

Aus der

Medizinischen Universitätsklinik und Poliklinik Tübingen

Abteilung Innere Medizin III

(Schwerpunkt: Kardiologie und Angiologie)

**Bedeutung von Gremlin-1 und MIF-Polymorphismen bei
Patienten mit koronarer Herzerkrankung und akutem
Koronarsyndrom**

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

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

vorgelegt von

Hack, Luis Pablo

2025

Dekan: Professor Dr. B. Pichler

1. Berichterstatter: Privatdozentin Dr. K. Müller

2. Berichterstatter: Privatdozent Dr. J. Michel

Tag der Disputation: 30.01.2025

Meiner Frau und meiner Familie

Inhaltsverzeichnis

Abbildungsverzeichnis	- 5 -
Abkürzungsverzeichnis	- 8 -
Tabellen	- 10 -
1 Einleitung	- 12 -
1.1 Die koronare Herzerkrankung	- 12 -
1.2 Angina pectoris.....	- 12 -
1.3 Kardiovaskuläre Risikofaktoren	- 14 -
1.4 Atherosklerose	- 19 -
1.5 Akutes Koronarsyndrom.....	- 23 -
1.6 Ischämischer Schlaganfall.....	- 26 -
1.7 Gremlin-1	- 26 -
1.8 MIF	- 28 -
1.9 Einzelnukleotidpolymorphismus	- 30 -
2 Ziele der Arbeit	- 33 -
3 Material und Methoden	- 34 -
3.1 Patientencharakteristika	- 34 -
3.2 Genotypisierung der Gremlin-1 und MIF-Polymorphismen.....	- 34 -
3.3 Follow-up	- 35 -
3.4 Statistische Analyse	- 35 -
4 Ergebnisse	- 36 -
5 Diskussion	- 64 -
6 Zusammenfassung	- 73 -
7 Literaturverzeichnis	- 75 -
9 Erklärung zum Eigenanteil	- 84 -
8 Danksagung	- 85 -

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1.1: Sterbefälle durch die ischämische Herzkrankheit in Deutschland von 1980-2022.....	18
Abbildung 1.2: Gesundes arterielles Gefäß mit intakter Endothelzellschicht.....	19
Abbildung 1.3: Formation von Schaumzellen in der Gefäßintima und beginnende Verkleinerung des Gefäßlumens.....	20
Abbildung 1.4: Fortgeschrittene atherosklerotische Veränderung des Gefäßlumens mit eingewanderten glatten Muskelzellen.....	21
Abbildung 1.5: Plaqueruptur.....	21
Abbildung 1.6: Einzelnukleotidpolymorphismus (single-nucleotid-polymorphism, SNP).....	32
Abbildung 4.1: Kaplan-Meier-Kurven, kumulatives Überleben (kombinierter Endpunkt) für das genetische Modell des Gremlin-1 Polymorphismus rs1129456, homozygote Träger häufigeren Allels, des selteneren Allels und heterozygote Träger.....	44
Abbildung 4.2: Kaplan-Meier-Kurven, kumulatives Überleben (kombinierter Endpunkt) für das genetische Modell des Gremlin-1 Polymorphismus rs4779584, homozygote Träger häufigeren Allels, des selteneren Allels und heterozygote Träger.....	45
Abbildung 4.3: Kaplan-Meier-Kurven, kumulatives Überleben (kombinierter Endpunkt) für das genetische Modell des MIF-Polymorphismus rs2070767, homozygote Träger häufigeren Allels, des selteneren Allels und heterozygote Träger.....	46
Abbildung 4.4: Kaplan-Meier-Kurven, kumulatives Überleben (kombinierter Endpunkt) für das genetische Modell des MIF-Polymorphismus rs755622, homozygote Träger häufigeren Allels, des selteneren Allels und heterozygote Träger.....	47

Abbildung 4.5:	
Kaplan-Meier-Kurven, Myokardinfarkt für das genetische Modell des Gremlin-1 Polymorphismus rs1129456, homozygote Träger häufigeren Allels, des selteneren Allels und heterozygote Träger.....	48
Abbildung 4.6:	
Kaplan-Meier-Kurven, Myokardinfarkt für das genetische Modell des Gremlin-1 Polymorphismus rs4779584, homozygote Träger häufigeren Allels, des selteneren Allels und heterozygote Träger.....	49
Abbildung 4.7:	
Kaplan-Meier-Kurven, Myokardinfarkt für das genetische Modell des MIF-Polymorphismus rs2070767, homozygote Träger häufigeren Allels, des selteneren Allels und heterozygote Träger.....	50
Abbildung 4.8:	
Kaplan-Meier-Kurven, Myokardinfarkt für das genetische Modell des MIF-Polymorphismus rs755622, homozygote Träger häufigeren Allels, des selteneren Allels und heterozygote Träger.....	51
Abbildung 4.9:	
Kaplan-Meier-Kurven, ischämischer Schlaganfall für das genetische Modell des Gremlin-1 Polymorphismus rs1129456, homozygote Träger häufigeren Allels, des selteneren Allels und heterozygote Träger.....	52
Abbildung 4.10:	
Kaplan-Meier-Kurven, ischämischer Schlaganfall für das genetische Modell des Gremlin-1 Polymorphismus rs4779584, homozygote Träger häufigeren Allels, des selteneren Allels und heterozygote Träger.....	53
Abbildung 4.11:	
Kaplan-Meier-Kurven, ischämischer Schlaganfall für das genetische Modell des MIF-Polymorphismus rs2070767, homozygote Träger häufigeren Allels, des selteneren Allels und heterozygote Träger.....	54
Abbildung 4.12:	
Kaplan-Meier-Kurven, ischämischer Schlaganfall für das genetische Modell des MIF-Polymorphismus rs755622, homozygote Träger häufigeren Allels, des selteneren Allels und heterozygote Träger.....	55
Abbildung 4.13:	
Kaplan-Meier-Kurven, Blutung für das genetische Modell des Gremlin-1 Polymorphismus rs1129456, homozygote Träger häufigeren Allels, des selteneren Allels und heterozygote Träger.....	56

Abbildung 4.14:	
Kaplan-Meier-Kurven, Blutung für das genetische Modell des Gremlin-1 Polymorphismus rs4779584, homozygote Träger häufigeren Allels, des selteneren Allels und heterozygote Träger.....	57
Abbildung 4.15:	
Kaplan-Meier-Kurven, Blutung für das genetische Modell des MIF-Polymorphismus rs2070767, homozygote Träger häufigeren Allels, des selteneren Allels und heterozygote Träger.....	58
Abbildung 4.16:	
Kaplan-Meier-Kurven, Blutung für das genetische Modell des MIF-Polymorphismus rs755622, homozygote Träger häufigeren Allels, des selteneren Allels und heterozygote Träger.....	59
Abbildung 4.17:	
Kaplan-Meier-Kurven, Gesamtmortalität für das genetische Modell des Gremlin-1 Polymorphismus rs1129456, homozygote Träger häufigeren Allels, des selteneren Allels und heterozygote Träger.....	60
Abbildung 4.18:	
Kaplan-Meier-Kurven, Gesamtmortalität für das genetische Modell des Gremlin-1 Polymorphismus rs4779584, homozygote Träger häufigeren Allels, des selteneren Allels und heterozygote Träger.....	61
Abbildung 4.19:	
Kaplan-Meier-Kurven, Gesamtortalität für das genetische Modell des MIF-Polymorphismus rs2070767, homozygote Träger häufigeren Allels, des selteneren Allels und heterozygote Träger.....	62
Abbildung 4.20:	
Kaplan-Meier-Kurven, Gesamtmortalität für das genetische Modell des MIF-Polymorphismus rs755622, homozygote Träger häufigeren Allels, des selteneren Allels und heterozygote Träger.....	63

Abkürzungsverzeichnis

ACS: Acute coronary syndrome (Akutes Koronarsyndrom)

AP: Angina pectoris

ApoE: Apolipoprotein E

BMP: bone morphogenetic protein

CAM: cell adhesion molecules

CCS: Canadian Cardiovascular Society

CFR: coronary flow reserve (koronare Flussreserve)

CK: Kreatinkinase

CPDA: Citrate-Phosphate-Derivative mit Adenin

CRP: C-reaktives Protein

cTNI: kardiales Troponin I

cTNT: kardiales Troponin T

DAN: differential screening-selected gene aberrative in neuroblastoma

DM: Diabetes mellitus

DNS: Desoxyribonucleinsäure

EKG: Elektrokardiogramm

ESC: European Society of Cardiology

GREM1: Gremlin-1

GWAS: genome-wide association study

HbA1C: Hämoglobin A1c

HDL: High density lipoprotein

IFN: Interferon

IL: Interleukin

kDa: Kilodalton

KHK: koronare Herzkrankheit

LDL: Low density lipoprotein

LPS: Lipopolysaccharid

LVEF: linksventrikuläre Ejektionsfraktion

MALDI-TOF MS: Matrix-assisted laser desorption time-of-flight-Massenspektrometrie

MIF: Macrophage-migration-inhibitory-factor

MMP: Matrix-Metalloproteinasen

NO: nitric oxide (Stickstoffmonoxid)

NSTEMI: Nicht-ST-Hebungs-Infarkt

PCI: percutaneous coronary intervention

PDGF: platelet-derived growth factor

PTCA: Perkutane transluminale Koronarangioplastie

SNP: single nucleotid polymorphism (Einzelnukleotidpolymorphismus)

STEMI: ST-Hebungs-Infarkt

TNF: Tumornekrosefaktor

TOAST: Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment

VLDL: Very low density lipoprotein

VSMC: vascular smooth muscle cells (glatte Gefäßmuskelzellen)

Tabellen

Tabelle 1: Basischarakteristika der Gesamtkohorte (n=943) rs1129456.....	37
Tabelle 2: Basischarakteristika der Gesamtkohorte (n=942) rs4779584.....	38
Tabelle 3: Basischarakteristika der Gesamtkohorte (n=915) rs2070767.....	39
Tabelle 4: Basischarakteristika der Gesamtkohorte (n=937) rs755622.....	40
Tabelle 5: Ereignis und Inzidenzrate [IR/100 PY] rs1129456, rs4779584, rs2070767, rs755622.....	41
Tabelle 6: Numbers at risk zu Abbildung 5.1.....	44
Tabelle 7: Numbers at risk zu Abbildung 5.2.....	45
Tabelle 8: Numbers at risk zu Abbildung 5.3.....	46
Tabelle 9: Numbers at risk zu Abbildung 5.4.....	47
Tabelle 10: Numbers at risk zu Abbildung 5.5.....	48
Tabelle 11: Numbers at risk zu Abbildung 5.6.....	49
Tabelle 12: Numbers at risk zu Abbildung 5.7.....	50
Tabelle 13: Numbers at risk zu Abbildung 5.8.....	51
Tabelle 14: Numbers at risk zu Abbildung 5.9.....	52

Tabelle 15:	
Numbers at risk zu Abbildung 5.10.....	53
.	
Tabelle 16:	
Numbers at risk zu Abbildung 5.11.....	54
Tabelle 17:	
Numbers at risk zu Abbildung 5.12.....	55
Tabelle 18:	
Numbers at risk zu Abbildung 5.13.....	56
Tabelle 19:	
Numbers at risk zu Abbildung 5.14.....	57
Tabelle 20:	
Numbers at risk zu Abbildung 5.15.....	58
Tabelle 21:	
Numbers at risk zu Abbildung 5.16.....	59
Tabelle 22:	
Numbers at risk zu Abbildung 5.17.....	60
Tabelle 23:	
Numbers at risk zu Abbildung 5.18.....	61
Tabelle 24:	
Numbers at risk zu Abbildung 5.19.....	62
Tabelle 25:	
Numbers at risk zu Abbildung 5.20.....	63

1 Einleitung

1.1 Die koronare Herzerkrankung

Die koronare Herzerkrankung (KHK) ist eine Krankheit der Koronararterien, bei der es durch pathologische verengende Vorgänge in den Blutgefäßen zu einer mangelnden Sauerstoffversorgung der Kardiomyozyten kommt, die zur Beschädigung der Zellen führt. Ihre Funktion wird dadurch gestört, sodass es klinisch zum Auftreten von Angina pectoris, Myokardinfarkten, kardialer Arrhythmien und Herzinsuffizienz kommen kann. Die klinisch akut eintretende Manifestation der KHK wird als akutes Koronarsyndrom bezeichnet, als chronisches Koronarsyndrom werden asymptomatische, durch Zufall diagnostizierte KHK sowie Symptome einer stabilen Angina pectoris bezeichnet.

Nach der aktuellen Leitlinie der European Society of Cardiology (ESC) von 2019 wurde die bisherige Nomenklatur des Begriffs instabiles Koronarsyndrom durch chronisches Koronarsyndrom ersetzt. (Knuuti et al., 2020)

Die KHK gehört neben den zerebrovaskulären Erkrankungen, der peripheren arteriellen Verschlusskrankheit, den rheumatischen und kongenitalen Herzerkrankungen, der tiefen Beinvenenthrombose sowie der Lungenembolie zu der Gruppe der kardiovaskulären Erkrankungen. Im Jahre 2019 bildete sie mit ca. 17,9 Millionen Todesfällen und damit 32 Prozent aller Todesfälle die häufigste Todesursache weltweit. (World Health Organisation, 2023)

1.2 Angina pectoris

Der Begriff Angina pectoris, der bereits in der Antike verwendet wurde, leitet sich aus dem lateinischen Wort „angor“, was „Enge“ und „pectus“, was „Brust“ bedeutet, ab und beschreibt das Leitsymptom des chronischen Koronarsyndroms, nämlich ein retrosternales Druck- bis Schmerzgefühl, das in Ruhe oder bei physischer bzw. psychischer Belastung auftreten und welches in

Hals-, Unterkiefer-, Arm-, Oberbauch- und Rückenregion der linken Körperhälfte ausstrahlen kann. Dies wurde bereits durch die Aufzeichnungen des britischen Chirurgen John Hunter im 18. Jahrhundert erkannt und beschrieben. (Kligfield, 1980)

1972 definierte die Canadian Cardiovascular Society (CCS) eine Klassifikation zur Einteilung der stabilen Angina pectoris nach vier Schweregraden, die das Auftreten der genannten Symptome in Abhängigkeit zum Grad der körperlichen Belastung des Patienten stellen. Es wird zwischen AP-Beschwerden bei Alltagsbelastung (CCS 1), stärkerer Anstrengung (CCS 2), leichter körperlicher Belastung (CCS 3) und Beschwerden in Ruhe bzw. bei geringster körperlicher Belastung (CCS 4) unterschieden. Diese Einteilung hat bis heute Bestand. (Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF), 2019)

Die stabile Angina pectoris zeichnet sich dadurch aus, dass die genannten Beschwerden durch Reize getriggert werden, wie beispielsweise physische und psychische Stresssituationen. Obwohl die Koronararterien dilatieren, um das Durchflussvolumen anzupassen, kommt es aufgrund der Verengung des Gefäßlumens zu einer reduzierten Koronarreserve und damit zu einer ischämischen Anoxie. Sie sind reversibel und können nach wenigen Minuten von selbst abklingen. (vgl. Silbernagel and Lang, 2017:232)

Neben diesen akut auftretenden Beschwerden kann die Persistenz der Angina-Pectoris-Symptomatik über einen längeren Zeitraum eine Abnahme der Lebensqualität des Patienten zur Folge haben. Dieses Krankheitsbild wird als chronische koronare Herzerkrankung bezeichnet.

Als instabile Angina pectoris dagegen bezeichnet man in Ruhe auftretende und länger andauernde Symptome, die im Verlauf zunehmen und schlecht oder nicht mit Nitraten zu therapieren sind.

Beiden Formen liegen dieselben pathophysiologischen Mechanismen der Koronarinsuffizienz zugrunde, bei der ein Missverhältnis zwischen Sauerstoffangebot und -bedarf zur Versorgung der Herzmuskelzellen vorliegt, was man als Ischämie bezeichnet. Dabei kommt es in den meisten Fällen zu

einer Verengung der Herzkranzgefäße. Gründe dafür können Atherosklerose, Gefäßspasmen oder eine ischämische Kardiomyopathie darstellen, seltener können als Ursache ein generell verminderter Sauerstoffgehalt des Blutes bei einer Anämie oder ein herabgesetzter Perfusionsdruck bei Schock infrage kommen. Die Dauer des Sauerstoffmangels spielt eine entscheidende Rolle bei der Ausbildung und Entwicklung der Symptomatik. Eine kurzzeitige Minderversorgung des Myokards führt zu den beschriebenen AP-Beschwerden, eine persistierende Schädigung des Gewebes verursacht Nekrosen und kann zum Myokardinfarkt führen. Diese Pathologien werden unter dem Begriff des akuten Koronarsyndroms zusammengefasst.

Die Therapie der Angina pectoris setzt an verschiedenen Punkten an, da ihre Genese multifaktoriell bedingt sein kann. Zunächst ist das Ziel alle vorhandenen Risikofaktoren zu reduzieren. Des Weiteren kann mit medikamentöser Therapie die Thrombozytenaggregation gehemmt werden. Bei interventionsbedürftigen Koronarstenosen kann mithilfe einer PTCA mit oder ohne Stentimplantation oder einer Bypassoperation eine Revaskularisation erzielt werden. (Arastéh, 2013 S. 79-93)

1.3 Kardiovaskuläre Risikofaktoren

Der Begriff Risikofaktor beschreibt einen genetischen, verhaltens- oder umweltbezogenen negativen gesundheitlichen Einfluss auf den Menschen, der über einen gewissen Zeitraum indirekt oder direkt den Ausbruch und Verlauf einer Krankheit bestimmen kann. Das Verständnis über den Zusammenhang zwischen Risikofaktoren und daraus resultierenden Erkrankungen wird als Risikofaktorenmodell bezeichnet und bildet die Grundlage zur Prävention und Therapie.

Die wichtigsten Risikofaktoren kardiovaskulärer Erkrankungen sind arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus, ein erhöhter LDL- Wert (low density lipoprotein), ein erniedrigter HDL-Wert (high density lipoprotein) sowie ein Lebensstil mit Bewegungsmangel, Adipositas, Nikotin- und übermäßigem Alkoholkonsum. Dies wurde im Jahre 1948 durch eine Studie zur Untersuchung der Bevölkerung der

Stadt Framingham in den Vereinigten Staaten in Bezug auf den Lebensstil der Menschen herausgefunden. (Dawber et al., 1951)

Im Anschluss daran wurden die oben genannten Faktoren definiert, da ein Zusammenhang zwischen diesen und kardiovaskulären Erkrankungen erkannt werden konnte. Frauen sind dabei weniger und später betroffen als Männer. Diese erkrankten häufiger ab dem 45. Lebensjahr, Frauen dagegen ab dem 50. Lebensjahr. (Sperlich and Franzkowiak, 2022)

Außerdem wurde ein höheres Risiko für das Auftreten einer kardiovaskulären Erkrankung bei Patienten beobachtet, deren Familienangehörige bereits in der Vergangenheit daran erkrankten. (Bachmann et al., 2012)

Bei Erwachsenen liegt eine arterielle Hypertonie vor, wenn der Blutdruck in Ruhe bei mehreren Messungen innerhalb eines Zeitraums von einem Monat die Werte 140/90 mmHg überschreitet. Neben einem erhöhten Risiko an einer koronaren Herzerkrankung zu leiden, begünstigt die arterielle Hypertonie die Entwicklung von Vorhofflimmern, Schlaganfällen und Endorganschäden an Nieren und Augen. (Unger et al., 2020)

Pro Jahr kommen mehr als 127.000 Menschen in Deutschland durch die Folgen von Nikotinabusus ums Leben. Der Anteil der Raucher innerhalb der Bevölkerung ab dem 17. Lebensjahr lag 2021 bei 23,8%. (Bundesministerium für Gesundheit, 2021)

Während des Rauchens werden Nikotin und weitere toxische Stoffe in den Körper aufgenommen, darunter polyzyklische aromatische Kohlenwasserstoffe, Nitrosamine und Stickstoffmonoxid.

Diese sind unter anderem kanzerogen und können zu endothelialer Dysfunktion und oxidativem Stress führen, unabhängig davon, ob es sich um den Rauch einer Zigarette, E-Zigarette oder Wasserpfeife handelt. (Münzel et al., 2020; Ambrose et al., 2004)

Nikotinabusus steigert die Thrombozytenaktivität, erhöht Plasmafibrinogen-, Triglyzerid- und LDL-Spiegel im Blut und senkt das HDL-Cholesterin. Außerdem fördert es die Migration von VSMCs in die Gefäßintima und die Entstehung reaktiver Sauerstoffradikale. (Fu et al., 2021)

Dies begünstigt die Entwicklung atherosklerotischer Vorgänge und damit das Risiko der Erkrankung an KHK. Neben diesem Einfluss auf das kardiovaskuläre System geht Zigarettenkonsum einher mit einer herabgesetzten mittleren Lebenserwartung von bis zu 6 Jahren und mit einem erhöhten Risiko für pulmonale und maligne Tumorerkrankungen. (Haybittle, 1966; International Agency for Research on Cancer 2004)

Neben aktivem Rauchen bildet das passive Einatmen von Rauch ebenfalls einen Risikofaktor für kardiovaskuläre Erkrankungen und erhöht die Wahrscheinlichkeit daran zu erkranken um bis zu 30%, da es auch zu oxidativem Stress und endothelialer Dysfunktion führt. (Ahijevych and Wewers, 2003; Barnoya and Glantz 2005; Raupach et al., 2006; Wells, 1994)

Als Hyperlipoproteinämie bezeichnet man erhöhte Gesamtcholesterinwerte über 220 mg/dl und erhöhte LDL-Cholesterinwerte über 160 mg/dl.

Lipide sind aus den Bestandteilen Cholesterin und deren Estern, Triglyzeriden und Phospholipiden aufgebaut und zirkulieren als Apolipoproteine an Proteine gekoppelt im Blut. Entsprechend ihrer unterschiedlichen Dichte werden sie in high density lipoprotein (HDL), low density lipoprotein (LDL) und very low density lipoprotein (VLDL) eingeteilt. Entscheidend für die pathologische Wirkung des Cholesterins ist das Verhältnis der einzelnen Arten zueinander. Ein erhöhter Anteil an LDL im Gesamtcholesterin erhöht das Risiko für das Auftreten einer koronaren Herzkrankheit, ein erhöhter HDL-Anteil dagegen beugt dieser vor. Erhöhte Triglyzeridwerte begünstigen die Entwicklung einer KHK bei vorhandenen erhöhten LDL-Werten. Der LDL-Gehalt macht rund 70% des Anteils am Gesamtcholesterin aus und sollte bei vorhandener KHK unter 70 mg/dl liegen, um das Risiko eines Myokardinfarkts zu senken. HDL dagegen sorgt durch den Transport des Cholesterins von der Peripherie zur Leber, wo es abgebaut wird, für einen kardioprotektiven Effekt. (Arastéh, 2013 S. 57-63; Enas, 2006)

Unter Diabetes mellitus fasst man eine Gruppe von Stoffwechselerkrankungen zusammen, deren Hauptbefund eine chronische Hyperglykämie darstellt. Die beiden häufigsten Manifestationen sind Diabetes mellitus Typ 1 und Typ 2. Bei DM-Typ 1 leidet der Patient unter absolutem Insulinmangel, der durch eine

Autoimmunreaktion mit Zerstörung der insulinbildenden B-Zellen des Pankreas hervorgerufen wird. (Haak et al., 2019)

Der weitaus häufiger vorkommende und in den USA im Jahre 2016 sogar mit 90-95% aller Diabetesfälle auftretende DM-Typ 2 dagegen ist charakterisiert durch einen relativen Insulinmangel, der durch genetische Prädisposition sowie exogene Einflüsse wie den Lebensstil entsteht. (Mozaffarian et al., 2016)

Die Prävalenz betrug in Deutschland im Jahr 2015 ungefähr 7 Mio. Menschen mit DM-Typ 1 und ca. 362.000 Menschen mit DM-Typ 2, was einer Verteilung ähnlich der der USA entspricht, nämlich ca. 95 zu 5 %. (Deutsche Diabetes Gesellschaft (DDG) und diabetesDE – Deutsche Diabetes-Hilfe, 2022) Beide Formen, aber vor allem Diabetes mellitus Typ 2 stellen einen Risikofaktor für die Entstehung von Atherosklerose dar. Bei DM-Typ 1 sterben die insulinsezernierenden β -Zellen des Pankreas, induziert durch körpereigene Zellen des Immunsystems, ab. (Gillespie, 2006)

DM-Typ 2 dagegen führt zu einer Insulinresistenz, die die blutzuckerreduzierende Wirkung des Insulins aufhebt. Die periphere Insulinresistenz, die sich schon bei prädiabetischen Patienten entwickelt, führt zu einer Hyperglykämie im Blut und ist meistens ein Resultat aus ungesunder, fett- und zuckerreicher Ernährung und Bewegungsmangel. Die dadurch erhöhte Konzentration von Glucose im Blut führt zu einer vermehrten Sekretion von Insulin aus den β -Zellen. (Zhang et al., 2022) Diese Prozesse verstärken sich gegenseitig und führen zu der bereits beschriebenen endothelialen Dysfunktion, die den Beginn der Atherosklerose kennzeichnet. (Low Wang et al., 2016; Pennathur and Heinecke, 2007)

Die meisten der genannten Risikofaktoren lassen sich auf einen entsprechenden ungesunden Lebensstil zurückführen und können durch tägliche körperliche Betätigung wie Sport, ein rauch- und smogfreies Umfeld, mediterrane Diät, Stressfreiheit und gesunden Schlaf verbessert werden. (Lechner et al., 2020)

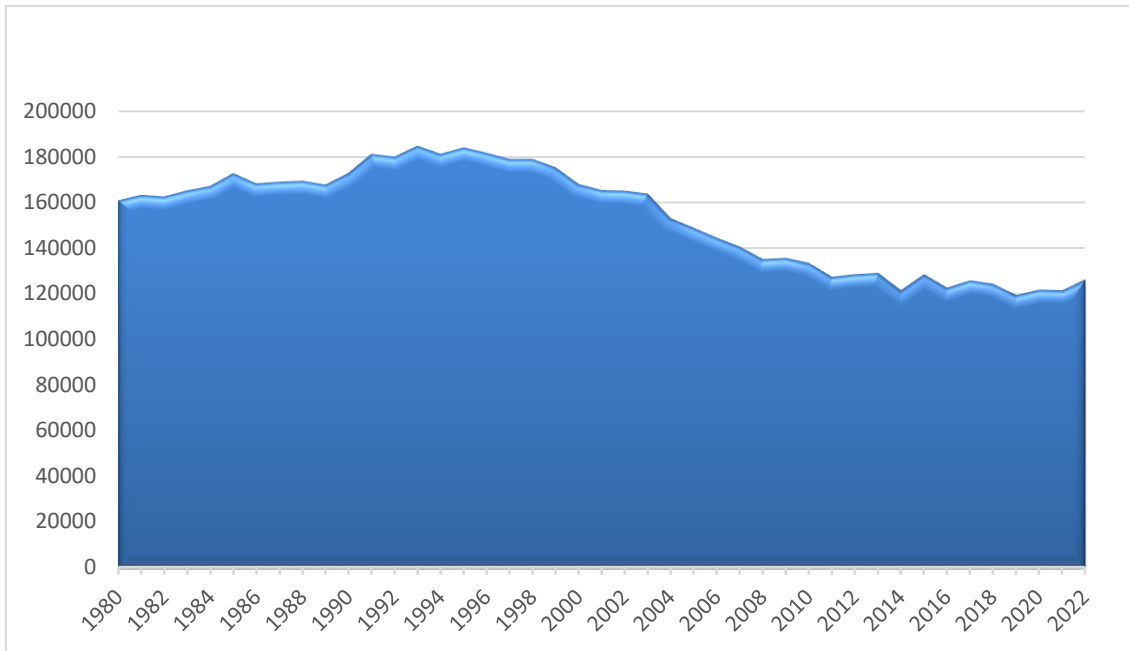


Abbildung 1.1: Sterbefälle durch die ischämische Herzkrankheit in Deutschland von 1980-2022 (Statistisches Bundesamt (Destatis), 2024)

Die Zahl, der in Deutschland durch eine ischämische Herzkrankheit eingetretenen Todesfälle war seit den Achtzigerjahren zunächst steigend bis Anfang der Neunzigerjahre, dann lange Zeit rückläufig und steigt seit den letzten Jahren wieder an. 1980 starben noch 160.519 Menschen, 1993 lag der Höhepunkt bei 184.487 Todesfällen, 2019 war das Jahr mit den bisher wenigsten Todesfällen von 119.082 und im Jahre 2022 wurde ein erneuter Anstieg auf 125.984 beobachtet. Diese Entwicklung und die Tatsache, dass die Gruppe der Herz-Kreislauf-Erkrankungen, unter die die ischämische Herzerkrankung mit zusammengefasst wird, mit insgesamt 358.219 Fällen die häufigste Todesursache in Deutschland im Jahre 2022 ausmachten, verdeutlicht die Brisanz der Thematik und die Notwendigkeit weiterführender Forschung zur langfristigen Verbesserung der Statistik. (Statistisches Bundesamt (Destatis), 2024)

1.4 Atherosklerose

Atherosklerose ist eine chronisch entzündliche Erkrankung der Arterienintima, die vor allem große arterielle Gefäße und die Koronararterien betrifft und chronisch zu einer Verengung des Gefäßlumens führt. Sie bildet die Grundlage und den Auslöser für die Manifestation verschiedener kardiovaskulärer Erkrankungen. Atherosklerose wird durch die Faktoren Hyperlipidämie, Hypertonie, Nikotinabusus, Diabetes mellitus und Hyperhomozysteinämie sowie Adipositas, Stress, fortgeschrittenes Alter, männliches Geschlecht, Bewegungsmangel und genetische Prädisposition begünstigt. Der genaue Entstehungsprozess der Atherosklerose ist unbekannt, allerdings existieren mehrere Hypothesen. Sicher

ist, dass dem Ursprung des Problems eine Dysfunktion des Endothels vorangeht.

Ein gesundes arterielles Gefäß zeichnet sich durch den Aufbau aus den konzentrisch angeordneten Schichten der Adventitia, Media und Intima von peripher nach zentral aus.

Die Intima, die das Gefäßlumen auskleidet, besteht aus einer einschichtigen Lage aus Endothelzellen, die über Tight Junctions miteinander

verbunden sind. Sie reguliert durch Freisetzung der Mediatoren NO, Endothelin und Angiotensin II das Gefäßlumen und damit den Blutdruck, indem sie dadurch das Gefäß dilatiert oder konstringiert. Bei der Entstehung der Atherosklerose

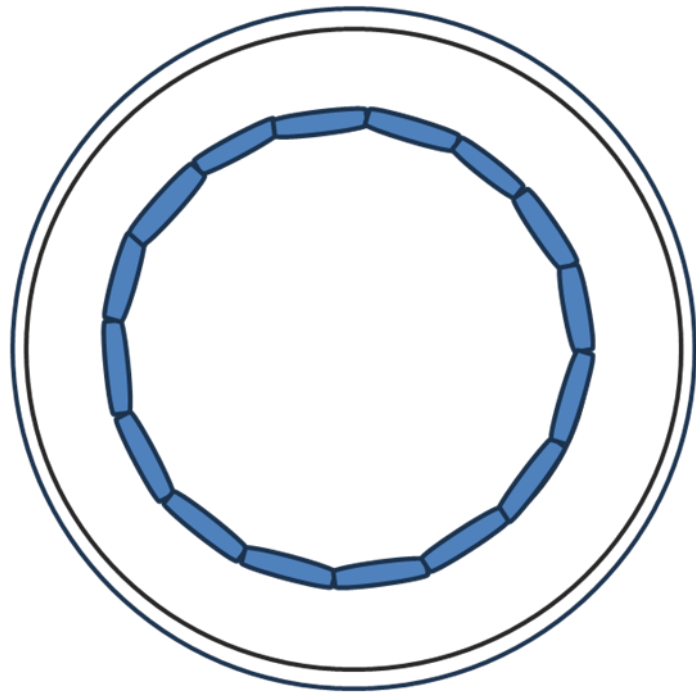


Abbildung 1.2: Gesundes arterielles Gefäß mit intakter Endothelzellschicht (blau)

kommt es an mechanisch stark beanspruchten Prädilektionsstellen, wie Gefäßabgängen und Bifurkationen, durch den Druck und die Reibung des Blutstroms zu Mikrotraumata an der Endothelwand, an der vermehrt Lipide, vor allem cholesterinreiches low density protein (LDL), chemokin-gesteuert durch cell adhesion molecules (CAM), an die Endotheloberfläche geheftet und durch Diffusion in die Gefäßwand aufgenommen werden. (Lusis, 2020)

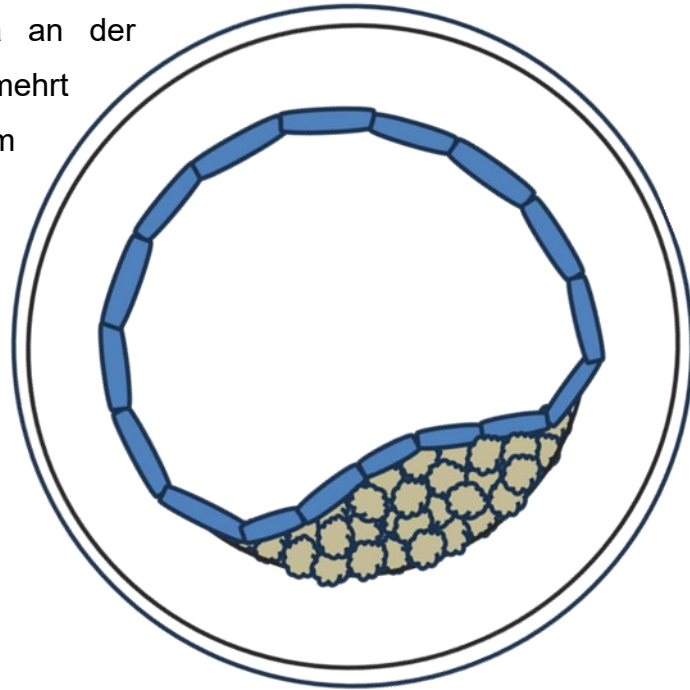


Abbildung 1.3: Formation von Schaumzellen in der Gefäßintima und beginnende Verkleinerung des Gefäßlumens

Monozyten lagern sich an diese an und werden nach Passage der Gefäßwand in die Intima zu Makrophagen. Dort geben sie Sauerstoffradikale ab, die mit dort gebildetem Stickstoffmonoxid reagieren und damit seine Funktionen, Hemmung der Adhäsion von Mono- und Thrombozyten an das Endothel, Vasodilatation und Hemmung des Wachstums der Gefäßmuskulatur, aufheben. Neben dieser Reaktion oxidieren die Sauerstoffradikale LDL zu oxLDL, was zu einer erhöhten Proliferationsrate der Endothelzellen führt. OxLDL binden an Scavenger-Rezeptoren auf Makrophagen und werden von diesen phagozytiert. Dadurch erfolgt eine Umwandlung der Makrophagen zu Schaumzellen, die miteinander zusammengelagert fatty streaks bilden, die makroskopisch als gelbliche, fleckige Anlagerungen auf der Intima zu identifizieren sind und die den Inflamationsprozess durch Ausschüttung von Zytokinen, Bildung von Matrix-Metalloproteinasen (MMPs) und Aktivierung von T-Zellen fördern. Diese sind neben Makrophagen charakteristische Entzündungszellen in atherosklerotischen Plaques und produzieren $\text{IFN-}\gamma$ und

TNF- α , weitere Faktoren, die die Palquevulnerabilität und –komplexität vergrößern. Fatty streaks bilden klinisch die erste Stufe des atherosklerotischen Krankheitsbildes. Die Umwandlung der Gefäßwand durch Oxidation von Radikalen und die darauffolgende Antwort des Immunsystems bezeichnet man als oxidativen Stress. (Sena et al., 2018; Matsuoka, 2023; Incalza et al., 2018)

Aus der Media in die Intima eingewanderte glatte Muskelzellen proliferieren unter Einfluss von Wachstumsfaktoren wie PDGF (platelet-derived growth factor), IFN- γ und TNF- α und werden durch die Aufnahme von LDL ebenfalls zu Schaumzellen. Durch die Anordnung von Schaumzellen in einer extrazellulären Matrix, zusammen mit Proteoglykanen, Elastin, und

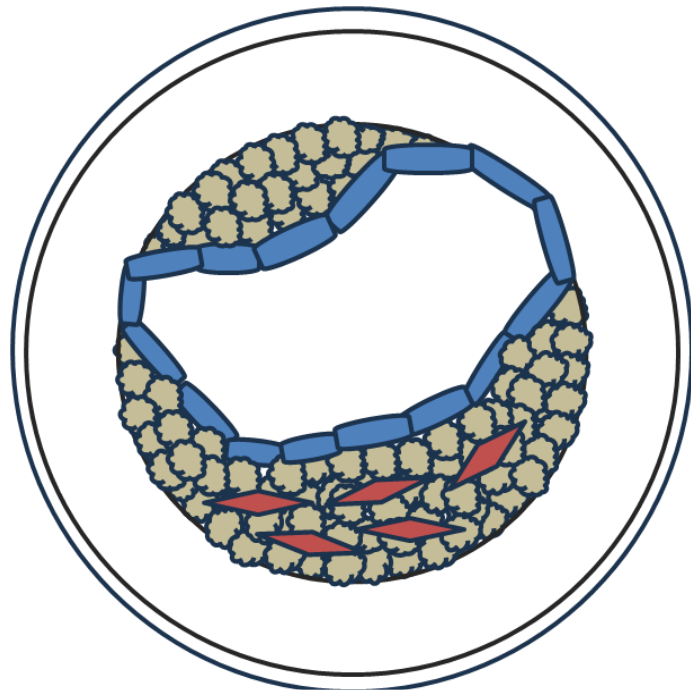


Abbildung 1.4: Fortgeschrittene atherosklerotische Veränderung des Gefäßlumens mit eingewanderten glatten Muskelzellen

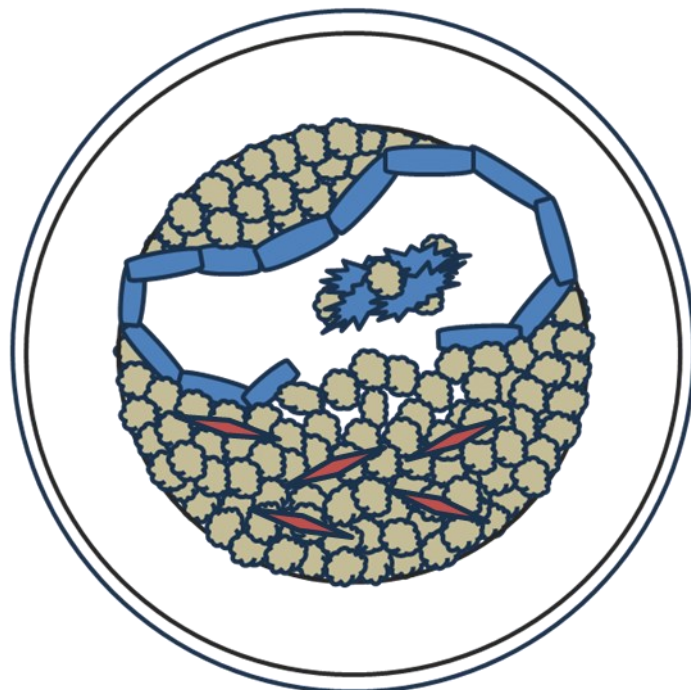


Abbildung 1.5: Plaqueruptur

Kollagen, entsteht eine sogenannte Plaque, die luminal und peripher fibröse und

zentral nekrotische Anteile, die durch den Untergang von Makrophagen und glatten Muskelzellen entstehen, aufweist. Sie führt bei fortschreitender Größenzunahme zu einer Einengung des Gefäßlumens, einer Verkalkung mit resultierendem Elastizitätsverlust der Gefäßwand, Thrombusbildung und Plaqueruptur. Die damit ausgehende Gefahr lässt sich durch Charakterisierung der Komplexität und Stabilität der Plaque aufzeigen. Weniger komplex aufgebaute und stabile Plaques zeichnen sich durch langsames Wachstum aus und rupturieren seltener im Gegensatz zu komplexeren Plaques, die durch eine erhöhte Anzahl an Entzündungszellen, internen Nekrosen und kalzifizierenden und hämorrhagischen Prozessen, instabiler sind. Die Kalzifikation erfolgt über verschiedene Signalwege durch enzymatische Prozesse und kann zu Einengung des Lumens durch die Volumenzunahme der Plaque und zu Elastizitätsverlust der Gefäßwand führen. Infolge der Abnahme der Elastizität der Gefäßwände erhöht sich die Pulswellengeschwindigkeit innerhalb des Gefäßes und kann somit als Indikator für atherosklerotische Veränderungen herangezogen werden. (Vlachopoulos et al. 2010)

Primär zeigt sich die Atherosklerose symptomlos und entwickelt erst im Zusammenhang mit klinischen Manifestationen Beschwerden. Dazu zählen Gefäßstenosen, die zu verringertem Blutfluss und damit zu Ischämien führen. Diese können schleichend oder akut auftreten. Deswegen ist es besonders wichtig, die Risikofaktoren frühzeitig zu erkennen und zu behandeln, um der Entstehung kardiovaskulärer Erkrankungen vorzubeugen. Dazu zählt primär die Reduzierung bzw. Beseitigung der vorhandenen Risikofaktoren durch Veränderung der Lebensweise des Patienten und sekundär, bei ungenügendem Effekt, mit medikamentöser Therapie zur Lipid- und Blutdrucksenkung. (vgl. Silbernagel and Lang, 2017 S.252-255)

Dieser Entzündungsprozess wird über Zytokine und Chemokine gesteuert. (Tedgui and Mallat, 2006)

Zytokine sind Glykoproteine, die als Signalstoffe agieren und freigesetzt werden, um Entzündungsreaktionen zu modulieren. Durch Bindung an spezifische Rezeptoren auf der Oberfläche der Zielzellen aktivieren sie diese und lösen die

Migration von Immunzellen des angeborenen und erworbenen Immunsystems aus. (Feuchtenberger et al., 2007)

Chemokine bilden eine Untergruppe der Zytokine. Ihre Aktivität steht im Zusammenhang damit entzündliche Erkrankungen auszulösen, unter anderem rheumatische Arthritis, Diabetes mellitus und Atherosklerose. In Studien an Mäusen wurde der Nachweis für die Rekrutierung von Makrophagen in die Gefäßintima, sowie die Bildung von Schaumzellen nur unter Anwesenheit spezifischer Chemokine aufgezeigt. (Boring et al., 1998)

Für die Forschung ist es deshalb von großem Interesse Wege zu finden, um mithilfe von Medikamenten gezielt Chemokin-Rezeptor-Antagonisten zu stimulieren, um diese Leiden zu therapieren. (Charo and Ransohoff, 2006)

Aus diesem Grund ist heutiger Bestandteil der Forschung die Atherosklerose durch Inhibition dieser Zytokine und Chemokine wie MIF über Antikörper-, Peptid- und niedermolekulare Verbindungen- Strategien zu behandeln, (Sinitski et al., 2019)

1.5 Akutes Koronarsyndrom

Als akutes Koronarsyndrom (engl. Acute coronary syndrome, ACS) bezeichnet man klinische Manifestationen, die als Folge einer Läsion vulnerabler Plaque in den Koronararterien und damit verbundener Thrombusentstehung bei vorhandener koronarer Herzerkrankung auftreten. Dazu zählen instabile Angina pectoris und Myokardinfarkte mit und ohne sichtbarer ST-Streckenhebung im Elektrokardiogramm (EKG). Bedingt durch ihren histologischen Aufbau besteht ein höheres Risiko einer Ruptur bei vulnerablen im Gegensatz zu stabilen Plaques. Die freigesetzten Bestandteile der Plaque führen zu einer Thrombozytenaggregation, die in einer Thrombusbildung resultiert. Neben dem pathologisch veränderten Endothel stellen die Strömungsgeschwindigkeit des Blutes, sowie eine durch eine veränderte Zusammensetzung der Bestandteile des Blutes bedingte Hyperkoagulabilität, Faktoren zur Entstehung eines Thrombus dar, die nach ihrem Entdecker Rudolf Virchow auch als Virchow-Trias bezeichnet werden. Der Thrombus führt im schlimmsten Fall zu einem lokalen Gefäßverschluss mit Minderperfusion des Herzmuskelgewebes. Hält dieser

Zustand für mehr als 2-4 Stunden an, kommt es zu irreversiblen Nekrosen der Kardiomyozyten. Aus diesem Grund ist eine Reperfusion des Gewebes so schnell wie möglich anzustreben, um bleibende Schäden der Herzfunktion zu vermeiden. Durch den Sauerstoffmangel im Myokardgewebe kommt es zu einer Erhöhung der Sympathikusfunktion, aus der Hautblässe, Temperaturabfall an den Extremitäten und Tachykardie resultieren. Der Blutdruck verändert sich nicht, wenn keine Einschränkung der Pumpfunktion des linken Ventrikels besteht. Das Maß für die Bestimmung des durchfließenden koronaren Blutvolumens stellt die koronare Flussreserve (CFR) dar, die sich aus dem Quotienten zwischen maximalem Blutvolumenstrom bei Belastung und in Ruhe bestimmen lässt. Eine Zunahme atherosklerotischer Vorgänge führt zur Verengung des Gefäßlumens und damit zu einer Abnahme der CFR, die Erstellung eines Ruhe-EKGs ist diagnostisch essenziell, um eine Einteilung in STEMI oder NSTEMI bei einem Myokardinfarkt zu treffen. Dabei spricht man von einer ST-Strecken-Hebung, sobald in den Ableitungen V1-V6 eine Erhöhung von 0,2 mV oder in den restlichen Ableitungen eine Erhöhung von mindestens 0,1 mV zu sehen ist. Dabei lässt sich eine anatomische Lokalisation des Myokardinfarkts anhand der Veränderung der jeweiligen Ableitungen bestimmen. Im Verlauf ab Beginn des Infarkts verändert sich das EKG, sodass eine Stadiumeinteilung möglich ist. Initial im Stadium 0 des STEMIs zeigt sich oft eine spitz erhöhte Veränderung der T-Welle, die man als „Erstickungs-T“ bezeichnet. Im Stadium I spricht man von einer monophasischen Deformierung, wenn QRS-Komplex, ST-Strecke und T-Welle ineinander übergehen und somit nicht mehr voneinander zu unterscheiden sind. Im Bereich der ursprünglichen T-Strecke kann man dabei die typische Hebung beobachten, in dieser Phase spricht man deshalb von einem akuten Myokardinfarkt. Nach Stunden bis Tagen des Infarktbeginns zeigt sich im oft ein Pardée-Q und eine T-Negativierung im Zwischenstadium oder auch Stadium II genannt. Wenn sich nach einigen Wochen oder sogar Monaten die T-Welle wieder aufrichtet und der pathologische Verlauf der Q-Zacke bestehen bleibt, tritt das letzte Stadium III ein. Diese Einteilung gilt nur für den STEMI, bei NSTEMI oder instabiler AP können eine unspezifische Veränderung der T-Welle oder ST-Strecken-Senkungen auftreten.

An die elektrokardiografische Untersuchung schließt sich eine laborchemische Diagnostik an. Dies ist besonders bei Ausschluss eines STEMI durch das EKG von Bedeutung, um eine Sicherung der Diagnose eines ACS oder NSTEMI zu gewährleisten. Die dabei relevanten Blutwerte sind kardiales Troponin T cTNT und Troponin I cTNI, Kreatinkinase CK und die herzmuskelspezifische Kreatinkinase CK-MB. Sie werden nach Schädigung bzw. Nekrose der Kardiomyozyten ungefähr 4-6 Stunden nach Infarkt ereignis freigesetzt. Davon haben die Troponine die spezifischste Aussagekraft bei Vorliegen eines Myokardinfarkts, ihre Bestimmung gilt deshalb als Goldstandard bei Verdacht der Schädigung des Herzmuskels. Neben Thromben in den Herzkranzgefäßen beim akuten Koronarsyndrom können Linksherzinsuffizienz, Lungenembolie, hypertensive Krise oder Myokarditis Verletzungen am Myokard auslösen und somit einen erhöhten Troponinspiegel verursachen. (Collet et al., 2021)

Die Therapie des akuten Koronarsyndroms hängt vom Vorliegen eines STEMI oder NSTEMI ab. Bei einem STEMI ist meist der Blutfluss durch das betroffene Koronargefäß gänzlich unterbrochen, sodass eine möglichst schnelle Beseitigung der Obstruktion für eine Reperfusion der Myokardzellen erfolgen muss. Die Option der Wahl ist die primäre perkutane Koronarintervention, eine mechanische invasive Therapie, bei der der thrombotische Verschluss mittels Aspiration beseitigt werden kann. Bereits im Jahre 1844 wurden erste Versuche der Katheterisierung an Pferden durchgeführt, bis schließlich 1929 der Selbstversuch durch Werner Forssmann am menschlichen Herzen gelang. Mithilfe von sich immer weiter entwickelnden Medizinprodukten und Interventionstechniken steigert die Herzkatheteruntersuchung die Lebenserwartung kardiovaskulär erkrankter Patienten. Ist eine Behandlung in einem Herzkatheterlabor nicht möglich, besteht die Alternativtherapie in der Thrombolyse, bei der fibrinolytische Medikamente intravenös appliziert werden, um den Thrombus aufzulösen. Die Gefahr dabei ist die Entstehung von lebensbedrohlichen Blutungen, weshalb eine strenge Indikationsstellung besteht und eine Intervention mittels PCI bei zeitnaher Verfügbarkeit immer einer Thrombolysetherapie vorzuziehen ist. (Arastéh, 2013 S. 79-93)

1.6 Ischämischer Schlaganfall

Neben der peripheren arteriellen Verschlusskrankheit und der koronaren Herzerkrankung bildet der ischämische Schlaganfall eine weitere klinische Manifestation der Atherosklerose. Per Definition versteht man unter einem ischämischen Schlaganfall eine Durchblutungsstörung im arteriellen intrazerebralen Stromgebiet, bestehend aus der paarweise angeordneten Arteria carotis interna und Arteria vertebralis. Er bildet im Gegensatz zum hämorrhagischen Schlaganfall, bestehend aus intrazerebraler Blutung (ca. 15%) und Subarachnoidalblutung (ca. 5%) mit ca. 80 %, die Mehrheit der Hirninfarkte. (Hennerici et al., 2017) Zusammen gehören sie zur Gruppe der zerebrovaskulären Erkrankungen, die bundesweit im Jahre 2013 zu 58.556 Todesfällen führten und damit die zweithäufigste Todesursache nach der koronaren Herzerkrankung darstellten. (Gesundheitsberichterstattung des Bundes, 2015) Der ischämische Schlaganfall kann unterschiedliche Ursachen haben, die in der sogenannten TOAST Klassifikation von 1993 berücksichtigt und unterteilt wurden. Danach erfolgt eine Einteilung der Ursachen Makroangiopathie, Kardioembolie, Mikroangiopathie, eine davon abweichende bekannte Ätiologie und unbekanntes Ätiologie, wobei kardioembolische Schlaganfälle 20-30 % aller ischämischen Schlaganfälle ausmachen. (Fan et al., 2023; Adams et al., 1993)

1.7 Gremlin-1

Gremlin-1 ist ein Glykoprotein der DAN (differential screening-selected gene aberrative in neuroblastoma) und Cerberus Proteinfamilie und gehört zu den bone morphogenetic protein (BMP)-Antagonisten. Die Mitglieder der BMP-Familie sind über ihren Signalweg an der Bildung von Knorpel- und Knochengewebe sowie an der Zelldifferenzierung beteiligt und spielen bei der Angio- und Organogenese eine wichtige Rolle. (Lowery and Rosen, 2018; Morrell et al., 2016)

Sie können jedoch bei Über- oder Unterregulierung pathologische Auswirkungen auf den menschlichen Körper haben. Wird zu viel Gremlin-1 exprimiert kann dies zu fibrotischem Umbau des Gewebes in Organen wie Lunge, Myokard und Nieren führen und damit über einen längeren Zeitraum Organversagen hervorrufen. (Kišonaitė et al., 2016; Mueller et al., 2013; O'Reilly, 2021)

Die Rolle von Gremlin-1 für den Organismus wird deutlich bei Betrachtung verschiedener Studien an Mäusen, bei denen das Gremlin-1 Gen ausgeschaltet wurde.

Versuche an Mäusen haben ergeben, dass Gremlin-1 stark in Monozyten/Makrophagen atherosklerotischer Plaque exprimiert wird. Gremlin-1 inhibiert die Differenzierung von Monozyten zu Makrophagen und inhibiert die Sekretion von TNF durch Makrophagen, die durch MIF stimuliert wird, da Gremlin-1 mit hoher Affinität direkt an MIF bindet. Längere Verabreichung von rekombinantem Gremlin-1 reduziert die Anzahl von Monozyten/Makrophagen in atherosklerotischen Plaques und dämpft deren thrombotische Last in ApoE -/- Mäusen. (Müller et al., 2013) Gremlin-1 inhibiert die MIF-abhängige Migration von Monozyten. Gremlin-1 reduziert MIF-abhängige Adhäsion von Monozyten an aktiviertes Endothel in vitro und in vivo. Gremlin-1 dämpft die Differenzierung von Monozyten zu Makrophagen. Gremlin-1 wirkt den für das Überleben förderlichen Wirkungen von MIF auf Monozyten entgegen. Diese Erkenntnisse implizieren, dass Gremlin-1 potenziell die MIF abhängige Entzündungsfunktion von Monozyten regulieren kann und möglicherweise als physiologischer MIF-Inhibitor vaskuläre Entzündungsvorgänge reduzieren könnte. (Müller et al., 2014)

Es wurde zudem beobachtet, dass Mäuse, denen Gremlin-1 zugeführt wurde, eine erhöhte Differenzierung von VSMC (vascular smooth muscle cells) aufwiesen. (Silvério de Barros et al, 2019)

Gremlin-1 wird ebenfalls in Thrombozyten exprimiert und mit P-Selektin in α -Granula gespeichert. Es wird nach Aktivierung durch Thrombozytenagonisten freigesetzt. Die Exprimierung von Gremlin-1 unter den zirkulierenden Thrombozyten ist bei ACS-Patienten herunterreguliert im Vergleich zu Patienten mit stabiler CAD. Gremlin-1 übt einen pro-thrombotischen Effekt aus und wirkt der anti-apoptischen und anti-thrombotischen Wirkung von MIF auf

Thrombozyten entgegen. Von Thrombozyten abgeleitetes Gremlin-1 steuert chemotaktische Migration von Monozyten, fördert die Adhäsion von Monozyten an aktivierte Thrombozytenoberflächen und unterstützt ihr Überleben und Differenzierung zu Makrophagen. Diese Erkenntnisse implizieren, dass von Thrombozyten abgeleitetes Gremlin-1 potenziell pro-inflammatorische Funktionen von Monozyten reguliert, wesentlich zum Kreislauf beiträgt und möglicherweise als neues Ziel gesehen werden kann, die systemische Thromboinflammation bei CAD zu kontrollieren. (Chatterjee et al., 2017)

Als diagnostischer Marker bei Tumoren wird Gremlin-1 bereits eingesetzt, da eine erhöhte Expression in Tumorzellen und eine damit verbundene Rolle im Tumorwachstum nachgewiesen werden konnte. (Elemam et al., 2022; Neckmann et al., 2019)

Dies wurde bereits an Sarkomen, Lungen-, Ovarial-, Mamma-, Nieren-, Pankreas- und Kolonkarzinomen beobachtet. (Park, 2018; Ren et al., 2019)

1.8 MIF

Macrophage migration inhibitory factor (MIF) wurde ursprünglich 1966 von John R. David und Barry R. Bloom unabhängig voneinander entdeckt, als sie in-vitro Versuche mit menschlichen Lymphozyten durchführten. Sie beobachteten, dass die Migration von Makrophagen aus einem Glaszylinder durch eine flüssige Substanz, die von den Lymphozyten sezerniert wurde, gehemmt wurde. Sie hatten MIF isoliert, ein Protein mit einer molaren Masse von 12.5 kDa und vorliegend in einer Trimerstruktur aus 114 Aminosäuren. Es ist ein Modulator von Entzündungsreaktionen mit pleiotropen Eigenschaften und hat im Aufbau keine Ähnlichkeit mit Zytokinen, sondern ist ähnlich organisiert wie bakterielle Tautomerasen/Isomerasen. Es wird hauptsächlich von Immun-, Endothel- und Tumorzellen gebildet und freigesetzt. (Calandra and Roger, 2003; Thiele and Bernhagen, 2005) Der MIF-Blutspiegel, der physiologischerweise bei 2-6ng/mL liegt, erhöht sich bei Ausschüttung von Zytokinen wie Interferon- γ (IFN- γ) und Tumornekrosefaktor. (Billsborrow et al., 2019)

Die physiologische Funktion von MIF ist die Regulierung der Reaktionen der angeborenen und erworbenen Immunantwort. Bei Störung dieser Aufgaben

entstehen beispielsweise entzündliche Erkrankungen des kardiovaskulären Systems wie Atherosklerose, da es in diesem Fall die Aufnahme von oxLDL durch Makrophagen und ihre Entwicklung zu Schaumzellen fördert. Wie andere Mitglieder der Gruppe der atypischen Chemokine wirkt MIF fördernd auf die atherosklerotische Anhaftung und Chemotaxis von Leukozyten. Des Weiteren stimuliert MIF Matrix-Metalloproteinasen, die durch den Abbau von Matrix die fibröse Klappe der Plaque schmälern und dadurch das Risiko einer Plaqueruptur erhöhen. Außerdem führt die Anregung von Makrophagen zur Ausschüttung von Tumornekrosefaktoren TNF-alpha und IL-1-beta und somit zur Entzündung der Plaque. Neben seinem Einfluss auf andere chronische entzündliche Erkrankungen wie Sepsis, rheumatoide Arthritis, Lupus erythematoses, Morbus Crohn, Übergewicht, Glomerulonephritis und allergische Lungenerkrankungen besitzt MIF eine tumorfördernde Eigenschaft durch erhöhte Proliferation von Tumorzellen, Anregung der Tumorangiogenese und Regulierung der Tumormunität. (Renner et al., 2005; Koh and Kim, 2020)

MIF steht außerdem in Verdacht eine pathologische Rolle bei der Entstehung von psoriasiformer Dermatitis zu spielen. (Bedzdek et al. 2018)

Diese Eigenschaften machen MIF zu einem starken Faktor in der Entstehung der Atherosklerose, da seine Präsenz sowohl in hoher Konzentration in fortgeschrittenen Plaques, als auch in glatten Gefäßmuskelzellen und Thrombozyten bei entzündlichen Prozessen beobachtet werden konnte. Dabei bindet MIF an die Chemokinrezeptoren CXCR2 und CXCR4, was zur Rekrutierung von Monozyten und T-Zellen führt. (Weber et al., 2008) Ein Zusammenhang zwischen KHK, ACS und MIF wird insofern deutlich, dass eine erhöhte Konzentration von MIF in Plasma von Patienten mit STEMI auftrat und diese eine schlechtere kardiale Regeneration, sowie schlechtere negative Langzeitauswirkungen erfuhren. Dennoch ist die Rolle von MIF bei kardialer Ischämie komplex, wie experimentell beobachtet werden konnte. Neben diesen negativen Einflüssen auf das Herz, besitzt MIF außerdem antioxidative Eigenschaften, die in der Anfangsphase eines akuten Myokardinfarkts ihre kardioprotektive Wirkung entfalten. In der Spätphase dagegen führt die Anwesenheit von MIF zu der genannten CXCR2/CXCR4 modulierten

Immunreaktion. CXCR2 und CXCR4 sind Chemokinrezeptoren. Sie spielen zusammen mit dem CD74 Rezeptor als Bindungsort für MIF eine wichtige Rolle in der Entstehung von Atherosklerose und kardiologischen Erkrankungen. Die Bindung von MIF an CXCR2 führt zur Rekrutierung von Monozyten und neutrophilen Granulozyten. Die Bindung von MIF an den CXCR4 Rezeptor mobilisiert T-Zellen bei atherosklerotischen Vorgängen und spielt eine Rolle bei Metastasenbildung von malignen Tumoren und bei der Rekrutierung von endothelialen Progenitorzellen. Beide Rezeptoren sind in der Lage mit CD74 Rezeptorkomplexe zu formen, die weitere Wirkungswege für MIF bei Atherosklerose ermöglichen, zum Beispiel die Aktivierung von Leukozyten bei Bildung eines CXCR2/CD74 Komplexes und der Migration von MIF-geleiteten B-Zellen durch CXCR4/CD74. (Morand et al., 2006; Zerneck et al., 2008; Jankauskas et al., 2019) Aktuell werden Möglichkeiten gesucht, die pathologische Wirkung von MIF durch Einsatz von Antikörpern, niedermolekularen Verbindungen und Peptiden zu hemmen. Präklinische Studien an Apolipoprotein E-defizienten Mäusen (ApoE. -/-) unter Einsatz des monoklonalen MIF-Antikörpers NIH/IIID.9 zeigten neben einer Abnahme der Konzentration von MIF ebenfalls eine Abnahme von IL-6 und Fibrinogen, weiteren Entzündungsmediatoren von Atherosklerose. (Burger-Kentischer et al., 2005; Sumaiya et al., 2022)

Zusammenfassend stellen wir fest, dass MIF an verschiedenen Punkten innerhalb der Entstehung der Atherosklerose, wie zum Beispiel Mobilisierung von Makrophagen, Bildung von Schaumzellen und Anregung zur traumainduzierten Neovaskularisation Einfluss nimmt. (Noels et al., 2009)

1.9 Einzelnukleotidpolymorphismus

Als Einzelnukleotidpolymorphismus (single nucleotide polymorphism, SNP) bezeichnet man eine Variation einer Basenpaarung im Genom. Ein Einzelnukleotidpolymorphismus liegt vor, wenn die Variation eine Abweichung von 1% der Norm dieser Basenpaarung an einer bestimmten Position im Genom innerhalb einer Population darstellt. Diese Paarungen können im ganzen Genom

verteilt auftreten, das heißt in codierenden und nicht codierenden Bereichen. Dementsprechend erfolgt eine Einteilung in synonyme oder nicht-synonyme bzw. stille SNPs. Von besonderer Bedeutung sind die synonymen SNPs, da sie die ursprüngliche Translation des genetischen Codes in die resultierende Aminosäuresequenz verändern und damit Einfluss auf Struktur und Eigenschaften des synthetisierten Genprodukts, beispielsweise eines Proteins, haben. Sie verändern somit die Ausprägung des Gens, den sogenannten Phänotyp, durch Auftreten neuer Allele und können damit Krankheiten und veränderte Medikamentenwirkungen hervorrufen. Heute ist bereits der Einfluss von SNPs auf die Pathogenese von Schizophrenie, Alzheimer und Brustkrebs unter anderem bekannt. In sogenannten genomweiten Assoziationsstudien (genome-wide association study, GWAS) werden Allele mithilfe von SNPs lokalisiert, die für die Ausprägung eines bestimmten Phänotyps verantwortlich sind, um einen möglichen Zusammenhang zum Auftreten bestimmter Krankheiten zu erkennen. (Schafer and Hawkins 1998; Hoh and Ott 2004)

Dazu wird eine möglichst große Patientenkohorte untersucht, die derselben ethnischen Gruppe angehört und die beispielsweise an einem bestimmten Krankheitsbild leidet. Anschließend wird die Sequenz der auftretenden SNPs des bereits bekannten Genlocus im Genom genotypisiert. Anhand der dabei erkannten SNPs und deren Verteilung auf die Population können Rückschlüsse auf den vorhandenen Phänotyp geschlossen werden. (Riley et al., 2000)

Im Jahre 2002 wurde das weltweite Projekt „International HapMap Project“ von Forschungsgruppen einiger Länder ins Leben gerufen, um eine Datenbank zur Katalogisierung von SNPs innerhalb bestimmter Bevölkerungsgruppen durch Genotypisierung zu erstellen. Untersucht wurden Haplotypen, Nukleotidsequenzen auf korrespondierenden Chromosomenpaaren. Das menschliche Genom besteht aus einem diploiden Erbgut, welches sich jeweils aus einem haploiden Chromosomensatz väterlicherseits und einem haploiden Chromosomensatz mütterlicherseits zusammensetzt. Daraus ergeben sich zwei Haplotypen pro untersuchten DNA-Sequenzabschnitt eines Individuums. (International HapMap Consortium, 2005)

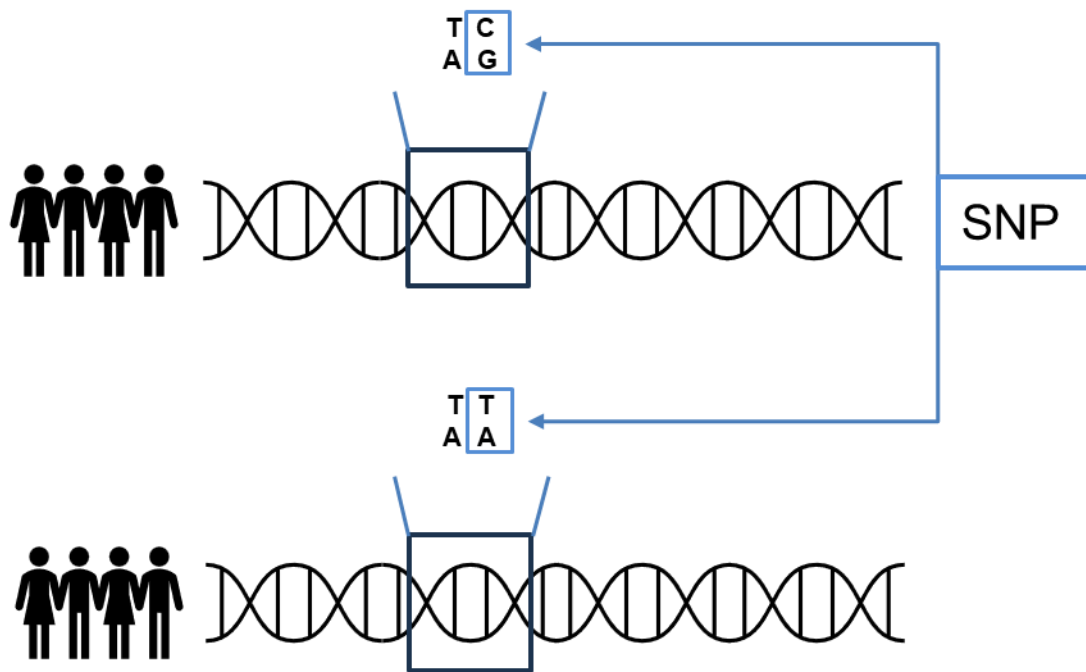


Abbildung 1.6: Einzelnukleotidpolymorphismus (single-nucleotid-polymorphism, SNP)

2 Ziele der Arbeit

Es ist bekannt, dass das Auftreten bestimmter SNPs zur Ausbildung von Krankheiten und Beeinträchtigungen der Wirkung von Medikamenten führen kann. Ein Zusammenhang zwischen MIF bzw. Gremlin-1 und der Erkrankung an Atherosklerose ist bereits in vorangegangenen Studien aufgezeigt worden. In dieser Doktorarbeit möchte ich untersuchen, welche Auswirkung die Anwesenheit unterschiedlicher Polymorphismen von Gremlin-1 und MIF auf das Eintreten klinischer Endpunkte bei Patienten mit koronarer Herzerkrankung über einen Zeitraum von drei Jahren hat und welche Rolle dies im Zusammenhang mit parodontalen Erkrankungen spielen könnte.

Besteht eine Verbindung von Polymorphismen der Proteine MIF und Gremlin-1 zum Auftreten einzelner und kombinierter Endpunkte im Krankheitsverlauf bei Patienten mit KHK oder ACS?

3 Material und Methoden

3.1 Patientencharakteristika

Die Studienkohorte umfasst eine Zahl von 943 eingeschlossenen Patienten, die sowohl mündlich als auch schriftlich ihre Einwilligung erklärten und in der Medizinischen Klinik Abteilung Innere Medizin III – Kardiologie und Angiologie untersucht wurden. Alle Patienten wurden aufgrund einer vorliegenden koronaren Herzerkrankung stationär aufgenommen und behandelt. Die Rekrutierungsphase begann am 17.11.2011 und endete am 17.07.2014.

Am Aufnahmetag, vor Untersuchung im Herzkatheterlabor, wurde den Patienten Blut im CPDA-Röhrchen (70 ml) zur laborchemischen Analyse entnommen und in den Laborräumen der Universitätsklinik Tübingen bei -80 Grad Celsius eingefroren und aufbewahrt.

Die Durchführung der Studie erfolgte unter der Berücksichtigung der Deklaration von Helsinki und den Grundsätzen der guten wissenschaftlichen Arbeit. Eine Genehmigung der Ethikkommission der medizinischen Fakultät der Eberhard Karls Universität wurde vor Studienbeginn eingeholt. (270/2011BO1)

3.2 Genotypisierung der Gremlin-1 und MIF-Polymorphismen

Die Isolierung der DNA erfolgte im Labor der Medizinischen Klinik Abteilung Innere Medizin III – Kardiologie und Angiologie des Universitätsklinikums Tübingen mithilfe des Geräts BD Biosciences FACSCalibur.

Die Genotypisierung der Einzelnukleotidpolymorphismen Gremlin-1 rs1129456 und rs4779584 sowie MIF rs2070767 und rs755622 wurde mithilfe des MALDI-TOF MS Verfahrens durch das MassARRAY® Compact System (Sequenom, CA, USA) durchgeführt. (Tsuchida et al., 2020)

Dabei handelt es sich um eine Variante der Massenspektrometrie, bei der mit Hilfe eines Laserstrahls Moleküle ionisiert werden und deren Flugzeit gemessen

wird. Sie dient der Messung von Molekülmassen, wie von Proteinen, in diesem Fall Einzelnukleotidpolymorphismen.

Zur Kontrolle der Qualität wurden ca. 10 Prozent der Präparate innerhalb einer Analyse erneut untersucht. Für weitere Informationen über die bei der Untersuchung genutzten Materialien stehe ich auf Anfrage zur Verfügung.

3.3 Follow-up

Die Patienten wurden nach Einschluss in die Studie für insgesamt 1080 Tage bis Studienende nachverfolgt. In der durchgeführten Ereigniszeitanalyse wurde das Auftreten eines ischämischen Schlaganfalls, eines Myokardinfarkts oder Todes als sekundärer Endpunkt, sowie das kombinierte Auftreten als primär kombinierter Endpunkt definiert. Die Kontaktaufnahme erfolgte per Telefon bzw. postalisch, sollte der Patient nicht durch eine erneute Aufnahme der Universitätsklinik einen Endpunkt erreicht haben.

3.4 Statistische Analyse

Zur statistischen Auswertung der Ergebnisse wurde das Programm SPSS (SPSS Inc., Chicago, IL, USA), Version 21.0 genutzt. Mit Hilfe von Kaplan-Meier-Kurven wurden die Überlebensfunktion für das Gesamtüberleben ermittelt. Über Durchführen des Log Rank Tests wurde ein Vergleich der homozygoten und heterozygoten Träger der Allele ermöglicht. Die Basischarakteristika der Kohorten wurden durch Anwendung von Kreuztabellen mit Chi-Quadrat auf mögliche unterschiedliche Outcomes zwischen den homozygoten und heterozygoten Trägern hin untersucht.

4 Ergebnisse

Die vorliegende Arbeit befasst sich mit der Untersuchung der Gremlin-1-Polymorphismen rs1129456 und rs4779584 sowie den MIF-Polymorphismen rs2070767 und rs755622. Zunächst geben die folgenden Tabellen 1 bis 4 eine Übersicht über die Basischarakteristika der untersuchten Kohorte der jeweiligen Polymorphismen. Die Basischarakteristika bestehen aus den kardiovaskulären Risikofaktoren arterielle Hypertonie, Hyperlipoproteinämie, Diabetes mellitus, Nikotinabusus, männliches Geschlecht und positiver Familienanamnese sowie kardiologische Vorerkrankungen und stattgefundenen Interventionen wie Vorhofflimmern, Myokardinfarkt, frühere PTCA und Bypassoperation, dem Aufnahmegrund zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses sowie den klinischen und laborchemischen Parametern der linksventrikulären Ejektionsfraktion (%) und Kreatinin (mg/dl). Eine Ejektionsfraktion von >50% wurde als nicht beeinträchtigt, 40-49% als leichtgradig, 30-40% als mittelgradig und <30% hochgradig beeinträchtigt festgelegt. Die Reihe „Sonstiger Aufnahmegrund“ fasst Patienten, die mit den Diagnosen Myokarditis, nicht-ischämische Kardiomyopathie, Klappenstenose/Insuffizienz, Herzrhythmusstörungen, Verdacht auf KHK oder bei präoperativer stationärer Aufnahme in die Studie eingeschlossen wurden, zusammen. In den Spalten sind die Informationen für die gesamte Kohorte, sowie für die einzelnen Polymorphismen für die homozygoten Träger des häufigeren (major) bzw. des selteneren (minor) Allels, sowie heterozygote Träger zu finden.

Den am häufigsten auftretenden Aufnahmegrund stellt die stabile koronare Herzerkrankung dar, der Altersdurchschnitt aller eingeschlossenen Patienten betrug 68 Jahre (SD +/-13). Die durchschnittliche linksventrikuläre Ejektionsfraktion betrug 50% und rund ein Viertel aller Patienten erlitt vor Studieneinschluss anamnestisch bereits einen Myokardinfarkt.

Tabelle 1: Basischarakteristika der Gesamtkohorte (n=943) für rs1129456

Basischarakteristika	Alle (n=943)	Gremlin-1 rs1129456			p
		a	t	ta	
Alter (Jahre ± SD)	68(±13)	67,7(±12,3)	70,9(±13,0)	66,7(±13,8)	0,375
Kardiovaskuläre Risikofaktoren					
Arterielle Hypertonie	760(81%)	589(80,8%)	14(93,3%)	157(78,9%)	0,317
Hyperlipoproteinämie	522(55,4%)	417(57,2%)	9(60%)	96(48,2%)	0,036
Diabetes mellitus	298(31,6%)	229(31,4%)	5(33,3%)	64(32,2%)	0,993
Raucher	375(39,8%)	281(38,5%)	6(40%)	88(44,2%)	0,362
Geschlecht (männlich)	658(69,8%)	512(70,2%)	12(80%)	134(67,3%)	0,518
Positive Familienanamnese	236(25%)	180(24,7%)	4(26,7%)	52(26,1%)	0,942
Klinische Faktoren					
Vorhofflimmern	197(20,9%)	155(21,3%)	3(20%)	39(19,6%)	0,826
Frühere PTCA	314(33,3%)	248(34%)	3(20%)	63(31,7%)	0,337
Früherer Bypass	76(8%)	58(8%)	2(13,3%)	16(8%)	0,795
Früherer Myokardinfarkt	240(25,5%)	185(25,4%)	3(20%)	52(26,1%)	0,869
Normale LVEF%	447(47,4%)	343(47,1%)	8(53,3%)	96(48,2%)	0,935
Leichtgradig beeinträchtigte LVEF%	241(25,6%)	191(26,2%)	3(20%)	47(23,6%)	0,935
Mittelgradig beeinträchtigte LVEF%	155(16,4%)	116(15,9%)	2(13,3%)	37(18,6%)	0,935
Schwergradig beeinträchtigte LVEF%	92(9,8%)	72(9,9%)	2(13,3%)	18(9%)	0,935
LVEF% (± SD)	50(± 11)	50,4(±11,2)	50,8(±12,9)	50,5(±10,8)	0,982
Nierenfunktion (Kreatinin mg/dl ±SD)	1(±0,65)	1,1(±0,7)	1,1(±0,2)	1,0(±0,4)	0,446
Aufnahmegrund					
Stabile KHK	374(39,7%)	284(39%)	8(53,3%)	82(41,2%)	0,968
Instabile KHK	160(17%)	127(17,4%)	2(13,3%)	31(15,6%)	0,968
STEMI	73(7,7%)	56(7,7%)	0(0%)	17(8,5%)	0,968
NSTEMI	157(16,6%)	123(16,9%)	3(20%)	31(15,6%)	0,968
Sonstiger Aufnahmegrund	177(18,8%)	137(18,8%)	2(13,3%)	38(19,1%)	0,968

Tabelle 2: Basischarakteristika der Gesamtkohorte (n=942) für rs4779584

Basischarakteristika	Alle (n=942)	Gremlin-1 rs4779584			p
		c	t	ct	
Alter (Jahre \pm SD)	68(\pm 13)	67,9(\pm 12,8)	67,2(\pm 11,4)	66,9(\pm 12,7)	0,553
Kardiovaskuläre Risikofaktoren					
Arterielle Hypertonie	760(80,7%)	477(80,3%)	38(79,2%)	245(81,7%)	0,678
Hyperlipoproteinämie	522(55,4%)	324(54,5%)	24(50%)	174(58%)	0,386
Diabetes mellitus	298(31,6%)	184(31%)	18(37,5%)	96(32%)	0,56
Raucher	375(39,8%)	230(38,7%)	22(45,8%)	123(41%)	0,459
Geschlecht (männlich)	658(69,9%)	414(69,7%)	37(77,1%)	207(69%)	0,398
Positive Familienanamnese	236(25,1%)	146(24,6%)	12(25%)	78(26%)	0,827
Klinische Faktoren					
Vorhofflimmern	196(20,8%)	132(22,2%)	6(12,5%)	58(19,3%)	0,236
Frühere PTCA	314(33,3%)	198(33,3%)	12(25%)	104(34,7%)	0,509
Früherer Bypass	76(8,1%)	59(9,9%)	1(2,1%)	16(5,3%)	0,016
Früherer Myokardinfarkt	240(25,5%)	150(25,3%)	9(18,8%)	81(27%)	0,460
Normale LVEF%	447(47,4%)	273(46%)	24(50%)	150(50%)	0,001
Leichtgradig beeinträchtigte LVEF%	241(25,6%)	157(26,4%)	6(12,5%)	78(26%)	0,001
Mittelgradig beeinträchtigte LVEF%	154(16,3%)	101(17%)	5(10,4%)	48(16%)	0,001
Schwergradig beeinträchtigte LVEF%	92(9,8%)	57(9,6%)	13(27,1%)	22(7,3%)	0,001
LVEF% (\pm SD)	50(\pm 11)	50,2(\pm 11,2)	28,9(\pm 13,7)	51,0(\pm 10,6)	0,403
Nierenfunktion (Kreatinin mg/dl \pm SD)	1(\pm 0,65)	1,1(\pm 0,8)	1,0(\pm 0,3)	1(\pm 0,4)	0,256
Aufnahmegrund					
Stabile KHK	373(36,6%)	234(40%)	18(37,5%)	121(40,3%)	0,008
Instabile KHK	160(17%)	98(16,5%)	8(16,7%)	54(18%)	0,008
STEMI	73(7,7%)	50(8,4%)	5(10,4%)	18(6%)	0,008
NSTEMI	157(16,7%)	94(15,8%)	6(12,5%)	57(19%)	0,008
Sonstiger Aufnahmegrund	177(18,8%)	117(19,7%)	10(20,8%)	50(16,6%)	0,008

Tabelle 3: Basischarakteristika der Gesamtkohorte (n=915) für rs2070767

Basischarakteristika	Alle (n=915)	MIF rs2070767			p
		c	t	ct	
Alter (Jahre \pm SD)	68(\pm 13)	67,5(\pm 13,2)	67,5(\pm 13,5)	67,6(\pm 11,6)	0,998
Kardiovaskuläre Faktoren					
Arterielle Hypertonie	740(80,9%)	447(%)	43(%)	50(%)	0,781
Hyperlipoproteinämie	514(56,2%)	306(55,5%)	31(59,6%)	177(56,7%)	0,773
Diabetes mellitus	291(31,8%)	165(29,9%)	22(42,3%)	104(33,3%)	0,15
Raucher	367(40,1%)	220(39,9%)	19(36,5%)	128(41%)	0,855
Geschlecht (männlich)	635(69,4%)	375(68,1%)	40(76,9%)	220(70,5%)	0,394
Positive Familienanamnese	232(25,4%)	142(25,8%)	8(15,4%)	82(26,3%)	0,239
Klinische Faktoren					
Vorhofflimmern	189(20,7%)	112(20,3%)	12(23,1%)	65(20,8%)	0,904
Frühere PTCA	309(33,8%)	184(33,4%)	16(30,8%)	109(34,9%)	0,878
Früherer Bypass	75(8,2%)	52(9,4%)	5(9,6%)	18(5,8%)	0,144
Früherer Myokardinfarkt	236(25,8%)	142(25,8%)	15(28,8%)	79(25,3%)	0,871
Normale LVEF%	433(47,3%)	264(47,9%)	24(46,2%)	145(46,5%)	0,988
Leichtgradig beeinträchtigte LVEF%	236(25,8%)	144(26,1%)	13(25%)	79(25,3%)	0,988
Mittelgradig beeinträchtigte LVEF%	147(16,1%)	84(15,2%)	10(19,2%)	53(17%)	0,988
Schwergradig beeinträchtigte LVEF%	91(9,9%)	56(10,2%)	59(9,6%)	30(9,6%)	0,988
LVEF% (\pm SD)	50(\pm 11)	50,4(\pm 11,2)	51,0(\pm 9,9)	50,2(\pm 11,1)	0,904
Nierenfunktion (Kreatinin mg/dl \pm SD)	1(\pm 1)	1,1(\pm 0,7)	1,1(\pm 0,5)	1(\pm 0,5)	0,296
Aufnahmegrund					
Stabile KHK	368(40,2%)	219(39,7%)	20(38,5%)	129(41,4%)	0,87
Instabile KHK	157(17,2%)	95(17,2%)	5(9,6%)	57(18,3%)	0,87
STEMI	65(7,1%)	40(7,3%)	4(7,7%)	21(6,7%)	0,87
NSTEMI	150(16,4%)	92(16,7%)	11(21,2%)	47(15,1%)	0,87
Sonstiger Aufnahmegrund	174(19%)	105(19,1%)	12(23,1%)	57(18,3%)	0,87

Tabelle 4: Basischarakteristika der Gesamtkohorte (n=937) für rs755622

Basischarakteristika	Alle (n=937)	MIF rs755622			p
		c	g	cg	
Alter (Jahre ± SD)	68(±13)	65,7(±15,8)	67,9(±12,6)	67(±12,4)	0,451
Kardiovaskuläre Risikofaktoren					
Arterielle Hypertonie	758(80,9%)	26(78,8%)	529(81,1%)	203(80,6%)	0,795
Hyperlipoproteinämie	518(55,3%)	17(51,1%)	356(54,6%)	145(57,5%)	0,575
Diabetes mellitus	298(31,8%)	12(36,4%)	205(31,4%)	81(32,1%)	0,871
Raucher	373(39,8%)	9(27,3%)	255(39,1%)	109(43,3%)	0,129
Geschlecht (männlich)	655(69,9%)	20(60,6%)	460(70,6%)	175(69,4%)	0,444
Positive Familienanamnese	236(25,2%)	6(18,2%)	167(25,6%)	63(25%)	0,511
Klinische Faktoren					
Vorhofflimmern	193(20,6%)	4(12,1%)	133(20,4%)	56(22,2%)	0,357
Frühere PTCA	313(33,4%)	10(30,3%)	217(33,3%)	86(34,1%)	0,868
Früherer Bypass	75(8%)	4(12,1%)	49(7,5%)	22(8,7%)	0,585
Früherer Myokardinfarkt	239(25,5%)	3(9,1%)	170(26,1%)	66(26,2%)	0,087
Normale LVEF%	446(47,6%)	20(60,6%)	299(45,9%)	127(50,4%)	0,068
Leichtgradig beeinträchtigte LVEF%	238(25,4%)	4(12,1%)	166(25,5%)	68(27%)	0,068
Mittelgradig beeinträchtigte LVEF%	153(16,2%)	3(9,1%)	118(18,1%)	32(12,7%)	0,068
Schwergradig beeinträchtigte LVEF%	92(9,8%)	6(18,2%)	65(10%)	21(8,3%)	0,068
LVEF% (± SD)	50(±11)	51,2(±13,3)	50(±11,1)	51,3(±10,9)	0,290
Nierenfunktion (Kreatinin mg/dl ± SD)	1(±1)	1,1(±0,9)	1(±0,6)	1,1(±0,8)	0,875
Aufnahmegrund					
Stabile KHK	372(39,7%)	11(33,3%)	253(38,8%)	108(42,9%)	0,715
Instabile KHK	160(17,1%)	2(6,1%)	8(1,2%)	116(46%)	36
STEMI	72(7,7%)	2(6,1%)	53(8,1%)	17(6,7%)	0,715
NSTEMI	154(16,4%)	5(15,2%)	105(16,1%)	44(17,5%)	0,715
Sonstiger Aufnahmegrund	177(18,9%)	7(21,2%)	124(19%)	46(18,3%)	0,715

Tabelle 5: Ereignis und Inzidenzrate [IR/100 PY] rs1129456, rs4779584, rs2070767, rs755622

	Ereignisanzahl Gremlin-1 rs1129456 (a/t/ta)	IR/100PY	P
Kombinierter Endpunkt	N= 211(159/6/46)	8,1/14,3/9,1	0,222
Myokardinfarkt	N= 97(79/2/16)	4,0/4,8/3,2	0,628
Ischämischer Schlaganfall	N= 25(19/2/4)	1,0/4,8/0,8	0,041
Blutung	N=81(69/2/10)	3,5/4,8/3,2	0,169
Ereignisanzahl Gremlin-1 rs4779584(c/t/ct)			
Kombinierter Endpunkt	N=211(137/11/63)	8,6/8,1/8,0	0,819
Myokardinfarkt	N=97(64/4/29)	4,0/3,0/3,7	0,756
Ischämischer Schlaganfall	N=25(18/0/7)	1,1/0,0/0,9	0,404
Blutung	N=81(50/3/28)	3,2/2,2/3,5	0,688
Ereignisanzahl MIF rs2070767 (c/t/ct)			
Kombinierter Endpunkt	N=208(131/14/63)	8,9/10,6/7,5	0,257
Myokardinfarkt	N=96(62/6/28)	4,2/4,5/3,3	0,493
Ischämischer Schlaganfall	N=25(15/4/6)	1,0/3,0/0,7	0,045
Blutung	N=80(50/5/25)	3,4/3,8/3,0	0,795
Ereignisanzahl MIF rs755622 (c/g/cg)			
Kombinierter Endpunkt	N=209(5/135/51)	5,6/8,6/7,5	0,269
Myokardinfarkt	N=96(2/70/24)	2,2/4,1/3,5	0,578
Ischämischer Schlaganfall	N=25(1/21/3)	1,1/1,2/0,4	0,223
Blutung	N=80(4/55/21)	4,4/3,2/3,1	0,777

Tabelle 5 zeigt die Anzahl der eingetretenen Ereignisse des kombinierten Endpunkts, Myokardinfarkts, ischämischer Schlaganfall und Blutung aufgeteilt in die Gruppen der homozygoten Träger des selteneren bzw. häufigeren Allels, sowie die heterozygoten Träger, sowie deren Inzidenzrate, eine Darstellung der eingetretenen Ereignisse innerhalb eines Zeitraums von 100 Jahren.

Wie dort zu sehen ist, konnte eine erhöhte Tendenz des Gremlin-1-Polymorphismus rs1129456 [1 (homozygot) vs. 4,8 (homozygot) vs. 0,8 (heterozygot), $p=0,041$] sowie des MIF-Polymorphismus rs2070767 [1 (homozygot) vs. 3 (homozygot) vs. 0,7 (heterozygot), $p=0,045$] bei Betrachtung der Ereignisse und der Inzidenzrate (IR /100 person years, PY) in Verbindung mit dem Auftreten eines ischämischen Schlaganfalls festgestellt werden. Vergleicht man die Polymorphismen untereinander, erkennt man, dass die Anzahl der erreichten Ereignisse des kombinierten Endpunkts am höchsten ist, gefolgt von Myokardinfarkt, Blutung und dem ischämischen Schlaganfall.

Für die vier Polymorphismen von MIF und Gremlin-1 wurden Überlebensraten hinsichtlich des Auftretens eines kombinierten Endpunktes, eines ischämischen Schlaganfalls, einer Blutung, eines Myokardinfarkts oder des Todes durch Darstellung in Kaplan-Meier-Kurven bestimmt. Kaplan-Meier-Kurven beschreiben grafisch den Verlauf von ereignisfreien und ereignisreichen Veränderungen in Abhängigkeit eines beobachteten Zeitraums. In dieser Studie wurden jeweils drei Graphen in einer Abbildung dargestellt, die die drei Allelgruppen widerspiegeln.

Die Ermittlung des Log Rank ermöglicht den Vergleich zwischen den Zeitpunkten des Auftretens der klinischen Endpunkte. Dabei ist, wie in den Abbildungen 4.9 und 4.11 zu sehen, ein tendenziell früheres Auftreten eines ischämischen Schlaganfalls bei Patienten der Polymorphismen Gremlin-1 rs1129456 und MIF rs2070767 bei homozygoten Trägern des minor allel im Gegensatz zu heterozygoten und homozygoten Trägern des major allel zu beobachten. Für die beiden Polymorphismen MIF rs755622 und Gremlin-1 rs4779584 hingegen konnte bei keinem der untersuchten Endpunkte ein signifikantes Auftreten festgestellt werden.

Ergänzend zu den Kaplan-Meier-Kurven wurden noch Numbers at risk Tabellen zu den untersuchten Endpunkten der jeweiligen Polymorphismen erstellt, um zu verdeutlichen, wie viele Träger der homozygoten bzw. heterozygoten Allele nach einem bestimmten Zeitpunkt während der Studiendauer noch ereignisfrei geblieben sind. (siehe Tabellen 6-25)

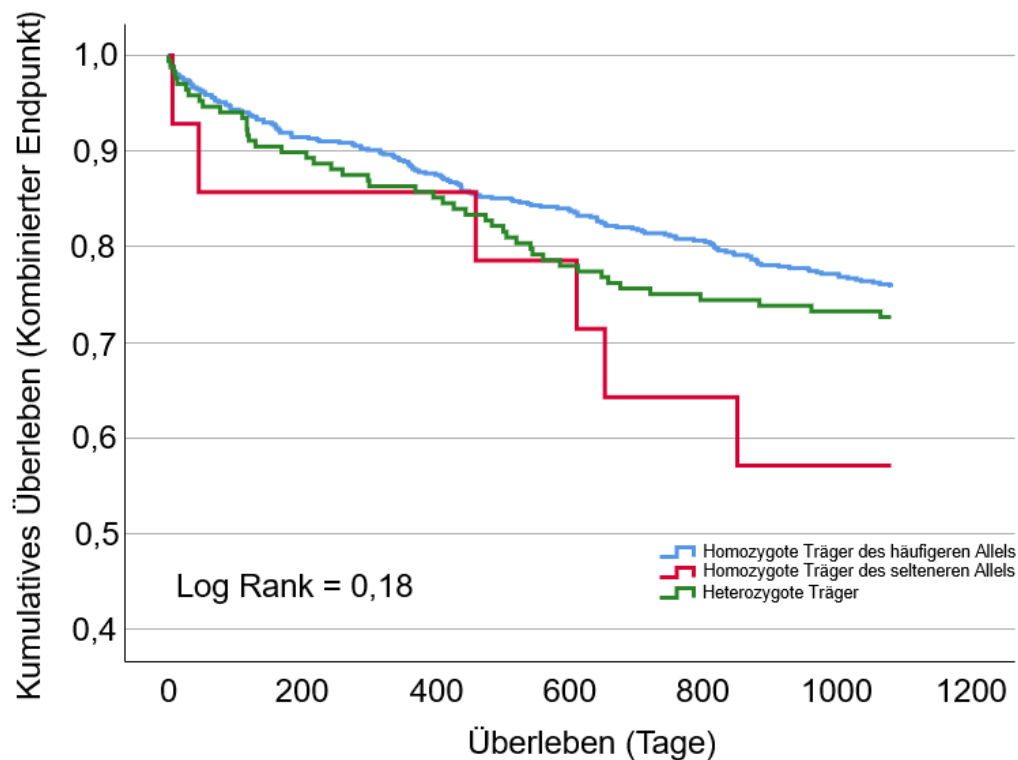


Abbildung 4.1:

Kaplan-Meier-Kurven, kumulatives Überleben (kombinierter Endpunkt) für das genetische Modell des Gremlin-1 Polymorphismus rs1129456, homozygote Träger des häufigeren Allels, des selteneren Allels und heterozygote Träger

Tabelle 6: Numbers at risk zu Abbildung 4.1

Überleben (Tage)	0	200	400	600	800	1000	1080
Häufigeres Allel (a)	656	600	574	550	529	506	497
Selteneres Allel (t)	14	12	12	11	9	8	7
Heterozygot (at)	168	151	143	131	125	123	121

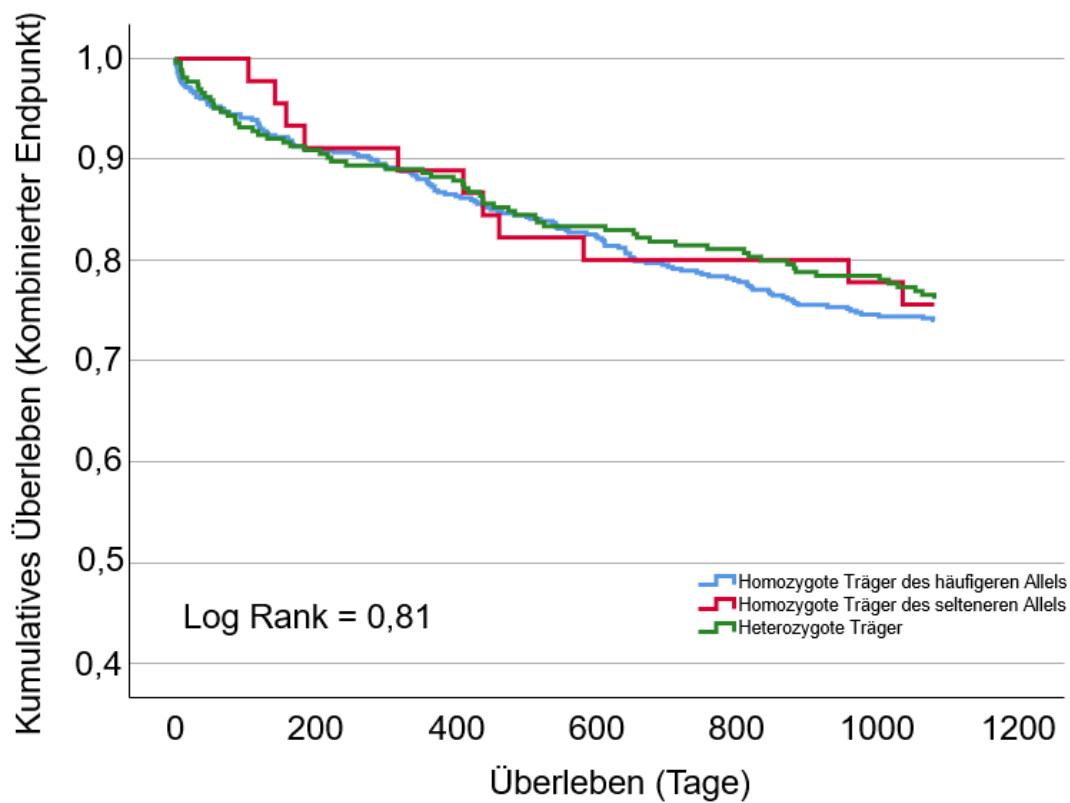


Abbildung 4.2:

Kaplan-Meier-Kurven, kumulatives Überleben (kombinierter Endpunkt) für das genetische Modell des Gremlin-1 Polymorphismus rs4779584, homozygote Träger des häufigeren Allels, des selteneren Allels und heterozygote Träger

Tabelle 7: Numbers at risk zu Abbildung 4.2

Überleben (Tage)	0	200	400	600	800	1000	1080
Häufigeres Allel (c)	528	481	456	435	412	394	390
Selteneres Allel (t)	45	41	40	36	36	35	33
Heterozygot (ct)	264	240	232	220	214	207	201

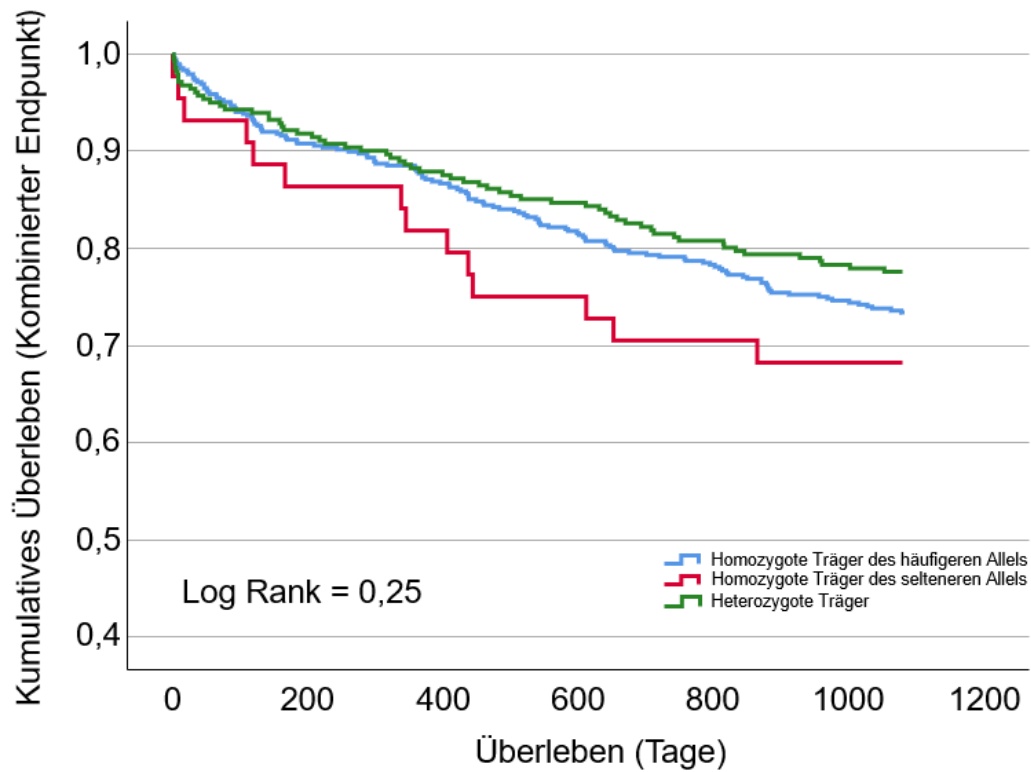


Abbildung 4.3:

Kaplan-Meier-Kurven, kumulatives Überleben (kombinierter Endpunkt) für das genetische Modell des MIF-Polymorphismus rs2070767, homozygote Träger des häufigeren Allels, des selteneren Allels und heterozygote Träger

Tabelle 8: Numbers at risk zu Abbildung 4.3

Überleben (Tage)	0	200	400	600	800	1000	1080
Häufigeres Allel (c)	489	444	424	399	382	365	358
Selteneres Allel (t)	44	38	36	33	31	30	29
Heterozygot (ct)	281	258	246	238	227	220	217

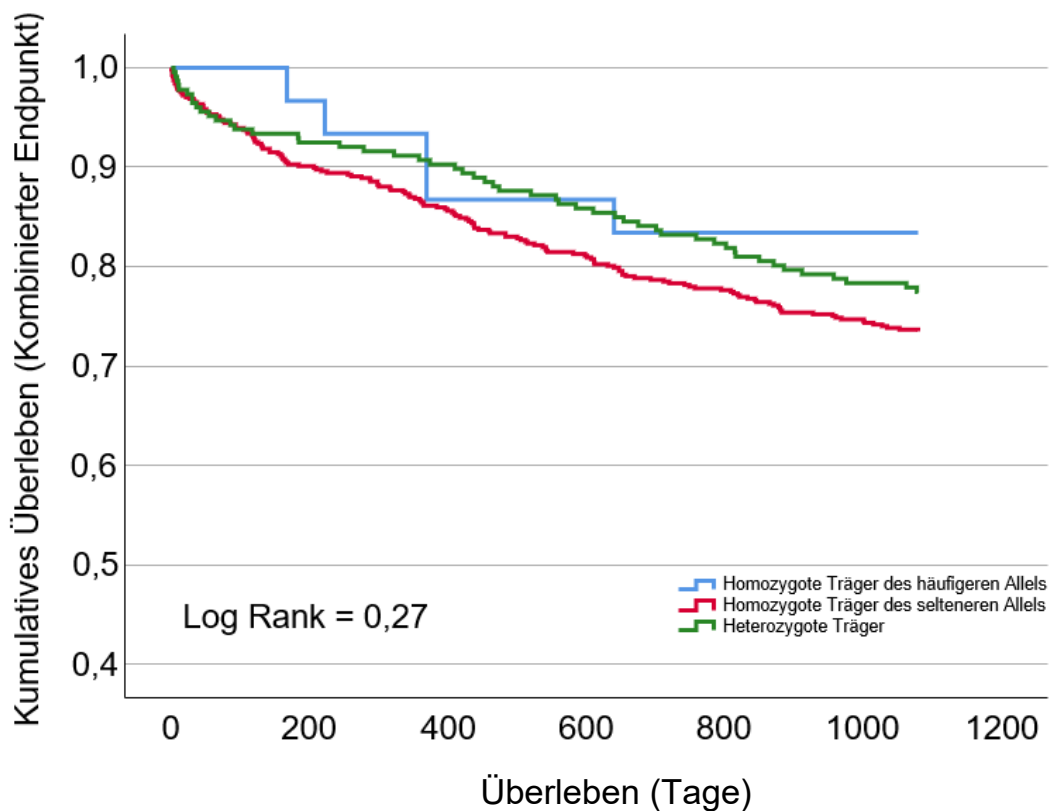


Abbildung 4.4:

Kaplan-Meier-Kurven, kumulatives Überleben (kombinierter Endpunkt) für das genetische Modell des MIF-Polymorphismus rs755622, homozygote Träger des häufigeren Allels, des selteneren Allels und heterozygote Träger

Tabelle 9: Numbers at risk zu Abbildung 4.4

Überleben (Tage)	0	200	400	600	800	1000	1080
Häufigeres Allel (g)	576	519	493	467	447	430	423
Selteneres Allel (c)	30	29	26	26	25	25	24
Heterozygot (cg)	226	209	204	194	186	177	174

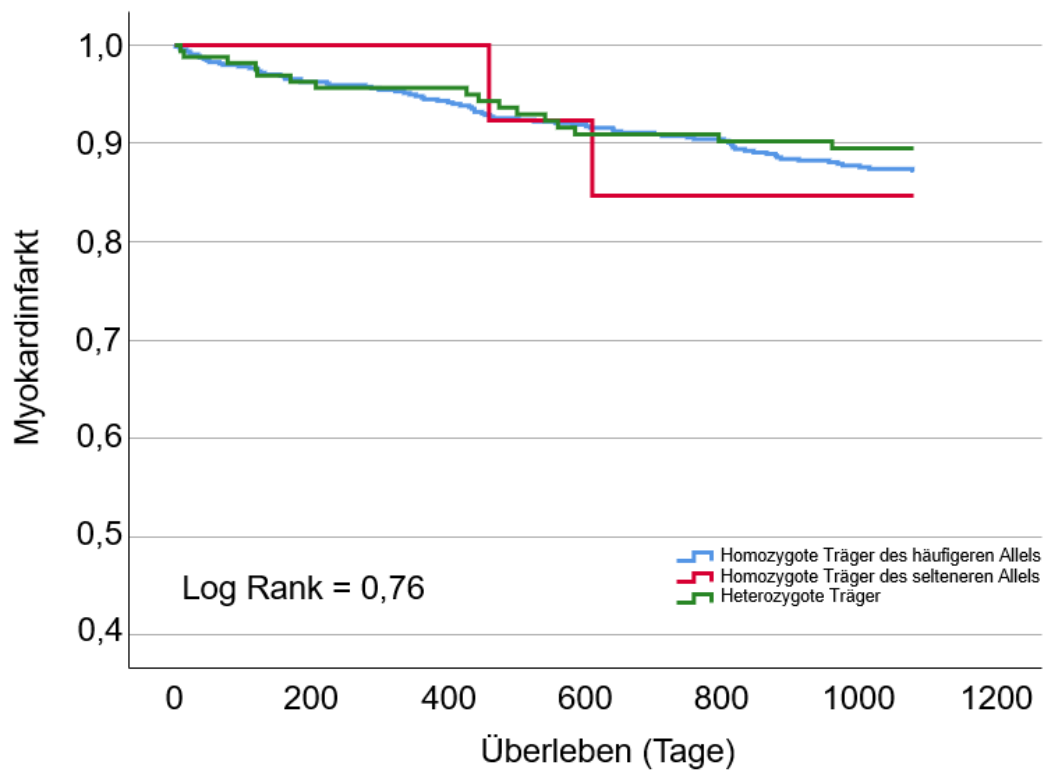


Abbildung 4.5:

Kaplan-Meier-Kurven, Myokardinfarkt für das genetische Modell des Gremlin-1 Polymorphismus rs1129456, homozygote Träger des häufigeren Allels, des selteneren Allels und heterozygote Träger

Tabelle 10: Numbers at risk zu Abbildung 4.5

Überleben (Tage)	0	200	400	600	800	1000	1080
Häufigeres Allel (a)	656	610	586	562	543	521	513
Selteneres Allel (t)	14	13	13	12	11	10	9
Heterozygot (at)	168	152	144	132	127	126	124

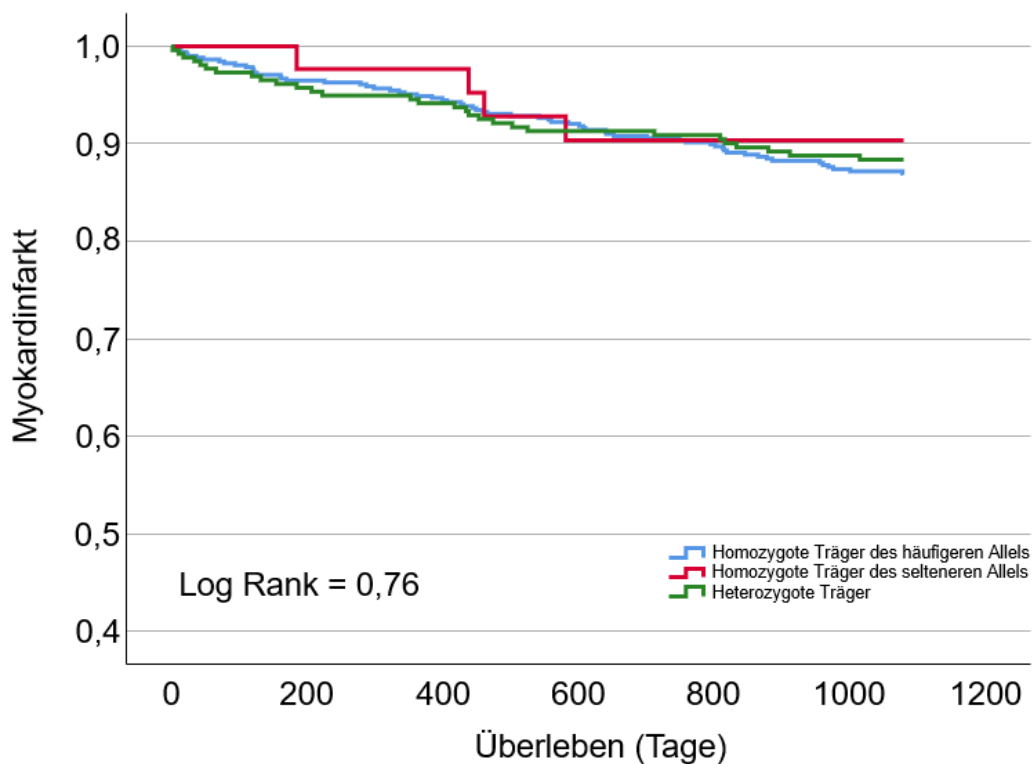


Abbildung 4.6:

Kaplan-Meier-Kurven, Myokardinfarkt für das genetische Modell des Gremlin-1 Polymorphismus rs4779584, homozygote Träger des häufigeren Allels, des selteneren Allels und heterozygote Träger

Tabelle 11: Numbers at risk zu Abbildung 4.6

Überleben (Tage)	0	200	400	600	800	1000	1080
Häufigeres Allel (c)	528	488	466	446	425	408	404
Selteneres Allel (t)	45	42	41	37	37	36	34
Heterozygot (ct)	264	244	235	222	218	213	207

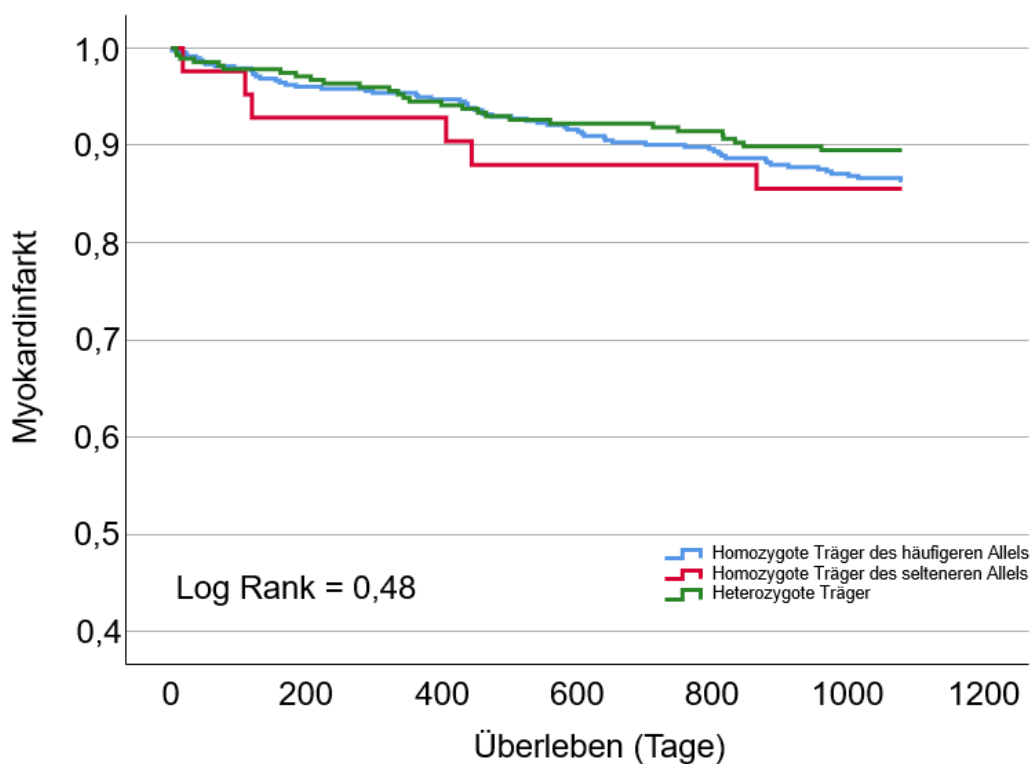


Abbildung 4.7:

Kaplan-Meier-Kurven, Myokardinfarkt für das genetische Modell des MIF-Polymorphismus rs2070767, homozygote Träger des häufigeren Allels, des selteneren Allels und heterozygote Träger

Tabelle 12: Numbers at risk zu Abbildung 4.7

Überleben (Tage)	0	200	400	600	800	1000	1080
Häufigeres Allel (c)	489	452	432	406	390	377	371
Selteneres Allel (t)	44	39	38	27	36	34	32
Heterozygot (ct)	281	261	250	242	233	225	222

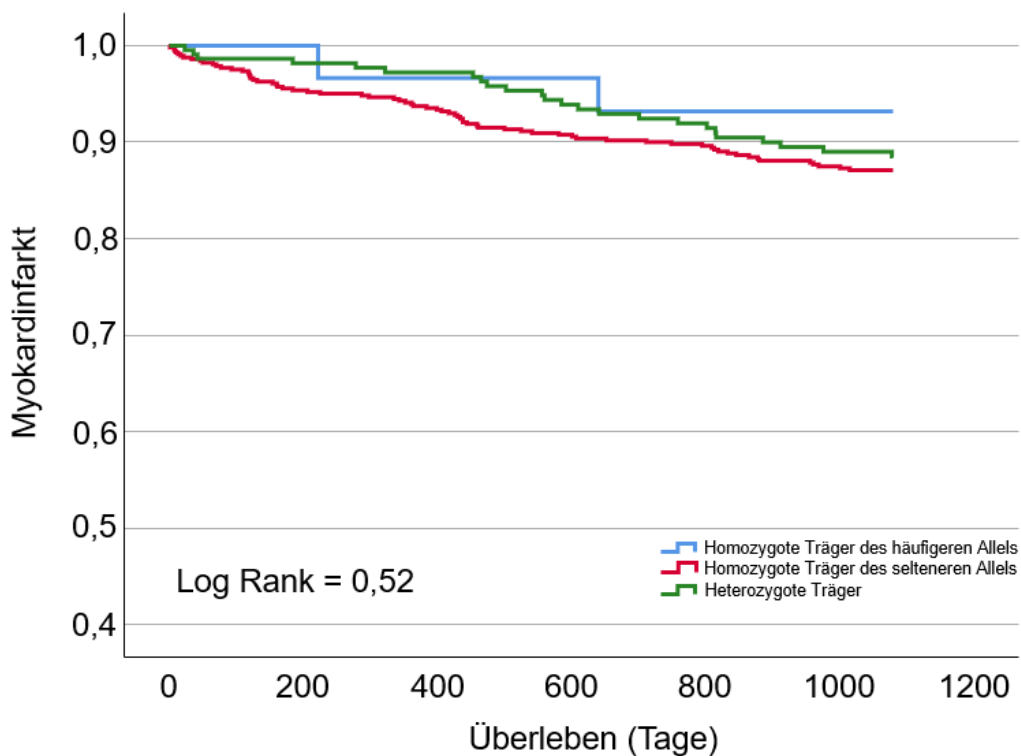


Abbildung 4.8:

Kaplan-Meier-Kurven, Myokardinfarkt für das genetische Modell des MIF-Polymorphismus rs755622, homozygote Träger des häufigeren Allels, des selteneren Allels und heterozygote Träger

Tabelle 13: Numbers at risk zu Abbildung 4.8

Überleben (Tage)	0	200	400	600	800	1000	1080
Häufigeres Allel (g)	576	528	503	478	462	446	438
Selteneres Allel (c)	30	30	28	28	27	27	26
Heterozygot (cg)	226	211	206	195	187	180	178

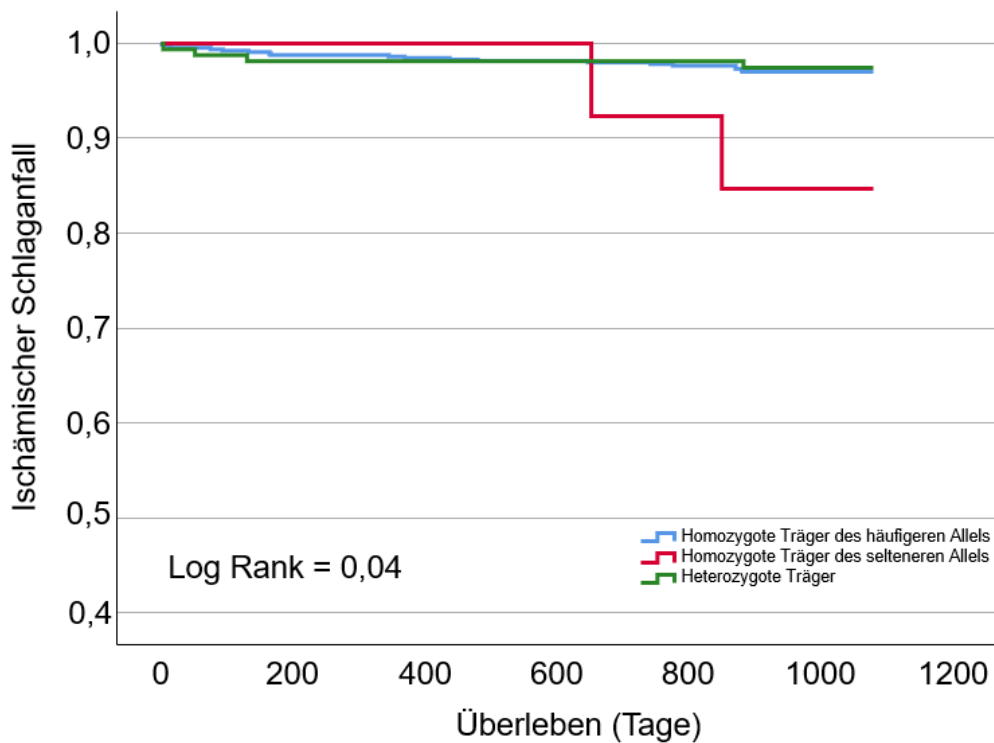


Abbildung 4.9:

Kaplan-Meier-Kurven, ischämischer Schlaganfall für das genetische Modell des Gremlin-1 Polymorphismus rs1129456, homozygote Träger des häufigeren Allels, des selteneren Allels und heterozygote Träger

Tabelle 14: Numbers at risk zu Abbildung 4.9

Überleben (Tage)	0	200	400	600	800	1000	1080
Häufigeres Allel (a)	656	625	609	593	580	567	562
Selteneres Allel (t)	14	13	13	13	12	11	10
Heterozygot (at)	168	156	147	142	138	137	134

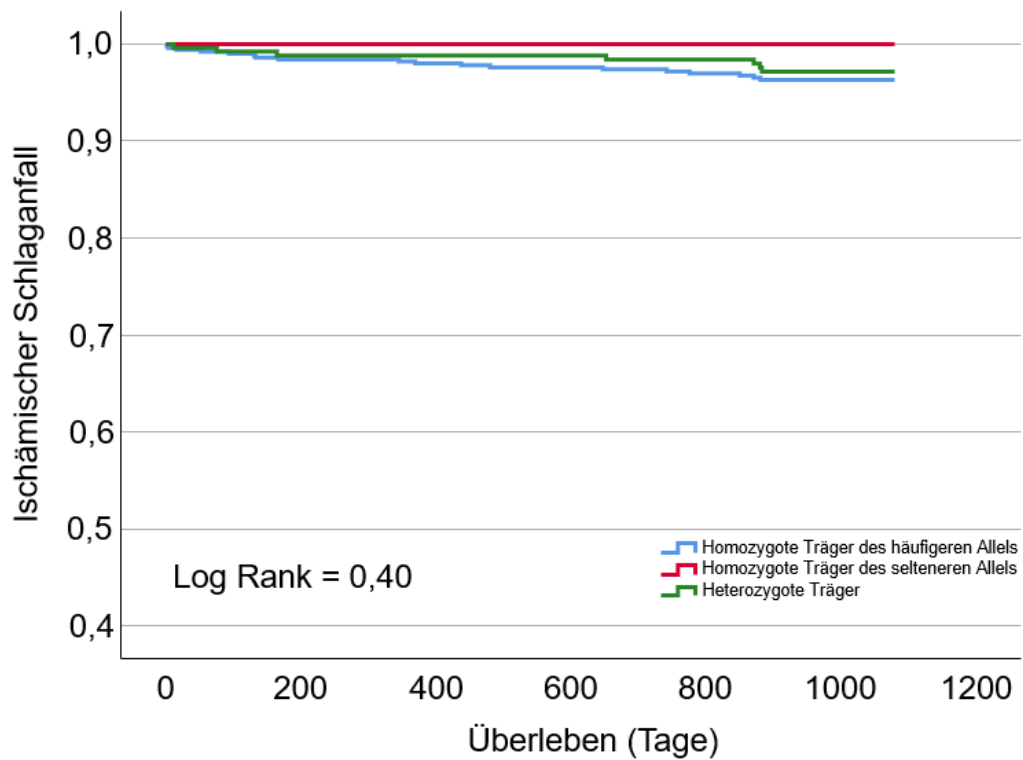


Abbildung 4.10:

Kaplan-Meier-Kurven, ischämischer Schlaganfall für das genetische Modell des Gremlin-1 Polymorphismus rs4779584, homozygote Träger des häufigeren Allels, des selteneren Allels und heterozygote Träger

Tabelle 15: Numbers at risk zu Abbildung 4.10

Überleben (Tage)	0	200	400	600	800	1000	1080
Häufigeres Allel (c)	528	498	482	468	455	448	445
Selteneres Allel (t)	45	43	42	41	41	38	36
Heterozygot (ct)	264	252	244	238	233	228	224

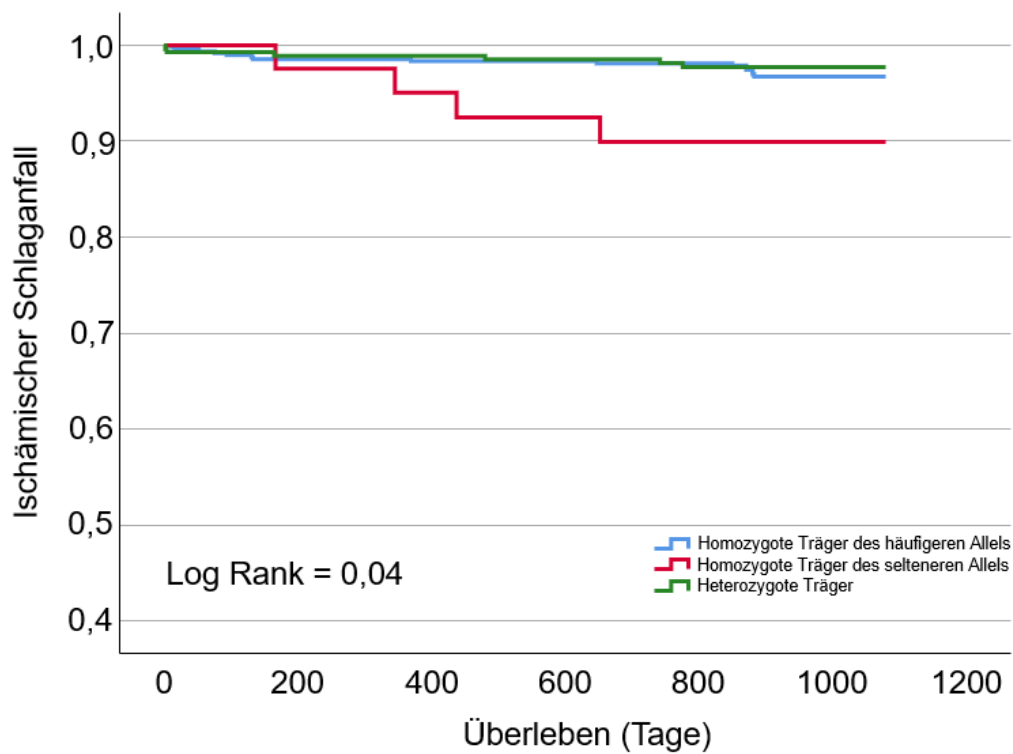


Abbildung 4.11:

Kaplan-Meier-Kurven, ischämischer Schlaganfall für das genetische Modell des MIF-Polymorphismus rs2070767, homozygote Träger des häufigeren Allels, des selteneren Allels und heterozygote Träger

Tabelle 16: Numbers at risk zu Abbildung 4.11

Überleben (Tage)	0	200	400	600	800	1000	1080
Häufigeres Allel (c)	489	466	448	434	426	414	410
Selteneres Allel (t)	44	40	37	36	35	35	34
Heterozygot (ct)	281	265	261	255	246	243	240

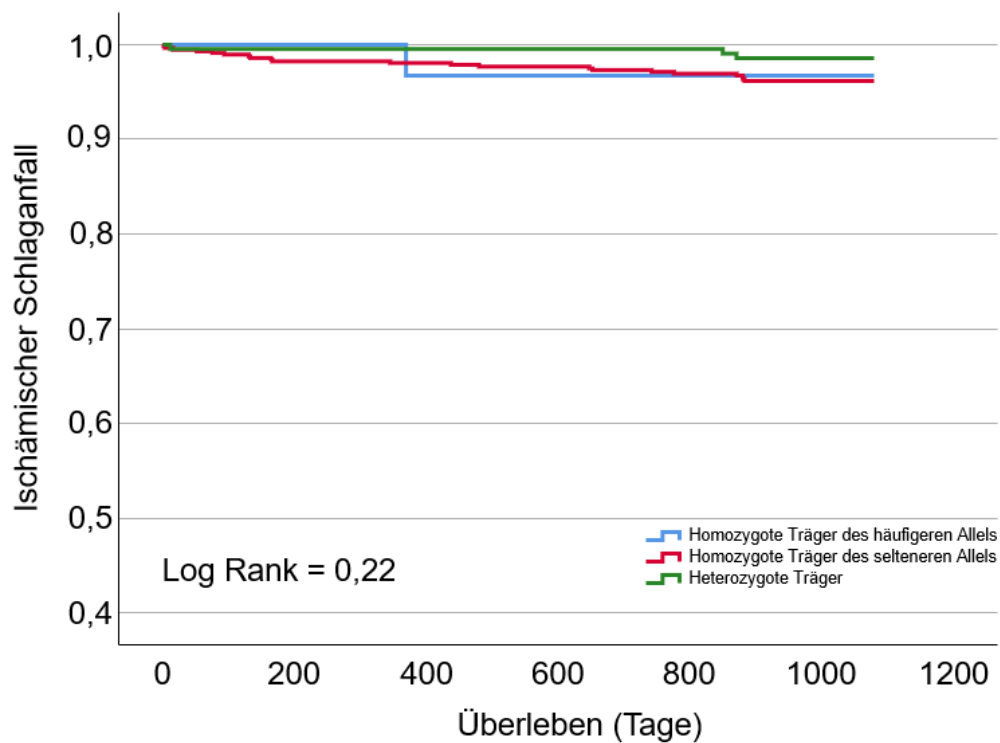


Abbildung 4.12:

Kaplan-Meier-Kurven, ischämischer Schlaganfall für das genetische Modell des MIF-Polymorphismus rs755622, homozygote Träger des häufigeren Allels, des selteneren Allels und heterozygote Träger

Tabelle 17: Numbers at risk zu Abbildung 4.12

Überleben (Tage)	0	200	400	600	800	1000	1080
Häufigeres Allel (g)	576	544	524	509	495	485	479
Selteneres Allel (c)	30	30	28	28	28	28	27
Heterozygot (cg)	226	214	211	205	201	196	195

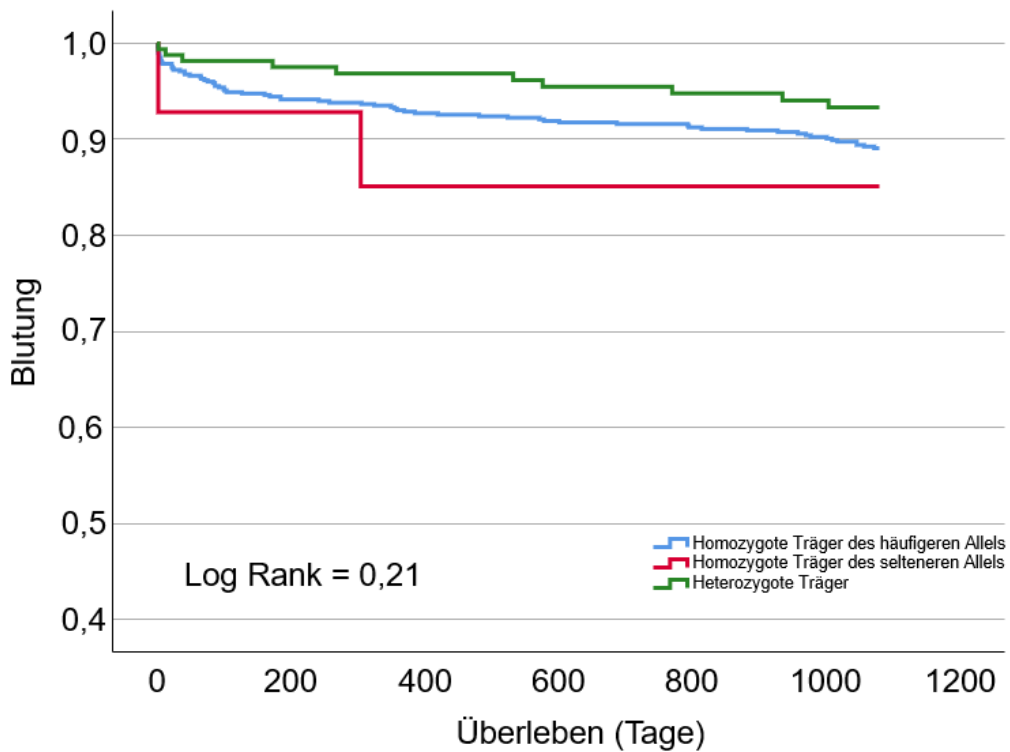


Abbildung 4.13:

Kaplan-Meier-Kurven, Blutung für das genetische Modell des Gremlin-1 Polymorphismus rs1129456, homozygote Träger des häufigeren Allels, des selteneren Allels und heterozygote Träger

Tabelle 18: Numbers at risk zu Abbildung 4.13

Überleben (Tage)	0	200	400	600	800	1000	1080
Häufigeres Allel (a)	656	598	576	558	548	534	522
Selteneres Allel (t)	14	12	11	11	11	11	9
Heterozygot (at)	168	153	144	138	133	132	129

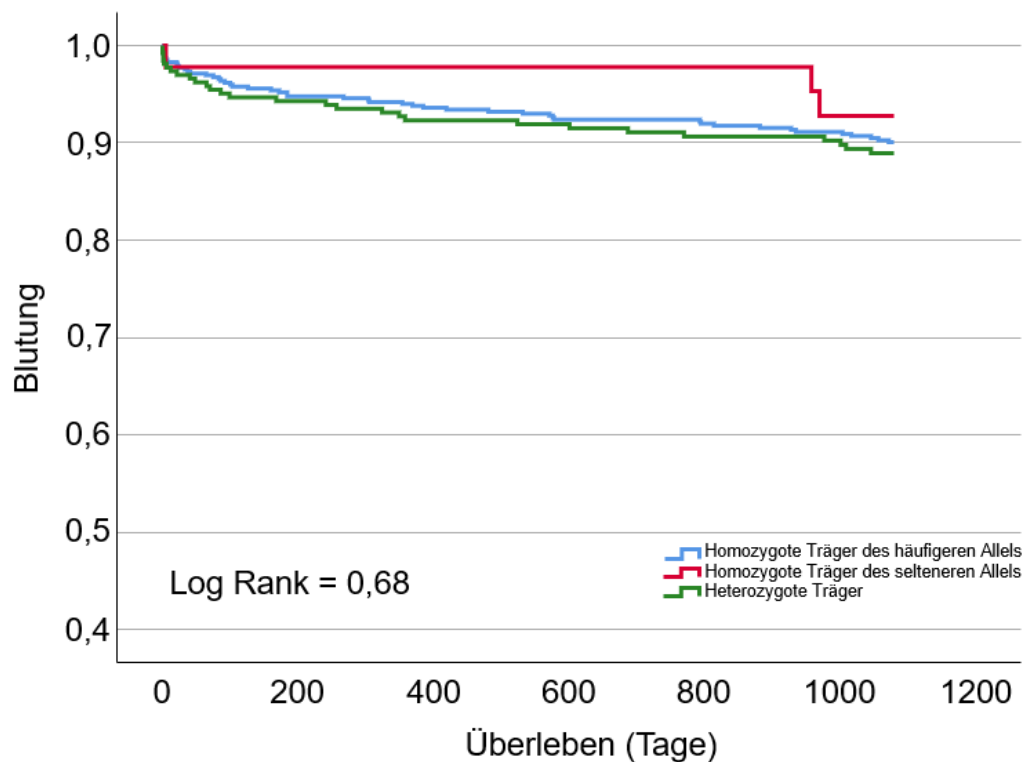


Abbildung 4.14:

Kaplan-Meier-Kurven, Blutung für das genetische Modell des Gremlin-1 Polymorphismus rs4779584, homozygote Träger des häufigeren Allels, des selteneren Allels und heterozygote Träger

Tabelle 19: Numbers at risk zu Abbildung 4.14

Überleben (Tage)	0	200	400	600	800	1000	1080
Häufigeres Allel (c)	528	479	461	445	437	429	422
Selteneres Allel (t)	45	42	41	40	40	36	34
Heterozygot (ct)	264	241	228	221	214	211	203

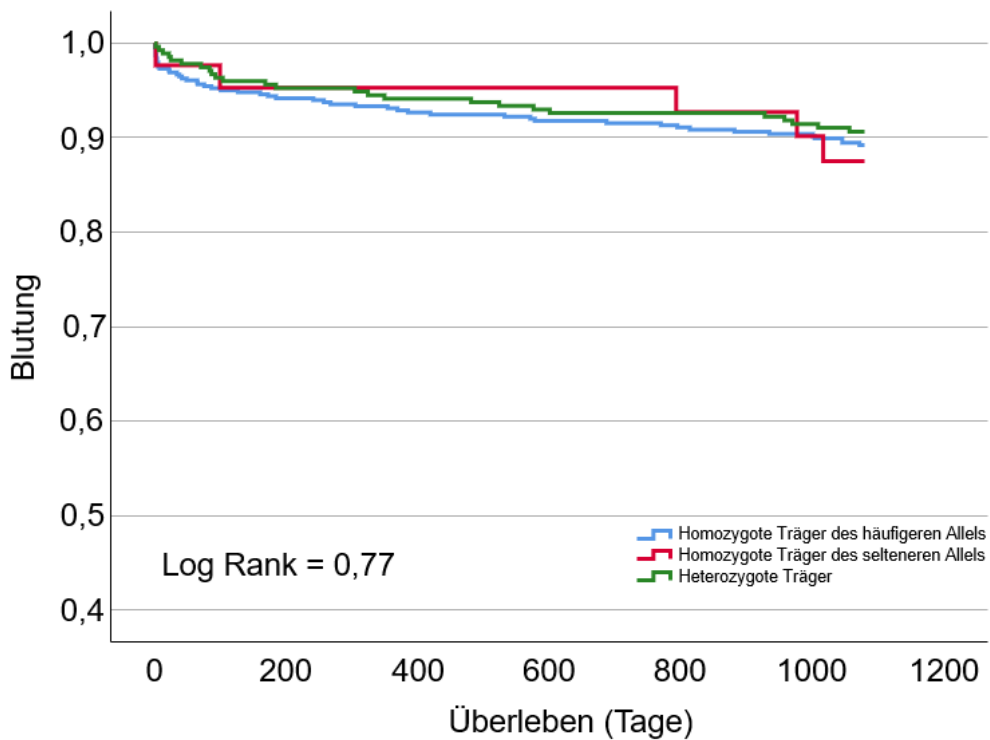


Abbildung 4.15:

Kaplan-Meier-Kurven, Blutung für das genetische Modell des MIF-Polymorphismus rs2070767, homozygote Träger des häufigeren Allels, des selteneren Allels und heterozygote Träger

Tabelle 20: Numbers at risk zu Abbildung 4.15

Überleben (Tage)	0	200	400	600	800	1000	1080
Häufigeres Allel (c)	489	445	423	407	398	389	381
Selteneres Allel (t)	44	39	37	37	36	35	32
Heterozygot (ct)	280	256	249	241	236	231	226

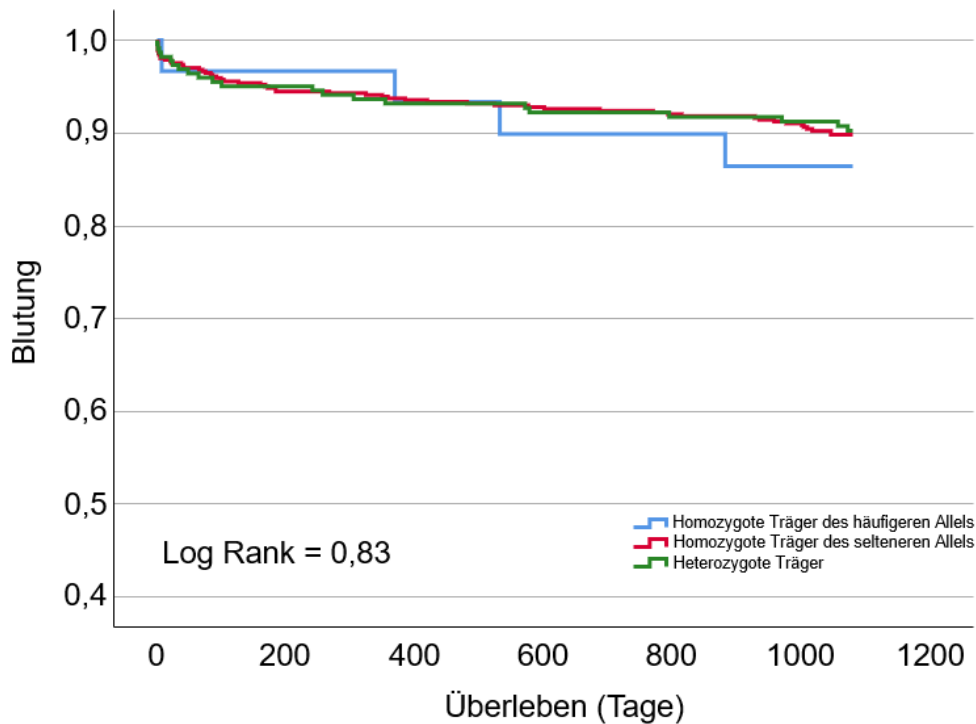


Abbildung 4.16:

Kaplan-Meier-Kurven, Blutung für das genetische Modell des MIF-Polymorphismus rs755622, homozygote Träger des häufigeren Allels, des selteneren Allels und heterozygote Träger

Tabelle 21: Numbers at risk zu Abbildung 4.16

Überleben (Tage)	0	200	400	600	800	1000	1080
Häufigeres Allel (g)	576	523	500	485	473	462	450
Selteneres Allel (c)	30	29	27	26	26	25	24
Heterozygot (cg)	226	205	199	191	188	185	182

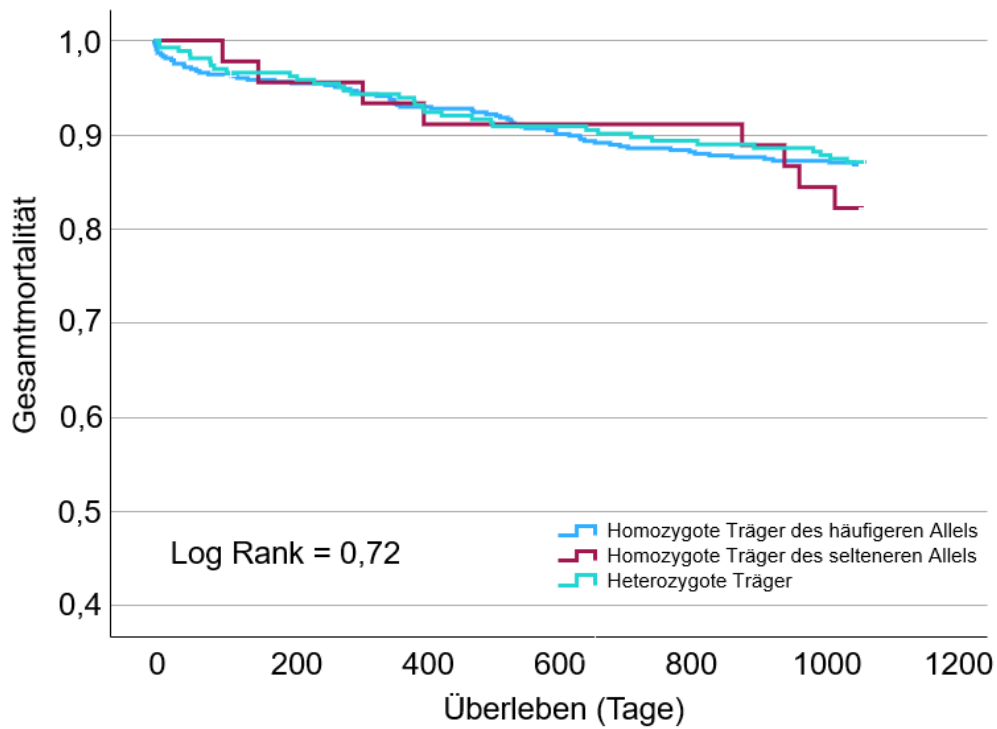


Abbildung 4.17:

Kaplan-Meier-Kurven, Gesamt mortalität für das genetische Modell des Gremlin-1 Polymorphismus rs1129456, homozygote Träger des häufigeren Allels, des selteneren Allels und heterozygote Träger

Tabelle 22: Numbers at risk zu Abbildung 4.17

Überleben (Tage)	0	200	400	600	800	1000	1080
Häufigeres Allel (a)	656	633	618	603	592	581	576
Selteneres Allel (t)	14	13	13	13	13	13	11
Heterozygot (ta)	168	157	148	143	139	139	136

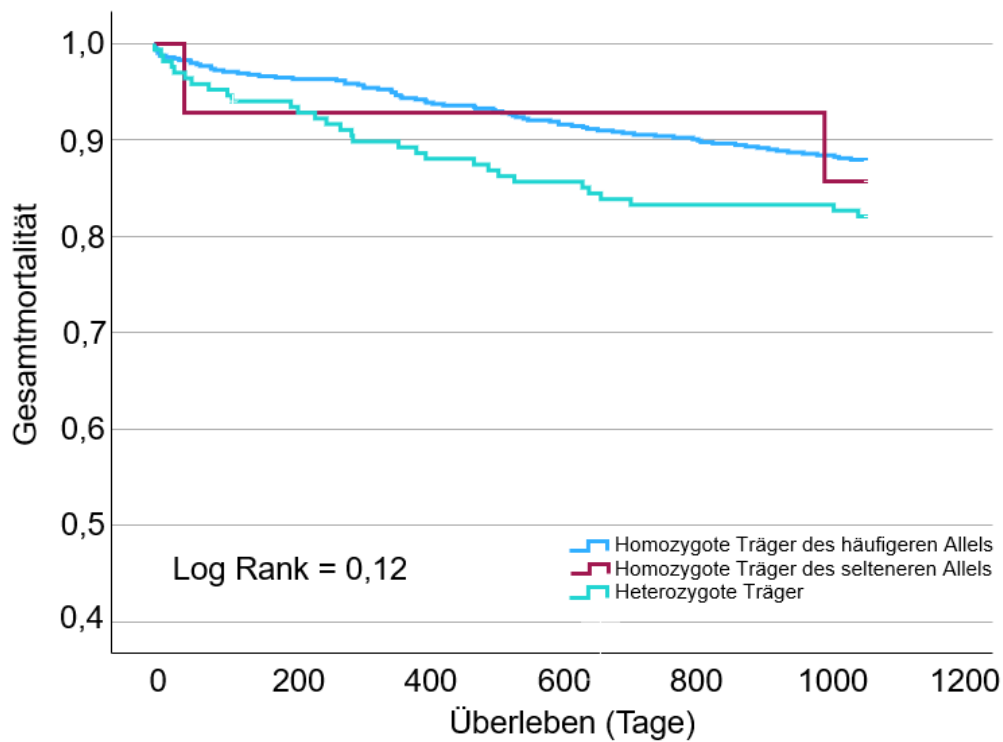


Abbildung 4.18:

Kaplan-Meier-Kurven, Gesamt mortalität für das genetische Modell des Gremlin-1 Polymorphismus rs4779584, homozygote Träger des häufigeren Allels, des selteneren Allels und heterozygote Träger

Tabelle 23: Numbers at risk zu Abbildung 4.18

Überleben (Tage)	0	200	400	600	800	1000	1080
Häufigeres Allel (c)	528	504	490	477	466	460	457
Selteneres Allel (t)	45	43	42	41	41	38	36
Heterozygot (ct)	264	255	246	240	236	234	228

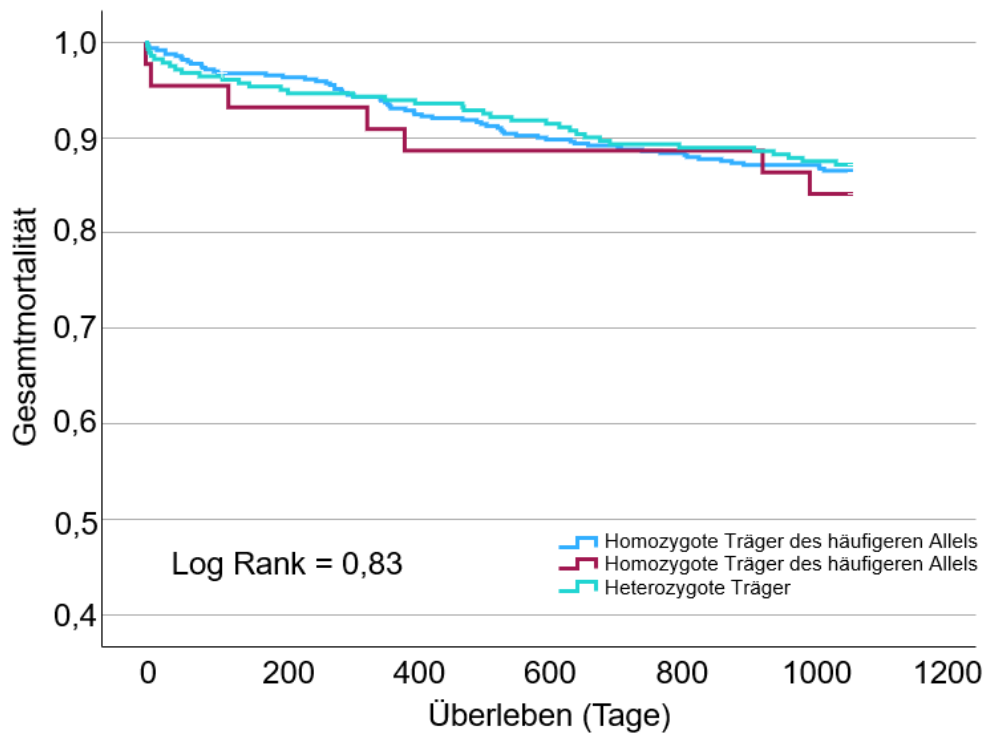


Abbildung 4.19:

Kaplan-Meier-Kurven, Gesamt mortalität für das genetische Modell des MIF-Polymorphismus rs2070767, homozygote Träger des häufigeren Allels, des selteneren Allels und heterozygote Träger

Tabelle 24: Numbers at risk zu Abbildung 4.19

Überleben (Tage)	0	200	400	600	800	1000	1080
Häufigeres Allel (c)	489	471	453	439	431	425	421
Selteneres Allel (t)	44	41	39	39	39	38	36
Heterozygot (ct)	280	268	264	258	251	247	244

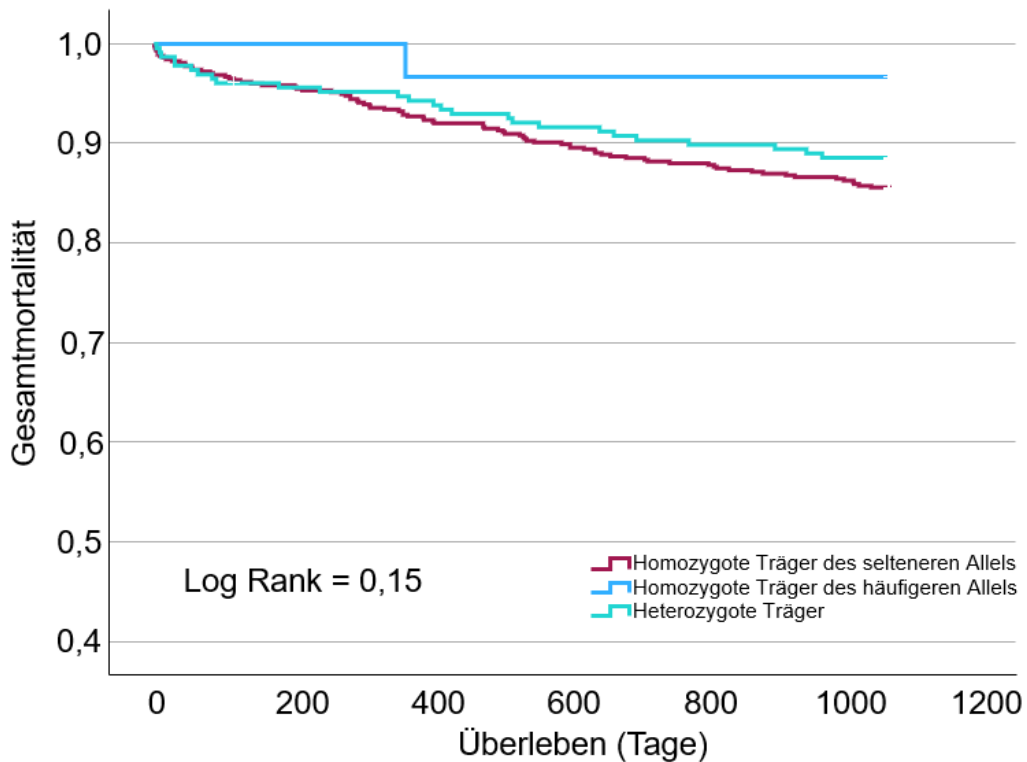


Abbildung 4.20:

Kaplan-Meier-Kurven, Blutung für das genetische Modell des MIF-Polymorphismus rs755622, homozygote Träger des häufigeren Allels, des selteneren Allels und heterozygote Träger

Tabelle 25: Numbers at risk zu Abbildung 4.20

Überleben (Tage)	0	200	400	600	800	1000	1080
Häufigeres Allel (g)	576	552	532	518	507	499	492
Selteneres Allel (c)	30	30	29	29	29	29	28
Heterozygot (cg)	226	215	212	206	202	199	198

5 Diskussion

Die koronare Herzerkrankung stellt weltweit seit vielen Jahren die Ursache für die meisten Todesfälle dar und das mit steigender Tendenz. Die Ursachen dafür sind multifaktoriell und vor allem auf eine ungesunde Lebensweise zurückzuführen. Die Vorstufe der koronaren Herzerkrankung bezeichnet man als Atherosklerose, einen Entzündungsprozess des Endothels arterieller Gefäße, der zur Beschädigung der Intima, der Verengung des Gefäßlumens und zur Thrombusbildung führen kann. Die Risikofaktoren von KHK und Atherosklerose sind aufgrund derer kausalen Verbindung identisch, neben den beeinflussbaren Umweltfaktoren kommen allerdings Komponenten hinzu, die determiniert sind, wie die genetische Prädisposition. Diese Faktoren wurden ebenfalls bei der Auswahl der Patientenkohorte berücksichtigt. Alle eingeschlossenen Patienten wiesen eine Form der KHK, darunter stabile Angina pectoris, instabile Angina pectoris oder Myokardinfarkte bzw. eine kardiale Erkrankung wie Herzklappenvitien, Myokarditis, kardiale Arrhythmien und nicht-ischämische Kardiomyopathien, auf.

Die Auswahl der Basischarakteristika erfolgte anhand der klassischen Risikofaktoren für Atherosklerose, wie bereits in der Einleitung beschrieben.

Diese Arbeit untersucht einen möglichen Zusammenhang zwischen der Präsenz genetischer Polymorphismen der Proteine MIF und Gremlin-1 und des Auftretens pathologischer kardiovaskulärer Ereignisse. MIF und Gremlin-1 sind Proteine, die bereits in vergangenen Studien untersucht wurden und Einfluss auf Entstehung und Verlauf bestimmter Erkrankungen haben. Sie besitzen sowohl die Fähigkeit bei Auftreten bestimmte Krankheiten auszulösen und zu fördern, haben andererseits auch therapeutisches Potenzial, um Krankheitsverläufe positiv zu beeinflussen. Aus diesem Grund stellen sie in der Forschung ein Gebiet dar, was aktuell viel Interesse erfährt und in Zukunft für die Erkennung und Behandlung von Krankheiten eine wichtigere Rolle spielen wird.

Eine Untergruppe der Zytokine bilden die Interferone. Sie werden bereits als Therapiemittel bei multipler Sklerose, (Torkildsen et al., 2016; Freedman et al., 2024) Blasen-, Ovarial- und kolorektalen Karzinomen (Miller et al., 2009) und

essenzieller Thrombozytämie sowie Polycythaemia vera eingesetzt. (How and Hobbs, 2020)

1993 wurde MIF zunächst als Zytokin beschrieben, dass bei Kontakt mit dem Endotoxin LPS von Zellen des Hypophysenvorderlappens ausgeschüttet wird. (Bernhagen et al., 1993)

Es wird in atheromatösen Plaques aktiv von Endothelzellen, Thrombozyten und Makrophagen sezerniert und beeinflusst chronische, autoimmune und atherosklerotische Entzündungsgeschehen. (Strüßmann et al., 2013)

Patienten, die an ACS leiden, weisen zudem eine höhere Konzentration an MIF im Blut auf als Patienten mit stabiler KHK und gesunde Testpersonen. Es wurde nachgewiesen, dass die ACS-Patienten, die eine durch vulnerable Plaque entstandene angiographisch bestätigte culprit lesion aufwiesen, höhere MIF-Plasmakonzentration zeigten als ACS-Patienten mit flussbehindernden Gefäßstenosen. Des Weiteren wurden erhöhte Konzentration von MIF gleichzeitig mit Erhöhung der Konzentrationen der Entzündungsmarker Interleukin-6 und CRP beobachtet. (Müller et al., 2012)

Speziell die beiden in der vorliegenden Arbeit untersuchten MIF-Polymorphismen rs2070767 und rs755622 wurden bereits in der Vergangenheit im Hinblick auf Entstehung bestimmter Krankheiten untersucht.

In der chinesischen Han Population wurde das Auftreten des MIF-Polymorphismus rs755622 mit dem Auftreten von ACS in Zusammenhang gebracht. (Du et al, 2020)

In der Vergangenheit durchgeführte Studien zeigen, dass der MIF-Polymorphismus rs755622 nicht nur Einfluss auf das kardiovaskuläre System hat. Patienten, die an einem Glioblastom litten und diesen Polymorphismus besaßen, zeigten höhere Lactotransferrinwerte als gesunde Patienten (Alban et al, 2023)

Eine weitere Studie, die in der chinesischen Bevölkerung durchgeführt wurde, zeigte, dass das Vorkommen des selteneren Allels bei Patienten ein signifikant höheres Risiko für die Entwicklung einer Nephrolithiasis bildete.

(Ma et al, 2016)

Der MIF-Polymorphismus rs2070767 war bisher Gegenstand der Forschung in Zusammenhang mit Entstehung von Magenkarzinomen, konnte aber in der durchgeführten Studie keine signifikanten Aussagen liefern. (Ni et al, 2022)

Diese Erkenntnisse im Zusammenhang mit Atherosklerose und ACS zeigen, dass das Vorkommen von MIF pathologische Prozesse in Bezug auf das kardiovaskuläre System fördern kann, weshalb die Durchführung weiterer Studien, wie im Rahmen dieser Doktorarbeit, sinnvoll erscheinen. Wir konnten beobachten, dass die Anwesenheit des MIF-Polymorphismus rs2070767 bei betroffenen Patienten mit KHK in der untersuchten Kohorte eine stärkere Tendenz für das Erleiden eines ischämischen Schlaganfalls zeigte über den Beobachtungszeitraum von 1080 Tagen. Dieses Ergebnis wird unterstrichen durch frühere Beobachtungen zu MIF und dem Auftreten von ischämischen Schlaganfällen. So konnte eine Relation zwischen der MIF-Konzentration im Blut bei Patienten mit Schlaganfall beobachtet werden, wobei die MIF-Serumspiegel höher waren, je schwerer die klinischen Auswirkungen des erlittenen Schlaganfalls (Wang et al., 2019). Zusätzlich zu diesen Ergebnissen konnte eine andere Studie zeigen, dass Patienten mit erhöhten Serumkonzentrationen von MIF nach einem erlittenen Schlaganfall ein höheres Risiko besaßen, einen weiteren Schlaganfall innerhalb eines Jahres zu erleiden, im Vergleich zu Patienten, die keinen Schlaganfall erlitten haben und niedrigere Serumkonzentrationen vorwiesen. (Wang et al., 2019)

Eine Signifikanz für ein früheres Auftreten des kombinierten Endpunkts, einer Blutung, eines Myokardinfarkts oder des Todes, konnte nicht beobachtet werden. Obwohl innerhalb dieser Studie keine Beobachtung bezüglich des Auftretens von Myokardinfarkten gemacht werden konnten, wären weitere Untersuchungen in anderen Studien sinnvoll, da eine Studie aus dem Jahre 2019 die Plasmakonzentrationen von MIF von Patienten mit akutem Myokardinfarkt über einen Follow-up-Zeitraum von 2,3 Jahren auswertete und feststellte, dass Patienten mit hoher MIF-Plasmakonzentration ein höheres Risiko besaßen einen klinischen Endpunkt wie Tod bzw. einen weiteren Myokardinfarkt, Schlaganfall, Stentthrombose oder Rehospitalisierung zu erleiden, im Vergleich zu Patienten mit niedrigerer Plasmakonzentration. (Zhao et al., 2019)

Die Forschung beschäftigt sich mit der Erforschung neuer Medikamente auf MIF-inhibierender Basis, wie beispielsweise neuer Therapieansätze zur Behandlung von Lupus erythematosus und rheumatoider Arthritis, durch Verwendung monoklonaler Antikörper, niedermolekularer Inhibitoren und Peptidinhhibitoren, die an spezifische Rezeptoren binden und damit die Funktion des Proteins hemmen. (Billsborrow et al., 2019; Santos and Morand 2009; Morand, 2005)

Zukünftige Studien können den Einfluss dieser MIF-Inhibitoren auf die Behandlung kardiovaskulärer Erkrankungen bei Patienten mit hoher MIF-Konzentration erforschen und damit neue Therapiemöglichkeiten erschließen.

Durch die Hemmung von MIF könnte das Risiko des Auftretens eines Schlaganfalls für die betroffenen Patienten gesenkt werden.

Gremlin-1 bindet als BMP-Antagonist direkt an MIF und hemmt auf diese Weise dessen Funktion. (Beck et al., 2016)

Wie bei den in dieser Doktorarbeit untersuchten MIF-Polymorphismen gibt es bereits Erkenntnisse in vorangegangener Forschung bezüglich der hier untersuchten Gremlin-1 Polymorphismen rs4779584 und rs1129456.

Einen möglichen Zusammenhang zwischen Gremlin-1 rs4779584 und der Entwicklung bestimmter Krebsarten entdeckten Wissenschaftler aus China anhand einer Metastudie zu mehreren Arbeiten an vornehmlich kaukasischen Patienten. Dabei wurde beobachtet, dass Träger dieses Polymorphismus eine Neigung zur Bildung eines kolorektalen Karzinoms auswiesen, im Gegensatz zu Nichtträgern. (Yang et al, 2014)

Eine Forschungsgruppe aus Irland fand heraus, dass die Gegenwart des Gremlin-1 Polymorphismus rs1129456 ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung einer diabetischen Nephropathie bei betroffenen Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1 darstellt. (McKnight et al, 2010)

Ein Bezug der beiden Polymorphismen zu kardiovaskulären Erkrankungen konnte in bisherigen Studien nicht beobachtet werden.

In Versuchsreihen an Mäusen konnte jedoch festgestellt werden, dass Myokardzellen, die einen vorübergehenden Infarkt erlitten haben, Gremlin-1 exprimieren und dieses durch Bindung an TGF- β dessen profibrotische Eigenschaft hemmt. Durch die abgeschwächte Wirkung des TGF- β entsteht nach

der Regeneration des Myokards Gewebe mit weniger Fibrose, die linksventrikuläre Funktion bleibt eher erhalten und Gremlin-1 wirkt somit kardioprotektiv. (Müller et al., 2021)

Doch nicht nur die kardioprotektive Wirkung wurde bisher in Studien beschrieben. In vivo Versuche zeigten, dass die Pumpfunktion von Herzen mit einem MIF-Defizit nach einer Ischämie keine Regeneration zeigte, im Gegensatz zur Kontrollgruppe mit MIF. (Koga et al., 2011)

Das Verhältnis zwischen Gremlin-1 und MIF ist unabhängig verbunden mit dem Vorkommen von akutem Koronarsyndrom und hängt mit der intrakoronaren Thrombuslast zusammen. Diese Erkenntnisse implizieren, dass der aktuell beschriebene endogene MIF Antagonist Gremlin-1 die proentzündlichen und prothrombotischen Eigenschaften von MIF bei Patienten mit CAD ausgleicht. Ein Ungleichgewicht zwischen Gremlin-1 und MIF könnte die Plaquevulnerabilität und damit die Entstehung eines ACS begünstigen. (Müller et al., 2014)

MIF und Gremlin-1 spielen eine zentrale Rolle bei der Entstehung von Atherosklerose und als Folge davon auch an der Entstehung einer koronaren Herzerkrankung. Die Erkenntnisse dieser Doktorarbeit zeigen, dass über einen Follow-up Zeitraum von 3 Jahren ein tendenziell höheres Risiko besteht, einen ischämischen Schlaganfall zu erleiden bei Vorliegen des Gremlin-1 Polymorphismus rs1129456 und des MIF-Polymorphismus rs2070767.

Die wichtigsten Ergebnisse der vorliegenden Arbeit sind, dass das Auftreten eines ischämischen Schlaganfalls bei den Polymorphismen der Proteine MIF rs2070767 und Gremlin-1 rs1129456 tendenziell früher auftritt als bei den anderen untersuchten Polymorphismen. Die Vorstellung Zytokine wie MIF und Gremlin-1 zu therapeutischen Zwecken gezielt zu hemmen, um den Ausbruch bzw. Fortschritt bestimmter Erkrankungen zu bremsen oder zu substituieren bei Mangel, erscheint sinnvoll und stellt einen möglichen Lösungsansatz dar. Allerdings sollte man nicht außer Acht lassen, dass sie viele verschiedene Funktionen im Organismus erfüllen. Eine iatrogene Veränderung könnte zwar ein Problem lösen, dafür ein anderes entstehen lassen.

Doch nicht nur für die zukünftige Diagnostik und Therapie kardiovaskulärer Erkrankungen könnten die gewonnenen Erkenntnisse bedeutend sein.

Da ich diese Doktorarbeit zum Erlangen des Dokortitels im Fach Zahnmedizin geschrieben habe, möchte ich ebenfalls Bezug zu meinem Studienfach nehmen, da kardiovaskuläre Erkrankungen und orale Erkrankungen sich gegenseitig beeinflussen können, beispielsweise Parodontitis. Parodontitis bezeichnet eine durch Bakterien hervorgerufene Erkrankung des Zahnhalteapparats, bei der es durch inflammatorische Prozesse zu Zerstörung der Gingiva, des Wurzelzements, der Sharpeyschen Fasern und des Alveolarknochens kommt. Die Destruktion des parodontalen Gewebes hat langfristig unbehandelt den Zahnverlust zur Folge. Die häufigste Form stellt die chronische Parodontitis dar, die durch progressiven Verlust an bindegewebigen Attachment und Knochens über Jahre hinweg charakterisiert ist. Zunächst wurde nach Formulierung der unspezifischen Plaquehypothese angenommen, dass allein die Quantität des vorhandenen Biofilms Einfluss auf die Erkrankung Parodontitis hat und damit proportional zur Schwere ihrer Manifestation ist. Heute spricht man in Anlehnung an die Postulate Robert Kochs, welche Ende des 19. Jahrhunderts eine Verbindung zwischen dem Auftreten von Infektionserkrankungen durch Mikroorganismen als Krankheitserreger erkannten, von der spezifischen Plaquehypothese, die die spezifische Zusammensetzung der Plaque für die Ausprägung des Krankheitsbilds verantwortlich macht. In gesundem Zustand sorgt das Parodontium für eine sichere Verankerung des Zahns im Alveolarfach, verhindert Eindringen von Mikroorganismen und Noxen durch Abschirmung der Zahnwurzel zur Mundhöhle und sorgt durch die Aufhängung des Zahns an kollagenen Fasern für Schutz vor den Kaukräften. Zwischen Zahnkrone und Gingiva bildet der Zahnfleischsaum eine Vertiefung, die man als Sulkus bezeichnet. Die Entzündung des Zahnhalteapparats setzt die Besiedlung der Mundhöhle mit parodontalpathogenen Keimen voraus, die sich frei beweglich im Speichel oder in einem organisierten Biofilm, der sogenannten Zahnplaque befinden können. Die Plaque setzt sich neben Bakterien aus einer von ihnen produzierten Matrix zusammen aus Polysacchariden, Proteinen und Lipiden, die die Mikroorganismen vor von außen einwirkenden Kräften schützt, ihr Anhaften

an der Zahnoberfläche gewährleistet und sie ernährt. Zunächst führt die Plaque nach einigen Tagen zu einer Immunreaktion der Gingiva, die klinisch nicht sichtbar ist. Diese ist charakterisiert durch die Ausschüttung von Entzündungsmediatoren, wie Histamin. Es führt zu einer Vasodilatation der Gefäße der Gingiva und zu einer Erhöhung der Gefäßpermeabilität, sowie Einwanderung von neutrophilen Granulozyten in das Gewebe aus dem Blutkreislauf. Wird die Plaque nicht beseitigt, kommt es über einen Zeitraum von wenigen Wochen zunehmend zur Migration von Makrophagen und Zellen der erworbenen Immunabwehr, den Lymphozyten. Bis zu diesem Zeitpunkt sind alle entstandenen Schäden, die das Bindegewebe betreffen, reversibel und durch adäquate Mundhygienemaßnahmen ohne zahnärztliche Intervention zu behandeln. Sollten diese jedoch nicht erfolgen, kommt es zu einer fortgeschrittenen Läsion, die im Gegensatz zu den vorangegangenen Phasen durch Destruktion des Kieferknochengewebes charakterisiert ist. Zusätzlich kommt es im gingivalen Sulkus zur Ausbildung einer parodontalen Tasche, die mechanisch nicht mehr durch den Patienten allein zu reinigen ist. Der dabei entstehende Abbau von Gewebe ist nicht allein durch Bakterientoxine zu erklären, vielmehr ist es eine Kombination aus diesen und Entzündungsmediatoren wie Zytokinen, die im Rahmen der Entzündungsreaktion freigesetzt werden. Aufgrund der Lokalisation im Sulkus der Gingiva sind vor allem anaerobe Bakterien dort zu finden. Zu den Virulenzfaktoren der pathogenen Keime zählen unter anderem die Expression von Stoffen wie Kollagenasen, Proteasen und Phosphatasen, die die Struktur des Zahnhalteapparats direkt schädigen. Durch die Freisetzung von Endotoxinen, wie Lipopolysacchariden, wird die Migration von Zytotoxinen und Granulozyten gestört, was die Phagozytose verhindert. Kommt es zu einer Ausbreitung der Plaque nach subgingival, führt dies zu einer Parodontitis.

Momentan werden verschiedene Zusammenhänge zwischen kardiovaskulären Erkrankungen und Parodontitis diskutiert. Eine Rolle dabei spielen die mit beiden Krankheitsbildern assoziierten Risikofaktoren wie Nikotin- und Alkoholabusus, Adipositas, erhöhtes Alter und das männliche Geschlecht. Es wurde außerdem nachgewiesen, dass Entzündungsparameter wie CRP und Interleukin 6 (IL-6) im

Blut zirkulieren. Weitere Studien zeigen gemeinsame vorher genannte ätiologische Faktoren wie Diabetes mellitus und Nikotinabusus zwischen inflammatorischen Vorgängen der Atherosklerose und entzündlichen Erkrankungen der Mundhöhle, wie Parodontitis, auf. Neben der Präsenz von Porphyromonas gingivalis bei endothelialen Entzündungsprozessen, wurde die DNA von weiteren parodontalpathogenen Keimen wie Aggregatibacter actinomycetemcomitans, Tannerella forsythia und Prevotella intermedia in Proben aus atherosklerotisch verändertem Gewebe durch Endarteriektomien der Karotiden festgestellt. Ebenfalls wurde bei entnommenem Herzklappengewebe bei einer Patientengruppe mit geplantem Herzklappenersatz bei den meisten eine Besiedlung des Gewebes mit dem kariogenen Leitkeim Streptococcus mutans beobachtet und lässt somit eine Beteiligung an pathologischen Veränderungen durch Endokarditis vermuten. (Lockhart et al., 2012) Die Gesundheit der Mundhöhle steht im Zusammenhang mit der des Herz-Kreislauf-Systems, Atherosklerose und Parodontitis besitzen zum Teil dieselben Risikofaktoren wie Nikotinabusus und Diabetes mellitus. (Van Dyke and Sheilesh, 2005; Darby, 2022) Patienten, die an Diabetes und Parodontitis litten, zeigten nach erfolgreicher Parodontistherapie eine Verringerung des HbA1c-Wertes, der als Langzeitblutzuckerwert bei Diabetikern erhöht ist. (Preshaw et al., 2012) Andere Studien haben gezeigt, dass Patienten mit einer schweren Parodontitis ein signifikant höheres Risiko haben Atherosklerose zu entwickeln, als Patienten ohne Parodontitis. (Dietrich et al., 2013) Untersuchungen in der Vergangenheit haben gezeigt, dass ein Zusammenhang zwischen einer bestehenden Parodontitis und dem Auftreten von kardioembolischen Schlaganfällen bestehen kann (Ma et al., 2023; Leira et al., 2013) Schon vor mehr als 30 Jahren wurde ein Zusammenhang zwischen dem Auftreten von Myokardinfarkten bei Patienten mit kariösen Läsionen und schlechter Mundhygiene beobachtet. (Mattila et al., 1989)

Eine bessere Behandlung kardiovaskulärer Risikofaktoren könnte ebenfalls zu einer besseren Gesundheit der Mundhöhle führen und umgekehrt. Parodontitis steht nicht nur nachweislich im Zusammenhang mit der Entstehung kardiovaskulärer Erkrankungen, sondern auch anderer systemischer

Krankheiten wie Diabetes mellitus, da Parodontitis zu erhöhten Glucose- und HbA1C Werten führt. Umgekehrt bilden erhöhte Blutzuckerwerte ein erhöhtes Risiko an Parodontitis zu erkranken. (Chapple and Genco, 2013) Außerdem belegen Studien, dass Patienten, die neben Diabetes mellitus an chronischer Niereninsuffizienz leiden, eine erhöhte Mortalität bei Manifestation einer Parodontitis aufweisen. (Sharma et al., 2016)

Patienten mit bekannter Atherosklerose, die ebenfalls an Parodontitis litten, zeigten nach erfolgter parodontaler Behandlung ein geringeres Risiko für das Auftreten kardiovaskulärer Ereignisse im Vergleich zu Parodontitispatienten, die keine Behandlung erfuhren. (Santos-Paul et al., 2019) MIF spielt bei vielen entzündlichen Vorgängen des Körpers eine Rolle und wurde nicht nur in erhöhter Konzentration im Plasma, sondern bei Patienten mit chronischer Parodontitis auch in Speichel und Sulkusflüssigkeit nachgewiesen. (Ortiz-Garcia et al., 2019) Eine gezielte Anwendung von Medikamenten zur Reduktion kardiovaskulärer Risikofaktoren könnte eine Besserung bei einer bestehenden parodontalen Erkrankung herbeiführen.

Studienlimitationen

Die Ergebnisse der vorliegenden Studie sind unter Berücksichtigung limitierender Faktoren zu interpretieren. Die Anzahl der Patienten in der Gesamtkohorte mit 943 war gering. Es wurden nur vier von vielen möglichen Polymorphismen untersucht. Die Anzahl der ausgewählten Patienten wurde zusätzlich durch die Tatsache beschränkt, dass die Rekrutierung nur aus einem Zentrum erfolgte.

6 Zusammenfassung

Jährlich sterben weltweit ca. 17 Millionen Menschen an den Folgen kardiovaskulärer Erkrankungen. Hauptursache für die Entstehung dieser Erkrankungen sind neben Führen eines ungesunden Lebensstils und die damit verbundenen Risikofaktoren wie Rauchen, Übergewicht und Diabetes mellitus die Entwicklung von Atherosklerose. Biochemische und physiologische Prozesse, sowie Kommunikation innerhalb des menschlichen Körpers werden von Proteinen gesteuert. Mittlerweile ist bekannt, dass Zytokine und deren Polymorphismen einen Einfluss auf die Entstehung und den Verlauf pathologischer Veränderungen wie Atherosklerose haben.

Auf Grundlage dieser vorangegangenen Erkenntnisse bauten wir das vorliegende Studienmodell auf, indem wir jeweils zwei Polymorphismen von Gremlin-1 und MIF untersuchten, die bereits in der Vergangenheit mit dem Fortschreiten kardiovaskulärer Erkrankungen in Verbindung gebracht wurden. Dabei wurde gezielt eine Patientengruppe gewählt, die an einer Form der koronaren Herzerkrankung litt und die eine höhere Wahrscheinlichkeit besaß, einen der definierten Endpunkte früher zu erreichen als gesunde Patienten. Wir erhofften uns dadurch neue Ergebnisse über Zusammenhänge zwischen den untersuchten Polymorphismen und einem früheren Auftreten der untersuchten Endpunkte.

Die zentrale Erkenntnis der Studie zeigt, dass das Auftreten eines ischämischen Schlaganfalls bei den Polymorphismen der Proteine MIF rs2070767 und Gremlin-1 rs1129456 tendenziell früher auftritt als bei den anderen untersuchten Polymorphismen.

Es besteht somit innerhalb eines Zeitraums von 1080 Tagen nach Auftreten und Behandlung einer koronaren Herzerkrankung ein unterschiedliches Risiko einen ischämischen Schlaganfall zu erleiden bei unterschiedlichen Polymorphismen der jeweils gleichen Proteine. In Bezug auf andere Endpunkte wie Tod, Myokardinfarkt und Blutung ließen sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Proteinen und deren Polymorphismen feststellen.

Die Ereignisse bezüglich der Endpunkte Tod, Blutung und Myokardinfarkt zeigen keine signifikanten Unterschiede zum Zeitpunkt des Auftretens im Vergleich der unterschiedlichen Polymorphismen.

Diese Studie stellt Ergebnisse zur ersten Beschreibung dieser Polymorphismen bei Patienten mit KHK und ACS bezüglich des Auftretens klinischer Endpunkte dar und liefert in Verbindung zum Auftreten ischämischer Schlaganfälle Aussagen, die eine Tendenz für ein früheres Auftreten dieses Ereignisses zeigen. Eine Bestimmung der Polymorphismen bei Patienten könnte in Zukunft eine Möglichkeit zur individuelleren und besseren Behandlung bedeuten.

7 Literaturverzeichnis

1. Adams Jr HP, Bendixen BH, Kappelle LJ, Love BB, Gordon DL and Marsh 3rd EE (1993) Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. TOAST. Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment. *Stroke* 24(1):35-41.
2. Ahijevych K and Wewers ME (2003) Passive Smoking and Vascular Disease. *The Journal of Cardiovascular Nursing* 18(1):69–74
3. Alban TJ, Grabowski MM, Otvos B, Bayik D, Wang W, Zalavadia A, Makarov V, Troike K, McGraw M, Rabljenovic A, Lauko A, Neumann C, Roversi G, Waite KA, Cioffi G, Patil N, Tran TT, McCortney K, Steffens A, Diaz CM, Brown JM, Egan KM, Horbinski CM, Barnholtz-Sloan JS, Rajappa P, Vogelbaum MA, Bucala R, Chan TA, Ahluwalia MS and Lathia JD (2023) The MIF promoter SNP rs755622 is associated with immune activation in glioblastoma. *JCI Insight*. 10;8(13)
4. Ambrose J and Barua RS (2004) The Pathophysiology of Cigarette Smoking and Cardiovascular Disease: An Update. *J Am Coll Cardiol*. 19;43(10):1731-7.
5. Arastéh, K (2013) *Duale Reihe Innere Medizin*. Georg Thieme Verlag KG 57-93
6. Asare Y, Schmitt M and Bernhagen J (2013) The vascular biology of macrophage migration inhibitory factor (MIF). Expression and effects in inflammation, atherogenesis and angiogenesis. *Thromb Haemost* 109:391-8
7. Bachmann JM, Willis BL, Ayers CR, Khera A and Berry JD (2012) Association between family history and coronary heart disease death across long-term follow-up in men: the Cooper Center Longitudinal Study. *Circulation* 125(25):3092-8.
8. Barnoya J and Glantz SA (2005) Cardiovascular Effects of Secondhand Smoke: Nearly as Large as Smoking. *Circulation* 111, 20; 2684-2698
9. Beck S, Simmet T, Müller I, Lang F and Gawaz M (2016) Gremlin-1 C-Terminus Regulates Function of Macrophage Migration Inhibitory Factor (MIF). *Cell Physiol Biochem* 38(2):801-8.
10. Bedzdek S, Leng L, Busch H, Mousavi S, Rades D, Dahlke M, Zillikens D, Buscala R and Sadik CD (2018) Macrophage Migration Inhibitory Factor (MIF) Drives Murine Psoriasiform Dermatitis. *Front Immunol* 9:2262.
11. Bernhagen J, Calandra T, Mitchell RA, Martin SB, Tracey KJ, Voeter W, Manogue KR, Cerami A and Bucala R (1993) MIF is a pituitary-derived cytokine that potentiates lethal endotoxaemia. *Nature* 365 756-759
12. Billsborrow JB, Doherty E, Tilstam PV and Bucala R (2019) Macrophage migration inhibitory factor (MIF) as a therapeutic target for rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus. *Expert Opin Ther Targets* 23(9): 733–744
13. Boring L, Gosling J, Cleary M and Charo IF (1998) Decreased lesion formation in CCR2^{-/-} mice reveals a role for chemokines in the initiation of atherosclerosis. *Nature* 394:894-7.
14. Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Nationale VersorgungsLeitlinie Chronische KHK –Langfassung 5. Auflage. Version 1. 2019:12-14 [cited: 2019-05-19]

15. Bundesministerium für Gesundheit (2021) Rauchen. <https://www.bundesgesundheitsministerium.de/service/begriffe-von-a-z/r/rauchen> (Abgerufen: 10.12.2023)
16. Burger-Kentischer A, Göbel H, Kleemann R, Zerneck A, Bucala R, Leng L, Finkelmeier D, Geiger G, Schaefer HE, Schober A, Weber C, Brunner H, Rütten H, Ihling C and Bernhagen J (2005) Reduction of the aortic inflammatory response in spontaneous atherosclerosis by blockade of macrophage migration inhibitory factor (MIF) *Atherosclerosis* 184: 28-38
17. Calandra T, Bernhagen J, Mitchell RA and Bucala R (1994) The Macrophage Is an Important and Previously Unrecognized Source of Macrophage Migration Inhibitory Factor. *J. Exp. Med* 179:1895-1902
18. Calandra T and Roger T (2003) Macrophage migration inhibitory factor: a regulator of innate immunity. *Nat Rev Immunol* 3(10):791-800.
19. Chapple ILC and Genco R (2013) Diabetes and periodontal diseases: consensus report of the Joint EFP/AAP Workshop on Periodontitis and Systemic Diseases. *J Periodontol* 84(4 Suppl.):106-S112
20. Charo I and Ransohoff RM (2006) The many roles of chemokines and chemokine receptors in inflammation. *N Engl J Med* 354:610-21
21. Chatterjee M, Behrendt A, Schmid M, Beck S, Schneider M, Mack A, Müller I, Geisler T and Gawaz M (2017) Platelets as a novel source of Gremlin-1: Implications for thromboinflammation. *Thrombosis and Haemostasis* 117(2):311-324
22. Chew DP, Lambrakis K, Blyth A, Seshadri A, Edmonds MJR, Briffa T, Cullen LA, Quinn S, Karnon J, Chuang A, Nelson AJ, Wright D, Horsfall M, Morton E, French JK and Papendick C (2019) A Randomized Trial of a 1-Hour Troponin T Protocol in Suspected Acute Coronary Syndromes. *Circulation* 140:1543-1556
23. Collet JP, Thiele H, Barbato E, Barthélémy O, Bauersachs J, Bhatt DL, Dendale P, Dorobantu M, Edvardsen T, Folliguet T, Gale CP, Gilard M, Jobs A, Jüni P, Lambrinou E, Lewis BS, Mehili J, Meliga E, Merkely B, Mueller C, Roffi M, Ruten FH, Sibbing D, Siontis GCM and ESC Scientific Document Group (2021) 2020 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *Eur Heart J* 42(14):1289-1367
24. Crea F and Libby P (2017) Acute coronary syndromes: The way forward from mechanisms to precision treatment. *Circulation* 136:1155-1166
25. Darby I (2022) Risk factors for periodontitis & peri-implantitis. *Periodontol* 2000 90(1):9-12.
26. Dawber TR, Meadors GF and Moore Jr FE (1951) Epidemiological approaches to heart disease: the Framingham Study. *Am J Pub Health Nations Health* 41:279–81.
27. Deutsche Diabetes Gesellschaft (DDG) und diabetesDE – Deutsche Diabetes-Hilfe (2022) Deutscher Gesundheitsbericht Diabetes. Verlag Kirchheim + Co GmbH, Mainz 9-15.
28. Dietrich T, Sharma P, Walter C, Weston P and Beck J (2013) The epidemiological evidence behind the association between periodontitis and incident atherosclerotic cardiovascular disease. *J Periodontol* 84:70-84

29. Du GL, Luo JY, Wang D, Li YH, Fang BB, Li XM, Gao XM and Yang YN (2020) MIF gene rs755622 polymorphism positively associated with acute coronary syndrome in Chinese Han population: case-control study. *Sci Rep.* 10(1):140
30. Elemam NM, Malek AI, Mahmoud EE, El-Huneidi W and Talaat IM (2022) Insights into the Role of Gremlin-1, a Bone Morphogenic Protein Antagonist, in Cancer Initiation and Progression. *Biomedicines* 10,301
31. Enas EA, Chacko V, Senthilkumar A, Puthumana N and Mohan V (2006) Elevated lipoprotein(a) – a genetic risk factor for premature vascular disease in people with and without standard risk factors: a review. *Dis Mon* 52:5–50
32. Fan ZX, Liu RX and Liu GZ (2023) Development and refinement of diagnostic and therapeutic strategies for managing patients with cardiogenic stroke: An arduous journey. *World J Clin Cases* 11(4):719-724.
33. Feuchtenberger C, Kneitz C and Tony HP (2007) Zytokine. *Z Rheumatol* 66:297–303
34. Freedman MS, Coyle PK, Hellwig K, Singer B, Wynn D, Weinstock-Guttman B, Markovic-Plese S, Galazka A, Dangond F, Korich J and Reder AT (2024) Twenty Years of Subcutaneous Interferon-Beta-1a for Multiple Sclerosis: Contemporary Perspectives. *Neurol Ther* doi: 10.1007/s40120-023-00565-7. Online ahead of print
35. Fu X, Zong T, Yang P, Li L, Wang S, Wang Z, Li M, Li X, Zou Y, Zhang Y, Aung LHH, Yang Y and Yu T (2021) Nicotine: Regulatory roles and mechanisms in atherosclerosis progression. *Food and Chemical Toxicology* 151; 112154
36. Garg P, Morris P, Fazlanie AL, Vijayan S, Dansco B, Dastidar AG, Plein S, Muller C and Haaf P (2017) Cardiac biomarkers of acute coronary syndrome: from history to high-sensitivity cardiac troponin. *Intern Emerg Med* 12:147-155
37. Geisler T and Bhatt DL (2004) The role of inflammation in atherothrombosis: current and future strategies of medical treatment. *Med Sci Monit* 10:RA308-316
38. Gesundheitsberichterstattung des Bundes (2015) Kapitel 2.3.2 [Schlaganfall in Deutschland] https://www.gbe-bund.de/gbe/abrechnung.prc_abr_test_logon?p_uid=gast&p_aid=0&p_knoten=FID&p_sprache=D&p_suchstring=25106 (Abgerufen: 22.01.2023)
39. Gillespie KM (2006) Type 1 diabetes: pathogenesis and prevention. *CMAJ* 175(2)
40. Gustafsson N, Ahlqvist J, Näslund U, Buhlin K, Gustafsson A, Kjellström B, Klinge B, Rydén L and Jäghagen EL (2020) Associations among Periodontitis Calcified Carotid Artery Atheromas and Risk of Myocardial Infarction. *J Dent Res* 99:60-68
41. Hajishengallis G (2022) Interconnection of periodontal disease and comorbidities: Evidence, mechanisms, and implications. *Periodontology* 2000 89:9-18
42. Hajishengallis G and Chavakis T (2021) Local and systemic mechanisms linking periodontal disease and inflammatory comorbidities. *Nat Rev Immunol* 21:426-440
43. Haak T, Gölz S, Fritsche A, Fuchtenbusch M, Siegmund T, Schnellbacher E, Klein HH, Uebel T and Droßel D (2019) Therapy of Type 1 Diabetes. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 127:S27–S38
44. Hoh J and Ott J (2004) Genetic dissection of diseases: design and methods

Curr Opin Genet Dev 14(3):229-32.

45. Hsu DR, Economides AN, Wang X, Eimon PM and Harland RM (1998) The Xenopus Dorsalizing Factor Gremlin Identifies a Novel Family of Secreted Proteins that Antagonize BMP Activities. *Molecular Cell* 1:673-683

46. Haybittle, JL (1966) Cigarette Smoking and Life Expectancy. *Brit. J. prev. soc. Med.* 20, 101-104

47. Hennerici MG, Kern R et al. (2017) S1-Leitlinie Diagnostik akuter zerebrovaskulärer Erkrankungen. Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN). Stand: 24. Juli 2017. Abgerufen am: 12. Dezember 2018.

48. How J and Hobbs G (2020) Use of Interferon Alfa in the Treatment of Myeloproliferative Neoplasms: Perspectives and Review of the Literature. *Cancers (Basel)* 18;12(7):1954.

49. Incalza MA, D'Oria R, Nataliccio A, Perrini S, Laviola L and Giorgino F (2018) Oxidative stress and reactive oxygen species in endothelial dysfunction associated with cardiovascular and metabolic diseases. *ascu Pharmacol* 100:1-19.

50. International Agency for Research on Cancer (2004) Tobacco smoke and involuntary smoking. *IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum* 83:1-1438

51. International HapMap Consortium (2005) A haplotype map of the human genome. *Nature* 437(7063):1299-320

52. Jankauskas SS, Wong DWL, Bucala R, Djudjai S and Boor P (2019) Evolving complexity of MIF signaling. *Cell Signal* 57:76-88.

53. Jezernik G, Gorenjak M and Potočnik U (2013) MIF Variant rs755622 Is Associated with Severe Crohn's Disease and Better Response to Anti-TNF Adalimumab Therapy. *Genes (Basel)* 14(2):452

54. Katara P (2014) Single Nucleotide Polymorphism and Its Dynamics for Pharmacogenomics. *Interdiscip Sci Comput Life Sci* 6:85-92

55. Kišonaite M, Wang X and Hyvönen M. (2016) Structure of Gremlin-1 and analysis of its interaction with BMP-2. *Biochem. J.* 473.1593–1604

56. Kligfield P (1980) John Hunter, angina pectoris and medical education. *Am J Cardiol* 45(2):367-9

57. Knuuti J, Wijns W, Saraste A, Capodanno D, Barbato E, Funck-Bretano C, Prescott E, Storey RF, Deaton C, Cuisset T, Agewall S, Dickstein K, Edvardsen T, Escaned J, Gersh BJ, Svitil P, Gilard M, Hasdai D, Hatala R, Mahfoud F, Masip J, Muneretto C, Valgimigli M, Achenbach S and Bax JJ (2020) 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. *Eur Heart J* 41:407-477

58. Kobiyama K and Ley K (2018) Atherosclerosis A Chronic Inflammatory Disease With an Autoimmune Component. *Circ Res* 123:1118-1120

59. Kocher T, König J, Borgnakke WS, Pink C and Meisel P (2018) Periodontal complications of hyperglycemia/diabetes mellitus: Epidemiologic complexity and clinical challenge. *Periodontology* 2000 78:59-97

60. Koga K, Kenessey A, Powell SR, Sison CP, Miller EJ and Ojamaa K (2011) Macrophage migration inhibitory factor provides cardioprotection during ischemia/reperfusion by reducing oxidative stress *Antioxid Redox Signal* 14(7):1191-202.

61. Koh HM and Kim DC (2020) Prognostic significance of macrophage migration inhibitory factor expression in cancer patients: A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 99(32):e21575.
62. Langer H and Gawaz M (2014) Gremlin-1 inhibits macrophage migration inhibitory factor-dependent monocyte function and survival. *International Journal of Cardiology* 176: 923-929
63. Lechner K, von Schacky C, McKenzie AL, Worm N, Nixdorff U, Lechner B, Kränkel N, Halle M, Krauss RM and Scherr J (2020) Lifestyle factors and high-risk atherosclerosis: Pathways and mechanisms beyond traditional risk factors. *Eur J Prev Cardiol* 27(4):394-406.
64. Leira Y, Seoane J, Blanco M, Rodriguez-Yañez M, Takkouche B, Blanco J and Castillo J (2017) Association between periodontitis and ischemic stroke: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Epidemiol* 32:43-53
65. Li P, Guo M, Wang C, Liu X and Zou Q (2014) An overview of SNP interactions in genome-wide association studies. *Brief Funct Genomics* 2:143-155
66. Lockhart PB, Bolger AF, Papanou PN, Osinbowale O, Trevisan M, Levison ME, Taubert KA, Newburger JW, Gornik HL, Gewitz MH, Wilson WR, Smith SC and Baddour LM (2012) Periodontal Disease and Atherosclerotic Vascular Disease: Does the Evidence Support an Independent Association? A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation* 125(20):2520-44
67. Lowery JW and Rosen V (2018) The BMP pathway and its inhibitors in the skeleton. *Physio Rev* 98: 2431–2452
68. Low Wang C, Hess CN, Hiatt WR and Goldfine AB (2016) Clinical Update: Cardiovascular Disease in Diabetes Mellitus Atherosclerotic Cardiovascular Disease and Heart Failure in Type 2 Diabetes Mellitus – Mechanisms, Management, and Clinical Considerations. *Circulation* 133:2459-2502
69. Lusis AJ (2000) Atherosclerosis. *Nature* 407:233-241
70. Ma C, Wu M, Gao J, Liu C, Xie Y, Lv Q and Zhang X (2023) Periodontitis and stroke: A Mendelian randomization study. *Brain Behav* 13:e2888
71. Ma G, Yuan Q, Wang Q, Du M, Chu H, Dong, Xiao X, Wang M, Qin C, Yin C, Zahng Z and Zahng W (2016) Association Between MIF-AS rs755622 and Nephrolithiasis Risk in Chinese Polpulation. *Med Sci Monit.* 22:563-8
72. Matsuoka H (2001) Endothelial dysfunction associated with oxidative stress in human. *Diabetes Res Clin Pract* 54 Suppl 2:S65-72.
73. Mattila KJ, Nieminem MS, Valtonen VV, Rasi VP, Kesäniemi YA, Syrjälä SL, Jungell PS, Isoluoma M, Hietaniemi K, Jokinen MJ and Huttunen JK (1989) Association between dental health and acute myocardial infarction. *BMJ* 298: 779–81.
74. McKnight AJ, Patterson CC, Pettigrew KA, Savage DA, Kilner J, Murphy M, Sadler D and Maxwell AP (2010) A GREM1 gene variant associates with diabetic neuropathy. *J Am Soc Nephrol.* 21(5):773-81
75. Morand EF (2005) New therapeutic target in inflammatory disease: macrophage migration inhibitory factor. *Intern Med J.* 35(7):419-26.
76. Morand EF, Leech M and Bernhagen J (2006) MIF: a new cytokine link between rheumatoid arthritis and atherosclerosis *Nat Rev Drug Discov* 5(5):399-410.

77. Morrell NW, Bloch DB, Ten Dijke P, Goumans MJTH, Hata A, Smith J, Yu PB and Bloch KD (2016) Targeting BMP signalling in cardiovascular disease and anaemia. *Nat Rev Cardiol* 13(2): 106–120.
78. Mozaffarian D, Benjamin EJ, Go AS, Arnett DK, Blaha MJ, Cushman M, Das SR, De Ferranti S, Després JP, Fullerton HJ, Howard VJ, Huffman MD, Isasi CR, Jiménez MC, Judd SE, Kissela BM, Lichtman JH, Lisabeth LD, Liu S, Mackey RH, Magid DJ, McGuire DK, Mohler 3rd ER, Moy CS, Mutner P, Mussolino ME, Nasir K, Neumar RW, Nichol G, Palaniappan L, Pandey DK, Reeves MJ, Rodriguez CJ, Rosamond W, Sorlie PD, Stein J, Towfighi A, Turan TN, Virani SS, Woo D, Yeh RW and Turner MB (2016) Executive Summary: Heart Disease and Stroke Statistics-2016 Update. *Circulation* 133, Issue 4; Pages 447-454
79. Müller I, Müller KAL, Karathanos A, Schönleber H, Rath D, Vogel S, Madhumita C, Schmid M, Haas M, Seizer P, Langer H, Schaeffeler E, Schwab M, Gawaz M and Geisler T (2014) Impact of counterbalance between macrophage migration inhibitory factor and its inhibitor Gremlin-1 in patients with coronary artery disease. *Atherosclerosis* 237:426-432
80. Müller II, Müller KL, Schönleber H, Karathanos A, Schneider M, Jobernadze R, Bigalke B, Gawaz M and Geisler T (2012) Macrophage Migration Inhibitory Factor Is Enhanced in Acute Coronary Syndromes and Is Associated with the Inflammatory Response. *PLoS ONE* 7(6): e38376
81. Müller I, Schönberger T, Schneider M, Borst O, Ziegler M, Seizer P, Leder C, Müller K, Lang M, Appenzeller F, Lunov O, Büchele B, Fahrleitner M, Olbrich M, Langer H, Geisler T, Lang F, Chatterjee M, De Boer JF, Tietge UJF, Bernhagen J, Simmet T and Gawaz M (2013) Gremlin-1 is an inhibitor of macrophage migration inhibitory factor and attenuates atherosclerotic plaque growth in ApoE-/- Mice. *The Journal of biological chemistry* 288(44): 31635-45
82. Müller I, Chatterjee M, Schneider M, Borst O, Seizer P, Schönberger T, Vogel S, Müller KAL, Geisler T, Lang F, Langer H and Gawaz M (2014) Gremlin-1 inhibits macrophage migration inhibitory factor-dependent monocyte function and survival. *International Journal of Cardiology* 176:923–929
83. Müller II, Schneider M, Müller KAL, Lunov O, Borst O, Simmet T and Gawaz M (2021) Protective role of Gremlin-1 in myocardial function. *Eur J Clin Invest* 51(7)
84. Mueller KAL, Tavlaki E, Schneider M, Jobernadze R, Geisler T, Knadolf R and Gawaz M (2013) Gremlin-1 Identifies Fibrosis and Predicts Adverse Outcome in Patients With Heart Failure Undergoing Endomyocardial Biopsy. *J Card Fail* 2013;19:678-684
85. Münzel T, Hahad O, Kuntic M, Keanay Jr JF, Deanfield JE and Daibler A (2020) Effects of tobacco cigarettes, e-cigarettes, and waterpipe smoking on endothelial function and clinical outcomes. *European Heart Journal* 41, 4057–4070
86. Neckmann U, Wolowczyk C, Hall M, Almaas E, Ren J, Zhao S, Johannessen B, Skotheim RI, Børkøy G, Ten Dijke P and Holien T (2019) GREM1 is associated with metastasis and predicts poor prognosis in ER-negative breast cancer patients. *Cell Communication and Signaling* 17:140
87. Ni P, Wang G, Wang Y, Liu K, Chen W, Xiao J, Fan H, Ma X, Li Z, Shen K, Xu Z and Yang L (2022) Correlation of MIF-AS1 polymorphisms with the risk and prognosis of gastric cancer. *Pathol Res Pract*. 233:153850

88. Noels H, Bernhagen J and Weber C (2009) Macrophage migration inhibitory factor: a noncanonical chemokine important in atherosclerosis. *Trends Cardiovasc Med* 19(3):76-86
89. O'Reilly S (2021) Gremlin: a complex molecule regulating wound healing and fibrosis. *Cell Mol Life Sci* 78(24):7917-7923.
90. Ortiz-Garcia YM, Garcia-Iglesias T, Morales-Velazquez G, Lazalde-Ramos BP, Zuñiga-Gonzalez GM, Ortiz-Garcia RG and Zamora-Perez AL (2019) Macrophage Migration Inhibitory Factor Levels in Gingival Crevicular Fluid, Saliva, and Serum of Chronic Periodontitis Patients. *Biomed Research International Article ID 7850392*
91. Park SA (2018) Role of Gremlin-1 in Cancer. *Biomed Sci Letters ;* 24:285-291
92. Pennathur S and Heinecke JW (2007) Oxidative stress and endothelial dysfunction in vascular disease. *Curr Diab Rep* 7(4):257-64.
93. Preshaw PM, Alba AL, Herrera D, Jepsen S, Konstantinidis A, Makrilakis K and Taylor R (2012) Periodontitis and diabetes: a two-way relationship. *Diabetologia* 55:21–31
94. Raupach T, Schäfer K, Konstantinides S and Andreas S (2006) Secondhand smoke as an acute threat for the cardiovascular system: a change in paradigm. *European Heart Journal* 27, 386 – 392
95. Ren J, Smid M, Iaria J, Salvatori DCF, van Dam H, Zhu HJ, Martens JWM and Dijke PT (2019) Cancer-associated fibroblast-derived Gremlin 1 promotes breast cancer progression. *Breast Cancer Res* 21(1):109.
96. Renner P, Roger T and Calandra T (2005) Macrophage migration inhibitory factor: gene polymorphisms and susceptibility to inflammatory diseases. *Clin Infect Dis* 41 Suppl 7:S513-9.
97. Riley JH, Allan CJ, Lai E and Roses A (2000) The use of single nucleotide polymorphisms in the isolation of common disease genes. *Pharmacogenomics* 1(1):39-47.
98. Santos LL and Morand EF (2009) Macrophage migration inhibitory factor: a key cytokine in RA, SLE and atherosclerosis. *Clin Chim Acta* 399(1-2):1-7
99. Santos-Paul MA, Neves RS, Gowdak LHW, de Paula FJ, David-Neto E, Bortolotto LA, Ramires JAF and de Lima JJG (2019) Cardiovascular risk reduction with periodontal treatment in patients on the waiting list for renal transplantation. *Clinical Transplantation* 33(8)
100. Sanz M, Ceriello A, Buysschaert M, Capple I, Demmer RT, Graziani F, Herrera D, Jepsen S, Lione L, Madianos P, Mathur M, Montanya E, Shapira L, Tonetti M and Vegh D (2017) Scientific evidence on the links between periodontal diseases and diabetes: Consensus report and guidelines of the joint workshop on periodontal diseases and diabetes by the International Diabetes Federation and the European Federation of Periodontology. *J Clin Periodontol* 45(2):138-149.
101. Schafer AJ and Hawkins JR (1998) DNA variation and the future of human genetics. *Nat Biotechnol* 16(1):33-9.
102. Sena CM, Leandro A, Azul L, Seiça R and Perry G (2018) Vascular Oxidative Stress: Impact and Therapeutic Approaches. *Front. Physiol* 9:1668.

103. Sharma P, Dietrich SP, Ferro, CJ, Cockwell P and Chapple ILC (2016) Association between periodontitis and mortality in stages 3–5 chronic kidney disease: NHANES III and linked mortality study. *J Clin Periodontol* 43: 104–113
104. Shastry BS (2009) SNPs: impact on gene function and phenotype. *Methods Mol Biol* 578:3-22
105. Sinitiski D, Kontos C, Krammer C, Asare Y, Kapurniotu A and Bernhagen J (2019) Macrophage Migration Inhibitory Factor (MIF)-Based Therapeutic Concepts in Atherosclerosis and Inflammation. *Thromb Haemost* 119:553-566
106. Silbernagl S and Lang F, Hrsg. Taschenatlas Pathophysiologie. 5. unveränderte Auflage. Stuttgart: Thieme; 2017 252-255
107. Silvério de Barros R, Dias GS, do Rosario AP, Vireira Paladino F, Lopes GH and Holthausen Campos A (2019) Gremlin-1 potentiates the dedifferentiation of VSMC in early stages of atherosclerosis. *Differentiation* 109:28-33.
108. Sperlich S and Franzkowiak P (2022) Risikofaktoren und Risikofaktorenmodell. In: Bundeszentrale für gesundheitliche Aufklärung (BZgA) (Hrsg.). Leitbegriffe der Gesundheitsförderung und Prävention. Glossar zu Konzepten, Strategien und Methoden.
109. Standfuss J (2020) Structural biology. Viral chemokine mimicry. *Science* 347:1071-2
110. Statistisches Bundesamt (Destatis) (2024) Gestorbene: Deutschland, Jahre, Todesursachen <https://www-genesis.destatis.de/genesis/online?operation=abrufabelleBearbeiten&levelindex=2&levelid=1705233200758&auswahloperation=abrufabelleAuspraegungAuswaehlen&auswahlverzeichnis=ordnungsstruktur&auswahlziel=werteabruf&code=23211-0001&auswahltext=&werteabruf=Werteabruf#abreadcrumb> Stand 14.01.2024
111. Strüßmann T, Tillman S, Wirtz T, Bucala R, von Hundelshausen P and Bernhagen J (2013) Platelets are a previously unrecognised source of MIF. *Thromb Haemost.* 110:1004-1013
112. Sumaiya K, Langford D, Natarajaseenivasan K and Shanmughapriya S (2022) Macrophage migration inhibitory factor (MIF): A multifaceted cytokine regulated by genetic and physiological strategies. *Pharmacol Ther* 233:108024
113. Tedgui A and Mallat Z (2006) Cytokines in atherosclerosis: pathogenic and regulatory pathways. *Physiol Rev* 86(2):515-81.
114. Thiele M and Bernhagen J (2005) Link between macrophage migration inhibitory factor and cellular redox regulation. *Antioxid Redox Signal* 7(9-10):1234-48.
115. Topol LZ, Bardot B, Zhang Q, Resau J, Huillard E, Marx M, Calothy G and Blair DG (1999) Biosynthesis, Post-translation Modification, and Functional Characterization of Drm/Gremlin. *Journal of Biological Chemistry* 275:8785-8793
116. Torkildsen Ø, Myhr KM and Bø L (2016) Disease-modifying treatments for multiple sclerosis – a review of approved medications. *Eur J Neurol* 23 (Suppl. 1) 18-27.
117. Trivedi-Parmar V and Jorgensen WL (2018) Advances and Insights for Small Molecule Inhibition of Macrophage Migration Inhibitory Factor. *J Med Chem* 61. 8104-8119

118. Tsuchida S, Umemura H and Nakayama T (2020) Current Status of Matrix-Assisted Laser Desorption/Ionization-Time-of-Flight Mass Spectrometry (MALDI-TOF MS) in Clinical Diagnostic Microbiology. *Molecules* 25(20):4775
119. Unger T, Borghi C, Charchar F, Khan NA, Poulter NR, Prabhakaran D, Ramirez A, Schlaich M, Stergiou GS, Tomaszewski M, Wainford RD, Williams B and Schutte AE (2020) 2020 International Society of Hypertension Global Hypertension Practice Guidelines. *Hypertension* 75(6):1334-1357.
120. Van Dyke TE and Sheilesh D (2005) Risk factors of periodontitis. *J Int Acad Periodontol* 7(1): 3–7.
121. Vlachopoulos C, Aznaouridis K and Stefanadis C (2010) Prediction of Cardiovascular Events and All-Cause Mortality With Arterial Stiffness. *J Am Coll Cardiol* 55:1318–27
122. Wang CW, Ma PJ, Wang YY, Yang M, Su LL, Wang S, Liu YX, Yuan B and Zhao JH (2019) Serum level of macrophage migration inhibitory factor predicts severity and prognosis in patients with ischemic stroke. *Cytokine* 115:8-12.
123. Wang G, Li C, Liu Y and Xia L (2019) Macrophage Migration Inhibitory Factor Levels Correlate with Stroke Recurrence in Patients with Ischemic Stroke. *Neurotox Res* 36(1):1-11.
124. Weber C, Kraemer S, Drechsler M, Lue H, Koenen RR, Kapurniotu A, Zerneck A and Bernhagen J (2008) Structural determinants of MIF functions in CXCR2-mediated inflammatory and atherogenic leukocyte recruitment. *Proc Natl Acad Sci U S A* 105(42):16278-83.
125. Wells AJ (1994) Passive smoking as a cause of heart disease. *J Am Coll Cardiol* 24(2):546-54.
126. World Health Organisation (2021) Cardiovascular diseases (CVDs) [https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-\(cvds\)](https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-(cvds)) (Abrufdatum: 21. Oktober 2023)
127. Xepapadaki E, Zvintzou E, Kalogeropoulou C, Filou S and Kypreos KE (2020) The Antioxidant Function of HDL in Atherosclerosis. *Angiology* 71:112-121
128. Yang H, Gao Y, Feng T, Jin TB, Kang LL and Chen C (2014) Meta-analysis of the rs4779584 polymorphism and colorectal cancer risk. *PLoS One* 9(2):e89736
129. Zerneck A, Shagdarsuren E and Weber C (2008) Chemokines in atherosclerosis: an update. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 28(11):1897-908.
130. Zhang Y, Shen T and Wang S (2022) Progression from prediabetes to type 2 diabetes mellitus induced by overnutrition. *Hormones* 21:591–597
131. Zhao Q, Men L, Li XM, Liu F, Shan CF, Zhou XR, Song N, Zhu JJ, Gao XL, Ma YT, Du XJ, Gao XM and Yang YN (2019) Circulating MIF Levels Predict Clinical Outcomes in Patients With ST-Elevation Myocardial Infarction After Percutaneous Coronary Intervention. *Can J Cardiol* 35(10):1366-1376.

9 Erklärung zum Eigenanteil

Die vorliegende Arbeit wurde in der Medizinischen Universitätsklinik und Poliklinik Tübingen Abteilung Innere Medizin III (Schwerpunkt: Kardiologie und Angiologie) in enger Zusammenarbeit und Betreuung durch Frau PD Dr. med. Karin Müller verfasst. Die Konzeption erfolgte in Kooperation mit Herrn Prof. Dr. med. Meinrad Gawaz, Frau PD Dr. med. Karin Müller und Herrn Apl. Prof. Dr. med. Dr. med. univ. Dominik Rath. Als Betreuer während der Erhebung und Anfertigung der Arbeit standen mir Frau PD Dr. med. Karin Müller und Herr Apl. Prof. Dr. med. Dr. med. univ. Dominik Rath zur Seite. Dabei war ich seit 2017 als Doktorand Teil der Studienabteilung und vertraut mit der Erhebung, Analyse und statistischen Auswertung von Daten der vorliegenden Kohorte. Die statistische Auswertung erfolgte unter Zuhilfenahme der Statistikberatung der Universität Tübingen, im kollegialen Austausch mit weiteren Doktoranden der AG Müller und in enger Zusammenarbeit mit Apl. Prof. Dr. med. Dr. med. univ. Dominik Rath. Erhebung und Erstellung der Basischarakteristika, weiterführende Literaturrecherche, die graphische Darstellung, Auswertung und Interpretation erfolgten selbstständig. Ich versichere, dass die vorliegende Inaugural-Dissertation zur Erlangung des Doktorgrades selbstständig verfasst und keine abweichenden Quellen, außer die von mir angegebenen, verwendet wurden.

8 Danksagung

Ich möchte hiermit Herrn Prof. Dr. med. Meinrad Gawaz, Leiter der Abteilung Innere Medizin III (Schwerpunkt: Kardiologie und Angiologie) und Frau PD Dr. med. Karin Müller, geschäftsführende Oberärztin dafür danken, mir die Chance für die Verfassung meiner Dissertation in der kardiologischen Abteilung des Universitätsklinikums Tübingen gegeben zu haben.

Mein Dank gilt ebenfalls Herrn Apl. Prof. Dr. med. Dr. med. univ. Dominik Rath für seine Zeit, Anregung und Unterstützung während der Durchführung der Arbeit und die Möglichkeit, jederzeit Hilfe seinerseits in Anspruch nehmen zu können. Darüber hinaus möchte ich mich bei den weiteren Doktoranden in der Kardiologie, für die partnerschaftliche Zusammenarbeit und Hilfestellung bei Problemen und bei der Studienabteilung, besonders den Studienmitarbeitern für die freundliche und kollegiale Atmosphäre, bedanken. Außerdem bin ich meiner Familie und meiner Frau dankbar für die Unterstützung, die Ermutigung und das Vertrauen, auch an Tagen, an denen die Motivation und Konzentration mich verlassen wollten.