

## **Zusammenfassung**

Gegenstand der vorliegenden Arbeit war die Charakterisierung der Thrombozytenfunktion und der Thrombozyten-Leukozyten Adhäsion (TLA) im Rahmen von Koronarinterventionen unter einer Therapie mit dem Thienopyridin Clopidogrel. Untersucht wurden die Expression aktivierungsabhängiger membranständiger Thrombozytenrezeptoren, die Thrombozytenadhäsion an Leukozyten und die Aggregation bei 40 Patienten mit koronarer Herzerkrankung, die vor geplanter Koronarintervention mit Clopidogrel (300mg Aufsättigungsdosis, 75mg/d Erhaltungsdosis) behandelt wurden. Bereits 6 Stunden nach Therapiebeginn war eine signifikante Hemmung der durch Adenosindiphosphat (ADP) induzierten Expression der Membranrezeptoren P-Selektin und Glykoprotein (GP) 53 zu beobachten, deren Ausmaß unter der Erhaltungsdosis bestehen blieb. Auch die durch das Thrombin Rezeptor aktivierende Peptid (TRAP) induzierte Rezeptorexpression war unter Clopidogrel signifikant vermindert. Daneben wurde eine vermehrte Hemmung der Internalisierung des GP Ib Rezeptors und eine deutliche Hemmung der thrombozytären Fibrinogenbindung beobachtet. Auch wurde die Rekrutierung von GP I Ib/IIIa Rezeptoren auf der Zelloberfläche und die Expression aktivierter GP I Ib/IIIa Rezeptoren signifikant gehemmt. Neben der verminderten Thrombozytenrezeptorexpression war die Thrombozytenadhäsion an Neutrophile und an Monozyten unter Clopidogrel deutlich vermindert. Auch hier konnte bereits nach 6 Stunden eine signifikante Hemmung der ADP-induzierten TLA-Bildung verzeichnet werden, die im weiteren Verlauf erhalten blieb. Das Ausmaß der TLA-Bildung vor Therapiebeginn und unter Clopidogrel korrelierte signifikant mit der Expression des thrombozytären P-Selektin. Die Thrombozytenaggregation wurde ebenfalls rasch und signifikant durch Clopidogrel gehemmt. Neben der Hemmung der ADP-induzierten Aggregation war auch die TRAP-induzierte Aggregation leicht vermindert. Unter der Clopidogrel-Therapie wurde postinterventionell kein signifikanter Anstieg der Expression thrombozytärer Membranrezeptoren, der TLA-Bildung oder der Thrombozytenaggregation beobachtet.

Clopidogrel führt als Aufsättigungsdosis zur raschen Hemmung der Thrombozytenfunktion, welche die agonisten-induzierte Expression der intrazellulär gespeicherter Membranrezeptoren P-Selektin und GP 53, die Internalisierung des GP Ib, die Rekrutierung und Expression aktivierter GP I Ib/IIIa Rezeptoren sowie die Fibrinogenbindung und die Thrombozytenaggregation beinhaltet. Darüber hinaus wird die Thrombozytenadhäsion an zirkulierende Leukozyten signifikant gehemmt. Das Ausmaß der Funktionshemmung bleibt unter der Erhaltungsdosis bestehen. Durch die Therapie mit Clopidogrel scheint eine Passivierung der Thrombozytenfunktion ohne signifikanten reaktiven Anstieg der Expression membranständiger Rezeptoren oder der Aggregation nach elektiver Koronarintervention induziert zu werden.