mit „keine KHK“ (n = 44) zu KHK (n = 365)

3.2.2 Korrelationen von thrombozytengebundenem CyPA [Tz-CyPA] zu den Nebendiagnosen

Zur Auswertung der Korrelationen von Tz-CyPA bei den Nebendiagnosen wird das stabile Kollektiv selektiert (Kollektiv ohne Hauptdiagnosen: NSTEMI, STEMI, IAP)

3.2.2.1 Messung von thrombozytengebundenem CyPA [Tz-CyPA] in Bezug auf die Familienanamnese

Gemessen wurde hier thrombozytengebundenen CyPA in ng/ml, wie im Material- und Methodenteil beschrieben, bei Patienten mit der Nebendiagnose „negative Familienanamnese“ im Vergleich zu „positive Familienanamnese“. Mittels Test auf Normalverteilung wurde zuerst überprüft, ob die Nullhypothese, die Daten sind normalverteilt, zutrifft. Hier besteht keine NV bei „negative Familienanamnese“ aber NV bei „positive Familienanamnese“. Somit wurde zum statistischen Vergleich der U-Test (MWU-test) mit $MW \pm SD$ herangezogen.

Es zeigte sich, dass zwischen negative Familienanamnese und positive Familienanamnese kein signifikanter Unterschied in der thrombozytengebundenen CyPA Konzentration besteht (23.2 ± 12.3 vs. 23.9 ± 10.3 , $p = 0,219$).

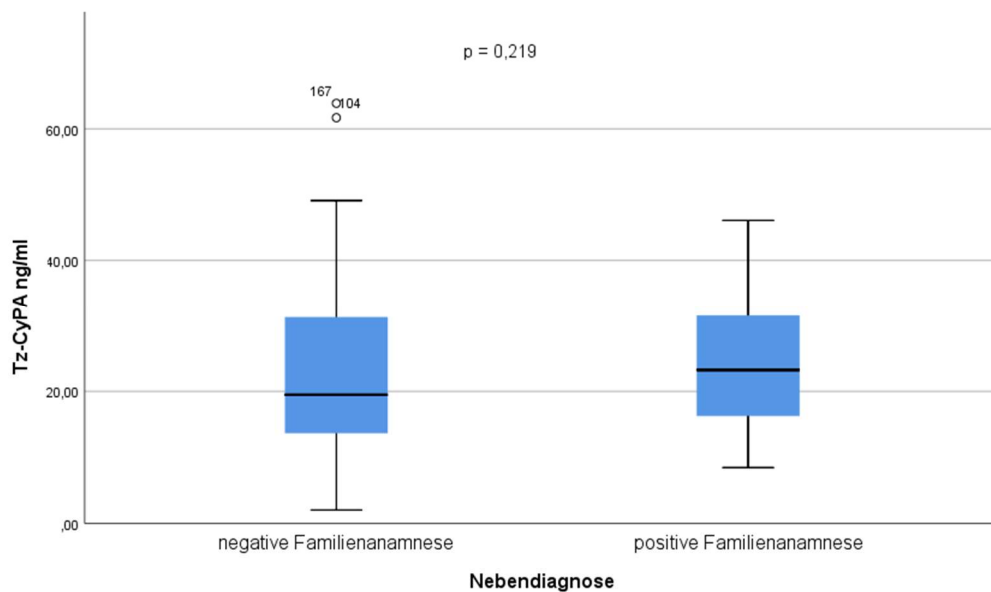


Abbildung 24: Vergleich der Tz-CyPA bei Patienten mit „negative Familienanamnese“ (n = 125) zu „positive Familienanamnese“ (n = 48)

3.2.2.2 Messung von thrombozytengebundenem CyPA [Tz-CyPA] bei Herzinsuffizienz

Gemessen wurde hier thrombozytengebundenen CyPA in ng/ml, wie im Material- und Methodenteil beschrieben, bei Patienten mit der Nebendiagnose „keine Herzinsuffizienz“ im Vergleich zu Herzinsuffizienz. Mittels Test auf Normalverteilung wurde zuerst überprüft, ob die Nullhypothese, die Daten sind normalverteilt, zutrifft. Hier besteht keine NV bei „keine Herzinsuffizienz“ aber NV bei Herzinsuffizienz. Somit wurde zum statistischen Vergleich der U-Test (MWU-test) mit $MW \pm SD$ herangezogen.

Es zeigte sich, dass zwischen „keine Herzinsuffizienz“ und Herzinsuffizienz kein signifikanter Unterschied in der thrombozytengebundenen CyPA Konzentration besteht (18.6 ± 6.9 vs. 23.2 ± 12.0 , $p = 0,068$).

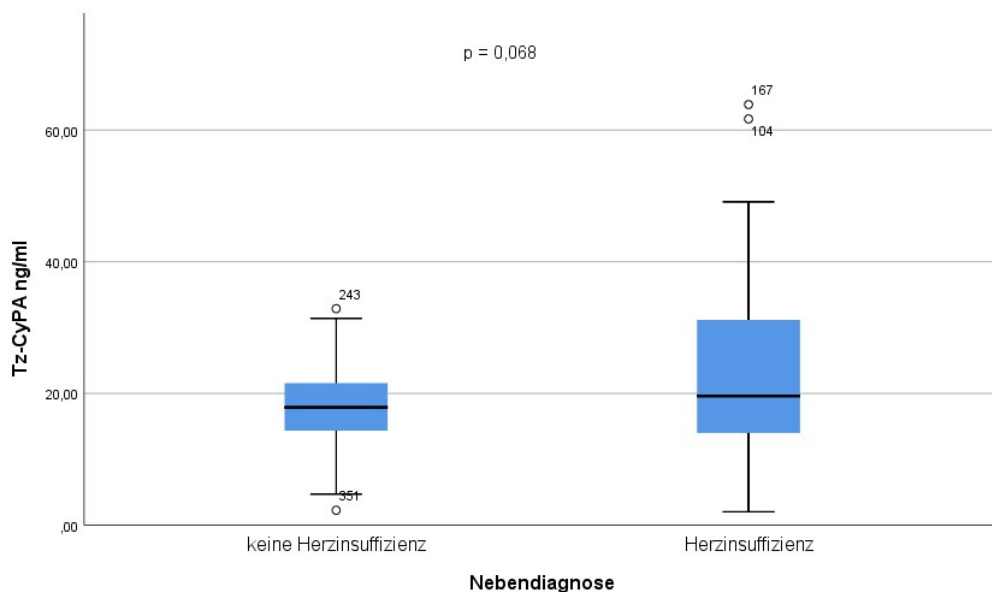
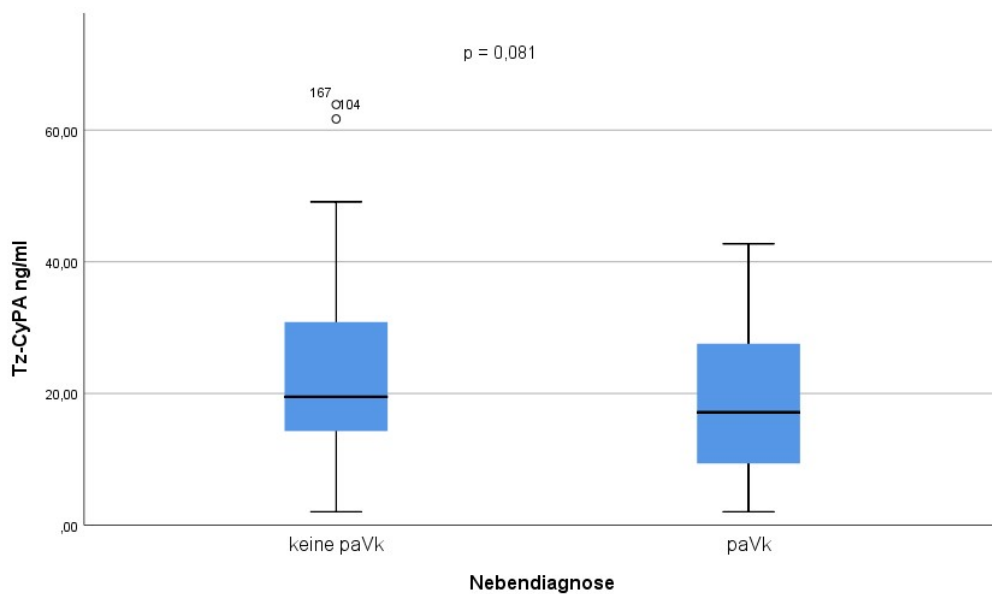


Abbildung 25: Vergleich der Tz-CyPA bei Patienten mit „keine Herzinsuffizienz“ (n = 34) zu Herzinsuffizienz (n = 167)

3.2.2.3 Messung von thrombozytengebundenem CyPA [Tz-CyPA] bei peripher arteriellen Verschlusskrankheit = paVk

Gemessen wurde hier thrombozytengebundenen CyPA in ng/ml, wie im Material- und Methodenteil beschrieben, bei Patienten mit der Nebendiagnose „keine paVk“ im Vergleich zu paVk. Mittels Test auf Normalverteilung wurde zuerst überprüft, ob die Nullhypothese, die Daten sind normalverteilt, zutrifft. Hier besteht keine NV bei „keine paVk“ aber NV bei paVk. Somit wurde zum statistischen Vergleich der U-Test (MWU-test) mit $MW \pm SD$ herangezogen.

Es zeigte sich, dass zwischen „keine paVk“ und paVk kein signifikanter Unterschied in der thrombozytengebundenen CyPA Konzentration besteht (22.7 ± 11.4 vs. 18.5 ± 11.3 , $p = 0,081$).



paVk: peripher arterielle Verschlusskrankheit

Abbildung 26: Vergleich der Tz-CyPA bei Patienten mit „keine paVk“ (n = 187) zu paVk (n = 14)

3.2.2.4 Messung von thrombozytengebundenem CyPA [Tz-CyPA] in Bezug auf Rauchen

Gemessen wurde hier thrombozytengebundenen CyPA in ng/ml, wie im Material- und Methodenteil beschrieben, bei Patienten mit der Nebendiagnose „kein Raucher“ im Vergleich zu Raucher. Mittels Test auf Normalverteilung wurde zuerst überprüft ob die Nullhypothese, die Daten sind normalverteilt, zutrifft. Hier besteht keine NV bei „kein Raucher“ aber NV bei Raucher. Somit wurde zum statistischen Vergleich der U-Test (MWU-test) mit $MW \pm SD$ herangezogen.

Es zeigte sich, dass zwischen „kein Raucher“ und Raucher kein signifikanter Unterschied in der thrombozytengebundenen CyPA Konzentration besteht (23.0 ± 12.0 vs. 21.3 ± 10.2 , $p = 0,192$) [155].

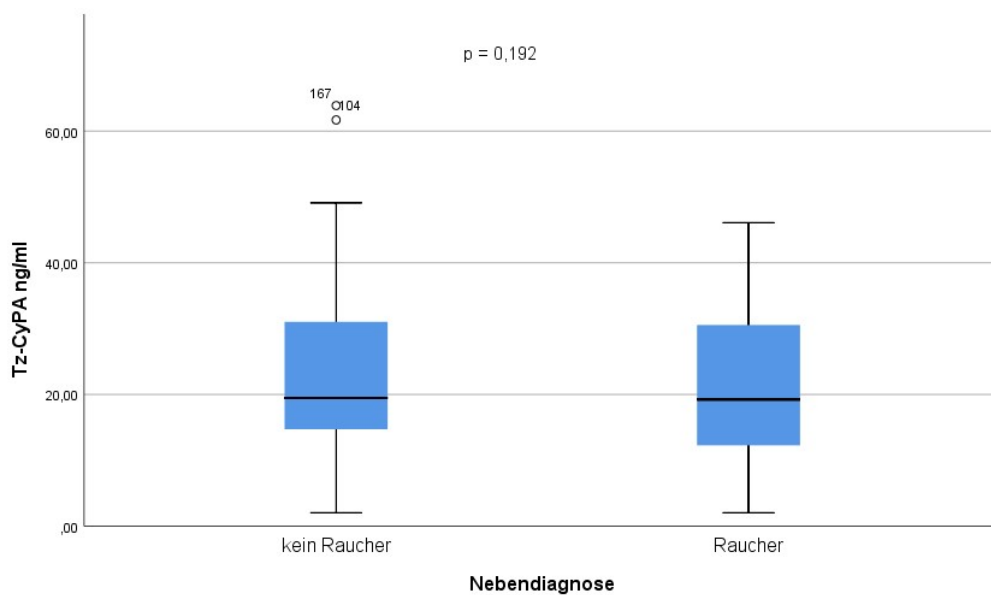


Abbildung 27: Vergleich der Tz-CyPA bei Patienten mit „kein Raucher“ (n = 127) zu Raucher (n = 74). Modifiziert aus Seizer, Fuchs et al [155].

3.2.2.5 Messung von thrombozytengebundenem CyPA [Tz-CyPA] bei Diabetes

Gemessen wurde hier thrombozytengebundenem CyPA in ng/ml, wie im Material- und Methodenteil beschrieben, bei Patienten mit der Nebendiagnose „kein Diabetes“ im Vergleich zu Diabetes. Mittels Test auf Normalverteilung wurde zuerst überprüft, ob die Nullhypothese, die Daten sind normalverteilt, zutrifft. Hier besteht keine NV bei „kein Diabetes“ aber NV bei Diabetes. Somit wurde zum statistischen Vergleich der U-Test (MWU-test) mit $MW \pm SD$ herangezogen.

Es zeigte sich, dass zwischen „kein Diabetes“ und Diabetes kein signifikanter Unterschied in der thrombozytengebundenen CyPA Konzentration besteht (22.3 ± 11.5 vs. 22.6 ± 11.3 , $p = 0,429$) [155].

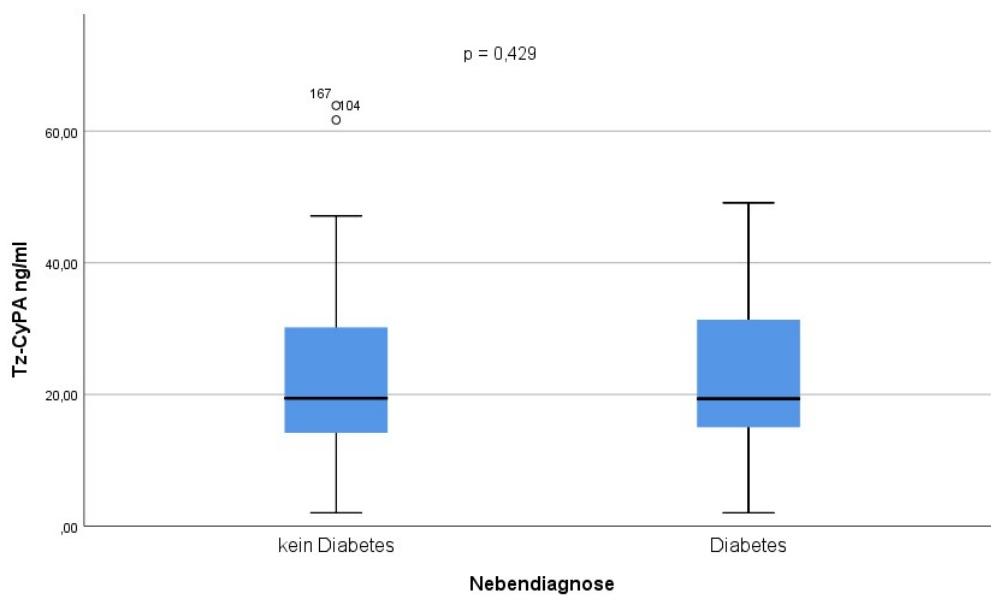


Abbildung 28: Vergleich der Tz-CyPA bei Patienten mit „kein Diabetes“ (n = 139) zu Diabetes (n = 62). Modifiziert aus Seizer, Fuchs et al [155].

3.2.2.6 Messung von thrombozytengebundenem CyPA [Tz-CyPA] bei Hypertonie

Gemessen wurde hier thrombozytengebundenen CyPA in ng/ml, wie im Material- und Methodenteil beschrieben, bei Patienten mit der Nebendiagnose „keine Hypertonie“ im Vergleich zu Hypertonie. Mittels Test auf Normalverteilung wurde zuerst überprüft, ob die Nullhypothese, die Daten sind normalverteilt, zutrifft. Hier besteht keine NV bei „keine Hypertonie“ aber NV bei Hypertonie. Somit wurde zum statistischen Vergleich der U-Test (MWU-test) mit $MW \pm SD$ herangezogen. Es zeigte sich, dass zwischen „keine Hypertonie“ und Hypertonie ein signifikanter Unterschied in der thrombozytengebundenen CyPA Konzentration besteht (19.3 ± 10.1 vs. 23.5 ± 11.7 , $p = 0,015$) [155].

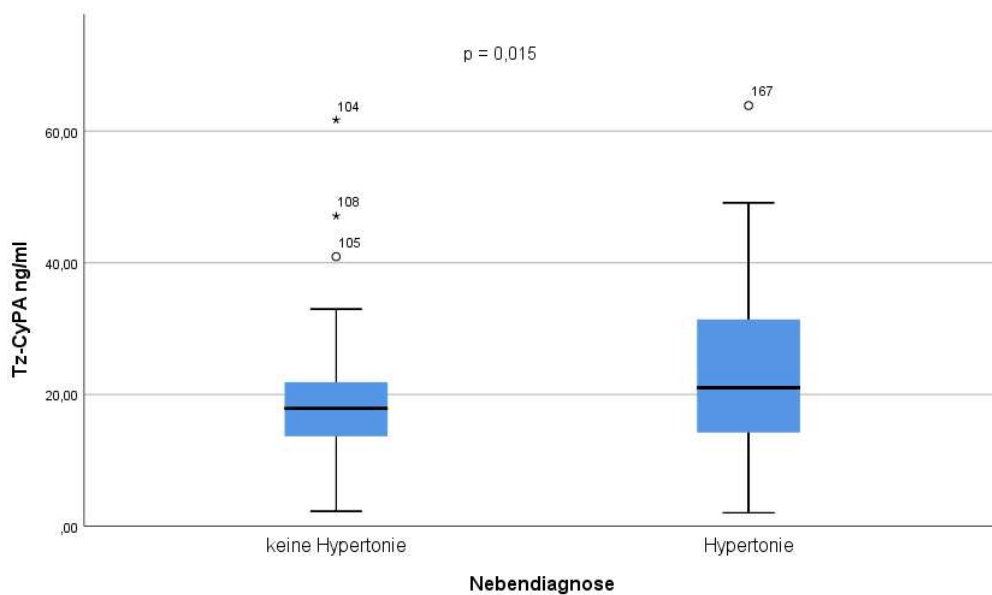


Abbildung 29: Vergleich der Tz-CyPA bei Patienten mit „keine Hypertonie“ (n = 52) zu Hypertonie (n = 149). Modifiziert aus Seizer, Fuchs et al [155].

3.2.2.7 Messung von thrombozytengebundenem CyPA [Tz-CyPA] bei Hyperlipidämie

Gemessen wurde hier thrombozytengebundenen CyPA in ng/ml, wie im Material- und Methodenteil beschrieben, bei Patienten mit der Nebendiagnose „keine Hyperlipidämie“ im Vergleich zu Hyperlipidämie. Mittels Test auf Normalverteilung wurde zuerst überprüft, ob die Nullhypothese, die Daten sind normalverteilt, zutrifft. Hier besteht keine NV bei „keine Hyperlipidämie“ aber NV bei Hyperlipidämie. Somit wurde zum statistischen Vergleich der U-Test (MWU-test) mit $MW \pm SD$ herangezogen.

Es zeigte sich, dass zwischen „keine Hyperlipidämie“ und Hyperlipidämie ein signifikanter Unterschied in der thrombozytengebundenen CyPA Konzentration besteht (20.0 ± 10.5 vs. 24.3 ± 11.8 , $p = 0,002$) [155].

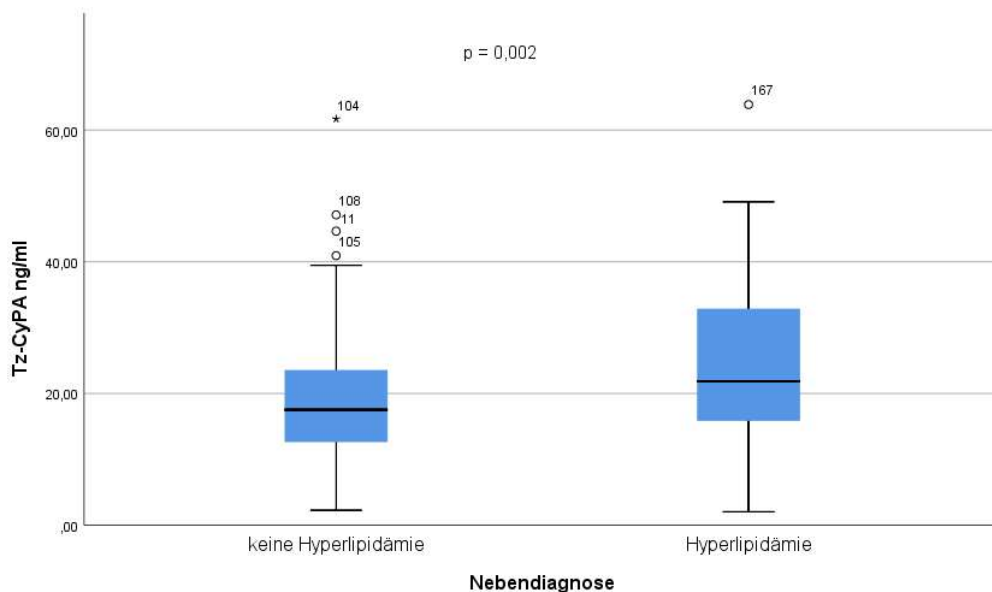


Abbildung 30: Vergleich der Tz-CyPA bei Patienten mit „keine Hyperlipidämie“ (n = 87) zu Hyperlipidämie (n = 114). Modifiziert aus Seizer, Fuchs et al [155].

4 Diskussion

Die koronare Herzerkrankung als kardiale Form der Atherosklerose wird durch ein komplexes Zusammenspiel von vielen Zellen und Faktoren beeinflusst, wobei die Entzündung der Gefäßwand hier eine zentrale Rolle einnimmt [11, 17, 20]. CyPA ist einer der vielen einzelnen Bausteine, die in diesem Konstrukt zusammenwirken [61, 103, 114, 119].

Dieser Arbeit lag die Hypothese zu Grunde, dass die gemessene Konzentration von CyPA mit der koronaren Herzerkrankung, deren akut klinischen Verlaufsformen und auch deren bekannten Risikofaktoren korreliert.

4.1 Diskussion der Ergebnisse

Die abgenommenen Laborwerte und erhobenen Daten kommen alle von Patienten mit durchgeführter Koronarangiographie. Unterschieden wurde zwischen freiem (Serum-CypA) und thrombozytengebundenem (Tz-CyPA) Cyclophilin A. Als Hauptdiagnosen wurden die nach der invasiven Diagnostik, mit oder ohne erfolgte Intervention, festgelegten Erkrankungen aus dem Entlassbrief und / oder dem Herzkatheterprotokoll genutzt. Die Nebendiagnosen, also die Erkrankungen unter welchen auch klassische kardiovaskuläre Risikofaktoren sind, wurden nur im stabilen Kollektiv, also bei Patienten ohne Infarkt (STEMI und NSTEMI) und ohne instabile AP, untersucht.

4.1.1 Cyclophilin A in Korrelation zu den Hauptdiagnosen

In den Daten aktueller Arbeiten, welche sich mit dem Zusammenhang von CyPA und akuter Ereignisse im Rahmen von ischämischen Herzerkrankungen, vor allem in Hinblick auf die diagnostische Relevanz eines potentiellen Biomarkers beschäftigen, zeigt sich, dass CyPA weiterhin als potentieller Kandidat zur Erkennung von Infarkt-Patienten gilt [133]. Darüber hinaus kann es auch in Kombination mit bereits in klinischer Anwendung befindlichen Markern wie CRP und B-natriuretisches Peptid (BNP) genutzt werden und scheint hier auch für die Prognose in Bezug auf Rehospitalisierung, Revaskularisierung und Tod hochspezifisch zu sein [83]. Auch durch Beobachtung im Verlauf können mit CyPA Rückschlüsse auf das Ausmaß des oxidativen Stress und der Entzündung nach Herzinfarkt geführt werden [51].

Bei der koronaren Herzerkrankung gilt CyPA schon seit einigen Jahren als Möglichkeit, die Erkrankung an sich zu erkennen, zu beurteilen, sowie zur eventuellen Entscheidungshilfe für eine möglich anstehende invasive Diagnostik [86]. Selbst die Ausprägung der KHK, sprich die Anzahl der betroffenen Gefäße, besaßen in der Arbeit von Satoh et al eine positive Korrelation [85] und scheinen auch den Verlauf der Erkrankung zu beeinflussen [51].

Die Daten dieser Arbeit zeigten signifikante Unterschiede in der Konzentration von Tz-CyPA beim STEMI, NSTEMI und Infarkt (NSTEMI + STEMI) jeweils im Vergleich zu SAP, sowie beim NSTEMI und Infarkt (NSTEMI + STEMI) im Vergleich zur IAP [155]. Interessanterweise war Tz-CyPA beim Infarkt jeweils signifikant erniedrigt [155]. Bei dem Vergleich der Kollektive „keine KHK“ zu KHK wurde die Signifikanz bei einem Niveau von 0,062 nur knapp verfehlt, wobei hier bei „keine KHK“ die Indikation der erfolgten invasiven Diagnostik bei der Auswertung nicht berücksichtigt wurde. Bei Serum-CyPA konnte nicht ein signifikanter Unterschied bei den Haupt- und Nebendiagnosen dargestellt werden.

4.1.2 Cyclophilin A in Korrelation zu den Nebendiagnosen

Unter den hier beschriebenen Nebendiagnosen befinden sich mit Bluthochdruck, dem Diabetes mellitus, der Hyperlipidämie und dem Rauchen, bekannte Risikofaktoren für den Progress der koronaren Herzerkrankung [156]. Bei diesen Risikofaktoren konnte schon in anderen Arbeiten eine Verbindung zu erhöhten CyPA Leveln nachgewiesen werden [86]. Nicht nur das, sondern es konnte auch nach Behandlung dieser Erkrankungen eine Reaktion von CyPA in Form von sinkenden Werten festgestellt werden, wodurch sogar eine Bewertung des therapeutischen Effekts möglich erscheint [86]. Im Grunde genommen stellt CyPA einen Surrogatparameter für die entsprechenden Pathomechanismen der Entstehung und den Progress von kardiovaskulären Risikofaktoren und somit auch der KHK selbst dar. In Bezug auf die Gefäße stellen die ROS Modulation, der Einfluss auf die LDL Aufnahme in die Gefäßwand, die EC Aktivierung, die Steuerung der NO Produktion sowie die Anteilnahme an der EC Apoptose zentrale Punkte des Pathomechanismus dar [157]. Beim Bluthochdruck gibt es schon nachgewiesene Korrelationen zu CyPA [158]. Sicherlich auch mit durch

den Einfluss auf Gefäße und Entzündung wurde beim Diabetes, wobei in dieser Arbeit nicht dediziert zwischen Typ I und II unterschieden wird, ein Zusammenhang beschrieben, nachdem eine Stimulation der Monozyten durch die Hyperglykämie betrachtet wurde, welche nach Therapie mit Metformin positiv zu beeinflussen und dadurch direkt im CyPA Level zu erkennen war [84, 106]. Zur Beurteilung der diabetischen Nephropathie gilt Albumin im Urin als Standard. CyPA könnte auch hier als Potentieller Marker im Urin eine Option darstellen, da es schon bei sehr frühen Verläufen nachzuweisen ist [159]. Im Rahmen der Hyperlipidämie zeigt Simvastatin eine dosisabhängige Reduktion der CyPA-Sekretion [103]. Auch der positive Einfluss auf das ventrikuläre Remodeling wird dem Beeinflussen der ROS abhängigen Sekretion von CyPA aktuell zugeschrieben [51].

Die hier in der Arbeit erhobenen Daten, bezüglich der Nebendiagnosen zeigten, wie auch schon bei den Hauptdiagnosen, beim Serum-CyPA keine signifikanten Unterschiede. Beim Tz-CyPA wiederum war bei der Hypertonie und der Hyperlipidämie ein signifikanter Unterschied zur Vergleichsgruppe zu verzeichnen. Diabetes und Rauchen zeigten keinen signifikanten Unterschied zur Vergleichsgruppe [155].

4.2 Limitationen der vorliegenden Studie

Da die über Jahre hinweg erhobenen Daten nicht immer einer klar genormten Struktur folgten, sondern teilweise als Freitext in unterschiedlichen Formularen, Berichten oder Datenbanken eingetragen und diese natürlich auch von unterschiedlichen Personen erfasst wurden, stellen diese an sich, trotz der erfolgten Kontrolle und Einordnung, zu einem gewissen Grad eine Schwachstelle in dieser Arbeit dar. Auch der Interpretationsspielraum bei der klinischen Diagnose, sowie die in medizinischen Dokumenten oft nur übernommenen Vordiagnose und anamnestische Daten sind und bleiben eine unbekannte Einflussgröße. Im Speziellen in dieser Arbeit, bei welcher nicht die Datenerhebung, sondern deren Aufbereitung und Auswertung die zentrale Aufgabe darstellten, bleiben die vorhandenen Daten an sich eine zumindest zum Teil unbekannte Variable. Da alle Daten von Patienten stammen, bei denen eine

invasive Intervention durchgeführt wurde, gibt es somit auch keine merkmalfreie Kontrollgruppe, zu welcher ein Vergleich gezogen werden konnte. Bei der Betrachtung der Nebendiagnosen wurden diese zwar alle im stabilen Kollektiv (nur Patienten ohne Akutereignis) miteinander verglichen, hatten aber schon allein aufgrund der Zugehörigkeit zu diesem speziellen Kollektiv, entsprechende Einflussgrößen.

4.3 Schlussfolgerung

Bei Cyclophilin A wurden in dieser Arbeit zwischen Serum-CyPA und Tz-CyPA differenziert. Bei Serum-CyPA konnte in keinem der gegenübergestellten Hauptdiagnosen und auch in keiner der betrachteten Nebendiagnosen einen signifikanten Unterschied erhoben werden [155]. Beim Tz-CyPA stellte sich interessanterweise beim Infarkt ein signifikant erniedrigter Wert heraus [155]. Ein möglicher Erklärungsansatz, für den beim Serum-CyPA fehlenden signifikanten Unterschied ist sicherlich die fehlende Kontrollgruppe, da alle Werte von Patienten mit Indikation zur Koronarangiographie erhoben wurden. Die signifikant erniedrigten Werte könnten einen Rückschluss auf den Aktivierungszustand der Thrombozyten im Akutereignis zulassen. Veränderte Tz-CyPA Konzentrationen die auch durch ADP oder CRP Einfluss entstehen können, wurden bereits in Korrelation zu P-Selectin nachgewiesen, wodurch eine gesteigerte Thrombozytenaktivität gekennzeichnet ist [155].

5 Zusammenfassung

Dass CypA eine zentrale Rolle innerhalb des Ablaufs einer Entzündungsreaktion spielt, wurde bereits mehrfach nachgewiesen. Die Zahl der schon untersuchten Erkrankungen in Bezug auf CyPA ist groß, da eben bei sehr vielen die Entzündung selbst eine große Rolle spielt. Die koronare Herzerkrankung als kardiale Form der Atherosklerose, scheint aber aufgrund der großen klinischen und volkswirtschaftlichen Relevanz besondere Aufmerksamkeit in Bezug auf Prävention, Diagnostik und Therapie zu verdienen. CyPA besitzt großes Potential, hier in Zukunft eine wichtige Rolle zu spielen [64, 160, 161]. Nicht nur das Enzym selbst steht im Fokus. Über die Fülle der Funktionen und

Besonderheiten ergeben sich die unterschiedlichsten Angriffspunkte, wie zum Beispiel sein Hauptrezeptor CD147, der auch ein mögliches Ziel zur Einflussnahme darstellen könnte [86]. Vor allem in Hinsicht auf die Pathogenese kardialer Prozesse wie der Hypertrophie, der Fibrose, der Entzündung und der koronaren Herzerkrankung haben bereits viele Arbeiten gezeigt, dass CyPA nicht nur als Biomarker, sondern auch als therapeutisches Ziel genutzt werden kann [51]. Ein zentrales Ziel der heutigen Medizin, die Prävention von Erkrankungen, könnte auch durch CyPA gestärkt werden, indem Patienten schon vorklinisch erkannt werden, um diesen dann besondere Aufmerksamkeit zukommen zu lassen [83]. Die Herausforderung beim CyPA liegt auf der Hand. Durch die Fülle der Funktionen, der unterschiedlichen Vorkommen, Strukturen, Zellen und auch in den verschiedenen Ausgangssituationen, stellt der gezielte Eingriff auf nur eine bestimmte Stelle des Proteins, die Wissenschaft vor eine große Aufgabe. Da CyPA auch als „*damage associated molecular pattern*“ (DAMP) gilt, was den Organismus und sein Immunsystem vor Zellschaden und Zelltod warnt [162], es auch die neuronale Toleranz gegenüber oxidativem Stress verbessern [163] und in erhöhter Konzentration auch Myokardzellen beim Infarkt diese gegen Hypoxie- und Reoxigenierungsschäden schützen kann [101], macht einen Eingriff in dieses komplexe System offensichtlich sehr anspruchsvoll. Auch Krebszellen nutzen die protektiven Funktionen von CyPA zum Schutz gegen hypoxie- und cisplatin-induzierter Apoptose [164].

Die in dieser Arbeit erhobenen Daten stützen die schon bereits bekannten Erkenntnisse in Bezug auf CyPA bei kardiovaskulären Erkrankungen und deren Risikofaktoren zum Teil. Interessanterweise kam es durch die Unterscheidung zwischen freiem und thrombozytengebundenem CyPA zu unterschiedlichen Ergebnissen. Die akute Durchblutungsstörung in Form von STEMI, NSTEMI oder zusammengefasst Infarkt, erbrachte signifikante Unterschiede im Tz-CyPA Spiegel im Vergleich zu der chronischen Herzgefäßerkrankungen. Der Vergleich zwischen KHK und keiner KHK lag nur knapp außerhalb des Signifikanzniveaus. Hypertonie und Hyperlipidämie im Rahmen der kardiovaskulären Risikofaktoren zeigten signifikant erhöhte Tz-CyPA Werte.

6 Verzeichnisse

6.1 Abkürzungsverzeichnis

Adenosindiphosphat	ADP
Akutes Koronarsyndrom	ACS
American Heart Association	AHA
Angina Pectoris	AP
Angiotensin II	ATII
Aortocoronare Bypass OP	ACB
B-natriuretische Peptid	BNP
Chronisch obstruktiven Lungenerkrankung	COPD
C-reaktiven Protein	CRP
Cyclophilin A	CyPA
Cyclosporin A	CsA
Endothelialzellen	EC
Fibroblastenähnlichen Synovialzellen	FLS
Glatte Gefäßmuskelzellen	VSMC
Humanes Immundefizienz-Virus	HIV
Instabile Angina Pectoris	IAP
Interleukin 8	IL-8
Intrazelluläre Adhäsionsmoleküle	ICAM
Intrazelluläres CyPA	iCyPA
Koronare Herzerkrankung	KHK
Linksventrikulären Ejektionsfraktion	LVEF
Low Density Lipoprotein	LDL

Matrix-Metalloproteinase	MMP
Monozyten-Plättchen-Aggregate	MPAs
Myokardinfarkt	MI
Mittelwert	MW
Nicht-ST-Hebungsinfarkt	NSTEMI
Normalverteilung	NV
Peptidyl-prolyl cis-trans-isomerase	PPIase
Perkutane Koronarintervention	PCI
Perkutane transluminale Koronarangioplastie	PTCA
Reaktive Sauerstoffspezies	ROS
Stabile Angina Pectoris	SAP
Standardabweichung	SD
ST-Hebungsinfarkt	STEMI
Thromboxan A2	TXA2
Tumornekrosefaktor α	TNF- α
Tumornekrosefaktor β	TNF- β
Vaskuläre Zelladhäsionsmoleküle	VCAM
Von Willebrand Faktor	VWF

6.2 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Einteilung des Schweregrads der AP mittels Klassifikation nach der Canadian Cardiovascular Society [34]	- 11 -
Tabelle 2: Unterteilung des akuten Koronarsyndroms [38].....	- 13 -
Tabelle 3: Patientendaten mit Haupt- und Nebendiagnosen	- 24 -
Tabelle 4: KHK gegen keine KHK	- 25 -
Tabelle 5: KHK Ausprägung	- 25 -
Tabelle 6: KHK Ausprägung mit Hauptdiagnosen	- 26 -
Tabelle 7: Testverfahren / Statistische Tests.....	- 29 -

6.3 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Histogramm Serum-CyPA	- 30 -
Abbildung 2: Vergleich der Serum-CyPA bei Patienten mit stabile AP (n = 189) zu STEMI (n = 27)	- 31 -
Abbildung 3: Vergleich der Serum-CyPA bei Patienten mit stabile AP (n = 189) zu NSTEMI (n = 74).....	- 32 -
Abbildung 4: Vergleich der Serum-CyPA bei Patienten mit stabile AP (n = 189) zu Infarkt (n = 101)	- 33 -
Abbildung 5: Vergleich der Serum-CyPA bei Patienten mit instabile AP (n = 70) zu STEMI (n = 27)	- 34 -
Abbildung 6: Vergleich der Serum-CyPA bei Patienten mit instabile AP (n = 70) zu NSTEMI (n = 74).....	- 35 -
Abbildung 7: Vergleich der Serum-CyPA bei Patienten mit instabile AP (n = 70) zu Infarkt (n = 101)	- 36 -
Abbildung 8: Vergleich der Serum-CyPA bei Patienten keine KHK (n = 41) zu KHK (n = 343)	- 37 -
Abbildung 9: Vergleich der Serum-CyPA bei Patienten mit neg. Fam. Anamnese (n = 116) zu pos. Fam. Anamnese (n = 45).....	- 38 -
Abbildung 10: Vergleich der Serum-CyPA bei Patienten mit „keine Herzinsuffizienz“ (n = 34) zu Herzinsuffizienz (n = 155).....	- 39 -
Abbildung 11: Vergleich der Serum-CyPA bei Patienten mit „keine paVc“ (n = 175) zu paVc (n = 14).....	- 40 -
Abbildung 12: Vergleich der Serum-CyPA bei Patienten mit „kein Raucher“ (n = 121) zu Raucher (n = 68)	- 41 -
Abbildung 13: Vergleich der Serum-CyPA bei Patienten mit „kein Diabetes“ (n = 129) zu Diabetes (n = 60).....	- 42 -
Abbildung 14: Vergleich der Serum-CyPA bei Patienten mit „keine Hypertonie“ (n = 50) zu Hypertonie (n = 139).....	- 43 -
Abbildung 15: Vergleich der Serum-CyPA bei Patienten mit „keine Hyperlipidämie“ (n = 84) zu Hyperlipidämie (n = 105)	- 44 -
Abbildung 16: Histogramm Tz-CyPA.....	- 45 -

Abbildung 17: Vergleich der Tz-CyPA bei Patienten mit SAP (n = 201) zu STEMI (n = 30). Modifiziert aus Seizer, Fuchs et al [155].	- 46 -
Abbildung 18: Vergleich der Tz-CyPA bei Patienten mit SAP (n = 201) zu NSTEMI (n = 78). Modifiziert aus Seizer, Fuchs et al [155].	- 47 -
Abbildung 19: Vergleich der Tz-CyPA bei Patienten mit keine SAP (n = 201) zu Infarkt (n = 108).	- 48 -
Abbildung 20: Vergleich der Tz-CyPA bei Patienten mit instabile AP (n = 75) zu STEMI (n = 30).	- 49 -
Abbildung 21: Vergleich der Tz-CyPA bei Patienten mit instabile AP (n = 75) zu NSTEMI (n = 78).	- 50 -
Abbildung 22: Vergleich der Tz-CyPA bei Patienten mit instabile AP (n = 75) zu Infarkt (n = 108).	- 51 -
Abbildung 23: Vergleich der Tz-CyPA bei Patienten mit „keine KHK“ (n = 44) zu KHK (n = 365).	- 52 -
Abbildung 24: Vergleich der Tz-CyPA bei Patienten mit „negative Familienanamnese“ (n = 125) zu „positive Familienanamnese“ (n = 48).	- 53 -
Abbildung 25: Vergleich der Tz-CyPA bei Patienten mit „keine Herzinsuffizienz“ (n = 34) zu Herzinsuffizienz (n = 167).	- 54 -
Abbildung 26: Vergleich der Tz-CyPA bei Patienten mit „keine paVc“ (n = 187) zu paVc (n = 14).	- 55 -
Abbildung 27: Vergleich der Tz-CyPA bei Patienten mit „kein Raucher“ (n = 127) zu Raucher (n = 74). Modifiziert aus Seizer, Fuchs et al [155].	- 56 -
Abbildung 28: Vergleich der Tz-CyPA bei Patienten mit „kein Diabetes“ (n = 139) zu Diabetes (n = 62). Modifiziert aus Seizer, Fuchs et al [155].	- 57 -
Abbildung 29: Vergleich der Tz-CyPA bei Patienten mit „keine Hypertonie“ (n = 52) zu Hypertonie (n = 149). Modifiziert aus Seizer, Fuchs et al [155].	- 58 -
Abbildung 30: Vergleich der Tz-CyPA bei Patienten mit „keine Hyperlipidämie“ (n = 87) zu Hyperlipidämie (n = 114). Modifiziert aus Seizer, Fuchs et al [155].	- 59 -

6.4 Literaturverzeichnis

1. Statistisches Bundesamt (2020) Todesursachen in Deutschland 2018. https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Todesursachen/_inhalt.html. Accessed: 30.8.20
2. Benjamin EJ, Muntner P, Alonso A et al (2019) Heart Disease and Stroke Statistics-2019 Update. A Report From the American Heart Association. *Circulation* 139(10): e56-e528. doi: 10.1161/CIR.0000000000000659
3. Statistisches Bundesamt (2020) Koronare Herzkrankheit akuter Myokardinfarkt - Themenheft. http://www.gbe-bund.de/gbe10/ergebnisse.prc_tab?fid=9944&suchstring=&query_id=&sprache=D&fund_typ=TXT&methode=&vt=&verwandte=1&page_ret=0&seite=1&p_lfd_nr=19&p_news=&p_sprachkz=D&p_uid=gast&p_aid=39769676&hlp_nr=2&p_janein=J#TH_33_1. Accessed: 30.8.20
4. Ure DR, Trepanier DJ, Mayo PR et al (2019) Cyclophilin inhibition as a potential treatment for nonalcoholic steatohepatitis (NASH). *Expert opinion on investigational drugs*: 1–16. doi: 10.1080/13543784.2020.1703948
5. Harding MW, Handschumacher RE, Speicher DW (1986) Isolation and amino acid sequence of cyclophilin. *The Journal of biological chemistry* 261(18): 8547–8555
6. Virchow R (1858) Cellular pathology. As based upon physiological and pathological histology. Lecture XVI--Atheromatous affection of arteries. 1858. *Nutrition reviews* 47(1): 23–25. doi: 10.1111/j.1753-4887.1989.tb02747.x
7. Di Wang, Wang Z, Zhang L et al (2017) Roles of Cells from the Arterial Vessel Wall in Atherosclerosis. *Mediators of inflammation* 2017: 1–9. doi: 10.1155/2017/8135934
8. Milutinović A, Šuput D, Zorc-Plesković R (2019) Pathogenesis of atherosclerosis in the tunica intima, media, and adventitia of coronary arteries: An updated review. *Bosnian journal of basic medical sciences*: 1–10. doi: 10.17305/bjbms.2019.4320
9. Xie Y, Li X, Ge J (2020) STAT3-CyPA signaling pathway in endothelial cell apoptosis. *Cellular signalling* 65: 1–8. doi: 10.1016/j.cellsig.2019.109413

10. Chiu J-J, Chien S (2011) Effects of disturbed flow on vascular endothelium: pathophysiological basis and clinical perspectives. *Physiological reviews* 91(1): 1–106. doi: 10.1152/physrev.00047.2009
11. Kaperonis EA, Liapis CD, Kakisis JD et al (2006) Inflammation and atherosclerosis. *European journal of vascular and endovascular surgery : the official journal of the European Society for Vascular Surgery* 31(4): 386–393. doi: 10.1016/j.ejvs.2005.11.001
12. van der Heiden K, Hierck BP, Krams R et al (2008) Endothelial primary cilia in areas of disturbed flow are at the base of atherosclerosis. *Atherosclerosis* 196(2): 542–550. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2007.05.030
13. Pala R, Jamal M, Alshammari Q et al (2018) The Roles of Primary Cilia in Cardiovascular Diseases. *Cells* 7(12). doi: 10.3390/cells7120233
14. Cochain C, Zerneck A (2015) Macrophages and immune cells in atherosclerosis: recent advances and novel concepts. *Basic research in cardiology* 110(4): 34. doi: 10.1007/s00395-015-0491-8
15. Durham AL, Speer MY, Scatena M et al (2018) Role of smooth muscle cells in vascular calcification: implications in atherosclerosis and arterial stiffness. *Cardiovascular research* 114(4): 590–600. doi: 10.1093/cvr/cvy010
16. Moore KJ, Sheedy FJ, Fisher EA (2013) Macrophages in atherosclerosis: a dynamic balance. *Nature reviews. Immunology* 13(10): 709–721. doi: 10.1038/nri3520
17. Tellides G, Pober JS (2015) Inflammatory and immune responses in the arterial media. *Circulation research* 116(2): 312–322. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.116.301312
18. Zhou X, Hansson GK (1999) Detection of B cells and proinflammatory cytokines in atherosclerotic plaques of hypercholesterolaemic apolipoprotein E knockout mice. *Scandinavian journal of immunology* 50(1): 25–30. doi: 10.1046/j.1365-3083.1999.00559.x
19. Haverich A (2017) A Surgeon's View on the Pathogenesis of Atherosclerosis. *Circulation* 135(3): 205–207. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.116.025407
20. Libby P (2012) Inflammation in atherosclerosis. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology* 32(9): 2045–2051. doi: 10.1161/ATVBAHA.108.179705

21. Subbotin VM (2016) Excessive intimal hyperplasia in human coronary arteries before intimal lipid depositions is the initiation of coronary atherosclerosis and constitutes a therapeutic target. *Drug discovery today* 21(10): 1578–1595. doi: 10.1016/j.drudis.2016.05.017
22. Montalescot G, Sechtem U, Achenbach S et al (2013) 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease: the Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology. *European heart journal* 34(38): 2949–3003. doi: 10.1093/eurheartj/ehs296
23. Crea F, el-Tamimi H, Vejar M et al (1988) Adenosine-induced chest pain in patients with silent and painful myocardial ischaemia: another clue to the importance of generalized defective perception of painful stimuli as a cause of silent ischaemia. *European heart journal* 9 Suppl N: 34–39. doi: 10.1093/eurheartj/9.suppl_n.34
24. Crea F, Pupita G, Galassi AR et al (1990) Role of adenosine in pathogenesis of anginal pain. *Circulation* 81(1): 164–172. doi: 10.1161/01.cir.81.1.164
25. Sylvén C, Jonzon B, Fredholm BB et al (1988) Adenosine injection into the brachial artery produces ischaemia like pain or discomfort in the forearm. *Cardiovascular research* 22(9): 674–678. doi: 10.1093/cvr/22.9.674
26. Milliano PA de, Koster RW, Bär FW et al (1991) Long-term efficacy of continuous and intermittent use of transdermal nitroglycerin in stable angina pectoris. *The American journal of cardiology* 68(9): 857–862. doi: 10.1016/0002-9149(91)90399-6
27. Bayturan O, Tuzcu EM, Uno K et al (2010) Comparison of rates of progression of coronary atherosclerosis in patients with diabetes mellitus versus those with the metabolic syndrome. *The American journal of cardiology* 105(12): 1735–1739. doi: 10.1016/j.amjcard.2010.01.359
28. Burke GL, Bertoni AG, Shea S et al (2008) The impact of obesity on cardiovascular disease risk factors and subclinical vascular disease: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *Archives of internal medicine* 168(9): 928–935. doi: 10.1001/archinte.168.9.928

29. Hermanson B, Omenn GS, Kronmal RA et al (1988) Beneficial six-year outcome of smoking cessation in older men and women with coronary artery disease. Results from the CASS registry. *The New England journal of medicine* 319(21): 1365–1369. doi: 10.1056/NEJM198811243192101
30. Otaki Y, Gransar H, Berman DS et al (2013) Impact of family history of coronary artery disease in young individuals (from the CONFIRM registry). *The American journal of cardiology* 111(8): 1081–1086. doi: 10.1016/j.amjcard.2012.12.042
31. Pekkanen J, Linn S, Heiss G et al (1990) Ten-year mortality from cardiovascular disease in relation to cholesterol level among men with and without preexisting cardiovascular disease. *The New England journal of medicine* 322(24): 1700–1707. doi: 10.1056/NEJM199006143222403
32. van den Hoogen PC, Feskens EJ, Nagelkerke NJ et al (2000) The relation between blood pressure and mortality due to coronary heart disease among men in different parts of the world. Seven Countries Study Research Group. *The New England journal of medicine* 342(1): 1–8. doi: 10.1056/NEJM200001063420101
33. Vinereanu D (2006) Risk factors for atherosclerotic disease: present and future. *Herz* 31 Suppl 3: 5–24
34. Campeau L (1976) Letter: Grading of angina pectoris. *Circulation* 54(3): 522–523
35. Arzneimittelkommission Der Deutschen Ärzteschaft (AkdÄ), Deutsche Gesellschaft Für Allgemeinmedizin Und Familienmedizin (DEGAM), Deutsche Gesellschaft Ernährungsmedizin (DGEM) et al (2019) Nationale VersorgungsLeitlinie Chronische KHK - Langfassung, 5. Auflage. Accessed: 20. September 2020
36. Parisi AF, Folland ED, Hartigan P (1992) A comparison of angioplasty with medical therapy in the treatment of single-vessel coronary artery disease. Veterans Affairs ACME Investigators. *The New England journal of medicine* 326(1): 10–16. doi: 10.1056/NEJM199201023260102
37. Achenbach S, Szardien S, Zeymer U et al (2012) Kommentar zu den Leitlinien der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie (ESC) zur Diagnostik

- und Therapie des akuten Koronarsyndroms ohne persistierende ST-Streckenhebung. *Kardiologie* 6(4): 283–301. doi: 10.1007/s12181-012-0436-5
38. Hamm CW, Bassand J-P, Agewall S et al (2011) ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute coronary syndromes (ACS) in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *European heart journal* 32(23): 2999–3054. doi: 10.1093/eurheartj/ehr236
 39. Bonzel T, Erbel R, Hamm CW et al (2008) Perkutane Koronarinterventionen (PCI). Accessed: 27. September 2020
 40. Bravata DM, Gienger AL, McDonald KM et al (2007) Systematic review: the comparative effectiveness of percutaneous coronary interventions and coronary artery bypass graft surgery. *Annals of internal medicine* 147(10): 703–716. doi: 10.7326/0003-4819-147-10-200711200-00185
 41. Priv.-Doz. Dr. Kurt Bestehorn, Dresden (2017) Bestehorn-Mortalitaet-PCI-nach-STEMI
 42. Zahn R, Vogt A, Zeymer U et al (2005) In-hospital time to treatment of patients with acute ST elevation myocardial infarction treated with primary angioplasty: determinants and outcome. Results from the registry of percutaneous coronary interventions in acute myocardial infarction of the Arbeitsgemeinschaft Leitender Kardiologischer Krankenhausärzte. *Heart (British Cardiac Society)* 91(8): 1041–1046. doi: 10.1136/hrt.2004.045336
 43. Virani SS, Alonso A, Benjamin EJ et al (2020) Heart Disease and Stroke Statistics-2020 Update: A Report From the American Heart Association. Accessed: 20. September 2020
 44. Borel JF, Feurer C, Gubler HU et al (1976) Biological effects of cyclosporin A: a new antilymphocytic agent. *Agents and actions* 6(4): 468–475. doi: 10.1007/bf01973261
 45. Calne RY, White DJ, Thiru S et al (1978) Cyclosporin A in patients receiving renal allografts from cadaver donors. *Lancet (London, England)* 2(8104-5): 1323–1327. doi: 10.1016/s0140-6736(78)91970-0

46. Handschumacher RE, Harding MW, Rice J et al (1984) Cyclophilin: a specific cytosolic binding protein for cyclosporin A. *Science (New York, N.Y.)* 226(4674): 544–547
47. Fischer G, Bang H, Mech C (1984) Determination of enzymatic catalysis for the cis-trans-isomerization of peptide binding in proline-containing peptides (Determination of enzymatic catalysis for the cis-trans-isomerization of peptide binding in proline-containing peptides). *Biomedica biochimica acta* 43(10): 1101–1111
48. Takahashi N, Hayano T, Suzuki M (1989) Peptidyl-prolyl cis-trans isomerase is the cyclosporin A-binding protein cyclophilin. *Nature* 337(6206): 473–475. doi: 10.1038/337473a0
49. Seizer P, Gawaz M, May AE (2013) Cyclophilin A and EMMPRIN (CD147) in cardiovascular diseases. American Heart Association, *Circulation(circulationaha/2013/001965)*: 1–21
50. Wang P, Heitman J (2005) The cyclophilins. *Genome biology* 6(7): 226.1–226.6. doi: 10.1186/gb-2005-6-7-226
51. Cao M, Yuan W, Peng M et al (2019) Role of CyPA in cardiac hypertrophy and remodeling. *Bioscience reports* 39(12): 1–13. doi: 10.1042/BSR20193190
52. Kallen J, Spitzfaden C, Zurini MG et al (1991) Structure of human cyclophilin and its binding site for cyclosporin A determined by X-ray crystallography and NMR spectroscopy. *Nature* 353(6341): 276–279. doi: 10.1038/353276a0
53. Sherry B, Yarlett N, Strupp A et al (1992) Identification of cyclophilin as a proinflammatory secretory product of lipopolysaccharide-activated macrophages. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 89(8): 3511–3515. doi: 10.1073/pnas.89.8.3511
54. Colgan J, Asmal M, Yu B et al (2005) Cyclophilin A-deficient mice are resistant to immunosuppression by cyclosporine. *Journal of immunology (Baltimore, Md. : 1950)* 174(10): 6030–6038. doi: 10.4049/jimmunol.174.10.6030

55. Yurchenko V, Zybarth G, O'Connor M et al (2002) Active site residues of cyclophilin A are crucial for its signaling activity via CD147. *The Journal of biological chemistry* 277(25): 22959–22965. doi: 10.1074/jbc.M201593200
56. Allain F, Vanpouille C, Carpentier M et al (2002) Interaction with glycosaminoglycans is required for cyclophilin B to trigger integrin-mediated adhesion of peripheral blood T lymphocytes to extracellular matrix. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 99(5): 2714–2719. doi: 10.1073/pnas.052284899
57. Xu Q, Leiva MC, Fischkoff SA et al (1992) Leukocyte chemotactic activity of cyclophilin. *The Journal of biological chemistry* 267(17): 11968–11971
58. Brown CR, Cui DY, Hung GG et al (2001) Cyclophilin A mediates Vid22p function in the import of fructose-1,6-bisphosphatase into Vid vesicles. *The Journal of biological chemistry* 276(51): 48017–48026. doi: 10.1074/jbc.M109222200
59. Zhu C, Wang X, Deinum J et al (2007) Cyclophilin A participates in the nuclear translocation of apoptosis-inducing factor in neurons after cerebral hypoxia-ischemia. *The Journal of experimental medicine* 204(8): 1741–1748. doi: 10.1084/jem.20070193
60. Wang L, Soe NN, Sowden M et al (2014) Cyclophilin A is an important mediator of platelet function by regulating integrin $\alpha\text{IIb}\beta\text{3}$ bidirectional signalling. *Thrombosis and haemostasis* 111(5): 873–882. doi: 10.1160/TH13-09-0738
61. Jin Z-G, Lungu AO, Xie L et al (2004) Cyclophilin A is a proinflammatory cytokine that activates endothelial cells. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology* 24(7): 1186–1191. doi: 10.1161/01.ATV.0000130664.51010.28
62. Satoh K, Shimokawa H, Berk BC (2010) Cyclophilin A: promising new target in cardiovascular therapy. *Circulation journal : official journal of the Japanese Circulation Society* 74(11): 2249–2256. doi: 10.1253/circj.cj-10-0904
63. Soe NN, Sowden M, Baskaran P et al (2013) Cyclophilin A is required for angiotensin II-induced p47phox translocation to caveolae in vascular smooth

- muscle cells. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology* 33(9): 1–17. doi: 10.1161/ATVBAHA.113.301894
64. Xue C, Sowden MP, Berk BC (2018) Extracellular and Intracellular Cyclophilin A, Native and Post-Translationally Modified, Show Diverse and Specific Pathological Roles in Diseases. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology* 38(5): 986–993. doi: 10.1161/ATVBAHA.117.310661
65. Kofron JL, Kuzmic P, Kishore V et al (1991) Determination of kinetic constants for peptidyl prolyl cis-trans isomerases by an improved spectrophotometric assay. *Biochemistry* 30(25): 6127–6134. doi: 10.1021/bi00239a007
66. Krummrei U, Bang R, Schmidtchen R et al (1995) Cyclophilin-A is a zinc-dependent DNA binding protein in macrophages. *FEBS letters* 371(1): 47–51. doi: 10.1016/0014-5793(95)00815-q
67. Billich A, Winkler G, Aschauer H et al (1997) Presence of cyclophilin A in synovial fluids of patients with rheumatoid arthritis. *The Journal of experimental medicine* 185(5): 975–980. doi: 10.1084/jem.185.5.975
68. Kim H, Kim W-J, Jeon S-T et al (2005) Cyclophilin A may contribute to the inflammatory processes in rheumatoid arthritis through induction of matrix degrading enzymes and inflammatory cytokines from macrophages. *Clinical immunology (Orlando, Fla.)* 116(3): 217–224. doi: 10.1016/j.clim.2005.05.004
69. Gwinn WM, Damsker JM, Falahati R et al (2006) Novel approach to inhibit asthma-mediated lung inflammation using anti-CD147 intervention. *Journal of immunology (Baltimore, Md. : 1950)* 177(7): 4870–4879. doi: 10.4049/jimmunol.177.7.4870
70. Tegeder I, Schumacher A, John S et al (1997) Elevated serum cyclophilin levels in patients with severe sepsis. *Journal of clinical immunology* 17(5): 380–386. doi: 10.1023/a:1027364207544
71. Stemmy EJ, Benton AS, Lerner J et al (2011) Extracellular cyclophilin levels associate with parameters of asthma in phenotypic clusters. *The Journal of asthma : official journal of the Association for the Care of Asthma* 48(10): 986–993. doi: 10.3109/02770903.2011.623334

72. Zhang M, Tang J, Yin J et al (2018) The clinical implication of serum cyclophilin A in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *International journal of chronic obstructive pulmonary disease* 13: 357–363. doi: 10.2147/COPD.S152898
73. Zhu P, Ding J, Zhou J et al (2005) Expression of CD147 on monocytes/macrophages in rheumatoid arthritis: its potential role in monocyte accumulation and matrix metalloproteinase production. *Arthritis research & therapy* 7(5): 1023-1033. doi: 10.1186/ar1778
74. Peng W, Shi J, Márquez CL et al (2019) Functional analysis of the secondary HIV-1 capsid binding site in the host protein cyclophilin A. Accessed: 20. September 2020
75. Saphire AC, Bobardt MD, Gallay PA (1999) Host cyclophilin A mediates HIV-1 attachment to target cells via heparans. *The EMBO journal* 18(23): 6771–6785. doi: 10.1093/emboj/18.23.6771
76. Qi Z-Y, Wang F, Yue Y-Y et al (2019) CYPA promotes the progression and metastasis of serous ovarian cancer (SOC) in vitro and in vivo. *Journal of ovarian research* 12(1): 1–9. doi: 10.1186/s13048-019-0593-2
77. Lin Z-L, Wu H-J, Chen J-A et al (2015) Cyclophilin A as a downstream effector of PI3K/Akt signalling pathway in multiple myeloma cells. *Cell biochemistry and function* 33(8): 566–574. doi: 10.1002/cbf.3156
78. Satoh K, Nigro P, Zeidan A et al (2011) Cyclophilin A promotes cardiac hypertrophy in apolipoprotein E-deficient mice. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology* 31(5): 1116–1123. doi: 10.1161/ATVBAHA.110.214601
79. Su H, Chen T, Li J et al (2017) Correlations of Serum Cyclophilin A and Melatonin Concentrations with Hypertension-induced Left Ventricular Hypertrophy. *Archives of medical research* 48(6): 526–534. doi: 10.1016/j.arcmed.2017.12.003
80. Satoh K, Satoh T, Kikuchi N et al (2014) Basigin mediates pulmonary hypertension by promoting inflammation and vascular smooth muscle cell proliferation. *Circulation research* 115(8): 738–750. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.115.304563

81. Sunamura S, Satoh K, Kurosawa R et al (2018) Different roles of myocardial ROCK1 and ROCK2 in cardiac dysfunction and postcapillary pulmonary hypertension in mice. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 115(30): E7129-E7138. doi: 10.1073/pnas.1721298115
82. Rurali E, Pilato CA, Perrucci GL et al (2019) Cyclophilin A in Arrhythmogenic Cardiomyopathy Cardiac Remodeling. *International journal of molecular sciences* 20(10): 1–10. doi: 10.3390/ijms20102403
83. Ohtsuki T, Satoh K, Omura J et al (2017) Prognostic Impacts of Plasma Levels of Cyclophilin A in Patients With Coronary Artery Disease. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology* 37(4): 685–693. doi: 10.1161/ATVBAHA.116.308986
84. Ramachandran S, Venugopal A, Kutty VR et al (2014) Plasma level of cyclophilin A is increased in patients with type 2 diabetes mellitus and suggests presence of vascular disease. *Cardiovascular diabetology* 13: 1–38. doi: 10.1186/1475-2840-13-38
85. Satoh K (2015) Cyclophilin A in cardiovascular homeostasis and diseases. *The Tohoku journal of experimental medicine* 235(1): 1–15. doi: 10.1620/tjem.235.1
86. Satoh K, Fukumoto Y, Sugimura K et al (2013) Plasma Cyclophilin A Is a Novel Biomarker for Coronary Artery Disease. *Circ J* 77(2): 447–455. doi: 10.1253/circj.CJ-12-0805
87. Ungern-Sternberg SNI von, Zerneck A, Seizer P (2018) Extracellular Matrix Metalloproteinase Inducer EMMPRIN (CD147) in Cardiovascular Disease. *International journal of molecular sciences* 19(2). doi: 10.3390/ijms19020507
88. Bouybayoune I, Comerio L, Pasetto L et al (2019) Cyclophilin A deficiency accelerates RML-induced prion disease. *Neurobiology of disease* 130: 104498. doi: 10.1016/j.nbd.2019.104498
89. Chang C-S, Kuo C-L, Huang C-S et al (2019) Association of cyclophilin A level and pulse pressure in predicting recurrence of cerebral infarction. *The Kaohsiung journal of medical sciences*: 1–7. doi: 10.1002/kjm2.12143

90. Pasetto L, Pozzi S, Castelnovo M et al (2017) Targeting Extracellular Cyclophilin A Reduces Neuroinflammation and Extends Survival in a Mouse Model of Amyotrophic Lateral Sclerosis. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience* 37(6): 1413–1427. doi: 10.1523/JNEUROSCI.2462-16.2016
91. Colgan J, Asmal M, Neagu M et al (2004) Cyclophilin A regulates TCR signal strength in CD4+ T cells via a proline-directed conformational switch in Itk. *Immunity* 21(2): 189–201. doi: 10.1016/j.immuni.2004.07.005
92. Matouschek A, Rospert S, Schmid K et al (1995) Cyclophilin catalyzes protein folding in yeast mitochondria. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 92(14): 6319–6323. doi: 10.1073/pnas.92.14.6319
93. Peng H, Vijayakumar S, Schiene-Fischer C et al (2009) Secreted cyclophilin A, a peptidylprolyl cis-trans isomerase, mediates matrix assembly of hensin, a protein implicated in epithelial differentiation. *The Journal of biological chemistry* 284(10): 6465–6475. doi: 10.1074/jbc.M808964200
94. Sherry B, Nuriza Y, Annie S et al (1991) Identification of cyclophilin as a proinflammatory secretory product of lipopolysaccharide-activated macrophages. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*: 3511–3515. doi: 10.1073/pnas.89.8.3511
95. Brazin KN, Mallis RJ, Fulton DB et al (2002) Regulation of the tyrosine kinase Itk by the peptidyl-prolyl isomerase cyclophilin A. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 99(4): 1899–1904. doi: 10.1073/pnas.042529199
96. Pan H, Luo C, Li R et al (2008) Cyclophilin A is required for CXCR4-mediated nuclear export of heterogeneous nuclear ribonucleoprotein A2, activation and nuclear translocation of ERK1/2, and chemotactic cell migration. *The Journal of biological chemistry* 283(1): 623–637. doi: 10.1074/jbc.M704934200
97. Ghezzi P, Casagrande S, Massignan T et al (2006) Redox regulation of cyclophilin A by glutathionylation. *Proteomics* 6(3): 817–825. doi: 10.1002/pmic.200500177

98. Lammers M, Neumann H, Chin JW et al (2010) Acetylation regulates cyclophilin A catalysis, immunosuppression and HIV isomerization. *Nature chemical biology* 6(5): 331–337. doi: 10.1038/nchembio.342
99. Soe NN, Sowden M, Baskaran P et al (2014) Acetylation of cyclophilin A is required for its secretion and vascular cell activation. *Cardiovascular research* 101(3): 444–453. doi: 10.1093/cvr/cvt268
100. Yang WM, Inouye CJ, Seto E (1995) Cyclophilin A and FKBP12 interact with YY1 and alter its transcriptional activity. *The Journal of biological chemistry* 270(25): 15187–15193. doi: 10.1074/jbc.270.25.15187
101. Cheng F, Yuan W, Cao M et al (2019) Cyclophilin A Protects Cardiomyocytes against Hypoxia/Reoxygenation-Induced Apoptosis via the AKT/Nox2 Pathway. *Oxidative medicine and cellular longevity* 2019: 1–11. doi: 10.1155/2019/2717986
102. Bannon JH, O'Donovan DS, Kennelly SME et al (2012) The peptidyl prolyl isomerase cyclophilin A localizes at the centrosome and the midbody and is required for cytokinesis. *Cell cycle (Georgetown, Tex.)* 11(7): 1340–1353. doi: 10.4161/cc.19711
103. Suzuki J, Jin Z-G, Meoli DF et al (2006) Cyclophilin A is secreted by a vesicular pathway in vascular smooth muscle cells. *Circulation research* 98(6): 811–817. doi: 10.1161/01.RES.0000216405.85080.a6
104. Coppinger JA, Cagney G, Toomey S et al (2004) Characterization of the proteins released from activated platelets leads to localization of novel platelet proteins in human atherosclerotic lesions. *Blood* 103(6): 2096–2104. doi: 10.1182/blood-2003-08-2804
105. Seizer P, Ungern-Sternberg SNIV, Schönberger T et al (2015) Extracellular cyclophilin A activates platelets via EMMPRIN (CD147) and PI3K/Akt signaling, which promotes platelet adhesion and thrombus formation in vitro and in vivo. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology* 35(3): 655–663. doi: 10.1161/ATVBAHA.114.305112
106. Ramachandran S, Venugopal A, Sathisha K et al (2012) Proteomic profiling of high glucose primed monocytes identifies cyclophilin A as a potential

- secretory marker of inflammation in type 2 diabetes. *Proteomics* 12(18): 2808–2821. doi: 10.1002/pmic.201100586
107. Nishioku T, Dohgu S, Koga M et al (2012) Cyclophilin A secreted from fibroblast-like synoviocytes is involved in the induction of CD147 expression in macrophages of mice with collagen-induced arthritis. *Journal of inflammation (London, England)* 9(1): 1–7. doi: 10.1186/1476-9255-9-44
108. Seizer P, Schönberger T, Schött M et al (2010) EMMPRIN and its ligand cyclophilin A regulate MT1-MMP, MMP-9 and M-CSF during foam cell formation. *Atherosclerosis* 209(1): 51–57. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2009.08.029
109. Giordano FJ (2005) Oxygen, oxidative stress, hypoxia, and heart failure. *The Journal of clinical investigation* 115(3): 500–508. doi: 10.1172/JCI24408
110. Murdoch CE, Zhang M, Cave AC et al (2006) NADPH oxidase-dependent redox signalling in cardiac hypertrophy, remodelling and failure. *Cardiovascular research* 71(2): 208–215. doi: 10.1016/j.cardiores.2006.03.016
111. Satoh K, Matoba T, Suzuki J et al (2008) Cyclophilin A mediates vascular remodeling by promoting inflammation and vascular smooth muscle cell proliferation. *Circulation* 117(24): 3088–3098. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.107.756106
112. Bahmed K, Henry C, Holliday M et al (2012) Extracellular cyclophilin-A stimulates ERK1/2 phosphorylation in a cell-dependent manner but broadly stimulates nuclear factor kappa B. *Cancer cell international* 12(1): 1–13. doi: 10.1186/1475-2867-12-19
113. Kim S-H, Lessner SM, Sakurai Y et al (2004) Cyclophilin A as a novel biphasic mediator of endothelial activation and dysfunction. *The American journal of pathology* 164(5): 1567–1574. doi: 10.1016/S0002-9440(10)63715-7
114. Payeli SK, Schiene-Fischer C, Steffel J et al (2008) Cyclophilin A differentially activates monocytes and endothelial cells: role of purity, activity, and endotoxin contamination in commercial preparations. *Atherosclerosis* 197(2): 564–571. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2007.08.025

115. Song F, Zhang X, Ren X-B et al (2011) Cyclophilin A (CyPA) induces chemotaxis independent of its peptidylprolyl cis-trans isomerase activity: direct binding between CyPA and the ectodomain of CD147. *The Journal of biological chemistry* 286(10): 8197–8203. doi: 10.1074/jbc.C110.181347
116. Muramatsu T, Miyauchi T (2003) Basigin (CD147): a multifunctional transmembrane protein involved in reproduction, neural function, inflammation and tumor invasion. *Histology and histopathology* 18(3): 981–987. doi: 10.14670/HH-18.981
117. Arora K, Gwinn WM, Bower MA et al (2005) Extracellular cyclophilins contribute to the regulation of inflammatory responses. *Journal of immunology* (Baltimore, Md. : 1950) 175(1): 517–522. doi: 10.4049/jimmunol.175.1.517
118. Hoffmann H, Schiene-Fischer C (2014) Functional aspects of extracellular cyclophilins. *Biological chemistry* 395(7-8): 721–735. doi: 10.1515/hsz-2014-0125
119. Yuan W, Ge H, He B (2010) Pro-inflammatory activities induced by CyPA-EMMPRIN interaction in monocytes. *Atherosclerosis* 213(2): 415–421. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2010.09.033
120. Schmidt R, Bültmann A, Fischel S et al (2008) Extracellular matrix metalloproteinase inducer (CD147) is a novel receptor on platelets, activates platelets, and augments nuclear factor kappaB-dependent inflammation in monocytes. *Circulation research* 102(3): 302–309. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.107.157990
121. Sturhan H, Ungern-Sternberg SNIV, Langer H et al (2015) Regulation of EMMPRIN (CD147) on monocyte subsets in patients with symptomatic coronary artery disease. *Thrombosis research* 135(6): 1160–1164. doi: 10.1016/j.thromres.2015.03.022
122. Toole BP (2003) Emmprin (CD147), a cell surface regulator of matrix metalloproteinase production and function. *Current topics in developmental biology* 54: 371–389. doi: 10.1016/s0070-2153(03)54015-7
123. Ungern-Sternberg SNI von, Vogel S, Walker-Allgaier B et al (2017) Extracellular Cyclophilin A Augments Platelet-Dependent Thrombosis and

- Thromboinflammation. *Thrombosis and haemostasis* 117(11): 2063–2078. doi: 10.1160/TH17-01-0067
124. Elvers M, Herrmann A, Seizer P et al (2012) Intracellular cyclophilin A is an important Ca(2+) regulator in platelets and critically involved in arterial thrombus formation. *Blood* 120(6): 1317–1326. doi: 10.1182/blood-2011-12-398438
125. Wei Y, Jinchuan Y, Yi L et al (2013) Antiapoptotic and proapoptotic signaling of cyclophilin A in endothelial cells. *Inflammation* 36(3): 567–572. doi: 10.1007/s10753-012-9578-7
126. Jin ZG, Melaragno MG, Liao DF et al (2000) Cyclophilin A is a secreted growth factor induced by oxidative stress. *Circulation research* 87(9): 789–796. doi: 10.1161/01.res.87.9.789
127. Klemke M, Weschenfelder T, Konstandin MH et al (2007) High affinity interaction of integrin alpha4beta1 (VLA-4) and vascular cell adhesion molecule 1 (VCAM-1) enhances migration of human melanoma cells across activated endothelial cell layers. *Journal of cellular physiology* 212(2): 368–374. doi: 10.1002/jcp.21029
128. Xie Y, Li X, Ge J (2019) Cyclophilin A-FoxO1 signaling pathway in endothelial cell apoptosis. *Cellular signalling* 61: 57–65. doi: 10.1016/j.cellsig.2019.04.014
129. Nigro P, Satoh K, O'Dell MR et al (2011) Cyclophilin A is an inflammatory mediator that promotes atherosclerosis in apolipoprotein E-deficient mice. *The Journal of experimental medicine* 208(1): 53–66. doi: 10.1084/jem.20101174
130. Ramachandran S, Vinitha A, Kartha CC (2016) Cyclophilin A enhances macrophage differentiation and lipid uptake in high glucose conditions: a cellular mechanism for accelerated macrovascular disease in diabetes mellitus. *Cardiovascular diabetology* 15(1): 1–19. doi: 10.1186/s12933-016-0467-5
131. Schmidt R, Bültmann A, Ungerer M et al (2006) Extracellular matrix metalloproteinase inducer regulates matrix metalloproteinase activity in

- cardiovascular cells: implications in acute myocardial infarction. *Circulation* 113(6): 834–841. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.105.568162
132. Yan J, Zang X, Chen R et al (2012) The clinical implications of increased cyclophilin A levels in patients with acute coronary syndromes. *Clinica chimica acta; international journal of clinical chemistry* 413(7-8): 691–695. doi: 10.1016/j.cca.2011.12.009
133. Huang C-H, Chang C-C, Kuo C-L et al (2015) Decrease in plasma cyclophilin A concentration at 1 month after myocardial infarction predicts better left ventricular performance and synchronicity at 6 months: a pilot study in patients with ST elevation myocardial infarction. *International journal of biological sciences* 11(1): 38–47. doi: 10.7150/ijbs.10271
134. Seizer P, Geisler T, Bigalke B et al (2013) EMMPRIN and its ligand cyclophilin A as novel diagnostic markers in inflammatory cardiomyopathy. *International journal of cardiology* 163(3): 299–304. doi: 10.1016/j.ijcard.2011.06.049
135. Cushman M, Lemaitre RN, Kuller LH et al (1999) Fibrinolytic activation markers predict myocardial infarction in the elderly. The Cardiovascular Health Study. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology* 19(3): 493–498. doi: 10.1161/01.atv.19.3.493
136. Memon L, Spasojević-Kalimanovska V, Bogavac-Stanojević N et al (2006) Association of C-reactive protein with the presence and extent of angiographically verified coronary artery disease. *The Tohoku journal of experimental medicine* 209(3): 197–206. doi: 10.1620/tjem.209.197
137. Wang TJ, Larson MG, Levy D et al (2004) Plasma natriuretic peptide levels and the risk of cardiovascular events and death. *The New England journal of medicine* 350(7): 655–663. doi: 10.1056/NEJMoa031994
138. Lee C-C, Chang C-H, Cheng Y-L et al (2019) Diagnostic Performance of Cyclophilin A in Cardiac Surgery-Associated Acute Kidney Injury. *Journal of clinical medicine* 9(1): 2–11. doi: 10.3390/jcm9010108
139. Kozu K, Satoh K, Aoki T et al (2019) Cyclophilin A as a biomarker for the therapeutic effect of balloon angioplasty in chronic thromboembolic

- pulmonary hypertension. *Journal of cardiology*. doi: 10.1016/j.jjcc.2019.09.010
140. Matsuda S, Koyasu S (2000) Mechanisms of action of cyclosporine. *Immunopharmacology* 47(2-3): 119–125. doi: 10.1016/s0162-3109(00)00192-2
141. Merlini L, Sabatelli P, Armaroli A et al (2011) Cyclosporine A in Ullrich congenital muscular dystrophy: long-term results. *Oxidative medicine and cellular longevity* 2011: 1–10. doi: 10.1155/2011/139194
142. Oryoji K, Kiyohara C, Horiuchi T et al (2014) Reduced carotid intima-media thickness in systemic lupus erythematosus patients treated with cyclosporine A. *Modern rheumatology* 24(1): 86–92. doi: 10.3109/14397595.2013.852838
143. Seizer P, Ochmann C, Schönberger T et al (2011) Disrupting the EMMPRIN (CD147)-cyclophilin A interaction reduces infarct size and preserves systolic function after myocardial ischemia and reperfusion. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology* 31(6): 1377–1386. doi: 10.1161/ATVBAHA.111.225771
144. Piot C, Croisille P, Staat P et al (2008) Effect of cyclosporine on reperfusion injury in acute myocardial infarction. *The New England journal of medicine* 359(5): 473–481. doi: 10.1056/NEJMoa071142
145. Cung T-T, Morel O, Cayla G et al (2015) Cyclosporine before PCI in Patients with Acute Myocardial Infarction. *The New England journal of medicine* 373(11): 1021–1031. doi: 10.1056/NEJMoa1505489
146. Rosenwirth B, Billich A, Datema R et al (1994) Inhibition of human immunodeficiency virus type 1 replication by SDZ NIM 811, a nonimmunosuppressive cyclosporine analog. *Antimicrobial agents and chemotherapy* 38(8): 1763–1772. doi: 10.1128/aac.38.8.1763
147. Seizer P, Klingel K, Sauter M et al (2012) Cyclophilin A affects inflammation, virus elimination and myocardial fibrosis in coxsackievirus B3-induced myocarditis. *Journal of molecular and cellular cardiology* 53(1): 6–14. doi: 10.1016/j.yjmcc.2012.03.004
148. Argaud L, Gateau-Roesch O, Muntean D et al (2005) Specific inhibition of the mitochondrial permeability transition prevents lethal reperfusion injury.

- Journal of molecular and cellular cardiology 38(2): 367–374. doi: 10.1016/j.yjmcc.2004.12.001
149. Landrieu I, Hanouille X, Bonachera F et al (2010) Structural basis for the non-immunosuppressive character of the cyclosporin A analogue Debio 025. *Biochemistry* 49(22): 4679–4686. doi: 10.1021/bi1003266
150. Paeshuyse J, Kaul A, Clercq E de et al (2006) The non-immunosuppressive cyclosporin DEBIO-025 is a potent inhibitor of hepatitis C virus replication in vitro. *Hepatology (Baltimore, Md.)* 43(4): 761–770. doi: 10.1002/hep.21102
151. Balsley MA, Malesevic M, Stemmy EJ et al (2010) A cell-impermeable cyclosporine A derivative reduces pathology in a mouse model of allergic lung inflammation. *Journal of immunology (Baltimore, Md. : 1950)* 185(12): 7663–7670. doi: 10.4049/jimmunol.1001707
152. Heinzmann D, Bangert A, Müller A-M et al (2015) The Novel Extracellular Cyclophilin A (CyPA) - Inhibitor MM284 Reduces Myocardial Inflammation and Remodeling in a Mouse Model of Troponin I -Induced Myocarditis. *PloS one* 10(4): 1-11. doi: 10.1371/journal.pone.0124606
153. Hopkins S, Scorneaux B, Huang Z et al (2010) SCY-635, a novel nonimmunosuppressive analog of cyclosporine that exhibits potent inhibition of hepatitis C virus RNA replication in vitro. *Antimicrobial agents and chemotherapy* 54(2): 660–672. doi: 10.1128/AAC.00660-09
154. Dear JW, Leelahavanichkul A, Aponte A et al (2007) Liver proteomics for therapeutic drug discovery: inhibition of the cyclophilin receptor CD147 attenuates sepsis-induced acute renal failure. *Critical care medicine* 35(10): 2319–2328. doi: 10.1097/01.ccm.0000281858.44387.a2
155. Seizer P , Fuchs C , Ungern-Sternberg SN , Heinzmann D , Langer H , Gawaz M , May AE , Geisler T . (2016) Platelet-bound cyclophilin A in patients with stable coronary artery disease and acute myocardial infarction. *Platelets* 27(2): 1–11. doi: 10.3109/09537104.2015.1051466
156. Nguyen HN, Fujiyoshi A, Abbott RD et al (2013) Epidemiology of cardiovascular risk factors in Asian countries. *Circulation journal : official journal of the Japanese Circulation Society* 77(12): 2851–2859. doi: 10.1253/circj.cj-13-1292

157. Nigro P, Pompilio G, Capogrossi MC (2013) Cyclophilin A: a key player for human disease. *Cell death & disease* 4: 1-10. doi: 10.1038/cddis.2013.410
158. Chang C-S, Su S-L, Chang C-C et al (2013) Cyclophilin-A: a novel biomarker for untreated male essential hypertension. *Biomarkers : biochemical indicators of exposure, response, and susceptibility to chemicals* 18(8): 716–720. doi: 10.3109/1354750X.2013.847122
159. Tsai S-F, Su C-W, Wu M-J et al (2015) Urinary Cyclophilin A as a New Marker for Diabetic Nephropathy: A Cross-Sectional Analysis of Diabetes Mellitus. *Medicine* 94(42): 1-10. doi: 10.1097/MD.0000000000001802
160. Rath D, Ungern-Sternberg S von, Heinzmann D et al (2020) Platelet surface expression of cyclophilin A is associated with increased mortality in patients with symptomatic coronary artery disease. *Journal of thrombosis and haemostasis : JTH* 18(1): 234–242. doi: 10.1111/jth.14635
161. Seizer P, Gawaz M, May AE (2014) Cyclophilin A and EMMPRIN (CD147) in cardiovascular diseases. *Cardiovascular research* 102(1): 17–23. doi: 10.1093/cvr/cvu035
162. Dear JW, Simpson KJ, Nicolai MPJ et al (2011) Cyclophilin A is a damage-associated molecular pattern molecule that mediates acetaminophen-induced liver injury. *Journal of immunology (Baltimore, Md. : 1950)* 187(6): 3347–3352. doi: 10.4049/jimmunol.1100165
163. Boulos S, Meloni BP, Arthur PG et al (2007) Evidence that intracellular cyclophilin A and cyclophilin A/CD147 receptor-mediated ERK1/2 signalling can protect neurons against in vitro oxidative and ischemic injury. *Neurobiology of disease* 25(1): 54–64. doi: 10.1016/j.nbd.2006.08.012
164. Choi KJ, Piao YJ, Lim MJ et al (2007) Overexpressed cyclophilin A in cancer cells renders resistance to hypoxia- and cisplatin-induced cell death. *Cancer research* 67(8): 3654–3662. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-06-1759

7 Erklärung zum Eigenanteil

Diese Arbeit wurde zum Teil in der Medizinischen Klinik III, Abteilung für Kardiologie und Angiologie, der Uniklinik Tübingen durchgeführt. Da diese Arbeit berufsbegleitend während meiner Weiterbildungszeit entstand, wurde der Großteil der Auswertung und Schrift, nach Anonymisierung der Daten, zuhause durchgeführt.

Die Konzeption der Studie, die Betreuung sowie auch die Korrektur des Manuskripts erfolgte durch Professor Dr. med. Peter Seizer.

Ich habe sämtliche Extraktionen, Konvertierungen, Anpassungen der Datenbanken selbst geleistet. Die statistische Auswertung wurde nach Teilnahme an einem universitätseigenen SPSS-Kurs des Instituts für klinische Epidemiologie und angewandte Biometrie am 12.02.2014 unter regelmäßiger Beratung durch Herrn Professor Dr. med. P. Seizer durchgeführt.

SPSS der Firma IBM wurde mir mehrmals durch die EDV Abteilung der Uniklinik Tübingen, in der jeweils aktuellen Version (SPSS 21-25), zur Verfügung gestellt. Letzte Korrekturen und Kontrollen wurden mit einer aktuellen Version aus dem Jahr 2020 durchgeführt.

Ich versichere das Manuskript selbständig verfasst zu haben und keine weiteren als die von mir angegebenen Quellen verwendet zu haben. Aus dieser Arbeit ist eine Publikation (Seizer, Fuchs et al, Platelets 2016;27) hervorgegangen. Die bereits 2016 veröffentlichten Daten wurden hier in der Arbeit zitiert.

8 Danksagung

Mein Dank gilt all denen, die mich in der langen Zeit meiner Promotion unterstützt haben.

Vielen Dank an Herrn Professor Dr. med. Andreas May für die Aufnahme als Doktorand in seiner damaligen Arbeitsgruppe.

Vielen Dank an Herrn Professor Dr. med. Gawaz für die bestehenden Strukturen die eine solche Arbeit erst möglich machen.

Besonderer Dank geht an Professor Dr. med. Peter Seizer für seine Betreuung und seine Geduld und an Dr. Saskia Freiin von Ungern-Sternberg für Ihre Tipps und Korrekturen. Aufgrund der Dauer meiner Arbeit hatte ich auch öfters Kontakt mit Frau Dr. Inka Montero aus dem Promotionsbüro, die mir bei Fragen und Anliegen immer weiterhelfen konnte. Vielen Dank.

Zuallerletzt gilt mein Dank meiner Familie, im Besonderen meinen Eltern, meiner Frau und meinen Kindern, die mir es mit viel Geduld ermöglicht haben trotz meinem Beruf sehr viel Zeit in diese Arbeit zu investieren.