

Aus der Medizinischen Universitätsklinik und Poliklinik Tübingen
Abteilung für Innere Medizin IV
(Schwerpunkte: Endokrinologie und Diabetologie, Angiologie,
Nephrologie und klinische Chemie)
Ärztlicher Direktor: Professor Dr. H.-U. Häring

**Inflammation und Präatherosklerose bei
Insulinresistenz:
Bedeutung löslicher MCP-1-Spiegel**

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der Medizinischen Fakultät
der Eberhard-Karls-Universität
zu Tübingen

vorgelegt von
Björn Matthias Kocher
aus
Tübingen

2007

Dekan: Professor Dr. I. B. Autenrieth
1. Berichterstatter: Privatdozent Dr. B. Balletshofer
2. Berichterstatter: Professor Dr. G. Tepe

Für meine Eltern Kurt und Ingrid,
und für Dich, Franziska.

Gliederung

<u>1. Einleitung</u>	1
<u>1.1 Pathogenese der Atherosklerose</u>	1
<u>1.2 Monozyten Chemoattractant Protein-1</u>	3
<u>a) Definition</u>	3
<u>b) MCP-1-Wirkungen</u>	4
<u>c) MCP-1-Regulation</u>	8
<u>1.3 Das metabolische Syndrom</u>	13
<u>a) Definition</u>	13
<u>b) Pathophysiologie des metabolischen Syndroms</u>	14
<u>c) Bedeutung von Übergewicht und Fettgewebe</u>	16
<u>1.4 Fragestellung</u>	18
<u>2. Methodik</u>	19
<u>2.1 Probandengruppe und Basisuntersuchungen</u>	19
<u>2.2 Messung der Intima-Media-Dicke</u>	21
<u>a) Patientenvorbereitung</u>	21
<u>b) Geräteanforderungen</u>	21
<u>c) Untersuchungsablauf</u>	22
<u>d) Untersuchungstechnik</u>	22
<u>2.3 Monozyten chemoattractant Protein-1-Bestimmung</u>	24
<u>2.4 Laborwerte</u>	24
<u>2.5 Statistik</u>	28

Gliederung

<u>3. Ergebnisse</u>	30
<u>3.1 Die Studienpopulation</u>	30
<u>3.2 Einflussfaktoren auf die Intima-Media-Dicke</u>	35
<u>a) Unifaktorielle Analyse der Intima-Media-Dicke</u>	35
<u>b) Multifaktorielle Analyse der Intima-Media-Dicke</u>	38
<u>3.3 Einflussfaktoren auf den MCP-1-Spiegel</u>	41
<u>a) Unifaktorielle Analyse des MCP-1</u>	41
<u>b) Multifaktorielle Analyse auf Einflussfaktoren des MCP-1</u>	44
<u>c) Zweites Modell für MCP-1</u>	46
<u>4. Diskussion</u>	48
<u>4.1 Zusammenfassung der Ergebnisse</u>	48
<u>4.2 Besonderheiten der Probandengruppe</u>	48
<u>4.3 Fettgewebe und MCP-1 im Plasma</u>	50
<u>4.4 MCP-1-Plasmaspiegel Intima-Media-Dicke</u>	52
<u>4.5 Leptin und MCP-1-Plasmaspiegel</u>	58
<u>4.6 Widersprüchliche epidemiologische Daten schließen einen <u>IMT-senkenden Einfluss des MCP-1 nicht aus</u></u>	60
<u>4.7 Weitere Einflüsse auf die IMT</u>	64
<u>a) IMT steigt im Alter</u>	64
<u>b) HDL-Cholesterin schützt vor IMT-Erhöhung</u>	64
<u>c) IL-6 und Intima-Media-Dicke</u>	65
<u>d) Studiendaten zu weiteren kardiovaskulären Risikofaktoren</u>	66

Gliederung

<u>4.8 Weitere Einflüsse auf den MCP-1-Plasmaspiegel</u>	67
<u>a) Plasmatriglyceride induzieren in der Gefäßwand</u>	
<u>MCP-1-Produktion</u>	67
<u>b) MCP-1 steigt mit dem Probandenalter</u>	69
<u>4.9 Einschränkungen der Ergebnisse</u>	70
<u>4.10 Übertragbarkeit der Ergebnisse</u>	71

1. Einleitung:

1.1 Pathogenese der Atherosklerose:

Atherosklerose stellt eine chronisch-entzündliche Erkrankung dar, die durch verstärkte Ansammlung von Leukozyten im Entzündungsherd der Gefäßwand zu Gefäßschäden führen kann (107).

Angestoßen wird die Atheroskleroseentwicklung durch verschiedene Risikofaktoren (6, 96). Bis zu 248 verschiedene sind inzwischen in der Diskussion (6, 96), darunter klassische, wie das Lebensalter, positive Familienanamnese, Rauchen (10, 110), Hypertonie (10, 96), Hypercholesterinämie (10, 96, 110) und Diabetes (107).

Die Risikofaktoren schädigen die Gefäßwand (107) unter anderem durch oxidativen Stress, das heißt durch die Bildung von reaktiven Sauerstoffspezies wie zum Beispiel Superoxidanionen (110). Oxidativer Stress vermittelt die Expression von Entzündungsmediatoren und Adhäsionsmolekülen (10, 22). Sie inaktivieren außerdem gefäßprotektives, lokales NO (101).

Das niedrige NO bewirkt ebenfalls eine erhöhte Expression von Entzündungsmediatoren und Adhäsionsmolekülen (10, 114). Der Wegfall hemmender Faktoren löst auch verstärkte Zellteilung der glatten Gefäßmuskulatur aus (22, 121), welche einen Zellanteil in der Plaque darstellt (81, 121).

Ein Mangel an NO vermittelt desweiteren eine Fehlfunktion wesentlicher endothelialer Teilfunktionen. Dieses atherosklerotische Vorstadium „endotheliale Dysfunktion“ (10, 96, 135) begünstigt so die Entwicklung einer Entzündung in der frühen atherosklerotischen Läsion, durch Erhöhung der Monozytenmigration (22, 62) und durch verstärkte Bildung von Adhäsionsmolekülen und Zytokinen (10, 96, 114).

Es sind daran verschiedene Adhäsionsmoleküle beteiligt:

Selektine vermitteln das „Rolling“ der Leukozyten am Gefäßendothel (96 107). Die Proteine intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1) und vascular cell adhesion molecule-1 (VCAM-1) sorgen durch Interaktion mit ihren jeweiligen Rezeptoren für die feste Bindung der Leukozyten an die Gefäßwand (96, 107).

1. Einleitung

Diese Moleküle zur Leukozytenmigration funktionieren außerdem zusammen mit Chemoattractant-Molekülen aus Endothelzellen, glatten Gefäßmuskelzellen und Monozyten und vermitteln zusammen mit ihnen die transendotheliale Diapedese von Leukozyten (11, 96, 107). Auch die anschließende Chemotaxe im Interstitium der Gefäßwand wird vom Konzentrationsgradienten eines Chemoattractants gesteuert (66, 96).

„Monozyten-chemoattractant protein-1“ (MCP-1) könnte deshalb durch seine Lotsenfunktion für Monozyten in der Pathogenese der Atherosklerose eine wichtige Rolle spielen (77, 98, 112).

Im Inflammationsmodus verstärken vorhandene Zytokine die MCP-1-mRNA-Bildung in Endothel- und glatten Gefäßmuskelzellen (98). Eingewanderte Monozyten und Schaumzellen können wiederum eine Vielzahl an Wachstumsfaktoren, Zytokinen und Chemokinen sezernieren und so die weitere Rekrutierung von Monozyten anregen (31, 96). Außerdem präsentieren sie aufgenommene Antigene den T-Zellen und verstärken so die entzündungsauslösende Zytokinfreisetzung (96).

Die Rekrutierung von Monozyten stellt, als zentraler Prozess einer Entzündungsreaktion (32, 77, 114), einen wichtigen Schritt bei der Initiation und Progression der Atherosklerose dar (25, 77, 114). Circa 80% der Leukozyten der atherosklerotischen Plaques sind Monozyten beziehungsweise Makrophagen (32). In der Pathogenese der Atherosklerose hat die Entzündungsreaktion in Form der Adhäsionsmoleküle, Leukozytenmigration und verstärkende Zytokinfreisetzungen einen essentiellen Anteil (112, 114) und geht als auslösendes Ereignis dem vaskulären Remodelling voraus (12).

Im subendothelialen Raum angekommen, differenzieren die Monozyten zu Makrophagen (98, 112). Sie nehmen vor Ort insbesondere oxidierte Lipoproteine und Lipide auf (44, 47, 69, 98) und entwickeln sich dadurch zu einer Ansammlung von lipidbeladenen „Schaumzellen“ (47, 69, 107, 112).

1. Einleitung

Damit ist das erste Stadium einer manifesten Atherosklerose, der sog. „fatty streak“ erreicht (69, 95, 96).

Als weitere Schritte der Atherosklerose bewirken lokale Zytokine (31, 58, 103) zusammen mit Wachstumsfaktoren aus Monozyten (40, 58, 96) eine Zellvermehrung und einen Umbau der extrazellulären Matrix (31, 40, 58, 96): glatte Muskelzellen der Gefäßwand wandern in die Intima ein, teilen sich dort und beginnen mit der Sekretion von Matrixprodukten (103). Sie bilden so die „intermediäre Läsion“ als nächstes Stadium der Gefäßverkalkung (96).

Die anhaltende Zelleinwanderung und Zellproliferation führt zu Vergrößerung der atherosklerotischen Läsion und durch Anhalten bindegewebiger Transformation des Interstitiums zur Bildung einer „fibrösen Kappe“ (96, 107, 110).

Atherosklerotische Plaques mit einem nekrotischen Lipidkern und einer fibrösen Kappe gegen das Gefäßlumen stellen als sogenannte „organisierte Plaque“ das nächste Stadium der Atherosklerose dar (69).

Im weiteren Verlauf können die extrazelluläre Matrix und die fibröse Kappe durch proteolytische Enzyme aus Makrophagen degradiert werden, was im Endstadium einer solchen sogenannten „komplizierten Läsion“ zu Instabilität und Rupturneigung der Plaques führt (25, 44, 96).

1.2 Monozyten Chemoattractant Protein-1:

a) Definition:

MCP-1 wurde am Menschen von Matsushima et al. 1989 erstmals beschrieben (74, 91). Sein Gen ist auf Chromosom 17q11.2-12 lokalisiert (91, 92).

Es wird von zahlreichen Zellsystemen, insbesondere Monozyten beziehungsweise Makrophagen (74, 81, 128, 133), Endothelzellen (23, 127, 133), glatte Muskelzellen (81, 93, 98, 128) und Fettgewebe (38, 101) gebildet. Dabei spielen im Atherom Makrophagen und Endothelzellen als initiale Quelle des MCP-1 eine wichtige Rolle (25).

1. Einleitung

Die MCP-1-Expression ist erwartungsgemäß in atherosklerotischen Läsionen erhöht (32, 130). Es wurde in vivo am Hasen und am Menschen gezeigt, dass MCP-1 vor allem in Schaumzellen enthalten ist und weder in gesunden Gefäßen noch in Gefäßmuskelzellen der Tunica media atherosklerotischer Gefäße zu finden ist (130).

Außerdem wird es auch in Hautfibroblasten (81, 128, 133), Epithelzellen (83, 128, 130) Lymphozyten (81, 83) und Mesangiumzellen (31, 83) produziert.

MCP-1 zählt zur Gruppe der Chemokine (58, 91, 122). Dies ist eine Familie von Proteinen, die den Leukozytenverkehr in Entzündungsgebiete regeln (122). Es sind derzeit 40 bis 50 verschiedene Chemokine bekannt (91). Wegen ihrer ähnlichen Aminosäuresequenz haben alle Chemokine eine ähnliche Sekundär- und Tertiärstruktur (91).

Ihre typische Domäne, das Zugehörigkeitskriterium zur Gruppe, ist das Vorliegen von 4 Cysteinresten in hochkonservativer Position (91).

Die Chemokine gliedern sich in Untergruppen nach der Position der N-terminalen Cysteinreste (59, 122). Die „CC-Familie“ oder „ β -Chemokinfamilie“, zu der MCP-1 gehört (59, 91, 92, 101), hat am N-Terminus 2 Cysteine in Folge (59, 101, 122).

b) MCP-1-Wirkungen:

Auf Monozyten wirkt MCP-1 chemotaktisch (64, 74, 81, 92) und vermittelt damit eine Monozytenrekrutierung aus dem Blutkreislauf (101). Hieraus kann später eine chronische Gefäßentzündung entstehen (25, 32).

Es reguliert das Adhäsionsmolekül β 2-Integrine hoch (52, 91), und verstärkt damit die Monozytenadhäsion am Endothel und begünstigt deren Diapedese.

Es löst außerdem die Monozytenaktivierung aus (74, 101), deren Folge die Synthese (94) und Freisetzung von Superoxidanionen, lysosomalen Enzymen und Chemokinen in, beziehungsweise aus den Monozyten ist (32, 52, 92, 133). Diese Reaktion wird als sogenannter „respiratory burst“ verstanden (32, 52, 92),

1. Einleitung

was wiederum oxidativen Stress auslöst (32). Die Aktivierung der Monozyten bedeutet auch ihre Differenzierung zum Makrophagen (101).

Der Schlüsselmechanismus des respiratory burst ist ein durch MCP-1 ausgelöster Calciumeinstrom in den Monozyten (52, 92, 94). Allerdings sind zu dieser Aktivierung weitere Signale nötig (41, 91). MCP-1 erhöht in einer Art „priming effect“ die Empfindlichkeit der Monozyten gegenüber weiterer entzündlicher Stimuli (41).

An Monozyten stimuliert es die Il-1- und Il-6-Produktion und wirkt damit proinflammatorisch (52).

MCP-1 vermittelt auch eine phänotypische Differenzierung, Proliferation im und Migration von glatten Muskelzellen der Muskelschicht in das Atherom (31, 41, 52, 103). Hierzu bedarf es eine höhere MCP-1-Konzentration als für die Wirkungen an Monozyten (41).

Der Signalpathway hierbei erfolgt über die Beeinflussung der Phosphatidylinositol-3-Kinase (PI-3-Kinase) (103). Sie begünstigt den Eingang in die S-Phase des Zellzyklus durch Hochregulation eines Proteins der Zellzyklussteuerung (103).

Im glatten Muskel bewirkt die MCP-1-Bindung an seinen Rezeptor außerdem eine verstärkte Bildung von tissue factor (25, 32, 103) und begünstigt so Thrombosen nach Plaqueruptur (25, 103).

MCP-1 bewirkt eine Endothelzellmigration nach Gefäßwandverletzung und begünstigt so den Wundverschluß in der Gefäßwand (52).

MCP-1 beeinflusst auch Zellen des Immunsystems: In vitro wirkt MCP-1 auf CD-4-positive und CD-8-positive T-Zellen chemotaktisch (11, 64, 91). Des Weiteren findet sich auch chemotaktische Beeinflussung (11, 64) von Mastzellen (64), basophilen Granulozyten (64) und NK-Zellen (44), wobei die Wirkung auf Monozyten wesentlich stärker ausgeprägt ist (41).

1. Einleitung

An CD 8-positiven Zellen und an NK-Zellen löst es eine Ausschüttung intrazellulärer Granula aus (91), aktiviert die NK-Funktion (91) und verstärkt so als Costimulator der T-Zellaktivierung die zytotoxische Wirkung von Lymphozyten und NK-Zellen (11).

In basophilen Granulozyten kann MCP-1 eine Histaminausschüttung bewirken (91).

MCP-1 vermittelt seine Wirkung dabei hauptsächlich durch Bindung an einen mit sieben transmembranösen Domänen ausgestatteten spezifischen Rezeptor (44, 85, 91), dem CC-Chemokinrezeptor 2 (CCR-2) (11, 131). Außer bei Monozyten (122) wurde der Rezeptor auf Endothel (122), und glatten Muskelzellen (103, 122) nachgewiesen.

Auch die Chemokinrezeptoren CCR-1, CCR-3, CCR-5 und CCR-10 können MCP-1 binden (101).

CCR-2 existiert durch unterschiedliches, posttranskriptionelles splicing (91) in zwei homologen Isoformen (44, 91), deren einziger Unterschied im carboxyterminalen, intrazellulären Bereich des Proteins liegt (44, 91). Sie haben keine unterschiedlichen Bindungseigenschaften für Liganden (91). Während CCR-2B die vorherrschende Form an menschlichen Monozyten ist, ist von der CCR-2A-Isoform derzeit weder die exakte Lokalisation noch ihre Funktion bekannt (44, 91).

CCR-2 hat unter den Chemokinen verschiedene Agonisten (11, 91): so bindet neben MCP-1 auch MCP-3 und MCP-5 (11). Diese sog. "overlapping specificity" ist Eigenart aller CC-Chemokinrezeptoren und umfasst viele Chemokine als deren Liganden (91). Trotzdem sind einzelne Chemokine von pathophysiologischer Bedeutung, denn jedes Chemokin bindet an eine einzigartige Rezeptorenkombination deren 127 verschiedene Kombinationsmöglichkeiten einzigartige Antworten hervorrufen können (91). Außerdem wird unter bestimmten Bedingungen nur eine Chemokinart exprimiert, während andere mit ähnlichen Wirkungen hierbei unbedeutend bleiben (91).

1. Einleitung

Der CCR-2-Rezeptor vermittelt seine Wirkung über einen G-Protein-vermittelten Pathway (11, 44, 85): die Rezeptoraktivierung bewirkt über ein inhibitorisches G-Protein eine Hemmung der cAMP-Produktion (91).

Es sind aber auch weitere Pathways beteiligt, denn MCP-1 bewirkt auch eine Aktivierung der Phosphatidylinositol-3-Kinase (PI-3-Kinase) und eine Hemmung der Mitogen-activated protein-kinase (MAPK) (91, 103).

Die Bedeutung des CCR-2 für die Monozytenmigration wurde in CCR-2-Knockoutmäusen nachgewiesen. In ihnen fand sich eine deutliche Reduktion dieser Migration in die Gefäßwand und außerdem ein deutlich reduziertes Ausmaß der Atherosklerose (11, 82).

Die CCR-2-Expression auf Leukozyten ist selbst wiederum stark reguliert, variiert abhängig von den Umgebungsbedingungen (44) und stellt so eine weitere Möglichkeit zur Kontrolle der Leukozytenmigration dar (91).

Die proinflammatorischen Zytokine Il-1 und TNF- α , senken schnell die CCR-2-Expression und helfen so durch den Stop reverser Transmigration eingewanderte Monozyten im Entzündungsgebiet, wie zum Beispiel dem Subendothelialraum, zu halten (44).

Ähnliche Auswirkung scheinen Makrophagenreifungsfaktoren zu haben, denn an fertig ausgereiften Makrophagen löst MCP-1 keine Migration mehr aus (44).

Il-2 erhöht die CCR-2-Expression, was zur Folge hat, dass chemotaktische Fähigkeiten von exprimierenden NK- (44) und T-Zellen (44, 91) verstärkt werden.

An Monozyten zeigt sich auch eine Regulation durch LDL und HDL, wobei in multivariater Analyse nur die LDL/HDL-ratio signifikanten Einfluss zeigte und nicht jeder Wert einzeln für sich (44). Dennoch lässt dies auf eine Expressionssteigerung des CCR-2 durch LDL und eine Expressionshemmung durch HDL schließen (44).

1. Einleitung

c) MCP-1-Regulation:

Oxidativer Stress scheint dabei eine Art gemeinsame Endstrecke mehrerer Induktionsfaktoren und deren Signalpathways darzustellen (s.a. Abb.1.1). Oxidativer Stress wird durch eine Vielzahl von Einflussfaktoren des MCP-1 ausgelöst (115). Die Bildung reaktiver Sauerstoffspezies wirkt als „signaling messenger“ eines intrazellulären Signaltransduktionsweges (13). Sie vermitteln über redoxsensitive Transkriptionsfaktoren wie nuclear factor- κ B (NF- κ B) und activator factor protein-1 (AP-1) eine Zunahme der MCP-1-Expression (13, 18, 32, 46). Dazu binden die Transkriptionsfaktoren an Bindungsstellen, die für beide Faktoren im MCP-1-Promotorbereich gefunden wurden (11, 115). Die Bindungsstelle des NF- κ B befindet sich dabei in Position -148 zum 5`Ende des MCP-1-Gens (13, 103).

Dies wurde in glatten Gefäßmuskelzellen und Endothelzellen nachgewiesen (13, 24). Bestätigt werden diese Ergebnisse durch Versuche mit endogenem oder exogenem NO zur Reduktion des oxidativen Stresses, deren Folge eine Senkung der MCP-1-Produktion war (18, 115).

Hypertonus ist ein etablierter Atheroskleroserisikofaktor, dessen genauer Mechanismus noch nicht bekannt ist (18). In der Blutdruckregulation spielt das Renin-Angiotensin-System eine relevante Rolle (18), so zeigen AT₁-Rezeptorenblocker und ACE-Hemmer blutdruckregulierende sowie antiatherosklerotische Eigenschaften (18, 85).

Angiotensin II erhöht nachweislich die MCP-1-mRNA-Expression in vitro in Monozyten und glatten Gefäßmuskelzellen von Ratten (18, 85).

Der Wirkungsmechanismus hierzu könnte die Stimulation einer membrangebundenen NADH/NADPH-Oxidase durch Angiotensin II darstellen (17, 18). Sie induziert oxidativen Stress (17, 85) indem sie Superoxide bildet, aus welchen spontan und enzymatisch der second messenger H₂O₂ entsteht (18). Über H₂O₂ induziert Angiotensin II die Bindungsaktivität von AP-1 am MCP-1-Promotor (18).

1. Einleitung

Angiotensin II aktiviert außerdem über eine spezifische Kinase, die MAP-Kinase-Kinase (MEK), die Mitogen activated protein kinase (MAPK) (18). Es führt also auch auf diesem Weg zu einer gesteigerten MCP-1-Genexpression (18, 65).

Die Verbindung zwischen den beiden Pathwayfragmenten könnte eine MEK – Aktivierung durch H₂O₂ sein, denn MAPK ist wiederum an der AP-1- und NF- κ B-Aktivierung beteiligt (18). Dies erscheint möglich, denn in glatten Gefäßmuskelzellen wurde bereits gezeigt, dass H₂O₂ eine Aktivierung der MAPK vermitteln kann (18).

Angiotensin II erhöht ferner die Stabilität der MCP-1-mRNA (18).

Bei Hypercholesterinämie findet sich eine Hochregulation von MCP-1 durch die Lipide und deren Metabolite (25): Oxidierte Lipoproteine (77) wie oxidiertes LDL (65, 83, 85) vermitteln durch ihre veränderten, inflammatorischen Lipide eine Induktion von MCP-1-mRNA und dessen Proteinproduktion (32, 65, 83, 85).

Untersuchungen des Induktionsmechanismus hierbei zeigten eine Beteiligung oxidierter Phospholipidkomponenten, die Peroxisomen-Proliferator-Activated Rezeptor- α (PPAR- α) aktivieren können (61). Dabei löst die Bindung der oxidierten Phospholipidkomponenten an Oberflächenrezeptoren die Aktivierung eines second messenger pathways aus, vermutlich den Lipoxygenase-Pathway, der aktivierende PPAR- α -Liganden produziert (61).

PPAR stellt eine Gruppe von lipidaktivierten Transkriptionsfaktoren dar, die verschiedene Zielgene aktivieren können (61). PPAR- α bewirkt unter anderem eine MCP-1-Induktion (61).

An Endothelzellen der Gefäßwand bewirkten bei in vitro-Versuchen auch mechanische Scherkräfte, sogenannter „shear stress“, eine MCP-1 Induktion (44, 61).

Der Signaltransduktionsweg hierbei wird angestoßen durch rhythmische Dehnung der Endothelzellen (31, 126). Dadurch erfolgt eine Bildung von reaktiven Sauerstoffspezies durch die NADPH-Oxidase (126), von deren

1. Einleitung

induzierender Wirkung auf das MCP-1-Gen auszugehen ist (24, 126). So findet sich bei shear stress eine Zunahme der AP-1-Transkription, einem der redoxsensitiven Transkriptionsfaktoren (32) und eine verstärkte AP-1-Bindungsaktivität an seiner Bindungsstelle, dem TRE-Element des MCP-1-Promotors (126).

Aber shear stress wirkt auch über andere Wege: Er reguliert zum einen die NO-Expression im Endothel (126). Von exogenen NO-Donatoren wurde nachgewiesen, dass sie durch mechanische Kräfte induzierte, hohe Superoxidspiegel senken (126). NO wirkt sich also auf die reaktiven Sauerstoffspezies und damit auch auf die MCP-1-Induktion hemmend aus.

Zum anderen blockiert NO die Bindungsaktivität des AP-1 am MCP-1-Promoter (126).

Mechanische Scherkräfte an der Gefäßwand wirken also über redoxsensitive Pathways und deren Blockierung durch NO regulierend auf die MCP-1-Expression.

Proinflammatorische Zytokine induzieren ebenfalls die MCP-1-Bildung in vaskulären Zellen (44, 77, 115). Dies sind unter anderem IL-1 (128), IL-6 (74) und TNF- α (24). Sie entstehen unter anderem als Antwort auf inflammatorische Stimuli (101).

Die alleinige Blockierung eines von reaktiven Sauerstoffspezies-abhängigen Pathways durch Antioxidantien reicht in glatten Gefäßmuskelzellen nicht aus, um die MCP-1-Induktion durch TNF- α vollständig zu hemmen (24). Reaktive Sauerstoffspezies können also nicht alleine beteiligt sein, sondern TNF- α aktiviert verschiedene Signalwege, wie etwa ein zusätzlicher Tyrosin-Kinase-Pathway (24).

Die Freisetzung von MCP-1 initiiert eine komplexe para- und autokrine Feedbackschleife von Zytokinen (128). Sie bewirkt die Reifung der Monozyten zu Makrophagen (44) und im Rahmen einer Entzündungsreaktion eine Zerstörung der extrazellulären Matrix (128).

1. Einleitung

Bei Fettleibigkeit zeigen sich unterschiedliche Einflusswege auf MCP-1, so findet sich ein erhöhter TNF- α -Spiegel (101), sowie eine vermehrte Ausschüttung anderer Zytokine (69, 71, 112).

Das aus Fettgewebe freigesetzte Leptin löst, durch die Induktion von oxidativen Stress an Endothelzellen, die Produktion von MCP-1 in der Gefäßwand aus (71, 83, 106). Bei oxidativem Stress wirken reaktiven Sauerstoffspezies proinflammatorisch (83) und aktivieren gleichzeitig die MAP-Kinase, die eine verstärkte DNA-Bindung von AP-1-Transkriptionsfaktor zur Folge hat (13). Auch der Transkriptionsfaktor NF- κ B wird durch die Sauerstoffspezies aktiviert (13, 127). Sowohl AP-1- als auch NF- κ B-Aktivierung geht mit verstärkter MCP-1-Expression in Endothelzellen einher (13, 127). Der Leptineffekt auf MCP-1 ist durch Antioxidantiengabe oder Block der Fettsäureoxidation hemmbar (13, 127).

In menschlichen Endothelzellen, glatten Gefäßmuskelzellen und Peritonealmakrophagen wurde sowohl durch natives VLDL als auch oxidiertes VLDL, die Induktion von MCP-1-mRNA nachgewiesen (31, 98, 120). Im Tierversuch wurde zudem eine konsekutiv verstärkte Monozytenmigration aufgedeckt (120).

Wie bereits gezeigt stört NO an verschiedenen Stellen die MCP-1-Induktionsmechanismen.

Der Hauptsignalpathway des NO über cGMP zeigte aber keinen Einfluss auf MCP-1 (126, 134). Stattdessen fand sich bei NO-Hemmung eine erhöhte Bindungsaktivität an der NF- κ B-Bindungsstelle des MCP-1-Promotors (18, 134), was bedeutet, dass NO die MCP-1-Genexpression in vitro und in vivo auf Transkriptionsebene unterdrücken kann (115, 134).

Der molekulare Mechanismus ist hierbei wahrscheinlich die Interaktion von NO mit Superoxid-Anionen, einer der reaktiven Sauerstoffspezies (115, 126, 134). Eine NO-Gabe hemmt die Bildung der Superoxid-Anionen (115, 126, 134), und

1. Einleitung

damit die NF- κ B-Transkriptionsfaktor-Aktivierung und die MCP-1-Produktion (115, 134).

Außerdem wirkt NO, durch Interaktion mit der NADH/NADPH-Oxidase, hemmend auf redox-sensitive Genexpression (126). Der hemmende Effekt beruht auf der Senkung des Spiegels an reaktiven Sauerstoffen und hat damit ebenfalls einen bremsenden Einfluss auf die MCP-1-Induktion (126).

Im Tierversuch zeigte sich in glatten Gefäßmuskelzellen ohne eigene NO-Bildung eine erhöhte Superoxid-Produktion, erhöhte NF- κ B-Aktivität, erhöhte MCP-1-Promotoraktivität, erhöhte MCP-1-Transduktion und erhöhte Monozytenchemotaxe (115). Es waren also alle Schritte eines redox-sensitiven Signalpathways zur MCP-1-Induktion und dessen Folgen verstärkt.

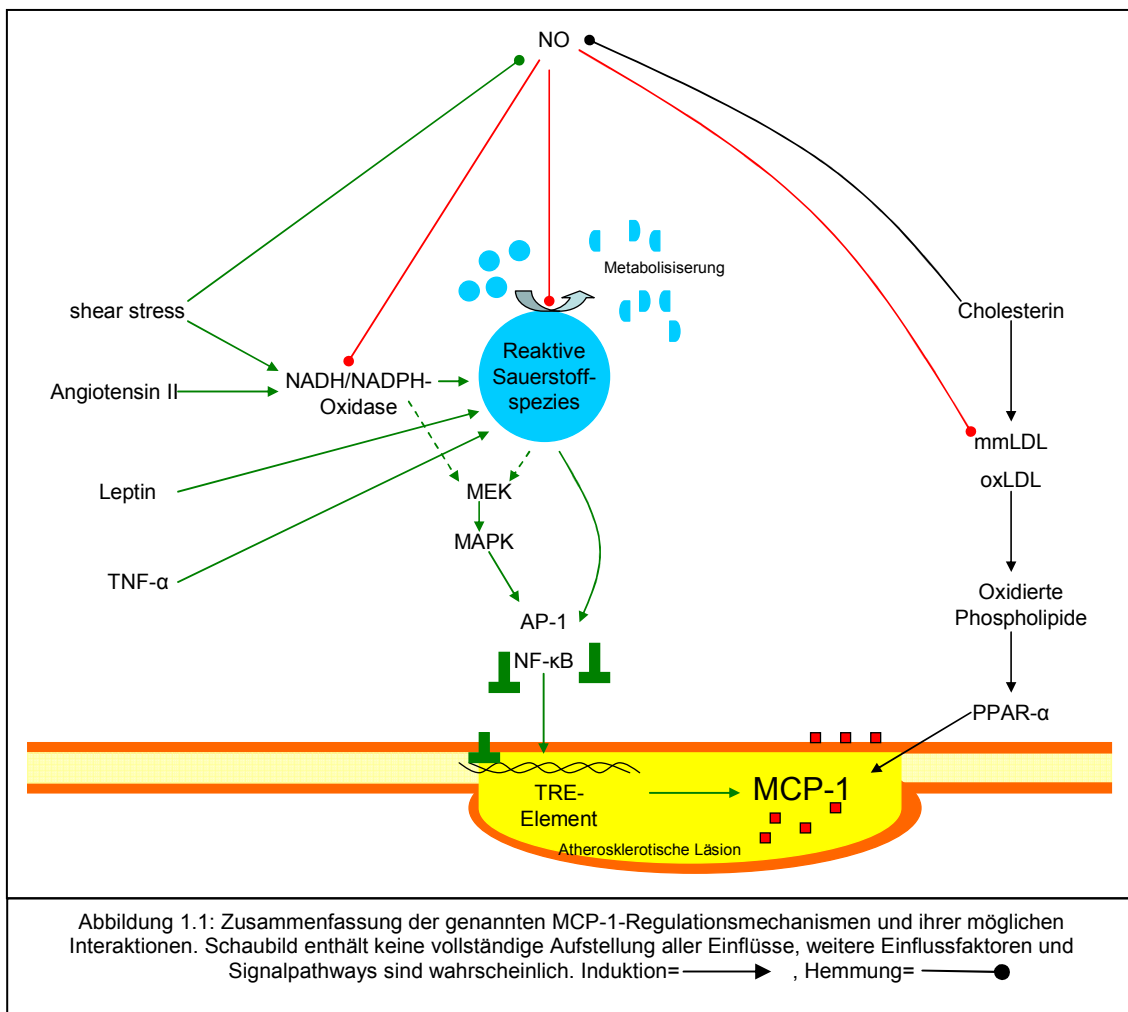


Abbildung 1.1: Zusammenfassung der genannten MCP-1-Regulationsmechanismen und ihrer möglichen Interaktionen. Schaubild enthält keine vollständige Aufstellung aller Einflüsse, weitere Einflussfaktoren und Signalpathways sind wahrscheinlich. Induktion=→, Hemmung=●

1. Einleitung

1.3 Das metabolische Syndrom:

a) Definition:

Obwohl bereits seit über 80 Jahren Assoziationen zwischen kardiovaskulären Risikofaktoren bekannt waren, erhielten diese Zusammenhänge erst 1988 richtiges Augenmerk unter dem Namen „Syndrom X“ (2, 51, 86, 87). Seither hatte es bereits diverse andere Namen wie „Insulinresistenzsyndrom“ (51, 112) oder „deadly quartet“ (51). Die ursprüngliche Bedeutung des „Syndrom X“ war eine gemeinsame Erhöhung des Triglyceridniveaus im Plasma, des Blutdrucks und das Vorliegen von Diabetes und Fettleibigkeit (42).

1998 wurde das Syndrom von der WHO unter dem Namen „metabolisches Syndrom“ neu definiert (51). Sie versteht darunter bei vorliegender Insulinresistenz oder gestörter Glucosetoleranz oder Diabetes das Vorliegen zweier der folgenden Kriterien: Übergewicht mit body mass index (BMI) $> 30 \text{ kg/m}^2$ oder waist-to-hip-ratio (WHR) $> 0,9$ bei Männern beziehungsweise $> 0,85$ bei Frauen, Hypertonus, Dyslipidämie mit erhöhten Triglyceriden $\geq 1,7 \text{ mmol/l}$ (150 mg/dl) und/oder HDL $< 0,9 \text{ mmol/l}$ (34,6 mg/dl) bei Männern beziehungsweise $< 1,0 \text{ mmol/l}$ (38,5 mg/dl) bei Frauen und Mikroalbuminurie $\geq 20 \mu\text{g/min}$ (2).

Das National Cholesterol Education Programm (NCEP) schuf mit dem Adult Treatment Panel III (ATP III) 2001 eine andere, klinische Definition des metabolischen Syndroms (2, 16, 33). Danach liegt es vor, wenn mindestens 3 der folgenden Kriterien gleichzeitig erfüllt werden: erhöhter Blutdruck $> 130/85 \text{ mmHg}$, erhöhter Hüftumfang, bei Männern $> 102 \text{ cm}$, bei Frauen $> 88 \text{ cm}$, erniedrigter HDL-Level bei Männern $< 40 \text{ mg/dl}$ (1,0 mmol/l), bei Frauen $< 50 \text{ mg/dl}$ (1,3 mmol/l), erhöhter Triglyceridspiegel $> 150 \text{ mg/dl}$ (1,7 mmol/l) und erhöhter Nüchternblutzucker $> 110 \text{ mg/dl}$ (2, 33).

Um die Verwirrung durch die uneinheitliche Definition des Syndroms zu beenden und Studien untereinander vergleichbarer zu machen, etablierte die International Diabetes Federation (IDF) im Konsens mit den Urhebern der vorhandenen Definitionen 2005 eine neue, einheitliche Definition des metabolischen Syndroms (2). Es liegt danach vor, wenn bestimmte, von

1. Einleitung

ethnischer Zugehörigkeit und dem Geschlecht abhängige Taillenumfänge überschritten werden (europäische Männer ≥ 94 cm, europäische Frauen ≥ 80 cm) und mindestens zwei der folgenden Kriterien erfüllt werden: Triglyceride > 150 mg/dl ($> 1,7$ mmol/l), HDL < 40 mg/dl ($< 1,03$ mmol/l) bei Männer beziehungsweise < 50 mg/dl ($< 1,29$ mmol/l) bei Frauen, Hypertonus ≥ 130 mmHg systolisch oder ≥ 85 mmHg diastolisch, erhöhte Nüchtern glukose ≥ 100 mg/dl ($\geq 5,6$ mmol/l) oder bekannter Diabetes Typ 2 (2).

Gemäß den Gemeinsamkeiten der verschiedenen Definitionen ist das metabolische Syndrom als eine Konstellation aus metabolischen Störungen von Lipid- und nicht-Lipid-Risikofaktoren für kardiovaskuläre Erkrankungen auf dem Boden von Übergewicht und Insulinresistenz zu verstehen (40, 86). Die verschiedenen Faktoren des Syndroms erhöhen jeder einzeln das kardiovaskuläre Risiko unterschiedlich stark (40, 51, 117) und ihre Kombination wiederum stärker als jeder einzelne (51, 117).

b) Pathophysiologie des metabolischen Syndroms:

Die pathophysiologischen Mechanismen sind noch nicht vollständig verstanden (40, 112). Die Assoziationen der verschiedenen Risikofaktoren untereinander komplizieren Analysen auf unabhängige Zusammenhänge (42). Es wird vermutet, dass eine gemeinsame metabolische Störung Ursache für das gesamte Störungsmuster des Syndroms ist (42).

Einige Studien halten die Insulinresistenz für entscheidend (16, 40, 42). Sie ist definiert als Resistenz von Gewebe gegen insulinvermittelte Glukoseverwertung (40, 86).

Andere Studien zeigen sowohl zwischen subkutanem als auch viszeralem Fett eine Assoziation zu allen ATP III-Kriterien des metabolischen Syndroms (16). Dies legt eine eigene Rolle der Fettleibigkeit bei der Entstehung des metabolischen Syndroms nahe (16). Die Verbindung zwischen exzessivem Bauchfett und Insulinresistenz ist seit langem bekannt (16, 55, 75, 86). Doch nach Körpergewichtsreduktion findet sich außer einer Besserung der

1. Einleitung

Insulinresistenz auch eine Besserung aller anderen Komponenten des metabolischen Syndroms (34, 55).

Wie große Studien zeigten, hat die abdominale Fettleibigkeit im Vergleich zur generellen Fettleibigkeit das größere Potential, kardiovaskuläre Erkrankungen auszulösen (16, 132). Dabei scheint speziell die abdominale Fettleibigkeit auch wesentlich stärker mit der Insulinresistenz in Verbindung zu stehen, als dies die generelle Fettleibigkeit tut (86). Daher vermögen Messwerte für generelle Fettleibigkeit das Erkrankungsrisiko nur unvollständig darzustellen (132).

Als Pathomechanismus ist das metabolisch aktive Fettgewebe Quelle verschiedener Proteine, sog. „Adipokine“ oder auch „Adipozytokine“ (19, 67, 101). Dies sind unter anderem Hormone wie Leptin (67, 69) und Adiponektin (16) und verschiedene proinflammatorische Zytokine wie TNF- α (16, 19, 101) oder Il-6 (17, 19). Wahrscheinlich vermitteln diese Moleküle das kardiovaskuläre Risiko, das mit Fettleibigkeit einhergeht, denn das exzessiv erhöhte Fettgewebe könnte mit einer subklinischen Inflammation (19) und der Überproduktion dieser Zytokine einhergehen (19, 67).

Sie beeinflussen auch die unterschiedlichen Kaskaden der anderen Fettmassewirkungen: so stimuliert TNF- α die Lipolyse im Fettgewebe und Il-6 erhöht die hepatische Triglyceridsynthese (17). Außerdem hemmen sie die Lipoproteinlipaseaktivität und blockieren damit die Entfernung triglyceridreicher Lipoproteine aus dem Plasma (17).

Einige Adipokine beeinflussen die Insulinwirkung: TNF- α hemmt die Tyrosinkinasephosphorylation des Insulinrezeptors, blockiert damit die Signalübertragung des „Insulinsignals“ und löst so Insulinresistenz und gestörte Glukoseverwertung aus (35). Im Menschen zeigte sich auch eine direkte, positive Korrelation zwischen Il-6-Spiegeln im Blut und dem Ausmaß der Insulinresistenz.

Es treten teils aber nur einige, nicht alle der untereinander assoziierten Abnormalitäten des metabolischen Syndroms auf, was darauf schließen lässt, dass keine davon ausschließlich durch die beschriebenen Pathomechanismen

1. Einleitung

reguliert wird (86). So tragen neben der Vielzahl an Mechanismen sicher auch individuelle Veranlagungen mit wechselnder Merkmalsausprägung zum bunten Erscheinungsbild des Syndroms bei (86).

Die atherogene Wirkung des metabolischen Syndroms entsteht wahrscheinlich als Ergebnis der Kombination der verschiedenen Risikofaktoren und deren individuellen proatherogenen Wirkungen und nicht durch einen einzigen, dominierenden Faktor (86).

c) Bedeutung von Übergewicht und Fettgewebe:

Übergewicht ist in westlichen Ländern epidemisch, 30% der erwachsenen US-Amerikaner werden gegenwärtig als fettleibig eingeschätzt, doppelt so viele als noch vor 20 Jahren (112, 129). Übergewichtig führt unabhängig von anderen Risikofaktoren zu erhöhter Morbidität und Mortalität an kardiovaskulären Erkrankungen und koronarer Herzkrankheit und zu erhöhtem Diabetesrisiko (129).

Der weitverbreitete BMI zeigt allerdings Schwächen bei der Abschätzung des kardiovaskulären Risikos (132). So erreichte er in vielen Studien nicht das nötige Signifikanzniveau als unabhängiger Risikofaktor (129, 132), während andere, weniger gebräuchliche Messwerte für Übergewicht wie der WHR oder der Taillenumfang dies am selben Probandenkollektiv durchaus taten (132).

Dies führte zur Betrachtung verschiedener Typen der Fettleibigkeit im Sinne der Fettverteilung (17). Es betrifft insbesondere die viszerale Fettleibigkeit oder auch „male type“, „abdominal obesity“ oder „central obesity“ genannt (17). Diese ist definiert als die vermehrte Ansammlung von Fettgewebe im viszeralen Bereich des Abdomens und direkt über CT oder MRT messbar (12).

Epidemiologische und metabolische Studien legen nahe, dass diese viszerale Fettansammlung als kardiovaskulärer Risikofaktor stärker ins Gewicht fällt (9, 27, 60). Dies dürfte sich aus den besonderen Eigenschaften des viszeralen Fettgewebes ergeben (17, 39): es besitzt eine höhere Zelldichte, mehr Androgen- und Glukokortikoidrezeptoren, ist anfälliger gegen

1. Einleitung

katecholamininduzierte Lipolyse und ist Quelle zahlreicher Botenstoffe (39, 119).

Bisher sind die Mechanismen zwischen Fettgewebe und Atherosklerose aber noch relativ unverstanden (13, 83, 106). Fettgewebe ist aber mehr als ein reiner Fettspeicher (67). Vielmehr ist es metabolisch sehr aktiv (16, 67), endokrin und parakrin sezernierend (71) und als solches „endokrine Organ“ (69) nach dem lymphatischen Gewebe der größte Produzent an Signalmolekülen im menschlichen Körper (112). Allerdings ist die biologische Signifikanz der sezernierten Moleküle größtenteils noch unbekannt (112). Bei Übergewicht und Adipositas bewirkt das exzessiv erhöhte Fettgewebe eine Überproduktion von Adipokinen (7, 67, 69). Reduktion der Fettmasse verbessert deren Plasmaspiegel (7, 69). Unter den sezernierten Proteinen beeinflussen zum Beispiel Leptin, PAI-1, TNF- α , und IL-6 die Atherosklerose (112).

Einen möglichen Mechanismus könnten die sezernierten, proinflammatorischen Zytokine wie IL-6 und TNF- α darstellen (57, 106, 112, 127), die entweder direkte atherosklerosefördernde Effekte haben (57) oder indirekt über die Förderung von Thrombose (57) und Inflammation wirken (57, 112).

Möglich ist auch die verstärkte Induktion der Monozytenwanderung durch die Gefäßwand und ihre Umwandlung in Makrophagen (69). TNF- α und andere Adipokine erhöhen in Endothelzellen und glatten Gefäßmuskelzellen die Expression (69, 83) und Sekretion (83) der Adhäsionsmoleküle VCAM-1 und ICAM-1 und MCP-1 (69).

Bei erhöhtem BMI findet sich außerdem eine CRP-Erhöhung (7, 21, 57, 106), die sich parallel zur Fettmasseschwankung verändert (21), als Hinweise auf eine subklinische Inflammation bei Übergewicht (7, 57). Die genaue Rolle einer solchen „Akute-Phase-Reaktion“ bei der Atherosklerose ist noch unklar (57), doch zeigt sich CRP als Prädiktor für kardiovaskuläres Risiko (86, 89, 90).

1. Einleitung

1.4 Fragestellung:

Der aktuelle Informationsstand über die pathophysiologischen Abläufe der Atherosklerose und die zahlreichen bekannten Einflussfaktoren lassen nach wie vor viele Fragen offen. Eine bessere Kenntnis der beteiligten immunologischen und inflammatorischen Abläufe könnten viele Antworten liefern. Ein relativ neuer Entzündungsmediator ist MCP-1. Seine bekannte Wirkung als monozyten-anlockender Botenstoff und Befunde hoher MCP-1-Konzentrationen in atherosklerotischen Plaques lassen den Verdacht auf eine Schlüsselrolle des MCP-1 im Atheroskleroseablauf zu.

Das Ziel dieser Arbeit ist es, einen möglichen Zusammenhang zwischen MCP-1-Plasmaspiegeln und dem Ausmaß einer sonographisch feststellbaren Atherosklerose in Form einer erhöhten Intima-Media-Dicke (IMT) zu untersuchen. Außerdem sollen Zusammenhänge zwischen traditionellen Risikofaktoren und MCP-1 ermittelt werden. Um deutlichere Effekte zu sehen untersuchten wir ein Kollektiv mit erhöhtem kardiovaskulärem Risiko im Sinne eines erhöhten Diabetesrisikos. Für diese Subgruppe sind auch Präventivmaßnahmen von besonderer Bedeutung. Zudem wurden junge Probanden untersucht um Einflüsse durch eine bereits fortgeschrittene Atherosklerose auszuschließen.

2. Methodik:

2.1 Probandengruppe und Basisuntersuchungen:

Die Untersuchung umfasste 172 ausgewählte Probanden, die bezüglich ihrer Gefäßparameter untersucht wurden. Alle waren Teilnehmer der TULIP-Studie zur Diabetesprävention der Universität Tübingen und erfüllten folgende Einschlusskriterien: BMI $> 27 \text{ kg/m}^2$ und/oder Zustand nach Gestationsdiabetes und/oder positive Familienanamnese für Typ 2 Diabetes.

Die Ausschlusskriterien waren: erhöhter Nüchternblutzucker (Nüchternblutzucker $> 7 \text{ mmol/l}$ beziehungsweise $> 126 \text{ mg/dl}$), erhöhter Blutzucker 120 Minuten nach Glukosegabe von 40g/m^2 Körperoberfläche (120 Min.-Blutzucker $> 11,1 \text{ mmol/l}$ beziehungsweise $> 200 \text{ mg/dl}$), ausgeprägt erhöhte Triglyceride (Triglyceride $> 500 \text{ mg/dl}$), ausgeprägt erhöhtes Gesamtcholesterin (Gesamtcholesterin $> 300 \text{ mg/dl}$), Hypertonie ab Schweregrad 3 (systol. RR $> 180 \text{ mmHg}$ oder diastol. RR $> 110 \text{ mmHg}$), Zeichen von Infektion oder anderweitig bedingte, signifikante CRP-Erhöhen (CRP $> 1 \text{ mg/dl}$), signifikante Hyperhomocysteinämie (Homocystein $> 15 \text{ mmol/l}$), Über- oder -Unterfunktion der Schilddrüse (TSH $> 5 \text{ mU/l}$ oder TSH $< 0,2 \text{ mU/l}$), Typ 1 Diabetes (Glutamatdecarboxylaseautoantikörper (GAD-Ak) $> 1 \text{ U/ml}$).

Probanden mit Extremwerten bei MCP-1 (MCP-1 $> 400 \text{ pg/ml}$) wurden ebenfalls ausgeschlossen ($n = 8$). Das Studienprotokoll wurde vom Ethikkomitee der Eberhardt-Karls-Universität Tübingen genehmigt.

An allen Probanden wurde eine allgemeine Anamnese mit dem Schwerpunkt auf vaskulären Erkrankungen durchgeführt und ihr Rauchverhalten erfasst. Ihre Angaben wurden in Pack Years umgerechnet. Um ungenaue Angaben über bisheriges Rauchverhalten nicht in die Analyse einfließen zu lassen, erfolgte die Gliederung der Population in aktive und nicht aktive Raucher.

Blutdruckwerte wurden mit der auskultatorischen Methode nach Riva Rocci mittels einer handelsüblichen Blutdruckmanschette WelchAlkyn® blood

2. Methodik

pressure cuff, Adult, Range 34,3 cm-25,3 cm und Stetoskop DeHarvey® Elite gemessen.

Der BMI wurde ermittelt durch Messung des Körpergewichts mittels mechanischer Säulenwaage (Modell Seca 709, seca GmbH und CoKG, Hammen Steindamm 9-25, Hamburg) und der Körpergröße (mittels handelsüblicher Messlatte) und anschließender Berechnung nach der Formel: Körpergewicht in kg/ (Körpergröße in Meter)².

Zur Bestimmung des waist-to-hip-ratio, also des Quotient aus Tailenumfang zum Hüftumfang, wurden beide Umfänge mittels handelsüblichem Maßband gemessen und der Quotient errechnet als Tailenumfang in cm/Hüftumfang in cm.

Die Messung des prozentualen Körperfettanteils erfolgte mittels bioelektrischer Impedanzanalyse (InBody 3.0 und InBody 4.0, Body Composition Analyser, Biospace Co, Ltd.; Seoul, Korea). Dabei wird die Eigenschaft ausgenutzt, dass der Widerstand des Gewebes gegen elektrischen Strom von seinem Flüssigkeitsgehalt abhängt (16). Hoch hydriertes, fettfreies Gewebe leitet den Strom gut, während schlecht hydriertes Fettgewebe eher einen Isolator darstellt (16). Die Messung des leitenden Volumens beruht auf dem Prinzip des ohmschen Gesetzes, wonach Volumen abhängt von der Länge²/elektrischen Widerstand (16). Der vom Gerät ermittelte Impedanzindex korreliert mit der fettfreien Körpermasse, deren Schätzungen mit den Messwerten aus dem Referenzverfahren gut übereinstimmen (16). Aus diesem Messwert lässt sich auf den Fettgehalt im Körper rückschließen (9).

Die von uns durchgeführte Messung erfolgt an beiden Seiten an Armen und Beinen über 8 verschiedene Elektroden: 4 Fußelektroden an beiden Seiten, je eine an Ballen und Ferse und 4 Handelektroden an beiden Seiten, je eine an Daumen und Handfläche. Dies ermöglicht die getrennte Betrachtung der Stromflüsse verschiedener Körperareale (9).

2. Methodik

Das Gerät benutzt Wechselstrom der Stärke 250 μ A in 4 unterschiedlichen Frequenzen zwischen 5 und 500 kHz. Hierbei messen niedere Frequenzen den extrazellulären, die Frequenzen über 200 kHz den intrazellulären Flüssigkeitsgehalt und erlauben so eine getrennte Erfassung beider Flüssigkeitskomponenten (9, 16).

Die Messung erfolgt in aufrechter, entspannter Körperhaltung am nüchternen Probanden, vor physischer Anstrengung und nachdem die Kontaktflächen der Elektroden durch Desinfektionslösung von Elektrolyten gereinigt wurden.

Diese besonderen Messmodalitäten beseitigen die Schwächen bisheriger Körperimpedanzmessmethoden mit Niedervoltströmen und weniger Messelektroden und erzielen gut reproduzierbare Ergebnisse und höchste Messgenauigkeit in sehr guter Übereinstimmung mit Standardmessmethoden wie der Unterwasserwägung oder Dualenergie Röntgenabsorptiometrie (9, 16).

2.2 Messung der Intima-Media-Dicke:

Die Intima-Media-Dicke, abgekürzt IMT vom international gebrauchten, englischen „Intima-Media-Thickness“, dient als diagnostisches Mittel auf frühe strukturelle Gefäßwandveränderungen in vivo (74).

a) Patientenvorbereitung:

Die Patienten wurden nach einer 8-12-stündigen Nüchternphase gemessen. Metabolische und inflammatorische Diagnostik erfolgte am gleichen Tag mit der Erfassung der Intima-Media-Dicke. Die Probanden trieben vor der Messung keinen Sport um den Vagotonus möglichst niedrig zu halten (25). Die Messung erfolgte in einem ruhigen und klimatisierten Raum mit 21-22° Celsius.

b) Geräteanforderungen:

Es wurde ein hochauflösendes Ultraschallgerät (ESAOTE AU4, Idea Biomedica®, München) mit einem Linearschallkopf mit 13 Mhz, axiale Auflösung 0,12 mm, maximale Eindringtiefe 4,5 cm, mit integriertem EKG-Modul und integrierter Aufzeichnungstechnik benutzt.

2. Methodik

c) Untersuchungsablauf:

Der Patient wurde in einer bequemen Liegeposition mit leicht erhöhtem Oberkörper gelagert. Einschnürende Kleidungsstücke oder Schmuck wurden abgelegt und EKG-Elektroden aufgeklebt.

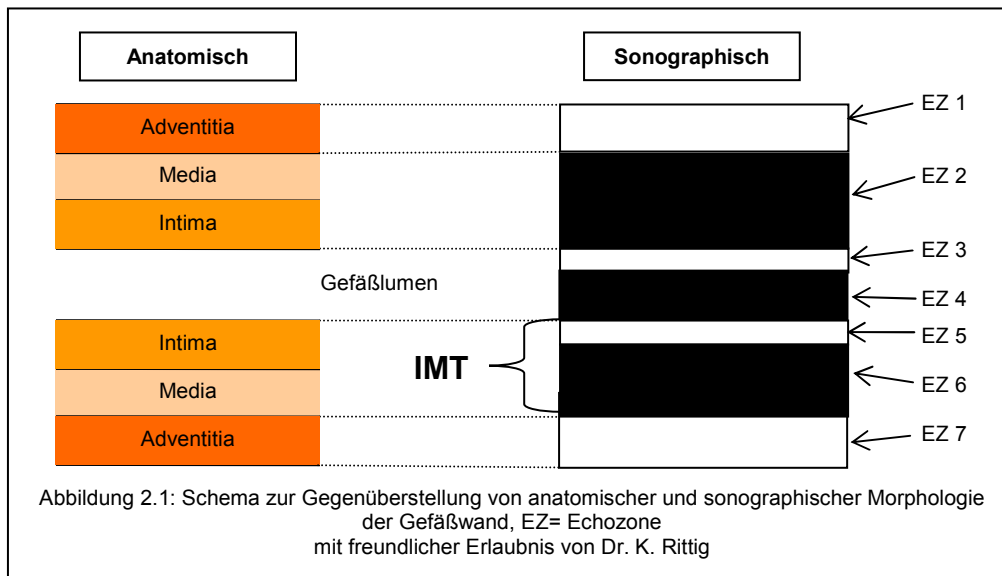
Eine spezifische Anamnese wurde erhoben. Nach Einhaltung der Ruhephase von mindestens 10 Minuten unter Puls- und Blutdrucküberwachung, bis zum Ausbleiben größerer Schwankungen der überwachten Parameter, erfolgte die IMT-Messung.

d) Untersuchungstechnik:

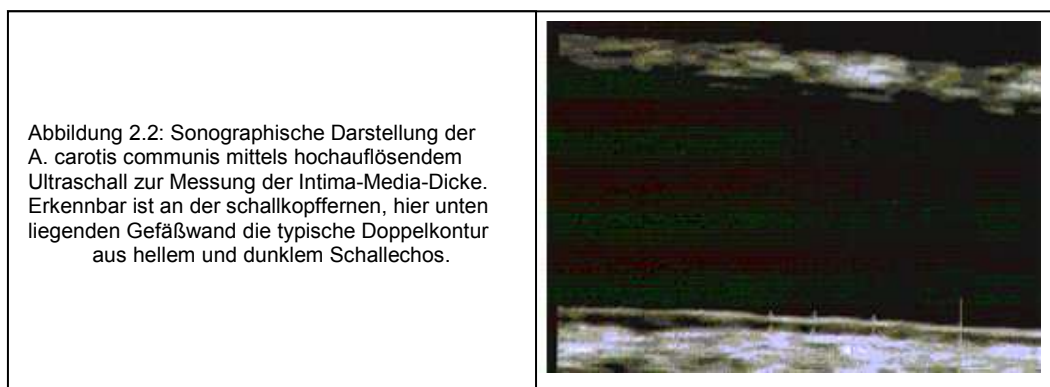
Die sonographischen Messungen erfolgten gemäß der „leading-edge-Technik“ nach Wendelhag et al. (136):

Der dreischichtige Gefäßwandaufbau, bestehend aus außen liegender Tunica adventitia, in der Mitte gelegener Tunica media und innen gelegener Tunica intima, stellt sich im Ultraschall in typischer Weise dar (s.a. Abb. 2.1 u. Abb. 2.2): die Adventitia als helle Zone (Echozone 1 = EZ 1, Echozone 7 = EZ 7), die Media als dunkle Zone (EZ 2, EZ 6). Eine Ausnahme bildet die zur Abbildung zu dünne Intimaschicht (EZ 3, EZ 5). Sie verursacht zwar ein Schallecho, das sich aber dicker als die tatsächliche, aus einer einzelnen Zellschicht bestehende Intima darstellt und sich in schallkopferne Richtung ausdehnt. Entsprechend projiziert sich die zu dick abgebildete, helle Schicht der schallkopfnahen Intima ins Gefäßlumen (EZ 3), die der schallkopffernen Intima in die Media (EZ 5) (5, 6, 25, 136). Die erste, helle Linie stellt an der schallkopffernen Gefäßwand die Grenze Lumen-Intima dar, die zweite die Grenze Media-Adventitia. Eine genaue Grenze zwischen Intima und Media ist aus den oben genannten, physikalisch-sonographischen Gründen nicht sichtbar (s. Abb. 2.1) (74). Die Messung der Dicke der Intima zusammen mit der Media erfolgt also von Beginn der Intima, entsprechend dem lumenseitigen Beginn der EZ 5 bis zum Beginn der Adventitia, abgebildet als lumenseitiger Beginn der EZ 7.

2. Methodik



Die Arteria carotis communis wurde circa 1 cm proximal des Bulbus im Längsschnitt so dargestellt, dass beide Wände als die bereits besprochene Doppelkonturen erschienen. Am eingefrorenen Bild wurde enddiastolisch, also zum peak der R-Zacke der simultan aufgezeichneten EKG-Kurve, gemessen. Die IMT wurde gemäß der leading-edge-Technik mittels elektronischer Kaliper als Abstand vom lumenseitigen Beginn des inneren Schallreflexes bis zum lumenseitigen Beginn des äußeren Schallreflexes an der schallkopffernen Gefäßwand gemessen. Es erfolgte die Bestimmung von je 3 Dicken aus 2 verschiedenen Schalleinstrahlwinkeln an der gleichen Gefäßstelle. Aus ihnen wurde der Mittelwert gebildet.



2. Methodik

Eine Messung an der schallkopfnahen Wand ist wegen den physikalischen Eigenheiten nur eingeschränkt möglich, denn die Adventitia wird in die Media hinein projiziert, sodass eine klare Bestimmung der gesuchten Wandgrenzen hier nicht möglich ist (74).

2.3 Monozyten chemoattractant Protein-1- Bestimmung:

Das MCP-1 wurde durch einen handelsüblichen ELISA („human MCP-1 BMS 281“, Bender MedSystems GmbH, Campus Vienna Biocenter 2, A-1030 Vienna, Austria) bestimmt.

Dabei binden monoklonale anti-MCP-1-Antikörper, die an ein Medium gebunden sind, das MCP-1 aus dem Probenplasma. Dazugegebene, enzymgebundene anti-MCP-1-Antikörper, in diesem Fall HRP-konjugiert, binden anschließend an das bereits am Medium gebundene MCP-1. Es folgt ein Waschvorgang mit einer Lösung PBS mit 1% Tween 20, der ungebundene, anti-MCP-1-Antikörper entfernt. Die antikörpergebundenen HRP-Enzyme setzen das, nach dem Waschvorgang hinzugegebene Substrat, eine Lösung mit Tetramethyl-Benzidine und 0.02% gepuffertem Hydrogenperoxid, zu einem farbigen Produkt um. Die Färbung erfolgt proportional zum MCP-1-Gehalt der Probe. Die Reaktion wird durch Phosphorsäurezugabe gestoppt und die Adsorbanz von Licht der Wellenlänge 450 nm in einem Spektrophotometer gemessen. Ein Vergleich zu einer Verdünnungsreihe aus sieben Standardproben mit vorgegebener MCP-1-Konzentration lässt auf den MCP-1-Gehalt der Probe schließen.

Die Sensitivität des Tests liegt bei einer Nachweisgrenze von 3,5 pg/ml MCP-1. Er ist mit einem intra-assay-Variationskoeffizienten von 4,7 % und einem inter-assay-Variationskoeffizienten von 8,7 % reproduzierbar.

2.4 Laborwerte:

Zur Bestimmung der Insulinresistenz der Probanden wurde ein oraler Glukosetoleranztest (oGTT) durchgeführt. Dazu bekamen die Probanden nach dem Legen einer Venenverweilkanüle im Cubitalbereich oder auf dem

2. Methodik

Handrücken (Firma Braun ®, Melsungen, 22 G) eine Glukoselösung in der Dosis 40 g/m² Körperoberfläche zu trinken (Dextro ® O.G.T., 300ml). Sie enthielt ein Gemisch aus Mono- und Oligosacchariden, welches nach intestinaler Spaltung wasserfreie Glukose freisetzt. Es folgten Blutentnahmen nüchtern, sowie 15, 30, 60, 90 und 120 Minuten nach der Glukosegabe zur Bestimmung der Blutglukosekonzentration und der Insulinkonzentration.

Die Blutzuckerbestimmung aus den verschiedenen Proben erfolgte durch das Analysegerät ADVIA 120 ® und dazugehörigen Reagenzienkits der Firma Bayer (Bayer Vital GmbH, Geschäftsbereich Diagnostics, Fernwald, Deutschland). Die Insulinkonzentration der Proben wurde ebenfalls maschinell mittels des Analysegeräts ADVIA Centaur ® der Firma Bayer bestimmt.

Der Insulinsensitivitätsindex nach Matsuda (ISI-Matsuda) errechnet sich aus den Messwerten Nüchterninsulin, Nüchternglukose, mittlere Glukosekonzentration beim oGTT sowie der mittleren Insulinkonzentration beim oGTT (79). Seine Formel lautet:
$$\text{ISI-Matsuda} = 10000 / \sqrt{(\text{Nüchternglukosekonzentration} \times \text{Nüchterninsulinkonzentration}) \times (\text{mittlere Glukosekonzentration bei oGTT} \times \text{mittlere Insulinkonzentration bei oGTT})}$$
 (79).

Der HbA_{1c} wurde durch automatisierte Hochleistungschromatographie mit Reagenzien der Firma Chromsystems bestimmt (Reagenzien Glycated Haemoglobin (HbA_{1c}) in Whole Body by automated analysers, Chromsystems Instruments & Chemicals GmbH, München, Deutschland).

C-reaktives Protein wurde mittels des „C-reaktive Protein wide range (CRPwr) Reagent Kit“ Produktnummer KR00180 der Firma Scil (Scil Diagnostics GmbH, Viernheim, Deutschland) für Analysegeräte Modell ADVIA ® Chemistry Systems der Firma Bayer (Bayer Vital GmbH, Geschäftsbereich Diagnostics, Fernwald, Deutschland) bestimmt. Dabei handelt es sich um einen immunologischen Agglutinationstest mit Reaktionsverstärkung durch Latex: Latex gebundene anti-CRP-Antikörper reagieren mit dem Antigen der Probe

2. Methodik

und formen einen unlöslichen Antigen-Antikörper Komplex dessen Agglutination turbidimetrisch gemessen wird.

Triglyceride wurden mittels eines Reagenzkits Produktnummer B01-4133-01 der Firma Bayer für ihre Analysegeräte Modell ADVIA ® 1650 Chemistry Systems in diesem Gerät bestimmt. Das Verfahren beruht auf einer Drei-Schritt-Reaktion nach Fossati mit Trinder-Endpunkt. Der Gesamt-Triglyceridgehalt wird bestimmt durch eine Reihe von enzymvermittelten Metabolisierungen an deren Endpunkt ein farbiger Komplex steht, dessen Adsorbanz bei 505 nm spektrometrisch gemessen wird.

Cholesterol wurde mit dem Reagenzkit Produktnummer B01-4124-01 der Firma Bayer für ihr Analysegerät Modell ADVIA ® 1650 Chemistry Systems in diesem Gerät bestimmt. Die Methode basiert auf einer mehrschrittigen enzymatischen Reaktion an deren Ende die Adsorbanz eines farbigen Komplexes bei 505 nm gemessen wird.

Die Bestimmung des HDL-Cholesterins erfolgte mittels der „Direkt HDL Cholesterin II (HDL II) Reagenzien“ von Bayer im Modell ADVIA ® 1650 Chemistry Systems des gleichen Herstellers. Es wird dabei ohne vorherige Separation nach einem Verfahren von Izawa et al. gemessen. Dabei wird in einem ersten Reaktionsschritt alles Cholesterin aus Chylomikronen, VLDL und LDL freigesetzt und eliminiert. Im zweiten Reaktionsschritt wird Cholesterin enzymatisch aus HDL freigesetzt und die Konzentration des Produkts aus weiteren enzymatischen Verstoffwechselungen als Quinoniminpigment bei 600 nm spektrometrisch gemessen. Die Adsorption verhält sich direkt proportional zur Cholesterinkonzentration.

Das LDL-Cholesterin wurde bestimmt mittels dem „Direkt LDL Cholesterin Reagenzien“-Kit von Bayer für ihren ADVIA ® 1650 durch ein Bestimmungverfahren ohne vorherige Separation mit Trinder-Endpunkt nach

2. Methodik

Okada et al.. Ähnlich wie beim HDL wird im ersten Schritt sämtliches nicht-LDL Cholesterin entfernt und im zweiten enzymatisch aus LDL Cholesterin Quinoniminpigment hergestellt und gemessen.

Die Leptinbestimmung wurde durchgeführt mit einem Radioimmunoassay/RIA (Human Leptin RIA Kit, Katalog.No.: HL81K, Linco Research, St. Charles, Missouri, USA). Hierbei wird mit ^{125}I -markiertes, humanes Leptin mit Antiserum gegen menschliches Leptin aus Hasen inkubiert. Das Leptin des Probandenserums verdrängt das radioaktiv markierte Antigen von den Antikörpern. Diese erhöhte Menge ungebundenes, markiertes Leptin und die verminderte Menge gebundenes, radioaktives Leptin wird nach Trennung beider voneinander gemessen. Der Vergleich mit der Messserie einer Reihe bekannter, unmarkierter Leptinkonzentrationen ermöglicht die quantitative Bestimmung der Leptinserumkonzentration.

Die Bestimmung von Tumor-Nekrose Faktor- α (TNF- α) wurde mit dem Kit „Quantikine $\text{\textcircled{R}}$ HS Human TNF- α /TNFSF1A Immunoassay“, einem ELSIA nach der „quantitative sandwich enzyme immunoassay technique“, der Firma R&D Systems (R&D Systems, Inc., 614 McKinley Place N.E., Minneapolis, MN 55413, USA) durchgeführt.

Il-6 wurde mittels der gleichen Technik durch „Quantikine $\text{\textcircled{R}}$ HS human Il-6“-Kit ebenfalls von R&D Systems gestimmt.

Zum Ausschluss eines Diabetes mellitus Typ 1 wurden alle Probanden auf anti-GAD-65-Antikörper untersucht und ab Werten $> 1,0$ U/ml von der Studie ausgeschlossen. Die Bestimmung erfolgte mittels handelsüblichem Radioliganden Assay (CentAK $\text{\textcircled{R}}$ antiGAD65, MEDIPAN DIAGNOSTICA, Selchow, Deutschland). Dabei bindet der im Probandenserum vorhandene Autoantikörper gegen Glutaminsäure Decarboxylase 65 (GAD 65) in pankratischen β -Zellen an rekombinante, humane ^{125}I -GAD65-Enzyme des

2. Methodik

Testkits. Danach zugegebenes, an Zellen gebundenes Protein A bindet an die Fc-Fragmente der 125-Iod-GAD65/anti-GAD65-Immunkomplexe und ermöglicht so ihre leichte Abtrennung durch Zentrifugation und anschließende Bestimmung des Messsignals mit Vergleich zu einer Standardreihe zur Konzentrationsbestimmung.

Homocystein wurde durch Hochleistungschromatographie bestimmt (Reagenzienkit Homocystein im Plasma, Chromsystems Instruments & Chemicals GmbH, München, Deutschland).

Die Bestimmung des TSH erfolgte mittels des Analysegerätes Modell ADVIA Centaur® und des dazugehörigen Reagenzienkits (Bayer Vital GmbH, Geschäftsbereich Diagnostics, Fernwald, Deutschland).

2.5 Statistik:

Die statistischen Maßzahlen wurden nach Beratung durch das Institut für Medizinische Informationsverarbeitung (IMI) Tübingen mit der Computersoftware JMP 5.0 (SAS Institute Inc., Cary, North Carolina, USA) errechnet.

Als deskriptive Lage- und Streuungsmaße werden Mittelwerte mit der dazugehörigen Standardabweichung angegeben.

Eine Untersuchung auf Normalverteilung erfolgte mittels Shapiro-Wilk-Test auf Normalverteilung, dabei wurde die Anpassung an die Normalverteilung ab $0,2 \geq p \geq 0,05$ als schwach, bei $p < 0,05$ als fehlend definiert.

Die unifaktorielle Analyse erfolgte durch einfache lineare Regressionsanalyse. Bei allen Auswertungen waren die Anforderungen zur Durchführung einer einfachen, linearen Regressionsanalyse erfüllt. Angegeben werden Korrelationskoeffizient nach Pearson, Gleichung der Regressionsgeraden, p-Wert, 95%-Konfidenzintervall des Regressionskoeffizienten für x und r^2 als Bestimmtheitsmaß.

2. Methodik

Die multifaktorielle Analyse wurde mittels multipler linearer Regressionsanalyse durchgeführt. Alle Anforderungen zu ihrer Durchführung werden vom vorliegenden Datensatz erfüllt. Die eingehenden Größen wurden auf ihre Unabhängigkeit und mögliche Wechselwirkungen untersucht. Angegeben werden hierzu der adjustierte Regressionskoeffizient, dessen Standardfehler, das entsprechende 95%-Konfidenzintervall, der p-Wert, die Anzahl der Messwerte als n und zur Verdeutlichung der Aussagekraft des Modells das Bestimmtheitsmaß R^2 und die Verteilung der Residuen.

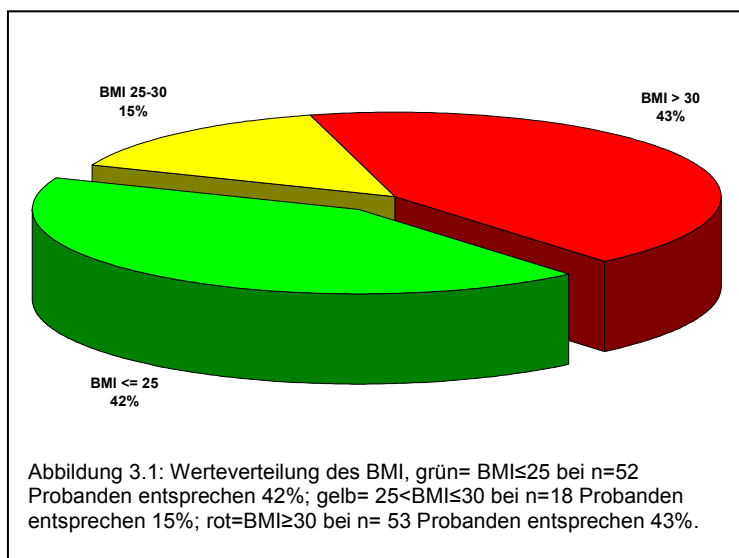
3. Ergebnisse

3. Ergebnisse:

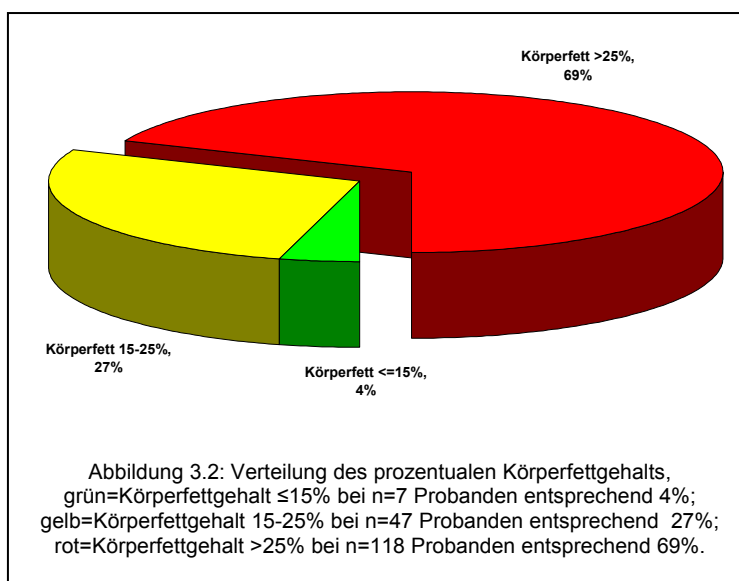
3.1 Die Studienpopulation:

Das untersuchte Kollektiv (s.a. Tab. 3.1, 3.2) umfasste 172 Probanden. Dabei handelte es sich um 104 Frauen und 65 Männer, deren Altersmittelwert 41,5 Jahren betrug, mit einer Standardabweichung (SD) von 12,4 Jahren. Davon waren 23 Probanden aktive Raucher, alle anderen Probanden waren zum Untersuchungszeitpunkt Nichtraucher.

Das Körpergewicht betrug im Mittel $82,3 \text{ kg} \pm 16,7 \text{ kg SD}$, die Körpergröße im



Mittel $170,9 \text{ cm} \pm 9,3 \text{ cm SD}$ was einen mittleren BMI von $28,2 \text{ kg/m}^2 \pm 5,5 \text{ kg/m}^2 \text{ SD}$ entsprach (s.a. Abb. 3.1). Die mittlere waist-to-hip-ratio betrug $0,88 \pm 0,09$ bei einem mittleren prozentualen Körperfettanteil von $30,5\% \pm 9,3\%$ (s.a. Abb. 3.2).



Im Rahmen eines oGTT wurden Nüchternblutzuckerwerte von $90,5 \text{ mg/dl} \pm 9,5 \text{ mg/dl}$ und Nüchterninsulinwerte von $55,4 \text{ pmol/l} \pm 34,4 \text{ pmol/l}$ gemessen. 120 Minuten nach Glukosebelastung betrug der mittlere Blutzucker $116 \text{ mg/dl} \pm 30,8 \text{ mg/dl}$ und der Mittelwert des

3. Ergebnisse

Plasmainsulin $427,5 \text{ pmol/l} \pm 394,9 \text{ pmol/l}$. Daraus errechnete sich ein mittlerer ISI-Matsuda-Index von $16,4 \pm 9,8$ (Formel s. Kapitel 2.4). Der mittlere HbA_{1c} lag mit $5,4\% \pm 0,4\%$ im Normbereich.

Parameter	Mittelwert	Standard-abweichung	Messwertanzahl n=
weibl.Geschlecht	-	-	107
männl.Geschlecht	-	-	65
Alter (Jahre)	41,5	12,4	172
Gewicht (kg)	82,3	16,7	172
BMI (kg/m ²)	28,2	5,5	172
WHR	0,88	0,09	171
Körperfettanteil (%)	30,5	9,3	172
ISI-Matsuda-Index	16,4	9,8	172
BZ nüchtern (mg/dl)	90	9	172
BZ nach 120 Min. (mg/dl)	117	31	172
Insulin nüchtern (mmol/l)	55,4	34,4	172
Insulin nach 120 Min. (mmol/l)	427,5	394,9	172
HbA _{1c} (%)	5,4	0,4	172
Triglyceride (mg/dl)	112,5	66,6	172
Gesamtcholesterin (mg/dl)	189,8	30,6	172
HDL (mg/dl)	55,5	14,0	172
LDL(mg/dl)	119,3	26,9	172
Leptin (ng/dl)	20,7	17,7	142
CRP (mg/dl)	0,17	0,19	170
TNF- α (pg/dl)	4,1	8,1	163
Interleukin 6 (pg/dl)	1,01	2,2	163
syst. RR (mmHg)	128	16	142
diast. RR (mmHg)	81	11	142

Tabelle 3.1: Werteverteilung der Einflussgrößen, alle Angaben als Mittelwert \pm Standardabweichung und Anzahl der erhobenen Messwerte, Einheiten in Klammer, BZ=Blutzucker

Bei den gemessenen Blutfettwerten betrug das arithmetische Mittel der Studienpopulation für Plasmatriglyceride $112,5 \text{ mg/dl} \pm \text{SD von } 66,6 \text{ mg/dl}$, für das Gesamtcholesterin $189,8 \text{ mg/dl} \pm 30,6 \text{ mg/dl}$, für HDL-Cholesterin $55,5 \text{ mg/dl} \pm 14,0 \text{ mg/dl}$ und für LDL-Cholesterin $119,3 \text{ mg/dl} \pm 26,9 \text{ mg/dl}$.

Es wurde für Leptin ein Mittelwert von $20,7 \text{ ng/dl} \pm 17,7 \text{ ng/ml}$ gemessen, für CRP betrug der Mittelwert $0,17 \text{ mg/dl} \pm 0,19 \text{ mg/dl}$, für TNF- α $4,1 \text{ pg/ml} \pm 8,1 \text{ pg/ml}$ und für Interleukin 6 $1,0 \text{ pg/ml} \pm 2,2 \text{ pg/ml}$.

3. Ergebnisse

Der mittlere Blutdruck nach Riva-Rocci lag bei 128 mmHg \pm 16 mmHg systolisch zu 81 mmHg \pm 11 mmHg diastolisch.

Bei den untersuchten Zielgrößen (s.a. Tab. 3.2) zeigte sich ein mittlerer MCP-1-Wert von 167,2 pg/ml \pm 74,3 pg/ml. Die mittlere IMT der Gesamtpopulation war 0,54 mm \pm 0,11 mm SD.

Zielgröße	Mittelwert	Standardabweichung
MCP-1 (pg/ml)	167,2	72,3
IMT linke A.carotis comm.(mm)	0,55	0,12
IMT rechte A.carotis comm.(mm)	0,54	0,12
mittlere IMT (mm)	0,54	0,11

Tabelle 3.2: Werteverteilung der Zielgrößen, alle Angaben als Mittelwerte \pm Standardabweichung, alle hier aufgeführten Messwerte waren für das gesamte Kollektiv von n=172 Probanden verfügbar.

Da unter allen Laborparametern nur das prozentuale Körperfett (Shapiro-Wilk-Test auf Normalverteilung $W=0,971$, $P=0,1940$) und der HbA_{1c} (Shapiro-Wilk $W=0,977$, $P=0,8308$), annähernd normalverteilt waren, wurden alle nicht normalverteilten und rechtsschiefverteilten Messparameter zur weiteren Analyse logarithmisch transformiert um sie besser an die Normalverteilung anzunähern (s.a. Tab.3.3).

Die beide Zielgrößen MCP-1 ($W=0,960$, $P=0,0013$) und mittlere Intima-Media-Dicke (Shapiro-Wilk $W=0,988$, $P=0,5798$) wurden von der Transformation ausgenommen, um sie untereinander mit besserer Übersichtlichkeit vergleichen zu können.

Die Analyse der Einflussgrößen auf Abhängigkeiten untereinander ergab verschiedene Komplexe an zusammenhängenden Messparametern:

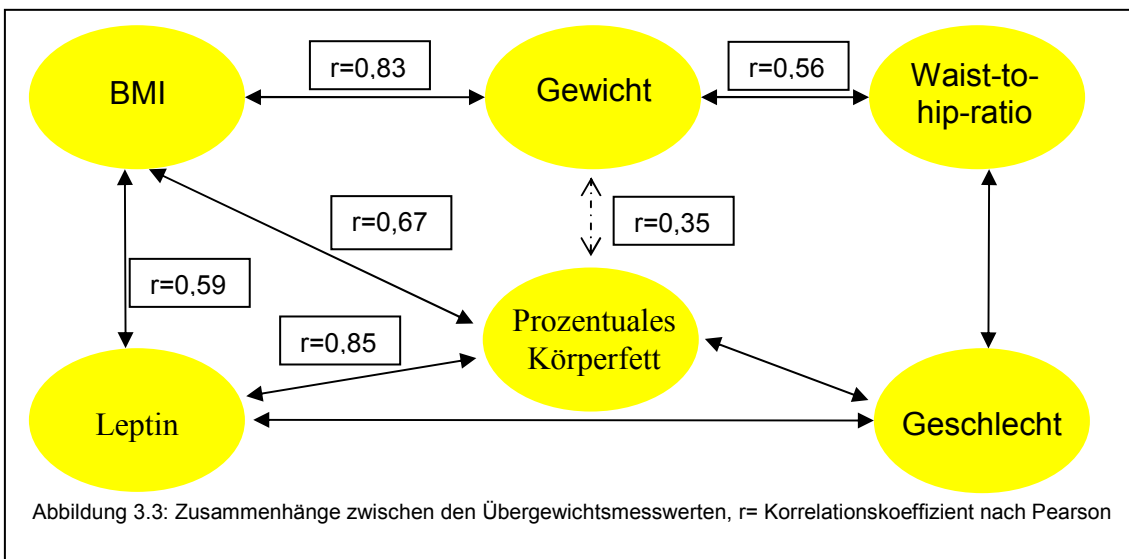
Das weibliche Geschlecht war assoziiert mit hohem prozentualen Körperfettanteil, niedrigem WHR und hohem Leptin.

In einem größeren Komplex korrelierten die anthropometrischen Messwerte für Körpergewicht untereinander (s. Abb.3.3).

3. Ergebnisse

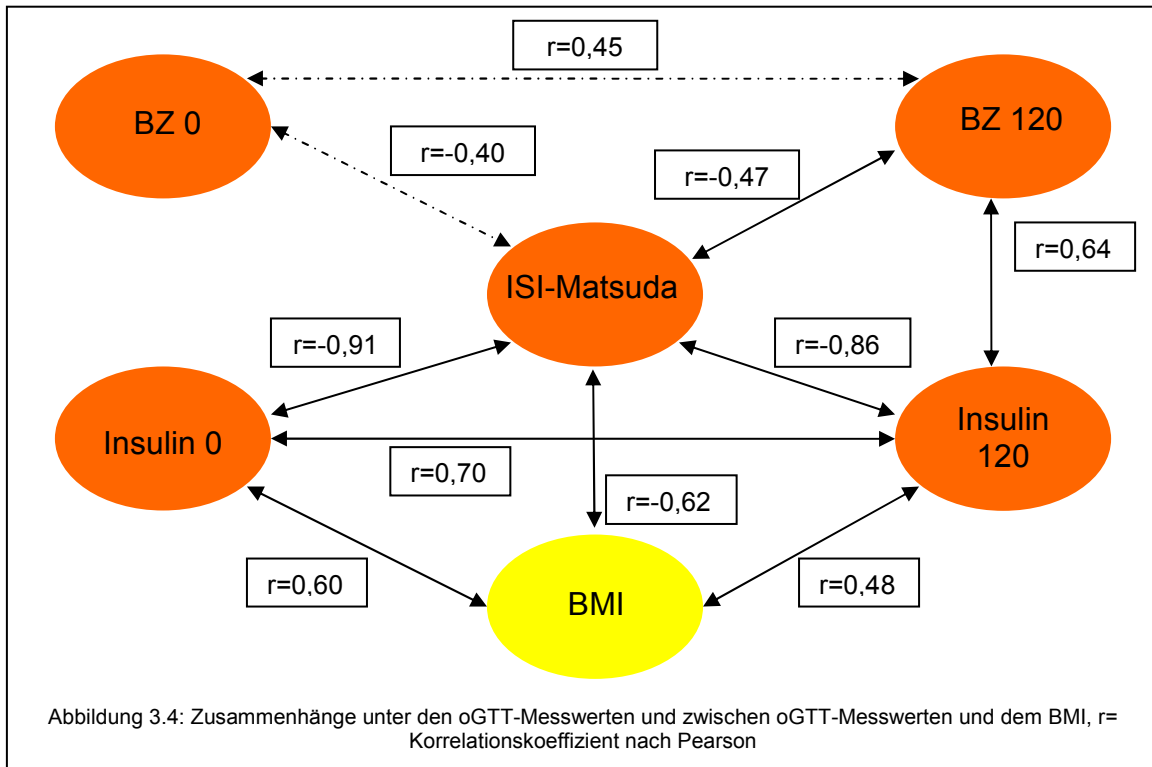
Messparameter	Shapiro-Wilk vor log. Transform.	P-Wert vor log. Transform.	Shapiro-Wilk nach log. Transform.	P-Wert nach log. Transform.
Körpergewicht	W=0,964	0,0048	W=0,978	0,2746
BMI	W=0,942	<0,0001	W=0,976	0,1664
WHR	W=0,964	0,0042	W=0,973	0,0782
Nüchternblutzucker	W=0,975	0,1457	W=0,974	0,1100
120 Min Blutzucker	W=0,951	<0,0001	W=0,977	0,2090
Nüchterninsulin	W=0,837	<0,00001	W=0,955	0,0002
120 Min Insulin	W=0,766	<0,00001	W=0,980	0,3613
ISI-Masuda	W=0,917	<0,0001	W=0,962	0,0022
Triglyceride	W=0,815	<0,00001	W=0,985	0,6735
Gesamtcholesterin	W=0,978	0,2480	W=0,982	0,5579
HDL-Cholesterin	W=0,924	<0,0001	W=0,973	0,0819
LDL-Cholesterin	W=0,972	0,0579	W=0,980	0,3472
Leptin	W=0,859	<0,00001	W=0,949	0,0001
CRP	W=0,768	<0,00001	W=0,918	<0,0001
TNF- α	W=0,468	<0,00001	W=0,942	<0,0001
Interleukin 6	W=0,304	<0,00001	W=0,965	0,0096
Blutdruck systol.	W=0,941	<0,0001	W=0,958	0,0023
Blutdruck diastol.	W=0,949	0,0001	W=0,965	0,0149

Tabelle 3.3: Messwerteanalyse auf Normalverteilung; erkennbar wird die Annäherung an die Normalverteilung als P-Werterhöhung nach Transformation. Ab $P > 0,1$ bis $0,2$ kann von ausreichender Anpassung an eine Normalverteilung ausgegangen werden. Wo dies nicht vollständig erreicht wird, zeigt sich zumindest eine Annäherung. Alle Angaben als Ergebnis des Shapiro-Wilk-Tests auf Normalverteilung, W= Testwert des Shapiro-Wilk-Tests, vor log. Transform.= Testergebnis vor logarithmischer Transformation, nach log. Transform.= Testergebnis nach logarithmischer Transformation. Prozentualer Körperfettanteil (W=0,977 P=0,194) und HbA_{1c}-Werte (W=0,987 P=0,831) nicht aufgeführt, da annähernd normalverteilt.



3. Ergebnisse

Einen weiteren Komplex untereinander abhängiger Parameter stellten die Messwerte des Glukosestoffwechsels in Form der Blutzucker- und Plasmainsulinmesswerte und der daraus errechnete ISI-Matsuda-Index dar. Insbesondere für die Nüchtern- und postprandialen Insulinwerte fanden sich auch Verbindungen zum BMI (s. Abb.3.4).



Auch die Bluffettwerte standen untereinander in Verbindung. Dabei korrelierte Gesamtcholesterin mit LDL-Cholesterin ($r=0,83$). Hohes Leptin zeigte Assoziation zum weiblichen Geschlecht, zu erhöhtem BMI ($r=0,59$) und eine starke Verbindung zum hohen prozentualen Körperfett ($r=0,85$).

Ferner korrelierten systolischer und diastolischer Blutdruck untereinander ($r=0,79$).

Auf Grund dieser engen Zusammenhänge der Messgrößen untereinander wurden bei Korrelationen von $r > \pm 0,60$ nicht alle der so zusammenhängenden Messparameter in den multivariaten Analysen berücksichtigt.

3. Ergebnisse

3.2 Einflussfaktoren auf die Intima-Media-Dicke:

a) Unifaktorielle Analyse der Intima-Media-Dicke:

Die Intima-Media-Dicke stand bivariat in Verbindung mit dem Probandenalter (s.a. Abb.3.5) und dem Probandengeschlecht. Hierbei zeigten Männer eine signifikant höhere IMT (s.a. Tab. 3.4).

Hohe IMT korrelierte auch signifikant mit erhöhtem Körpergewicht, hohem BMI, hohem WHR, aber nicht mit hohem prozentualem Körperfettanteil.

Es fand sich eine Verbreiterung der IMT bei höheren Werten für Nüchternblutzucker und 120-Minuten-Blutzucker. Nüchterninsulin und 120-Minuteninsulin verfehlten knapp das Signifikanzniveau. Es fanden sich ferner die Verbindung zum ISI-Matsuda-Index, der sich aus den oben genannten oGTT-Messwerten errechnet, und außerdem zum HbA_{1c}: auch hier waren Insulinresistenz beziehungsweise höhere HbA_{1c}-Werte mit einer erhöhten IMT verbunden.

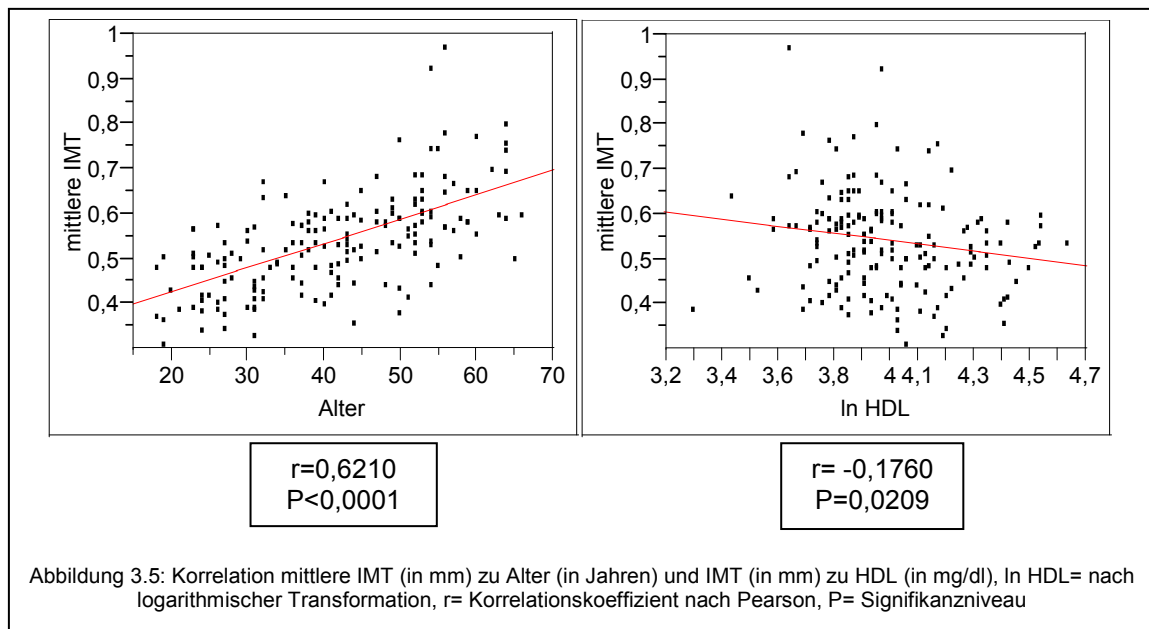


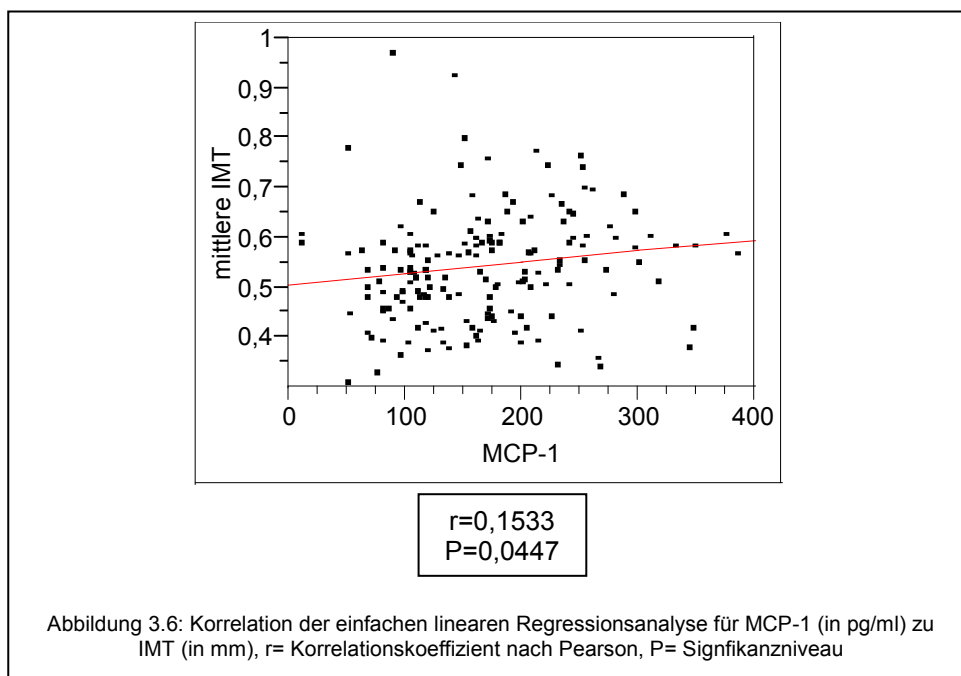
Abbildung 3.5: Korrelation mittlere IMT (in mm) zu Alter (in Jahren) und IMT (in mm) zu HDL (in mg/dl), ln HDL= nach logarithmischer Transformation, r= Korrelationskoeffizient nach Pearson, P= Signifikanzniveau

3. Ergebnisse

Die Blutfettwerte der Triglyceride, des LDL-Cholesterins und des Gesamtcholesterins zeigten keine ausgeprägte Korrelation mit der IMT. Jedoch zeigte sich eine Beziehung zum HDL-Cholesterin, dessen Erhöhung mit einer erniedrigten IMT assoziiert war (s.a. Abb.3.5).

Während kein Zusammenhang der IMT mit Leptin ($r=0,04$, $P=0,61$), CPR oder TNF- α bestand, fand sich ein signifikanter Zusammenhang mit IL-6. Ein höherer IL-6-Spiegel war mit erhöhter IMT assoziiert. Eine solche Verbindung bestand auch zwischen der IMT und dem systolischen Blutdruck, jedoch nicht zum diastolischen Blutdruck. Die IMT wurde in unseren Daten durch aktives Rauchverhalten der Probanden nicht beeinflusst ($P=0,2551$).

Auch zwischen den beiden Zielgrößen der Studie, IMT und MCP-1 bestand eine univariat signifikante, positive Korrelation. Eine MCP-1-Erhöhung ging hier mit einer höheren IMT einher (s.a. Abb. 3.6).



3. Ergebnisse

Einfluss auf IMT	Korrel.-koeff.	Formel der Regressionsgeraden, mittl.IMT=	95%-Konfidenzintervall des Regressionskoeffizienten für x	Signifikanz-niveau	r²	Messwerte
Geschlecht	-	-	-	P=0,0171	0,03	n=172
Alter	r=0,6210	0,32+0,0054·Alter	0,004 bis 0,006	P<0,0001	0,39	n=172
Körpergewicht	r=0,3070	0,39+0,167·Gewicht	0,09 bis 0,24	P<0,0001	0,09	n=172
In BMI	r=0,3032	-0,05+0,0178·ln BMI	-0,07 bis 0,10	P<0,0001	0,09	n=172
In WHR	r=0,4369	0,61+0,462·ln WHR	0,32 bis 0,61	P<0,0001	0,19	n=171
In Nüchternblutzucker	r=0,3788	-0,09+0,391·ln Nüchtern-Bz	0,25 bis 0,54	P<0,0001	0,14	n=172
In 120 Min Blutzucker	r=0,2510	0,35+0,104·ln 120 Min.-Bz	0,04 bis 0,12	P=0,0009	0,06	n=172
In ISI-Matsuda	r=0,2596	0,64-0,036·ln ISI	-0,06 bis -0,01	P=0,0058	0,04	n=172
HbA1 _c	r=0,3027	0,11+0,080·HbA1 _c	0,077 bis 0,083	P<0,0001	0,09	n=172
In HDL-Cholesterin	r= -0,1760	0,86-0,0799·ln HDL	-0,15 bis -0,01	P=0,0209	0,03	n=172
In IL-6	r=0,2772	0,56+0,0364·ln IL-6	0,02 bis 0,06	P=0,0003	0,08	n=163
In systolischer RR	r=0,2007	-0,35+0,1859·ln RR syst	0,03 bis 0,34	P=0,0166	0,04	n=142
MCP-1	r=0,1533	0,50+0,0002·MCP-1	0,000006 bis 0,00044	P=0,0447	0,02	n=172

Tabelle 3.4: Signifikante Korrelationen der einfachen, linearen Regressionsanalyse für IMT, alle Angaben zeigen die Korrelationskoeffizienten nach Pearson, Gleichung der Regressionsgeraden, 95%-Konfidenzintervall des Regressionskoeffizienten für x, r² und Anzahl der Messwerte der jeweiligen Größe, ln= Analyse wurde mit logarithmisch transformiertem Wert durchgeführt, n= Anzahl der vorhandenen Messwerte des jeweiligen Messparameters, Korell.koeff.=Korrelationskoeffizient

3. Ergebnisse

Einfluss auf IMT	Korrel.- koeff.	Formel der Regressions- geraden, mittl.IMT=	95%- Konfidenz- intervall des Regressions- koeffizienten für x	Signifi- kanz	r ²	Mess- werte
prozent.Körperfett	r=0,3367	0,05+0,0012· prozent.Fett	-0,0005 bis 0,0030	n.s., P=0,1683	0,01	n=172
In Nüchterninsulin	r=0,1381	0,44+0,027·ln Nüchtern-Ins	-0,002 bis 0,057	n.s., P=0,0707	0,02	n=172
In 120- Minuteninsulin	r=0,1460	0,43+0,0194·ln 120 Min.-Ins	-0,0005 bis 0,039	n.s., P=0,0560	0,02	n=172
In Triglyceride	r=0,1065	0,44+0,0228·ln Tg	-0,009 bis 0,55	n.s., P=0,1643	0,01	n=172
In Gesamtcholesterin	r=0,0928	0,65-0,0197·ln Ges.Chol	-0,12 bis 0,08	n.s., P=0,7028	0,00	n=172
In LDL-Cholesterin	r=0,0293	0,47+0,014·ln LDL	-0,06 bis 0,09	n.s., P=0,6971	0,00	n=172
In Leptin	r=0,0430	0,53+0,005·ln Leptin	-0,014 bis 0,024	n.s., P=0,6127	0,00	n=141
In CRP	r=0,1152	0,56+0,0098·ln CRP	-0,003 bis 0,023	n.s., P=0,1347	0,01	n=170
In TNF-α	r=0,0008	0,54+0,0008·ln TNF-α	-0,015 bis 0,016	n.s., P=0,9216	0,00	n=163
In diastol. RR	r=0,1558	0,01+0,12·ln RR diast	-0,007 bis 0,253	n.s., P=0,0641	0,02	n=142

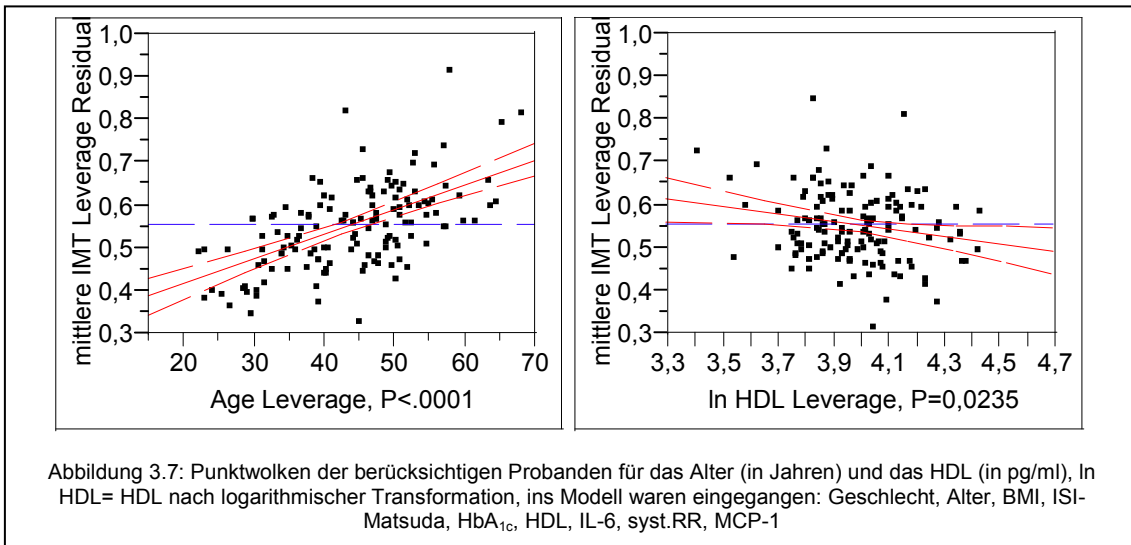
Tabelle 3.5: Nicht signifikante Korrelationen der einfachen, linearen Regressionsanalyse für mittlere IMT, alle Angaben zeigen die Korrelationskoeffizienten nach Pearson, Gleichung der Regressionsgeraden, 95%-Konfidenzintervall des Regressionskoeffizienten für x, r² und Anzahl der Messwerte der jeweiligen Größe., n.s.= nicht signifikant ab einem Signifikanzniveau von über P>0,05, ln= Analyse wurde mit logarithmisch transformiertem Wert durchgeführt, n= Anzahl der vorhandenen Messwerte des jeweiligen Messparameters, Korell.koeff.= Korrelationskoeffizient

b) Multifaktorielle Analyse der Intima-Media-Dicke:

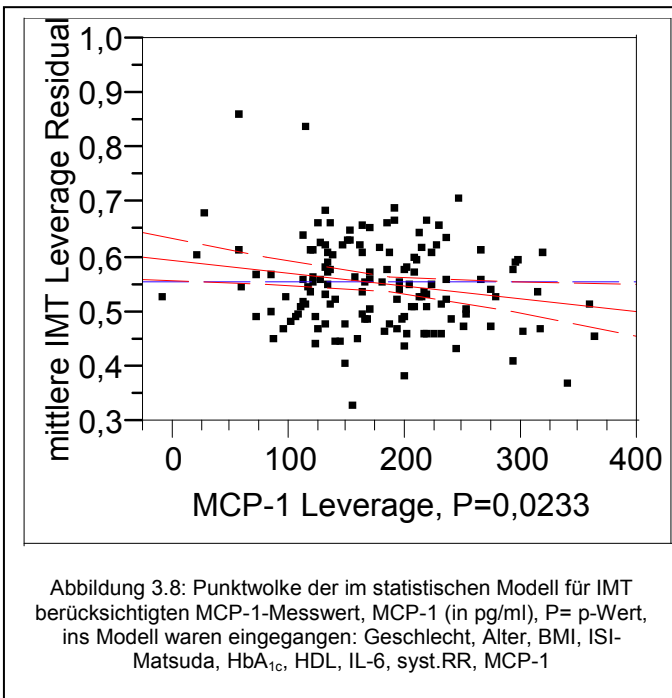
Die multifaktorielle Analyse erfolgte als multiple, lineare Regressionsanalyse. Es wurden univariabel signifikante Messgrößen mit einem Zusammenhang von P<0,1 im statistischen Modell aufgenommen (s.a. Tabelle 3.4), soweit keine signifikanten Zusammenhänge zwischen den Messparametern wie vorbeschrieben bestanden.

In das multifaktorielle Modell fanden Probandengeschlecht, Probandenalter, BMI, ISI-Matsuda, HbA1_c, HDL-Cholesterin, Interleukin 6, systolischer Blutdruck und MCP-1 Eingang.

3. Ergebnisse



Für die Intima-Media-Dicke (s.a. Tab. 3.6) zeigten sich das Probandenalter und das HDL-Cholesterin als unabhängige, signifikante Einflussgrößen. Während die IMT mit dem Alter steigende Tendenz zeigte, hatte HDL-Cholesterin einen protektiven Einfluss auf die IMT (s.a. Abb. 3.7).



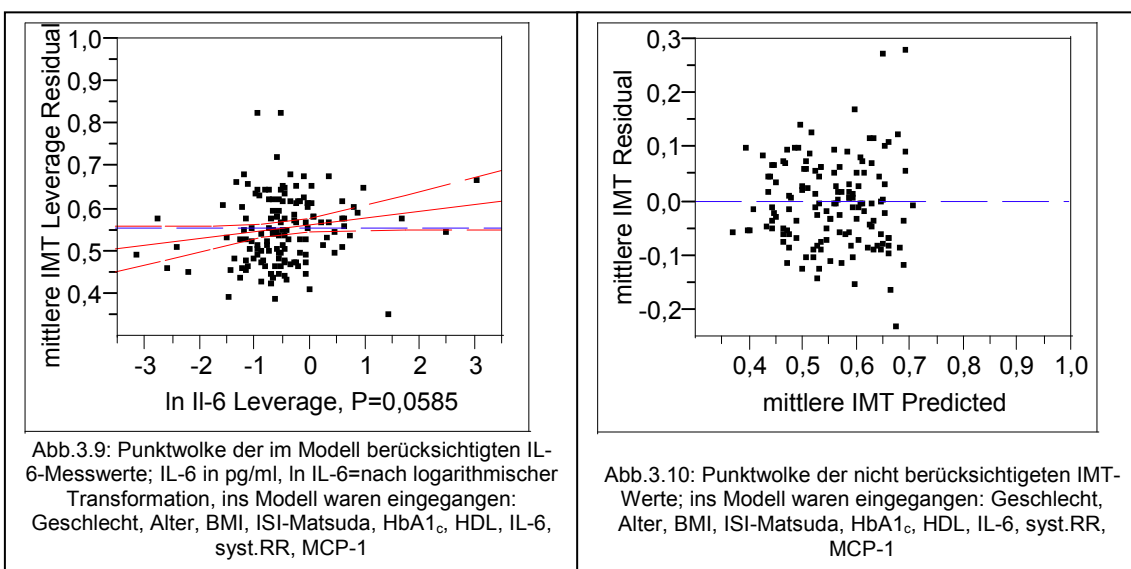
Hohe MCP-1-Plasmaspiegel waren jetzt mit einer signifikant niedrigeren IMT assoziiert (s.a. Abb. 3.8).

Das IL-6 verfehlte mit einem P=0,0585 knapp die Grenze als unabhängiger, IMT-erhöhender Einflussfaktor (s.a. Abb. 3.9). Alle anderen berücksichtigten Messgrößen erreichten ebenfalls nicht die nötige Signifikanz und hatten somit keinen unabhängigen Einfluss auf die IMT.

3. Ergebnisse

Einflussgröße auf IMT	Regressions-koeffizient	Standard abweichung	95% Konfidenzintervall	P-Wert
Geschlecht	-0,0088	0,0087	-0,0258 bis 0,0083	n.s. 0,3147
Alter	0,0058	0,0007	0,0044 bis 0,0072	<0,0001
In BMI	0,0819	0,0556	-0,0272 bis 0,1909	n.s. 0,1436
In ISI-Matsuda	0,0115	0,0151	-0,0182 bis 0,0412	n.s. 0,4483
HbA1 _c	-0,0051	0,0208	-0,0459 bis 0,0357	n.s. 0,8068
In HDL	-0,0861	0,0376	-0,1599 bis -0,0125	0,0235
In IL-6	0,0165	0,0086	-0,0004 bis 0,0334	n.s. 0,0585
In systolischer RR	0,0456	0,0653	-0,0824 bis 0,1735	n.s. 0,4863
MCP-1	-0,0002	0,0001	-0,0000438 bis -0,00034	0,0233

Tabelle 3.6: Ergebnisse der multiplen linearen Regression für mittlere IMT unter Berücksichtigung aller univariat signifikanten Parameter mit $P < 0,1$, Angaben als Regressionskoeffizient, Standardabweichung, 95%-Konfidenzintervall und P-Wert, In= Messwert wurde logarithmisch transformiert. n.s.= nicht signifikant ab einem $P > 0,05$



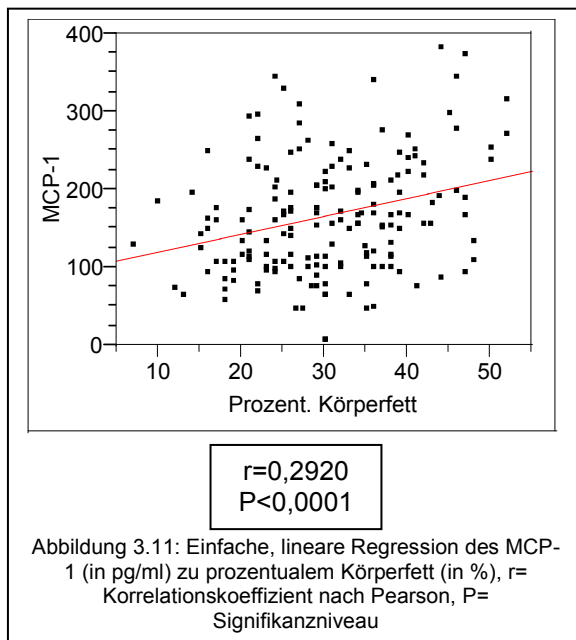
Auch bei Berücksichtigung des prozentualen Körperfettanteils oder des WHR anstatt des BMI veränderten sich die Ergebnisse des Modells nicht wesentlich. In dieser Analyse wurden $n=139$ Probandendatensätze integriert. Das statistische Modell hatte mit $R^2=0,4974$ eine ausreichend hohe Aussagekraft. Es erklärte über 49% der Varianz der mittleren Intima-Media-Dicke. Ferner zeigten seine Residuen, die Differenz zwischen geschätzten und beobachteten IMT-Werten, (s.a. Abb. 3.10) nach Abschätzung mittels Shapiro-Wilk-Test mit

3. Ergebnisse

$W=0,9790$, $P=0,3711$ eine gute Normalverteilung als weiteres Gütekriterium der Modellanpassung.

3.3 Einflussfaktoren auf den MCP-1-Plasmaspiegel:

a) Unifaktorielle Analyse des MCP-1:



MCP-1 stieg signifikant mit älterem Probandenalter an. Es war aber nicht mit dem Geschlecht assoziiert.

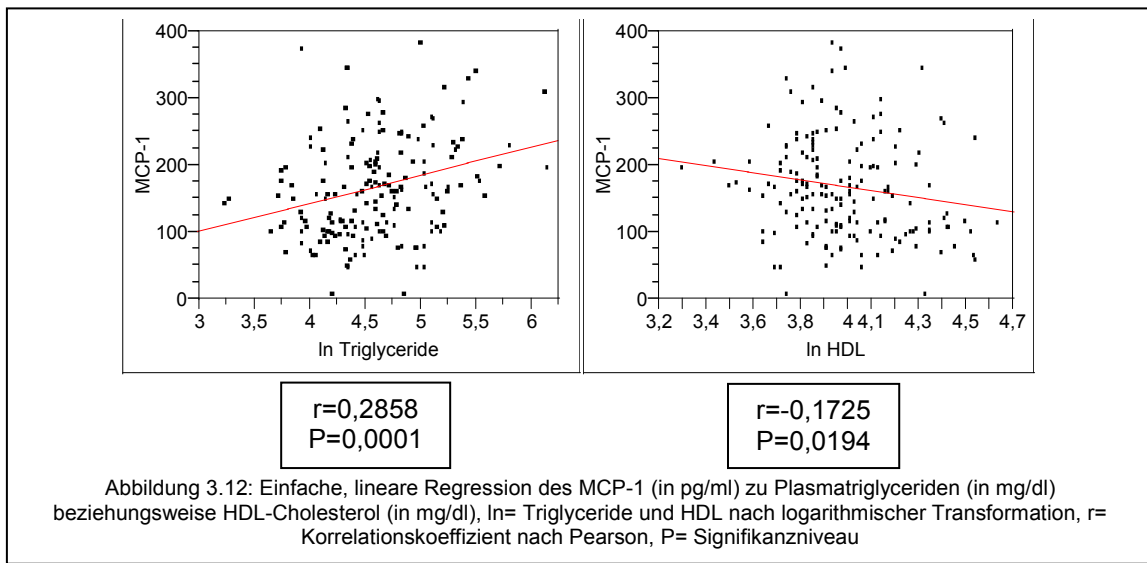
Unter den Messgrößen für Übergewicht war es verbunden mit Körpergewicht, BMI, WHR und prozentualen Körperfettanteil (s.a. Abb. 3.11). Übergewichtigkeit und viszerale Adipositas ist mit erhöhtem MCP-1 im Plasma assoziiert.

Die Chemokinkonzentration stieg außerdem hinsichtlich der Messgrößen des oGTT deutlich mit

höherem 120-Minutenblutzucker, 120-Minuteninsulin und höherem ISI-Matsuda, aber kaum bei höherem Nüchternblutzucker und Nüchterninsulin. Dazu passend zeigten sich höhere MCP-1-Spiegel bei hohen HbA_{1c} -Werten.

Bei den Blutfettwerten fanden sich deutlich signifikante, positive Korrelationen des Chemokins mit Triglyceriden und negative Korrelationen zum HDL-Cholesterin (s.a. Abb. 3.12). Keinerlei Zusammenhänge zeigten sich jedoch zwischen Gesamtcholesterin und LDL-Cholesterin mit MCP-1.

3. Ergebnisse



Einfluss auf MCP-1	Korrel.-koeff.	Formel der Regressionsgeraden, MCP-1=	95%-Konfidenzintervall des Regressionskoeffizienten für x	Signifikanz	r ²	Messwerte
Geschlecht	-	-	-	n.s., P=0,7132	0,00	n=172
ln Nüchternblut-zucker	r=0,1283	21,64+90,4·ln Nüchtern-BZ	-15,4 bis 196,2	n.s., P=0,0934	0,02	n=172
ln Nüchtern-insulin	r=0,1012	114,93+13,6·ln Nüchtern-Ins	-6,6 bis 33,7	n.s., P=0,1864	0,01	n=172
ln Gesamtcholesterin	r=0,0826	-31,28+37,9·ln Ges.Chol.	-31,4 bis 107,2	n.s., P=0,2816	0,01	n=172
ln LDL-Cholesterin	r=0,1084	-1,77+35,5·ln LDL	-13,8 bis 84,8	n.s., P=0,1568	0,01	n=172
ln CRP	r=0,0172	165,34-1,0·ln CRP	-9,8 bis 7,8	n.s., P=0,8141	0,00	n=170
ln TNF-α	r=0,0732	170,49-4,9·ln TNF-α	-15,2 bis 5,4	n.s., P=0,3528	0,01	n=163
ln IL-6	r=0,1054	171,84+9,2·ln IL-6	-4,3 bis 22,8	n.s., P=0,1805	0,01	n=163
ln diastol. RR	r=0,1625	-197,98+85,5·ln diast. RR	-1,3 bis 172,2	n.s., P=0,0534	0,03	n=142
aktives Rauchen	-	-	-	n.s., P=0,2591	0,01	n=172

Tabelle 3.7: Nicht signifikante Korrelationen der einfachen, linearen Regressionsanalyse für MCP-1, alle Angaben zeigen die Korrelationskoeffizienten nach Pearson, Gleichung der Regressionsgeraden, 95%-Konfidenzintervall des Regressionskoeffizienten für x, r² und Anzahl der Messwerte jeweilige Größe, n.s.= nicht signifikant ab einem Signifikanzniveau von P>0,05, ln= Analyse wurde mit logarithmisch transformiertem Wert durchgeführt, n= Anzahl vorhandene Messwerte jeweiliger Messparameter, Korrel.Koeff.= Korrelationskoeffizient

3. Ergebnisse

Es zeigten sich ebenfalls gewisse Verbindungen von Leptin zu MCP-1 mit erhöhten Spiegeln bei hohem Leptin, aber keine Assoziation zu CRP, TNF- α oder Interleukin-6.

Auch erhöhte systolische Blutdruckwerte sind mit MCP-1 positiv korreliert, während der diastolische Blutdruck das Chemokin nicht beeinflusste. Zum aktiven Rauchverhalten zeigte sich kein erkennbarer Zusammenhang.

Einfluss auf MCP-1	Korrel.-koeff.	Formel der Regressionsgeraden, MCP-1=	95%-Konfidenzintervall des Regressionskoeffizienten für x	Signifikanz	r ²	Messwerte
Alter	r= 0,3306	85,15+1,98·Alter	1,12 bis 2,83	P<0,0001	0,11	n=172
Körpergewicht	r=0,2986	62,27+1,28·KG	0,63 bis 1,92	P<0,0001	0,09	n=172
ln BMI	r= 0,3704	-324,49+148,04·ln BMI	91,8 bis 204,2	P<0,0001	0,14	n=172
ln WHR	r=0,2117	188,5+152,7·ln WHR	45,6 bis 259,7	P=0,0055	0,04	n=171
prozent. Körperfett	r=0,2919	96,31+2,32·prozent.Fett	1,17 bis 3,48	P<0,0001	0,09	n=172
ln 120 Min.-Blutzucker	r=0,2247	51,26+63,35·ln 120.Min-BZ	21,8 bis 104,9	P=0,0030	0,05	n=172
ln 120 Min.-Insulin	r=0,1762	75,87+15,96·ln 120.Min-Ins	2,47 bis 29,46	P=0,0207	0,03	n=172
ln ISI-Matsuda	r=0,2040	228,61-23,57·ln ISI	-40,7 bis -6,4	P=0,0073	0,04	n=172
HbA1c	r=0,2098	-37,0+37,8·HbA1c	11,1 bis 64,4	P=0,0057	0,04	n=172
ln Triglyceride	r=0,2858	-23,8+41,6·ln TG	20,5 bis 62,8	P=0,0001	0,08	n=172
ln HDL	r= -0,1725	380,2-53,4·ln HDL	7,2 bis 99,6	P=0,0236	0,03	n=172
ln Leptin	r=0,2551	115,7+19,5·ln Leptin	7,1 bis 32,0	P=0,0023	0,07	n=141
ln systolischer RR	r= 0,1728	-340,0+106,5·ln syst.RR	5,1 bis 208,0	P=0,0397	0,03	n=142

Tabelle 3.8: Signifikante Korrelationen der einfachen, linearen Regressionsanalyse für MCP-1 alle Angaben zeigen die Korrelationskoeffizienten nach Pearson, Gleichung der Regressionsgeraden, 95%-Konfidenzintervall des Regressionskoeffizienten für x, r² und Anzahl der Messwerte der jeweiligen Größe, ln= Analyse wurde mit logarithmisch transformiertem Wert durchgeführt, n= Anzahl der vorhandenen Messwerte des jeweiligen Messparameters, 95%-Konf.Intervall= 95%-Konfidenzintervall, Korell.koeff.=Korrelationskoeffizient

3. Ergebnisse

b) Multifaktorielle Analyse auf Einflussfaktoren des MCP-1:

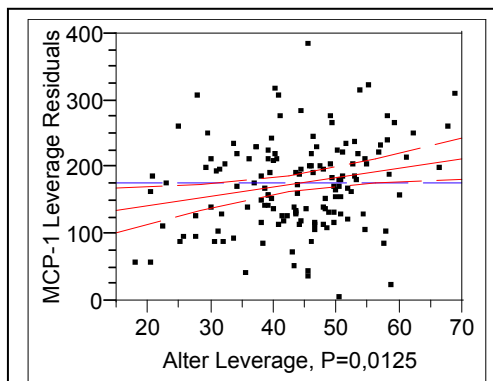


Abbildung 3.13: Punktwolke der im Modell berücksichtigten Altersangaben, Alter in Jahre, P= Signifikanzniveau, ins Modell eingegangen: Geschlecht, Alter, prozent.Körperfett, ISI-Matsuda, HbA1_c, Triglyceride, HDL, LDL, syst.RR

In dieses Modell fanden die unifaktoriell für MCP-1 signifikanten Größen mit $P < 0,1$ Eingang und zusätzlich LDL-Cholesterin, zur vollständigen Berücksichtigung eventueller Dyslipidämien.

Als Übergewichtsmaß wurde der prozentuale Körperfettanteil verwendet. Dieser zeigte einen engen Zusammenhang mit dem BMI, was den Einschluss nur einer der beiden Größen in das statistische Modell nahe legte.

Damit wurden Geschlecht, Alter, prozentualer Körperfettanteil, ISI-Matsuda-Index, HbA1_c, Plasmatriglyceridspiegel, HDL-Cholesterinspiegel, LDL-Cholesterinspiegel und systolischer Blutdruck ins Modell aufgenommen.

Als Ergebnis der multiplen linearen Regressionsanalyse blieb das Probandenalter als signifikante, unabhängige Einflussgrößen für die MCP-1-Konzentration im Blutplasma (s.a. Tab. 3.9). Dabei wiesen ältere Probanden höhere MCP-1-Spiegel auf (s.a. Abb. 3.13). Außerdem gingen hohe Plasmakonzentrationen von Triglyceriden und ein hoher prozentualer Körperfettanteil mit signifikant höheren MCP-1-Konzentrationen einher (s.a. Abb. 3.14 und Abb. 3.15).

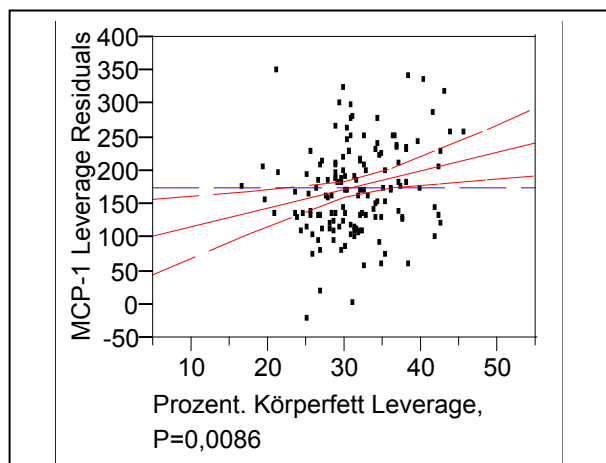
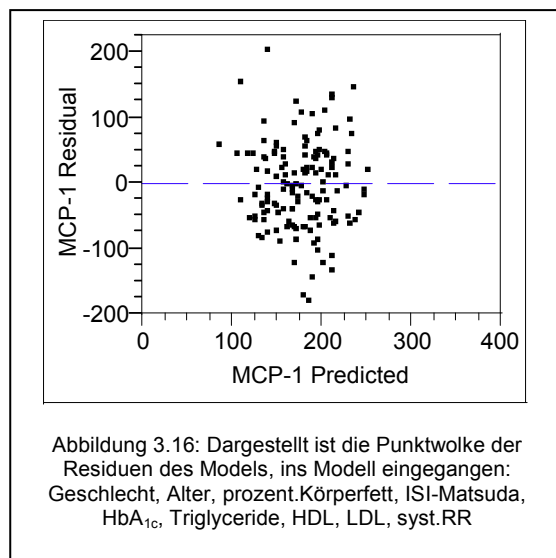
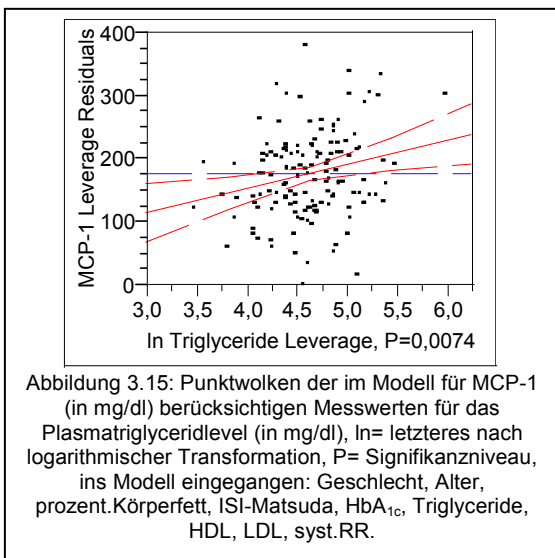


Abbildung 3.14: Punktwolken der im Modell für MCP-1 (in mg/dl) berücksichtigten Messwerten für das prozentuale Körperfett (in %), P= Signifikanzniveau, ins Modell eingegangen: Geschlecht, Alter, prozent.Körperfett, ISI-Matsuda, HbA1_c, Triglyceride, HDL, LDL, syst.RR.

3. Ergebnisse

Einflussgröße auf MCP-1	Regressionskoeffizient	Standardabweichung	95% Konfidenzintervall	P-Wert
Geschlecht	-12,82	9,89	-32,21– 6,57	n.s. 0,1973
Alter	1,42	0,56	0,3211 – 2,5243	0,0125
prozent. Körperfett	2,83	1,06	0,7502 – 4,9066	0,0086
In ISI-Matsuda	14,83	12,38	-9,43– 39,09	n.s. 0,233
HbA1c	-1,20	17,81	-36,11– 33,71	n.s. 0,9465
In Triglyceride	38,64	14,21	10,79 – 66,49	0,0074
In HDL	-4,94	30,71	-65,12 – 55,25	n.s. 0,8726
In LDL	-26,83	30,90	-87,38– 33,73	n.s. 0,3868
In systolischer RR	22,57	53,29	-81,88 – 127,02	n.s. 0,6726

Tabelle 3.9: Ergebnisse der multiplen linearen Regressionsanalyse für MCP-1 unter Berücksichtigung aller univariat signifikanten Einflüsse mit $P < 0,1$ und LDL, In= Wert nach logarithmischer Transformation, n.s.= nicht signifikant ab $P > 0,05$



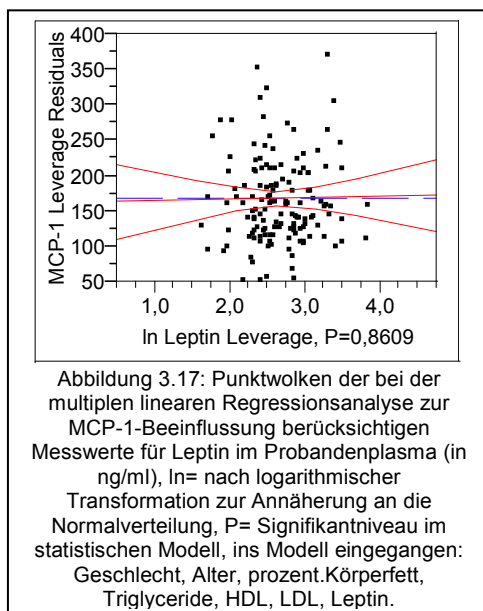
Wenn statt dem prozentualen Körperfettanteil der BMI im Modell berücksichtigt wurde, blieben alle beschriebenen signifikanten Beziehungen in ähnlicher Stärke messbar. Neue Zusammenhänge mit weiteren Messgrößen zeigten sich dabei nicht. Die WHR erreichte, wenn sie den BMI im Modell ersetzte, nicht das geforderte Signifikanzniveau ($P=0,3939$) eines unabhängigen Einflussfaktors. Das Programm berücksichtigte in diesem Modell $n=142$ Probandendatensätze. Es erklärte mit $R^2=0,212$ mehr als 21% der Varianz des MCP-1 im Probandenplasma. Die Verteilung der Residuen (s.a. Abb. 3.16) zeigte nach

3. Ergebnisse

Shapiro-Wilk eine sehr gute Annäherung an die Normalverteilung ($W=0,988$, $P=0,8886$) und sprach für die Qualität des Modells.

c) Zweites Modell für MCP-1:

Um die Herkunft des gemessenen MCP-1 im Plasma noch genauer zu untersuchen und um indirekte Induktionsmechanismen vor allem durch Leptin auszuschließen, über die bei Fettleibigkeit das Fettgewebe die MCP-1-Konzentration im Plasma erhöhen könnte, wurden zusätzliche Untersuchungen an einem getrennten, zweiten Modell für MCP-1-Einflüsse durchgeführt.



Hier gingen die unifaktoriell für MCP-1 signifikanten Variablen Geschlecht, Alter, prozentualer Körperfettanteil, die Plasmakonzentrationen der Triglyceride, des HDL-Cholesterin und von Leptin ein. Außerdem wurde auch das unifaktoriell nicht signifikante LDL-Cholesterin aufgenommen.

Es zeigten sich in dieser multiplen, linearen Regressionsanalyse (s.a. Tab. 3.10) neben dem Probandenalter, wiederum der prozentuale Körperfettgehalt des Individuums und dessen

Plasmatriglyceridlevel (s.a. Abb.3.18) als unabhängige Einflussfaktoren für MCP-1. Leptin erreichte nicht das Signifikanzniveau für einen unabhängigen Einflussfaktor von $P<0,05$ (s.a. Abb. 3.17). Ebenso wenig taten dies HDL- und LDL-Cholesterin (s.a. Tab. 3.10).

3. Ergebnisse

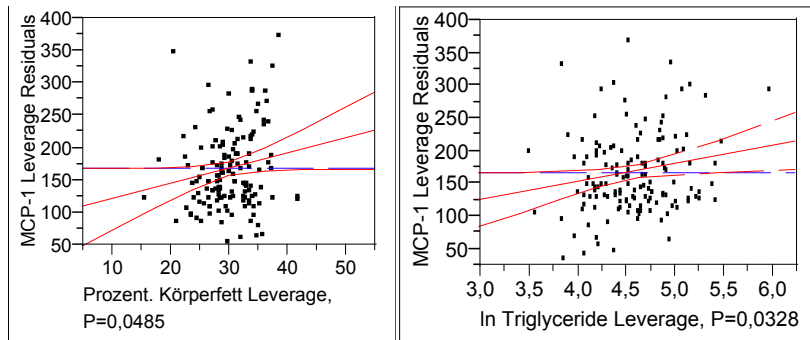


Abbildung 3.18: Punktwolken der bei der multiplen linearen Regressionsanalyse zur MCP-1-Beeinflussung berücksichtigten Messwerte für prozentuales Körperfett (in %) und Plasmatriglyceridlevel (in mg/dl), ln= beide nach logarithmischer Transformation zur Annäherung an die Normalverteilung, P= Signifikanzniveau im statistischen Modell, ins Modell eingegangen: Geschlecht, Alter, prozent.Körperfett, Triglyceride, HDL, LDL, Leptin.

Einflussgröße auf MCP-1	Regressionskoeffizient	Standardabweichung	95% Konfidenzintervall	P-Wert
Geschlecht	-12,27	8,69	-23,31 – 4,78	n.s. 0,1607
Alter	1,63	0,46	0,7317 – 2,5202	0,0005
prozent. Körperfett	2,35	1,18	0,03723 – 4,6617	0,0485
In Triglyceride	27,53	12,76	2,51 – 52,55	0,0328
In HDL	-29,40	26,46	-81,26 – 22,46	n.s. 0,2686
In LDL	-18,76	28,08	-73,81 – 36,28	n.s. 0,5053
In Leptin	2,14	12,19	-21,74– 26,02	n.s. 0,8609

Tabelle 3.10: Ergebnis der multiplen linearen Regressionsanalyse für MCP-1 unter Berücksichtigung spezieller Faktoren, ln= nach logarithmischer Transformation zur Annäherung an die Normalverteilung, n.s. =nicht signifikant ab einem Signifikanzniveau von $P > 0,05$.

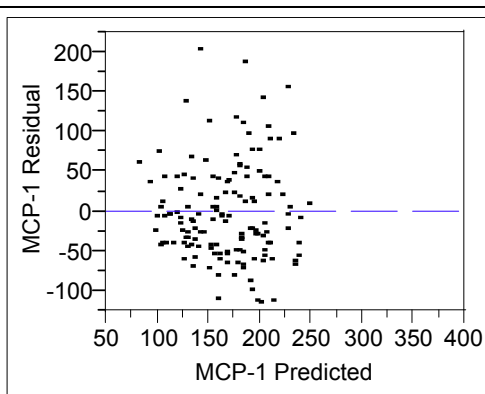


Abbildung 3.19: Punktwolke der Residuen der multiplen linearen Regressionsanalyse für MCP-1 unter Berücksichtigung spezieller Faktoren, ins Modell eingegangen: Geschlecht, Alter, prozent.Körperfett, Triglyceride, HDL, LDL, Leptin.

Das Modell erklärte mit $R^2=0,2870$ unter Berücksichtigung von $n=141$ Probandendaten beinahe 29% der Varianz des MCP-1-Plasmalevels bei allerdings schlechterer Anpassung der Residuen an die Normalverteilung (Shapiro-Wilk $W=0,945$ $P < 0,0001$, s.a. Abb. 3.19).

4. Diskussion:

4.1 Zusammenfassung der Ergebnisse:

Die IMT zeigte eine signifikante Korrelation (nach Pearson) zum Lebensalter, BMI, WHR, systolischer Blutdruck, Blutzucker, HbA1c, ISI, HDL-Cholesterin, IL-6 und MCP-1. Nicht signifikant in unserem Prädiabetikerkollektiv hingegen waren diastolischer Blutdruck, LDL-Cholesterin, Triglyceride, Leptin, hsCRP und TNF- α . In der multifaktoriellen Analyse (multiple lineare Regression) unter Einschluss der univariat signifikanten Variablen, waren lediglich Alter, HDL-Cholesterin und MCP-1-Spiegel von relevanter Bedeutung. Hier zeigten sich allerdings höhere MCP-1-Spiegel mit einer niedrigeren IMT assoziiert. Die Betrachtung von welchen Faktoren die löslichen MCP-1-Spiegel primär abhängen zeigte das Lebensalter, die prozentuale Körperfettmasse und die Serum-Triglyceride von signifikanter Bedeutung.

4.2 Besonderheiten der Probandengruppe:

Es handelte sich um ein relativ junges Kollektiv (Altersmittelwert $41,5 \pm 12,4$ Jahre) bei dem durch die Auswahlkriterien der Einfluss isolierter, stark ausgeprägter, kardiovaskulärer Risikofaktoren bewußt ausgeschlossen wurde. Dazu zählten stark erhöhtes Cholesterin im Plasma, eine höhergradige arterielle Hypertonie, eine gestörte Glukosetoleranz beziehungsweise Diabetes, und eine Hyperhomocysteinämie. Es wurden außerdem Probanden mit nachweislich stärkeren, inflammatorischen Prozessen, zum Beispiel infektiöser Genese, ab einem CRP $> 1,0$ mg/dl ausgeschlossen. Der Anteil aktiver Raucher war mit 13,4% sehr gering. Auch Schilddrüsenfunktionsstörungen mit ihrem bekannten Einfluss auf zahlreiche metabolische Faktoren werden ausgeschlossen.

Der MCP-1-Mittelwert von $167,2 \pm 72,3$ ng/ml überstieg den Wertebereich von $73,6 \pm 5,9$ ng/ml, wie er von gesunden Kollektiven berichtet wurde (72). Er erreichte aber andererseits nicht den hohen Wertebereich von über 300 ng/ml eines Patienten mit manifester KHK oder peripherer Verschlusskrankheit (43,

4. Diskussion

48). Dies veranschaulicht eventuell das intermediäre Risiko von sogenannten „Prädiabetikern“ wie in unserem Kollektiv untersucht.

Da im vorliegenden Kollektiv hohes Körpergewicht beziehungsweise Übergewicht in Form des BMI $> 27 \text{ kg/m}^2$ eines der Einschlusskriterien darstellte und so gezielt eine adipöse Population geschaffen wurde, ergab sich eine hohe Prävalenz von Adipositas und Übergewicht im untersuchten Probandenkollektiv (über 50% der Probanden hatten einen BMI $> 27 \text{ kg/m}^2$, über 69% hatten einen prozentualen Körperfettanteil von $> 25\%$, (s.a. Abb. 3.1 und 3.2). Als Folge fand sich damit überproportional häufige eine Dyslipidämie. Die Diät ist eine relevante Einflussgröße auf die Lipoproteinspiegel (28, 40). So erhöht die Aufnahme tierischer Fette und Proteine und eine bewegungsarme Lebensweise den Plasmaspiegel proatherogener Lipoproteine (40).

Eine weitere wichtige Rolle für die Blutfette spielt das Übergewicht in Form eines BMI $> 25 \text{ kg/m}^2$ und Fettleibigkeit als BMI $> 30 \text{ kg/m}^2$, die beide unabhängige Assoziationen zu hohen Triglyceridspiegeln im Plasma und zu gesenkten HDL-Werten zeigten (3, 16, 28). Bei Gewichtsreduktion unter einen BMI $< 25 \text{ kg/m}^2$ zeigen sich deutliche Besserungen beider genannten Blutfettwerte (28). Speziell bei abdominaler Fettleibigkeit finden sich ebenfalls die beschriebenen, unabhängigen Verbindungen (16, 17).

Die Kombination aus kleinen, dichten LDL, erhöhten triglyceridreichen Lipoproteinen und ihren Remnants und der HDL-Abnahme stellt ein eigenes Muster einer atherogenen Dyslipidämie neben den bekannten, erhöhten LDL-Werten dar und wird „Dyslipidemic Triad“ genannt (50). Diese mit Fettleibigkeit assoziierte Dyslipidämie (50, 66) steht oft vor dem Hintergrund eines metabolischen Syndroms (40, 66), zum Beispiel über eine erhöhte Produktion von VLDL-apoB100, vermindertem Abbau apoB-enthaltender Lipoproteine und verstärkter Metabolisierung von HDL-apoA-I-Partikeln (17).

Damit findet sich bei Fettleibigkeit oder Übergewicht (17, 75) und Insulinresistenz (75) gehäuft eine typische, atherogene Dyslipidämie (17, 75) mit hohen Triglycerid- und niedrigen HDL-Werten (17, 28, 66).

4. Diskussion

Dies spricht dafür, dass sich unter den vorliegenden Probanden ein starker Einfluss der Fettmasse und der durch sie verursachten atherogenen Dyslipiämie wiederfindet, während andere Einflüsse bekannter, kardiovaskulärer Risikofaktoren im untersuchten, jungen und gesunden Kollektiv eher unterrepräsentiert und schwach ausgeprägt sind; wie isoliert erhöhtes LDL-Cholesterin (LDL-Cholesterinmittelwert unseres Kollektivs $119,32 \pm 26,92$ mg/dl) oder Hypertonus (Mittlere Blutdruckwerte unseres Kollektivs: 128 ± 16 mmHg systolisch zu 81 ± 11 mmHg diastolisch).

4.3 Fettgewebe und MCP-1 im Plasma:

Der von uns beschriebene, unabhängige Zusammenhang zwischen prozentualem Körperfettgehalt und dem MCP-1-Plasmaspiegel spricht für einen selbständigen, direkten Einfluss von Fettleibigkeit auf das Chemokin.

In der Literatur wurde ein solcher Zusammenhang mit dem Körpergewicht von Mäusen beschrieben (112) und auch am Menschen wurde er mit dem BMI als Messparameter des Übergewichts gefunden (19).

Durch das Übergewicht und der damit assoziierten Erhöhung der Fettmasse werden die Triglyceride im Plasma erhöht. Doch diese stellen neben dem prozentualen Körperfettanteil einen eigenen, unabhängigen Einflussfaktor dar, der später noch genauer besprochen wird. Es muss also weitere Mechanismen geben, wie Fettgewebe triglyceridunabhängig die MCP-1-Plasmaspiegel erhöhen kann. Eine Möglichkeit ist, dass Fettgewebe selbst MCP-1 ins Plasma sezerniert.

Fettgewebe ist, wie bereits erwähnt, mehr als ein reiner Fettspeicher (67). Vielmehr ist es metabolisch hoch aktiv (16, 67), endokrin und parakrin sezernierend (71) und als solch endokrines Organ, nach dem lymphatischen Gewebe, der größte Produzent von Signalmolekülen im menschlichen Körper (69, 112). Es produziert Leptin (67, 69), TNF- α (17, 69, 83), Interleukin 6 (7, 17), Interleukin 8 (19), Interleukin 1 (38), PAI-1 (17, 67), Angiotensinogen (67, 69) und Adiponektin (16). Unter diesen Adipokinen finden sich neben

4. Diskussion

Proteasen, Proteaseninhibitoren und Hormonen (67) auch Wachstumsfaktoren (13, 67) und weitere proinflammatorische Zytokine (13, 67, 112). Sie bewirken neben der Kontrolle der Fettzellfunktion (38) und der Beeinflussung der Insulinwirkung (69) die Vermittlung einer niedriggradigen, eventuell auch vaskulären Inflammation (19, 69). Diese sezernierten Proteine spielen möglicherweise für das kardiovaskuläre Risiko das mit Übergewicht assoziiert ist eine Rolle (69, 83).

Versuche sowohl an Kulturen von Präadipozyten und differenzierten Adipozyten des menschlichen, subkutanen Bauchfettes zeigen neben Interleukin 8 auch eine Produktion und Sekretion von MCP-1 (38). Bei der Differenzierung vom Präadipozyten zum reifen Adipozyten fällt im Überstand der Kultur die MCP-1-Konzentration um 27%, ist aber weiterhin nachweisbar (38). TNF- α -Stimulation reifer Adipozyten erhöht wiederum die MCP-1-Produktion und auch die von TNF- α selbst (38). Die Chemokinkonzentration im Überstand der Kultur entspricht der im Plasma leukämischer Patienten oder wie sie bei Sepsis gefunden wird (38). Dies spricht für die physiologische Relevanz der gefundenen Produktion.

Eine andere Studie findet in Kulturen von menschlichen Fettzellen aus Fettabsaugung einen MCP-1-mRNA-Gehalt, der 17% des MCP-1-mRNA-Gehalts von Gefäßwandzellen entspricht (19). Mehr noch, der individuelle MCP-1-mRNA-Level der Zellen korreliert signifikant mit der MCP-1-Plasmakonzentration im Kreislauf des jeweiligen Spenders und außerdem mit dessen BMI (79). Eine 12-prozentige Körpergewichtsreduktion im Rahmen einer Lifestyleintervention brachte eine 20-prozentige MCP-1-Konzentrationsreduktion im Probandenplasma (19).

Tierversuche an übergewichtigen Mäusen zeigten, dass dort MCP-1 überexprimiert wird und weißes Fettgewebe seine Hauptquelle darstellt (101). Vergleiche der Expression von 12000 Genen in weißem Fettgewebe von normalgewichtigen und fettleibigen Mäusen zeigen an letzteren eine 7x erhöhte MCP-1-Produktion im Vergleich zu normalgewichtigen Individuen (112). Sowohl

4. Diskussion

in den Fettzellen als auch im Blutplasma zeigte sich das MCP-1 erhöht, was dafür spricht, dass die MCP-1-mRNA-Veränderungen der Fettzellen den Plasmaspiegel des Chemokins im Verhältnis zum Körpergewicht verändern (112). Bestätigt wurde diese Vermutung, durch den Verlauf der Änderungen der MCP-1-Plasmakonzentration, die parallel zu Körpergewichtszunahme ansteigt und bei Nahrungskarenz mit dem Körpergewicht wieder abfällt (112). All diese Funde sprechen stark für einen kausalen Zusammenhang zwischen Adipositas und dem MCP-1-Plasmaspiegel (112).

Damit stellt das Fettgewebe, neben der atherosklerotischen Läsion, eine zweite Quelle für MCP-1-Proteine im Blutplasma dar. Sie erklärt die unabhängige Verbindung der Plasmakonzentration des MCP-1 zum prozentualen Körperfettgehalt im von uns untersuchten Probandenkollektiv. Die hohe Prävalenz der Fettleibigkeit in der vorliegenden Probandengruppe bei Abwesenheit anderer gravierender Einflüsse erklären, warum ausgerechnet diese Beziehung im untersuchten Kollektiv wie erwartet so stark zur Geltung kommt.

Durch Fettgewebeseekretion erhöhte MCP-1-Plasmaspiegel könnten in Form von verstärkter Neointimaentwicklung (112) und erhöhter Monozytenrekrutierung atherosklerosefördernde Folgen haben (19, 112). Im von uns untersuchten Kollektiv scheint sich dies aber nicht zu bestätigen.

4.4 MCP-1-Plasmaspiegel Intima-Media-Dicke:

Die multivariate Analyse der Einflussfaktoren auf die IMT ergab den MCP-1-Blutplasmaspiegel als möglichen, schützenden Einflussfaktor. Mit höheren MCP-1-Werten fiel die Intima-Media-Dicke ab.

Eine mögliche Erklärung hierfür liefert die Betrachtung des MCP-1-Wirkungsmechanismus bei der Atheroskleroseauslösung:

Physiologisch machen Leukozyten Selektin-vermitteltes Rolling entlang des vaskulären Endothels bis sie auf hohe, lokale Konzentration von Chemokinen

4. Diskussion

stoßen, die ihnen auf Oberflächenmolekülen oder lokal membrangebunden präsentiert werden (91). Dies führt zu einer Erhöhung der Integrinaffinität, was stärkere Adhäsion der rollenden Leukozyten und anschließende Leukodiapedese zur Folge hat (91). Die extravasalen Leukozyten folgen dann der Chemokinkonzentration bis zu ihrem Maximum (91).

Bei einer lokalen Entzündungsreaktion wird an diesem Ort die Wirkung der Chemokine auf chemokin-sensitive Zellen zum Auslöser der starken Adhäsion der bis dahin rollenden Leukozyten am Endothel. Nach Diapedese werden die Zellen vom Chemokingradienten zu der Inflammationsstelle geleitet (91).

MCP-1 vermittelt die Rekrutierung von Makrophagen (11) und anderen Leukozyten (44) in den Atheroskleroseherd (11, 25) und bewirkt mit diesem entzündlichen Prozess (25, 44, 64) eines der frühesten Ereignisse der Atheroskleroseentwicklung (11, 92, 130). Nach der inflammatorischen Aktivierung durch Endothelverletzung ergibt sich durch MCP-1 eine positive Feedback-Schleife zwischen vaskulärer Inflammation und Aktivierung läSIONaler Monozyten (32). Diese Inflammation, mit Einbeziehung verschiedener Faktoren wie Adhäsionsmoleküle, Cytokine und Chemokine, spielt eine zentrale Rolle bei Atherosklerose und Restenose (32, 112, 114).

Mit der Migration von glatten Muskelzellen löst das Chemokin einen weiteren Pathomechanismus der Atherosklerose aus (58, 85, 103).

Diese zentrale Wirkung wird durch Tierversuche bestätigt: So bewirkt ein Block der MCP-1-Wirkung am Modell von Knockout-Mäusen (56, 93, 108) oder der gelungene Versuch einer Gentherapie mit einem hemmenden MCP-1-Mutant (32) eine Reduktion der Atherosklerose (32, 56, 108) beziehungsweise eine Stabilisierung des Plaques und reduzierte Chemokinspiegel im Blut (93).

Im Tierversuch ist die Expression von MCP-1 und seines Rezeptors CCR-2 direkt mit dem Grad der Atherosklerose und der Makrophageninfiltration in die Läsion verbunden (25).

4. Diskussion

In atherosklerotischen Arterien und dort besonders in makrophagenreichen Gebieten der atherosklerotischen Läsion (77), findet sich außerdem ein erhöhtes MCP-1 (77, 108).

Die proatherogene Wirkung des MCP-1 erstreckt sich sogar über das Anfangsstadium hinaus (25, 32): es fördert nicht nur eine vaskuläre Inflammation sondern fördert auch Plaqueprogression (25, 103), Plaqueruptur (25, 103) und sogar Restenose nach Gefäßdilatation durch PTCA (32).

Aktuelle Modelle der Monozytenaktivierung postulieren ein Monozytenattachement und Monozytenrolling an die MCP-1 sezernierende Oberfläche (91, 112).

Versuche mit einer ischämischen MCP-1-Induktion am Herzmuskel und an Koronargefäßen von Ratten zeigen eine MCP-1-mRNA-Expression und MCP-1-Proteinproduktion sowohl in den Koronarien als auch im Inflammationsgebiet des Herzmuskels. Außerdem zeigt sich Infiltration der Monozyten in diese Inflammationsgebiete, aber keine veränderte Monozyteninfiltration in alle anderen Organe, in denen auch keine veränderte MCP-1-Expression gefunden wurde (114). Dies lässt auf eine lokalisierte Hochregulation des MCP-1 im vaskulären Inflammationsgebiet schließen (114). Als Schlussfolgerung ergibt sich, dass bei MCP-1 der Wirkort, was Monozytenattraktion angeht, identisch ist mit seinem Produktionsort: MCP-1 selbst wirkt lokal (114). Eine in der erwähnten Studie dennoch gefundene, systemische Verstärkung der Atherosklerose geht auf die Ausschwemmung aktivierter, CD-11b-exprimierender Makrophagen aus dem lokal begrenzten Inflammationsgebiet hervor (114). Das Chemokin MCP-1 findet sich hochexprimiert in makrophagenreichen Gebieten atherosklerotischer Läsionen im Tiermodell und im Menschen (77, 81, 130). Es bedarf also einer lokalen MCP-1-Überexpression direkt in der Gefäßwand um eine erhöhte Monozyteninfiltration in diese Stelle hervorzurufen und dort eine Neointimabildung anzuregen (66, 118).

4. Diskussion

Tierversuche an Hasen mit lokalem Gentransfer des MCP-1-Gens in die Aortenwand zeigten, dass lokal am Endothel Adhäsionsmoleküle exprimiert wurden, Monozyten in die Läsion einwanderten und es zu intrazellulärer Lipidanhäufung und zu Intimahyperplasie kam. Es entwickelte sich also eine vollständige frühatherosklerotische Läsion, die histologisch einem „fatty streak“ entsprach (77). Dazu waren neben dem Gentransfer allerdings eine kurze hochcholesterinhaltige Diät nötig (77). Zusammen mit ihr kann die lokale Expression von MCP-1 in der Gefäßwand die Bildung einer Atherosklerose auslösen (77).

Die Monozytenrekrutierung hängt neben der Aktivierung eines Molekül-Sets auf Endothelzellen von einem Gradienten eines „Chemoattractants“ ab (66).

Tierversuche an transgenen Mäusen mit Überexpression des Chemokins N51/KC zeigen Infiltration der von ihm angelockten neutrophilen Granulozyten bis an die Stelle der Chemokinexpression (66). Im atherosklerotischen Plaque wird speziell MCP-1 hoch exprimiert (120, 132). Bei in vitro-Versuchen an Mesangiumzellen löst MCP-1-Ausschüttung aus stimulierten Zellen Monozytenadhäsion an die sezernierenden Zellen aus (31).

Der Chemokingradient besteht aber nur lokal an seinem Entstehungsort:

Studien zu einem weiteren Chemokin, dem Macrophage inflammatory protein-1 β (MIP-1 β), das Chemotaxe und Adhäsion von T-Zellen vermittelt, kommen zu folgenden Ergebnissen (113): Zytokine werden im Blutkreislauf schnell vom Entstehungsort weggewaschen und liegen, um trotzdem wirken zu können, in immobilisierter Form vor. MIP-1 β bindet an Proteoglycane auf Endothelzellen und übt in dieser Form seine physiologische Wirkung aus, Aktivierung der Leukozyten zur Bindung der T-Zellen an Adhäsionsmoleküle (113).

Eine solche Wirkung in lokal gebundener Form wurde auch für IL-8 bereits gefunden (113) und für andere Zytokine, darunter MCP-1, postuliert (82, 113). Diese Ergebnisse legen nahe, dass die Endothelbindung pro-adhäsiver Zytokine ein genereller Mechanismus ist (113). Da die Mitglieder verschiedener Chemokinunterfamilien, darunter auch die CC-Familie, an negativ geladene Proteoglycane binden, ist es möglich, dass sie dies auch an damit verwandten

4. Diskussion

Molekülen im Gefäß- und Parenchymgewebe tun und damit eher einen soliden und gebundenen, als einen flüssigen Konzentrationsgradienten bilden (66).

Obwohl diese Erkenntnisse eine lokale Bindung von MCP-1 höchstens vermuten lassen und nicht beweisen, so zeigen sie doch, dass ein lokaler Konzentrationsgradient wie er zur Monozytenchemotaxe durch MCP-1 nötig ist, im systemischen Blutkreislauf schnell verdünnt und mit der Blutströmung ausgeschwemmt würde.

Es wird deutlich, dass MCP-1, um an vaskulärer Inflammation mitzuwirken, lediglich lokaler Wirkung durch einen Konzentrationsgradienten bedarf und systemische Effekte durch Molekülabgabe in den Blutkreislauf nicht vergleichbar sind. Das im Kreislauf zirkulierende MCP-1, das aus dem Plaque heraus ins Blut gelangt ist, trägt dort zur Monozytenchemotaxe in seine Ursprungsläsion nicht mehr bei. Im Gegenteil: die Untersuchung transgener Mäuse mit globaler Überexpression intakter MCP-1-Proteine ergab keine Monozyteneinwanderung in die MCP-1-sezernierenden Organe. Der hohe MCP-1-Spiegel im Plasma vermindert sogar die Monozyteninfiltration (91, 99). Er macht zirkulierende Monozyten unfähig, auf lokal erhöhte MCP-1-Spiegel zu reagieren (91, 99).

Dies könnte entweder durch Desensibilisierung der Rezeptoren auf Monozyten geschehen oder die MCP-1-Produktion und -Sekretion der transgenen Tiere erzeugt einen so hohen Plasmaspiegel des Chemokins, dass zirkulierende Monozyten im Kreislauf durch Neutralisation lokaler Gradienten nicht mehr reagieren können (99). Die dabei vorgefundene Plasmakonzentration lag im Bereich derer, die in vitro Maxima der Monozytenchemotaxe hervorgerufen hatten (99). Ähnliche Reaktionen sind auch von anderen Chemokinen wie zum Beispiel dem IL-8 berichtet (45, 63, 105). Seine Überproduktion in transgenen Mäusen oder die intervenöse Verabreichung des Interleukins verhinderte die sonst problemlose Induktion einer örtlichen Neutrophilenakkumulation durch lokale IL-8-Gabe (45, 63, 105).

4. Diskussion

Zur Auslösung einer Leukozyteninfiltration bedarf es demnach einer low-Level-MCP-1-Expression in anatomisch abgeschlossenen Gebieten: die Chemokine zeigen ihre chemoattraktive Wirkung, wenn sie lokal und in niedrigem Level exprimiert werden (91, 99). Die systemische Gabe des Chemokins jedoch antagonisiert diesen Effekt (91, 99).

Hieraus erklären sich eventuell die Ergebnisse der multiplen linearen Regressionsanalyse für die IMT aus unseren Daten, nach der bei hoher Plasmakonzentration des MCP-1 Effekte auftreten, die Atherosklerose zu bremsen scheinen. Das MCP-1 im systemischen Blutkreislauf, das im hier untersuchten Kollektiv größtenteils aus dem Fettgewebe stammt, interferiert mit dem, in der atherosklerotischen Läsion aufgebauten, lokalen MCP-1-Gradienten und könnte hierüber die Monozytenmigration beeinträchtigen. Dies wiederum macht sich in einer geringeren Intima-Media-Dicke bemerkbar.

Das Vorliegen großer Fettmasse bei Übergewicht ist dennoch als proatherosklerotisch einzustufen, denn das Fettgewebe verfügt durchaus über MCP-1-unabhängige, proatherogene Mechanismen, wie die von ihm sezernierten, weiteren Adipokine. So löst zum Beispiel die TNF- α -Wirkung Insulinresistenz aus, einen der Schlüsselmechanismen des metabolischen Syndroms (49) und damit zu weiteren kardiovaskulären Risikofaktoren, die alle parallel den Atheroskleroseprozeß vorantreiben. Auch ihr Einfluss zeigte sich in den unifaktoriellen Zusammenhängen der IMT zum Beispiel mit der Insulinresistenz und dem systolischen Blutdruck.

Da für das Chemokin sowohl die Triglyceride als auch der Körperfettgehalt unabhängige Einflussfaktoren darstellten, ist von 2 verschiedenen MCP-1-Quellen auszugehen, die dessen Konzentration im Blutplasma gemeinsam bestimmen: die atherosklerotische Läsion und das Fettgewebe. Zu welchem Anteil jeder einzelne davon den Plasmaspiegel beeinflusst, kann aus den vorliegenden Daten nicht sicher geklärt werden.

4. Diskussion

Die Betrachtung des Probandenkollektivs legt allerdings nahe, dass durch die hohe Prävalenz von Übergewicht, durch Ausschlüsse zahlreicher, kardiovaskulärer Risikofaktoren und das junge Durchschnittsalter der Teilnehmer, der Einfluss des Fettgewebes auf die Chemokinkonzentration im Plasma überwiegt. Das Ausmaß der Atherosklerose zeigt sich deutlich eingeschränkt, denn der Mittelwert der IMT des Kollektivs ($0,54 \pm 0,11$ cm) lässt eine noch geringe Atheroskleroseausprägung und einen dementsprechend begrenzten Atheroskleroseeinfluss auf die MCP-1-Plasmaspiegel erwarten. Trotzdem ist dieser Einfluss in geringer Ausprägung vorhanden, was die univariate, positive Korrelation zwischen MCP-1 und der IMT erklären könnte. Dieser Chemokinanteil aus dem Subendothelialraum könnte in diesem Kollektiv hauptsächlich durch Triglyceride induziert worden sein.

4.5 Leptin und MCP-1-Plasmaspiegel:

Ein weiteres, statistisches Modell wurde erstellt, um anderweitige Einflüsse des Fettgewebes auf den MCP-1-Plasmaspiegel über alternative Mechanismen als die direkte MCP-1-Sekretion zu untersuchen.

Die Sekretion von Leptin aus Fettgewebe könnte dies darstellen, da Leptin die MCP-1-Produktion der Gefäßwand beeinflussen könnte. Das Adipokin ist teilweise in Studien assoziiert mit gestörter Gefäßfunktion, unabhängig von metabolischen und inflammatorischen Störungen, wie sie mit Fettleibigkeit einhergehen. Es wird daher als möglicher Mechanismus angesehen, wie Körperfett nachteiligen Einfluss auf kardiovaskuläre Erkrankungen nehmen kann (106). Seine Rolle wird bestätigt in ob/ob-Knock-out-Mäusen, die kein Leptin bilden können und trotz Fettleibigkeit keine Atherosklerose entwickeln (106).

Leptin ist ein Peptid, das Fettzellen in den Kreislauf sezernieren (21). Es reguliert das Körpergewicht über Beeinflussung der Nahrungsaufnahme und deren Verstoffwechslung (21, 127). Es hat außerdem eigene, MCP-1-unabhängige, atherosklerosebegünstigende Wirkungen: seine hypothalamische

4. Diskussion

Wirkung erhöht den Sympathikotonus und vermittelt hierüber eine Blutdruckerhöhung (21, 71). Über Rezeptoren an Endothel im peripheren Gewebe (13, 71, 127) und glatten Gefäßmuskelzellen (21) stimuliert es in vitro die Proliferation und Migration der glatten Gefäßmuskeln (21, 106). Leptin beschleunigt auch Gefäßverkalkung (21), denn lange Leptingabe löst Kalzifikation vaskulärer Zellen aus (71, 106). Hohes Leptin, wie es bei Fettleibigkeit gefunden wird, kann somit nachteilige Effekte auf die kardiovaskuläre Gesundheit ausüben (13, 21, 127).

Leptin induziert auch oxidativen Stress und aktiviert so die Transkription redoxsensitiver Gene die an der Atherosklerose teilhaben, auch die des MCP-1 (21). Leptin stimuliert an Endothelzellen in in vitro eine erhöhte Sekretion von MCP-1 durch die Induktion und Akkumulation reaktiver Sauerstoffspezies (83, 127).

In einem Modell, das zwar Körperfettgehalt aber nicht Leptin berücksichtigt, könnte Fettgewebe die MCP-1-Plasmakonzentration beeinflussen, indem von ihm sezerniertes Leptin in der Gefäßwand die Produktion und Sekretion von MCP-1 induziert. Daher wurde Leptin in ein gesondertes MCP-1-Modell integriert, obwohl es einen starken Zusammenhang zu den ebenfalls im Modell berücksichtigten Messwerten für Körperfettgehalt zeigte.

Andere Produkte des Fettgewebes wie IL-6 oder TNF- α erreichten im von uns untersuchten Kollektiv bereits unifaktoriell nicht das nötige Signifikanzniveau und kommen daher auch nicht als ähnlich gelagerte, unabhängige Mechanismen der MCP-1-Induktion in Frage.

Auch in diesem statistischen Modell ergab die multiple lineare Regressionsanalyse erneut das Alter, die Plasmatriglyceridkonzentration und den prozentualen Körperfettgehalt als einzige unabhängige Einflussfaktoren für das MCP-1. Leptin stellt somit keinen eigenen, unabhängigen Einfluss auf die Plasmakonzentration des Chemokins dar. Auch dieser fehlende

4. Diskussion

Zusammenhang zwischen MCP-1 und Leptin ist am Menschen bereits beschrieben worden (83).

Damit ist eine leptinvermittelte MCP-1-Induktion im Subendothelialraum, die einen eigenständigen Fettgewebeeinfluss auf die MCP-1-Plasmakonzentration vortäuschen könnte, unwahrscheinlich. Der beschriebene unabhängige Zusammenhang zwischen Fettmasse und MCP-1 stellte keinen bloßen surrogat-Parameter dar, sondern spricht nach den diskutierten Grundlagenstudien tatsächlich für eine eigenständige MCP-1-Produktion und Sekretion aus dem Fettgewebe.

Dies könnte Folgen haben für Diagnostik und Verständnis der Pathophysiologie der Atherosklerose: bisherige Erkenntnisse über die Rolle des MCP-1 und seine Herkunft aus allen Zellen des Atheroms sprachen dafür, MCP-1 als Plasmamesswert für menschliche Atherosklerose einzusetzen (25, 83). So finden sich in longitudinalen Studien unter Berücksichtigung zahlreicher Risikofaktoren Assoziationen zu Herzinfarkt und Tod allgemein (25). Allerdings wurde dies bisher mit Vorbehalt gesehen, denn eine Überlappung der Wertebereiche der MCP-1-Konzentrationen bei gesunden und kranken Individuen, schränkte seine Anwendbarkeit als Surrogatparameter für kardiovaskuläre Erkrankungen auf Patienten mit bereits bekannter KHK ein (25). Außerdem war eine MCP-1-Synthese in Nicht-Atheromzellen nicht auszuschließen (83). Dies hat sich hiermit bestätigt und bedeutet für MCP-1, dass es nicht ohne weiteres als unabhängiger Marker für Atherosklerose eingesetzt werden kann.

4.6 Widersprüchliche epidemiologische Daten schließen einen IMT-senkenden Einfluss des MCP-1 nicht aus:

Die aktuellen epidemiologischen Daten zeigen widersprüchliche Ergebnisse über den Zusammenhang zwischen MCP-1 und allen Stadien der Atherosklerose.

4. Diskussion

Hoogeveen et al. zeigten in ihrer Studie an Patienten mit subklinischer Atherosklerose oder beginnender koronarer Herzkrankheit (KHK), dass Patienten mit peripherer arterieller Verschlusskrankheit (pAVK) signifikant erhöhte MCP-1-Spiegel hatten (48). Sie konnten allerdings keine signifikante MCP-1-Erhöhung bei KHK-Patienten finden. In einem anders aufgebauten Analysemodell zeigt sich aber dennoch ein signifikant erhöhtes KHK-Risiko für MCP-1-Erhöhungen pro SD (48).

Dies zeigt, dass der Zusammenhang zwischen der Gefäßerkrankung und dem Chemokin nicht leicht nachzuweisen ist, was möglicherweise durch den störenden Einfluss einer 2. MCP-1-Quelle, wie dem Fettgewebe, erfolgen könnte. So zeigte sich auch bei Hoogeveen et al. ein signifikanter Zusammenhang zwischen MCP-1-Spiegel und BMI. Außerdem wurde bei der Patientengruppe mit ohnehin schwacher KHK ein signifikant erhöhter BMI ($P=0,002$) und erhöhte WHR ($P<0,001$) im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe nachgewiesen (48). Ein Unterschied, der sich zwischen den pAVK-Patienten und deren Kontrollgruppe nicht fand (48). Bei Übergewichtigen war die Verbindung zwischen MCP-1 und der Atherosklerose also schwerer nachzuweisen.

Studien an Patienten, die zum Ausschluss chronischer KHK vorgestellt wurden, zeigten einen deutlichen, unabhängigen Zusammenhang zwischen MCP-1 und dem Auftreten von KHK und auch einen signifikanten MCP-1-Anstieg mit zunehmender Belastung der Patienten an kardiovaskulären Risikofaktoren (72). Auch in dieser Studie zeigten sich bei einem großen Anteil von Patienten stark erhöhte BMI-Werte, sodass eine zusätzliche Beeinflussung des MCP-1-Plasmaspiegels durch erhöhte Fettmasse auch hier nicht auszuschließen ist. Durch deutlich ausgeprägte Atherosklerose dürfte der Anteil des aus dem Plaque sezernierten MCP-1 am Plasmaspiegel in dieser Population jedoch sehr ausgeprägt sein, sodass damit ein erhöhter MCP-1-Spiegel bei angiographisch gesicherter, chronischer KHK nachgewiesen werden konnte (72).

De Lemos et al. zeigten in einer longitudinalen Studie an Patienten mit akutem Koronarsyndrom den negativen, prognostischen Einfluss einer starken MCP-1-

4. Diskussion

Erhöhung im Plasma (25). Er fand neben der Verbindung des MCP-1 zu vielen klassischen, kardiovaskulären Risikofaktoren ein signifikant erhöhtes Auftreten von Todesfällen oder Herzinfarkten innerhalb von 10 Monaten Beobachtungszeit bei Probanden mit MCP-1-Werten über der 75. Perzentile (25). Bei dieser Studie handelt es sich um Probanden die durch ihr akutes Koronarsyndrom bereits eine erheblich, atherosklerotische Belastung aufweisen. Störende Einflüsse, wie Fett als weitere Chemokinquelle, treten daher möglicherweise in den Hintergrund und die unabhängige Verbindung des Chemokins zur Atherosklerose in Form des Herzinfarktes lässt sich gut darstellen. Trotzdem findet sich auch hier die Assoziation von MCP-1 und BMI. Viele Studien konnten hingegen keinen Zusammenhang zwischen dem Chemokin und Atherosklerose in den unterschiedlichsten Patientengruppen nachweisen.

In einer populationsbasierten Querschnittstudie von Deo et al. erreichte MCP-1 in der multivariaten Analyse neben den traditionellen Risikofaktoren nicht das Signifikanzniveau eines unabhängigen Einflussfaktors der koronaren Gefäßverkalkung (26). Auch hier konnte der Autor weitere mögliche MCP-1-Quellen mit störendem Einfluss nicht ausschließen. Dabei kommen sowohl anderenorts lokalisierte, atherosklerotische Plaques in Frage aber auch das Fettgewebe ist möglich. So zeigte sich auch in dieser Studie ein Zusammenhang von MCP-1 zum BMI ($P=0,01$) entgegen unseren Daten aber nicht zum prozentualen Körperfettanteil (26).

Die Longitudinalstudie von Piemonti et al. an einem Kollektiv älterer, relativ übergewichtiger Frauen fand zwar univariat die erhöhte KHK-Mortalität bei erhöhtem MCP-1-Spiegel, konnte aber MCP-1 multivariat nicht als unabhängigen negativ prognostischen Faktor für KHK-Mortalität verifizieren (83). Obwohl sich hier keine Verbindung zwischen dem Chemokin und den Übergewichtsmesswerten zeigte, könnte dieses Ergebnis bei dem hohen BMI-Mittelwert der Population durch Fettgewebe als eine zweite MCP-1-Quelle mit verursacht sein.

4. Diskussion

Haim et al. untersuchte den prognostischen Einfluss erhöhter MCP-1-Spiegel auf die KHK-Mortalität an einem normalgewichtigen Kollektiv mit chronischer KHK, also an einer Gruppe mit geringem Fetteinfluss und großer atherosklerotischer Belastung (43). Es ließ sich keine Risikozunahme für künftige kardiovaskuläre Events durch erhöhte MCP-1-Spiegel messen (43).

An einer anderen Population mit angiographisch bestätigter, chronischer KHK zeigte sich sogar eine unabhängige, inverse Assoziation des MCP-1 zur KHK (97). Auch in dieser Studie zeigte die Patientengruppe einen signifikant erhöhten BMI im Vergleich zur Kontrollgruppe (97). Daher ist ein störender Einfluss einer MCP-1-Sekretion aus dem Fettgewebe denkbar. Da in dieser Studie der mittlere MCP-1-Plasmaspiegel extrem hoch liegt, könnte es sich hier, wie in der von uns untersuchten Population, ebenfalls um eine Störung des lokalen MCP-1-Gradienten durch systemisch erhöhte MCP-1-Spiegel handeln.

Betrachtet man bei der Auswertung der epidemiologischen Studien neben dem Zusammenhang zwischen MCP-1 und Atherosklerose auch die Messwerte für Übergewicht, kann man durchaus die Verbindung des Chemokins zur chronisch-inflammatorischen Gefäßerkrankung finden. Wo dies nicht gelang, finden sich dagegen immer Hinweise auf eine störende, zum Teil sogar interferierende MCP-1-Sekretion aus dem Fettgewebe.

Auch bei uns fand sich unifaktoriell eine positive Korrelation zwischen MCP-1 und der IMT. Ein solcher Zusammenhang wurde am Menschen bereits multifaktoriell berichtet und so gedeutet, dass die Proteine eines erhöhten MCP-1-Plasmaspiegels aus dem Atherom stammen könnten (108). Damit lässt sich auch an unserem Kollektiv ein geringer Einfluss der Atherosklerose am MCP-1-Plasmaspiegel vermuten. Er fiel jedoch so gering aus, dass er multifaktoriell dem übermächtigen Fettgewebseinfluss unterliegt und seine proatherosklerotische Wirkung nicht mehr messbar ist.

4. Diskussion

4.7 Weitere Einflüsse auf die IMT:

a) IMT steigt im Alter:

Der unabhängige Zusammenhang der IMT mit dem Alter, wie er von uns gemessen wurde, wird durch zahlreiche andere Arbeiten bestätigt (68, 117). Der Alterseinfluss ist an der untersuchten Stelle der Carotis bereits quantitativ untersucht worden und verursacht eine Erhöhung der IMT um 0,01mm/Jahr (68).

Genauere physiologische Sollwerte für die IMT gibt es bisher nicht (68). Doch lassen verschiedene Arbeiten an kleineren, relativ risikofaktorarmen Populationen eine Abschätzung zu (68). Als vermeintlich gesunde Werte gelten danach mit $45 \pm 6,2$ Jahren $0,548 \pm 0,065$ mm an der A. carotis communis (84), mit 47 ± 7 Jahren $0,56 \pm 0,02$ mm für die rechte beziehungsweise $0,58 \pm 0,02$ mm für die linke A. carotis communis (36). Andere Studien mit älteren Kollektiven von $52,8 \pm 11,8$ Jahren zeigten in diesem $0,72 \pm 0,13$ mm (124) und mit $65,6 \pm 3,9$ Jahren eine mittlere IMT von $0,83 \pm 0,15$ mm der A. carotis communis (109).

Mit dem Durchschnittsalter von 42 Jahren ± 12 Jahren liegt die IMT mit ihrem Mittelwert von $0,54$ mm $\pm 0,11$ cm damit im wünschenswerten Bereich des entsprechenden Alters. Eine gravierende, atherosklerotische Verdickung der Gefäßwand liegt nicht vor. Dies entspricht den Auswahlkriterien der Probandengruppe.

b) HDL-Cholesterin schützt vor IMT-Erhöhung:

Das Ergebnis, nach dem HDL auch außerhalb seiner Verbindung zu LDL eigenständige, hemmende Effekte auf die Entstehung der Atherosklerose im Menschen hat, wurde durch andere Arbeiten bestätigt (4, 94, 117). Die Untersuchung einer Population mit niedrigerem HDL- und normwertigen LDL- und Triglyceridkonzentrationen zeigte dort eine hohe Prävalenz ($> 84\%$) von erhöhter mittlerer IMT, die aus mindestens 10 Messwerten aller Carotisabschnitte errechnet wurde (125).

4. Diskussion

Epidemiologische Daten sprechen für hohes HDL als unabhängigen, protektiven Faktor vor kardiovaskulären Erkrankungen (17).

HDL stoppt die Zelladhäsion und –migration von Monozyten am Endothel durch Downregulation der Adhäsionsmoleküle VCAM-1, ICAM-1 und E-Selectin (4, 30) über die Unterbrechung der Signaltransduktion nach Rezeptorbindung der induzierenden Zytokine (20). HDL wirkt in dieser Hinsicht also antiinflammatorisch (30, 94) und greift in den Pathomechanismus der Atherosklerose ein.

Bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit ist ein defektes HDL gefunden worden, dass die Oxidation von LDL nicht hemmen kann (78, 79). Im metabolischen Syndrom ist unter anderen proatherogenen Faktoren die HDL-Konzentration erniedrigt (30). Durch die Wirkung von IL-6 auf Hepatozyten und deren Syntheseleistung, verliert HDL während der akuten-Phase-Reaktion seine protektiven Eigenschaften auf Grund einer veränderten Proteinzusammensetzung (62). Damit verliert HDL in der akuten Phase-Reaktion seine antiinflammatorischen Eigenschaften und bietet keinen Schutz mehr vor Oxidation (62).

HDL zeigt also eigenständige, schützende Effekte vor Atherosklerose und IMT-Erhöhung wie sie am vorliegenden Kollektiv gefunden wurden.

c) IL-6 und Intima-Media-Dicke:

Unsere Analyse zeigte zwischen IMT und IL-6 mit $P=0,0585$ den Trend zu einem unabhängigen Zusammenhang.

Das Interleukin könnte aus subendothelialer Inflammation stammen, aber auch Indiz sein für eine weitere Reaktionskaskade in Form eines generalisierten, subinflammatorischen Zustands, über den Fettgewebe die Atherosklerose begünstigen könnte.

Eine Hauptquelle für IL-6 ist das Fettgewebe, das in vivo über 25% seiner Plasmakonzentration produziert (7, 76). Über seine Sekretion stimuliert das Interleukin in der Leber die CRP-Produktion und vermittelt eine subklinische

4. Diskussion

Inflammation (7, 76). Diese könnte zum kardiovaskulären Risiko fettleibiger Individuen beitragen (19, 76).

Dies könnte geschehen, indem IL-6 andere inflammatorische Zytokine, wie das TNF- α , hochreguliert: TNF- α induziert in Gefäßwandzellen neben der Expression der Adhäsionsmoleküle VCAM-1 und ICAM-1 auch die MCP-1-Produktion (69). Damit sorgt es sowohl über MCP-1, als auch unabhängig vom Chemokin, für Monozytenadhäsion und Monozytenmigration (69). Diese MCP-1-unabhängige Atherosklerosepromotion könnte den statistischen Trend repräsentieren, der hier neben dem MCP-1-Einfluss im Modell für IMT bestand hat.

d) Studiendaten zu weiteren kardiovaskulären Risikofaktoren:

Die mit dieser Arbeit am besten vergleichbare Studie stammt von Urbina et al. (117): dort wurde an jungen, gesunden, asymptomatischen Erwachsenen (mittleres Probandenalter 32 Jahre) die Einflüsse auf die IMT der A. carotis communis untersucht und vergleichbare Stoffwechselfaktoren im statistischen Modell berücksichtigt. Es fand sich ein positiver Zusammenhang zwischen IMT der A. carotis communis beziehungsweise des Bulbus und dem Alter. Für die IMT in der A. carotis interna fand sich keine derartige Verbindung (117).

Das Probandengeschlecht und der BMI wurden als reine Confounder und nicht als unabhängige Einflussfaktoren bewertet. (117)

Außerdem fanden sich bei Urbina et al. (117) und in anderen Arbeiten Verbindungen zum systolischen Blutdruck (37, 111), dem LDL-Cholesterin (4) und ein, bezüglich der IMT, protektiver Einfluss des HDL-Cholesterins (94, 111). Die Unterschiede der Ergebnisse erklären sich zum Teil aus den unterschiedlichen Ausschlusskriterien: während Urbina et al. keine Einschränkungen durchführte (117), wurden von uns starke Hypertoniker ausgeschlossen. Dies könnte den Zusammenhang zwischen Blutdruck und IMT schwächen, sodass er hier nicht signifikant wird. Ähnlich könnten sich die Ausschlusskriterien auch auf LDL-Cholesterin und seine Zusammenhänge auswirken. Die hohe Prävalenz von Übergewicht in unserer Probandengruppe

4. Diskussion

mit der damit assoziierten, atherogenen Dyslipidämie, bei der LDL-Cholesterin aber nur wenig beeinflusst wird, stärken außerdem den Einfluss anderer Lipoproteine gegenüber dem LDL-Einfluss. MCP-1 wurde von Urbina et al. leider nicht berücksichtigt.

4.8 Weitere Einflüsse auf den MCP-1-Plasmaspiegel:

a) Plasmatriglyceride induzieren in der Gefäßwand MCP-1-Produktion:

Es fand sich ein Zusammenhang des MCP-1 mit dem Plasmaspiegel der Triglyceride. Auch dieser wurde in der Literatur bereits am Menschen beschrieben (83, 70), blieb aber nicht unangefochten (46). Allerdings weist die widersprechende Arbeit von Hernández et al. (46) die Schwäche auf, dass sie zwar Triglyceride beurteilt, aber weder den prozentualen Körperfettgehalt noch den BMI oder andere Messwerte für Übergewicht und Fettleibigkeit berücksichtigt. Dies kann eine entscheidende Rolle spielen, denn in jener Studie könnte der hohe Triglyceridspiegel lediglich Confounder einer vorliegenden Fettleibigkeit mit eigenem atherogenen Einfluss auf MCP-1 sein.

Die unabhängige Assoziation zwischen Triglyceridkonzentration und MCP-1 könnte auf verschiedenen Mechanismen beruhen:

In vitro-Versuche an menschlichen Peritonealmakrophagen zeigen, dass oxidiertes VLDL, als besonders triglyceridreiches Lipoprotein (31), eine MCP-1-mRNA-Expression induzieren kann (120). Auch natives VLDL wirkt ebenfalls induzierend, aber wesentlich schwächer als seine oxidierte Variante (120). Dabei wirkt oxidiertes VLDL sogar stärker MCP-1-induzierend als oxidiertes LDL (120). Nach der mRNA-Expression erhöht sich darauf hin auch die MCP-1-Proteinsekretion der Zellen, was eine verstärkte Monozytenmigration auslöst (120). Ähnliches fand sich in Kulturen von Endothelzellen aus Hasenaorten: hier exprimierten die Zellen nach Kontakt mit oxidiertem und nativem VLDL MCP-1-mRNA, wobei auch hier das oxidierte VLDL stärker wirkte als natives VLDL (98). Auch in menschlichen Endothelzellen und glatten Gefäßmuskelzellen wurde nach Behandlung mit oxidiertem VLDL MCP-1-mRNA exprimiert (31).

4. Diskussion

Des Weiteren zeigen Studien zur fokalen Glomerulumsklerose, einem renalen Pendant zur vaskulären Atherosklerose, dass eine VLDL-Behandlung einer Kultur von Mesangiumzellen der menschlichen Niere dort die MCP-1-Genexpression und als Folge dessen auch die MCP-1-Proteinfreisetzung erhöht (31). Die anschließend verstärkt beobachtete Monozytenadhäsion an den sezernierenden Mesangiumzellen konnte durch MCP-1-Antikörper vollständig blockiert werden (31).

Damit könnte VLDL und seine oxidierte Variante sowohl durch die Initiation der Monozytenrekrutierung (31, 98) als auch bei der anschließenden, exzessiven Lipidablagerung und Schaumzellbildung (31) für die Atherogenese eine wichtige Rolle spielen (98).

Die Untersuchung auf den Signaltransduktionsmechanismus des VLDL in Mesangiumzellen ergab, dass die reine Lipidkomponente die MCP-1-induzierende Wirkung nur schwächer auslösen kann, als das vollständige Lipoprotein (31). Sie tut dies durch eine Aktivierung der Kalzium-abhängigen Proteinkinase C (31). Da Erkenntnisse vorliegen über eine mögliche NF- κ B-Aktivierung durch Proteinkinase C, über NF- κ B-Bindungsstellen am MCP-1-Promotor (31) und damit eine mögliche NF- κ B-Beteiligung an der MCP-1-Expression, lässt sich die Hypothese über einen Transduktionspathway der Proteinkinase C via NF- κ B-Aktivierung zur Aktivierung der MCP-1-Genexpression in Mesangiumzellen aufstellen (31).

Andere in vitro- und in vivo-Versuche zeigen, dass sowohl Triglyceride als auch VLDL über eine Fettsäurefreisetzung aus VLDL NF- κ B in Endothelzellen aus menschlichen Umbilikalvenen aktivieren können, unabhängig von oxidativem Stress (29, 70). Als Mechanismus kommt die durch Lipoproteinlipase ausgelöste Freisetzung verschiedener Fettsäuren wie Ölsäure und Linolensäure aus Triglyceriden in Frage, denen in vitro die NF- κ B-Aktivierung gelang (29). Das aktivierte NF- κ B ist in atherosklerotischen Plaques präsent, während nur wenig in gesunden Gefäßen gefunden wird (29).

4. Diskussion

IDL ist ein weiteres Lipoprotein, das die atherogene Wirkung der Triglyceride bewirkt. Es erhöht unter anderem in vitro bei Endothelzellen menschlicher Umbilikalvenen die MCP-1-mRNA-Expression und den MCP-1-Proteinfreisetzung (70). Dabei zeigt das IDL aus dem Blutplasma von Diabetikern eine signifikant höhere Wirksamkeit als jenes von gesunden Individuen (70). Diese Wirksamkeit zeigt außerdem eine Korrelation zum HbA_{1c} der Diabetiker (70). Dies spricht für die stärkere Wirksamkeit eines qualitativ veränderten IDL-Partikels (70). Der Triglyceridspiegel ist mit der Fähigkeit des IDL zur proatherogenen Zytokininduktion assoziiert, da der hohe Triglyceridgehalt des Plasmas den quantitativen Nachschub des IDL darstellt und so die IDL-Massenzunahme induziert (70).

Der exakte Mechanismus der Zytokininduktion an Endothelzellen menschlicher Umbilikalvenen durch IDL ist noch nicht vollständig bekannt (70). Als Signalpathway der MCP-1-Induktion gilt die oxidative Aktivierung des NF- κ B-Transkriptionsfaktor durch bisher nicht identifizierte Komponenten des IDL (70).

Diese bisherigen Erkenntnisse und der von uns gemessene, unabhängige Zusammenhang zwischen Triglyceriden und MCP-1 im Plasma spricht für die Modelle der Atherosklerosepathogenese, in denen triglyceridreiche Lipoproteine die MCP-1-Synthese im Subendothelialraum atherosklerotischer Läsionen induzieren können (120). Versuche mit lokaler Gabe von MCP-1 in den Kolateralkreislauf der Femoralarterie zeigen keine Veränderungen an Triglycerid-, VLDL-, Gesamtcholesterin-, LDL-Cholesterin- und HDL-Cholesterinmesswerten (118). Dies ist Indiz für einen kausal gerichteten Zusammenhang in dem Triglyceride das MCP-1 beeinflussen und nicht umgekehrt.

b) MCP-1 steigt mit dem Probandenalter:

Die multiple lineare Regressionanalyse offenbarte zwischen MCP-1 und dem Probandenalter einen unabhängigen Einfluss, wie er durch andere Arbeiten über MCP-1 am Menschen bestätigt wird (25, 83).

4. Diskussion

4.9 Einschränkungen der Ergebnisse:

Die Erfahrung des Untersuchers stellt einen Einflussfaktor bei der Durchführung und Auswertung jeder sonographischen Messungen dar, also auch die IMT-Messung.

Dies wurde durch Qualitätssicherungsmaßnahmen vermieden, im Rahmen derer die Messgenauigkeit der messenden Person durch mindestens 30 überwachte Übungsmessungen in mehrtägigem Training und durchgehender Kontrolle der erhobenen Messdaten und Bilder von erfahrenen Untersuchern optimiert wurde.

Da vielen Probanden nur ungenaue Angaben über ihr ehemaliges Rauchverhalten machen konnten, ließ sich die Gruppe der ehemaligen Raucher ungenau erfassen. Dies ist aber ein Phänomen, mit dem alle Studien umgehen müssen, die Rauchverhalten berücksichtigen. Um trotzdem vorhandene Ungenauigkeiten zu reduzieren, wurden nur aktive Raucher als solche erfasst und alle Exraucher als Nichtraucher klassifiziert. Damit sank der Raucheranteil im Kollektiv und die Einflüsse des Rauchens wurden eher unterschätzt.

Eine gewisse Ungenauigkeit der Zusammenhänge ergibt sich aus der hohen intraindividuellen Schwankung der Triglyceridkonzentration im Plasma, die bei nur einmaliger Messung nicht erfasst werden kann (3).

Diesem Risiko wird durch das Studienprotokoll Rechnung getragen: es verlangt eine Nüchternphase vor der Untersuchung von mindestens 8 Stunden für alle Probanden. Da die größten Triglyceridschwankungen durch deren alimentäre Aufnahme entstehen (28, 40), sind derartige, ernährungsbedingte Schwankungen minimiert.

Des Weiteren wird über verschiedene Subtypen des Übergewichts berichtet, welche in Studien, bei denen Komponenten des metabolischen Syndroms als Ausschlusskriterien dienten, ein bestimmter Subtyp überrepräsentiert wird und die Datenanalyse kompliziert (53). Da eine solche Selektion nicht auszuschließen ist, wurde auf die Besonderheiten der Probandengruppe und ihrer Messwerte ausführlich eingegangen und an kritischen Stellen mehrfach auf sie verwiesen.

4. Diskussion

Eine Verfälschung der Messwerte des Blutplasmas durch lokale Endothelverletzung bei der Blutabnahme ist unwahrscheinlich, aber wie bei allen Studien die Blutwerte verwenden, nicht auszuschließen.

Der Studienaufbau als Querschnittsstudie kann lediglich Zusammenhänge erfassen, aber keine Kausalitäten aufdecken. Da weitere, spätere Analysen der longitudinal angelegten TULIP-Studie bereits geplant sind, werden diese über kausale Zusammenhänge Auskunft geben können.

4.10 Übertragbarkeit der Ergebnisse:

Da Ein- und Ausschlusskriterien eine junge Probandengruppe mit Übergewicht beziehungsweise erhöhtem Risiko für Diabetes betrafen, handelt es sich hier um eine „non-population based“-Studie. Damit sind die Ergebnisse auch nur auf diese Untergruppe und nicht auf die Gesamtbevölkerung übertragbar.

Dennoch zeigen die Daten einen Einfluss, der bei gleich welcher Risikofaktorenkombination in Individuen immer in gewissem Ausmaß vorliegen dürfte und der zur genaueren Erforschung Anlass gibt.

Inflammation und Präatherosklerose bei Insulinresistenz:

Bedeutung löslicher MCP-1-Spiegel

Einleitung: Die erhöhte kardiovaskuläre Morbidität bei metabolischem Syndrom beruht im Wesentlichen auf atherosklerotischen Gefäßkomplikationen. Ob hier die insulinresistenzassoziierte Dyslipoproteinämie, Veränderungen in der Glukosehomöostase / Hyperinsulinämie oder inflammatorische Mechanismen, neben der essentiellen Hypertonie, von Bedeutung sind, ist noch nicht hinreichend geklärt.

Auf inflammatorischer Ebene wird einer gesteigerten endothelialen Monozytenadhäsion und Immigration in den Subendothelialraum eine wichtige Rolle in der Atherosklerosepathogenese zugesprochen. Hier scheint insbesondere dem „monocyte-chemoattractant protein-1“ (MCP-1) eine Triggerfunktion zu zukommen. MCP-1 auf aktivierten Endothelzellen vermehrt exprimiert, reguliert Adhäsion und insbesondere die transendotheliale Diapedese von Monozyten und steuert damit inflammatorische Prozesse in der Gefäßwand. Die Erforschung dieser Zusammenhänge, insbesondere die Bedeutung löslicher MCP-1-Spiegel im Serum, könnte neue prädiktive sowie therapeutische Ansätze zur Prävention atherosklerotischer Erkrankungen ergeben.

Methodik: Zur Abgrenzung von hyperglykämiebedingten Gefäßwandveränderungen untersuchten wir die Assoziation von MCP-1-Spiegeln (mittels ELISA im Nüchternplasma) und Intima-Media-Dicke (mittels hochauflösendem Ultraschall - 13 Mhz) in einem noch normoglykämischen Probandenkollektiv mit einem erhöhten Typ-2 Diabetesrisiko. Zusätzlich erfolgte zur multifaktoriellen Analyse eine differenzierte Diagnostik auf etablierte metabolische Variablen, wie oraler Glukosetoleranztest, Insulinbestimmung (nüchtern und nach standardisierter Belastung) zur Ermittlung des Insulinsensitivitätsindex (ISI nach Matsuda), Lipoproteinanalytik neben den klassischen antropometrischen Faktoren wie BMI, waist-to-hip-Ratio (WHR),

Körperfettanalyse sowie CRP, TNF- α und Interleukin 6 als weitere Inflammationsmarker.

Ergebnis: Die IMT zeigte eine signifikante Korrelation (nach Pearson) zum Lebensalter, BMI, WHR, systolischer Blutdruck, Blutzucker, HbA_{1c}, ISI, HDL-Cholesterin, IL-6 und MCP-1. Nicht signifikant in unserem Prädiabetikerkollektiv hingegen waren diastolischer Blutdruck, LDL-Cholesterin, Triglyceride, Leptin, hsCRP und TNF- α . In der multifaktoriellen Analyse (multiple lineare Regression) unter Einschluss der univariat signifikanten Variablen, waren lediglich Alter, HDL-Cholesterin und MCP-1-Spiegel von relevanter Bedeutung. Hier zeigten sich allerdings höhere MCP-1-Spiegel mit einer niedrigeren IMT assoziiert. Die Betrachtung von welchen Faktoren die löslichen MCP-1-Spiegel primär abhängen, zeigte das Lebensalter, die prozentuale Körperfettmasse und die Serum-Triglyceride von signifikanter Bedeutung.

Diskussion: Das Ergebnis erhöhter MCP-1-Spiegel bei geringerer Atherosklerosemanifestation (niedrige IMT) in dem untersuchten jungen Prädiabetikerkollektiv lässt eine eher vaskuloprotektive Bedeutung löslicher MCP-1-Moleküle in dieser frühen Lebensphase vermuten. Der Gedanke die Endothelaktivierung bei Insulinresistenz würde zu erhöhten *löslichen* MCP-1-Spiegeln führen, die damit das Atheroskleroserisiko abschätzen lassen, ist also nicht ohne weiteres durch die Daten zu unterstützen. Die Arbeit bestätigt vielmehr, dass die löslichen MCP-1-Spiegel stark vom Lebensalter und von der prozentualen Körperfettmasse abhängen. Tatsächlich häufen sich Literaturhinweise, dass das viszerale Fettgewebe (vermehrt bei Insulinresistenz) eine wesentliche Quelle von MCP-1 darstellen könnte. Die genaue Bedeutung dieser MCP-1 Quelle für die periphere Gefäßstrombahn, insbesondere unter dem Einfluss verschiedener Risikofaktorenprofile, ist noch nicht hinreichend geklärt.

Als Hypothese könnte damit postuliert werden, dass die messbaren MCP-1-Spiegel im Blut nicht das auf Endothelzellen atherosklerosegefährdeter

Gefäßregionen exprimierten MCP-1 widerspiegeln und damit nicht geeignet sind, den lokalen Inflamationsprozeß am Endothel peripherer Gefäße abzubilden.

Literaturliste

<u>No.</u>	<u>Autor</u>	<u>Titel</u>	<u>Zeitschrift</u>	<u>Vol.</u>	<u>Jahrg.</u>	<u>Seiten</u>
1	Agewall, S.; Fagerberg, B.; Attvall, S.; Wendelhag, I.; Urbanavicius, V.; Wikstrand, J.	Carotid Artery Wall Intima-Media Thickness Is Associated With Insulin-Mediated Glucose Disposal in Men at High and Low Coronary Risk.	Stroke	26	1995	956-960
2	Alberti, K.G.; Zimmet, P.; Shaw, J.	The metabolic syndrome-a new worldwide definition	The Lancet	366	2005	1059-1062
3	Asia Pacific Cohort Studies Collaboration	Serum Triglycerides as a Risk Factor for Cardiovascular Diseases in the Asia-Pacific Region	Circulation	110	2004	2678-2686
4	Baldassarre, D.; Amato, M.; Pustina, L.; Tremoli, E.; Sirtori, C.; Calabresi, L.; Franceschini, G.	Increased carotid artery intima-media thickness in subjects with primary hypoaalpalipoproteinemia.	Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology	22	2002	317-322
5	Balletshofer, B.; Rittig, K.; Enderle, M.D.; Volk, A.; Maerker, E.; Jacob, S.; Mathaei, S.; Rett, K.; Häring, H.-U.	Endothelial dysfunction is detectable in young normotensive first-degree relatives of subjects with Type II-Diabetes in association with insulin resistance.	Circulation	101	2000	1780-1784
6	Balletshofer, B.; Rittig, K.; Stock, J.; Häring, H.-U.	Indikatoren einer beginnenden Atherosklerose: Erfassung der endothelialen Dysfunction mittels hochauflösendem Ultraschall.	Ultraschall in Medizin	24	2003	153-161
7	Bastard, J.-P.; Jardel, C.; Bruckert, E.; Blondy, P.; Capeau, J.; Laville, M.; Vidal, H.; Hainque, B.	Elevated Levels of Interleukin 6 Are Reduced in Serum and Subcutaneous Adipose Tissue of Obese Women after Weight Loss	The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism	85	2000	3338-3342
8	Biospace Co., Ltd.	Reliability! You can trust. The precision body composition analyser InBody 3.0	Prospekt der Firma Biospace		1999	
9	Bjorntorp, P.	"Portal" adipose tissue as a generator of risk factors for cardiovascular disease and diabetes.	Arteriosclerosis	10	1990	493-496
10	Bonetti, P.O.; Lerman, L.O.; Lerman, A.	Endothelial dysfunction: a marker of atherosclerotic risk.	Atherosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology	23	2003	168-175
11	Boring, L.; Gosling, J.; Chensue, S.W.; Kunkel, S.L.; Farese, R.V.; Broxmeyer, H.E.; Charo, I.F.	Impaired Monocyte Migration and Reduced Type 1 (Th1) Cytokine Response in C-C Chemokine-Receptor 2 Knockout Mice	The Journal of Clinical Investigation	100	1997	2552-2561
12	Borkan, G.A.; Gerzof, S.G.; Robbins A.H.; Hults, D.E.; Silbert, C.K.; Silbert, J.E.	Assessment of abdominal fat content by computed tomography.	American Journal of Clinical Nutrition	36	1982	172-177

Literaturliste

13	Bouloumié, A.; Marumo, T.; Lafontan, M.; Busse, R.	Leptin induces oxidative stress in human endothelial cells	FASEB Journal	13	1999	1231-1238
14	Bracco, D.; Thiébaud, D.; Chioléro, R.; Landry, M.; Burchhardt, P.; Schutz, I.	Segmental body composition assessed by bioelectrical impedance analysis and DEXA in humans	Journal of Applied Physiology	81	1996	2580-2587
15	Carantoni, M.; Abbassi, F.; Warmerdam, F.; Klebanov, M.; Wang, P.-W.; Chen, Y.-D.I.; Ashar, S.; Reaven, G.M.	Relationship Between Insulin Resistance and Partially Oxidized LDL Particles in Healthy, Nondiabetic Volunteers.	Atherosclerosis, Thrombosis and Vascular Research	18	1998	762-767
16	Carr, D.B.; Utzschneider, K.M.; Hull, R.L.; Kodama, K.; Retzlaff, B.M.; Brunzell, J.D.; Shofer, J.B.; Fish, B.E.; Knopp, R.H.; Kahn, S.E.	Intra-Abdominal Fat Is a Major Determinant of the National Cholesterol Education Programm Adult Treatment Panel III Criteria for the Metabolic Syndrome	Diabetes	53	2004	2087-2094
17	Chan, D.C.; Barrett, H.P.R.; Watts, G.F.	Dyslipidemia in Visceral Obesity Mechanisms, Implications, and Therapy	American Journal of Cardiovascular Drugs	4	2004	227-246
18	Chen, X.-L.; Tummala, P.E.; Olbrych, M.T.; Alexander, R.W.; Medford, R.M.	Angiotensin II Induces Monocyte Chemoattractant Protein-1 Gene Expression in Rat Vascular Smooth Muscle Cells	Circulation Research	83	1998	952-959
19	Christiansen, T.; Richelsen, B.; Bruun, J.M.	Monocyte chemoattractant protein-1 is produced in isolated adipocytes, associated with adiposity and reduced after weight loss in morbid obese subjects	International Journal of Obesity	29	2005	146-150
20	Cockerill, G.W.; Rye, K.-A.; Gamble, J.R.; Vadas, M.A.; Barter, P.J.	High-Density Lipoproteins Inhibit Cytokine-Induced Expression of Endothelial Cell Adhesion Molecules,	Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology	15	1995	1987-1994
21	Cooke, J.P.; Oka, R.K.	Does Leptin Cause Vascular Disease?	Circulation	106	2002	1904-1905
22	Coretti, M.C.; Anderson, T.J.; Benjamin, E.J.; Celermajer, D.; Charboneau, F.; Creager, M.A.; Deanfield, J.; Drexler, H.; Gerhard-Herman, M.; Herrington, D.; Vallance, P.; Vita, J.; Vogel, R.	Guidelines for the ultrasound assessment of endothelial-dependent flow-mediated vasodilation of the brachial artery.	Journal of the American College of Cardiology	39	2002	257-265

Literaturliste

- | | | | | | | |
|----|--|--|---|-----|------|-----------|
| 23 | Cushing, S.D.; Berliner, J.A.; Valente, A.J.; Territo, M.C.; Navab, M.; Parhami, F.; Gerrity, R.; Schwartz, C.J.; Fogelman, A.M. | Minimally modifies low density lipoprotein induces monocyte chemotactic protein 1 in human endothelial cells and smooth muscle cells | Proceedings of the National Academy of Science | 87 | 1990 | 5134-5138 |
| 24 | DeKeulenaer, G.W.; Ushio-Fukai, M.; Yin, Q.; Chung, A.B.; Lyons, P.R.; Ishizaka, N.; Rengarajan, K.; Taylor, W.R.; Alexander, R.W.; Griendling, K.K. | Convergence of Redox-Sensitive and Mitogen-Activated Protein Kinase Signaling Pathways in Tumor Necrosis Factor- α -Mediated Monocyte Chemoattractant Protein-1 Induction in Vascular Smooth Muscle Cells | Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology | 20 | 2000 | 385-391 |
| 25 | DeLemos, J.A.; Morrow, D.A.; Sabatine, M.S.; Murphy, S.A.; Gibson, C.M.; Antman, E.M.; McCabe, C.H.; Cannon, C.P.; Braunwald, E. | Association Between Plasma Levels of Monocyte Chemoattractant Protein-1 and Long-Term Clinical Outcomes in Patients With Acute Coronary Syndromes | Circulation | 107 | 2003 | 690-695 |
| 26 | Deo, R.; Khera, A.; McGuire, D.K.; Murphy, S.A.; Neto, J.d.P.M.; Morrow, D.A.; De Lemos, J.A. | Association Among Plasma Levels of Monocyte Chemoattractant Protein-1, Traditional Cardiovascular Risk Factors, and Subclinical Atherosclerosis | Journal of the American College of Cardiology | 44 | 2004 | 1812-1818 |
| 27 | Després, J.P.; Moorjani, S.; Lupien, P.J.; Lupien, P.J.; Tremblay, A.; Nadeau, A.; Bouchard, C. | Regional distribution of body fat, plasma lipoproteins and cardiovascular disease. | Arteriosclerosis | 10 | 1990 | 497-511 |
| 28 | Devroey, D.; De Swaef, N.; Colgniez, P.; Vandevoorde, J.; Kartounian, J.; Betz, W. | Correlations Between Lipid Levels and Age, Gender, Glycemia, Obesity, Diabetes, and Smoking | Endocrine Research | 30 | 2004 | 83-93 |
| 29 | Dichtl, W.; Nilsson, L.; Goncalves I.; Ares, M.P.S.; Banfi, C.; Calara, F.; Hamsten, A.; Erikson, P.; Nilsson J. | Very Low-Density Lipoprotein Activates Nuclear Factor- κ B in Endothelial Cells | Circulation Research | 84 | 1999 | 1085-1094 |
| 30 | Eckardstein von, A.; Nofer, J.-R.; Assmann, G. | High density lipoproteins and atherosclerosis. Role of cholesterol efflux and reverse cholesterol transport. | Arteriosklerosis Thrombosis and Vascular Biology | 21 | 2001 | 13-27 |
| 31 | Edward, G.L.; Yaw, L.S.; Karmin, O. | Very low-density lipoprotein stimulates the expression of monocyte chemoattractant protein-1 in mesangial cells | Kidney International | 57 | 2000 | 1472-1483 |
| 32 | Egshira, K. | Molecular Mechanisms Mediating Inflammation in Vascular Disease Special Reference to Monocyte Chemoattractant Protein-1 | Hypertension | 41 | 2003 | 834-841 |

Literaturliste

33	Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults.	Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III).	Journal of the American Medical Association	285	2001	2486-2407
34	Expert Panel on the Identifikation, Evaluation, and Treatment of Overweight in Adults	Clinical Guidelines on the Identifacation, Evaluation, and Treatment of Overweight and Obesity in Adults: Executive Summary	American Journal of Clinical Nutrition	68	1998	899-917
35	Feinstein, R.; Kanety, H.; Papa, M.Z.; Lunenfeld, B.; Karasik, A.	Tumor necrosis factor- α suppresses insulin-induced tyrosine phosphorylation of insulin receptor and ist substrates.	Journal of Biological Chemistry	268	1993	26055-26058
36	Ferrara, L.A.; Mancini, M.; Celentano, A.; Galderisi, M.; Iannuzzi, R.; Marotta, T.; Gaeta, I.	Early Changes of the Arterial Carotid Wall in Uncomplicated Primary Hypertensive Patients.	Arteriosclerosis and Thrombosis	14	1994	1290-1296
37	Fukumoto, M.; Shoji, T.; ; Emoto, M.; Kawagishi, T.; Okuno, Y.; Nishizawa, Y.	Antibodies against oxidized LDL and carotid arterial intima-media thickness in a healthy population.	Arteriosklerosis, Thrombosis and Vascular Biology	20	2000	703-707
38	Gerhardt, C.C.; Romero, I.A.; Canello, R.; Camoin, L.; Strosberg, A.D.	Chemokines control fat accumulation and leptin secretion by cultured human adipocytes	Mollecular and Cellular Endocrinology	175	2001	81-92
39	Greenberg, A.S.; McDaniel, M.L.	Identifying the links between obesity, insulin resistance and beta-cell function: potential role of adipocyte-derived cytokines in the pathogenesis of type 2 diabetes.	European Journal of Clinical Investigation	32	2002	Suppl. 3, 24-34
40	Grundty, S.M.	Hypertriglyceridemia, Insulin Resistance, and the Metabolic Syndrome	American Journal of Cariology	83	1999	25F-29F
41	Gunn, M.D.; Nelken, N.A.; Laio, X.; Williams, L.T.	Monocyte Chemoattractant Protwin-1 Is Sufficient for the Chemotaxis of Monocytes and Lymphocytes in Transgenic Mice but Requires an Additional Stimulus for Inflammatory Activation.	The Journal of Immunology	158	1997	376-383
42	Haim, M.; Benderly, M.; Brunner, D.; Behar, S.; Graff, E.; Reicher-Reiss, H.; Goldbourt, U.	Elevated Serum Triglyceride Level and Long-Term Mortality in Patients With Coronary Heart Disease	Circulation	100	1999	475-482
43	Haim, M.; Tanne, D.; Boyko, V.; Reshef, T.; Goldbourt, U.; Battler, A.; Mekori, Y.A.; Behar, S.	Monocyte Chemoattractant Protein-1 and Recurrent Cardiovascular Events in Patients with Stable Coronary Heart Disease	Journal of Clinical Cardiology	28	2005	31-35

Literaturliste

44	Han, K.H.; Han, K.O.; Green, S.R.; Quenhenberger, O.	Expression of monocyte chemoattractant protein-1 receptor CCR2 is increased in hypercholesterolemia: differential effects of plasma lipoproteins on monocyte function.	Journal of Lipid Research	40	1999	1053-1063
45	Hechtmann, D.H.; Cybulsky, M.I.; Fuchs, H.J.; Baker, J.B.; Gimbrone, M.A.	Intravascular IL-8: inhibitor of polymorphonuclear leukocyte accumulation at sites of acute inflammation.	The Journal of Immunology	147	1991	883-892
46	Hernández, C.; Lecube, A.; Barberá, G.; Chacón, P.; Lima, J.; Simó, R.	Effects of hypolipidemic treatment on serum markers of vascular inflammation in dyslipidemic men	Medical Science Monitor	9(3)	2003	CR114-119
47	Hiltunen, T.P.; Luoma, J.S.; Nikkari, T.; Ylä-Herttuala, S.	Expression of LDL Receptor, VLDL Receptor, LDL Receptor Protein, and Scavenger Receptor in Rabbit Atherosclerotic Lesions	Circulation	97	1998	1079-1086
48	Hoogeveen, R.C.; Morrison, A.; Boerwinkle, E.; Miles, J.S.; Rhodes, C.E.; Sharret, A.R.; Ballantyne, C.M.	Plasma MCP-1 Level and risk for peripheral arterial disease and incident coronary heart disease: Atherosclerosis Risk in Communities study	Atherosclerosis	183	2005	301-307
49	Hotamisligil, G.S.	Inflammatory pathways and insulin action.	International Journal of Obesity	27	2005	S53-S55
50	Ikewaki, K.; Tohayama, J.-I.; Nakata, Y.; Wakikawa, T.; Kido, T.; Mochiuki, S.	Fenofibrate Effectively Reduces Remnants, and Small Dense LDL, and Increases HDL Particle Number in Hypertriglyceridemic Men-A Nuclear Magnetic Resonance Study	Journal of Atherosclerosis and Thrombosis	11	2004	278-285
51	Isomaa, B.; Almgren, P.; Tuomi, T.; Forsén B.; Lahti, K.; Nissén, M.; Taskinen, M.-R.; Groop, L.	Cardiovascular morbidity and mortality associated with the metabolic syndrome.	Diabetes Care	24	2001	683-689
52	Jiang, Y.; Beller, D.J.; Frenzl, G.; Graves, D.T.	Monocyte Chemotactic Protein-1 regulates adhesion molecule expression and cytokine production in human monocytes.	The Journal of Immunology	148	1992	2423-2428
53	Karelis, A.D.; St-Pierre, D.H.; Conus, F.; Rabasi-Lhoret, R.; Poehlman, E.T.	Metabolic and Body Composition Factors in Subgroups of Obesity: What Do We Know?	The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism	89	2004	2569-2575
54	Kincaid, P.W.	Sticking to the point	Nature	361	1993	15-16
55	Klein, S.	The case of visceral fat: argument for the defense	The Journal of Clinical Investigation	113	2004	1530-1532
56	Kragelund, C.; Omland, T.	A farewell to body-mass index?	The Lancet	366	2005	1589-1591
57	Kullo, I.J.; Hensrud, D.D.; Allison, T.G.	Comparison of Numbers of Circulating Blood Monocytes in Men Grouped by Body Mass Index (<25, 25 to <30, ≥30)	The American Journal of Cardiology	89	2002	1441-1443

Literaturliste

58	Kume, N.; Gimbrone, M.A.	Lysophosphatidylcholine Transcriptionally Induces Growth Factor Gene expression in Cultured Human Endothelial Cells	The Journal of Clinical Investigation	93	1994	907-911
59	Kunkel, S.L.	Through the looking glass: the diverse in vivo activities of chemokines	The Journal of Clinical Investigation	104	1999	1333-1334
60	Lamarche, B.	Abdominal obesity and its metabolic complications: implications for the risk of ischemic heart disease.	Coronary Artery Disease	9	1998	473-481
61	Lee, H.; Shi, W.; Tontonoz, P.; Wang, S.; Subbanagounder, G.; Hedrick, C.C.; Hama, S.; Borromeo, C.; Evans, R.M.; Berliner, J.A.; Nagy, L.	Role for Peroxisome Proliferator-Activated Receptor α in Oxidized Phospholipid-Induced Synthesis of Monocyte Chemotactic Protein-1 and Interleukin-8 by Endothelial Cells	Circulation Research	87	2000	516-521
62	Lenten van, B.J.; Wagner, A.C.; Nayak, D.P.; Hama, S.; Navab, M.; Fogelman, A.M.	High-Density Lipoprotein Loses its Anti-Inflammatory Properties During Acute Influenza A Infection.	Circulation	103	2001	2283-2288
63	Ley, K.; Baker, J.B.; Cybulsky, M.I.; Gimbrone, M.A.; Luscinskas, F.W.	Intravenous interleukin-8 inhibits granulocyte emigration from rabbit mesenteric vessels without altering L-selectin expression or leukocyte rolling.	The Journal of Immunology	151	1993	6347-6357
64	Li, C.-Y.; Tsai, C.-S.; Chueh, S.-H.; Hsu, P.-C.; Wang, J.-Y.; Wong, C.-S.; Ho, S.-T.	Dobutamin Inhibits Monocyte Chemoattractant Protein-1 Production and Chemotaxis in Human Monocytes.	Anaesthesiologie and Analgesie	97	2003	205-209
65	Li, D.; Mehta, J.L.	Antisense to LOX-1 inhibits oxidized LDL-mediated upregulation of MCP-1 and monocyte adhesion to human coronary artery endothelial cells.	Circulation	101	2000	2889-2895
66	Lira, S.A.; Zalamea, P.; Heinrich, J.N.; Fuentes, M.E.; Carrasco, D.; Lewin, A.C.; Barton, D.S.; Durham, S.; Bravo, R.	Expression of the Chemokine N51/KC in the Thymus and Epidermis of Transgenic Mice Results in Marked Infiltration of a Single Class of Inflammatory Cells.	Journal of Experimental Medicine	180	1994	2039-2048
67	Loskutoff, D.J.; Samad, F.	The Adipocyte and Hemostatic Balance in Obesity Studies of PAI-1	Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology	18	1998	001-006
68	Ludwig, M.; Petzinger-Kruthoff v., A.; Buquoy, V.M.; Stumpe, K.O.	Intima-Media-Dicke der Karotisarterien: Früher Indikator für Arteriosklerose und therapeutischen Endpunkt.	Ultraschall in der Medizin	24	2003	162-174
69	Lyon, C.J.; Law, R.E.; Hsueh, W.A.	Minireview: Adiposity, Inflammation, and Atherogenesis	Endocrinology	144	2003	2195-2200

Literaturliste

70	Maeno, Y.; Kashiwagi, A.; Nishio, Y.; Takahara, N.; Kikkawa, R.	IDL can stimulate atherogenic gene expression in cultured human vascular endothelial cells	Diabetes Research and Clinical Practice	48	2000	127-138
71	Mark, A.L.; Sivitz, W.I.	Uncoupling Metabolism and Coupling Leptin to Cardiovascular Disease	Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology	22	2002	881-883
72	Martinovic, I.; Abegunewardene, N.; Seul, M.; Vosseler, M.; Horstick, G.; Buerke, M.; Darius, H.; Lindemann, S.	Elevated Monocyte Chemoattractant Protein-1 Serum Levels in Patients at Risk for Coronary Artery Disease	Circulation Journal	69	2005	1484-1489
73	Matsuda, M.; DeFronzo, R.	Insulin sensitivity indices obtained from oral glucose tolerance testing. Comparison with the euglycemic clamp.	Diabetes Care	22	1999	1462-1470
74	Matsushima, T.; Larsen, C.G.; DuBois, G.; Oppenheim, J.J.	Purification and characterisation of a novel monocyte chemotactic and activating factor produced by human myelomonocytic cell line.	Journal of Experimental Medicine	169	1989	1485-1490
75	McLaughlin, T.; Abbasi, F.; Cheal, K.; Chu, J.; Lamendola, C.; Reaven, G.	Use of Metabolic Markers To Identify Overweight Individuals Who Are Insulin Resistant	Annals of Internal Medicine	139	2003	802-809
76	Miller, G.E.; Stetler, C.A.; Carney, R.M.; Freedland, K.E.; Banks, W.A.	Clinical Depression and Inflammatory Risk Markers for Coronary Heart Disease	The American Journal of Cardiology	90	2002	1279-1283
77	Namiki, M.; Kawashima, S.; Yamashita, T.; Ozaki, M.; Hirase, T.; Ishida, T.; Inoue, N.; Hirata, K.; Matsukawa, A.; Morishita, R.; Kaneda, Y.; Yokoyama, M.	Local Overexpression of Monocyte Chemoattractant Protein-1 at Vessel Wall Induces Infiltration of Macrophages and Formation of Atherosclerotic Lesion. Synergism With Hypercholesterolemia	Arteriosclerosis Thrombosis and Vascular Biology	22	2002	115-120
78	Navab, M.; Berliner, J.A.; Subbanagounder, G.; Hama, S.; Lusis, A.J.; Castellani, L.W.; Reddy, S.; Shih, D.; Shi, W.; Watson, A.D.; van Lenten, B.J.; Vora, D.; Fogelman, A.M.	HDL and the Inflammatory Response Induced by LDL-Derived Oxidized Phospholipids	Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology	21	2001	481-488
79	Navab, M.; Hama, S.Y.; Anantharamaiah, G.M.; Hassan, K.; Hough, G.P.; Watson, A.D.; Reddy, S.T.; Sevanian, A.; Fonarow, G.C.; Fogelman, A.M.	Normal high density lipoprotein inhibits three steps in the formation of mildly oxidized low density lipoprotein: steps 2 and 3.	Journal of Lipid Research	41	2000	1495-1508

Literaturliste

80	Navab, M.; Imes, S.S.; Hama, S.Y.; Hough, G.P.; Ross, L.A.; Bork, R.W.; Valente, A.J.; Berliner, J.A.; Drinkwater, D.C.; Laks, H.; Fogelman, A.M.	Monocyte transmigration induced by modification of low density lipoprotein in cocultures of human aortic wall cells is due to induction of MCP-1 synthesis and abolished by HDL.	Journal of Clinical Investigation	88	1991	2039-2046
81	Nelken, N.A.; Coughlin, S.R.; Gordon, D.; Wilcox, J.	Monocyte Chemotactic Protein-1 in human atheromatous plaques.	Journal of Clinical Investigation	88	1991	1121-1127
82	Peters, W.; Charo, I.F.	Involvement of chemokine receptor 2 and its ligand, monocyte chemoattractant protein-1, in the development of atherosclerosis: lessons from knockout mice.	Current Opinion in Lipidology	12	2001	175-180
83	Piemonti, L.; Calori, G.; Mercalli, A.; Lattuada, G.; Monti, P.; Garancini, M.P.; Costantino, F.; Ruotolo, G.; Luzi, L.; Perseghin, G.	Fasting Plasma Leptin, Tumor Necrosis Factor- α Receptor 2, and Monocyte Chemoattracting Protein 1 Concentration in a Population of Glucose-Tolerant and Glucose-Intolerant Women	Diabetes Care	26	2003	2883-2889
84	Poli, A.; Tremoli, E.; Colombo, A.; Sirtori, M.; Pignoli, P.; Paoletti, R.	Ultrasonographic measurement of the common carotid artery wall thickness in hypercholesterolemic patients. A new model for the quantification and follow-up of preclinical atherosclerosis in living human subjects.	Atherosclerosis	3	1988	253-261
85	Proudfoot, J.M.; Croft, K.D.; Puddey, I.B.; Beilin, L.J.	Angiotensin II Type 1 Receptor Antagonists Inhibit Basal As Well As Low-Density Lipoprotein and Platelet-Activating Factor-Stimulated Human Monocyte Chemoattractant Protein-1	The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics	305	2003	846-853
86	Reaven, G.M.	Metabolic Syndrome Pathophysiology and Implications for Management of Cardiovascular Disease	Circulation	206	2002	286-288
87	Reaven, G.M.	Role of insulin resistance in human disease	Diabetes	1988	37	1595-1607
88	Ridker, P.M.; Cook, N.R.; Lee, I.-M.; Gordon, D.; Gaziano, J.M.; Manson, J.E.; Hennekens, C.H.; Buring, J.E.	A Randomized Trial of Low-Dose Aspirin in the Primary Prevention of Cardiovascular Disease in Women.	New England Journal of Medicine	352	2005	1293-1304
89	Ridker, P.M.; Cushman, M.; Stampfer, M.J.; Tracy, R.P.; Hennekens, C.H.	Inflammation, Aspirin, and the risk of cardiovascular disease in apparently healthy men	New England Journal of Medicine	336	1997	973-979

Literaturliste

90	Ridker, P.M.; Wilson, P.W.F.; Grundy, S.M.	Should C-Reactive Protein Be Added to Metabolic Syndrome an to Assessment of Global Cardiovascular Risk?	Circulation	109	2004	2818-2825
91	Rollins, B.J.	Chemokines	Blood	90	1997	909-928
92	Rollins, B.J.; Walz, A.; Baggiolini, M.	Recombinant human MCP-1/JE induces chemotaxis, calcium flux and respiratory burst in human monocytes.	Blood	78	1991	1112-1116
93	Rong, J.X.; Berman, J.W.; Taubman, M.B.; Fisher, E.A.	Lysophosphatidylcholine Stimulates Monocyte Chemoattractant Protein-1 Gene Expression in Rat Aortic Smooth Muscle Cells	Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology	22	2002	1617-1623
94	Rong, J.X.; Li, J.; Reis, E.D.; Choudhury, R.P.; Dansky, H.M.; Elmalem, V.I.; Fallon, J.T.; Breslow, J.L.; Fisher, E.A.	Elevating High-Density Lipoprotein Cholesterol in Apolipoprotein E-Deficient Mice Remodels Advanced Atherosclerosis Lesions by Decreasing Macrophage and Increasing Smooth Muscle Cell Content.	Circulation	104	2001	2447-2452
95	Ross, R.	The pathogenesis of atherosclerosis: a perspective for the 1990s.	Nature	362	1993	801-809
96	Ross, R.	Atherosclerosis-an inflammatory disease.	New England Journal of Medicine	340/2	1999	115-126
97	Rothenbacher, D.; Müller-Scholze, S.; Herder, C.; Koenig, W.; Kolb, H.	Differential Expression of Chemokines, Risk of Stable Coronary Heart Disease, and Correlation with Established Cardiovascular Risk Markers	Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology	26	2006	194-199
98	Ruan, Q.; Deng, Z.; Song, J.	Very low density lipoprotein and oxidized very low density lipoprotein induce monocyte chemotactic protein 1 in rabbit aortic smooth muscle cells	Chinese Medical Journal	109	1996	206-209
99	Rutledge, B.J.; Rayburn, H.; Rosenberg, R.; North, R.J.; Gladue, R.P.; Corless, C.L.; Rollins, B.J.	High Level Monocyte Chemoattractant Protein-1 Expression in Transgenic Mice Increases Their Susceptibility to Intracellular Pathogens	The Journal of Immunology	155	1995	4838-4843
100	Saely, C.H.; Koche, L.; Schmid, F.; Marte, T.; Aczel, S.; Langer, P.; Hoefele, G.; Drexel, H.	Adult Treatment Panel III 2001 but not International Diabetes Federation 2005 Criteria of the Metabolic Syndrome Predict Clinical Cardiovascular Events in Subjects Who Underwent Coronary Angiography	Diabetes Care	29	2006	901-907
101	Sartipy P.; Loskutoff, D.J.	Monocyte chemoattractant protein 1 in obesity and insulin resistance	Proceedings of the National Academy of Science	100/12	2003	7265-7270
102	Sato, E.; Simpson, K.L.; Grisham, M.B.; Koyama, S.; Robbins, R.A.	Effects of reactive oxygen and nitrogen metabolites on MCP-1-induced monocyte chemotactic activity in vitro	American Journal of Physiology	277	1999	L543-L549

Literaturliste

103	Selzman, C.H.; Miller, S.A.; Zimmerman, M.A.; Gamboni-Robertson, F.; Harken, A.H.; Banerjee, A.	Monocyte chemotactic protein-1 directly induces human vascular smooth muscle proliferation	American Journal of Physiology and Heart Circulating Physiology	283	2002	H1455-1461
104	Shishehbor, M.H.; Hoogwerf, B.J.; Lauer, M.S.	Association of Triglyceride-to-HDL Cholesterol Ratio With Heart Rate Recovery	Diabetes Care	27	2004	936-941
105	Simonet, W.S.; Hughes, T.M.; Nguyen, H.Q.; Trebasky, L.D.; Danilenko, D.M.; Medlock, E.S.	Long-term impairment of neutrophil migration in mice overexpressing human interleukin-8	Journal of Clinical Investigation	94	1994	1310-1319
106	Singal, A.; Farooqi, S.; Cole, T.J.; O'Rahilly, S.; Fewtrell, M.; Kattahorn, M.; Lucas, A.; Deanfield, J.	Influence of Leptin on Arterial Distensibility A Novel Link Between Obesity and Cardiovascular Disease?	Circulation	106	2002	1919-1924
107	Steffens, S.; Mach, F.	Inflammation and Atherosclerosis	Herz	29	2004	741-748
108	Störk, S.; Baumann, K.; von Schacky, C.; Angerer, P.	The effect of 17 β -estradiol on MCP-1 serum levels in postmenopausal women	Cardiovascular Research	53	2002	642-649
109	Suurkula, M.; Agewall, S.; Fagerberg, B.; Wendelhag, I.; Widgren, B.; Wikstrand, J.	Ultrasound Evaluation of Atherosclerotic Manifestations in the Carotid Artery in High-Risk Hypertensive Patients.	Arteriosclerosis and Thrombosis	14	1994	1297-1304
110	Suzuki, H.; Kurihara, Y.; Takeya, M.; Kamada, N.; Kataoka, M.; Jishage, K.; Ueda, O.; Sakaguchi, H.; Higashi, T.; Suzuki, T.; Takashima, Y.; Kawabe, Y.; Cynshi, O.; Wada, Y.; Doi, T.; Matsumoto, A.; Azuma, S.; Noda, T.; Toyoda, Y.; Itakura, H.; Yazaki, Y.; Hotiuchi, S.; Takahashi, K.; Kruijt, J.K.; Berkel van, T.J.C.; Steinbrecher, U.P.; Ishibashi, S.; Maeda, N.; Gordon, S.; Kodama, T.	A role for macrophage scavenger receptors in atherosclerosis and susceptibility to infection.	Nature	386	1997	292-296
111	Suzuki, M.; Shinozaki, K.; Kanazawa, A.; Hara, Y.; Hattori, Y.; Tsushima, M.; Harano, Y.	Insulin Resistance as an Independent Risk Factor for Carotid Wall Thickening.	Hypertension	28	1996	593-598
112	Takahashi, K.; Mizuarai, S.; Araki, H.; Mashiko, S.; Ishihara, A.; Kantani, A.; Itadani, H.; Kotani, H.	Adiposity Elevates Plasma MCP-1 Levels Leading to the Increased CD11b-positive Monocytes in Mice	The Journal of Biological Chemistry	278	2003	46654-46660

Literaturliste

- | | | | | | | |
|-----|---|--|--|-----|------|-----------|
| 113 | Tanaka, Y.; Adams, D.H.; Hubscher, S.; Hirano, H.; Siebenlist, U.; Shaw, S. | T-cell adhesion induced by proteoglycan-immobilized cytokine MIP-1 β | Nature | 361 | 1993 | 79-82 |
| 114 | Tomita, H.; Egashira, K.; Kubo-Inoue, M.; Usui, M.; Koyanagi, M.; Shimokawa, H.; Takeya, M.; Yoshimura, T.; Takeshita, A. | Inhibition of NO Synthesis Induces Inflammatory Changes and Monocyte Chemoattractant Protein-1 Expression in Rat Hearts and Vessels. | Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology | 18 | 1998 | 1456-1464 |
| 115 | Tsao, P.S.; Wang, B.-Y.; Buitrago, R.; Shyy, J. Y.-J.; Cooke, J.P. | Nitric Oxide Regulates Monocyte Chemotactic Protein-1 | Circulation | 96 | 1997 | 934-940 |
| 116 | Ulmer, H.-V. | in: "Ernährung" | in: Physiologie des Menschen, Schmidt, Thews, Lang | 28 | 2000 | 792-805 |
| 117 | Urbina, E.M.; Srinivasan, S.R.; Tang, R.; Bond, M.G.; Kieltyka, L.; Berenson, G.S. | Impact of Multiple Coronary Risk Factors in Intima-Media Thickness of Different Segments of Carotid Artery in Healthy Young Adults (The Bongalusa Heart Study) | American Journal of Cariology | 90 | 2002 | 953-958 |
| 118 | van Royen, N.; Hoefler, I.; Böttinger, M.; Hua, J.; Grundmann, S.; Voskuil, M.; Bode, C.; Schaper, W.; Buschmann, I.; Piek, J.J. | Local Monocyte Chemoattractant Protein-1 Therapy Increases Collateral Artery Formation in Apolipoprotein E-Deficient Mice but Induces Systemic Monocyte CD11b Expression, Neointimal Formation, and Plaque Progression | Circulation Research | 92 | 2003 | 218-225 |
| 119 | Wajdenberg, B.L. | Subcutaneous and visceral adipose tissue: their relation to the metabolic syndrome. | Endocrinologic Review | 21 | 2000 | 697-738 |
| 120 | Wang, G.-P.; Deng, Z.-D.; Ni, J.; Qu, Z.-L. | Oxidized low density lipoprotein and very low density lipoprotein enhance expression of monocyte chemoattractant protein-1 in rabbit peritoneal exudate macrophages | Atherosclerosis | 133 | 1997 | 31-36 |
| 121 | Wang, P.-W.; Liou, C.-W.; Wang, S.-T.; Eng, H.-L.; Liu, R.-T.; Tung, S.-C.; Chien, W.-Y.; Lu, M.-C.; Hsieh, C.-.; Chen, C.-H.; Chen, J.-F.; Chu, J.W.; Reaven, G.M. | Relative Impact of Low-density Lipoprotein-Cholesterol Concentration and Insulin Resistance on Carotid Wall Thickening in Nondiabetic, Normotensive Volunteers. | Metabolism | 51 | 2002 | 255-259 |
| 122 | Weber, K.S.C.; Nelson, P.J.; Gröne, H.-J.; Weber, C. | Expression of CCR-2 by endothelial cells: Implication for MCP-1 mediated wound injury repair and in vivo inflammatory activation of endothelium. | Atherosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology | 19 | 1999 | 2085-2093 |

Literaturliste

123	Wendelhag, I.; Gustavsson, T.; Suurkúla, M.; Berglund, G.; Wikstrand, J.	Ultrasound measurement of wall thickness on carotid artery: fundamental principles and description of a computerized analysing system	Clinical Physiology	11	1991	565-577
124	Wendelhag, I.; Wiklund, O.; Wikstrand, J.	Arterial wall thickness in familial hypercholesterolemia- ultrasound measurement of intima-media thickness in common carotid artery.	Atherosclerosis and Thrombosis	12	1992	70-77
125	Wilt, T.J.; Rubins, H.B.; Robins, S.J.; Riley, W.A.; Collins, D.; Elam, M.; Rutan, G.; Anderson, J.W.	Carotid atherosclerosis in men with low levels of HDL cholesterol.	Stroke	28	1997	1919-1925
126	Wung, B.S.; Cheng, J.J.; Shyue, S.-K.; Wang, D.L.	No Modulates Monocyte Chemotactic Protein-1 Expression in Endothelial Cells Under Cyclic Strain	Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology	21	2001	1941-1947
127	Yamagishi, S.-I.; Edelstein, D.; Du, X.-L.; Kaneda, Y.; Guzmán, M.; Brownlee, M.	Leptin Induces Mitochondrial Superoxide Produktion and Monocyte Chemoattractant Protein-1 Expression in Aortic Endothelial Cells by Increasing Fatty Acid Oxidation via Protein Kinase A	The Journal of Biological Chemistry	276	2001	25096-25100
128	Yamamoto, T.; Eckes, B.; Mauch, C.; Hartmann, K.; Krieg, T.	Monocyte Chemoattractant Protein-1 Enhances Gene Expression and Synthesis of Matrix Metalloproteinase-1 in Human Fibroblasts by an Autocrine Il-1 α Loop	The Journal of Immunology	164	2000	6174-6179
129	Yan, L.L.; Daviglius, M.L.; Liu, K.; Stamler, J.; Wang, R.; Pirzada, A.; Garside, D.B.; Dyer, A.R.; van Horn, L.; Liao, Y.; Fries, J.F.; Greenland, P.	Midlife Body Mass Index and Hospitalisation and Mortality in Older Age	Journal of the American Medical Association	295	2006	190-198
130	Ylä-Herttuala, S.; Lipton, B.A.; Rosenfeld, M.A.; Särkioja, T.; Yoshimura, T.; Leonard, E.J.; Witztum, J.L.; Steinberg, D.	Expression of monocyte chemoattractant protein 1 in macrophage-rich areas of human and rabbit atherosclerotic lesions	Proceedings of the National Academy of Science	88	1991	5252-5256
131	Yoshimura, T.; Leonard, E.	Identification of high affinity receptors for human Monocyte Chemotactic Protein-1 on human monocytes.	The Journal of Immunology	145	1990	292-297

Literaturliste

- | | | | | | | |
|-----|---|--|----------------------------------|-----|------|-----------|
| 132 | Yusuf, S.; Hawken, S.; Ounpuu, S.; Bautista, L.; Franzosi, M.G.; Commerford, P.; Lang, C.C.; Rumboldt, Z.; Onen, C.L.; Lisheng, L.; Tanomsup, S.; Wangai, P.Jr.; Razak, F.; Sharma, A.M.; Anand, S.S.; INTERHEART Study Investigators | Obesity and the risk of myocardial infarction in 27000 participants from 52 countries: a case-control study, | The Lancet | 366 | 2005 | 1640-1649 |
| 133 | Zachariae, C.O.C.; Anderson, A.O.; Thompson, H.C.; Apella, E.; Mantovani, A.; Oppenheim, J.J.; Matsushima, K. | Properties of human monocyte chemotaxis and activating factor (MCAF) purified from a human fibrosarkoma cell line. | Journal of Experimental Medicine | 171 | 1190 | 2177-2182 |
| 134 | Zeihner, A.M.; Fisslthaler, B.; Schray-Utz, B.; Busse, R. | Nitric Oxide Modulates the Expression of Monocyte Chemoattractant Protein 1 in Ciltured Human Endothelial Cells | Circulation Research | 76 | 1995 | 980-986 |
| 135 | Zhu, Z.; Zhu,S.; Zhu, J.; Giet v.d., M.; Tepel, M. | Endothelial dysfunction in cold induced hypertensive rats. | American Journal of Hypertension | 15 | 2002 | 176-180 |

Danksagung

Ich danke meiner Familie, meinem Vater mit seinem unermüdlichen Einsatz für ein sorgloses Studium aller seiner Söhne und meinen beiden Brüdern Philipp und Christof für ihre Unterstützung in allen Lebenslagen des Medizinstudiums und weit darüber hinaus.

Ich danke meiner Mutter, die mir mit ihrer Lebenserfahrung und Ruhe in schweren Situationen immer ein lieber Gesprächspartner ist und deren Rat ich nie missen möchte. Ich danke Euch dafür.

Mein Dank gilt außerdem Prof. Dr. Häring und der Arbeitsgruppe von Dr. Balletshofer, Dr. Rittig und Dr. Stock, dass sie mir die Erstellung meiner Doktorarbeit ermöglichten und mir beim zeitaufwendigen Erlernen der dafür notwendigen praktischen und theoretischen Fähigkeiten behilflich waren. Ihr steter Einsatz, ihre Anregungen und ihre ständige Erreichbarkeit für alle Fragen haben mir bei dieser Arbeit immer geholfen, den richtigen Weg zu finden.

Ich danke dem ganzen Team des TULIP-Labors und des Zentrallabors der Uni Tübingen für seine Unterstützung.

Herzlich bedanken möchte ich mich auch bei allen meinen Freunden, Kommilitonen und Familienmitgliedern, die sich für meine zahllosen sonographischen Übungsmessungen als Probanden zu Verfügung gestellt haben. Ganz besonders verdient haben ihn meine Mutter und meine Tante Gisela Paulus, die beide in langen Reihenmessungen am Ultraschall viel Geduld bewiesen haben und Franziska Ulsamer, die mit ihrer unkomplizierten terminlichen Flexibilität oft in die Bresche springen musste.

Ein spezieller Dank geht an meinen Statistiker Dr. Gunnar Blumenstock, der bei einer verzwickten Datenlage nicht nur viel Zeit und Mühe investiert hat, sondern neben seinem fachlichen auch sein didaktisches Können unter Beweis gestellt hat. Sie sind mir eine große Hilfe gewesen und ich habe bei Ihnen viel lernen dürfen.

Danksagung

Ich danke auch Lothar, Cordula, Irene und Bernadette Ulsamer. Durch viele große und kleine Hilfen im oft turbulenten Alltag um meine Doktorarbeit herum haben sie immer den stetigen Fortschritt dieser Arbeit unterstützt und sich dabei oft als ruhender Pol entpuppt.

Mein ganz besonderer Dank gilt meiner Verlobten Franziska Ulsamer. In einem so arbeitsintensiven Studium, wie Medizin, musste sie oft genug unsere gemeinsamen und ihre eigenen Interessen hinten anstellen. Durch ihr ständiges Bemühen um unsere gemeinsame Zukunft, ihre ansteckend gute Laune und ihre unerschöpfliche Geduld mit mir hat sie mehr als jeder andere zu dieser Arbeit beigetragen. Ohne meine (definitiv) bessere Hälfte, die mir immer den Rücken freigehalten hat, sogar als sie selbst von Prüfungen, Verletzung und Operation stark angeschlagen war, wäre mir diese Arbeit oft über den Kopf gewachsen. Ich danke Dir für Deinen Beistand in einer turbulenten Zeit und ich freue mich darauf, auch die ruhigeren Zeiten mit Dir genießen zu können.

Lebenslauf

Lebenslauf:

Name: Björn Kocher	Geburtstag: 29.04.1977
Familienstand: ledig	Konfession: evangelisch
Eltern: Kurt Kocher (Zahnarzt) und Ingrid Kocher, geb. Höhn (Lehrerin)	
29.04.1977:	Geboren in Tübingen
1983:	Einschulung
August 1997:	Schulabschluss mit Abitur
September 1997-September 1998:	Zivildienst im Rettungsdienst des Deutschen Roten Kreuzes im Kreisverband Tübingen. Anschließend fortgesetzt als ehrenamtliche Tätigkeit über 6 Jahre.
Oktober 1999-September 1999:	2 Semester Jurastudium in Tübingen
Oktober 1999:	Beginn des Medizinstudiums in Tübingen
12.-13. März 2002:	Physikum in Tübingen bestanden
22. Juli-25. August 2002:	Famulatur in der Medizinischen Klinik Tübingen auf dem Gebiet Innere Medizin
24.-25. März 2003:	1. Staatsexamen in Tübingen bestanden
August 2003:	Beginn meiner Dissertation auf dem Gebiet der Angiologie

Lebenslauf

15. September-28. September 2003: Famulatur in einer
allgemeinmedizinischen Hausarztpraxis
in Rottenburg
16. Februar-14. März 2004: Famulatur am Klinikum Garmisch-
Partenkirchen auf dem Gebiet der
Unfallchirurgie
15. März-16. April 2004: Famulatur in einer radiologischen
Praxis in Sindelfingen.
31. August-3. September 2004: Posterpräsentation der Doktorarbeit auf
der 13. Jahrestagung der Deutschen
Gesellschaft für Angiologie in Wien.
28. Februar-16. März 2005 Famulatur in einer Kinderarztpraxis in
Tübingen
8. September 2005 2. Staatsexamen in Tübingen
bestanden.
- Oktober 2005- November 2006 Praktischen Jahres im städtischen
Krankenhaus Sindelfingen, Wahlfach
Orthopädie
15. und 16. November 2006 3. Staatsexamen in Tübingen
bestanden.
- Ab 15. Dezember 2006 Assistenzarzt in der Orthopädie des
Krankenhaus Sindelfingen