

Aus dem Universitätsklinikum Münster  
Medizinische Klinik und Poliklinik C  
Kardiologie und Angiologie  
Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. G. Breithardt

**Vasoaktive und immunologische Faktoren und ihre Veränderung nach  
koronarer Diagnostik und Intervention**

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung des doctor medicinae

der Medizinischen Fakultät

der

Westfälischen Wilhelms-Universität Münster

vorgelegt von:

**Sven Zumhagen**

aus Rheda-Wiedenbrück

2003

Gedruckt mit der Genehmigung der medizinischen Fakultät  
der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster

Dekan: Univ.-Prof. Dr. med. H. Jürgens

1. Berichterstatter: Univ.-Prof. Dr. med. B. Brisse
2. Berichterstatter: Prof. Dr. D. Hammel

Tag der mündlichen Prüfung: 28.November 2003

Aus dem Universitätsklinikum Münster  
Medizinische Klinik und Poliklinik C  
Kardiologie und Angiologie  
Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. G. Breithardt  
Referent: Univ.-Prof. Dr. med. B. Brisse  
Koreferent: Prof. Dr med. D. Hammel

## Zusammenfassung

Vasoaktive und immunologische Faktoren und ihre Veränderung nach  
koronarer Diagnostik und Intervention

Sven Zumhagen

Die Entwicklung der Restenose nach erfolgreicher koronarer Intervention ist immer noch eine problematische Komplikation. Einige neurohumorale, inflammatorische und antiinflammatorische Faktoren wurden in einer eigenen Studie untersucht. In dieser kontrollierten klinischen Studie an 96 Patienten (71m, 25w, Ø 62,98 Jahre), die zur routinemässigen Durchführung einer *Coronarangiographie* (Coro, n=65), einer *Perkutanen Transluminalen CoronarAngioplastie* (PTCA, n=11) oder einer *Stentimplantation* (Stent, n=20) stationär aufgenommen wurden, erfolgten Bestimmungen der Plasmakonzentrationen von Adrenalin, Noradrenalin, Endothelin, C-reaktivem Protein, Interleukin-6, Interleukin-10 und Monocyte chemotactic protein-1 (MCP-1) vor (A), direkt nach (B), sowie am Morgen nach erfolgter Herzkatheterisierung (C) mittels Radioenzymassay bzw. Radioimmunoassay. Infolge der koronaren Intervention kam es nicht nur zu einem Anstieg der neurohumoralen Faktoren (Katecholamine), sondern auch zu einem vermehrten Anstieg an inflammatorischen Zytokinen (IL-6, CRP). Unter Berücksichtigung der Literatur ist anzunehmen, daß zwischen der adrenergen und inflammatorischen Reaktion nicht nur lokal sondern auch systemisch Interaktionen bestehen. Ebenso ist bekannt, daß der in der Studie gemessene Endothelinanstieg einen direkten Einfluß auf den antiinflammatorischen Mediator IL-10 hat. Beiden Faktoren (Katecholamine, Endothelin) ist gemeinsam, daß sie die Th1-/Th2-Balance und die Aktivierung von Monozyten/Makrophagen regulieren und somit auf die Entwicklung der Restenose Einfluß nehmen. Insbesondere die IL-10 Konzentration in der Stent-Gruppe zeigte im Vergleich zum Coro- und PTCA-Kollektiv ein unterschiedliches Verhalten. So lagen nur direkt nach erfolgter Stentimplantation sehr hohe Spiegel an IL-10 vor. Die gefundenen Ergebnisse verdeutlichen eine verstärkte Aktivität von Th2-Zellen nur nach Stentimplantation, welche infolge der vermehrten IL-10 Ausschüttung zu einer möglichen Reduktion der intimalen Hyperplasie führt. Eine antagonistische Wirkung auf die nachgewiesene inflammatorische Reaktion bedingt auch eine Verminderung des MCP-1 nach Intervention, an der die verabreichten Medikamente Heparin, Acetylsalicylsäure, Clopidogrel und Isosorbiddinitrat, wie in der Grundlagenforschung nachgewiesen, wesentlich beteiligt sind. Wichtige Mediatoren der KHK und der Aktivierung werden daher sowohl nach invasiver Diagnostik, als auch insbesondere nach Intervention systemisch verändert und durch die spezifische Medikation modifiziert.

Meinen Eltern Gisela und Josef Zumhagen gewidmet.

## Inhaltsverzeichnis

### **INHALTSVERZEICHNIS ..... I**

#### **1            EINLEITUNG..... 1**

##### **1.1        BEDEUTUNG VON ENTZÜNDLICHEN VERÄNDERUNGEN DER GEFÄßWAND BEI DER KORONARSKLEROSE ..... 1**

1.1.1	KATECHOLAMINE .....	2
1.1.1.1	Struktur, Synthese und Wirkungsmechanismus .....	2
1.1.1.2	Wirkung am Gefäß in bezug auf die Atherosklerose .....	5
1.1.2	ENDOTHELIN .....	7
1.1.2.1	Struktur, Synthese und Wirkungsmechanismus .....	7
1.1.2.2	Wirkung am Gefäß in bezug auf die Atherosklerose .....	11
1.1.3	C-REAKTIVES PROTEIN (CRP).....	13
1.1.3.1	Struktur, Synthese und Wirkungsmechanismus .....	13
1.1.3.2	Wirkung am Gefäß in bezug auf die Atherosklerose .....	16
1.1.4	INTERLEUKIN-6 (IL-6).....	17
1.1.4.1	Struktur, Synthese und Wirkungsmechanismus .....	17
1.1.4.2	Wirkung am Gefäß in bezug auf die Atherosklerose .....	20
1.1.5	INTERLEUKIN-10 (IL-10).....	22
1.1.5.1	Struktur, Synthese und Wirkungsmechanismus .....	22
1.1.5.2	Wirkung am Gefäß in bezug auf die Atherosklerose .....	25
1.1.6	MONOCYTE CHEMOTACTIC PROTEIN 1 (MCP-1).....	27
1.1.6.1	Struktur, Synthese und Wirkungsmechanismus .....	27
1.1.6.2	Wirkung am Gefäß in bezug auf die Atherosklerose .....	30

#### **2            PATIENTEN UND METHODIK ..... 32**

2.1	STUDIENDESIGN .....	32
2.2	BESCHREIBUNG DES GESAMTEN PATIENTENKOLLEKTIVS .....	32
2.2.1	PATIENTENBESCHREIBUNG DES CORONARANGIOGRAPHIEKOLLEKTIVS.....	33
2.2.1.1	Kardiologische Anamnese.....	34
2.2.1.2	Medikamentöse Therapie .....	35
2.2.2	PATIENTENBESCHREIBUNG DES PTCA- UND STENTKOLLEKTIVS .....	36
2.2.2.1	Kardiologische Anamnese.....	37
2.2.2.2	Medikamentöse Therapie .....	38
2.3	PROBENGEWINNUNG UND VERARBEITUNG .....	39
2.4	BIOCHEMISCHE METHODEN.....	40
2.4.1	KATECHOLAMIN-BESTIMMUNG .....	40
2.4.2	ENDOTHELIN-BESTIMMUNG .....	41
2.4.3	CRP-BESTIMMUNG .....	42
2.4.4	IL-6-BESTIMMUNG .....	42
2.4.5	IL-10-BESTIMMUNG .....	43
2.4.6	MCP-1-BESTIMMUNG .....	44

<b>2.5</b>	<b>STATISTIK.....</b>	<b>45</b>
<b>3</b>	<b><u>ERGEBNISSE.....</u></b>	<b><u>47</u></b>
<b>3.1</b>	<b>PLASMASPIEGEL VASOKONSTRIKTIVER UND IMMUNOLOGISCHER PARAMETER .....</b>	<b>47</b>
3.1.1	NORADRENALIN .....	47
3.1.1.1	Coronarangiographie-Gruppe.....	47
3.1.1.2	PTCA-Gruppe.....	48
3.1.1.3	Stent-Gruppe.....	48
3.1.2	ADRENALIN .....	50
3.1.2.1	Coronarangiographie-Gruppe.....	50
3.1.2.2	PTCA-Gruppe.....	50
3.1.2.3	Stent-Gruppe.....	51
3.1.3	ENDOTHELIN .....	53
3.1.3.1	Coronarangiographie-Gruppe.....	53
3.1.3.2	PTCA-Gruppe.....	53
3.1.3.3	Stent-Gruppe.....	54
3.1.4	C-REAKTIVES PROTEIN.....	56
3.1.4.1	Coronarangiographie-Gruppe.....	56
3.1.4.2	PTCA-Gruppe.....	56
3.1.4.3	Stent-Gruppe.....	57
3.1.5	INTERLEUKIN-6 .....	58
3.1.5.1	Coronarangiographie-Gruppe.....	58
3.1.5.2	PTCA-Gruppe.....	58
3.1.5.3	Stent-Gruppe.....	59
3.1.6	INTERLEUKIN-10 .....	60
3.1.6.1	Coronarangiographie-Gruppe.....	60
3.1.6.2	PTCA-Gruppe.....	60
3.1.6.3	Stent-Gruppe.....	61
3.1.7	MONOCYTE CHEMOTACTIC PROTEIN-1 .....	63
3.1.7.1	Coronarangiographie-Gruppe.....	63
3.1.7.2	PTCA-Gruppe.....	63
3.1.7.3	Stent-Gruppe.....	64
<b>3.2</b>	<b>BEZIEHUNG DER VASOKONSTRIKTIVEN UND IMMUNOLOGISCHEN PARAMETER ZWISCHEN DEN EINZELNEN GRUPPEN .....</b>	<b>70</b>
3.2.1.1	Beziehung zwischen der Coronarangiographie und der PTCA.....	70
3.2.1.2	Beziehung zwischen der Coronarangiographie und der Stentimplantation	71
3.2.1.3	Beziehung zwischen der PTCA und der Stentimplantation .....	72
<b>3.3</b>	<b>BEZIEHUNG DER VASOKONSTRIKTIVEN UND IMMUNOLOGISCHEN PARAMETER INNERHALB DER EINZELNEN GRUPPEN.....</b>	<b>73</b>
3.3.1	NORADRENALIN .....	73
3.3.2	ADRENALIN .....	75
3.3.3	ENDOTHELIN .....	77
3.3.4	C-REAKTIVES PROTEIN .....	79
3.3.5	INTERLEUKIN-6 .....	81
3.3.6	INTERLEUKIN-10 .....	83
3.3.7	MONOCYTE CHEMOTACTIC PROTEIN-1 .....	85

<b><u>4</u></b>	<b><u>DISKUSSION .....</u></b>	<b><u>87</u></b>
<b>4.1</b>	<b>EINFÜHRUNG .....</b>	<b>87</b>
<b>4.2</b>	<b>VASOMOTORISCHE FAKTOREN .....</b>	<b>89</b>
4.2.1	KATECHOLAMINE .....	89
4.2.1.1	Verhalten von Noradrenalin im Verlauf.....	90
4.2.1.2	Verhalten von Adrenalin im Verlauf.....	91
4.2.1.3	Beziehung zwischen Katecholaminen und inflammatorischen bzw. antiinflammatorischen Faktoren.....	92
4.2.1.3.1	Katecholamine und der Einfluß auf das C-reaktive Protein (CRP).....	92
4.2.1.3.2	Katecholamine und der Einfluß auf Interleukin-6.....	93
4.2.1.3.3	Katecholamine und der Einfluß auf Interleukin-10.....	95
4.2.1.3.4	Katecholamine und der Einfluß auf das Monocyte chemotactic protein-1	97
4.2.2	ENDOTHELIN .....	98
4.2.2.1	Verhalten von Endothelin im Verlauf .....	99
4.2.2.2	Beziehung zwischen Endothelin und inflammatorischen bzw. antiinflammatorischen Faktoren.....	101
4.2.2.2.1	Endothelin und der Einfluß auf das C-reaktive Protein (CRP) .....	101
4.2.2.2.2	Endothelin und der Einfluß auf Interleukin-6.....	101
4.2.2.2.3	Endothelin und der Einfluß auf Interleukin-10.....	102
4.2.2.2.4	Endothelin und der Einfluß auf das Monocyte chemotactic protein-1 .....	103
<b>4.3</b>	<b>IMMUNOLOGISCHE FAKTOREN .....</b>	<b>104</b>
4.3.1	C-REAKTIVES PROTEIN .....	104
4.3.2	INTERLEUKIN-6 .....	107
4.3.3	INTERLEUKIN-10 .....	111
4.3.4	MONOCYTE CHEMOTACTIC PROTEIN-1 .....	114
<b><u>5</u></b>	<b><u>ABBILDUNGS- UND TABELLENVERZEICHNIS.....</u></b>	<b><u>119</u></b>
<b><u>6</u></b>	<b><u>ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS.....</u></b>	<b><u>122</u></b>
<b><u>7</u></b>	<b><u>ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS FÜR DEN ANHANG .....</u></b>	<b><u>124</u></b>
<b><u>8</u></b>	<b><u>LITERATURVERZEICHNIS .....</u></b>	<b><u>127</u></b>
<b><u>9</u></b>	<b><u>DANKSAGUNG .....</u></b>	<b><u>150</u></b>
<b><u>10</u></b>	<b><u>LEBENS LAUF .....</u></b>	<b><u>151</u></b>
<b><u>11</u></b>	<b><u>ANHANG .....</u></b>	<b><u>152</u></b>

# 1 Einleitung

## **1.1 Bedeutung von entzündlichen Veränderungen der Gefäßwand bei der Koronarsklerose**

Das Verständnis der zellulären Interaktion in Gefäßwänden bei der Atherosklerose hat sich in den letzten Jahren stark erweitert. Es hat sich herausgestellt, daß die Atherosklerose eine multifaktorielle Erkrankung ist, deren progressive Verdickung der Intima auf die Interaktion von Makrophagen, glatten Muskelzellen, T-Lymphozyten und Lipidablagerungen zurückzuführen sind. Weitere Faktoren wie Streß, Hypercholesterinämie, Rauchen, Bluthochdruck, Hyperfibrinogenämie, Endothelschäden und inflammatorische Mediatoren spielen ebenfalls eine entscheidene Rolle in der Entstehung der Atherosklerose. Sie sind zugleich auch bekannt als Risikofaktoren der koronaren Herzerkrankung.

Um die Bedeutung inflammatorischer Mediatoren in der Atherosklerose näher zu eruieren und zusätzlich das Verhalten von neurohumeralen und vasokonstriktiven Faktoren (Katecholamine, Endothelin) zu analysieren, haben wir die folgenden Mediatoren ausgewählt, denen man in der Literatur eine regulative Rolle einräumt.

Diese wären Adrenalin, Noradrenalin, Endothelin, C-reaktives Protein (CRP), Interleukin-6 (IL-6), Interleukin-10 (IL-10) und das Monocyte chemotactic protein-1 (MCP-1). Die Gründe für die Auswahl dieser Faktoren wird im Abschnitt 4.1 näher erläutert.

In den folgenden Abschnitten sollen die Faktoren hinsichtlich ihrer Struktur, Synthese und Wirkung, sowie deren Bezug zur Atherosklerose näher verdeutlicht werden.

### 1.1.1 Katecholamine

Zuerst sei erwähnt, daß die folgende Darstellung der Struktur, Synthese und des Wirkungsmechanismus der Katecholamine lediglich als eine kurze Zusammenfassung anzusehen ist, die selbstverständlich nicht dem Anspruch der ausführlichen Beschreibung zahlreicher Lehrbücher entspricht.

#### 1.1.1.1 Struktur, Synthese und Wirkungsmechanismus

Die Katecholamine wurden erstmals von Takamine im Jahre 1901 chemisch identifiziert und im Jahre 1904 von Stolz in vitro synthetisiert.<sup>8, 16</sup> Die Katecholamine stellen eine Stoffgruppe dar, deren gemeinsamer Ausgangsstoff Tyrosin ist.<sup>18, 108</sup> Adrenalin und Noradrenalin sind ein Teil dieser Gruppe, die im folgenden näher beschrieben werden sollen. Nach Aufnahme von Tyrosin in das Neuron wird es im Zytoplasma durch die Tyrosinhydroxylase zu Dopa hydroxyliert, welches durch die Dopadecarboxylase zu Dopamin decarboxyliert wird.<sup>44, 108</sup> Durch einen spezifischen Carrier wird Dopamin in die chromaffine Granula des Nebennierenmarks bzw. der postganglionären Neuronen aufgenommen.<sup>108</sup> Dort wird Dopamin mit Hilfe des Enzyms Dopamin- $\beta$ -Hydroxylase zu Noradrenalin umgewandelt.<sup>44, 108</sup> Nur im Nebennierenmark und in zentralen Adrenalin-Neuronen folgt durch die Phenylethanolamin Methyltransferase noch die Methylierung zu Adrenalin.<sup>44, 108</sup>

Noradrenalin und Adrenalin weisen eine Halbwertszeit von wenigen Sekunden bis Minuten auf und werden enzymatisch durch MAO (Monoaminoxidase) oder COMT (Catechol-O-methyltransferase) abgebaut.

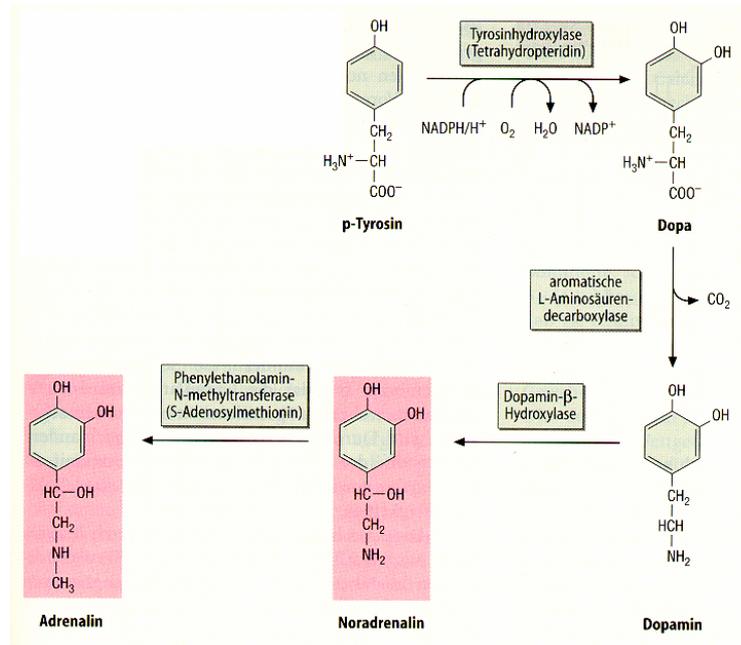


Abbildung 1: Biosynthese von Katecholaminen (zitiert nach 108)

Die Signaltransduktion geschieht über Rezeptoren, die in sämtlichen Organen wiederzufinden sind. Auf der Grundlage qualitativ unterschiedlicher Organwirkungen auf einer Reihe von sympathomimetischen Aminen hat Ahlquist (1948) die Existenz von zwei Typen von Adrenozeptoren wahrscheinlich gemacht, nämlich  $\alpha$ - und  $\beta$ -Adrenozeptoren.<sup>23, 44</sup> Mit der Identifizierung selektiver Blocker für beide Rezeptortypen wurde das Konzept von Ahlquist eindrucksvoll bestätigt.<sup>23</sup> Im Jahr 1967 konnten Lands et al. zeigen, daß die Beta-rezeptoren nicht homogen waren, sondern sich in zwei Typen aufteilen lassen,  $\beta_1$ - und  $\beta_2$ -Rezeptoren.<sup>23</sup> Später konnte noch ein dritter Beta-Rezeptor charakterisiert werden, der  $\beta_3$ -Rezeptor.<sup>108</sup> Des weiteren lassen sich pharmakologisch zwei Subtypen des Alpha-Rezeptors nachweisen, nämlich der  $\alpha_1$ - und der  $\alpha_2$ -Rezeptor, wobei der  $\alpha_1$ -Rezeptor sich noch weiter in  $\alpha_{1A}$ - und  $\alpha_{1B}$ -Rezeptor untergliedern läßt.<sup>23, 44, 108, 211</sup> Alle Adrenorezeptoren sind Klasse-2-Rezeptoren und somit an ein G-Protein gekoppelt.<sup>44, 168</sup> Die  $\alpha_1$ -Rezeptorstimulation führt zur Aktivierung der Phospholipase C, welche Phosphatidylinositolphosphate zu Inositol-1,4,5-triphosphat (IP<sub>3</sub>) und Diacylglycerin (DAG) hydrolysiert.<sup>44, 168</sup> Das dabei gebildete IP<sub>3</sub> hat die Fähigkeit, Calcium aus intrazellulären Speichern, z.B. dem sarkoplasmatischen Retikulum, freizusetzen und kann somit eine Kontraktion auslösen.<sup>44, 168</sup> Das

## 1 Einleitung

---

gleichzeitig gebildete DAG aktiviert die Proteinkinase C.<sup>44, 168</sup> Hingegen hemmt der  $\alpha_2$ -Rezeptor die Adenylatzyklase oder beeinflusst die  $\text{Ca}^{2+}$ - und/oder  $\text{K}^+$ -Kanäle.<sup>44, 168</sup>

Wie oben schon erwähnt wird bei den  $\beta$ -Rezeptoren zwischen  $\beta_1$ - und  $\beta_2$ -Rezeptoren, sowie dem  $\beta_3$ -Rezeptor unterschieden. Bei der Stimulation des  $\beta$ -Rezeptors wird die membrangebundene Adenylatcyclase aktiviert, die die Bildung von cAMP aus ATP katalysiert, welches dann die Proteinkinase A aktiviert.<sup>44, 168</sup>

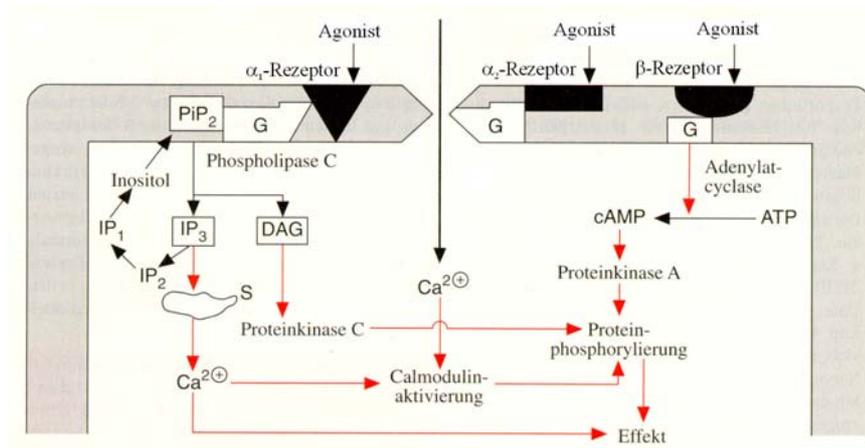


Abbildung 2: Signaltransduktion bei Noradrenergenrezeptoren (zitiert nach 44)

### 1.1.1.2 Wirkung am Gefäß in bezug auf die Atherosklerose

Katecholamine spielen für die Entwicklung bzw. Entstehung von Atherosklerose eine wesentliche Rolle.<sup>34, 46</sup> Dieses erkannte man auch schon im November 1903, als Josué in der Société de biologie von Paris über experimentelle Arteriosklerose der Aorta, hervorgerufen durch intravenöse Injektionen von Adrenalin, berichtete.<sup>68</sup>

Auch Kukreja et al. zeigten im Jahre 1981 in ihrer Studie an Affen, daß 83% der Tiere, die sowohl mit einer fett- und cholesterinreichen Ernährung, als auch mit täglichen i.v. Injektionen an Adrenalin versorgt worden waren, größere atherosklerotische Plaques in der Aorta und Koronararterien entwickelt hatten, als Affen, die nur mit einer fett- und cholesterinreichen Diät gefüttert wurden.<sup>98</sup> Infolgedessen stellten Kukreja et al. die Vermutung auf, daß Katecholamine in Anwesenheit von einer Hyperlipidämie Gefäßerkrankungen (Atherosklerose) verursacht.<sup>98</sup>

Auch Pauletto et. al untersuchten in einem Tierexperiment an Truthähnen den Zusammenhang zwischen Hypertonus, erhöhtem Katecholaminspiegel und Atherosklerose.<sup>135</sup> Des weiteren sei zu erwähnen, daß sich die Atherosklerose auch unter hohem HDL-Cholesterin-Spiegel entwickelte, welcher normalerweise protektiv gegen diese Erkrankung wirkt.<sup>135</sup> Das Ergebnis dieser Studie war, daß Hypertonie und hohe Katecholaminspiegel die hauptsächlichen Risikofaktoren für die Atherosklerose in Truthähnen darstellen.<sup>135</sup>

In einer weiteren Veröffentlichung von Pauletto et. al wird auf eine ähnliche Studie verwiesen.<sup>134</sup> In dieser Studie demonstrierten Helin et. al die in vivo atherosklerotische Rolle von Noradrenalin in Hasen unter einer normalen Diät.<sup>134</sup> Es zeigte sich, daß nach zweiwöchigen Noradrenalininjektion, eine signifikant erhöhte Anzahl an aortalen Läsionen auftraten, bei gleichzeitiger Abwesenheit von steigenden Blutdruckwerten.<sup>134</sup>

Yu et. al hoben in ihrer Studie hervor, daß eine anormale Proliferation von glatten Muskelzellen das Schlüsselereignis in der frühen Entwicklung der Atherosklerose darstellt.<sup>211</sup> Des weiteren demonstrierten sie an aortalen glatten Muskelzellen von Ratten den mitogenen Effekt von Katecholaminen auf diese Zellen.<sup>211</sup> Dieser Effekt von Katecholaminen scheint durch die Aktivierung des Chlorethylclonidin-sensitiven  $\alpha_1$ -Adrenorezeptors vermittelt zu werden, der die Phosphoinositolhydrolyse

(Phospholipase C) triggert und somit den MAPK-Weg (*mitogenic-activated protein kinase*) aktiviert, welche zur DNA-Synthese und Zellproliferation führt.<sup>211</sup>

Wie Anfossi et al. in ihrer Studie anführen, wird auch den Thrombozyten ein atherosklerotischer Effekt durch die Aktivierung durch Katecholamine zugesprochen.<sup>3</sup> Sie untersuchten die Modulation der Thrombozytenfunktion durch das sympathoadrenerge System und konzentrierten sich auf die Rolle der zirkulierenden Katecholamine in der Kontrolle der Thrombozytenantwort.<sup>3</sup> Ihr Ergebnis war, daß Thrombozyten Katecholamine in Assoziation mit 5-Hydroxytryptamin speichern können, welche durch starke Agonisten, wie z.B. Thrombin, ausgeschüttet werden können.<sup>3</sup> Zusätzlich werden Thrombozyten durch Katecholamine beeinflusst, da auf Thrombozytenmembranen  $\alpha_2$ -Adrenozeptoren zu finden sind.<sup>3, 125, 208</sup> Durch die Stimulation können Katecholamine die Effekte anderer Agonisten verstärken, sowie in höheren Konzentrationen zur Thrombozytenantwort führen, welche die Aggregation an das defekte Endothel, die Sekretion von chemotaktischen und mitogenen Faktoren, die Stimulation der lipoproteinaufnehmenden Makrophagen und Aktivierung der Arachidonsäuremetabolite beinhaltet.<sup>3</sup>

In den Veröffentlichungen von Kajiwara et al. wird ebenfalls den Lipoproteinen und den Katecholaminen eine kooperative Rolle in der Entstehung der Atherosklerose zugeschrieben, da Katecholamine den atherosklerotischen Effekt von LDL durch die getriggerte Aktivierung der Thrombozytenaggregation während der Gefäßwandverletzung potenzieren.<sup>82, 83</sup> Zusätzlich steigern Katecholamine die Aufnahme von LDL in den Karotiden von hyperlipämischen Hasen, welches letztendlich zu einer beschleunigten und exzessiveren Atherosklerose führt.<sup>83</sup>

## 1.1.2 Endothelin

### 1.1.2.1 Struktur, Synthese und Wirkungsmechanismus

Moncada et al. beschrieben im Jahre 1976 die Existenz von Prostazyklin in Gefäßwänden.<sup>104</sup> Vier Jahre später (1980) machten Furchgott und Zawadzki die Beobachtung, daß acetylcholinvermittelte Vasodilatation von der Präsenz von Endothel abhängig ist, und daß ein sogenannter Endothelium-derived relaxing factor (EDRF) existiert, der eine kurze Halbwertszeit besitzt, vom Endothel selber gebildet wird und eine vasodilatierende Wirkung hat.<sup>104</sup>

Zu diesem Zeitpunkt vermutete man, daß ebenfalls ein Gegenspieler vorhanden sein müßte, der den Tonus der glatten Muskulatur mitreguliert.

Als schließlich im Jahre 1985 Rubanyi und Vanhoutte von einer diffusen vasokonstriktiven Substanz berichteten, die während der Hypoxie gebildet worden war, wurde hiermit der Beweis geführt, daß ein Endothelium-derived vasoconstrictor existieren mußte.<sup>104, 112</sup> Auch Hickey et al. beschrieben die Synthese einer vasokonstriktiven Substanz, die das Endothel bildet.<sup>81</sup>

Yanagisawa et al. gelang es im Jahre 1988 aus dem Überstand porciner aortaler Endothelzellen einen Endothelium-derived vasoconstrictor zu charakterisieren, der als Endothelin benannt worden ist.<sup>20, 97, 104</sup>

Endothelin ist ein Vasokonstriktor, der hauptsächlich vom Endothel gebildet wird.<sup>20, 109, 111, 200</sup> Des weiteren stellen Endotheline die stärksten bekannten vasokonstriktorischen Mediatoren dar.<sup>159, 201</sup> Das Endothelin ist ein Protein aus 21 Aminosäuren mit zwei intramolekularen Disulfidbrücken und läßt sich in drei Isoformen untergliedern.<sup>20, 81, 97, 104, 110</sup>

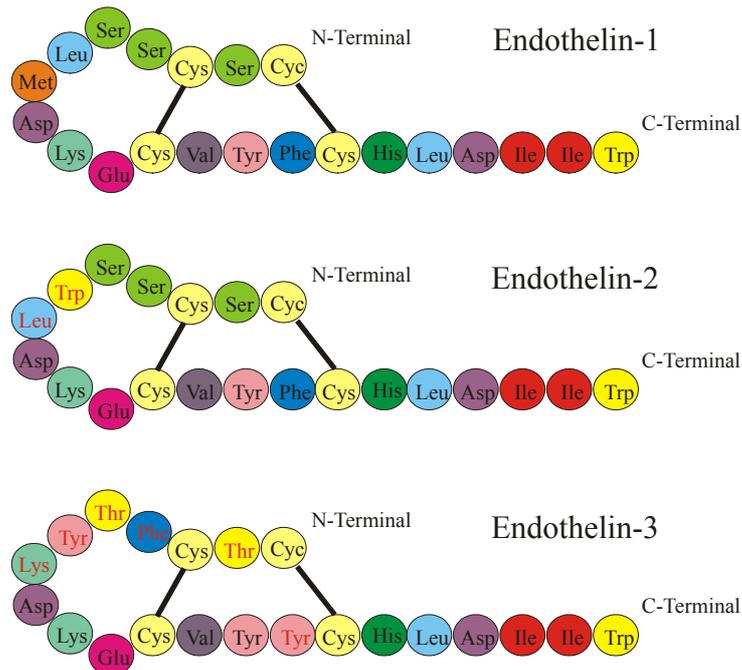


Abbildung 3: Aminosäuresequenz der Endotheline

Endothelin-1 ist das ursprünglich entdeckte Endothelin.<sup>104</sup> Endothelin-2 unterscheidet sich durch zwei, Endothelin-3 sogar durch sechs verschiedene Aminosäuren vom Endothelin-1.<sup>104</sup> Beim Menschen werden die Endothelin Isopeptide durch drei unterschiedliche Gene kodiert.<sup>97</sup> Die Gentranskription ist abhängig von der Proteinkinase C und steigt insbesondere bei Scherkräften, Thrombin, Epinephrin (Adrenalin), Noradrenalin, Vasopressin, transforming growth factor  $\beta$  und Bradykinin.<sup>97, 112, 123</sup> Das Translationsprodukt des Endothelin-1 Gens ist das Präproendothelin, ein Peptid aus 212 Aminosäuren, das durch eine Endopeptidase die Aminosäurekette in den Positionen Lys52-Arg53 und Lys91-Arg92 spaltet und somit das Prohormon Big-Endothelin-1 (38 Aminosäuren) bildet.<sup>67, 97, 123</sup>

Das Big-Endothelin-1 besitzt selber nur eine minimale biologische Aktivität und wird erst durch das Endothelin-1 converting-enzym (ECE-1) zur aktiven biologischen Form überführt.<sup>81, 97</sup> Bei diesem Vorgang wird ein 17 Aminosäurenfragment durch das Endothelin-1 converting enzym (ECE-1), das eine membranständige Metalloprotease darstellt, an der Stelle Trp73-Val74 abgespalten.<sup>14, 81, 123</sup> Ebenfalls wurde ein intrazellulär lokalisiertes Endothelin converting-enzym (ECE-2) identifiziert.<sup>47, 141</sup>

Nach der Synthese im Endothel wird Endothelin-1 zu 75% in die Gefäßwand abgegeben, nur ein geringer Teil wird ins Gefäßlumen freigesetzt.<sup>81, 201</sup> Endothelin-1

wird daher als ein vorwiegend parakrin wirkendes Hormon angesehen.<sup>81</sup> Während die Plasmahalbwertszeit des Endothelin-1 mit ca. 2-5 Minuten sehr kurz ist, sind die biologischen Effekte des Peptides längeranhaltend und je nach Zielgewebe bis zu 120 Minuten nachweisbar.<sup>97</sup>

Für die Endothelinsynthese spielt die intrazelluläre Kalziumkonzentration eine wesentliche Rolle.<sup>97, 204</sup> Während jedoch für die Bildung von z.B. NO oder Prostazyklinen überwiegend der Einstrom von Kalzium aus dem Extrazellulärraum von Bedeutung ist, ist die endotheliale Freisetzung des Endothelin-1 vor allem durch den Füllungsgrad intrazellulärer Kalziumspeicher determiniert.<sup>6, 97</sup> Auch die bislang geglaubte alleinige de novo Synthese von Endothelin-1 konnte durch Salom et al. im Jahre 1995 widerlegt werden. Sie fanden heraus, daß Endothelin-1 in zerebralen Endothelzellen auch in Speichergranula vorliegt und nach Stimulation per Exozytose freigesetzt wird.<sup>97</sup> Auch physikalische Stimuli können die Exozytose von Endothelin-1 bewirken, wie mit kultivierten bovinen aortalen Endothelzellen durch mechanische Dehnung gezeigt werden konnte.<sup>97</sup> Dabei kommt es zur Freisetzung von Endothelin-1 aus präformierten intrazellulären Speichern und zusätzlich zu einer langanhaltenden de novo Synthese.<sup>97</sup>

Endothelin-1 führt nach einer kurzen Phase der Vasodilatation zu einer langanhaltenden Vasokonstriktion.<sup>81</sup> Der Grund liegt im Vorliegen von verschiedenen Subtypen an Endothelin-Rezeptoren.<sup>123</sup> Der initial gefäßerweiternde Effekt von Endothelin-1 wird durch den Endothelin-B-Rezeptor (ET<sub>B</sub>-Rezeptor) hervorgerufen, dem neben den vasodilatativen auch ein vasokonstriktiver Effekt zugesprochen wird.<sup>81, 128, 143</sup> Die Vasodilatation wird ermöglicht durch die Freisetzung der Vasodilatoren Stickstoffmonoxid und Prostazyklin infolge der Aktivierung des Endothelin-B-Rezeptors.<sup>81</sup> Die vasokonstriktorische Aktivierung wird rein durch den Endothelin-A-Rezeptor (ET<sub>A</sub>-Rezeptor) vermittelt.<sup>67, 81</sup> Der Endothelin-A-Rezeptor ist der vorherrschende Rezeptor an Kardiomyozyten und Gefäßmuskelzellen.<sup>123</sup> Pharmakologisch kann der Endothelin-B-Rezeptor in zwei Subklassen unterteilt werden (ET<sub>B1</sub>-Rezeptor, ET<sub>B2</sub>-Rezeptor).<sup>97</sup> Ein dritter Rezeptor (ET<sub>C</sub>-Rezeptor) wurde bereits charakterisiert, die Funktion aber noch nicht endgültig geklärt.<sup>81</sup>

Der Endothelin-A-Rezeptor besitzt eine 10-fach höhere Affinität zu Endothelin-1 als zu Endothelin-3, hingegen weist der Endothelin-B-Rezeptor eine gleich große Affinität zu allen drei Endothelinsubtypen auf.<sup>66, 81</sup>

Die Halbwertszeit von Endothelin-1 bewegt sich je nach Autor zwischen 36 Sekunden und 2,1 Minuten.<sup>11, 127, 156, 173</sup>

Wesentliche Elemente der Postrezeptor-Signaltransduktion am Endothelin-Rezeptor sind die Phospholipase C-abhängige Hydrolyse von Membranphospholipiden mit Bildung der intrazellulären second messenger Diacylglycerol (DAG) und Inositol-1,4,5-Triphosphat (IP<sub>3</sub>).<sup>97</sup> Diacylglycerol bewirkt eine Aktivierung der Proteinkinase C und vermittelt den mitogenen Effekt des Endothelins.<sup>97</sup> Inositol-1,4,5-Triphosphat induziert die Freisetzung von Kalzium aus intrazellulären Speichern, sowie die Öffnung von membranständigen Kalziumkanälen, was zu einem zytosolisch erhöhten Kalziumspiegel führt und somit zur konsekutiven Kontraktion der glatten Gefäßmuskelzelle.<sup>97</sup>

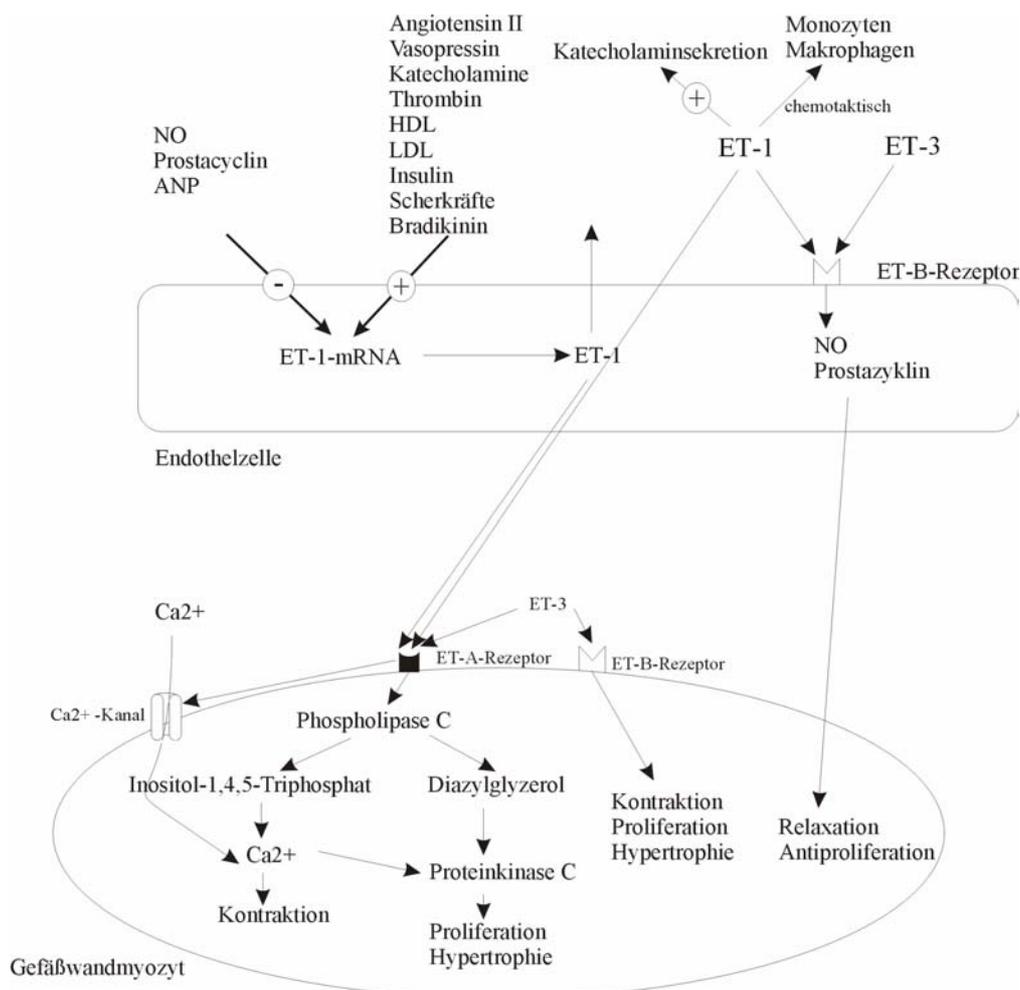


Abbildung 4: Regulation der Synthese und Signaltransduktion der Endotheline (ET) (zitiert nach 81)



Abbildung 5: Syntheseschritte von Endothelin (ET)

### 1.1.2.2 Wirkung am Gefäß in bezug auf die Atherosklerose

In zahlreichen Studien wurde gezeigt, daß neben vielen Faktoren auch Endothelin Einfluß auf die Pathogenese der Arteriosklerose nimmt. So ist Endothelin verwickelt in den Endothelzellschaden, in die Freisetzung von Zytokinen und Wachstumsfaktoren, in das Einwandern von glatten Muskelzellen in die Lamina elastica interna der Gefäßwand, in die Akkumulation von Lipiden, sowie auch in die Synthese von Kollagen, Elastin und Proteoglykanen.<sup>165</sup> Zusätzlich wurden erhöhte Endothelinspiegel bei symptomatischer Atherosklerose sowie eine Korrelation zwischen dem Plasmaendothelin und der Anzahl atherosklerotischer Plaques gefunden.<sup>201</sup> Dieses konnte in einer Studie von Lerman et al. gezeigt werden, indem sie eine Gruppe von 40 Patienten mit Atherosklerose an der Aorta, peripheren Arterien, realen Arterien, den Karotiden oder den Koronargefäßen untersuchten.<sup>123</sup> Es stellte sich weiter heraus, daß Patienten mit symptomatischer Atherosklerose zweifach höhere Spiegel an Plasmaendothelin besaßen als deren Kontrollgruppe.<sup>123</sup> Erhöhte Endothelinaktivität in den Koronarien verursacht bei Patienten nicht nur eine Vasokonstriktion, sondern sensibilisiert die koronare Gefäßmuskulatur auf andere vasoaktive Substanzen wie Angiotensin II, Serotonin und Katecholamine.<sup>20</sup> Zusätzlich fördert es die Freisetzung von vasoaktivem Prostazyklin, wie z.B. Thromboxan A<sub>2</sub>, und führt zusammen mit einer verminderten NO Aktivität zu einer veränderten Gefäßfunktion.<sup>20</sup>

Neben den oben genannten Faktoren ist Endothelin auch in der Lage, die Katecholaminsekretion zu steigern.<sup>204</sup> Yamaguchi konnte zusätzlich in einer weiteren Studie an Hunden veranschaulichen, daß Endothelin-A-Rezeptoren eine vorherrschende Rolle in der Endothelin-1 induzierten Katecholaminsekretion spielen.<sup>205</sup>

In einer ähnlich angelegten Studie konnten Lange et al. gleiche Resultate an Ratten feststellen.<sup>100</sup> Auch bei ihnen stieg die Katecholaminsekretion infolge der Stimulation der Endothelin-A-Rezeptoren.<sup>100</sup>

Zusätzlich sei erwähnt, daß Endothelin-1, nicht Endothelin-3, die Freisetzung von Katecholaminen fördert.<sup>101</sup>

Immunohistochemische Studien demonstrierten, daß Endothelin-1 aus atherosklerotischen Gefäßen sich nicht nur in Endothelzellen, sondern auch in Gefäßmuskulatur nachweisen läßt.<sup>123</sup> Gerade glatte Muskelzellen, die im Begriff sind, in die Intima zu migrieren, produzieren Endothelin.<sup>110</sup> Des weiteren stellt es eine chemotaktische Substanz für Makrophagen und Schaumzellen dar.<sup>110</sup>

Zusammenfassend kann gesagt werden, daß eine Endothelverletzung zu einer vermehrten Produktion an Endothelin am Ort des Geschehens führt und somit auch zu einem Anstieg an Endothelin im Plasma. Wie schon erwähnt wirkt Endothelin chemotaktisch auf Monozyten und Makrophagen, die selbst Zytokine produzieren, welche wiederum die Ausschüttung an platelet-derived growth factor (PDGF) aus aktivierten Thrombozyten fördert.<sup>165</sup> Die Konsequenz dieser Reaktionskaskade ist, daß Endothelin die Proliferation, Migration und Vasokonstriktion von glatter Gefäßmuskulatur auslöst, weches die wichtigen Charakteristika der Atherosklerose darstellen.

### 1.1.3 C-reaktives Protein (CRP)

#### 1.1.3.1 Struktur, Synthese und Wirkungsmechanismus

Schon im Jahre 1930 wurde das akute Phase Protein C-reaktives Protein (CRP) von Tillet und Francis entdeckt.<sup>184</sup> Das C-reaktive Protein ist der Prototyp der akuten Phase Proteine und steigt in Folge von akuten Verletzungen, Infektionen oder anderen Stimuli einige hundertfach an.<sup>152</sup> Die Synthese vom C-reaktiven Protein findet in der Leber statt und wird durch zirkulierendes Interleukin-6 reguliert, welches von Fibroblasten und Endothelzellen ausgeschüttet wird.<sup>183, 210</sup> Zusätzlich wird die Produktion insbesondere auch durch Interleukin-1 und den Tumor Nekrose Faktor bestimmt.<sup>31, 210</sup>

Das C-reaktive Protein ist ein Pentamer, welches fünf nichtkonvalente identische Untereinheiten besitzt und ein Gesamtmolekulargewicht von ungefähr 118.000 Dalton aufweist.<sup>31</sup> Die funktionelle Eigenschaft von CRP beinhaltet die Möglichkeit, die Komplementkaskade durch den klassischen Weg zu aktivieren, indem es die Expression von Gewebefaktoren steigert, und die Funktion von phagozytierenden Zellen zu modulieren.<sup>31, 132</sup> Obwohl die physiologische Rolle vom C-reaktiven Protein in vivo noch nicht genau bekannt ist, weiß man, daß CRP in vitro sowohl einen proinflammatorischen, als auch einen anti-inflammatorischen Effekt aufzeigt.<sup>99</sup>

Lagrand et al. beschrieben, daß die CRP-vermittelte Komplementaktivierung durch die Bindung an einen Liganden bedingt ist.<sup>99</sup> Dieser Ligand stellt ein Phosphatidycholinesvesikel dar, welches Lysophosphatidylcholin enthält.<sup>99</sup> Lysophospholipide entstehen aus Phospholipiden, die durch das Enzym Phospholipase A<sub>2</sub> hydrolysiert werden.<sup>99</sup> Säugetiere enthalten verschiedene Phospholipasen A<sub>2</sub>, die zytosolisch und sekretorisch vorliegen.<sup>99</sup> Die innere und äußere Schicht der Membranwand von Zellen unterscheidet sich in der Komposition aus Phospholipiden, die innere Schicht enthält hauptsächlich Phosphatidylserine und Phosphatidylethanolamine, die äußere Schicht hingegen Sphingomyelin und Phosphatidylcholin.<sup>99</sup> Während der Apoptose oder Ischämie wird diese Struktur des Membranaufbaus gestört und es findet ein sogenannter „Flip-Flop“ statt, bei dem sich einige Phospholipide der inneren mit der äußeren Schicht austauschen.<sup>99</sup> Dann kann die sekretorische Phospholipase A<sub>2</sub> die Phospholipide hydrolysieren, die sich durch den

„Flip-Flop“ nun auf der äußeren Schicht der Zellmembran befinden.<sup>99</sup> Als Resultat entsteht nun ein Ligand, an den das C-reaktive Protein binden kann.<sup>99</sup> Alternativ kann Lysophospholipid durch aktivierte zytosolische Phospholipase A<sub>2</sub> auf der Innenseite der Membranschicht hydrolysiert worden sein, welches sich schließlich auf der äußeren Zellmembranschicht befindet.<sup>99</sup>

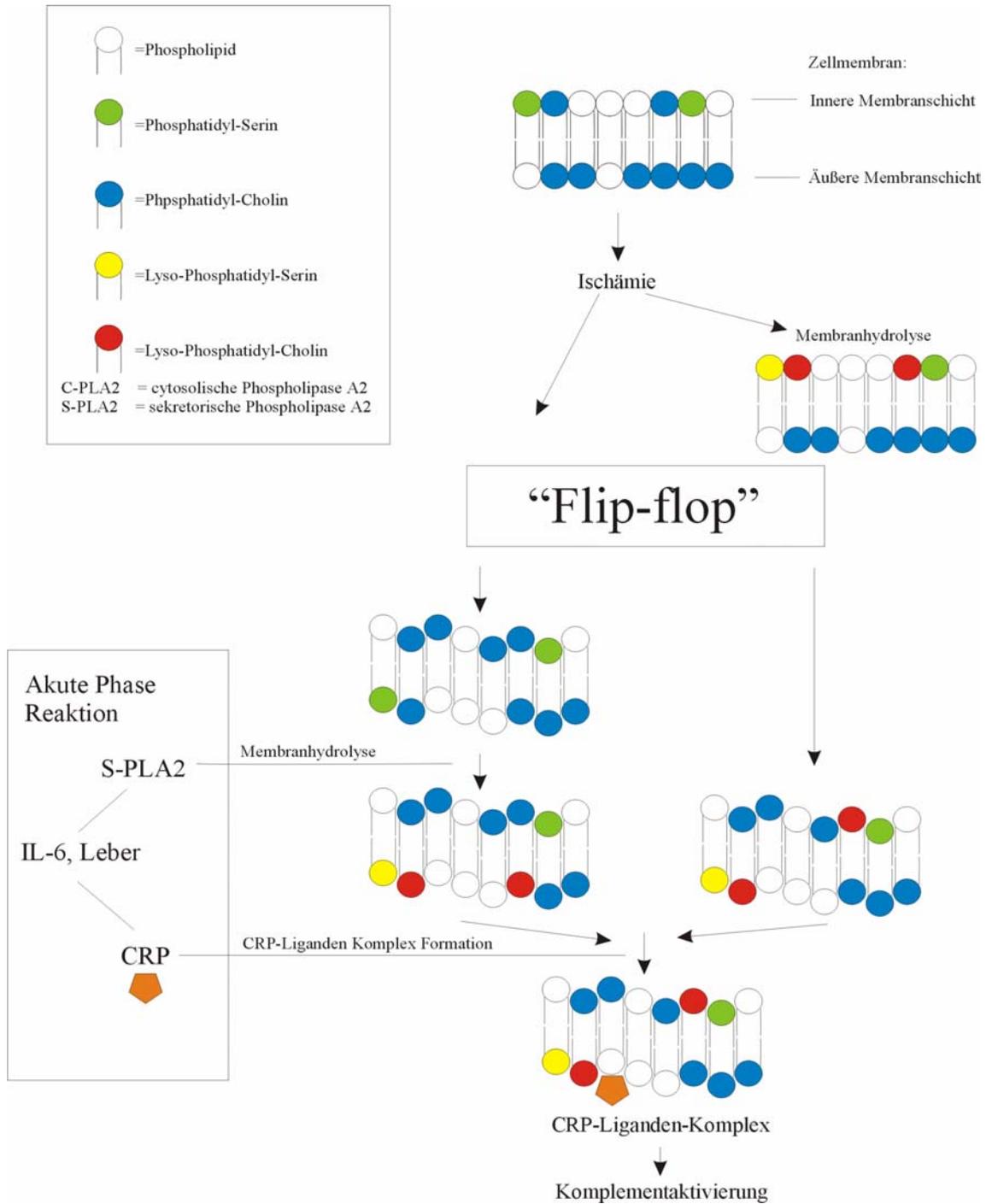


Abbildung 6: Model über den proinflammatorischen Effekt vom C-reaktiven Protein (CRP) (zitiert nach 99)

Der Effekt vom C-reaktiven Protein auf Thrombozyten wird kontrovers diskutiert. So berichten Filep et al., daß das C-reaktive Protein auch inhibitorische Effekte auf PAF (platelet-activating factor) besitzt.<sup>48</sup> In ihrer Studie zeigten sie, daß natives C-reaktive Protein fähig ist, die durch PAF induzierte Aktivierung der Aggregation von menschlichen Thrombozyten schon ab einer niedrigen Konzentration von 1-20µg/ml zu inhibieren.<sup>48</sup>

Wie in der Studie von Tracy veröffentlicht, kann das C-reaktive Protein auch direkt an Monozyten binden und darüber Gewebefaktoren auf der Monozytenoberfläche exprimieren.<sup>183</sup>

Auch Stein et al. berichteten diese Erkenntnis und erwähnten ferner, daß das C-reaktive Protein zusätzlich die Phagozytose aktivieren kann.<sup>177</sup>

In gesunden Patienten können Konzentrationen unter 5 µg/ml als normal angesehen werden.<sup>31, 72</sup> Im akuten Krankheitsfall werden innerhalb von wenigen Stunden Spitzenwerte erreicht, die, wie schon oben erwähnt, das hundertfache des Ausgangswertes erreichen können.<sup>124, 151, 184</sup> Die Halbwertszeit dieses akute Phase Proteins bewegt sich zwischen 4 und 21 Stunden.<sup>31, 42, 190</sup> Die Konzentration an C-reaktivem Protein im Serum ist auch sehr stark abhängig von Faktoren wie z.B. Rauchen, body mass index und Triglyzeridspiegel. Yudkin et al. fanden in ihrer Studie heraus, daß Personen mit solchen oben genannten Faktoren höhere Spiegel an C-reaktivem Protein aufweisen.<sup>210</sup> Des weiteren wurden auch Zusammenhänge gefunden zwischen Atherosklerose und dem CRP-Spiegel.

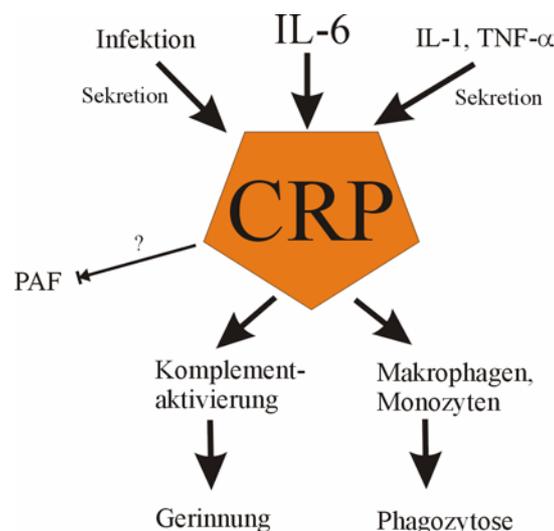


Abbildung 7: Regulationskaskade vom C-reaktiven Protein (CRP)

### 1.1.3.2 Wirkung am Gefäß in bezug auf die Atherosklerose

Das C-reaktive Protein spielt im Zusammenhang mit der koronaren Herzerkrankung nur eine indirekte Rolle, da das zirkulierende C-reaktive Protein im Blut lediglich das Ausmaß einer Akuten Phase Reaktion widerspiegelt, welche durch einen nichtspezifischen Stimulus ausgelöst worden ist, wie z.B. durch die Atherosklerose, Gefäßverletzungen jeglicher Art, Ischämie und Nekrose.<sup>99, 148</sup> Trotzdem muß hervorgehoben werden, daß ein erhöhter CRP-Spiegel eine höhere Gefahr in sich birgt, an einer koronaren Herzerkrankung zu erkranken.<sup>91, 124, 151</sup> Schließlich wurde das C-reaktive Protein in inflammatorischem Gewebe gefunden, welches atherosklerotische Gefäße und Infarktgebiete im Myokard beinhaltet.<sup>99, 124, 151</sup>

Ridker et al. zeigten in ihrer Studie, daß Frauen, die eine koronare Herzerkrankung entwickelten, einen höheren CRP-Grundspiegel besaßen als die Kontrollgruppe.<sup>149</sup> Des weiteren wurde deutlich, daß Patientinnen mit den höchsten CRP-Grundspiegeln ein 5-fach höheres Risiko besitzen, Gefäßerkrankungen zu bekommen, und einem 7-fach höherem Risiko ausgesetzt sind, Myokardischämien oder –infarkte zu entwickeln.<sup>149</sup>

Die gleichen Erkenntnisse, wie Ridker et al. bei Frauen gemacht hatten, konnten Tracy et al. bei beiden Geschlechtern beobachten.<sup>184</sup> Dazu untersuchten sie aus der Cardiovascular Health Study 146 Frauen und Männer, die unter einer koronaren Herzerkrankung ohne klinische Symptome litten, und weitere 146 Probanden, die als Kontrollgruppe fungierten.<sup>184</sup> Im Allgemeinen stellten sie bei der Gruppe mit einer klinisch stummen koronaren Herzerkrankung fest, daß bei beiden Geschlechtern erhöhte CRP-Spiegel vorlagen.<sup>184</sup> Der größte Zusammenhang fand sich zwischen einem Myokardinfarkt und klinisch stummer Koronarerkrankung bei erhöhten CRP-Spiegeln.<sup>184</sup>

Das C-reaktive Protein fungiert insbesondere bei Patienten mit instabiler Angina pectoris als prospektiver Risikofaktor.<sup>124, 151, 158, 183</sup> In einer weiteren Studie von Tracy stellte sich heraus, daß Patienten mit instabiler Angina pectoris höhere CRP-Spiegel besitzen als Patienten mit stabiler Angina pectoris, und diese wiederum höhere als Patienten ohne koronarer Herzerkrankung.<sup>183</sup>

## 1.1.4 Interleukin-6 (IL-6)

### 1.1.4.1 Struktur, Synthese und Wirkungsmechanismus

Interleukin-6 (IL-6) ist ein zentraler Mediator der Akuten Phase Reaktion und reguliert hauptsächlich die Produktion vom C-reaktiven Protein in der Leber und die Differenzierung und Proliferation von B- und T-Lymphozyten.<sup>69, 76, 86, 121, 155</sup> Des weiteren reguliert Interleukin-6 noch zahlreiche andere Funktionen. Yudkin et al. stellten fest, daß Interleukin-6 in der Lage ist, die basale Glukoseaufnahme zu steigern, die Insulinsensitivität zu ändern, die Freisetzung von Adhäsionsmolekülen aus Endothelzellen zu fördern, die Lipoproteinlipase zu hemmen und die Lipolyse zu stimulieren.<sup>209</sup> Eine weitere Funktion beschrieben Kato et al., die herausfanden, daß die prokoagulatorische Akute Phase Reaktion ebenfalls durch Interleukin-6 aktiviert wird.<sup>86</sup> Neben Daftarian et al. konnten auch Wanidworanun et al. in ihren Studie zeigen, daß Interleukin-6 die Produktion von Interleukin-10 fördert.<sup>35, 193</sup> Zusätzlich ist Interleukin-6 auch in der Lage die Sekretion von MCP-1 zu regulieren, welches unabhängig von einander Schieffer et al. und Biswas et al. in ihren Forschungen zeigen konnten.<sup>123, 164</sup> Die Produktion von Interleukin-6 kann von vielen Zellen durchgeführt werden. So stellte man fest, daß nach Stimulation durch Interleukin-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ), tissue necrosis factor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), transforming growth factor- $\beta$  (TGF- $\beta$ ) oder Lipopolysaccharide, Makrophagen, Monozyten, Lymphozyten, glatte Muskelzellen, Endothelzellen, Fibroblasten, Osteoblasten und Chondroblasten für die Produktion von Interleukin-6 verantwortlich sind.<sup>12, 76, 145, 155, 209</sup> Eine weitere Studie von Schieffer et al. zeigte, daß Angiotensin II in einer Kultur mit glatten Muskelzellen die Interleukin-6 Transkription innerhalb von 30 Minuten versiebenfachen kann.<sup>164</sup> Zusätzlich fördert Angiotensin II die Expression von IL-6 auf Makrophagen, was dazu führt, daß aktivierte Makrophagen Monocyte chemotactic protein-1 (MCP-1) ausschütten.<sup>164</sup> Somit kann man auch Angiotensin II einen fördernden Effekt der Interleukin-6-Produktion zusprechen. Auch Ridker et al. machten eine bemerkenswerte Entdeckung, denn sie fanden heraus, daß auch Katecholamine die Interleukin-6 –Konzentration ansteigen ließen.<sup>153</sup> Eine ähnliche Erkenntnis machten Papanicolaou et al. in ihrer Studie.<sup>133</sup> Sie zeigten, daß physikalischer Stress die Interleukin-6 Sekretion steigert und dieses mit der Katecholaminkonzentration korreliert.<sup>133</sup> Außerdem ist Interleukin-6 ein starker

Stimulus für die hypothalamische-hypophysäre-adrenale Achse von Menschen und Tieren.<sup>133</sup> Diese Interaktion trägt zur Regulation von immunologischer / inflammatorischer Reaktion durch die immunsuppressive und anti-inflammatorische Aktion von Glukokortikoiden, dem Endprodukt der Aktivierung der hypothalamisch-hypophysären-adrenalen Achse bei.<sup>133</sup>

Auch Gornikiewicz et al. konnten an Endothelzelllinien demonstrieren, daß sowohl Adrenalin als auch Noradrenalin die Produktion an Interleukin-6 fördert.<sup>54</sup> Des weiteren erkannten sie, daß die durch Katecholamine ausgelöste Mehrproduktion an Interleukin-6 auf eine gesteigerte IL-6 mRNA Konzentration basiert.<sup>54</sup> Dieser Effekt wird durch  $\beta_1$ - und  $\beta_2$ -Adrenorezeptoren vermittelt.<sup>54, 133</sup>

Ein weiterer wesentlicher Faktor, der die Interleukin-6 Sekretion stimuliert, ist die Ischämie und Hypoxie, wobei von besonderem Interesse ist, daß eine Reperfusion des geschädigten Gebietes stattfinden muß.<sup>61, 65, 115</sup> Infolgedessen kann gesagt werden, daß die Interleukin-6 –Synthese ein Bestandteil der Verletzungsreaktion ist.

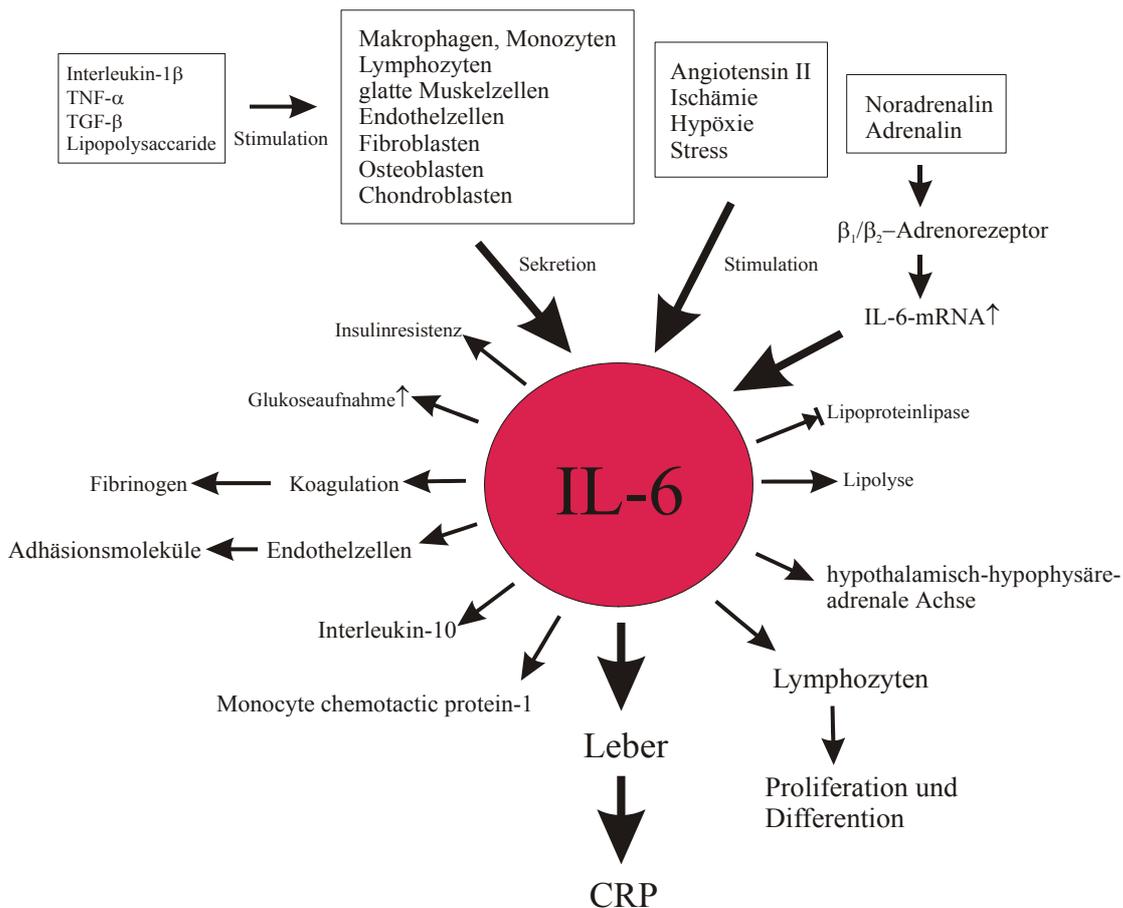


Abbildung 8: Regulationskaskade des Interleukin-6 (IL-6)

Interleukin-6 gehört zu einer Familie aus Polypeptidzytokinen mit einer Größe von 20kDa, die eine vier lange Ketten umfassende  $\alpha$ -Helix aufweist.<sup>76</sup> Zu dieser Familie gehören ebenfalls Interleukin-11, leukemia inhibitory factor, oncostatin M, ciliary neurotropic factor und Cardotropin-1.<sup>76</sup> Des weiteren besitzt Interleukin-6 184 Aminosäuren.<sup>79</sup> Der von Ridker et al. ermittelte Durchschnittswert eines gesunden Kollektives, welches keine koronare Herzerkrankung entwickelt, liegt bei ungefähr 1,46 pg/ml.<sup>153</sup> Interleukin-6 hat je nach Autor eine Halbwertszeit von 103 Minuten, 240 Minuten und kleiner 6 Stunden.<sup>122, 153, 192</sup>

Die biologische Aktivität von Interleukin-6 wird durch den Interleukin-6-Rezeptor vermittelt. Der menschliche Interleukin-6-Rezeptor ist ein spezifischer Rezeptorkomplex, der aus zwei membrangebundenen Glykoproteinen besteht.<sup>40, 84, 209</sup> Ein 80 kDa Ligand (IL-6R) bindet mit einer niedrigen Affinität an das Interleukin-6, während eine zweite 130 kDa signalübermittelnde Komponente (gp130) in der Lage ist, das gp80-gebundene IL-6 mit einer hohen Affinität zu binden, um intrazellulär das Signal weiterzuleiten.<sup>84, 209</sup> Die gp130-Komponente ist selber nicht in der Lage, freies Interleukin-6 zu binden.<sup>209</sup> Zusätzlich existiert eine lösliche Form des IL-6-Rezeptors, welche ein Molekulargewicht von 50 kDa aufweist.<sup>209</sup> Dieser lösliche IL-6-Rezeptor ist in der Lage, freies Interleukin-6 zu binden, und stellt somit einen IL-6/IL-6-R-Komplex dar.<sup>209</sup> Dieser Komplex kann sich letztendlich an den membrangebundenen gp130-Rezeptoren anlagern, um in Folge die Produktion von IL-6 zu steigern.

#### **1.1.4.2 Wirkung am Gefäß in bezug auf die Atherosklerose**

Wie schon in vielen Studien verdeutlicht spielt auch Interleukin-6 eine wichtige Rolle in der Entstehung und Aufrechterhaltung der Atherosklerose.

So wird bei Rifai et al. davon berichtet, daß in ihrer Studie, an denen 100 Männer mit und weitere 100 ohne dokumentierter koronarer Herzerkrankung teilnahmen, nur bei erstgenannten erhöhte Interleukin-6 –Konzentrationen gefunden worden seien.<sup>155</sup> Dieses Erkenntnis führt zu der Vermutung, daß die Atherosklerose ein chronisch inflammatorischer Zustand ist, der aus einer Kombination aus biochemischen, physikalischen und möglicherweise infektiösen Prozessen resultiert.<sup>155</sup>

Auch Kato et al. beschrieben erhöhte Interleukin-6- Spiegel in ihrer Studie, jedoch wiesen sie diese in infarktbedingten Koronararterienthromben und in atherosklerotischen Plaques nach.<sup>86</sup> Sie schlußfolgerten auch, daß Endothelzellen die Hauptverantwortlichen für die Ausschüttung von Interleukin-6 während eines Herzinfarktes sind.<sup>86</sup> Vielmehr demonstrierten sie im Northern blot, daß die Expression von IL-6 mRNA während hypoxämischen Streß steigt.<sup>86</sup>

Daß Interleukin-6 in der Entstehung der Atherosklerose eine entscheidende Rolle spielt, konnten Huber et al. in ihrem Tiermodell belegen.<sup>76</sup> Aus diesem Tierexperiment wurde ersichtlich, daß IL-6 -Injektionen zu einem signifikant steigenden Auftreten an proinflammatorischen Zytokinen und Fibrinogen führt.<sup>76</sup> Dieses wiederum ermöglicht die Proliferation von verschiedenen Zelltypen, wie z.B. glatter Gefäßmuskulatur und extrazellulärer Matrix.<sup>76</sup> Obwohl Endothelzellen häufig Zielzellen von proinflammatorischen Mediatoren sind, können auch andere Zellen sowohl Ziel- als auch Produktionszelle sein. So wurden zahlreiche markierte T-Zellen in Gefäßen gefunden, in denen sich Lipide abgesetzt hatten.<sup>76</sup> Da Interleukin-6 ein potenter Wachstumsfaktor für Lymphozyten darstellt, führt dieses zu einer starken Vermehrung von pathologischen CD4+ Lymphozyten, die die Atherosklerose weiter fördern.<sup>76, 120</sup>

Daß die Ischämie auf die Ausschüttung von Interleukin-6 Einfluß hat, wurde auch bei Mazzone et al. beobachtet.<sup>120</sup> Sie hoben in ihrer Studie hervor, daß sich in der Gruppe, in der sich Patienten mit einem akuten ischämischen Syndrom befanden, wesentlich höhere Interleukin-6 –Spiegel messen ließen, als bei der Kontrollgruppe.<sup>120</sup> Zusätzlich

wiesen sie auf, daß Patienten mit akutem Myokardinfarkt höhere signifikante IL-6 – Plasmakonzentrationen zeigten, als Patienten mit instabiler Angina pectoris.<sup>120</sup>

Ansteigende IL-6 –Spiegel können auch ein Zeichen für einen instabilen Plaque sein, wie bei Ridker et al. berichtet wird.<sup>153</sup> Denn auch in der Studie von Schieffer et al. wird von steigenden IL-6 –Konzentrationen gesprochen, basierend auf Plaquerupturen, instabiler Angina pectoris und Myokardinfarkten.<sup>164</sup>

Nebenbei sei darauf hingewiesen, daß sich IL-6 und CRP-Spiegel durch Asperin (Acetylsalicylsäure) signifikant senken lassen, wie aus der Studie von Ikonomidis et al. hervorgeht.<sup>77</sup>

Letztlich sei zu erwähnen, daß in zahlreichen Studien, wie z.B. in der von Sato et al., ein direkter Zusammenhang zwischen Interleukin-6 und C-reaktiven Protein (CRP) gezeigt worden ist.<sup>160</sup> Die daraus resultierenden Folgen wurden bereits bei der Erörterung des C-reaktiven Proteins beschrieben.

## 1.1.5 Interleukin-10 (IL-10)

### 1.1.5.1 Struktur, Synthese und Wirkungsmechanismus

1989 beschrieben Mosmann et al. ein von T-Helfer-Zellklonen (Th2) produziertes Zytokin, welches die Synthese von Interferon- $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ) in Th-1-Klonen hemmt.<sup>5</sup> Dieser ursprünglich als „cytokine synthesis inhibiting factor (CSIF)“ benannte Mediator wurde als Interleukin-10 (IL-10) in die gebräuchliche Zytokinnomenklatur aufgenommen.<sup>4</sup>

Das humane Interleukin-10 (IL-10) ist ein 160 Aminosäuren langes Protein, welches ein Molekulargewicht von ungefähr 18,5 kDa aufweist.<sup>88</sup> In seiner aktiven Form liegt es als nicht kovalent gebundenes Dimer vor und besitzt nun ein Molekulargewicht von 37 kDa.<sup>88</sup> Das Gen, welches für Interleukin-10 kodiert, wurde auf dem Chromosom 1 von Mäusen als auch von Menschen gefunden.<sup>88</sup> Insbesondere wird Interleukin-10 von aktivierten Monozyten, Makrophagen, T-Helfer-Zellen (CD4+ T-Zellen), B-Zellen, Eosinophile, Mastzellen und Keratinozyten synthetisiert.<sup>4, 24, 140</sup>

Die Halbwertszeit bewegt sich je nach Autor zwischen weniger als 60 Minuten und maximal 190,8 Minuten.

Die verschiedenen biologischen Effekte von Interleukin-10 werden durch Rezeptoren, die sich an der Zelloberfläche befinden, vermittelt. Strukturelle Analysen ergaben, daß der Interleukin-10 –Rezeptor (IL-10R) zur Zytokinrezeptorfamilie Typ 2 (CRF2) gehört und aus einer  $\alpha$ - und einer  $\beta$ -Kette besteht.<sup>4, 88</sup> Die  $\alpha$ -Kette besitzt ein Molekulargewicht von etwa 90-110 kDa und wird durch das IL-10R –Gen, welches sich auf dem Chromosom 11 befindet, transkribiert.<sup>4, 88</sup> Das Gen für die  $\beta$ -Kette des IL-10R liegt auf dem Chromosom 21.<sup>4</sup> Weitere Studien ergaben, daß IL-10 ohne vorherige Bindung an die  $\alpha$ -Kette nicht die  $\beta$ -Kette des IL-10R erkennen kann, was zu der Vermutung führt, daß die Interaktion zwischen IL-10 und der  $\alpha$ -Kette des Rezeptors eine Konformationsänderung des Zytokins bewirkt, wodurch die Bindungsstelle für die  $\beta$ -Kette zugänglich wird.<sup>4</sup>

Nach Bindung des IL-10 an den IL-10R aktiviert dieser Komplex eine Phosphorylase, die Tyrosin an TYK2 (Tyrosin kinase) und JAK1 (Janus kinase) phosphoryliert, welche infolgedessen ebenfalls durch Phosphorylierung STAT1 $\alpha$  (STAT= signal transducer and

activator of transcription) und STAT3 aktiviert.<sup>88</sup> Diese Aktivierung führt somit zu den vielfältigen Auswirkungen von Interleukin-10.

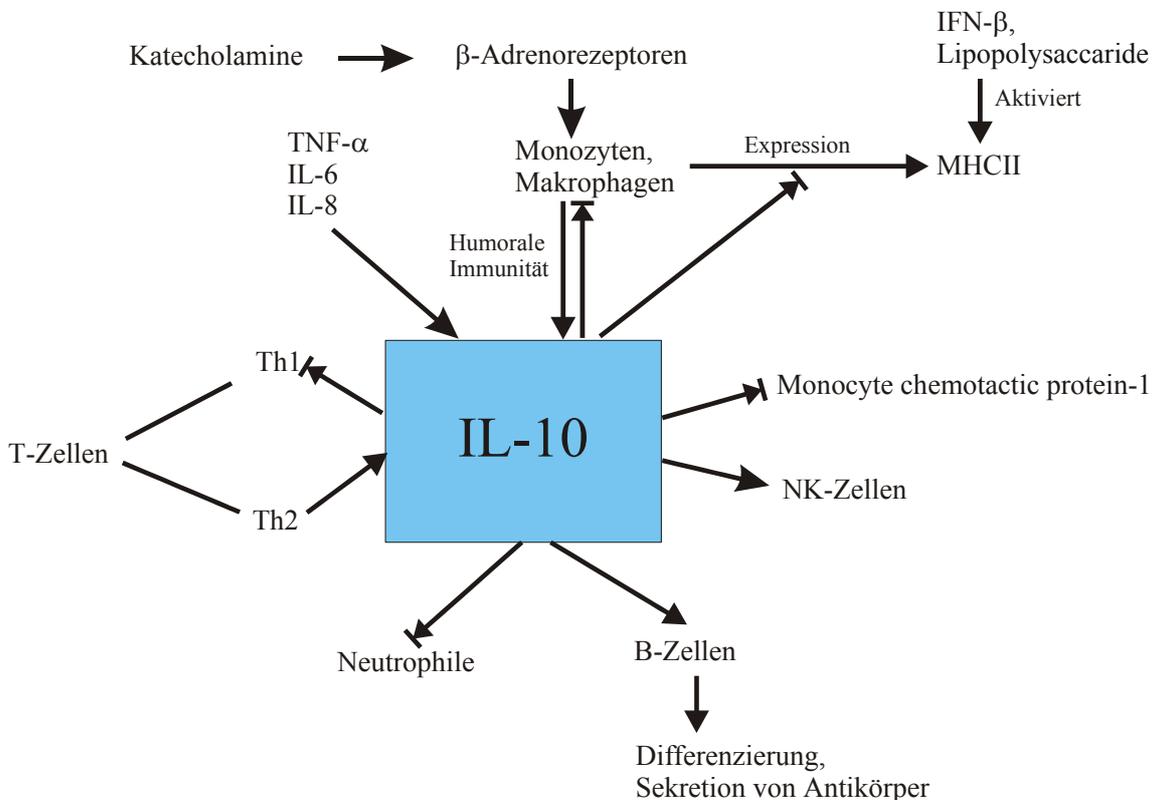


Abbildung 9: Regulationskaskade des Interleukin-10 (IL-10)

CD4<sup>+</sup> T-Zellen können, basierend auf ihrer unterschiedlichen Fähigkeit der Zytokinausschüttung, in zwei weitere Untergruppen unterteilt werden.<sup>88</sup> Die T-Helfer Typ 1 Zelle (Th1) produziert proinflammatorische Zytokine und führt zur zellvermittelten Immunität.<sup>129</sup> Die Zytokine der T-Helfer Typ 2 Zelle (Th2) sind mit einer Verstärkung der humoralen Immunität assoziiert.<sup>120, 129</sup> Unter den von Th2-Zellen gebildeten Zytokinen befindet sich insbesondere Interleukin-10, welches eine vielfältige immunmodulatorische Eigenschaft besitzt, wie z.B. die Hemmung von Th1-Zellen, Makrophagen und die Bildung von proinflammatorischen Zytokinen.<sup>38, 120, 129, 146</sup>

Auch Neutrophile spielen eine wichtige und aktive Rolle in der Regulierung der Entzündung und der Immunantwort, da sie zahlreiche Zytokine wie z.B. IL-1 $\alpha/\beta$ , IL-1 $\alpha$ , IL-12, TNF- $\alpha$ , TGF- $\beta_1$  und auch Chemokine wie IL-8, MIP-1 $\alpha/\beta$ , GRO- $\alpha$  und IP-10 produzieren.<sup>24</sup> Die Ausschüttung dieser Zytokine kann durch immunmodulierende Mediatoren reguliert werden, zu denen auch wieder Interleukin-10 gehört.<sup>24, 50</sup> Konkret

hemmt Interleukin-10 die Produktion von IL-1, IL-8, TNF- $\alpha$ , MIP-1 $\alpha/\beta$ , GRO- $\alpha$ , IL-12 und IP-10 und fördert sie für IL-1ra in Neutrophilen.<sup>24</sup> Zusätzlich sei erwähnt, daß Interleukin-10 auch die Synthese von Prostaglandinen und vom Platelet-activating factor (PAF) in Neutrophilen hemmen kann.<sup>24</sup>

Weitere Studien zeigten, das IL-10 auch durch inflammatorische Zytokine, wie z.B. TNF- $\alpha$ , IL-6 und IL-8, direkt aktiviert wird.<sup>181</sup>

Neben diesen Faktoren sind auch die Katecholamine in der Lage, die Sekretion von Interleukin-10 zu stimulieren, welches an in vitro Studien demonstriert werden konnte.<sup>203</sup> Auch konnten Woiciechowsky et al. zeigen, daß Katecholamine innerhalb weniger Minuten über den  $\beta$ -Adrenorezeptor die Sekretion von Interleukin-10 aus nichtstimulierten Monozyten triggern.<sup>203</sup>

Das hauptsächliche Ziel von IL-10 sind die Monozyten und Makrophagen. IL-10 verhindert, daß Monozyten sich an Zellen anheften können.<sup>50, 88</sup> Zusätzlich hemmt es die Expression von MHC II Antigenen, welche in Folge von Lipopolysacchariden oder IFN- $\beta$  aktiviert worden sind.<sup>38, 88, 93</sup> Ein weiterer Punkt ist, daß IL-10 durch die Inhibierung der Makrophagenfunktion die Produktion von NO reduziert, indem es iNOS mRNA (inducible-NO-synthase) suppremiert.<sup>129</sup> Die Bildung von IL-10 in Makrophagen wird durch IL-10 selbst reguliert, welches einen negativen-feed-back Mechanismus darstellt.<sup>88</sup>

Während IL-10 in den meisten Zellpopulationen eher supprimierende Effekte vermittelt, stimuliert es die zytotoxische Aktivität der NK-Zellen.<sup>4</sup>

Auch die B-Zellen werden von IL-10 beeinflusst, so wird beobachtet, daß IL-10 die Lebensfähigkeit von B-Zellen in vitro steigert und die Differenzierung zur Sekretion von Antikörpern (IgM, IgG und IgA) fördert.<sup>24, 88</sup>

Schließlich konnten Vestergaard et al. herausfinden, daß Interleukin-10 ebenfalls die Sekretion und Produktion von MCP-1 hemmt.<sup>187</sup>

Zusammenfassend kann gesagt werden, daß IL-10 die Produktion von proinflammatorischen Monokinen senkt und im Gegensatz dazu die Bildung von antiinflammatorischen Molekülen, die lösliche Rezeptoren von TNF- $\alpha$  und Interleukin-1 –Rezeptoragonisten beinhalten, erhöht.<sup>38</sup>

### 1.1.5.2 Wirkung am Gefäß in bezug auf die Atherosklerose

Die Atherosklerose ist eine chronische inflammatorische Erkrankung der Arterienwand, welche charakterisiert ist durch die Akkumulation von Lipiden, Zellen ( Makrophagen, T-Lymphozyten, glatte Muskelzellen) und extrazellulärer Matrix. Während diesem inflammatorischen Prozeß werden auch anti-inflammatorische Zytokine produziert, die die inflammatorische Reaktion modulieren.<sup>113</sup> Einer dieser anti-inflammatorischen Zytokine ist Interleukin-10 (IL-10), welches in großen Mengen von Lymphozyten des Th2 Subtypes und Makrophagen ausgeschüttet wird, und sowohl Makrophagen als auch T-Zellen deaktiviert.<sup>113</sup> Infolgedesem stellt sich die Frage, inwiefern Interleukin-10 die Pathologie der Atherosklerose beeinflussen kann.

In einer Tierstudie mit IL-10-defiziten- (IL-10<sup>-/-</sup>) und IL-10-potenten –Mäusen (IL-10<sup>+/+</sup>) konnten Mallat et al. nachweisen, daß IL-10<sup>-/-</sup> -Mäuse eine 3 fach höhere Atherosklerosebildung hatten als die Kontrollmäuse, die unter den selben Bedingungen gehalten wurden.<sup>113</sup> Weiter war zu beobachten, daß atherosklerotische Läsionen von IL-10<sup>-/-</sup> -Mäusen eine höhere T-Zell Infiltration besaßen, sowie eine verstärkte Expression an Interferon- $\gamma$  und einen verminderten Anteil an Kollagen.<sup>113</sup> Erstes verdeutlicht eindrucksvoll, was für eine protektive Rolle IL-10 bei nahrungsinduzierter Atherosklerose hat. Zweites wird veranschaulicht, daß die Abwesenheit von IL-10 die Entwicklung von großen atherosklerotischen Plaques fördert und den Gehalt an Kollagen vermindert, welches eine erhöhte Rupturgefahr des Plaques mit sich bringt.

Eine ähnliche Studie mit Mäusen, wie oben beschrieben, wurde von Pinderski et al. durchgeführt, bei der zusammengefaßt ähnliche Ergebnisse beobachtet werden konnten.<sup>137</sup>

Weitere zwei Studien, die eine von Mallat et al. und die andere von Uyemura et al., beschäftigten sich mit dem Gehalt an IL-10 mRNA in atherosklerotischen und in gesunden Gefäßwänden, der mit Hilfe der RT-PCR (*Reverse Transcription – Polymerase Chain Reaction*) nachgewiesen werden konnte.<sup>114, 187</sup> Dabei stellte sich heraus, daß 12 von 17 bzw. 4 von 5 atherosklerotischen Plaques IL-10 mRNA enthielten, diese hingegen bei den Kontrollkoronararterien nicht nachweisbar war.<sup>114, 187</sup> Zusätzliche Immunhistochemische Untersuchungen ergaben, daß hauptsächlich

Makrophagen, in einem etwas geringeren Maße glatte Muskelzellen und kleine Mengen an T-Lymphozyten IL-10 positiv waren.<sup>114</sup>

Oxydierte Lipoproteine, wie z.B. „minimally modified“ LDL (MM-LDL), welche in atherosklerotischen Plaques vorzufinden sind, stellen einen inflammatorischen Reiz für Endothelzellen dar.<sup>137</sup> MM-LDL und oxLDL (highly oxidized LDL) können zu einer proinflammatorischen Entwicklung beitragen, die zu einer Aktivierung, Anheftung und Migration von Immunzellen in Gefäßwände führt, welche letztendlich eine Atherosklerose verursacht.<sup>137</sup> Somit stellten sich Pinderski et al. zur Aufgabe, herauszufinden, was für einen Einfluß IL-10 auf MM-LDL hat.<sup>137</sup> Dazu beobachteten sie in vitro menschliche Endothelzellen der Aorta, die mit MM-LDL stimuliert wurden, wobei ein Teil vorher mit IL-10 behandelt wurde.<sup>137</sup> Es stellte sich heraus, daß man bei der Gruppe, die IL-10 über mehrere Stunden erhalten hatte, eine signifikant niedrigere Monozytenanheftung verzeichnen konnte.<sup>137</sup>

NO (Stickstoffmonoxid) spielt bei der Regulierung der Myokardperfusion eine entscheidende Rolle, da es für eine Vasodilatation sorgt. In Anbetracht dieser Tatsache untersuchten Nishio et al. den Zusammenhang zwischen der IL-10 Sekretion und der Synthese von NO.<sup>129</sup> In ihrer Studie legten sie dar, daß rhIL-10 (rekombiniertes humanes IL-10) die Produktion von NO durch die Suppression von iNOS mRNA (inducible –NO-Synthase mRNA) hemmt.<sup>129</sup> Dabei sei erwähnt, daß rhIL-10 nur indirekt die iNOS Genexpression supprimiert, indem es die Produktion von TNF- $\alpha$  und IL-2 hemmt, die ihrerseits die NO-Synthese antreiben.<sup>129</sup>

## 1.1.6 Monocyte chemotactic protein 1 (MCP-1)

### 1.1.6.1 Struktur, Synthese und Wirkungsmechanismus

Im Jahr 1989 identifizierten Yoshimura et al. das Protein *Monocyte Chemotactic Protein-1* (MCP-1).<sup>189</sup> MCP-1 gehört zu einer Chemokine Superfamilie, die in zwei große Hauptgruppen (CC-, CXC-Chemokine) eingeteilt werden kann.<sup>55, 60, 144</sup> Die meisten Zytokine enthalten vier Cysteinaminosäuren.<sup>92, 102</sup> Wenn zwei Cysteinaminosäuren direkt aufeinanderfolgen, spricht man von CC-Chemokinen, hingegen handelt es sich um ein CXC-Chemokin, wenn zwischen den zwei Cysteaminosäuren eine andere Aminosäure liegt.<sup>92, 102</sup> Die größte Gruppe ist die der CC-Chemokinen, in der MCP-1 enthalten ist.<sup>144</sup> Nebenbei sei erwähnt, daß IL-8 das am besten studierte Zytokin der CXC-Chemokine-Gruppe ist.<sup>92</sup> Das Gen, das für die CC-Chemokine transkribiert, liegt auf dem Chromosom 17 (q11-21).<sup>79, 144, 189</sup>

MCP-1 ist ein Glykoprotein und besitzt ein Molekulargewicht, welches, je nach Autor, zwischen 8,7 und 14 kDa schwankt.<sup>27, 102, 136</sup> Des weiteren weist MCP-1 eine Aminosäurekettenlänge von 76 Aminosäuren auf.<sup>102</sup>

Die biologische Aktivität von Chemokinen wird durch ein spezifisches G-Protein vermittelt, welches sieben transmembrane Domänen besitzt und auf der Oberfläche der Zielzellen expremiert wird.<sup>15, 144</sup> Bislang sind insgesamt neun Rezeptoren der CC-Chemokinen und fünf der CXC-Chemokinen bekannt.<sup>144</sup> Die Rezeptoren, die für die Signaltransduktion des MCP-1 zuständig sind, sind der CC-Chemokin-Rezeptor-2 (CCR2) und der CC-Chemokin-Rezeptor 9 (CCR9).<sup>15, 79, 197</sup> Wie bei vielen Chemokin-Rezeptoren können der CCR2 und der CCR9 Rezeptor von vielen Agonisten aktiviert werden, wie z.B. MCP-3, MCP-4 und MCP-5, die selber wiederum an andere Typen von Rezeptoren binden können.<sup>15</sup> Hingegen kann der CCR2 Rezeptor nur durch die MCP Familie aktiviert werden.<sup>15</sup>

Viele Zellen sind in der Lage, MCP-1 zu produzieren und zu sezernieren. So konnte die Aktivität von MCP-1 in isolierten glatten Gefäßmuskelzellen, Endothelzellen, stimulierten Lymphozyten, Makrophagen und Tumorzelllinien nachgewiesen werden.<sup>24, 27</sup> MCP-1 Expression wurde auch in Venengewebe festgestellt.<sup>92</sup> Inflammations assoziierte Zytokine, wie z.B. Interleukin-1 (IL-1), Tumor nekrose Faktor  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ )

und Lipopolysaccharide, sind in der Lage, die MCP-1 mRNA Spiegel in kultivierten Endothelzellen, glatten Muskelzellen und Fibrozyten zu steigern.<sup>27</sup> Ferner konnte eine verstärkte MCP-1 Sekretion von menschlichen aortalen Endothelzellen und glatten Muskelzellen nachgewiesen werden, die durch „minimally modified“ LDL (MM-LDL) oder oxidierten Lipiden stimuliert worden sind.<sup>27, 55</sup> MM-LDL wird von humanen Makrophagen über einen scavengerrezeptorabhängigen Weg aufgenommen und induziert in diesen Zellen die Bildung von Zytokinen, insbesondere von MCP-1.<sup>10</sup> Dies läßt die Vermutung zu, daß in Folge von Inflammation oder Hyperlipidämie MCP-1 eine wesentliche Rolle in der Rekrutierung von Monozyten in Gefäßwänden spielt.<sup>28</sup> Aber auch PDGF (*Platelet Derived Growth Factor*), welches von Thrombozyten sezerniert wird, führt zu einer verstärkten Produktion und Ausschüttung von MCP-1 aus Fibroblasten.<sup>102</sup>

Neben den aktivierenden Faktoren existieren auch hemmende, die die Produktion und Sekretion von MCP-1 reduzieren. So konnten Vestergaard et al. in ihrer Studie zeigen, daß Interleukin-10 auf MCP-1 einen hemmenden Einfluß ausübt.<sup>42</sup> Auch konnten Weiss et al. an TGF- $\beta$  und sowohl Zeiher et al. als auch Usui et al. an Stickstoffmonoxid (NO) darlegen, daß diese Faktoren die MCP-1-Konzentration senken.<sup>184, 198, 212</sup>

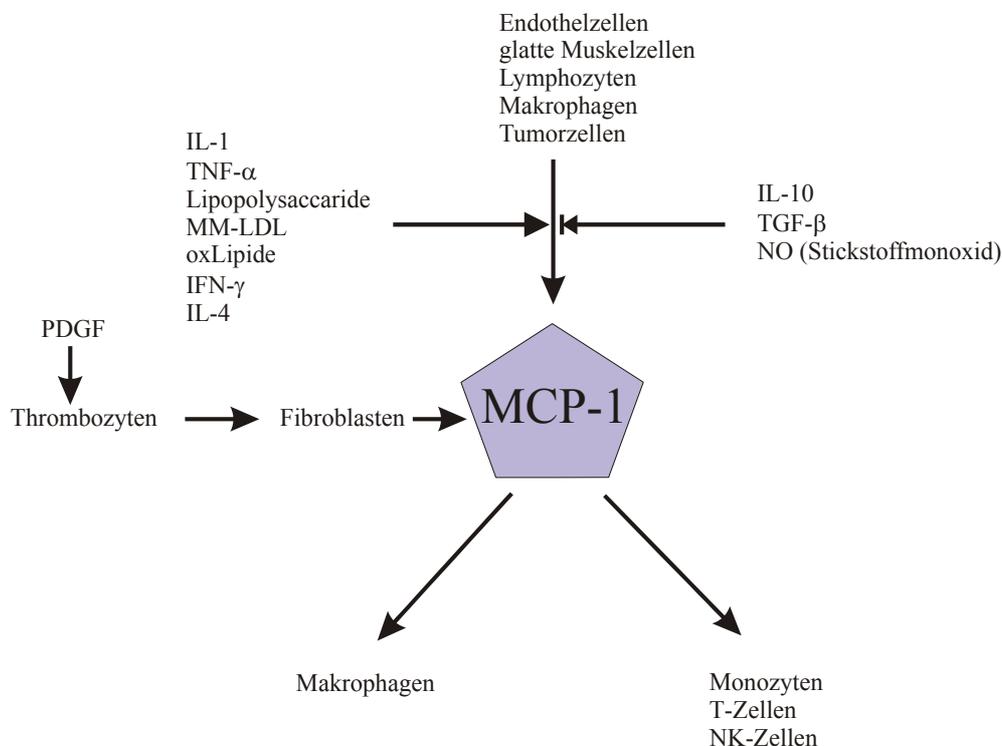


Abbildung 10: Regulationskaskade des Monocyte chemotactic protein 1 (MCP-1)

## 1 Einleitung

---

Zusätzlich sei erwähnt, das MCP-1 in vitro chemotaktisch auf Monozyten, NK-Zellen und einen Teil von T-Zellen wirkt.<sup>92</sup>

Die durch eine Vielzahl von inflammatorischen Faktoren ausgelöste MCP-1 Expression stellt ein großes Signal für die Akkumulation von Makrophagen dar.<sup>92</sup>

### **1.1.6.2 Wirkung am Gefäß in bezug auf die Atherosklerose**

MCP-1 spielt in bezug auf die Atherosklerose eine entscheidene Rolle. Charakteristisch für die atherosklerotischen Läsionen bei Menschen sind Schaumzellen, die Makrophagen darstellen, welche als Monozyten aus dem Blut rekrutiert werden.<sup>167</sup> Wie schon oben erwähnt sind hauptsächlich zwei Zellkomponenten der normalen Arterienwand, nämlich glatte Muskelzellen und Fibroblasten, aber auch in einem geringeren Maße Endothelzellen, für die Sekretion von MCP-1 verantwortlich, welche letztendlich dazu führen, daß Monozyten die Gefäßwand infiltrieren.<sup>102</sup>

Um die näheren Zusammenhänge zwischen der MCP-1 Expression und der Plaqueentwicklung zu erforschen, führten Chen et al. eine Studie an Hasen durch, die unter Hypercholesterinämie litten.<sup>27</sup> Sie stellten fest, daß MCP-1 mRNA Spiegel im Laufe der Zeit im Blut anstiegen und daß ebenfalls erhöhte Mengen an MCP-1 mRNA in neu entstandenen Fettablagerungen der Gefäßwände zu erkennen waren.<sup>27</sup> Weitere immunologische Untersuchungen ergaben, daß bei den Hasen MCP-1 von Makrophagen und glatten Muskelzellen expremiert wurde, die mit erhöhten Cholesterolemengen gefüttert worden sind, hingegen konnte bei der Kontrollgruppe kein MCP-1 in der Intima oder Media detektiert werden.<sup>27</sup>

In einer ähnlich angelegten Studie demonstrierten Pervin et al., daß auch sie in hypercholesterolämischen Hasen erhöhte MCP-1 mRNA Spiegel nachweisen konnten und des weiteren, daß diese Konzentrationen niedriger lagen, wenn das Tier kein Estradiol bilden konnte.<sup>136</sup>

In der Studie von Gosling et al. wird die Abhängigkeit von Atherosklerose und MCP-1 noch deutlicher.<sup>55</sup> In ihrer Studie untersuchten sie zwei Gruppen von Mäusen, die beide einen Mangel bzw. ein Fehlen an Apo E vorwiesen und somit an Hypercholesterinämie litten, und deren eine Untersuchungsgruppe zusätzlich nicht in der Lage war, MCP-1 zu transkribieren, hingegen die Kontrollgruppe dazu befähigt war.<sup>55</sup> Es ergab sich, daß die Abwesenheit von MCP-1 in den Mäusen eine protektive Situation lieferte, die die Rekrutierung von Makrophagen verhinderte und somit auch die Entstehung der Atherosklerose.<sup>55</sup> Nebenbei sei erwähnt, daß keine Veränderung im Lipoproteinmetabolismus auftrat.<sup>55</sup>

Auch die Studie von Boring et al. zeigt das Zusammenspiel von MCP-1 und Makrophagen.<sup>15</sup> In dieser Tierstudie konnte an  $CCR2^{-/-}$ -Mäusen, Mäuse die keinen funktionstüchtigen CCR2 –Rezeptor besaßen, verdeutlicht werden, daß MCP-1 nicht befähigt war, Makrophagen zu aktivieren oder als chemotaktischer Botenstoff zu dienen.<sup>15</sup>

Zusammenfassend kann gesagt werden, daß MCP-1 auf die Aktivität von Makrophagen einen großen Einfluß nimmt und somit die Progradienz der Atherosklerose unterstützt.

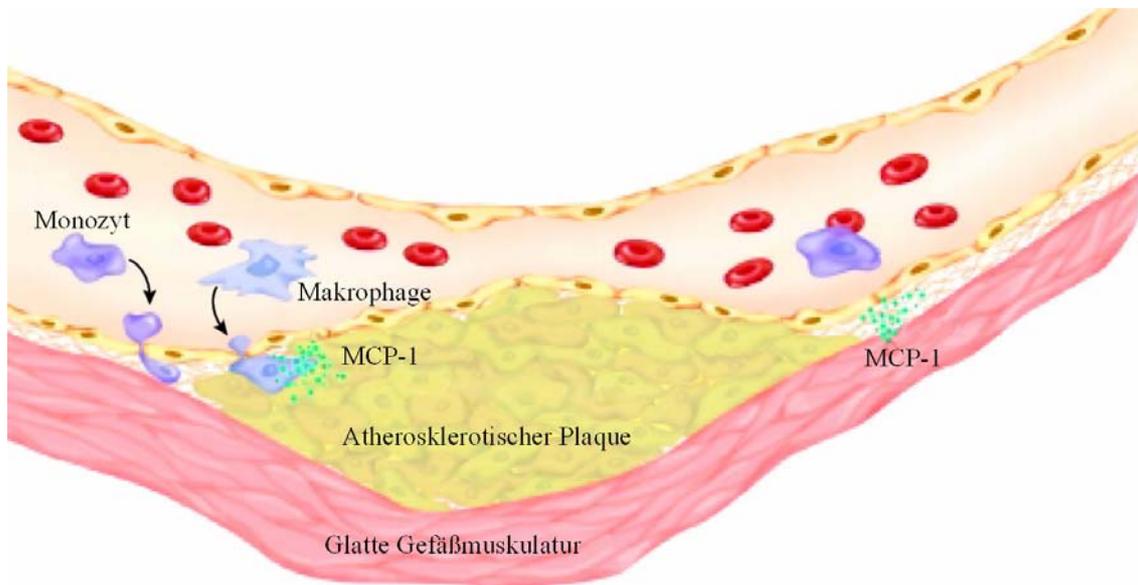


Abbildung 11: Monocyte chemotactic protein 1 (MCP-1) Ausschüttung am Ort des atherosklerotischen Plaques (zitiert nach 62)

## **2 Patienten und Methodik**

### **2.1 Studiendesign**

In einer prospektiven klinischen Studie, die in der Zeit vom 01.September 1999 bis 30.September 1999 sowie vom 14.Februar 2000 bis 09.April 2000 in der kardiologischen Abteilung der Universitätsklinik in Münster stattfand, wurden konsekutiv Patienten eingeschlossen, bei denen eine coronare invasive Diagnostik und/oder Therapie durchgeführt wurde. Zu Beginn wurden alle Patienten ausführlich informiert und gaben ihr Einverständnis. Anschließend wurden insgesamt drei Blutproben entnommen, von denen die Erste (A) am frühen Morgen vor Durchführung der Herzkatheteruntersuchung, die Zweite (B) direkt im Anschluß und die Dritte (C) am folgenden Morgen stattfand. Die gewonnenen Proben wurden direkt weiterverarbeitet und deren Plasmakonzentrationen abschließend auf Adrenalin, Noradrenalin, C-reaktives Protein, Interleukin-6, Interleukin-10 und Monocyte chemotactic protein-1 hin bestimmt.

### **2.2 Beschreibung des gesamten Patientenkollektivs**

Das Alter des Gesamtkollektivs lag zwischen 36 und 79 Jahren. Das Durchschnittsalter betrug 62,98 Jahre. An der Studie nahmen 25 Frauen und 71 Männer teil. Das Patientenkollektiv wurde in drei Gruppen aufgeteilt, von denen die erste Gruppe die Patienten beinhaltete, die sich einer Coronarangiographie unterziehen ließen (1:Coro). Die zwei weiteren Kollektive enthielten Patienten, bei denen eine coronare invasive Therapie durchgeführt wurde (2:PTCA, 3:Stentimplantation).

### **2.2.1 Patientenbeschreibung des Coronarangiographiekollektivs**

Das Kollektiv beinhaltete 65 Patienten, von denen 20 weiblichen und 45 männlichen Geschlechts waren. Das Alter betrug 38 bis 79 Jahre. Das Durchschnittsalter lag bei 63,74 Jahren.

Folgenden Kriterien mußten ausgeschlossen werden, um in die Studie aufgenommen zu werden:

- hämodynamisch relevante Herzvitien (z.B. ASD, VSD, MI,...)
- Kunstklappen
- Absolute Arrhythmien
- Instabile Angina Pectoris
- Akutes Infarktgeschehen
- Schwerwiegendste periphere Durchblutungsstörungen
- Aneurysmen der großen Gefäße
- Tumore
- Immunsuppressiver
- Nierenerkrankung
- Leberschäden
- Systemische Erkrankungen
- Akuter rheumatischer Schub

Zusätzlich änderte sich die Medikation während des Untersuchungszeitraumes nicht.

Da bei diesen Patienten lediglich eine Koronarangiographie durchgeführt worden ist, wurde dieses Kollektiv als Kontrollgruppe eingestuft.

### 2.2.1.1 Kardiologische Anamnese

Folgende kardiologische Anamnesen wurden bei den Patienten diagnostiziert:

- a) Von den insgesamt 65 Patienten lag bei 10 Personen eine 1-G-KHK, bei 13 Studienteilnehmern eine 2-G-KHK, bei 21 eine 3-G-KHK und bei 3 Patienten eine diffuse KHK vor. Hingegen war bei 18 Patienten eine koronare Herzerkrankung nicht diagnostizierbar.
- b) Bei lediglich sechs Patienten lag kein stetiger Sinusrhythmus vor.
- c) 15 der 65 Patienten besaßen einen oder mehrere Bypässe.
- d) Rezidivstenosen ließen sich bei sieben Patienten finden.
- e) Zum Zeitpunkt der Untersuchung hatte sich bei 31 Patienten kein Herzinfarkt ereignet. Bei 13 der 65 Personen lag der Herzinfarkt mindestens 6 Monate, bei zwei Patienten länger als 6, aber weniger als 12 Monate zurück. Die restlichen 19 Personen hatten einen Herzinfarkt, der vor mehr als 12 Monate stattgefunden hatte.
- f) In der Familienanamnese fand man 14 Patienten, die von einem Herzinfarkt in der Vorgeschichte berichteten. Weitere 7 Personen gaben eine koronare Herzerkrankung und 3 eine Herzinsuffizienz an. Bei insgesamt 35 Personen lagen keine Herzinfarkte in der Vorgeschichte vor, und bei 3 Patienten wurden keine Angaben zu diesem Punkt gemacht. Drei weitere Personen wurden in die Rubrik „Sonstiges“ eingestuft, da keine eindeutige Aussage gemacht werden konnte.
- g) Die Röntgenbefunde ergaben folgendes Ergebnis: bei 53 Patienten lag keine Lungenstauung vor. Lediglich bei 6 Personen wurde eine Lungenstauung diagnostiziert. Bei 46 Patienten konnte keine Herzvergrößerung im Röntgenbild ausfindig gemacht werden. Insgesamt hatten nur fünf ein leicht vergrößertes und nur neun ein vergrößertes Herz. Von 5 Patienten lag kein Röntgenbefund vor.
- h) Eine Echokardiographie, die stationär nur bei 35 Patienten durchgeführt wurde, ergab bei 22 Patienten keinen eingeschränkten linken Ventrikel. Jeweils bei sechs Patienten wurde ein leicht und ein mittelgradig eingeschränkter Ventrikel gefunden. Bei einem Patienten wurde ein stark eingeschränkter Ventrikel sonographisch diagnostiziert.

### 2.2.1.2 Medikamentöse Therapie

Bei den Patienten wurde folgende medikamentöse Therapie durchgeführt.

<b>Medikamentengruppe:</b>	<b>Anzahl der Patienten:</b>
Digitalis	16
Antiarrhythmika der Klasse III	9
β-Blocker	35
Verapamil	0
Nifedipin	5
Schleifendiuretika	18
Aldosteron-Diuretikum	2
Sonstige Diuretika	3
ACE-Hemmer	44
Angiotensin II –Blocker	6
Cholesterinsynthese-Hemmer	32

### **2.2.2 Patientenbeschreibung des PTCA- und Stentkollektivs**

An der Studie nahmen 5 weibliche (PTCA:3 / Stent:2) und 26 männliche (PTCA:8 / Stent: 18) Patienten teil. Das Alter lag bei der PTCA-Gruppe zwischen 43 und 73 Jahren und bei der Stent-Gruppe zwischen 36 und 79 Jahren. Das Durchschnittsalter betrug 60,18 Jahre (PTCA) bzw. 64,10 Jahre (Stent).

Auch hier galten die gleichen Ausschlußkriterien, die bereits im Abschnitt „Patientenbeschreibung des Coronarangiographiekollektivs“ aufgeführt worden sind. Ebenfalls fanden keine Änderungen der Medikation während des Untersuchungszeitraumes statt.

Das Patientenkollektiv wurde entsprechend dem Studienprotokoll in zwei Gruppen unterteilt. Die erste Gruppe beinhaltete 11 Patienten, bei denen eine *Perkutaner Transluminale Coronarangioplasty* (PTCA) durchgeführt worden ist. Die zweite Gruppe bestand aus 20 Patienten, die mit einer Stentimplantation versorgt wurden. In beiden Kollektiven lag entweder eine LV-Angiographie aus einer aktuell vorausgehenden Coronarangiographie oder aus dem gleichen Untersuchungsgang vor.

### 2.2.2.1 Kardiologische Anamnese

Der hier aufgeführte kardiologische Untersuchungsstatus wurde bei den Patienten, die sich einer coronaren invasiven Therapie (PTCA oder Stentimplantation) unterzogen lassen haben, diagnostiziert.

- a) Unter den Patienten verteilte sich die koronare Herzerkrankung folgendermaßen:  
Bei 11 Patienten (PTCA:6 / Stent:5) fand sich eine 1-G-KHK. Von den restlichen 20 Patienten litten 8 (PTCA:4 / Stent:4 ) an einer 2-G-KHK und 12 (PTCA:1 / Stent:11) an einer 3-G-KHK.
- b) Bei jeweils einem Patienten der PTCA- und Stent-Gruppe lag kein Sinusrhythmus vor.
- c) Insgesamt fand man in diesem Kollektiv 7 Patienten (PTCA:1 / Stent:6) mit einem oder mehreren Bypässen.
- d) Bei 9 Patienten (PTCA:5 / Stent:4) wurde eine Rezidivstenose diagnostiziert.
- e) Herzinfarkte fanden sich bei 16 Patienten (PTCA:4 / Stent: 12), wobei 7 (PTCA:1 / Stent:6) vor weniger als 6 Monate stattgefunden haben und 1 Herzinfarkt (PTCA) vor mehr als 6, aber vor weniger als 12 Monate. Bei 8 Patienten (PTCA:2 / Stent:6) lag der Herzinfarkt sogar länger als 12 Monate zurück.
- f) Bei der Befragung zur Familienanamnese berichteten 11 Patienten (PTCA:6 / Stent:5), daß Familienangehörige schon mal einen Herzinfarkt gehabt hätten. 2 Patienten (PTCA:1 / Stent:1) erwähnten, daß koronare Herzerkrankungen vorgelegen hätten und ein weiterer (PTCA), daß Angehörige unter Herzinsuffizienz litten. In 3 Fällen (PTCA:1 / Stent:2) wurden keine Angaben zur Familienanamnese gemacht, und eine weitere Aussagen (Stent) wurde als „Sonstiges“ klassiert, da keine konkreten Angaben vorlagen.
- g) In der Röntgendiagnostik fanden sich 2 Patienten (PTCA:1 / Stent:1) mit Lungenstauungen, und bei 3 Personen (Stent) lag ein leicht vergrößertes, bei einer Personen (Stent) sogar ein vergrößertes Herz vor. Bei 9 Studienteilnehmern (PTCA:4 / Stent:5) lag keine Röntgendiagnostik vor.
- h) Stationär wurden bei den Patienten 10 Echokardiographien durchgeführt, von denen 8 (PTCA:2 / Stent:6) unauffällig waren. Bei einem weiteren (PTCA) fand

man einen leicht und bei einem (Stent) einen mittelgradig eingeschränkten Ventrikel.

### 2.2.2.2 Medikamentöse Therapie

<b>Medikamentengruppe:</b>	<b>Anzahl der Patienten: (PTCA/Stent)</b>
Digitalis	0/4
Antiarrhythmika der Klasse III	2/2
β-Blocker	7/15
Verapamil	1/0
Nifedipin	0/1
Schleifendiuretika	2/3
Aldosteron-Diuretikum	0/0
Sonstige Diuretika	1/1
ACE-Hemmer	5/17
Angiotensin II –Blocker	1/2
Cholesterinsynthese-Hemmer	6/14

### **2.3 Probengewinnung und Verarbeitung**

Zur Durchführung biochemischer Bestimmungen wurden Proben per venöser Blutentnahme gewonnen.

Die Blutentnahme erfolgte zu drei Zeitpunkten. Morgens früh zwischen 05:30 und 06:45 Uhr fand die erste Entnahme (A) statt.

Die Uhrzeit wurde deshalb so früh gewählt, um sicherzustellen, daß die Patienten sich noch in Ruhe befanden und nicht aufgestanden waren, da Katecholamine bestimmt wurden, die starken Schwankungen unterliegen. Zusätzlich wurden die Patienten angewiesen, nach 04:30 Uhr nicht mehr aufzustehen.

Die zweite Entnahme (B) fand innerhalb einer Stunde nach Koronarangiographie oder Perkutanen Transluminalen Coronarangioplasty (PTCA) statt, meistens in dem Zeitraum von 09:00 bis 17:00 Uhr.

Am folgenden Morgen wurde die dritte Blutentnahme (C) durchgeführt, unter den gleichen Bedingungen wie die erste Entnahme.

Die Blutentnahme wurde im Liegen mittels einer Einmalkanüle (Butterfly-System) aus einer peripheren Vene (V. cubitalis, bzw. Arm- oder Handvene) vorgenommen. Das so gewonnene Blut wurde mittels einer EDTA-K Monovette (Sarstedt) aufgefangen und bis zur weiteren Verarbeitung in einem Kühlbehälter, der Eis beinhaltete, aufbewahrt.

Nach den Blutentnahmen wurden die Proben sofort weiterverarbeitet. Dazu wurden sie in einer vorgekühlten Zentrifuge bei 3°C und 3400 Umdrehungen für 30 Minuten zentrifugiert. Das überstehende Plasma wurde abpipetiert und auf 5 Röhrchen aufgeteilt. Dem für die Katecholamin-Analyse bestimmtem Plasma wurde 25 µl einer Glutathion-EGTA-Lösung (Amersham) zugegeben.

Schließlich wurden die Proben bei -30°C bis zur Durchführung der Radioimmunoassays (RIA) oder Enzymimmunoassays (ELISA) tiefgefroren.

## 2.4 Biochemische Methoden

### 2.4.1 Katecholamin-Bestimmung

Die Bestimmung der Katecholamine wurde mit Hilfe des Biotrak™ Katecholamin<sup>[3H]</sup> radioenzym Assay Systems der Firma Amersham pharmacia biotech durchgeführt.

Hierbei handelt es sich um eine radiochemische Messung nach Tracermakierung und dünnschichtchromatographischer Trennung.

Das System verwendet das Enzym Catechol-O-methyltransferase (COMT), um den Transfer der <sup>[3H]</sup>-Methylgruppe vom markierten S-Adenosyl-L-Methionin (<sup>[3H]</sup>-SAM) zu der Hydroxylgruppe in der dritten Position des Katecholamins Adrenalin oder Noradrenalin zu katalysieren.

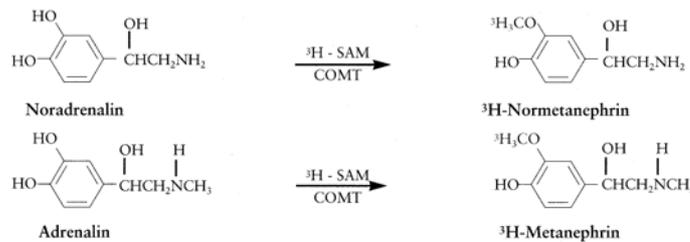


Abbildung 12: COMT katalysiert die Konversion von Katecholaminen zu korrespondierenden <sup>[3H]</sup>-methoxy Derivaten (zitiert nach „Catecholamine research assay system (catecholamines <sup>[3H]</sup> radioenzymatic assay); Biotrak“ )

Die resultierenden Produkte, <sup>[3H]</sup>Metanephrin und <sup>[3H]</sup>Normetanephrin, wurden durch die Dünnschichtchromatographie separiert. Die Banden des <sup>[3H]</sup>Metanephrins und des <sup>[3H]</sup>Normetanephrins wurden eluiert und durch eine Peroxidase zu <sup>[3H]</sup>Vanillin überführt.

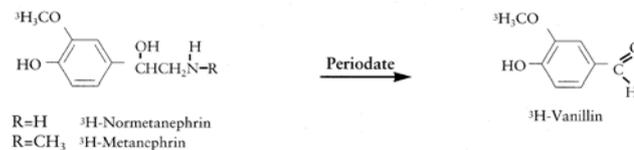


Abbildung 13: Peroxidation von Normetanephrin und Metanephrin (zitiert nach „Catecholamine research assay system (catecholamines <sup>[3H]</sup> radioenzymatic assay); Biotrak“)

Schließlich wurden die so gewonnenen radioaktiven Fraktionen mit einem Betaszintillationszähler gemessen.

### 2.4.2 Endothelin-Bestimmung

Die Bestimmung der Endothelin-1-Konzentration im Plasma erfolgt nach säurechromatographischer Vorreinigung mittels Festphaseextraktion in einem RIA mit dem Endothelin 1-21 spezifischen [<sup>125</sup>I] Assay System der Firma Amersham International plc.

Der Assay basiert auf dem Konkurrieren zwischen unmarkiertem ET-1 und quantitativ fixiertem [<sup>125</sup>I]-markiertem ET-3 (synthetisch) um eine limitierte Anzahl von Bindungsstellen des ET 1-21 spezifischen Antikörpers. Die Menge an gebundenen radioaktiven Liganden (ET-3), welche von den Antikörpern gebunden worden sind, ist umgekehrt proportional zu der Konzentration an zugegebenen nicht-radioaktiven Liganden (ET-1).

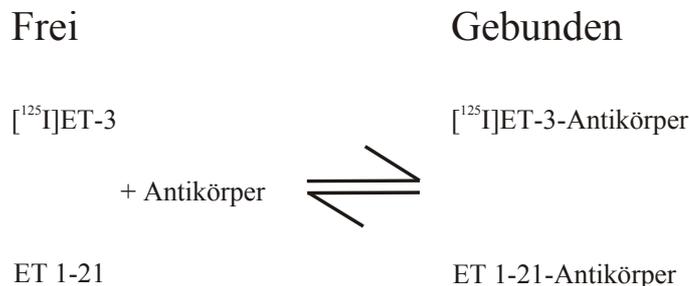


Abbildung 14: Bindung von Antikörpern an Endothelin mit und ohne radioaktiven Liganden

Das antikörpergebundene ET 1-21 reagierte nun mit dem zweiten Amerlex-M Antikörper. Diese Reagenz enthielt einen zweiten Antikörper, der an magnetischen Polymerpartikeln gebunden ist. Die Separation der antikörpergebundenen Fraktion wurde mit Hilfe einer magnetischen Separation oder einer Zentrifugation mit Amerlex-M Suspension und anschließendem Dekantieren des Überstandes durchgeführt.

Durch Messen der Radioaktivität der Pellets konnte die Menge an markiertem ET-3 in der gebundenen Fraktion bestimmt werden. Die Konzentration an unmarkiertem ET 1-21 in den Proben wurde schließlich durch Interpolieren der Standardkurve ermittelt.

### **2.4.3 CRP-Bestimmung**

Das C-reaktive Protein wurde mittels des „CRP Elisa“ Tests der Firma DRG Instruments GmbH durchgeführt.

Dieser Solid-Phase-Enzymimmunoassay basiert auf einer Sandwich-Technik, bei der die Mikrotiterplatten mit einem Antikörper (Anti-CRP) beschichtet sind. Nachdem die verdünnten Standardseren und Patientenproben auf die beschichteten Wells aufgebracht worden sind, wurden diese inkubiert. In dieser Inkubationsphase bindet das CRP spezifisch an die Wells. Nach erfolgter Entfernung der freien Serumproteine durch die erste Waschung wurde die Menge an Antigen-Antikörper-Komplexen durch Zugabe eines zweiten Konjugats (Antikörper-/Enzymkonjugatlösung) bestimmt. Durch eine zweite Waschung wurden auch hier die freien Konjugate entfernt, bevor die Platte mit einer Farbentwicklerlösung inkubiert wurde. Der somit enzymatisch entstandene gelb-orange Farbkomplex, dessen Intensität proportional zur Menge der Immunkomplexe ist, wurde mittels einer 2 N H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> Lösung gestoppt. Die Extinktion der Mikrotiterplatte wurde bei einer Wellenlänge von  $492 \pm 10\text{nm}$  ermittelt, und des weiteren wurde eine Standardkurve errechnet.

### **2.4.4 IL-6-Bestimmung**

Mit Hilfe des Elisa Systems Biotrak der Firma Amersham wurde das Interleukin-6 bestimmt.

Dieser Assay benutzt die quantitative Sandwich-Enzym-Immunoassay Technik. Ein spezifischer Antikörper für (h)IL-6 sitzt an der Oberfläche der Mikrotiterplatten. Die Proben werden in die Wells pipettiert, und falls (h)IL-6 vorhanden ist, bindet dieses an die immobilisierenden Antikörper. Eine weitere Antikörper-Reagenz wird in die Wells hineingegeben und bindet an jedes (h)IL-6, das selber an den immobilisierenden Antikörper der ersten Inkubation gebunden ist. Nachdem mit einer Waschreagenz ungebundene Antikörper entfernt worden sind, wird eine Amdex-Amplifikations-Reagenz zugeführt. Diese bindet an jedes (h)IL-6, welches sowohl vom

immobilisierenden Antikörper als auch gleichzeitig vom freien Antikörper gebunden ist. Schließlich werden die Wells ein weiteres Mal mit einer Waschreagenz gewaschen, um die ungebundene Amplifikations-Reagenz zu entfernen. Zum Schluß wird eine Substratlösung hinzugesetzt, die eine Farbe entwickelt, die proportional zur Menge an gebundenem (h)IL-6 in den Wells ist. Die Intensität der Farbentwicklung wurde mittels Photometer bei einer Wellenlänge von 450nm gemessen und deren IL-6-Gehalt anhand der Standardkurve berechnet.

### **2.4.5 IL-10-Bestimmung**

IL-10 wurde mit dem Immunoassay Kit „Cytoscreen“ der Firma BioSource International bestimmt.

Der BioSource Cytoscreen (h)IL-10 US Kit ist ein Festphase Sandwich Enzym-Linked-Immuno-Sorbent-Assay (ELISA). Ein spezifischer Antikörper für (h)IL-10 befindet sich gebunden auf der Oberfläche der Wells der Mikrotiterplatten. Die Proben werden in die Wells der Mikrotiterplatten pipettiert. Während der ersten Inkubation bindet das (h)IL-10-Antigen an den immobilisierten (h)IL-10-Antikörper. Nachdem ein Waschvorgang durchgeführt worden ist, wird ein weiterer spezifischer (h)IL-10-Antikörper hinzugegeben. Dieser Antikörper bindet in einem zweiten Inkubationsschritt an jene (h)IL-10-Antigene, die zuvor in der ersten Inkubation an die immobilisierenden Antikörper, die auf der Oberfläche der Mikrotiterplatten sitzen, gebunden haben. Nach Entfernen des noch freien und ungebundenen Antikörpers wird eine Streptavidin-Peroxidase zugeführt. Dieses Enzym bindet schließlich an den Antigen-Antikörper-Komplex und vervollständigt den Vierteile-Komplex. Eine weitere Substratlösung wird hinzugegeben, nachdem eine dritte Inkubation und Waschung durchgeführt worden ist. Das Substrat reagiert mit dem Streptavidin-Peroxidase-Enzym und führt zu einer Farbreaktion, deren Intensität proportional zur Konzentration an (h)IL-10 ist. Auch hier wird die Farbintensität mittels eines Photometers bei einer Wellenlänge von 450nm bestimmt und die IL-10-Konzentration durch die Standardkurve bestimmt.

### **2.4.6 MCP-1-Bestimmung**

Die MCP-1 Bestimmung wurde mittels des „Quantikine“ Kit der Firma R&D Systems durchgeführt.

Dieser Assay benutzt ebenfalls die quantitative Sandwich Enzym Immunoassay Technik. Ein monoclonaler spezifischer Antikörper für MCP-1 befindet sich auf der Oberfläche der Mikrotiterplatten. Standards und Proben werden in die Wells hineinpipetiert, und jedes vorhandene MCP-1 bindet an die immobilisierenden Antikörper. Nachdem die ungebundenen Substrate durch einen Waschvorgang entfernt worden sind, wird nun ein spezifischer enzymgebundener polyklonaler Antikörper für MCP-1 in die Wells gegeben. Ein wiederholter Waschvorgang entfernt die ungebundene Antikörper-Enzym-Reagenz. Schließlich wird eine Substratlösung hinzupipetiert, die eine Farbreaktion auslöst, welche proportional zur Menge an vorhandenem MCP-1 ist. Die Farbentwicklung wird gestoppt und die Intensität durch ein Photometer bei einer Wellenlänge von 450nm bestimmt.

## 2.5 Statistik

Im Rahmen der deskriptiven Statistik wurden Mittelwert und Standardabweichung berechnet.

Um zu überprüfen, ob Unterschiede zwischen Stichproben innerhalb eines Kollektivs oder zwischen verschiedenen Kollektiven zufallsbedingt oder signifikant sind, wurden zwei statistische nichtparametrische Tests angewandt:

- a) der Wilcoxon Matched Pairs Test
- b) der Mann-Whitney U-Test

Zur Beantwortung der Frage, ob zwischen den Stichproben während der drei Blutentnahmen signifikante Unterschied bestehen, wurde der Wilcoxon Matched Pairs Test angewandt.

Nullhypothese ( $H_0$ ): Der Plasmaspiegel des zu untersuchenden Parameters ändert sich durch/nach der Herzkatheteruntersuchung nicht.

Alternativhypothese ( $H_1$ ): Der Plasmaspiegel des zu untersuchenden Parameters ändert sich durch/nach der Herzkatheteruntersuchung.

Es gilt:

$$R^+ + R^- = \frac{n(n+1)}{2}$$

Der Mann-Whitney U-Test wurde zum Vergleich der unverbundenen Stichproben der Probanden und Patienten durchgeführt.

Nullhypothese ( $H_0$ ): Die Plasmaspiegel der Probanden und der Patienten sind identisch.

Alternativhypothese ( $H_1$ ): Es besteht ein Unterschied zwischen den Plasmaspiegeln der Probanden und der Patienten.

Die Testgröße U errechnet sich nach folgender Formel:

$$U_A = R_A - \frac{n_A(n_A + 1)}{2}$$

$$U_B = R_B - \frac{n_B(n_B + 1)}{2}$$

Dabei gilt:  $U_A + U_B = n_A \cdot n_B$

Beide Tests wurden für eine zweiseitig offene Fragestellung ausgeführt. Eine Irrtumswahrscheinlichkeit von  $p \leq 0,05$  wurde als statistisch signifikant definiert.

Zur Analyse einer signifikanten Abhängigkeit zwischen zwei Merkmalen wurde der Spearman-Rangkorrelationskoeffizient ( $r$ ) bestimmt.

Der Spearman-Rangkorrelationskoeffizient errechnet sich gemäß der Gleichung:

$$r_s = 1 - \frac{6 \sum D_i^2}{n^3 - n}$$

wobei  $n$  die Anzahl der Wertpaare und  $D_i$  die Rangdifferenz des einzelnen Wertepaares ist. Die Zusammenhänge, bei denen die Irrtumswahrscheinlichkeit  $p=0,05$  nicht überschritten wurde, wurden als signifikant gewertet.

## 3 Ergebnisse

### 3.1 Plasmaspiegel vasokonstriktiver und immunologischer Parameter

In den folgenden Abschnitten werden die Absolutwerte der Plasmakonzentrationen der einzelnen vasokonstriktiven und immunologischen Parameter und deren Veränderungen dargestellt.

Ferner werden die signifikanten Veränderungen angeführt. Diese wurden mit Hilfe des Wilcoxon Matched Pairs Test untersucht.

Folglich wurde eine zweiseitige Hypothese aufgestellt:

$H_0$ : Der Plasmaspiegel des zu untersuchenden Parameters ändert sich durch/nach der Herzkatheteruntersuchung nicht.

$H_1$ : Der Plasmaspiegel des zu untersuchenden Parameters ändert sich durch/nach der Herzkatheteruntersuchung.

Als obere Grenze für die Irrtumswahrscheinlichkeit wird  $\alpha=0,05$  festgelegt.

#### 3.1.1 Noradrenalin

##### 3.1.1.1 Coronarangiographie-Gruppe

Bei der ersten Blutentnahme (A), die am Morgen der Untersuchung stattfand, lagen die Noradrenalinwerte in einem Bereich von 183,04 bis 969,58  $\mu\text{g/ml}$ . Dieses ergibt einen Mittelwert von 379,15  $\mu\text{g/ml}$  mit einer Standardabweichung von 18,95  $\mu\text{g/ml}$ .

Direkt nach erfolgter Coronarangiographie (Coro) wurde ein zweites Mal Blut entnommen (B). Hierbei ergaben sich Noradrenalinplasmawerte, die im Durchschnitt um 73,55  $\mu\text{g/ml}$  signifikant höher lagen als zuvor ( $p < 0,001$ ) und sich nun bei 452,69  $\mu\text{g/ml}$  befanden. Des weiteren erreichte der niedrigste Wert 227,86 und der höchste 1378,93  $\mu\text{g/ml}$ . Es errechnete sich folglich eine Standardabweichung von 22,87  $\mu\text{g/ml}$ .

Die dritte und letzte Blutentnahme (C) fand am folgenden Morgen statt. Hier schwankten die Noradrenalinplasmaspiegel zwischen 147,74 und 850,89  $\mu\text{g/ml}$ . Der Mittelwert lag bei 369,92  $\mu\text{g/ml}$  mit einer Standardabweichung von 15,60  $\mu\text{g/ml}$ . Dieser Durchschnittswert lag signifikant um 82,78  $\mu\text{g/ml}$  niedriger als direkt nach erfolgter diagnostischer Intervention ( $p < 0,001$ ).

### **3.1.1.2 PTCA-Gruppe**

Die Analyse der ersten Blutentnahme (A) ergab bei den Patienten folgendes Bild:

Die Plasmaspiegel des Noradrenalins schwankten zwischen einem Minimum von 175,59 und einem Maximum von 529,86  $\mu\text{g/ml}$ . Dieses ergab einen rechnerischen Mittelwert von 331,57  $\mu\text{g/ml}$  mit einer Standardabweichung von 31,40  $\mu\text{g/ml}$ .

Nach der Untersuchung wurde die zweite Blutentnahme durchgeführt (B). Insgesamt ergaben sich im Durchschnitt um 74,72  $\mu\text{g/ml}$  signifikant höhere Noradrenalinpiegel ( $p < 0,05$ ). So lag der Mittelwert nun bei 406,29  $\mu\text{g/ml}$ , womit eine Standardabweichung von 33,96  $\mu\text{g/ml}$  vorlag. Des weiteren schwankten die Werte zwischen 183,66  $\mu\text{g/ml}$  und 574,27  $\mu\text{g/ml}$ .

Die dritte Probenreihe (C) zeigte wieder um 52,83  $\mu\text{g/ml}$  leicht erniedrigte Werte. Die biochemische Untersuchung ergab, daß der Mittelwert auf 353,47  $\mu\text{g/ml}$  gefallen war und eine Standardabweichung von 28,55  $\mu\text{g/ml}$  besaß. Die Plasmaspiegel lagen zwischen 256,96  $\mu\text{g/ml}$  und 524,02  $\mu\text{g/ml}$ .

### **3.1.1.3 Stent-Gruppe**

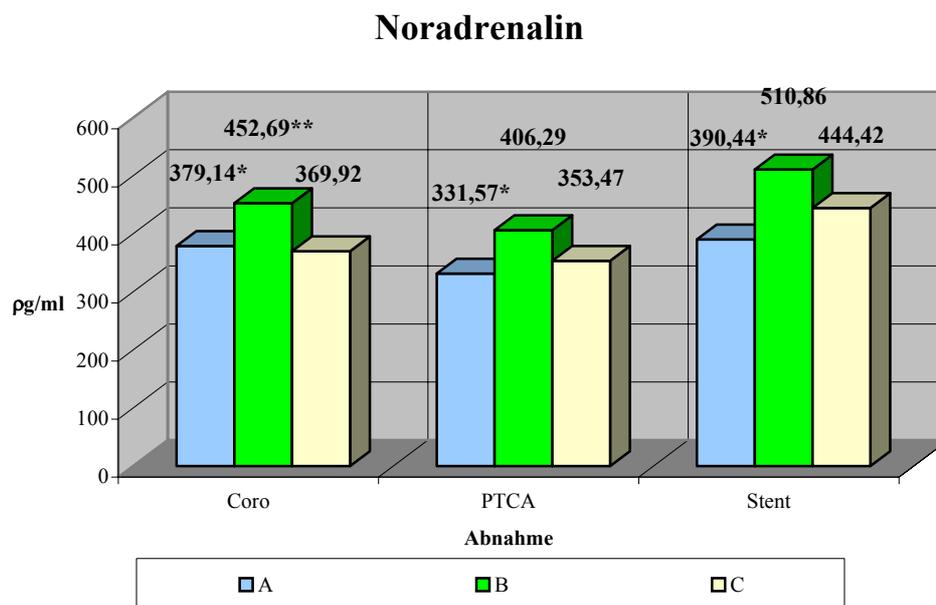
Im Gegensatz zu dem Kollektiv, bei welchem eine PTCA durchgeführt worden war, zeigten die Noradrenalinpiegel der Stent-Gruppe in allen drei Abnahmereihen höhere Werte.

### 3 Ergebnisse

Bei der ersten Abnahme (A) lag eine Schwankungsbreite vor, die sich von 212,54  $\mu\text{g/ml}$  bis 683,65  $\mu\text{g/ml}$  erstreckte. Es errechnete sich ein Mittelwert von 390,44  $\mu\text{g/ml}$  mit einer Standardabweichung von 28,86  $\mu\text{g/ml}$ .

Im Gegensatz dazu wurden bei der zweiten Blutentnahme (B) Plasmaspiegel bestimmt, die ein Minimum von 247,10  $\mu\text{g/ml}$  und ein Maximum von 979,32  $\mu\text{g/ml}$  aufzeigten. Somit betrug der Mittelwert 510,86  $\mu\text{g/ml} \pm 41,00 \mu\text{g/ml}$ , wobei es sich um eine signifikante Steigerung von 120,43  $\mu\text{g/ml}$  handelt ( $p < 0,001$ ).

Wie bei der PTCA-Gruppe sanken auch bei der Stent-Gruppe die Noradrenalinspiegel zur dritten Blutentnahme (C). Es ließen sich Werte bestimmen, die zwischen 180,19  $\mu\text{g/ml}$  und 796,05  $\mu\text{g/ml}$  lagen und einen Mittelwert von 444,42  $\mu\text{g/ml}$  ergaben, mit einer Standardabweichung von 35,88  $\mu\text{g/ml}$ . Die Verringerung des durchschnittlichen Noradrenalinwertes betrug 66,45  $\mu\text{g/ml}$ .



- \* signifikante Veränderung von der 1. zur 2. Abnahme ( $p \leq 0,05$ )
- \*\* signifikante Veränderung von der 2. zur 3. Abnahme ( $p \leq 0,05$ )
- \*\*\* signifikante Veränderung von der 1. zur 3. Abnahme ( $p \leq 0,05$ )

Abbildung 15: Plasmakonzentrationsverläufe für Noradrenalin

### **3.1.2 Adrenalin**

#### **3.1.2.1 Coronarangiographie-Gruppe**

Bei der ersten Blutentnahme (A) wurden Adrenalinplasmawerte zwischen 27,32 und 319,23  $\mu\text{g/ml}$  festgestellt. Der Mittelwert lag somit bei 163,99  $\mu\text{g/ml}$  und besaß eine Standardabweichung von 8,50  $\mu\text{g/ml}$ .

Ähnliche Ergebnisse ergaben sich auch aus der zweiten Blutprobe (B). Hier wurde ein Mittelwert von 165,20  $\mu\text{g/ml}$  bestimmt, der eine Standardabweichung von 9,25  $\mu\text{g/ml}$  aufwies. Die Schwankungsbreite der Adrenalinspiegel lag zwischen 4,29 und 343,33  $\mu\text{g/ml}$ .

Die Plasmaspiegel am nächsten Morgen (C) ergaben folgendes Bild: Der Mittelwert besaß einen Wert von  $151,52 \pm 7,75 \mu\text{g/ml}$ , wobei der Minimalwert 27,22 und der Maximalwert 279,97  $\mu\text{g/ml}$  betrug. Somit lag der Durchschnittswert signifikant um 12,28  $\mu\text{g/ml}$  niedriger ( $p < 0,025$ ) als direkt nach erfolgter Coronarangiographie.

#### **3.1.2.2 PTCA-Gruppe**

Bei der Betrachtung der Adrenalinspiegel in der PTCA-Gruppe läßt sich erkennen, daß im Laufe der Blutentnahmen die Mittelwerte stetig abnehmen.

Während der Mittelwert bei der ersten Probenreihe (A) noch bei  $190,60 \pm 21,60 \mu\text{g/ml}$  lag und eine Schwankungsbreite aufwies, die sich zwischen 55,20  $\mu\text{g/ml}$  und 305,59  $\mu\text{g/ml}$  bewegte, sank der Mittelwert der zweiten Blutentnahmereihe (B) um 17,50  $\mu\text{g/ml}$  auf 173,10  $\mu\text{g/ml}$ , mit einer Standardabweichung von 23,84  $\mu\text{g/ml}$ , einem Minimum von 70,58  $\mu\text{g/ml}$  und einem Maximum von 302,00  $\mu\text{g/ml}$ .

Auch bei der dritten Entnahme (C) hatte sich der Abnahmetrend fortgesetzt. So ermittelte man einen Mittelwert von 161,84  $\mu\text{g/ml}$  und eine Standardabweichung von 19,78  $\mu\text{g/ml}$ . Die Schranken lagen bei 59,91 und 262,03  $\mu\text{g/ml}$ . Somit war die

Plasma-Adrenalinkonzentration um 11,26  $\mu\text{g/ml}$  niedriger als bei der vorherigen Abnahme.

#### **3.1.2.3 Stent-Gruppe**

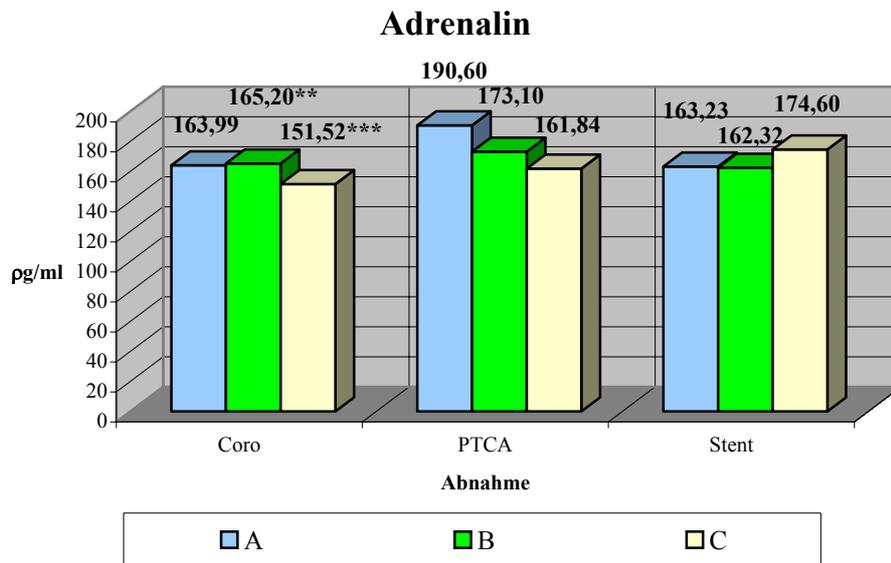
Im Gegensatz zum vorhergehenden Kollektiv wurde hier ein leichter Aufwärtstrend beobachtet, der sich aber erst nach der zweiten Abnahmeserie durchsetzte, jedoch keine Signifikanz erreichte.

Infolgedessen hatte die erste Blutentnahmereihe (A) einen Mittelwert von 163,23  $\mu\text{g/ml}$ , eine Standardabweichung von 13,73  $\mu\text{g/ml}$  und einen Wertebereich, der von 80,84 bis 296,11  $\mu\text{g/ml}$  reichte.

Auch die Blutentnahmen nach der Stentimplantation (B) zeigten ähnliche Ergebnisse. Hier lag der Mittelwert aus der Plasmaspiegelmenge bei 162,32  $\mu\text{g/ml} \pm 13,81 \mu\text{g/ml}$  und bewegte sich zwischen 72,16 und 277,75  $\mu\text{g/ml}$ .

### 3 Ergebnisse

Wie oben schon erwähnt, zeigten sich erst am Folgetag (C) erhöhte Adrenalin Spiegel. So ergab sich ein Mittelwert von 174,60 µg/ml mit einer Standardabweichung von 15,15 µg/ml, einem Minimalwert von 76,47, einem Maximalwert von 305,16 µg/ml und einer Differenz zur vorherigen Abnahme von 12,28 µg/ml.



- \* signifikante Veränderung von der 1. zur 2. Abnahme ( $p \leq 0,05$ )
- \*\* signifikante Veränderung von der 2. zur 3. Abnahme ( $p \leq 0,05$ )
- \*\*\* signifikante Veränderung von der 1. zur 3. Abnahme ( $p \leq 0,05$ )

Abbildung 16: Plasmakonzentrationsverläufe für Adrenalin

### 3.1.3 Endothelin

#### 3.1.3.1 Coronarangiographie-Gruppe

Die Laborchemischen Untersuchungen auf Endothelin ergaben, daß sich im Verlaufe der drei Blutuntersuchungstermine zur zweiten Blutentnahme ein Plateau ausgebildet hat. So wurden bei der ersten Blutprobe (A) ein Mittelwert von 3,46 µg/ml, eine Standardabweichung von 0,13 µg/ml, sowie ein Minimalwert von 0,70 µg/ml und ein Maximalwert von 5,98 µg/ml festgestellt.

Die Endothelinbestimmung der Proben nach erfolgter Coro (B) zeigten hingegen eine Streuung von 1,65 µg/ml und 12,60 µg/ml, wobei sich nun ein Mittelwert von 5,28 µg/ml mit einer signifikanten Erhöhung der Konzentration um 1,82 µg/ml ( $p < 0,001$ ) ergab. Des weiteren lag die Standardabweichung bei 0,32 µg/ml.

Die Bestimmung des Endothelins in der dritten Blutentnahme (C) ergab wieder einen um 1,78 µg/ml ( $p < 0,001$ ) erniedrigten Mittelwert von 3,50 µg/ml mit einer Standardabweichung von 0,12 µg/ml, einem Minimalwert von 1,85 und einem Maximalwert von 5,75 µg/ml.

#### 3.1.3.2 PTCA-Gruppe

Insgesamt zeigte der Endothelinspiegel beim zweiten der drei Entnahmezeitpunkte einen Anstieg, gefolgt von einer Abnahme der Plasmaspiegel.

Somit ergab sich ein Ausgangspunkt, der am Morgen der Intervention (A) einen Mittelwert von 3,38 µg/ml aufzeigte und eine Standardabweichung von 0,28 µg/ml besaß. Der Wertebereich bewegte sich zwischen 1,63 und 4,98 µg/ml.

Nach erfolgter Dilatation (B) stiegen die Endothelinspiegel signifikant um 2,26 µg/ml ( $p < 0,05$ ) auf einen Durchschnittswert von  $5,65 \pm 0,98$  µg/ml an. Die niedrigste Endothelinkonzentration besaß einen Wert von 1,15 µg/ml, wobei die höchste Konzentration bei 11,63 µg/ml lag.

Bis zum darauffolgenden Morgen (C) hatte sich der Mittelwert schon wieder um 2,26  $\mu\text{g/ml}$  ( $p < 0,025$ ) auf einen Wert von 3,19  $\mu\text{g/ml}$  abgesenkt. Dieser ließ sich aus Ergebnissen errechnen, die einen Schwankungsbereich von 2,05 und 4,38  $\mu\text{g/ml}$  aufzeigten. Die ebenfalls bestimmte Standardabweichung lag bei 0,24  $\mu\text{g/ml}$ .

### **3.1.3.3 Stent-Gruppe**

Auch bei der Stent-Gruppe verhielt es sich ähnlich wie bei der PTCA-Gruppe.

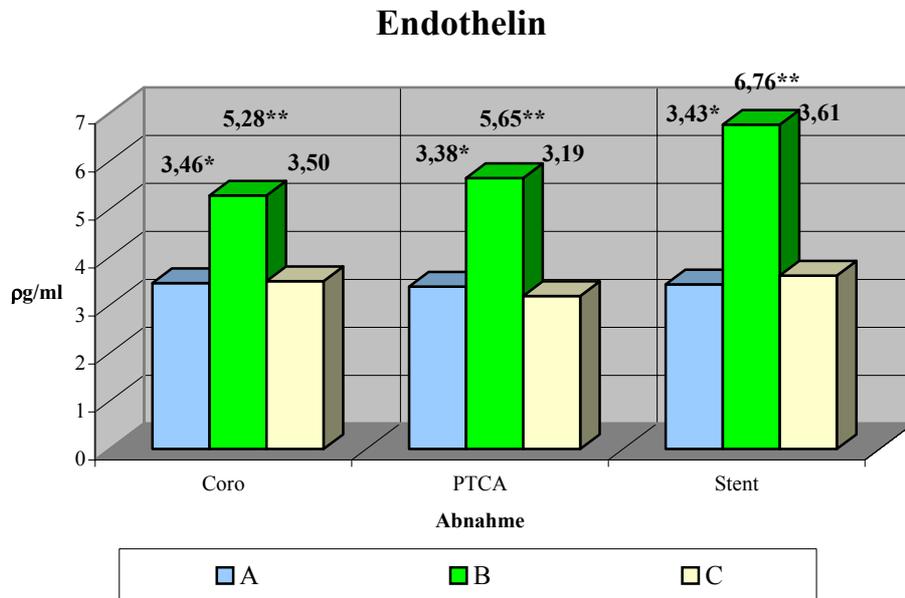
Die biochemischen Analysen ergaben aus der ersten Abnahmereihe (A) einen Ausgangswert, der einen Mittelwert von 3,43  $\mu\text{g/ml} \pm 0,18 \mu\text{g/ml}$  besaß. Des weiteren bewegten sich die Ergebnisse in Schranken von 1,85 und 4,83  $\mu\text{g/ml}$ .

Wie nach der Dilatation konnten auch nach der Stentimplantation (B) erhöhte Endothelinspiegel bestimmt werden. Hier wurde ein Mittelwert von 6,76  $\mu\text{g/ml}$  mit einer Standardabweichung von 0,50  $\mu\text{g/ml}$ , einer Schwankungsbreite von 3,38 bis 9,83  $\mu\text{g/ml}$  und einer Differenz zur vorherigen Abnahme von 3,33  $\mu\text{g/ml}$  ( $p < 0,001$ ) ermittelt.

### 3 Ergebnisse

---

Wie zuvor ergab die Analyse der dritten Abnahmereihe (C) wiederum erniedrigte Werte, die signifikant um 3,15  $\mu\text{g/ml}$  gesunken waren ( $p < 0,001$ ). So lag der Mittelwert nun bei 3,61  $\mu\text{g/ml}$ , die Standardabweichung bei 0,16  $\mu\text{g/ml}$ , der Minimalwert bei 2,38 und der Maximalwert bei 4,93  $\mu\text{g/ml}$ .



- \* signifikante Veränderung von der 1. zur 2. Abnahme ( $p \leq 0,05$ )
- \*\* signifikante Veränderung von der 2. zur 3. Abnahme ( $p \leq 0,05$ )
- \*\*\* signifikante Veränderung von der 1. zur 3. Abnahme ( $p \leq 0,05$ )

Abbildung 17: Plasmakonzentrationsverläufe für Endothelin

### **3.1.4 C-reaktives Protein**

#### **3.1.4.1 Coronarangiographie-Gruppe**

Die Analyse der ersten und zweiten Proben ergaben ähnliche Ergebnisse.

In dem Blutplasma der ersten Abnahme (A) wurden Werte ermittelt, die zwischen 0,00 µg/ml und 42,20 µg/ml schwankten. Es ergab sich ein Mittelwert von 5,12 µg/ml mit einer Standardabweichung von 0,93 µg/ml.

Die zweiten Proben (B) enthielten CRP-Spiegel, die zwischen 0,00 µg/ml und 40,40 µg/ml lagen. Es errechnete sich ein Mittelwert von 5,28 µg/ml und eine Standardabweichung von 0,95 µg/ml.

Die zuletzt nachgewiesenen CRP-Spiegel (C) lagen in einem Bereich von 0,00 µg/ml und 35,06 µg/ml, was einen Mittelwert von 6,53 µg/ml und eine Standardabweichung von 0,98 µg/ml ergibt. Somit lag ein um 1,25 µg/ml signifikant erhöhter Mittelwert vor ( $p < 0,001$ ).

#### **3.1.4.2 PTCA-Gruppe**

Bei der Begutachtung der CRP-Werte erkennt man einen uneinheitlichen Verlauf.

So ergaben die Messungen der ersten Blutentnahme (A) einen Mittelwert von 4,94 µg/ml  $\pm$  2,48 µg/ml und eine Schwankungsbreite von 0,03 µg/ml bis 29,27 µg/ml.

Zur Blutentnahme nach erfolgter Intervention (B) fielen die CRP-Plasmaspiegel auf einen Mittelwert von 4,16 µg/ml mit einer Standardabweichung von 1,78 µg/ml. Des weiteren bewegten sich nun auch die Ergebnisse in einem Bereich zwischen 0,16 µg/ml und 21,54 µg/ml.

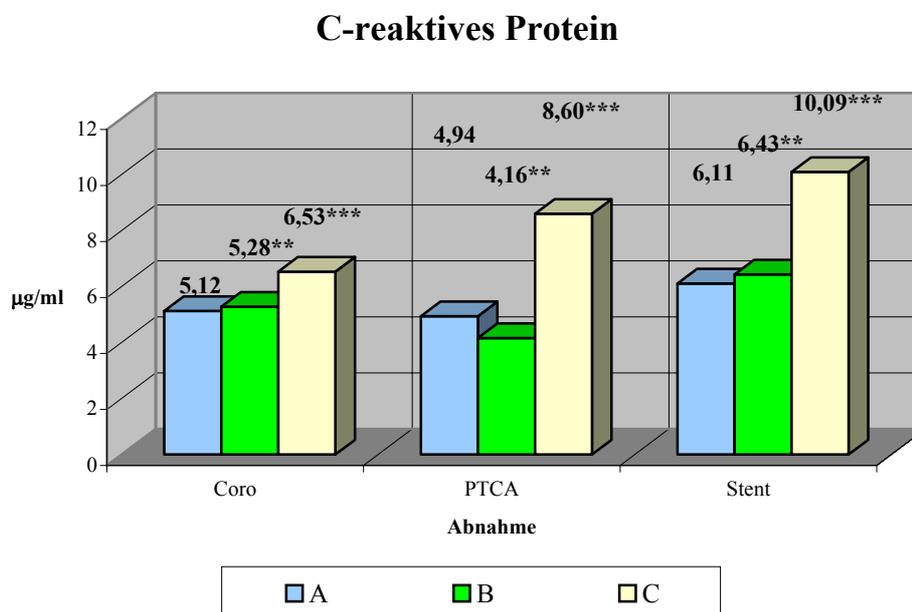
Am folgenden Morgen (C) hingegen schnellten die CRP-Werte signifikant um 4,44 µg/ml ( $p < 0,025$ ) auf einen Durchschnittswert von 8,60 µg/ml  $\pm$  2,20 µg/ml hinauf. Die Schranken lagen bei 0,53 und 25,16 µg/ml.

### 3.1.4.3 Stent-Gruppe

Ein anderes Bild ergab sich bei dem Verlauf der CRP-Werte der Stent-Gruppe. Hier erkennt man durchweg höhere Werte als in dem PTCA-Kollektiv. Der biochemisch bestimmte Durchschnittswert der ersten Abnahme (A) beträgt 6,11 µg/ml mit einer Standardabweichung von 2,93 µg/ml und einem Wertebereich von 0,00 µg/ml und 59,98 µg/ml.

Auch nach erfolgter Stentimplantation (B) konnte kein wesentlich verändertes Bild festgestellt werden. So lag der Mittelwert bei 6,43 µg/ml ±3,23 µg/ml. Dieser Wert ergab sich aus CRP-Spiegeln, die zwischen 0,00 µg/ml und 65,80 µg/ml lagen.

Die dritte Entnahme (C) zeigte durchschnittlich um 3,66 µg/ml signifikant höhere Werte ( $p=0,001$ ), die sich rechnerisch um 10,09 µg/ml bewegten und eine Standardabweichung von 3,30 µg/ml aufwiesen. Die gemessenen Spiegel bewegten sich zwischen 0,04 und 67,66 µg/ml.



- \* signifikante Veränderung von der 1. zur 2. Abnahme ( $p \leq 0,05$ )
- \*\* signifikante Veränderung von der 2. zur 3. Abnahme ( $p \leq 0,05$ )
- \*\*\* signifikante Veränderung von der 1. zur 3. Abnahme ( $p \leq 0,05$ )

Abbildung 18: Plasmakonzentrationsverläufe für C-reaktive Protein

### **3.1.5 Interleukin-6**

#### **3.1.5.1 Coronarangiographie-Gruppe**

Ein weiterer zu untersuchender Blutparameter war Interleukin-6.

Die ersten Blutentnahmen (A) ergaben Werte, die zwischen 0,06 und 7,58  $\mu\text{g/ml}$  schwankten. Der Mittelwert lag bei 1,04  $\mu\text{g/ml}$  mit einer Standardabweichung von 0,18  $\mu\text{g/ml}$ .

Auch bei der zweiten Blutentnahme (B) verhielt es sich ähnlich. Der ermittelte Durchschnittswert lag hier bei 0,92  $\mu\text{g/ml}$  und hatte eine Standardabweichung von 0,15  $\mu\text{g/ml}$ . Die Interleukin-6-Werte bewegten sich im Rahmen von 0,00  $\mu\text{g/ml}$  und 6,98  $\mu\text{g/ml}$ .

Die am Folgetag (C) abgenommenen Interleukin-6-Spiegel wiesen einen um 0,45  $\mu\text{g/ml}$  signifikant höheren Mittelwert von 1,37  $\mu\text{g/ml}$  mit einer Standardabweichung von 0,19  $\mu\text{g/ml}$  auf ( $p < 0,001$ ). Die Einzelwerte lagen in einem Bereich von 0,00  $\mu\text{g/ml}$  und 8,39  $\mu\text{g/ml}$ .

#### **3.1.5.2 PTCA-Gruppe**

Die Durchschnittswerte der IL-6-Spiegel verzeichneten während der Untersuchung einen Anstieg, der jedoch keine Signifikanz aufwies.

Der Ausgangsmittelwert, berechnet aus der ersten Abnahmereihe (A), lag bei  $2,47 \pm 1,77 \mu\text{g/ml}$ , wobei die untere Schranke bei 0,11  $\mu\text{g/ml}$  und die obere bei 20,00  $\mu\text{g/ml}$  lag.

Auch der Mittelwert der zweiten Blutabnahme (B) ergab nur einen leicht höheren Wert von 2,69  $\mu\text{g/ml}$  mit einer Standardabweichung von 1,80  $\mu\text{g/ml}$  und einem Schwankungsbereich von 0,10 und 20,00  $\mu\text{g/ml}$ .

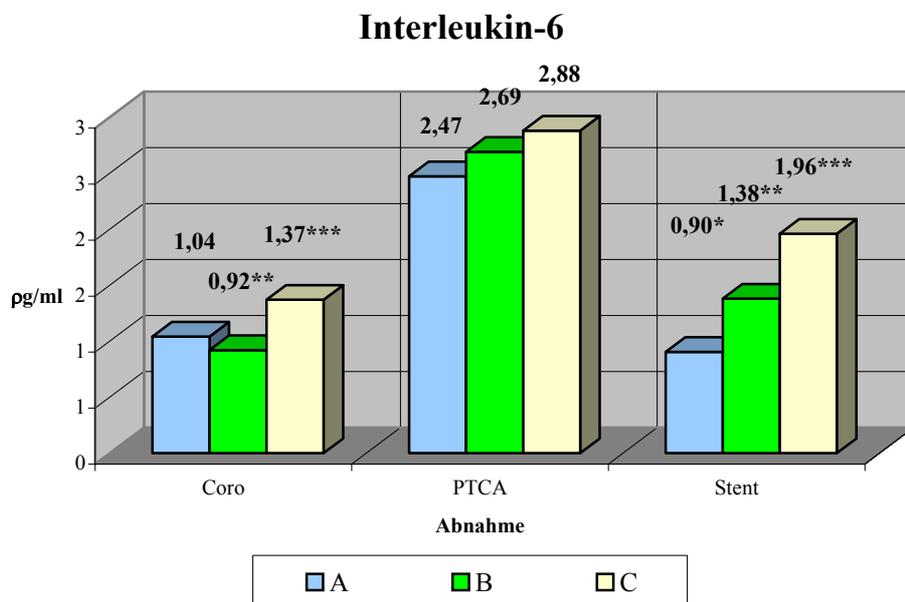
Letztendlich stieg der Mittelwert im Laufe der Zeit (C) auf eine Höhe von  $2,88 \pm 1,74$   $\mu\text{g/ml}$ , wobei hier der Maximalwert  $20,00$   $\mu\text{g/ml}$  und der Minimalwert  $0,01$   $\mu\text{g/ml}$  betragen.

### 3.1.5.3 Stent-Gruppe

Die Untersuchung der ersten Blutentnahme (A) ergab einen Mittelwert von  $0,91 \pm 0,21$   $\mu\text{g/ml}$ . Der Wertebereich lag zwischen  $0,02$   $\mu\text{g/ml}$  und  $3,39$   $\mu\text{g/ml}$ .

Direkt nach der Stentimplantation (B) ergaben sich Spiegel, die sich von  $0,21$   $\mu\text{g/ml}$  bis  $4,22$   $\mu\text{g/ml}$  bewegten. Der berechnete Mittelwert betrug  $1,38$   $\mu\text{g/ml}$  mit einer Standardabweichung von  $0,26$   $\mu\text{g/ml}$  und lag signifikant um  $0,48$   $\mu\text{g/ml}$  höher als zum vorherigen Blutentnahmezeitpunkt ( $p < 0,05$ ).

Bis zur letzten Blutentnahme (C) stieg der Mittelwert signifikant um  $0,58$   $\mu\text{g/ml}$  auf  $1,96 \pm 0,33$   $\mu\text{g/ml}$  ( $p < 0,05$ ) an. Des Weiteren lag eine Schwankungsbreite von  $0,44$   $\mu\text{g/ml}$  bis  $6,87$   $\mu\text{g/ml}$  vor.



- \* signifikante Veränderung von der 1. zur 2. Abnahme ( $p \leq 0,05$ )
- \*\* signifikante Veränderung von der 2. zur 3. Abnahme ( $p \leq 0,05$ )
- \*\*\* signifikante Veränderung von der 1. zur 3. Abnahme ( $p \leq 0,05$ )

Abbildung 19: Plasmakonzentrationsverläufe für Interleukin-6

### **3.1.6 Interleukin-10**

#### **3.1.6.1 Coronarangiographie-Gruppe**

Aus der Interleukinfamilie wurde ein weiterer Blutparameter analysiert, nämlich Interleukin-10. In allen drei Probenreihen ergaben sich fast ähnliche Ergebnisse.

In der ersten Probenbestimmung (A) wurden Interleukin-10-Spiegel gemessen, die zwischen 1,45 und 50,00  $\mu\text{g/ml}$  lagen und einen Mittelwert von 8,46  $\mu\text{g/ml}$  aufwiesen, mit einer Standardabweichung von 1,36  $\mu\text{g/ml}$ .

Nach erfolgter Coronarangiographie (B) wurden Plasmawerte bestimmt, die einen Mittelwert von 8,50  $\mu\text{g/ml}$  und eine Standardabweichung von 1,39  $\mu\text{g/ml}$  zeigten. Die Schwankungsbreite lag zwischen 1,24  $\mu\text{g/ml}$  und 50,00  $\mu\text{g/ml}$ .

Die letzte Probenreihe (C), die Plasma des Folgetages enthielt, wies Werte auf, die im Bereich von 1,62 und 50,00  $\mu\text{g/ml}$  lagen. Es errechnete sich ein Durchschnittswert von 8,68  $\mu\text{g/ml}$  mit einer Standardabweichung von 1,34  $\mu\text{g/ml}$ .

#### **3.1.6.2 PTCA-Gruppe**

Die biochemische Analyse der IL-10-Spiegel ergab, daß die Durchschnittswerte im Verlaufe der Untersuchung anstiegen. So lagen die Ausgangswerte in der ersten Probenreihe (A) zwischen 1,39 und 31,90  $\mu\text{g/ml}$ . Es errechnete sich ein Mittelwert von 6,08  $\mu\text{g/ml}$  mit einer Standardabweichung von 2,62  $\mu\text{g/ml}$ .

Nach erfolgter Dilatation (B) der atherosklerotisch befallenen Gefäße stieg der Mittelwert auf ein Maß von  $8,38 \pm 4,22 \mu\text{g/ml}$  an. Die Schranken lagen in diesem Falle bei 1,01 und 50,00  $\mu\text{g/ml}$ .

Am folgenden Morgen (C) erreichte der Durchschnittswert letztendlich ein Maß von 8,57  $\mu\text{g/ml}$  mit einer Standardabweichung von 4,19  $\mu\text{g/ml}$ , einem Minimalwert von 1,18 und einem Maximalwert von 50,00  $\mu\text{g/ml}$ .

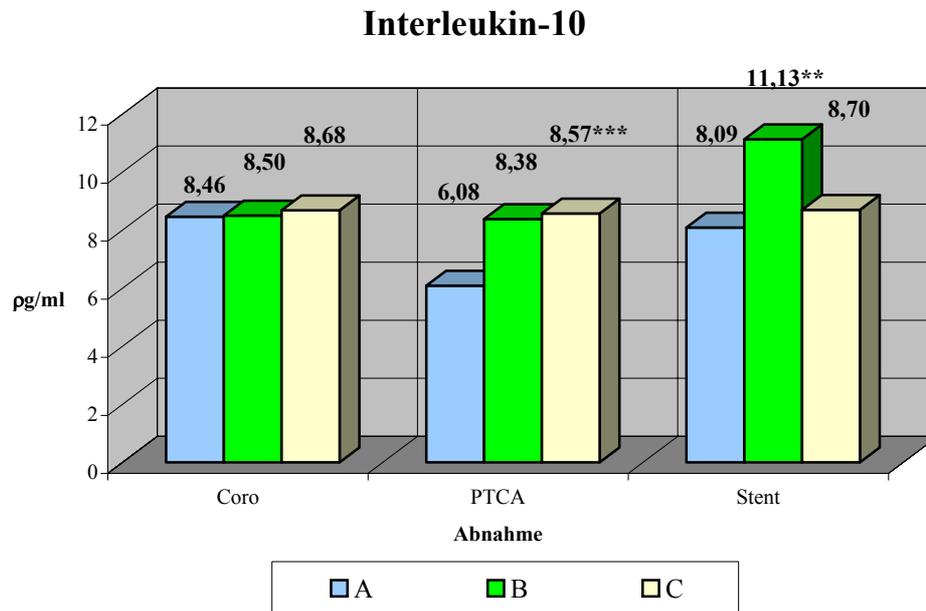
#### **3.1.6.3 Stent-Gruppe**

Einen anderen Verlauf nahm die IL-10-Plasmakonzentration bei dem Stent-Kollektiv. Hier wurde der höchste Mittelwert bei der zweiten Abnahmereihe gefunden.

Somit stellte man in der Analyse der ersten Blutentnahmereihe (A) Plasmaspiegel von 1,70 bis 31,97  $\mu\text{g/ml}$  fest. Dies ergab einen Mittelwert von 8,09  $\mu\text{g/ml}$  und eine Standardabweichung von 1,66  $\mu\text{g/ml}$ .

Schließlich erreichte der Mittelwert der zweiten Probenreihe (B) einen Wert von  $11,13 \pm 2,31$   $\mu\text{g/ml}$  und lag somit signifikant um 3,04  $\mu\text{g/ml}$  höher als der Ausgangswert ( $p < 0,025$ ). Die Einzelwerte reichten von 2,43  $\mu\text{g/ml}$  bis 37,67  $\mu\text{g/ml}$ .

Am folgenden Morgen nach der Stentimplantation (C) sanken die Plasmaspiegel signifikant um 2,43  $\mu\text{g/ml}$  wieder auf  $8,70 \pm 1,66$   $\mu\text{g/ml}$  ( $p < 0,025$ ). Die hier ermittelten IL-10-Konzentrationen bewegten sich zwischen 1,49  $\mu\text{g/ml}$  und 28,45  $\mu\text{g/ml}$ .



\* signifikante Veränderung von der 1. zur 2. Abnahme ( $p \leq 0,05$ )

\*\* signifikante Veränderung von der 2. zur 3. Abnahme ( $p \leq 0,05$ )

\*\*\* signifikante Veränderung von der 1. zur 3. Abnahme ( $p \leq 0,05$ )

Abbildung 20: Plasmakonzentrationsverläufe für Interleukin-10

### **3.1.7 Monocyte chemotactic Protein-1**

#### **3.1.7.1 Coronarangiographie-Gruppe**

Bei der Betrachtung der Analyseergebnisse für MCP-1 ergab sich folgendes Bild:

Bei der ersten Blutentnahme (A) wurden MCP-1-Werte von 89,15  $\mu\text{g/ml}$  bis 374,69  $\mu\text{g/ml}$  bestimmt. Dieses ergibt einen Mittelwert von 174,82  $\mu\text{g/ml}$  und eine Standardabweichung von 7,29  $\mu\text{g/ml}$ .

Ein um 27,85  $\mu\text{g/ml}$  niedrigeren Mittelwert konnte bei der zweiten Probenreihe (B) aufgezeigt werden ( $p < 0,001$ ). Hier lag der Mittelwert bei 146,97  $\mu\text{g/ml}$ , besaß eine Standardabweichung von 7,12  $\mu\text{g/ml}$  und hatte eine Schwankungsbreite von 38,01  $\mu\text{g/ml}$  bis 335,05  $\mu\text{g/ml}$ .

Die MCP-1-Plasmaspiegel der letzten und dritten Blutentnahme (C) zeigten einen Durchschnittswert von 154,71  $\mu\text{g/ml}$ , einen Minimalwert von 7,05  $\mu\text{g/ml}$  und einen Maximalwert von 365,06  $\mu\text{g/ml}$ . Die Standardabweichung betrug 7,44  $\mu\text{g/ml}$ . Somit stieg der Mittelwert signifikant um 7,74  $\mu\text{g/ml}$  ( $p < 0,025$ ).

#### **3.1.7.2 PTCA-Gruppe**

Bei dem PTCA-Kollektiv zeigten sich während der Messungen Schwankungen bei den MCP-1-Spiegeln. So konnte aus der Reihe der ersten Blutentnahmen (A) ein Mittelwert von  $178,19 \pm 18,81 \mu\text{g/ml}$  bestimmt werden. Des weiteren lag eine Schwankungsbreite von 105,22 und 273,78  $\mu\text{g/ml}$  vor.

Zum zweiten Blutentnahmeterrnin (B) sank dieser Durchschnittswert signifikant um 52,28  $\mu\text{g/ml}$  auf ein Maß von 125,91  $\mu\text{g/ml}$  mit einer Standardabweichung von 11,10  $\mu\text{g/ml}$  ( $p < 0,0025$ ). In diesem Falle bewegten sich die Plasmaspiegel zwischen 68,28 und 184,51  $\mu\text{g/ml}$ .

Die Blutproben des folgenden Morgens (C) spiegelten nun einen Anstieg der MCP-1-Konzentration auf einen Mittelwert von 153,60  $\mu\text{g/ml}$  wider. Die einzelnen Werte lagen in einem Bereich von 39,48 und 298,56  $\mu\text{g/ml}$ , und es errechnete sich eine Standardabweichung von 22,79  $\mu\text{g/ml}$ .

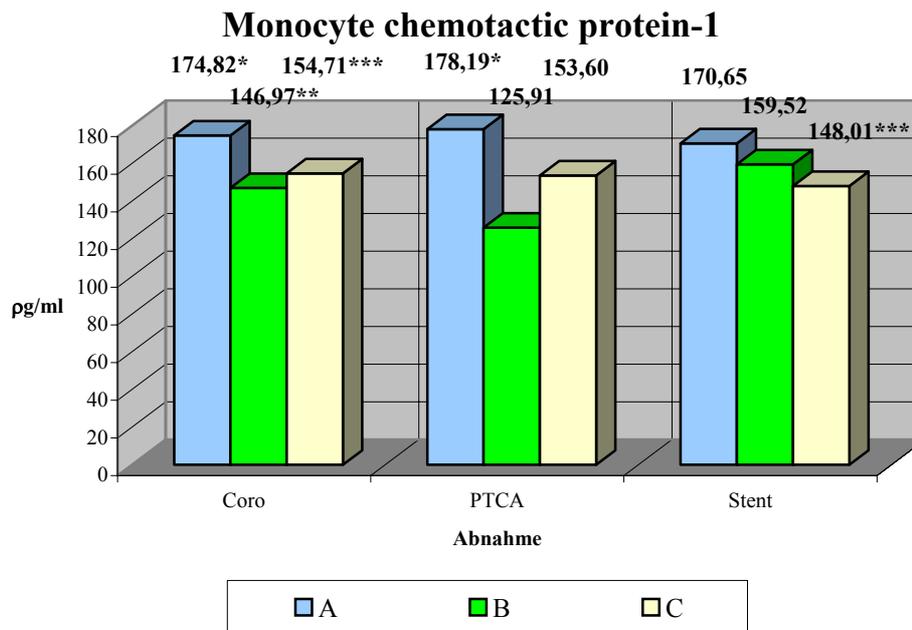
#### **3.1.7.3 Stent-Gruppe**

Hingegen bestand der Trend bei der Stent-Gruppe darin, daß im Verlaufe der Zeit die Durchschnittswerte konstant sanken, jedoch lag nur zwischen der ersten und der dritten Abnahme eine Signifikanz von  $p < 0,025$  vor. Der zuerst bestimmte Mittelwert (A) ergab 170,65  $\mu\text{g/ml}$  und wies damit eine Standardabweichung von 11,83  $\mu\text{g/ml}$  auf. Die untere Schranke der Messung befand sich bei 92,99 und die obere bei 285,29  $\mu\text{g/ml}$ .

Nachfolgend fielen die MCP-1-Werte (B), so daß sich ein Mittelwert von  $159,52 \pm 16,83$   $\mu\text{g/ml}$  errechnen ließ. Des weiteren lag eine größere Schwankungsbreite vor, die sich von 24,75  $\mu\text{g/ml}$  bis 350,07  $\mu\text{g/ml}$  erstreckte.

### 3 Ergebnisse

Letztendlich fiel der MCP-1-Spiegel noch weiter (C), bis endlich am folgenden Morgen der niedrigste Durchschnittswert von 148,01  $\mu\text{g/ml}$  erreicht wurde. Die Standardabweichung lag bei 11,06  $\mu\text{g/ml}$ , der Minimalwert bei 71,12 und der Maximalwert bei 237,01  $\mu\text{g/ml}$ .



- \* signifikante Veränderung von der 1. zur 2. Abnahme ( $p \leq 0,05$ )
- \*\* signifikante Veränderung von der 2. zur 3. Abnahme ( $p \leq 0,05$ )
- \*\*\* signifikante Veränderung von der 1. zur 3. Abnahme ( $p \leq 0,05$ )

Abbildung 21: Plasmakonzentrationsverläufe für Monocyte chemotactic protein-1

<b>Blutparameter</b>	<b>Minimum</b>	<b>Maximum</b>	<b>Mittelwert</b>	<b>Standardabweichung</b>
<b>Noradrenalin [1]</b>	183,0360 µg/ml	969,5750 µg/ml	379,1447 µg/ml	18,94920 µg/ml
<b>Noradrenalin [2]</b>	227,8570 µg/ml	378,9330 µg/ml	452,6934 µg/ml	22,86539 µg/ml
<b>Noradrenalin [3]</b>	147,7400 µg/ml	850,8890 µg/ml	369,9155 µg/ml	15,60397 µg/ml
<b>Adrenalin [1]</b>	27,3240 µg/ml	319,2280 µg/ml	163,9855 µg/ml	8,49738 µg/ml
<b>Adrenalin [2]</b>	4,2860 µg/ml	343,3330 µg/ml	165,2039 µg/ml	9,24922 µg/ml
<b>Adrenalin [3]</b>	27,2210 µg/ml	279,9680 µg/ml	151,5222 µg/ml	7,74890 µg/ml
<b>Endothelin-1 [1]</b>	0,7000 µg/ml	5,9800 µg/ml	3,4578 µg/ml	0,12706 µg/ml
<b>Endothelin-1 [2]</b>	1,6500 µg/ml	12,6000 µg/ml	5,2809 µg/ml	0,31520 µg/ml
<b>Endothelin-1 [3]</b>	1,8500 µg/ml	5,7500 µg/ml	3,4974 µg/ml	0,11502 µg/ml
<b>CRP [1]</b>	0,0000 µg/ml	42,2000 µg/ml	5,1243 µg/ml	0,92681 µg/ml
<b>CRP [2]</b>	0,0000 µg/ml	40,4000 µg/ml	5,2782 µg/ml	0,94643 µg/ml
<b>CRP [3]</b>	0,0000 µg/ml	35,0600 µg/ml	6,5325 µg/ml	0,98199 µg/ml
<b>IL-6 [1]</b>	0,0600 µg/ml	7,5800 µg/ml	1,0415 µg/ml	0,17606 µg/ml
<b>IL-6 [2]</b>	0,0000 µg/ml	6,9800 µg/ml	0,9202 µg/ml	0,15440 µg/ml
<b>IL-6 [3]</b>	0,0100 µg/ml	8,3900 µg/ml	1,3698 µg/ml	0,18619 µg/ml
<b>IL-10 [1]</b>	1,4500 µg/ml	50,0000 µg/ml	8,4597 µg/ml	1,36357 µg/ml
<b>IL-10 [2]</b>	1,2400 µg/ml	50,0000 µg/ml	8,4978 µg/ml	1,39267 µg/ml
<b>IL-10 [3]</b>	1,6200 µg/ml	50,0000 µg/ml	8,6791 µg/ml	1,34034 µg/ml
<b>MCP-1 [1]</b>	89,1500 µg/ml	374,6900 µg/ml	174,8222 µg/ml	7,29130 µg/ml
<b>MCP-1 [2]</b>	38,0100 µg/ml	335,0500 µg/ml	146,9686 µg/ml	7,11550 µg/ml
<b>MCP-1 [3]</b>	7,0500 µg/ml	365,0600 µg/ml	154,7091 µg/ml	7,44429 µg/ml

Tabelle 1: Ergebnisse der Probenanalyse der Coronarangiographie-Gruppe

<b>Blutparameter</b>	<b>Minimum</b>	<b>Maximum</b>	<b>Mittelwert</b>	<b>Standardabweichung</b>
<b>Noradrenalin [1]</b>	175,5890 µg/ml	529,8620 µg/ml	331,5735 µg/ml	31,40037 µg/ml
<b>Noradrenalin [2]</b>	183,6560 µg/ml	574,2730 µg/ml	406,2937 µg/ml	33,95976 µg/ml
<b>Noradrenalin [3]</b>	256,9590 µg/ml	524,0150 µg/ml	353,4673 µg/ml	28,55233 µg/ml
<b>Adrenalin [1]</b>	55,2010 µg/ml	305,5850 µg/ml	190,6017 µg/ml	21,59988 µg/ml
<b>Adrenalin [2]</b>	70,5760 µg/ml	301,9960 µg/ml	173,1002 µg/ml	23,84320 µg/ml
<b>Adrenalin [3]</b>	59,9140 µg/ml	262,0300 µg/ml	161,8370 µg/ml	19,77583 µg/ml
<b>Endothelin-1 [1]</b>	1,6300 µg/ml	4,9800 µg/ml	3,3836 µg/ml	0,28169 µg/ml
<b>Endothelin-1 [2]</b>	1,1500 µg/ml	11,6300 µg/ml	5,6455 µg/ml	0,98243 µg/ml
<b>Endothelin-1 [3]</b>	2,0500 µg/ml	4,3800 µg/ml	3,1873 µg/ml	0,23892 µg/ml
<b>CRP [1]</b>	0,0300 µg/ml	29,2700 µg/ml	4,9391 µg/ml	2,47659 µg/ml
<b>CRP [2]</b>	0,1600 µg/ml	21,5400 µg/ml	4,1591 µg/ml	1,78355 µg/ml
<b>CRP [3]</b>	0,5300 µg/ml	25,1600 µg/ml	8,5964 µg/ml	2,20136 µg/ml
<b>IL-6 [1]</b>	0,1100 µg/ml	20,0000 µg/ml	2,4718 µg/ml	1,76893 µg/ml
<b>IL-6 [2]</b>	0,1000 µg/ml	20,0000 µg/ml	2,6900 µg/ml	1,79557 µg/ml
<b>IL-6 [3]</b>	0,0100 µg/ml	20,0000 µg/ml	2,8800 µg/ml	1,73612 µg/ml
<b>IL-10 [1]</b>	1,3900 µg/ml	31,9000 µg/ml	6,0827 µg/ml	2,61704 µg/ml
<b>IL-10 [2]</b>	1,0100 µg/ml	50,0000 µg/ml	8,3800 µg/ml	4,22433 µg/ml
<b>IL-10 [3]</b>	1,1800 µg/ml	50,0000 µg/ml	8,5691 µg/ml	4,19244 µg/ml
<b>MCP-1 [1]</b>	105,2200 µg/ml	273,7800 µg/ml	178,1918 µg/ml	18,81371 µg/ml
<b>MCP-1 [2]</b>	68,2800 µg/ml	184,5100 µg/ml	125,9127 µg/ml	11,10289 µg/ml
<b>MCP-1 [3]</b>	39,4800 µg/ml	298,5600 µg/ml	153,5955 µg/ml	22,78539 µg/ml

Tabelle 2: Ergebnisse der Probenanalyse der PTCA-Gruppe

<b>Blutparameter</b>	<b>Minimum</b>	<b>Maximum</b>	<b>Mittelwert</b>	<b>Standardabweichung</b>
<b>Noradrenalin [1]</b>	212,5380 µg/ml	683,6500 µg/ml	390,4364 µg/ml	28,86322 µg/ml
<b>Noradrenalin [2]</b>	247,1020 µg/ml	979,3220 µg/ml	510,8643 µg/ml	41,00033 µg/ml
<b>Noradrenalin [3]</b>	180,1920 µg/ml	796,0500 µg/ml	444,4166 µg/ml	35,88206 µg/ml
<b>Adrenalin [1]</b>	80,8350 µg/ml	296,1140 µg/ml	163,2331 µg/ml	13,72544 µg/ml
<b>Adrenalin [2]</b>	72,1580 µg/ml	277,7490 µg/ml	162,3235 µg/ml	13,81211 µg/ml
<b>Adrenalin [3]</b>	76,4660 µg/ml	305,1580 µg/ml	174,6006 µg/ml	15,15322 µg/ml
<b>Endothelin-1 [1]</b>	1,8500 µg/ml	4,8300 µg/ml	3,4290 µg/ml	0,17598 µg/ml
<b>Endothelin-1 [2]</b>	3,3800 µg/ml	9,8300 µg/ml	6,7575 µg/ml	0,50350 µg/ml
<b>Endothelin-1 [3]</b>	2,3800 µg/ml	4,9300 µg/ml	3,6120 µg/ml	0,16264 µg/ml
<b>CRP [1]</b>	0,0000 µg/ml	59,9800 µg/ml	6,1105 µg/ml	2,92862 µg/ml
<b>CRP [2]</b>	0,0000 µg/ml	65,8000 µg/ml	6,4305 µg/ml	3,22761 µg/ml
<b>CRP [3]</b>	0,0400 µg/ml	67,6600 µg/ml	10,0915 µg/ml	3,29522 µg/ml
<b>IL-6 [1]</b>	0,0200 µg/ml	3,3900 µg/ml	0,9045 µg/ml	0,20848 µg/ml
<b>IL-6 [2]</b>	0,2100 µg/ml	4,2200 µg/ml	1,3795 µg/ml	0,25953 µg/ml
<b>IL-6 [3]</b>	0,4400 µg/ml	6,8700 µg/ml	1,9585 µg/ml	0,33161 µg/ml
<b>IL-10 [1]</b>	1,7000 µg/ml	31,9700 µg/ml	8,0875 µg/ml	1,65856 µg/ml
<b>IL-10 [2]</b>	2,4300 µg/ml	37,6700 µg/ml	11,1280 µg/ml	2,30973 µg/ml
<b>IL-10 [3]</b>	1,4900 µg/ml	28,4500 µg/ml	8,6955 µg/ml	1,66117 µg/ml
<b>MCP-1 [1]</b>	92,9900 µg/ml	285,2900 µg/ml	170,6455 µg/ml	11,83016 µg/ml
<b>MCP-1 [2]</b>	24,7500 µg/ml	350,0700 µg/ml	159,5150 µg/ml	16,82737 µg/ml
<b>MCP-1 [3]</b>	71,1200 µg/ml	237,0100 µg/ml	148,0135 µg/ml	11,05656 µg/ml

Tabelle 3: Ergebnisse der Probenanalyse des Patientenkollektives, der Untergruppe Stent

<b>Parameter</b>	<b>Coro</b>	<b>PTCA</b>	<b>Stent</b>
NA1 & NA2	0,0000024	0,0262382	0,0001893
NA2 & NA3	0,0000001	0,0618929	0,0731475
NA1 & NA3	0,7130153	0,5937154	0,1353668
A1 & A2	0,8357670	0,2477549	0,5256577
A2 & A3	0,0051098	0,2860115	0,1454096
A1 & A3	0,0157555	0,0504693	0,3317302
ET1 & ET2	0,0000005	0,0408680	0,0001036
ET2 & ET3	0,0000013	0,0127972	0,0001036
ET1 & ET3	0,7244099	0,5937154	0,2954320
CRP1 & CRP2	0,5415112	0,1095208	0,7583144
CRP2 & CRP3	0,0000089	0,0033480	0,0006814
CRP1 & CRP3	0,0005193	0,0262382	0,0028230
IL-6_1 & IL-6_2	0,1314664	0,7988610	0,0276281
IL-6_2 & IL-6_3	0,0000001	0,2026309	0,0478661
IL-6_1 & IL-6_3	0,0000545	0,2411301	0,0004500
IL-10_1 & IL-10_2	0,8000335	0,2026309	0,0017146
IL-10_2 & IL-10_3	0,1373936	0,0744713	0,0177639
IL-10_1 & IL-10_3	0,2172699	0,0127972	0,4781307
MCP-1_1 & MCP-1_2	0,0000001	0,0058504	0,0835660
MCP-1_2 & MCP-1_3	0,0049250	0,1306749	0,7938407
MCP-1_1 & MCP-1_3	0,0003812	0,3280722	0,0080384

Tabelle 4: Wilcoxon Matched Pairs Test

### **3.2 Beziehung der vasokonstriktiven und immunologischen Parameter zwischen den einzelnen Gruppen**

Um Unterschiede der Plasmaspiegel im Vergleich zu den einzelnen Gruppen erkennen zu können, wurde der Mann-Whitney U-Test angewandt. Als statistisch gesicherte Unterschiede gelten die Werte, die eine Irrtumswahrscheinlichkeit von  $p \leq 0,05$  aufweisen.

#### **3.2.1.1 Beziehung zwischen der Coronarangiographie und der PTCA**

Der Vergleich des Coronarangiographie-Kollektives mit dem PTCA-Kollektiv ergab, daß nach erfolgter PTCA eine stärkere Entzündungsreaktion vorliegt, da der Plasmaspiegel des C-reaktiven Proteins im Verlauf nach erfolgter Intervention signifikant stärker ansteigt als bei der Coronarangiographie ( $p_{\text{CRP 3zu2}} < 0,025$ ).

<b>Parameter</b>	<b>Rank Sum 1</b>	<b>Rank Sum 2</b>	<b>U</b>	<b>Z</b>	<b>p-Level</b>
<b>CRP 3zu2</b>	2306,500	619,500	161,5000	-2,89367	0,0038103

Tabelle 5: Mann-Whitney U-Test, angewandt an den Gruppen Coro und PTCA

#### **3.2.1.2 Beziehung zwischen der Coronarangiographie und der Stentimplantation**

Die Auswertung des Mann-Whitney U-Testes zeigte eine beachtliche Anzahl von signifikanten Unterschieden zwischen der Plasmakonzentration der Coro-Gruppe und dem Kollektiv, dem ein Stent implantiert wurde.

So zeigte sich eine verlängerte adrenerge Reaktion im Stentkollektiv, erkennbar an den signifikanten Differenzen zwischen der Adrenalin-Plasmakonzentration des Ausgangswertes (A) und der Plasmakonzentration direkt nach erfolgter Intervention (B) bzw. zur letzten Blutentnahme (C) ( $p_{A\ 3zu1} < 0,05$ ,  $p_{A\ 3zu2} < 0,025$ ).

Es konnte auch eine verstärkte Gefäßreaktion beobachtet werden, denn die Plasmakonzentration von Endothelin lag direkt nach Stentimplantation (B) signifikant höher ( $p_{ET\ 1B} < 0,025$ ). Ferner unterschieden sich die Differenzen zwischen der ersten (A) und zweiten (B), sowie der zweiten (B) und dritten Abnahme (C) der beiden Gruppen signifikant ( $p_{ET\ 2zu1} < 0,025$ ,  $p_{ET\ 3zu2} < 0,025$ ).

Wie bei der PTCA wurde auch bei der Stentimplantation eine verstärkte inflammatorische Reaktion im Vergleich zur Coronarangiographie sichtbar. So wurden nicht nur signifikante Unterschiede der Plasmakonzentrationen und Veränderungen des Interleukin-6, sondern auch des C-reaktiven Proteins beobachtet. Diese Aussage läßt sich durch die folgenden signifikanten Ergebnisse des Mann-Whitney U-Tests bestätigen:  $p_{IL-6\_2} < 0,025$ ,  $p_{IL-6\_3} < 0,025$ ,  $p_{IL-6\_2zu1} < 0,025$ ,  $p_{IL-6\_3zu1} < 0,025$ ,  $p_{CRP\ 3zu1} < 0,05$ ,  $p_{CRP\ 3zu2} < 0,025$ .

Neben der vermehrten Produktion an inflammatorischen Zytokinen wurden beim Stent-Kollektiv auch vermehrt antiinflammatorische Zytokine gebildet. Es ließ sich zeigen, daß nach erfolgter Intervention eine signifikant größere Plasmakonzentration an Interleukin-10 nach Stentimplantation (B) vorlag, die schließlich zur dritten Blutentnahme (C) fast auf ihren Ausgangswert zurückfiel ( $p_{IL-10\_2} < 0,05$ ,  $p_{IL-10\ 2zu1} < 0,001$ ,  $p_{IL-10\ 3zu2} < 0,0025$ ).

Parameter	Rank Sum 1	Rank Sum 2	U	Z	p-Level
ET1	2566,000	1089,000	421,0000	-2,37249	0,0176743
IL-6 2	2556,500	1098,500	411,5000	-2,47092	0,0134819
IL-6 3	2549,500	1105,500	404,5000	-2,54344	0,0109814
IL-10 2	2590,500	1064,500	445,5000	-2,11867	0,0341262
A 3zu1	2586,000	1069,000	441,0000	-2,16529	0,0303729
A 3zu2	2521,000	1134,000	376,0000	-2,83871	0,0045326
ET 2zu1	2539,500	1115,500	394,5000	-2,64704	0,0091239
ET 3zu2	3026,000	629,000	419,0000	-2,39321	0,0167072
IL-6 2zu1	2499,000	1156,000	354,0000	-3,06663	0,0021667
IL-6 3zu1	2571,500	1083,500	426,5000	-2,31551	0,0205912
CRP 3zu1	2593,000	1062,000	448,0000	-2,09277	0,0363777
CRP 3zu2	2575,000	1080,000	430,0000	-2,27925	0,0226586
IL-10 2zu1	2476,500	1178,500	331,5000	-3,29974	0,0009688
IL-10 3zu2	3081,500	573,500	363,5000	-2,96821	0,0029976

Tabelle 6: Mann-Whitney U-Test, angewandt an den Gruppen Coro und Stent

### 3.2.1.3 Beziehung zwischen der PTCA und der Stentimplantation

Der Vergleich der Plasmakonzentrationen des PTCA-Kollektivs mit denen des Stent-Kollektivs ergab, daß sich die Konzentration des Adrenalins signifikant unterschiedlich verhalten. So zeigte sich, daß im Verlaufe der Untersuchung die Plasmakonzentration an Adrenalin im PTCA-Kollektiv kontinuierlich sank, hingegen beim Stent-Kollektiv stieg ( $p_{A\ 3zu1} < 0,025$ ).

Die Betrachtung des antiinflammatorischen Zytokins IL-10 zeigt, daß sich diese sowohl in der PTCA-Gruppe, als auch in der Stent-Gruppe direkt nach der Intervention zum Zeitpunkt (B) gleichsinnig verhalten. So werden in beiden Gruppen nach der Intervention höhere Werte gemessen als in (A). Zusätzlich zeigt sich, daß der IL-10 Spiegel stärker bei der Stent-Gruppe ansteigt ( $p_{IL-10\ 2zu1} < 0,01$ ) als bei der PTCA-Gruppe. Jedoch fällt dieser am Folgetag (C) ab, um ähnliche Konzentrationen wie in der PTCA-Gruppe zu erreichen.

Parameter	Rank Sum 2	Rank Sum 3	U	Z	p-Level
A 3zu1	114,000	382,000	48,0000	-2,55974	0,0104796
IL-10 3zu2	236,500	259,500	49,5000	-2,49781	0,0125012

Tabelle 7: Mann-Whitney U-Test, angewandt an den Gruppen PTCA und Stent

### **3.3 Beziehung der vasokonstriktiven und immunologischen Parameter innerhalb der einzelnen Gruppen**

Zur Ermittlung der Korrelation wurde der Spearman-Rangkorrelationskoeffizient ( $r$ ) bestimmt. Als signifikant wurden solche Korrelationen akzeptiert, die einen  $p$ -Wert von  $p \leq 0,05$  aufwiesen, welches einer Irrtumswahrscheinlichkeit von 5% entspricht.

Bei dieser Untersuchung wurden sämtliche Blutparameter untereinander auf eine Korrelation hin überprüft.

#### **3.3.1 Noradrenalin**

Die Untersuchung der Korrelationen der Plasmaspiegel von Noradrenalin zu anderen vasokonstriktiven und immunologischen Faktoren ergab, daß in der Coronarangiographie-Gruppe ein statistischer Zusammenhang zwischen Noradrenalin, Adrenalin und C-reaktivem Protein existiert. Nicht nur die Absolutwerte, sondern auch die Differenzwerte zwischen den einzelnen Abnahmezeitpunkten wiesen teilweise Korrelationen auf (siehe Tabelle).

<b>Parameter</b>	<b>Spearman (r)</b>	<b>p-Level</b>
<b>NA2 &amp; A2</b>	0,2594406	0,0368907
<b>NA2 &amp; CRP3</b>	0,3214231	0,0090333
<b>NA 3zu1 &amp; A 3zu1</b>	0,2548077	0,0405198

Tabelle 8: Korrelation von Noradrenalin mit vasokonstriktiven und immunologischen Parametern in der Coro-Gruppe

### 3 Ergebnisse

---

Ähnliche Ergebnisse zeigten sich bei dem PTCA-Kollektiv und dem Stent-Kollektiv. Insbesondere bei der Stent-Gruppe ließen sich Korrelationen zwischen Noradrenalin und MCP-1 aufzeigen. (siehe Tabellen).

<b>Parameter</b>	<b>Spearman (r)</b>	<b>p-Level</b>
<b>NA 2zu1 &amp; MCP-1 3zu2</b>	-0,7727270	0,0052995
<b>NA 3zu1 &amp; CRP 2zu1</b>	0,6272727	0,0388453

Tabelle 9: Korrelation von Noradrenalin mit vasokonstriktiven und immunologischen Parametern in der PTCA-Gruppe

<b>Parameter</b>	<b>Spearman (r)</b>	<b>p-Level</b>
<b>NA1 &amp; MCP-1_1</b>	0,4466170	0,0483728
<b>NA1 &amp; IL-10_2</b>	-0,4766920	0,0335841
<b>NA2 &amp; ET3</b>	0,5957127	0,0055790
<b>NA2 &amp; MCP-1_3</b>	0,4663408	0,0382081

Tabelle 10: Korrelation von Noradrenalin mit vasokonstriktiven und immunologischen Parametern in der Stent-Gruppe

### 3.3.2 Adrenalin

Bei der Auswertung des Spearman Rank Korrelationstests wurden zahlreiche Abhängigkeiten von Adrenalin zu den übrigen Parametern in der Coronarangiographie-Gruppe beobachtet, von denen einzelne aufgeführt worden sind. So zeigten sich signifikante Korrelationen zwischen Adrenalin und Endothelin (siehe Tabelle). Ferner konnten zahlreiche signifikante Korrelationen zwischen Adrenalin und dem Monocyte chemotactic protein-1 im Plasma nachgewiesen werden (siehe Tabelle).

Parameter	Spearman (r)	p-Level
A1 & NA2	0,2638986	0,0336577
A1 & MCP-1_1	0,2670790	0,0314988
A1 & MCP-1_2	0,3591862	0,0032991
A2 & NA2	0,2594406	0,0368907
A2 & ET3	0,3108634	0,0117216
A2 & MCP-1_2	0,2668765	0,0316327
A2 & MCP-1_3	0,2908686	0,0187418
A 2zu1 & ET 2zu1	0,3449350	0,0048943
A 3zu1 & NA 3zu1	0,2548077	0,0405198

Tabelle 11: Korrelation von Adrenalin mit vasokonstriktiven und immunologischen Parametern in der Coro-Gruppe

In der PTCA-Gruppe konnten einigen Zusammenhänge aus der Coro-Gruppe durch signifikante Korrelationen gestätigt werden. So zeigten sich insbesondere signifikante Zusammenhänge zwischen den Differenzen der Plasmakonzentrationen an Adrenalin und C-reaktivem Protein, sowie dem Interleukin-10 (siehe Tabelle).

Parameter	Spearman (r)	p-Level
A2 & MCP-1_2	-0,6090910	0,0466957
A 3zu2 & CRP 3zu1	0,7272727	0,0112050
A 3zu2 & CRP 3zu2	0,7454545	0,0084547
A 3zu2 & IL-10 3zu2	0,6909091	0,0185650

Tabelle 12: Korrelationen von Adrenalin mit vasokonstriktiven und immunologischen Parametern in der PTCA-Gruppe

### 3 Ergebnisse

---

Beim Stent-Kollektiv konnten hingegen nicht so zahlreiche signifikante Zusammenhänge beobachtet werden, trotzdem sei hervorzuheben, daß insbesondere die Korrelation zwischen Adrenalin und Interleukin-6 stark ausgeprägt war (siehe Tabelle).

<b>Parameter</b>	<b>Spearman (r)</b>	<b>p-Level</b>
<b>A 2zu1 &amp; IL-6 3zu1</b>	0,5389541	0,0142046
<b>A 2zu1 &amp; IL-6 3zu2</b>	0,5458646	0,0127836
<b>A 3zu1 &amp; IL-6 3zu1</b>	0,5765905	0,0077849
<b>A 3zu2 &amp; MCP- 3zu1</b>	-0,4781950	0,0329504

Tabelle 13: Korrelationen von Adrenalin mit vasokonstriktiven und immunologischen Parametern in der Stent-Gruppe

### 3.3.3 Endothelin

Bei den Korrelationen von Endothelin zu den anderen Faktoren des Blutplasmas lassen sich insbesondere bei der Coronarangiographie vermehrte Zusammenhänge erkennen, von denen nur einige sinnvolle verwertet werden konnten. So zeigten sich Zusammenhänge zwischen dem Endothelin im Plasma und der Konzentration an Interleukin-6, Interleukin-10 und dem Monocyte chemotactic protein-1 (siehe Tabelle).

Parameter	Spearman (r)	p-Level
ET1 & IL-6 3	0,3491725	0,0043607
ET1 & MCP-1 1	0,2492268	0,0452787
ET3 & A1	0,4010055	0,0009317
ET3 & IL-6 3	0,3483090	0,0044650
ET3 & MCP-1 3	0,3673050	0,0026141
ET3 & IL-10 1	-0,2460300	0,0482058
ET3 & IL-10 2	-0,2468740	0,0474181
ET 2zu1 & A 2zu1	0,3449350	0,0048943
ET 3zu1 & IL-10 3zu2	0,2509564	0,0437570
ET 3zu2 & A 3zu1	-0,2754200	0,0263805

Tabelle 14: Korrelationen von Endothelin mit vasokonstriktiven und immunologischen Parametern in der Coro-Gruppe

### 3 Ergebnisse

---

In der PTCA-Gruppe wurden lediglich Korrelationen zwischen Endothelin und Interleukin-10 vorgefunden (siehe Tabelle).

<b>Parameter</b>	<b>Spearman (r)</b>	<b>p-Level</b>
<b>ET1 &amp; A2</b>	0,6545454	0,0288646
<b>ET3 &amp; IL-10 3</b>	0,6727273	0,0233130
<b>ET 2zu1 &amp; A 3zu1</b>	-0,6272730	0,0388453

Tabelle 15: Korrelationen von Endothelin mit vasokonstriktiven und immunologischen Parametern in der PTCA-Gruppe

Neben den schon aus den vorherigen zwei Gruppen bekannten Korrelationen konnte insbesondere der Zusammenhang zwischen Endothelin und der Konzentration an C-reaktivem Protein im Plasma verdeutlicht werden (siehe Tabelle).

<b>Parameter</b>	<b>Spearman (r)</b>	<b>p-Level</b>
<b>ET1 &amp; IL-6 3</b>	0,4896578	0,0284210
<b>ET1 &amp; CRP2</b>	0,5154251	0,2002240
<b>ET1 &amp; CRP3</b>	0,5483265	0,0123061
<b>ET3 &amp; NA2</b>	0,5957127	0,0055790
<b>ET 2zu1 &amp; IL-10 3zu2</b>	0,4778030	0,0331149
<b>ET 3zu1 &amp; CRP 3zu1</b>	-0,5157890	0,0199198
<b>ET 3zu2 &amp; IL-10 3zu2</b>	-0,5052630	0,0230592

Tabelle 16: Korrelationen von Endothelin mit vasokonstriktiven und immunologischen Parametern in der Stent-Gruppe

### 3.3.4 C-reaktives Protein

In der Gruppe der Patienten, bei denen diagnostisch eine Coronarangiographie durchgeführt worden ist, konnte der Zusammenhang zwischen dem C-reaktiven Protein und dem Interleukin-6 in zahlreichen Korrelationen dargestellt werden (siehe Tabelle). Neben diesen fanden sich zusätzlich einige signifikante Korrelationen, die die Plasmakonzentration an Interleukin-10 und dem Monocyte chemotactic protein-1 betreffen.

Parameter	Spearman (r)	p-Level
CRP1 & IL-6_1	0,6186031	0,0000000
CRP2 & IL-6_1	0,6667395	0,0000000
CRP2 & IL-6_2	0,4441979	0,0002100
CRP2 & MCP-1_1	0,2472922	0,0470320
CRP3 & NA2	0,3214231	0,0090333
CRP3 & IL-6_1	0,6061530	0,0000001
CRP3 & IL-6_2	0,4382910	0,0002606
CRP3 & IL-6_3	0,2867416	0,0205698
CRP3 & MCP-1_1	0,2644623	0,0332663
CRP 3zu1 & IL-6 3zu1	0,3115506	0,0115277
CRP 3zu1 & IL-6 3zu2	0,2825968	0,0225562
CRP 3zu1 & IL-10 3zu2	0,2519177	0,0429296
CRP 3zu2 & IL-6 3zu1	0,3681570	0,0025501
CRP 3zu2 & IL-6 3zu2	0,2867210	0,0205756

Tabelle 17: Korrelationen vom C-reaktiven Protein mit vasokonstriktiven und immunologischen Parametern in der Coro-Gruppe

Auch bei dem PTCA-Kollektiv konnte, wie zuvor bei der Coronarangiographie-Gruppe, signifikante Zusammenhänge zwischen dem C-reaktiven Protein und dem Interleukin-6 im Plasma gezeigt werden. (siehe Tabelle).

Parameter	Spearman (r)	p-Level
CRP1 & NA3	-0,6090910	0,0466957
CRP1 & IL-10_1	0,7272727	0,0112050
CRP1 & IL-10_2	0,7000000	0,0164710
CRP1 & IL-10_3	0,7545455	0,0072820
CRP2 & IL-10_1	0,7181818	0,0127996
CRP2 & IL-10_2	0,6636364	0,0259841
CRP2 & IL-10_3	0,7363636	0,0097595
CRP3 & IL-6_1	0,6454545	0,0319628
CRP3 & IL-6_3	0,8181820	0,0044732
CRP3 & IL-10_1	0,7909091	0,0037461
CRP3 & IL-10_3	0,7636364	0,0062331
CRP 2zu1 & NA 3zu1	0,6272727	0,0388453
CRP 2zu1 & IL-6 2zu1	0,7181818	0,0127996
CRP 2zu1 & IL-10 3zu1	-0,6636360	0,0259841
CRP 3zu1 & A 3zu2	0,7272727	0,0112050
CRP 3zu1 & IL-10 3zu2	0,6636364	0,0259841
CRP 3zu2 & A 3zu2	0,7454545	0,0084547

Tabelle 18: Korrelationen vom C-reaktiven Protein mit vasokonstriktiven und immunologischen Parametern in der PTCA-Gruppe

Ähnliche Ergebnisse wie in den zwei Kollektiven zuvor konnten auch bei der Stent-Gruppe beobachtet werden (siehe Tabelle).

Parameter	Spearman (r)	p-Level
CRP2 & ET1	0,5154251	0,2002240
CRP3 & ET1	0,5483265	0,0123061
CRP3 & IL-6_2	0,4887218	0,0287720
CRP3 & IL-10_3	0,4482889	0,0474382
CRP 2zu1 & ET 3zu1	-0,6626510	0,0014533
CRP 3zu1 & ET 3zu1	-0,5157890	0,0199198
CRP 3zu1 & IL-6 2zu1	0,6661650	0,0013421
CRP 3zu2 & IL-6 2zu1	0,6526320	0,0018136
CRP 3zu2 & IL-6 3zu1	0,4441102	0,0498000

Tabelle 19: Korrelationen vom C-reaktiven Protein mit vasokonstriktiven und immunologischen Parametern in der Stent-Gruppe

### 3.3.5 Interleukin-6

Neben den zahlreichen Korrelationen, die bereits bei den vorher behandelten Parametern aufgezeigt worden sind, konnten zusätzlich Korrelationen zwischen den Plasmakonzentrationen von Interleukin-6 und Interleukin-10 und insbesondere signifikante Zusammenhänge zwischen Interleukin-6 und dem Monocyte chemoattractant protein-1 festgestellt werden (siehe Tabelle).

Parameter	Spearman (r)	p-Level
IL-6_1 & CRP1	0,6186031	0,0000000
IL-6_1 & CRP2	0,6667395	0,0000000
IL-6_1 & CRP3	0,6061530	0,0000001
IL-6_1 & MCP-1_1	0,3800739	0,0017908
IL-6_1 & MCP-1_2	0,3812459	0,0017284
IL-6_1 & MCP-1_3	0,3445318	0,0049479
IL-6_2 & ET3	0,2603310	0,0362254
IL-6_2 & CRP2	0,4441979	0,0002100
IL-6_2 & CRP3	0,4382910	0,0002606
IL-6_2 & MCP-1_2	0,4609811	0,0001113
IL-6_2 & MCP-1_3	0,2940707	0,0174207
IL-6_3 & A1	0,2496639	0,0448900
IL-6_3 & ET1	0,3491725	0,0043607
IL-6_3 & ET3	0,3483090	0,0044650
IL-6_3 & CRP3	0,2867416	0,0205698
IL-6_3 & MCP-1_1	0,3357451	0,0062532
IL-6_3 & MCP-1_2	0,4647366	0,0000962
IL-6_3 & MCP-1_3	0,4640757	0,0000987
IL-6_2zu1 & MCP-1_2zu1	0,2907937	0,0187737
IL-6_3zu1 & CRP_3zu1	0,3115506	0,0115277
IL-6_3zu1 & CRP_3zu2	0,3681570	0,0025501
IL-6_3zu2 & CRP_3zu1	0,2825968	0,0225562
IL-6_3zu2 & CRP_3zu2	0,2867210	0,0205756
IL-6_3zu2 & IL-10_3zu2	0,3486832	0,0044195

Tabelle 20: Korrelationen von Interleukin-6 mit vasokonstriktiven und immunologischen Parametern in der Coro-Gruppe

Hervorzuheben ist, daß in der PTCA-Gruppe und der Stent-Gruppe die Zusammenhänge zwischen den Plasmakonzentrationen von Interleukin-6 und von Interleukin-10 deutlicher ausgeprägt waren (siehe Tabellen).

Parameter	Spearman (r)	p-Level
IL-6_1 & ET3	0,6272727	0,0388453
IL-6_1 & CRP3	0,6454545	0,0319628
IL-6_1 & IL-10_1	0,6181818	0,0426456
IL-6_1 & IL-10_2	0,6818182	0,0208429
IL-6_1 & IL-10_3	0,6272727	0,0388453
IL-6_3 & CRP3	0,8181820	0,0044732
IL-6_2zu1 & CRP_2zu1	0,7181818	0,0127996
IL-6_3zu1 & MCP-1_2zu1	0,8818182	0,0003302
IL-6_3zu2 & MCP-1_2zu1	0,6818180	0,0208429
IL-6_3zu2 & IL-10_3zu2	0,6272730	0,3884530

Tabelle 21: Korrelationen von Interleukin-6 mit vasokonstriktiven und immunologischen Parametern in der PTCA-Gruppe

Parameter	Spearman (r)	p-Level
IL-6_1 & MCP-1_2	-0,4469530	0,0481838
IL-6_2 & CRP3	0,4887218	0,0287720
IL-6_3 & ET1	0,4896578	0,0284210
IL-6_2zu1 & CRP_3zu1	0,6661650	0,0013421
IL-6_2zu1 & CRP_3zu2	0,6526320	0,0018136
IL-6_2zu1 & MCP-1_2zu1	0,5473680	0,0124902
IL-6_2zu1 & MCP-1_3zu2	-0,6210530	0,0034728
IL-6_2zu1 & IL-10_3zu1	0,5919520	0,0059663
IL-6_3zu1 & A_2zu1	0,5389541	0,0142046
IL-6_3zu1 & A_3zu1	0,5765905	0,0077849
IL-6_3zu1 & CRP_3zu2	0,4441102	0,0498000
IL-6_3zu2 & A_2zu1	0,5458646	0,0127836
IL-6_3zu2 & A_3zu1	0,6676692	0,0012968
IL-6_3zu2 & MCP-1_2zu1	-0,4812030	0,0317110
IL-6_3zu2 & IL-10_3zu1	-0,5716440	0,0084588

Tabelle 22: Korrelationen von Interleukin-6 mit vasokonstriktiven und immunologischen Parametern in der Stent-Gruppe

### 3.3.6 Interleukin-10

Sowohl in der Coro-Gruppe als auch in der PTCA-Gruppe konnten neben den oben schon angeführten Korrelationen, wie z.B. denen zwischen Interleukin-10 und Endothelin, C-reaktivem Protein und Interleukin-6 keine weiteren Korrelationen beobachtet werden.

Parameter	Spearman (r)	p-Level
IL-10_1 & ET3	-0,2460300	0,0482058
IL-10_2 & ET3	-0,2468740	0,0474181
IL-10_3zu2 & ET_3zu1	0,2509564	0,0437570
IL-10_3zu2 & CRP_3zu1	0,2519177	0,0429296
IL-10_3zu2 & IL-6_3zu2	0,3486832	0,0044195

Tabelle 23: Korrelationen von Interleukin-10 mit vasokonstriktiven und immunologischen Parametern in der Coro-Gruppe

IL-10_1 & ET3	0,7545455	0,0072820
IL-10_1 & CRP1	0,7272727	0,0112050
IL-10_1 & CRP2	0,7181818	0,0127996
IL-10_1 & CRP3	0,7909091	0,0037461
IL-10_1 & IL-6_1	0,6181818	0,0426456
IL-10_2 & ET3	0,6363636	0,0352870
IL-10_2 & CRP1	0,7000000	0,0164710
IL-10_2 & CRP2	0,6636364	0,0259841
IL-10_2 & IL-6_1	0,6818182	0,0208429
IL-10_3 & ET3	0,6727273	0,0233130
IL-10_3 & CRP1	0,7545455	0,0072820
IL-10_3 & CRP2	0,7363636	0,0097595
IL-10_3 & CRP3	0,7636364	0,0062331
IL-10_3 & IL-6_1	0,6272727	0,0388453
IL-10_3zu1 & CRP_2zu1	-0,6636360	0,0259841
IL-10_3zu2 & A_3zu2	0,6909091	0,0185650
IL-10_3zu2 & CRP_3zu1	0,6636364	0,0259841
IL-10_3zu2 & IL-6_3zu2	0,6272730	0,0388453

Tabelle 24: Korrelationen von Interleukin-10 mit vasokonstriktiven und immunologischen Parametern in der PTCA-Gruppe

Im Gegensatz zum Coro- und PTCA-Kollektiv wurden in der Gruppe der Stentimplantierten signifikante Zusammenhänge zwischen der Interleukin-10-Plasmakonzentration und der Plasmakonzentration an Monocyte chemotactic protein-1 gefunden. Weitere Korrelationen wurden bereits in den vorherigen Abschnitten aufgeführt.

<b>Parameter</b>	<b>Spearman (r)</b>	<b>p-Level</b>
<b>IL-10 2 &amp; NA1</b>	-0,4766920	0,0335841
<b>IL-10 3 &amp; CRP3</b>	0,4482889	0,0474382
<b>IL-10 3zu1 &amp; IL-6 2zu1</b>	0,5919520	0,0059663
<b>IL-10 3zu1 &amp; IL-6 3zu2</b>	-0,5716440	0,0084588
<b>IL-10 3zu1 &amp; MCP-1 2zu1</b>	0,6077470	0,0044760
<b>IL-10 3zu1 &amp; MCP-1 3zu2</b>	-0,6235430	0,0033076
<b>IL-10 3zu2 &amp; ET 2zu1</b>	0,4778030	0,0331149
<b>IL-10 3zu2 &amp; ET 3zu2</b>	-0,5052630	0,0230592

Tabelle 25: Korrelationen von Interleukin-10 mit vasokonstriktiven und immunologischen Parametern in der Stent-Gruppe

### 3.3.7 Monocyte chemotactic protein-1

Wie bereits im Abschnitt „3.3.3 Endothelin“ angeführt, besteht in der Coronarangiographiegruppe ein signifikanter Zusammenhang zwischen Monocyte chemotactic protein-1 und Endothelin. Ebenfalls konnte in einigen Abschnitten gezeigt werden, daß Korrelationen zwischen der Interleukin-6-, der Adrenalin- und der Plasmakonzentration an Monocyte chemotactic protein-1 existieren.

Parameter	Spearman (r)	p-Level
MCP-1_1 & NA2	0,2478255	0,0465432
MCP-1_1 & ET1	0,2492268	0,0452787
MCP-1_1 & A1	0,2670790	0,0314988
MCP-1_1 & CRP2	0,2472922	0,0470320
MCP-1_1 & CRP3	0,2644623	0,0326630
MCP-1_1 & IL-6_1	0,3800739	0,0017908
MCP-1_2 & A1	0,3591862	0,0032991
MCP-1_2 & A2	0,2668765	0,0316327
MCP-1_2 & ET1	0,2614288	0,0354183
MCP-1_2 & ET3	0,3974510	0,0010441
MCP-1_2 & IL-6_2	0,4609811	0,0001113
MCP-1_3 & A1	0,3746982	0,0021038
MCP-1_3 & A2	0,2908686	0,0187418
MCP-1_3 & ET1	0,2538415	0,0413127
MCP-1_3 & IL-6_3	0,4640757	0,0000987
MCP-1_2zu1 & IL-6_2zu1	0,2907937	0,0187737

Tabelle 26: Korrelationen vom Monocyte chemotactic protein-1 mit vasokonstriktiven und immunologischen Parametern in der Coro-Gruppe

Auch beim PTCA-Kollektiv wurden Korrelationen sowohl zwischen den Absolutwerten von Adrenalin und dem Monocyte chemotactic protein-1, als auch zwischen den Differenzwerten der Plasmakonzentration an Interleukin-6 und Monocyte chemotactic protein-1 aufgezeigt.

Parameter	Spearman (r)	p-Level
MCP-1 2 & A2	-0,6090910	0,0466957
MCP-1 2zu1 & IL-6 3zu1	0,8818182	0,0003302
MCP-1 2zu1 & IL-6 3zu2	0,6818180	0,0208429
MCP-1 3zu2 & NA 2zu1	-0,7727270	0,0052995

Tabelle 27: Korrelationen vom Monocyte chemotactic protein-1 mit vasokonstriktiven und immunologischen Parametern in der PTCA-Gruppe

Neben den Korrelationen, die schon beim PTCA-Kollektiv entdeckt worden sind, wurden zusätzlich signifikante Zusammenhänge zwischen dem Monocyte chemotactic protein-1 und der Plasmakonzentration an Interleukin-10 gefunden.

Parameter	Spearman (r)	p-Level
MCP-1 1 & NA1	0,4466170	0,0483728
MCP-1 1 & NA2	0,6000000	0,0051629
MCP-1 2 & IL-6 1	-0,4469530	0,0481838
MCP-1 3 & NA2	0,4663408	0,0382081
MCP-1 2zu1 & IL-6 2zu1	0,5473680	0,0124902
MCP-1 2zu1 & IL-6 3zu2	-0,4812030	0,0317110
MCP-1 2zu1 & IL-10 3zu1	0,6077470	0,0044760
MCP-1 3zu1 & A 3zu2	-0,4781950	0,0329504
MCP-1 3zu2 & IL-6 2zu1	-0,6210530	0,0034728
MCP-1 3zu2 & IL-10 3zu1	-0,6235430	0,0033076

Tabelle 28: Korrelationen vom Monocyte chemotactic protein-1 mit vasokonstriktiven und immunologischen Parametern in der Stent-Gruppe

## **4 Diskussion**

### **4.1 Einführung**

In dieser klinisch kontrollierten Studie wurden konsekutiv bei klinischer Diagnostik bzw. Intervention der Einfluß einer PTCA oder Stentimplantation auf den Verlauf vasokonstriktiver Faktoren und immunologischer Mediatoren geprüft. Infolgedessen wurden bei insgesamt 96 Patienten Plasmakonzentrationen von Katecholaminen, Endothelin, C-reaktivem Protein, Interleukin-6, Interleukin-10 und Monocyte chemotactic Protein-1 bestimmt. Noradrenalin und Adrenalin wurden ausgewählt, um die kurzfristige und Endothelin um die längerfristige Vasokonstriktion zu berücksichtigen. Ferner ist bekannt, daß die Immunantwort beeinflusst wird von verschiedensten neuronalen und neuroendokrinen Mechanismen. Der Zusammenhang zwischen der Aktivität des sympathomimetischen Nervensystems und dem regulativen Effekt von Katecholaminen auf die Sekretion von Zytokinen aus Makrophagen, Monozyten, sowie T-Zellen ist ein bereits in vitro gut bekanntes Phänomen. Um zu eruieren, ob diese in vitro gefundenen Aussagen sich auch in vivo wiederfinden, wurden die Katecholamine mit den inflammatorischen und antiinflammatorischen Zytokinen verglichen. Auch bei den inflammatorischen Zytokinen wurden Faktoren ausgewählt, die sowohl die sofortige, als auch die protrahierende Entzündungsreaktion darstellen. Dabei repräsentiert IL-6 die sofortige und lokale, hingegen CRP die verspätete und systemische Entzündungsreaktion. Um das Gleichgewicht zwischen Th1- und Th2-Zellen zu verdeutlichen, wurde neben IL-6 auch IL-10 mit in unsere Studie aufgenommen. Zusätzlich wurde noch MCP-1 als weiterer Vertreter der inflammatorischen Reaktion hinzugenommen, um die Aktivität der Monozyten näher beurteilen zu können.

In der Diskussion sollen zuerst die vasomotorischen, danach die inflammatorischen Faktoren abgehandelt werden.

Dabei werden die selbst ermittelten Normwerte der Patienten, die der Coronarangiographie-Gruppe (LV=0, KHK=0) angehören, in die Literatur eingeordnet, um Vergleichswerte für die Plasmaspiegel der Studiengruppen zu erhalten.

Folgend sollen die Plasmaspiegel der Coronarangiographie-Patienten mit denen der Patienten verglichen werden, die sich entweder einer PTCA oder einer Stentimplantation unterzogen lassen haben.

Danach wird in einer Gesamtbetrachtung die Beziehung zwischen vasokonstriktiven und inflammatorischen Faktoren erörtert, sowie die Beziehung zwischen den einzelnen inflammatorischen Faktoren untereinander.

## 4.2 Vasomotorische Faktoren

### 4.2.1 Katecholamine

Im Rahmen der Studie wurden Katecholamin-Plasmaspiegel von 96 Probanden bestimmt. Die aus der Coro-Gruppe (LV=0, KHK=0) selbst bestimmten Normbereiche wurden mit Normwerten aus Lehrbüchern, die in Tabelle 34 zusammengefaßt worden sind, verglichen.

	<b>Noradrenalin</b>	<b>Adrenalin</b>
<b>Buddecke/Fischer<sup>19</sup></b>	185-250 µg/ml	30-85 µg/ml
<b>Greiling/Gessner<sup>56</sup></b>	185-275 µg/ml	30-85 µg/ml
<b>Harrison<sup>63</sup></b>	150-350 µg/ml	25-50 µg/ml
<b>Gross/Schölmerich/Geretz<sup>59</sup></b>	126-255 µg/ml	48-124 µg/ml
<b>eigene Daten</b>	341,79 µg/ml ± 21,67 µg/ml	161,15 µg/ml ± 17,51 µg/ml

Tabelle 29: Normbereich für Noradrenalin und Adrenalin

Die in der Literatur aufgeführten Normwerte können nur einen Anhalt für Vergleiche liefern, da zahlreiche Faktoren in den verschiedenen Kollektiven entweder nicht berücksichtigt oder nicht in Untergruppen ausgeweitet sind. Dies betrifft z.B. das Alter der Probanden/Patienten, die Uhrzeit der Untersuchung, Angaben des Intervalls zur letzten Mahlzeit und weiteres. Ferner handelt es sich größtenteils um kranke Patienten, die folglich schon erhöhte Katecholaminwerte aufweisen. Daher erklären sich auch die großen Unterschiede in Bezug auf die Literatur. Im eigenen Kollektiv kommt sicherlich zusätzlich auch eine besondere psychische Belastung hinzu. Bereits Grignani et al. konnten in ihrer Studie zeigen, daß psychischer Stress die Sekretion an Katecholaminen signifikant steigert.<sup>58</sup> Diese psychische Komponente und auch die sehr lange Nüchternheit können die erhöhten Adrenalinwerte erklären.

### 4.2.1.1 Verhalten von Noradrenalin im Verlauf

Die ermittelten Noradrenalin-Konzentrationen im Plasma zeigten in allen Gruppen im Verlauf der Blutabnahmen eine signifikante Steigerung zur zweiten Blutentnahme hin ( $p < 0,05$ ). Lediglich in der Coro-Gruppe konnte von der zweiten zur dritten Blutentnahme hin eine signifikante Senkung der Konzentration gefunden werden, die sogar unter den Ausgangswert fiel ( $p < 0,001$ ) (Abb.15, „3.1.1 Noradrenalin“). Somit kann durch diese Studie verdeutlicht werden, daß sowohl die diagnostische, als auch die therapeutische Intervention zu einer vermehrten Sekretion an Noradrenalin führt, nach der Intervention jedoch wieder fällt.

Folgende Gründe könnten die Ursache dieses Noradrenalinanstieges erklären: Sowohl bei der PTCA als auch bei der Stentimplantation kommt es kurzfristig beim Expandieren des Ballonkatheters zur Okklusion des therapierenden Gefäßes. So konnten Richardt et al. in ihrer Untersuchung zeigen, daß es infolge des Verschlusses des Gefäßes zum Anstieg der Noradrenalin-Konzentration im Blut kommt.<sup>147</sup> Die Ursache für diesen Anstieg wird durch die sympathische Aktivierung durch das ischämische Myokard und die daraus folgende Freisetzung von Noradrenalin aus sympathischen Nervenendigungen im Herzen erklärt.<sup>147</sup> Zur gleichen Erkenntnis kamen Schwaiger et al. in ihrer prospektiven Studie.<sup>169</sup>

Einen weiteren Grund, warum die Noradrenalin-Konzentration auch bei der Coronarangiographie zur zweiten Blutabnahme ansteigt, konnten Karstoft et al. mit den Versuchen an Koronargefäßen von Hasen zeigen. Nichtionisierendes Kontrastmittel (Iohexol) führt zu einer Vasokonstriktion, die durch eine infolge von Iohexol ausgelöste Noradrenalin-Freisetzung bedingt ist.<sup>85</sup>

Ein weiterer Einfluß auf die Noradrenalinsekretion in allen Gruppen ist die Punktion der Gefäße zur Herzkatheterisierung. Schwaiger et al. konnten ebenfalls zeigen, daß es infolge dieser Punktion bei den Patienten zu einem Anstieg der Noradrenalin-Konzentration kommt.<sup>170</sup> Jedoch wäre bei den Patienten mit einer KHK offenbar eine mangelnde Anpassung an diese Form von Streß vorhanden.<sup>170</sup>

Zusammenfassend kann gesagt werden, daß die Punktion des Gefäßes, als auch insbesondere die Ischämie während der Intervention mit einer sympathischen

Aktivierung einhergehen, die demzufolge zu einem signifikanten Anstieg der Noradrenalin-Plasmakonzentration führt.

### **4.2.1.2 Verhalten von Adrenalin im Verlauf**

Die Betrachtung der Adrenalin-Konzentration in den Gruppen zeigt unterschiedliche Verläufe: Während in der Coro-Gruppe zur Diagnostik hin die Adrenalin-Plasmaspiegel ansteigen, um schließlich zur dritten Blutabnahme hin wieder zu fallen, erkennt man einen stetigen Abfall in der PTCA-Gruppe, der zu keiner Zeit signifikant ausfiel (Abb.16, „3.1.2 Adrenalin“). So konnte statistisch festgehalten werden, daß nur in der Coro-Gruppe zwischen der ersten und dritten ( $p < 0,025$ ) sowie zwischen der zweiten und dritten Blutabnahme ( $p < 0,025$ ) eine signifikante Veränderung vorlag. Auch die Betrachtung der Adrenalin-Plasmaspiegel in der Stent-Gruppe ergab, daß keine signifikante Änderung der Adrenalin-Konzentration weder direkt nach der Intervention, noch am folgenden Tag stattfand.

Bereits Ameli et al. konnten ähnliche Ergebnisse in ihrer PTCA-Gruppe beobachten. Sie konnten zeigen, daß die Adrenalin-Konzentration nach erfolgter PTCA absank.<sup>2</sup> Sie begründeten dieses mit dem inhibitorischen Effekt der vermehrten Sekretion von Atrial natriuretischen Faktor (ANF) und dem arteriellen Druckanstieg während der PTCA.<sup>2</sup>

Jedoch bleibt damit noch zu klären, warum nicht ähnliche Ergebnisse in der Stent-Gruppe zu finden sind. Die Gründe hierfür konnten an dieser Stelle nicht geklärt werden.

### **4.2.1.3 Beziehung zwischen Katecholaminen und inflammatorischen bzw. antiinflammatorischen Faktoren**

Proinflammatorische Zytokine spielen in der antimikrobiellen Abwehr, Wundheilung und in bezug auf andere Krankheiten eine entscheidende Rolle, nicht nur für die Regulierung der Inflammation, sondern auch für die Produktion von Wachstumsfaktoren, Zelladhäsion und vasoaktiven Substanzen. Infolge der diagnostischen und therapeutischen Herzkatheterisierung konnte eine verstärkte inflammatorische (IL-6, CRP, MCP-1) und antiinflammatorische (IL-10) Reaktion beobachtet werden, die auf eine verstärkte Produktion von pro- bzw. antiinflammatorischen Zytokinen in Monozyten, Endothelzellen und T-Zellen zurückzuführen ist. Die Reaktion auf die Intervention ist zu einem Teil auf den intrinsischen myokardialen Stress zurückzuführen, der aus der Gewebsverletzung hervorgegangen ist, und nicht nur zur Wundheilung, sondern auch zu einem sekundären Schaden beiträgt. Der Zusammenhang zwischen der Aktivität des sympathomimetischen Nervensystems und dem regulativen Effekt von Katecholaminen auf die Sekretion von Zytokinen aus Makrophagen, Monozyten, sowie T-Zellen ist ein bereits in vitro gut bekanntes Phänomen. Um zu eruieren, ob diese in vitro gefundenen Aussagen sich auch in vivo wiederfinden, wurde das Verhalten der Katecholamine mit denen der inflammatorischen und antiinflammatorischen Faktoren verglichen.

#### ***4.2.1.3.1 Katecholamine und der Einfluß auf das C-reaktive Protein (CRP)***

Beim C-reaktiven Protein konnten signifikante Zusammenhänge bezüglich Adrenalin und Noradrenalin gefunden werden (Tabelle 8-10, „3.3.1 Noradrenalin“; Tabelle 11-13, „3.3.2 Adrenalin“). Es konnte gezeigt werden, daß sowohl Noradrenalin als auch Adrenalin die CRP-Konzentration gleichsinnig beeinflusst. Dies bedeutet, daß ein Konzentrationsanstieg an Noradrenalin oder Adrenalin mit einem Anstieg an CRP im Plasma einhergeht und umgekehrt. Dieses Ergebnis ist nicht verwunderlich, da, wie im nächsten Abschnitt näher erläutert, auch Interleukin-6 durch die Katecholamine beeinflusst wird. Es sei bereits erwähnt, daß in zahlreichen Basisstudien gezeigt werden

konnte, daß Interleukin-6 die Produktion von CRP in der Leber stimuliert und somit zu einer zeitlich versetzten akuten Phase Reaktion führt.<sup>110, 210</sup>

### ***4.2.1.3.2 Katecholamine und der Einfluß auf Interleukin-6***

Bei der Begutachtung des Einflusses von Katecholaminen auf Interleukin-6 konnten wir lediglich bei Adrenalin signifikante Zusammenhänge feststellen (Tabelle 13, Kapitel „3.3.2 Adrenalin“).

Auch De Rijk et al. erzielten an Ratten ähnliche Ergebnisse und konnten einen Einfluß von Adrenalin auf die Interleukin-6-Konzentration im Plasma dokumentieren.<sup>39</sup> Sie zeigten, daß Adrenalin dosisabhängig die Konzentration an Interleukin-6 steigert, und daß ein Maximalwert nach zwei Stunden erreicht wird.<sup>39</sup> Die intravenös infundierte Dosis an Adrenalin entsprach einer Konzentration, die unter Stress vorliegt.<sup>39</sup>

Eine weitere Studie von Papanicolaou et al. konnte experimentell an Tieren zeigen, daß sowohl Streß als auch Katecholamine die endogene Sekretion an Interleukin-6 stimulieren.<sup>133</sup> 15 Minuten nach Beginn der Übung, die bei den Tieren Streß auslöste, erreichten Adrenalin und Noradrenalin ihren Höhepunkt, wobei die Interleukin-6-Konzentration einen zweigipfligen Maximalwert erreichte, nämlich einmal nach 15 Minuten und ein zweites Mal nach 45 Minuten nach Ende des Testes.<sup>133</sup> Positive Korrelationen konnten sowohl zwischen beiden Katecholaminen und Interleukin-6 nach 15 Minuten beobachtet werden.<sup>133</sup>

Der Zusammenhang zwischen der neurohumoralen Regulation und inflammatorischen Prozessen ist insbesondere im Hinblick auf die Entwicklung von Restenosen nach erfolgter Intervention von großer Bedeutung. So konnten Hoja et. al in ihrer Studie aufzeigen, daß eine vermehrte IL-6-Konzentration die Bildung einer Restenose begünstigt.<sup>73</sup> Wie schon in der Einleitung angeführt, können zahlreiche Zellen, wie z.B. Monozyten bzw. Makrophagen, Endothelzellen, T-Zellen und viele mehr, Interleukin-6 ausschütten.

Bereits Heesen et al. konnten anhand von elektiven Kraniotomien zeigen, daß Adrenalin die Stimulation der Interleukin-6 Synthese durch den intrazellulären Anstieg an cAMP in Monozyten steigert.<sup>70</sup>

Auch bezüglich der Endothelzellen konnten ähnliche Ergebnisse erzielt werden. Gornikiewicz et al. konnten an Endothelzelllinien (HMEC-1) unter Verwendung von  $\alpha$ - und  $\beta_{1/2}$ -Rezeptorblockern zeigen, daß die Steigerung von Interleukin-6 durch Adrenalin von der Stimulation der  $\beta_1$ - und  $\beta_2$ -Rezeptoren abhängig ist.<sup>54</sup>

Eine weitere wichtige Erkenntnis machten Ramer et al. in Bezug auf T-Zellen. In ihrer Studie legten sie dar, daß Th-1 Zellen, aber nicht Th-2 Zellen, einen  $\beta_2$ -Rezeptor an der Zelloberfläche exprimieren, und daß ferner über diesen Rezeptor die Produktion an Zytokinen moduliert wird.<sup>142</sup>

Da die Balance von Th1- und Th2-Zellen eine bedeutende Rolle in der Entwicklung der Restenose einnimmt, und die Aktivität von Th1-Zellen gut durch die Konzentration an Interleukin-6 beschrieben wird, kann angenommen werden, daß Adrenalin über den  $\beta_2$ -Rezeptor an Th1-Zellen die Sekretion von Interleukin-6 fördert. Somit kann Adrenalin mit zur Entwicklung einer Restenose nach Herzkatheterisierung beitragen.

Wie an den oben angeführten Studien deutlich wird, konnten hauptsächlich an Zellstudien oder in Tierexperimenten dieser Zusammenhang herausgestellt werden, da sie geringeren Einflußfaktoren unterworfen sind. Da es sich aber in unserem Fall um eine klinische Studie handelt, bei der nicht nur die adrenerge und vasomotorische Achse aktiviert wird, sondern gleichzeitig eine lokale und systemische Entzündungsreaktion, konnte dieser Zusammenhang hier weniger deutlich aufgezeigt werden.

### ***4.2.1.3.3 Katecholamine und der Einfluß auf Interleukin-10***

Die Auswertung des Spearman-Rank Korrelationstests ergab lediglich zwischen Noradrenalin und Interleukin-10 im Stent-Kollektiv (Absolutwerte) und zwischen Adrenalin und Interleukin-10 im PTCA-Kollektiv einen signifikanten Zusammenhang (Differenzwerte) (Tabelle 10 „3.3.1 Noradrenalin“; Tabelle 12 „3.3.2 Adrenalin“). Diese Ergebnisse verdeutlichen, daß ein eventueller Zusammenhang zwischen Noradrenalin bzw. Adrenalin und Interleukin-10 besteht.

In zahlreichen Veröffentlichungen wurde gezeigt, daß die Katecholamine in der Lage sind, die Interleukin-10-Sekretion zu steigern. So demonstrierten van der Poll et al., daß die vorherige Exponierung von mononuklearen Zellen mit Adrenalin und Noradrenalin die Freisetzung von Interleukin-10 steigert.<sup>188</sup> Zu ähnlichen Ergebnissen kamen Elenkov et al., als sie den potentiellen Effekt von Streß auf die Th1/Th2 Balance untersuchten.<sup>43</sup> Des weiteren studierten sie die Fähigkeit der drei Stresshormon-Prototypen -Dexamethason, Adrenalin und Noradrenalin-, wie sie die Interleukin-10-Produktion, induziert durch bakterielle Lipopolysaccharide (LPS), im menschlichen Blut zu verändern vermögen.<sup>43</sup> Ihre Ergebnisse zeigten, daß Katecholamine die Produktion an Interleukin-10 steigern, und daß außerdem  $\beta$ -Adrenorezeptor-Antagonisten den Effekt von Katecholaminen blockieren.<sup>43</sup> Diese Feststellung konnte durch Chen et al. bestätigt werden, die zusätzlich zeigten, daß hingegen  $\alpha$ -Adrenorezeptor-Antagonisten diese Fähigkeit der Inhibierung nicht zugesprochen werden kann.<sup>26</sup> Neben Katecholaminen konnten ebenfalls  $\beta_2$ -Adrenorezeptor-Agonisten die Sekretion von Interleukin-10 aus Makrophagen über einen cAMP abhängigen Signalweg steigern.<sup>26, 138</sup> Ferner konnten Woiciechowsky et al. demonstrieren, daß Katecholamine die de novo Synthese von Interleukin-10 in Monozyten in vitro und in vivo erhöhen.<sup>202, 203</sup>

Der Zusammenhang zwischen den aktivierenden und regulierenden Eigenschaften von Katecholaminen des sympathischen Nervensystems auf Monozyten bzw. Makrophagen ist bereits gut erforscht. Wie bereits im vorherigen Abschnitt „4.2.1.3.2 Katecholamine und der Einfluß auf Interleukin-6“ angeführt, haben Katecholamine einen aktivierenden

Effekt auf T-Zellen, die zur Ausschüttung von Interleukin-6 angeregt werden. Jedoch konnten auch Riese et al. in ihrer Studie verdeutlichen, daß Katecholamine die Interleukin-10 Sekretion steigern, diese jedoch über die direkte Wirkung auf Makrophagen bzw. Monozyten reguliert wird und nicht über T-Zellen.<sup>210</sup>

Anhand der aufgeführten Ergebnisse aus verschiedenen Studien läßt sich erkennen, daß eine verstärkte Freisetzung von Katecholaminen zu einem Anstieg der systemischen Interleukin-10 Konzentration führt. Auch in dieser Studie konnten gleiche Effekte im Stent-Kollektiv an Noradrenalin und im PTCA-Kollektiv an Adrenalin beobachtet werden.

Zusammengefaßt kann somit gesagt werden, daß ein naher Zusammenhang zwischen neuroendokrinem und immunologischem System besteht, wobei Katecholamine durch die Stimulation der Interleukin-10 Bildung in Monozyten und Makrophagen auch immunsuppressive Potenz besitzen.

### ***4.2.1.3.4 Katecholamine und der Einfluß auf das Monocyte chemotactic protein-1***

Zwischen den Katecholaminen und dem Monocyte chemotactic protein-1 konnten zahlreiche Korrelationen aufgezeigt werden ( $p < 0,05$ ) (Tabellen 8-10, „3.3.1 Noradrenalin“; Tabellen 11-13, 3.3.2 Adrenalin“).

Mit den hier ermittelten Daten kann gezeigt werden, daß sowohl Noradrenalin als auch Adrenalin die Sekretion von MCP-1 beeinflussen. Des weiteren läßt sich aus dem signifikanten Ergebnis des Noradrenalin-Differenzwertes vermuten, daß eine Erhöhung sowohl des Noradrenalin-Plasmaspiegels als auch des Adrenalin-Plasmaspiegels mit einer Erhöhung der Monocyte chemotactic protein-1-Konzentration einhergeht.

Es ist weiterhin bekannt, daß Noradrenalin sowohl an  $\alpha$ - als auch an  $\beta_1$ -Adrenorezeptoren und Adrenalin an  $\alpha$ -,  $\beta_1$ - und  $\beta_2$ -Adrenorezeptoren binden und somit deren Wirkung vermitteln. Wie schon in der Einleitung ausführlich erwähnt, wird MCP-1 vor allem durch Endothelzellen, glatte Muskelzellen, Lymphozyten und Makrophagen sezerniert. Um nun die Vermittlung der Regulation der Sekretion von MCP-1 durch Noradrenalin und Adrenalin näher zu charakterisieren, bedarf es weiterer Untersuchungen.

Lediglich Capers et al. konnten in ihrer Studie den direkten Einfluß von Noradrenalin auf MCP-1 in Ratten zeigen und ferner, daß dieser Effekt durch Hydralazin, einem Vasodilatator, komplett gehemmt werden konnte.<sup>21</sup>

Jedoch kann die Schlußfolgerung gezogen werden, daß es infolge der Intervention zu einer Steigerung der adrenergen Reaktion (Noradrenalin, Adrenalin) kommt, die ihrerseits statistisch gesehen zu einer verstärkten Ausschüttung von MCP-1 führt. Eine erhöhte Konzentration an MCP-1 wirkt chemotaktisch auf die Monozyten und Makrophagen und begünstigt letztendlich die Bildung von atherosklerotischen Plaques und stellt ferner ein erhöhtes Risiko der Restenose dar.<sup>15,55</sup>

### 4.2.2 Endothelin

Wie bei den Katecholaminen wurde auch hier, ein Normbereich für Endothelin aus dem Blutplasma der 11 Patienten (Coro, LV=0, KHK=0) bestimmt. Dafür wurden die Ergebnisse der ersten Blutentnahme in Ruhe verwendet und schließlich mit den Normwerten aus der Literatur verglichen. Tabelle 35 gibt die in der Literatur veröffentlichten Endothelin-Plasmaspiegel wieder.

	<b>Endothelin</b>
<b>Cargill et al.</b> <sup>22</sup>	0,9 $\mu\text{g/ml} \pm 0,11 \mu\text{g/ml}$
<b>Sayama et al.</b> <sup>162</sup>	1,8 $\mu\text{g/ml} \pm 0,1 \mu\text{g/ml}$
<b>Setsuta et al.</b> <sup>171</sup>	1,30 $\mu\text{g/ml} \pm 0,16 \mu\text{g/ml}$
<b>Grenier et al.</b> <sup>57</sup>	3,58 $\mu\text{g/ml} \pm 0,99 \mu\text{g/ml}$
<b>Fontana et al.</b> <sup>49</sup>	4,4 $\mu\text{g/ml} \pm 0,8 \mu\text{g/ml}$
<b>Predel et al.</b> <sup>139</sup>	5,0 $\mu\text{g/ml} \pm 0,6 \mu\text{g/ml}$
<b>eigene Daten</b>	2,86 $\mu\text{g/ml} \pm 0,27 \mu\text{g/ml}$

Tabelle 30: Normbereich für Endothelin

Bei der Beurteilung dieser Literaturergebnisse im Vergleich zu den eigenen Daten fällt auf, daß beträchtliche Unterschiede vorliegen. Hierbei sei auf die schon im Kapitel „4.2.1 Katecholamine“ aufgeführten Gründe verwiesen.

### 4.2.2.1 Verhalten von Endothelin im Verlauf

Bei der weiteren Beurteilung der ermittelten Blutparameter wurden folgende Erkenntnisse gewonnen. Bei allen Gruppen zeigte sich im Verlaufe der Endothelinplasmaspiegel ein ähnliches Bild. So wurden im Durchschnitt überall in der zweiten Blutabnahme signifikant höhere Werte ermittelt ( $p < 0,05$ ), die zur dritten Abnahme hin das Ausgangsniveau fast erreichten oder, wie im Falle des PTCA-Kollektivs, sogar unterschritten haben (Abb.17, „3.1.3 Endothelin“). Die Betrachtung der Unterschiede zwischen den einzelnen Gruppen ließ erkennen, daß infolge der Intervention (PTCA oder Stent) die Endothelin-Plasmakonzentrationen einen signifikant höheren Anstieg und abschließend einen Abfall erzielten als die der Coro-Gruppe.

Diese Ergebnisse lassen erkennen, daß die Stentimplantation ein größeres Trauma an der Gefäßwand darstellt als eine reine Coronarangiographie oder eine *Perkutane Transluminale CoronarAngioplasty* (PTCA). Die verstärkte Gefäßreaktion läßt sich an dem insgesamt stärksten Anstieg zur zweiten Blutabnahme (B) hin erkennen.

Ähnliche Beobachtungen machten sowohl Hasdai et al. als auch Tahara et al. in ihren Studien.<sup>64, 180</sup> Sie fanden heraus, daß infolge einer PTCA, die mechanischen Streß (Scherkräfte) am Gefäß verursacht, vermehrt Endothelin von Gefäßzellen ausgeschüttet und produziert wird.<sup>64, 180</sup> In der Veröffentlichung von Leppaluoto et al. wird verdeutlicht, daß jegliche Form von Streß, die mit einer Erhöhung der AdrenalinKonzentration einhergeht, eine Steigerung der Endothelinsekretion zur Folge hat.<sup>103</sup> Diese beiden Ergebnisse führten neben weiteren Gründen auch Schiffrin et al. in ihrer Publikation an.<sup>165</sup>

Ein weiterer Grund für die erhöhten Endothelin-Plasmaspiegel bei der PTCA- oder Stent-Gruppe mögen die kurzfristigen Hypoxien sein, die bei der Ballondilatation oder Stentimplantation zwangsweise eintreten. So beschrieben Lüscher et al., daß Hypoxie die Endothelzellen veranlaßt, Endothelin auszuschütten.<sup>112</sup>

So wie bei Hasdai et al. und Tahara et al. konnte in dieser Studie gezeigt werden, daß nach erfolgter PTCA oder Stentimplantation im Durchschnitt höhere Endothelinpiegel vorlagen als in der Coro-Gruppe.

Basierend auf den Ergebnissen anderer Forscher und den hier gezeigten Konzentrationsverläufen kann folglich festgehalten werden, daß der Anstieg der Endothelin-Plasmakonzentration in der PTCA- und Stent-Gruppe einerseits auf die Scherkräfte am Gefäß und dem damit verbundenen Zellschaden, andererseits auf die Hypoxie infolge der Dilatation des Gefäßes bzw. der Plazierung des Stents, sowie auf den Einfluß von Adrenalin zurückzuführen ist. Neben diesem scheint in der Coro-Gruppe der Einfluß des Kontrastmittels ein entscheidender Faktor zu sein, der bereits von Sung et al. in einer in vitro Studie nachgewiesen werden konnte. Sie zeigten, daß Kontrastmittel zu einer vermehrten Bildung und Ausschüttung von Endothelin führt.<sup>179</sup>

#### **4.2.2.2 Beziehung zwischen Endothelin und inflammatorischen bzw. antiinflammatorischen Faktoren**

Wie bei den Katecholaminen soll an dieser Stelle auch der Einfluß von Endothelin als Vasokonstriktor auf immunologische Prozesse verdeutlicht werden.

##### ***4.2.2.2.1 Endothelin und der Einfluß auf das C-reaktive Protein (CRP)***

Bei der Untersuchung, ob eine Beziehung zwischen der Plasmakonzentration an Endothelin und am C-reaktiven Protein untereinander besteht, konnten nur beim Stent-Kollektiv signifikante Korrelationen gefunden werden (Tabelle 16, 3.3.3 „Endothelin“). Die indirekte Beziehung zwischen diesen beiden Faktoren ist nicht verwunderlich, da einerseits Endothelin durch Interleukin-6 positiv beeinflusst wird und andererseits Interleukin-6 direkt auf den Plasmaspiegel vom C-reaktiven Protein wirkt.

Somit kommt man zu dem Schluß, daß Endothelin indirekt die Konzentration vom C-reaktiven Protein beeinflusst und über Interleukin-6 eine unspezifische inflammatorische Reaktion auslöst. Somit sei auf das nächste Kapitel zu verweisen.

##### ***4.2.2.2.2 Endothelin und der Einfluß auf Interleukin-6***

Bei der Analyse von Korrelationen zwischen Endothelin und Interleukin-6 ergaben sich einige signifikante Korrelationen, die die Absolutwerte betreffen (Tabelle 14-16, „3.3.3 Endothelin“). Somit konnte man einen Zusammenhang dieser beiden Faktoren zeigen.

Bereits Browatzki et al. konnten in der Untersuchung an isolierten vaskulären glatten Muskelzellen zeigen, daß Endothelin die Sekretion von Interleukin-6 dosisabhängig steigert und daß ferner diese Stimulation durch ET-A-Rezeptorantagonisten gehemmt wird.<sup>17</sup> In ihrer Studie fungierte Endothelin als Marker für die inflammatorische Aktivität in glatten Muskelzellen.<sup>17</sup> Somit konnte anhand der Studie von Browatzki et al. demonstriert werden, daß Endothelin die inflammatorische Antwort in vaskulären glatten Muskelzellen fördert.

Auch Matsuno et al. kamen ebenfalls zu diesem Ergebnis und zeigten weiterhin, daß die Stimulation zwar durch ET-A-Rezeptorantagonisten, aber nicht durch ET-B-Rezeptorantagonisten gehemmt wird.<sup>118</sup>

Anhand dieser Studien kann somit verdeutlicht werden, daß Endothelin die Interleukin-6-Konzentration über den ET-A-Rezeptor positiv beeinflusst und ferner eine lokale inflammatorische Reaktion des Gefäßes auslöst, die letztendlich weiter zu einer Bildung von akuten Phase Proteinen führt und somit eine systemische und unspezifische inflammatorische Reaktion auslöst.

### ***4.2.2.2.3 Endothelin und der Einfluß auf Interleukin-10***

Auch zwischen Endothelin und Interleukin-10 ließen sich zahlreiche signifikante Korrelationen finden (Tabelle 14-16, „3.3.3 Endothelin“). Somit konnte gezeigt werden, daß Endothelin einen direkten Einfluß auf Interleukin-10 hat und außerdem, daß eine Erhöhung des Endothelins eine Erhöhung des Interleukin-10 bedingt.

Auch der genaue Weg der Beeinflussung muß in weiteren Studien näher eruiert werden. Lediglich die Studie von Yamamoto et al. konnte in vivo zeigen, daß ein Endothelschaden, der durch einen E.coli Infekt ausgelöst worden war, zu einem Anstieg an Endothelin und Interleukin-10 führt.<sup>206</sup> Somit könnte folgender denkbarer Zusammenhang vorliegen: Infolge der Endothelschädigung, die in allen drei Gruppen anzutreffen ist, kommt es zu einer inflammatorischen Reaktion, die an dem Anstieg der Interleukin-6-Plasmakonzentration nach erfolgter Herzkatheterisierung erkennbar ist. Diese Reaktion aktiviert sowohl Makrophagen als auch T-Zellen. Die Makrophagen sezernieren Interleukin-10, welches als negativer-feedback Mechanismus agiert.<sup>88</sup> Damit wird eine überschießende Reaktion der Makrophagen bzw. Monozyten verhindert. Ferner scheint es im Rahmen der Aktivierung der T-Zellen zu einer Balancierung und Regulierung von Th1- und Th2 –Zellen zu kommen, mit einer verstärkten Aktivierung von Th2-Zellen, die vermehrt Interleukin-10 sezernieren und somit die phagozytenvermittelte Immunabwehr der Th1-Zellen hemmen. Letztendlich führen die hier aufgeführten Ergebnisse zu dem Schluß, daß Interleukin-10 eine überschießende inflammatorische Reaktion durch die Aktivierung von Endothelin hemmt und somit ein Entgleisen der inflammatorischen Reaktion verhindert. Dieses

könnte im Rahmen der Restenose und der Entwicklung von atherosklerotischen Plaques von Interesse sein.

### ***4.2.2.2.4 Endothelin und der Einfluß auf das Monocyte chemotactic protein-1***

Die Auswertung des Spearman Rank Korrelationstests ergab, daß lediglich in der Coro-Gruppe signifikante Korrelationen zwischen der Plasmakonzentration an Endothelin und MCP-1 bestehen (Tabelle 14, „3.3.3 Endothelin“). Inwiefern Endothelin die Plasmakonzentration vom Monocyte chemotactic protein-1 beeinflussen kann, konnte nicht eindeutig geklärt werden.

In einer Studie von Watson et al., die die Fähigkeit zu inflammatorischen Prozessen von glatten respiratorischen Muskelzellen untersuchten, konnte gezeigt werden, daß Endothelin nicht in der Lage war, die Freisetzung an MCP-1 oder deren Expression an mRNA zu stimulieren.<sup>193</sup>

Jedoch konnte eine neuere Studie von Chen et al. sowohl in vitro als auch in vivo zeigen, daß Endothelin-1 direkt die MCP-1 mRNA Expression und Produktion stimuliert.<sup>25</sup> Zusätzlich konnten die Ergebnisse von Chen et al. zeigen, daß die Endothelin-1 induzierte Expression von MCP-1 durch den Endothelin-A-Rezeptor über eine Proteinkinase C (PK-C) vermittelt wird.<sup>25</sup>

Durch die Ergebnisse der oben angeführten Studie und die gefundenen Signifikanzen kann somit festgehalten werden, daß die verstärkte Sekretion an Endothelin, die durch den Endothelschaden und die Hypoxie hervorgerufen worden ist, mitunter zur Rekrutierung von Monozyten und Makrophagen beiträgt und somit mit eine Rolle in der Bildung von Restenosen, atherosklerotischen Plaques, sowie einer vermehrten Intimahyperplasie spielt.

### 4.3 Immunologische Faktoren

Im weiteren Verlauf werden die inflammatorischen und antiinflammatorischen Faktoren einzeln betrachtet und ihr Verhalten im Verlaufe des Untersuchungszeitraums erörtert. Zusätzlich werden die Einflüsse der Zytokine auf andere pro- und antiinflammatorische Faktoren überprüft und deren Auswirkungen verdeutlicht.

#### 4.3.1 C-reaktives Protein

Wie auch bei den vorherigen Parametern wurden wieder Normwerte aus der Coro-Gruppe (LV=0, KHK=0) zum Vergleich bestimmt und mit denen aus der Literatur verglichen.

	<b>C-reaktives Protein</b>
<b>Buddecke/Fischer<sup>19</sup></b>	<3 µg/ml
<b>Greiling/Gressner<sup>56</sup></b>	<6 µg/ml
<b>Herold<sup>72</sup></b>	<5 µg/ml
<b>Classen/Diehl/Kochsiek<sup>30</sup></b>	<5 µg/ml
<b>Ridker et al.<sup>150</sup></b>	1,10 µg/ml
<b>eigene Daten</b>	2,16 µg/ml ± 0,66 µg/ml

Tabelle 31: Normbereich für C-reaktives Protein

In diesem Falle paßt der ermittelte Durchschnittswert der Patienten vor der Koronarangiographie sehr gut zu den Werten aus der Literatur, die in Tabelle 36 festgehalten worden sind.

Anhand der Verläufe der CRP-Spiegel des Blutplasmas aller Gruppen läßt sich erkennen, daß insbesondere von der zweiten zur dritten Blutabnahme die Plasmakonzentrationen signifikant ansteigen ( $p < 0,05$ ; Tabelle 4, „3 Ergebnisse“; Abb.18, „3.1.4 C-reaktives Protein“). Dieses verdeutlicht, daß es sich hier um eine verzögerte unspezifische inflammatorische Reaktion handelt, die erst Stunden nach der Herzkatheterisierung ihr volles Potential erreicht. Die Ursache dieser verzögerten

Reaktion basiert auf der besonderen Kinetik und der Stimulation vom C-reaktiven Protein. So konnten zahlreiche Wissenschaftler in Studien zeigen, daß es infolge der Interleukin-6-Sekretion zu einer Stimulation der Synthese und Expression vom C-reaktivem Protein in der Leber kommt.<sup>155, 183, 210</sup> Auch in dieser Studie konnten mit Hilfe des Spearman Rank Korrelationstests signifikante Zusammenhänge zwischen der Sekretion an Interleukin-6 und dem C-reaktivem Protein aufgezeigt werden ( $p < 0,05$ ) (Tabelle 17-19, „3.3.4 C-reaktives Protein“). Die Betrachtung der Plasmakonzentrationsverläufe von Interleukin-6 und CRP zeigt eindeutig, daß Interleukin-6 direkt auf die Produktion vom C-reaktiven Protein einwirkt, da es wesentlich früher im Plasma nachweisbar ist als die Konzentration an CRP.

Mit den hier gefundenen Resultaten läßt sich verdeutlichen, daß es infolge eines lokalen Stimulus in den Koronararterien (Stent > PTCA > Coro) nicht nur zu einer lokalen inflammatorischen Reaktion kommt, sondern darüber hinaus eine unspezifische inflammatorische Reaktion in Gang gesetzt wird, deren Folge die Bildung von akute Phase Proteinen (CRP) ist.

Erst in den letzten Jahren konnte man durch zahlreiche Studien zeigen, daß das C-reaktive Protein in der Entstehung und der Prognose der Atherosklerose mit ein entscheidender Faktor darstellt. Neben zahlreichen Metaanalysen konnte auch Beattie et al. in ihrer klinischen Studie aufzeigen, daß erhöhte CRP-Werte ( $> 0,38$  mg/dL) assoziiert sind mit einem 4 fach höherem Risiko eine instabile Ischämie in Patienten zu entwickeln, die an einer koronaren Herzkrankheit leiden.<sup>7</sup> Dieses Risiko konnte gleichzeitig gesenkt werden durch die Einnahme von Statinen oder  $\beta$ -Blocker.<sup>7</sup> Die Reduktion des inflammatorischen Prozesses durch  $\beta$ -Blocker konnte bereits Ohtsuka et al. zeigen. Sie demonstrierten, daß  $\beta$ -Blocker durch die Senkung des sympathischen Tonus die inflammatorische Reaktion dämpft.<sup>130</sup> Diese Ergebnisse implizieren, daß CRP ein Risikofaktor für zukünftige coronare Ereignisse darstellt, ausgelöst durch eine ischämisch bedingte Inflammation.

Ferner konnte ein weiterer Zusammenhang festgestellt werden. So konnte man aus dem Spearman Rank Korrelationstest erkennen, daß in allen drei Gruppen Beziehungen zwischen der Plasmakonzentration an C-reaktivem Protein und Interleukin-10 existieren, die sich sowohl auf die Absolutwerte als auch auf die Differenzwerte erstrecken ( $p < 0,05$ ) (Tabelle 17-19, „3.3.4 C-reaktives Protein“).

Die hier gefundenen Zusammenhänge von den Konzentration an CRP und Interleukin-10 lassen vermuten, daß es sich um einen feed-back Mechanismus handelt, wie er auch von zahlreichen Forschern zwischen Interleukin-6 und Interleukin-10 gefunden worden ist. Somit wird verhindert, daß ein Stimulus nicht zu einem Überschießen einer unspezifischen inflammatorischen Reaktion führt, sondern durch die Produktion des antiinflammatorischen Zytokins Interleukin-10 abgebremst wird.

### 4.3.2 Interleukin-6

Da bisher noch keine allgemeingültigen Normbereiche für den Interleukin-6-Plasmaspiegel existieren, sollte mit den gewonnenen Daten aus dem Coro-Kollektiv (LV=0, KHK=0) vor erfolgter Intervention ein Normbereich ermittelt werden, um somit Vergleichswerte zu haben.

Die Tabelle 32 zeigt die von verschiedenen Forschergruppen ermittelten Normalwerte.

	<b>Interleukin-6</b>
<b>Kristiansson et al.</b> <sup>96</sup>	16 $\mu\text{g/ml} \pm 13 \mu\text{g/ml}$
<b>Heesen</b> <sup>71</sup>	3,5 $\mu\text{g/ml}$
<b>Rohde</b> <sup>157</sup>	0,75 $\mu\text{g/ml} \pm 0,19 \mu\text{g/ml}$
<b>Rifai et al.</b> <sup>155</sup>	1,7 $\mu\text{g/ml}$
<b>Ridker et al.</b> <sup>153</sup>	1,46 $\mu\text{g/ml}$
<b>Ikonomidis</b> <sup>77</sup>	1,7 $\mu\text{g/ml}$
<b>Mendall et al.</b> <sup>121</sup>	3,49 $\mu\text{g/ml}$
<b>Recchia et al.</b> <sup>145</sup>	12 $\mu\text{g/ml} \pm 4 \mu\text{g/ml}$
<b>Kato et al.</b> <sup>86</sup>	3,8 $\mu\text{g/ml} \pm 1,2 \mu\text{g/ml}$
<b>eigene Daten</b>	1,12 $\mu\text{g/ml} \pm 0,63 \mu\text{g/ml}$

Tabelle 32: Normbereich für Interleukin-6

Der Verlauf der Durchschnittswerte verhält sich im Allgemeinen in allen drei Gruppen gleich. So steigen die Interleukin-6-Plasmakonzentrationsspiegel stetig, um schließlich zum dritten Blutentnahmezeitpunkt (C) ihr Maximum zu erreichen. Des weiteren zeigt sich, daß nach erfolgter Intervention bis zur dritten Abnahme (C) in der Coro-Gruppe die Plasmakonzentration signifikant ansteigt ( $p < 0,001$ ), was ebenfalls in der Stent-Gruppe zu beobachten ist ( $p < 0,001$ ). Ferner ist auch ein signifikanter Anstieg der IL-6-Konzentration ( $p < 0,05$ ) direkt nach der Stent-Implantation zu erkennen (siehe Tabelle 4 im Kapitel „3 Ergebnisse“). Zwar zeigen die Durchschnittswerte der PTCA-Gruppe auch einen stetigen Anstieg, jedoch liegt dieser nicht signifikant vor ( $p > 0,05$ ). Insgesamt kommt man allerdings zu dem Ergebnis, daß infolge der Intervention eine verstärkte und anhaltende inflammatorische Reaktion ausgelöst wird, die jedoch in der Coro-Gruppe geringer ausgeprägt ist als in der Stent-Gruppe (Abb.19, „3.1.5 Interleukin-6“).

Zusätzlich sei erwähnt, daß die PTCA-Gruppe insgesamt relativ hohe Durchschnittswerte aufweist, die dadurch begründet sind, daß die mit 11 Patienten umfassende kleinste Gruppe einen Patienten beinhaltet, der extrem hohe IL-6-Plasmakonzentrationen besitzt (zu allen Abnahmezeitpunkten lag die IL-6-Plasmakonzentration bei 20pg/ml). Die Gründe für diese hohen Werte konnten nicht eruiert werden. Trotz dieses Wissens führten wir den Patienten weiterhin in der PTCA-Gruppe. Somit konnten keine signifikanten Ergebnisse erzielt werden.

Wie Kato et. al in ihrer Veröffentlichung berichten, führt eine Reperfusion des geschädigten Gewebes zu einer gesteigerten Produktion von Interleukin-6 durch das Myokard.<sup>86</sup> Letztendlich geschieht nichts anderes bei der PTCA oder der Stentimplantation. Denn infolge der Beseitigung der Stenose kann das Myokardgewebe wieder besser durchblutet werden. Zusätzlich werden Bestandteile geschädigter Zellen ausgeschwemmt und unterstützen somit diese inflammatorische Reaktion.<sup>86</sup>

Ein weiterer Grund für die Erhöhung des Interleukin-6-Plasmaspiegels infolge der Ballondilatation oder Stentimplantation kann die auftretende Hypoxie und Ischämie sein. Wie Mann in seiner Studie herausfand, produzieren und sezernieren hypoxämische Zellen erhöhte Mengen an Interleukin-6.<sup>115</sup> Das Phänomen, daß infolge von Hypoxie oder Ischämie vermehrt Interleukin-6 im Plasma nachweisbar ist, konnten neben vielen anderen Forschern auch Sato et al. zeigen.<sup>160</sup>

Auch der durch die Intervention entstehende Streß spielt eine entscheidende Rolle. Denn schon Yudkin et al. beschrieben erhöhte Interleukin-6-Spiegel infolge von Streß.<sup>209</sup> Zu gleichen Ergebnissen kamen Papanicolaou et al. in ihrer Studie, denn sie zeigten, daß physikalischer Streß die Interleukin-6 Sekretion steigert.<sup>133</sup>

Ein vielleicht nicht zu vernachlässigender Punkt ist die Entstehung von Mikroläsionen bei der Dilatation oder der Stentimplantation, die infolge thrombogener Effekte ebenfalls zu einer Steigerung des Plasmaspiegels führen. Denn Kato et al. beschreiben in ihrer Studie, daß neben atherosklerotischen Plaques auch Thromben proinflammatorische Zytokine produzieren, die zu einem Anstieg von Interleukin-6 führen.<sup>86</sup>

Wie schon im Abschnitt „4.3.1. C-reaktives Protein“ angedeutet, konnten wir mit Hilfe des Spearman Rank Korrelationstest in allen Gruppen einen signifikanten Zusammenhang ( $p < 0,05$ ) zwischen Interleukin-6 und CRP finden (Tabelle 17-19, „3.3.4 C-reaktives Protein“). Ferner stellte sich heraus, daß eine Steigerung der Interleukin-6-Plasmakonzentration mit einer Steigerung an CRP im Plasma verbunden ist. Beim Vergleich der Verläufe der Konzentrationen der Interleukin-6- und der CRP-Spiegel fällt auf, daß, mit Ausnahme der Coro-Gruppe, die Plasmakonzentrationen von Interleukin-6 schneller ansteigen als die des C-reaktiven Proteins. Dieses verdeutlicht, daß Interleukin-6 direkt die Produktion des CRPs reguliert, was auch durch andere Studien belegt worden ist.<sup>183, 210</sup> So konnten Sato et al. in ihrer Studie an Patienten zeigen, daß Interleukin-6 direkt die Produktion von CRP in der Leber steigert.<sup>160</sup> In zwei weiteren Studien von Yudkin et al. und Tracy konnte dieser Zusammenhang ebenfalls bestätigt werden und deren direkte regulierende Funktion bewiesen werden.<sup>183, 210</sup>

Ein weiterer signifikanter Zusammenhang wurde zwischen Interleukin-6 und Interleukin-10 gefunden ( $p < 0,05$ ) (Tabelle 20-22, „3.3.5 Interleukin-6“). Aus den hier ermittelten Ergebnissen läßt sich schließen, daß ein Anstieg des inflammatorischen Zytokins Interleukin-6 ebenfalls eine Erhöhung des antiinflammatorischen Zytokins Interleukin-10 verursacht. Die hier aufgezeigte Beziehung zwischen den beiden Faktoren können die Ergebnisse anderer Studien damit bestätigen. So zeigten sowohl Daftarian et al. als auch Taniguchi et al., daß Interleukin-6 die Produktion von Interleukin-10 direkt in menschlichen T-Zellen fördert.<sup>35, 155</sup>

Wie bereits im Abschnitt „4.3.1 C-reaktives Protein“ angeführt, dient dieser Zusammenhang der gegenseitigen Regulation, um ein Überschießen einer inflammatorischen Reaktion zu verhindern und um einer alles-oder-nichts Reaktion entgegen zu wirken. Bereits Zahlreiche Studien berichteten über diesen negativen feedback Mechanismus als Schutzmaßnahme.

Neben den oben angeführten Ergebnissen zeigten sich in allen Gruppen ebenfalls signifikante Korrelationen ( $p < 0,05$ ) zwischen Interleukin-6 und dem Monocyte chemotactic protein-1 im Blutplasma (Tabelle 20-22, „3.3.5 Interleukin-6“).

Bereits Biswas et al. konnten in ihrer in vitro Studie an mononukleären Zellen des peripheren Blutes und an U937-Zelllinien zeigen, daß Interleukin-6 die Expression von MCP-1 steigert.<sup>13, 95</sup> Aber auch die beiden Forschergruppen von Coletta et al. und Klouche et al. konnten sowohl an Mesangiumzellen, als auch an glatten Muskelzellen zeigen, daß IL-6 nur in Anwesenheit vom Interleukin-6-Rezeptor (sIL-6R) die Sekretion von MCP-1 bzw. MCP-1 mRNA Expression signifikant steigert.<sup>32, 90</sup>

Die gefundenen Ergebnisse und die von mehreren Studien dargelegten Zusammenhänge zwischen Interleukin-6 und dem Monocyte chemotactic protein-1 verdeutlichen, daß die Aktivierung des IL-6/sIL-6R Systems eine proinflammatorische Reaktion auslöst, die zu einer massiven Sekretion an MCP-1 führt. Die durch MCP-1 hervorgerufene Rekrutierung von Monocyten und T-Lymphozyten aus dem Blutkreislauf führt zu einer vermehrten Ansiedlung von Makrophagen am Ort der Inflammation und kann im Rahmen der Restenose und Atherosklerosebildung bzw. der Gefäßwundheilung mit einer entscheidenden Rolle spielen.

### 4.3.3 Interleukin-10

Auch beim Interleukin-10 existieren zur Zeit noch keine allgemeingültigen Normbereiche. So wurden auch hier unter Zuhilfenahme von Blutproben des Coro-Kollektivs (LV=0, KHK=0) Normwerte bestimmt und mit denen von anderen Forschern ermittelten Werte verglichen.

	<b>Interleukin-10</b>
<b>Kawamura</b> <sup>87</sup>	1,0 $\mu\text{g/ml} \pm 0 \mu\text{g/ml}$
<b>Mazzone</b> <sup>120</sup>	1,9 $\mu\text{g/ml} \pm 1,1 \mu\text{g/ml}$
<b>Gianotti</b> <sup>53</sup>	2,1 $\mu\text{g/ml}$
<b>von Baehr</b> <sup>191</sup>	6,6 $\mu\text{g/ml} \pm 1,3 \mu\text{g/ml}$
<b>Dandona</b> <sup>36</sup>	4,8 $\mu\text{g/ml} \pm 1,8 \mu\text{g/ml}$
<b>eigene Daten</b>	6,24 $\mu\text{g/ml} \pm 2,00 \mu\text{g/ml}$

Tabelle 33: Normbereich für Interleukin-10

Die Betrachtung der systemischen antiinflammatorischen Reaktion, die anhand der Interleukin-10 Plasmakonzentration identifiziert worden ist, weist in der Coro-Gruppe lediglich kleine Unterschiede im Verlaufe des Untersuchungszeitraums auf ( $p > 0,05$ ). Jedoch erkennt man im PTCA-Kollektiv einen signifikanten Anstieg von der ersten zur dritten Abnahme ( $p < 0,025$ ) und in der Stent-Gruppe bereits einen signifikanten Anstieg von der ersten zur zweiten Blutabnahme ( $p < 0,025$ ), gefolgt von einem signifikanten Abfall ( $p < 0,025$ ), der schließlich fast das PTCA-Level erreicht (Abb.20, „3.1.6 Interleukin-6“).

In zahlreichen Forschungen konnte gezeigt werden, daß CD4+ T-Zellen existieren, die sich in Th1 und Th2 Zellen unterteilen lassen. Die Th1 Zelle produziert proinflammatorische Zytokine und führt zur zellvermittelten Immunität. Die Aktivität der Th1 Zellen wird gut durch die Konzentration an Interleukin-6 im Plasma charakterisiert. Im Gegensatz dazu sind die Th2 Zellen mit der humoralen Immunität assoziiert und produzieren insbesondere Interleukin-10.<sup>120, 129</sup> Die Regulation von inflammatorischen Prozessen durch Th1 und Th2 Zellen spielt im Rahmen der Entstehung und Weiterentwicklung der Restenose nach einer koronaren Intervention eine entscheidende Rolle. So konnten Hoja et al. zeigen, daß Interleukin-6 positiv mit

der Entwicklung einer Restenose und dem Verlust an Gefäßlumen korreliert.<sup>73</sup> Ferner konnten Feldman et al. in ihrer Studie an Tieren zeigen, daß Interleukin-10 die Intimahyperplasie und zusätzlich Monozyten hemmt.<sup>45</sup> Diese Ergebnisse führen zu der Aussage, daß die Balance und Regulation von Th1 und Th2 Zellen wichtig sind und nach erfolgter coronaren Intervention unterschiedlich reguliert werden. Den somit hier gesehenen starken Anstieg an Interleukin-10 im Plasma, der insbesondere nur nach erfolgter Stentimplantation vorzufinden war, mag die Intimahyperplasie nach Intervention reduzieren. Folglich scheint die Balance der Aktivität von Th1 und Th2 Zellen für den klinischen Zustand nach koronarer Intervention wichtig zu sein.

Neben der bereits in dem Abschnitten „4.3.1 C-reaktives Protein“ und „4.3.2 Interleukin-6“ thematisiert gegenseitigen signifikanten Beziehung zwischen CRP bzw. Interleukin-6 und Interleukin-10 konnte ferner ein signifikanter Zusammenhang zwischen Interleukin-10 und MCP-1 gefunden werden. So zeigten sich im Spearman Rank Korrelationstest signifikante Beziehungen bei den Differenzwerten in der Stent-Gruppe ( $p < 0,025$ ) (Tabelle 25, „3.3.6 Interleukin-10“). Diese zeigten, daß eine Erhöhung der IL-10-Plasmakonzentration eine Erniedrigung des MCP-1-Spiegels hervorruft. Zu dem selben Ergebnis kamen Vestergaard et al. in ihrer Studie an Monozytenkulturen.<sup>189</sup> Sie konnten nicht nur darlegen, daß sich Interleukin-10 negativ auf die MCP-1-Konzentration auswirkt, sondern auch, daß sich IL-10 selber über einen negativen feed-back-Mechanismus reguliert.<sup>189</sup>

In Anlehnung an die oben angeführten Bedeutung der Th1 und Th2 Balance nach erfolgter koronaren Intervention kann hiermit eine weitere Erkenntnis formuliert werden, die in der Klinik von Interesse sein wird. Durch die verstärkte Aktivität von Th2-Zellen nach Stentimplantation kommt es zu einer verstärkten Ausschüttung an Interleukin-10. Diese hemmt nicht nur die Aktivität der Th1-Zellen, sondern auch die Rekrutierung von Monozyten und Makrophagen, indem Interleukin-10 die Sekretion an MCP-1 vermindert. Hokimoto et al. konnten in ihrer Studie aufzeigen, daß eine verstärkte Sekretion an MCP-1 mit einem erhöhten Risiko einhergeht, eine Restenose zu entwickeln.<sup>74</sup> Zusätzlich konnten Cipollone et al. demonstrieren, daß nicht nur MCP-1 selbst diese Restenose verstärkt, sondern daß auch MCP-1 die Gefäßlumenreduktion durch die Aktivierung von Sauerstoffradikalen fördert, die aus Monocyten freigelassen

werden.<sup>29</sup> Neben diesen beiden Studien konnten Furukawa et al. an einem Tierexperiment zeigen, daß anti-MCP-1 Antikörper die Bildung an Neointima signifikant reduzieren können und somit MCP-1 mit zur Entwicklung der Neointima beiträgt.<sup>52</sup> Die hier angeführten Ergebnisse verdeutlichen, daß es insbesondere direkt nach einer Stentimplantation zu einem steilen Anstieg der Interleukin-10 Plasmakonzentration kommt, der die MCP-1-Sekretion vermindert und somit die Aktivierung und Rekrutierung von Monozyten und Makrophagen inhibiert. Dieses wiederum führt zu einer Reduktion der Intimahyperplasie und vermag in der Klinik eine Reduktion der Restenose zu verursachen.

#### 4.3.4 Monocyte chemotactic protein-1

Zum Schluß wurde noch der Normbereich für das Monocyte chemotactic protein-1 bestimmt, für welchen es ebenfalls noch keinen allgemeingültigen Normbereich gab, und dieser mit denen aus der Literatur verglichen. Die Tabelle 39 zeigt die in der Literatur gefundenen MCP-1-Plasmaspiegel.

	<b>Monocyte chemotactic protein-1</b>
<b>Matsuori et al.</b> <sup>117</sup>	87 $\mu\text{g/ml} \pm 6 \mu\text{g/ml}$
<b>Jahnz et al.</b> <sup>78</sup>	74,9 $\mu\text{g/ml} \pm 3,3 \mu\text{g/ml}$
<b>Akahoshi et al.</b> <sup>1</sup>	86 $\mu\text{g/ml} \pm 19,4 \mu\text{g/ml}$
<b>eigene Daten</b>	152,30 $\mu\text{g/ml} \pm 13,99 \mu\text{g/ml}$

Tabelle 34: Normbereich für Monocyte chemotactic protein-1

Insgesamt existieren nur wenige brauchbare Ergebnisse anderer Forschergruppen, die als MCP-1 Vergleichswerte dienen. Das große Problem bestand darin, daß häufig andere Untersuchungsmaterialien anstatt Blut analysiert wurden oder Blut verwendet wurde, welches nicht vom Menschen stammt.

Die weitere Betrachtung der Verläufe der MCP-1-Plasmaspiegel in allen Gruppen zeigt keine signifikanten Unterschiede zwischen den einzelnen Kollektiven. Insgesamt fällt jedoch auf, daß zur zweiten Abnahme hin alle MCP-1-Spiegel abfallen und in der Coro und PTCA-Gruppe signifikant ausfielen ( $p_{\text{Coro}} < 0,001$ ,  $p_{\text{PTCA}} < 0,025$ ). Mit Ausnahme der Stent-Gruppe war ferner ein Anstieg zur Dritten Abnahme zu erkennen, mit einer Signifikanz in dem Coro-Kollektiv ( $p < 0,025$ ), ohne jedoch die Ausgangswerte wieder zu erreichen. (Tabelle 1-3, „3 Ergebnisse“; Abb.21, „3.1.7 Monocyte chemotactic protein-1“).

Mehrere Gründe spielen hinsichtlich dieses Verlaufs eine entscheidende Rolle. Bereits Douglas et al. konnten *in vitro* an Endothelzellen feststellen, daß Heparin die Konzentration bzw. Sekretion an MCP-1 senkt.<sup>41</sup> Sie konnten einerseits aufzeigen, daß IFN- $\gamma$  (Interferon- $\gamma$ ) die Produktion und Sekretion von MCP-1 in Endothelzellen fördert und andererseits verdeutlichen, daß Heparin IFN- $\gamma$  antagonisiert.<sup>41</sup> Die Hemmung von IFN- $\gamma$  und somit von MCP-1 wird vermittelt durch STAT-1, welches für die Transkription von Zellrezeptoren und Zytokinen zuständig ist.<sup>41</sup> Zu ähnlichen Ergebnissen sind Daubener et al. gekommen, die an Zelllinien zeigen konnten, daß Heparin mit einer großen Affinität an IFN- $\gamma$  bindet und zusätzlich die immunmodulatorischen Effekte von IFN- $\gamma$  hemmt.<sup>37</sup> Neben diesen Ergebnissen konnten Douglas et al. anführen, daß bereits Konzentrationen von 10  $\mu\text{g/ml}$  Heparin im Blut ausreichen, um mehr als 50% der durch IFN- $\gamma$  aktivierten Sekretion an MCP-1 zu blockieren.<sup>41</sup> Diese Konzentrationen sind bereits leicht bei *i.v.* Injektion an Heparin vorzufinden.<sup>41</sup> Da alle Patienten während der Herzkatheteruntersuchung 7.500-10.000 I.E. Heparin erhalten haben und in allen drei Gruppen die gleiche Reaktion aufgetreten ist, nämlich die Senkung der MCP-1-Plasmakonzentration direkt nach erfolgter Herzkatheterisierung, kann davon ausgegangen werden, daß die *in vitro* gezeigten Ergebnisse von Douglas et al. auch *in vivo* zu finden sind. Somit kann gesagt werden, daß Heparin einen entscheidenden Beitrag dazu leistet, die MCP-1-Konzentration im Plasma zu senken.

Neben Heparin spielen NO-Donatoren eine wichtige Rolle in der Regulation von MCP-1-Plasmakonzentrationen und der Entwicklung einer Restenose. So konnten in Tierexperimenten von Tomita et al., sowie in Zellexperimenten von Zeiher et al. und von Tsao et al. inhibitorische Effekte von Nitraten auf die Expression von MCP-1 nachgewiesen werden.<sup>182, 185, 212</sup> Somit spielt die Gabe von Isosorbiddinitrat während der Herzkatheteruntersuchung mit einer entscheidenden Rolle in der Expression an MCP-1. Ein weiterer Faktor der Einfluß nimmt auf die intimale Wandverdickung, die mitunter MCP-1 getriggert ist, ist Acetylsalicylsäure. Bereits Zubrügge et al. konnten in ihrer Studie an Hunden verdeutlichen, daß Acetylsalicylsäure die fibrointimale Hyperplasie hemmt, jedoch in einem geringeren Maße als Clopidogrel.<sup>214</sup>

Neben den oben angeführten Effekten kann eventuell auch das von Katsuichi et al. beobachtete Verhalten von MCP-1 direkt nach der Herzkatheterisierung verantwortlich

sein. Sie konnten in ihrer Tierstudie zeigen, daß MCP-1 eine Blut-Clearance von ungefähr 10 Minuten besitzt.<sup>131</sup> Zusätzlich gelang es ihnen, an Hasen nachzuweisen, daß es nach Injektion von MCP-1 zu einer verstärkten Anreicherung an MCP-1 innerhalb weniger Minuten an den Stellen kam, an denen vorher ein Endothelschaden gesetzt worden war oder sich Plaques gebildet hatten.<sup>131</sup> Ferner wurden in geschädigten Gefäßwänden 44 fach höhere Konzentrationen an MCP-1 gemessen als in Bereichen, die eine normale und ungeschädigte Gefäßwand aufwiesen.<sup>131</sup> Die rasche Blut-Clearance von MCP-1 läßt vermuten, daß MCP-1 von Zellen gebunden wird.<sup>131</sup> Zahlreiche Studien konnten bereits zeigen, daß es infolge einer Endothelschädigung zu einer verstärkten Ausschüttung von MCP-1 kommt. Die oben angeführten Erkenntnisse verdeutlichen, daß es zwar infolge der Schädigung des Endothels durch die Herzkatheterisierung zu einer verstärkten Ausschüttung von MCP-1 kommt, jedoch das geschädigte Gewebe massivst MCP-1 aufnimmt. Zusätzlich existiert eine hohe Blutclearance von MCP-1, welche dazubeiträgt, daß die Konzentration an MCP-1 noch weiter sinkt. Ein in diesem Zusammenhang wichtiger Punkt ist, daß die (Nach-)Bildung von MCP-1 einige Stunden bedarf. So konnten Yamashiro et al. in vitro nachweisen, daß erst 8 Stunden nach erfolgter Stimulation der Zellen MCP-1 mRNA detektiert werden konnte.<sup>207</sup> Auch die Maximalkonzentration an MCP-1 wurde erst nach 16 Stunden erreicht.<sup>207</sup> Auch Marra et al. konnten ähnliche Ergebnisse erzielen.<sup>116</sup> Somit kann anhand dieser Ergebnisse zusätzlich verdeutlicht werden, daß es, wie bereits oben erwähnt, einerseits zu einer verstärkten Aufnahme von MCP-1 in das geschädigte Gewebe bzw. Endothel kommt, und daß es andererseits neben der schnellen Blutclearance von MCP-1 zu einer verzögerten Freisetzung von MCP-1 kommt, da erst ungefähr 6 Stunden nach Setzen eines Reizes die Bildung von MCP-1 mRNA und somit die Sekretion von MCP-1 zu beobachten ist. Dieses würde ferner erklären, warum es am Tag nach der Herzkatheterisierung zu einem Anstieg der MCP-1 Plasmakonzentration im Coro- und PTCA-Kollektiv kommt. Auch Hokimoto et al. konnten in ihrer in vivo Studie zeigen, daß sich die ermittelten MCP-1 Konzentrationen vor Intervention nicht signifikant von denen einen Tag nach PTCA-Intervention unterscheiden.<sup>74</sup>

Weitere Gründe, die zur Erniedrigung der MCP-1 Plasmakonzentration geführt haben, spielen eine untergeordnete Rolle und werden nur vollständigheitshalber angeführt. So kann es infolge der Gabe von Infusionslösung (0,5-1,5 Liter) während und nach der

Intervention zu einer Verdünnung und somit zur relativen Erniedrigung der MCP-1-Plasmakonzentration gekommen sein. Zusätzlich besitzt das Kontrastmittel einen Volumeneffekt und zieht somit weiteres Wasser vom extravasalen in den intravasalen Raum, welches schließlich zu einem Verdünnungseffekt führt.

Ein weiterer zu klärender Punkt ist, warum es im Gegensatz zur Coro- und PTCA-Gruppe, im Stent-Kollektiv zu einer weiteren Abnahme von MCP-1 am Tag nach erfolgter Intervention kommt.

In zahlreichen Studien konnte gezeigt werden, daß die Sekretion von MCP-1 durch Thrombin gesteigert werden kann. So berichteten Wenzel et al. in ihrer Studie, daß Thrombin eine wichtige Rolle in der Pathogenese der Atherosklerose und Restenose nach erfolgter Angioplastie spielt.<sup>199</sup> Des Weiteren konnten sie an isolierten vaskulären glatten Muskelzellen zeigen, daß Thrombin die Sekretion von MCP-1 innerhalb einer Stunde reguliert.<sup>199</sup> Zu gleichen Ergebnissen sind Colotta et al. nicht nur anhand von peripheren Blutzellen, sondern auch anhand von Endothelzellen gekommen.<sup>33</sup> Wenzel et al. konnten auch nachweisen, daß der Thrombinproteaseinhibitor Hirudin die durch Thrombin hervorgerufene Expression an MCP-1 blockiert.<sup>199</sup>

Bei der Betrachtung der drei untersuchten Kollektive fällt auf, daß nur die Patienten, bei denen eine Stentimplantation durchgeführt worden ist, mit Clopidogrel (Plavix®) behandelt worden sind. Clopidogrel ist ein Thrombozytenfunktionshemmer und hemmt spezifisch ADP-abhängige Plättchenfunktionen, d.h. auch die Wirkung solcher Agonisten, bei denen eine ADP-Freisetzung aus den Thrombozytenspeichern für die Plättchenaktivierung erforderlich ist.<sup>196</sup> Dies trifft für die meisten plättchenstimulierenden Substanzen zu (Adrenalin, Kollagen, Thrombin, Arachnidonsäure).<sup>196</sup>

Infolgedessen kann geschlußfolgert werden, daß z.B. Clopidogrel (Plavix®) die Aktivität von Thrombin und somit auch die Freisetzung und Bildung von MCP-1 hemmt. Dieser Zusammenhang ist letztendlich dafür verantwortlich, daß die Plasmakonzentration an MCP-1 in der Stent-Gruppe am Tag nach der Untersuchung weiter sinkt.

Wie in den Studien von Schäfer und Silber et al. verdeutlicht wird, senkt Clopidogrel die Restenoserate.<sup>163, 172</sup> Da MCP-1 an der Bildung von Restenosen und

atherosklerotischen Plaques mitbeteiligt ist, läßt sich erkennen, daß die Senkung der Restenoserate nach Stentimplantation mitunter auf die Hemmung der MCP-1 Sekretion infolge der Einnahme von Clopidogrel zurückzuführen ist.

Der Vergleich der MCP-1-Plasmakonzentration mit den anderen untersuchten Faktoren ergab zahlreiche signifikante Korrelationen. So wurde bereits im Abschnitt „4.2.1.3.4 Katecholamine und der Einfluß auf das Monocyte chemotactic protein-1“ gezeigt, daß Noradrenalin und Adrenalin einen direkten Einfluß auf die MCP-1-Konzentration im Plasma haben.

Auch ein signifikanter Zusammenhang zwischen Endothelin und MCP-1 wurde bereits im Abschnitt „4.2.2.2.4 Endothelin und der Einfluß auf das Monocyte chemotactic protein-1“ angeführt. Weiter konnte gezeigt werden, daß die Stimulation der MCP-1 Expression durch Endothelin einen Faktor zur Entwicklung der Restenose und Intimahyperplasie darstellt.

Weitere schon aufgezählte signifikante Korrelationen betreffen Interleukin-6. So wurde bereits in dem Abschnitt „4.3.2 Interleukin-6“ verdeutlicht, daß Interleukin-6 einen direkten Einfluß auf den MCP-1-Plasmaspiegel nimmt und somit zur Rekrutierung von Monozyten und T-Lymphozyten beiträgt.

Die bereits in der Literatur von mehreren Forscherteams aufgezeigten regulatorischen Zusammenhänge von Interleukin-10 und MCP-1 konnten in dieser Studie signifikant bestätigt werden. So wurde bereits im Abschnitt „4.3.3 Interleukin-10“ berichtet, daß Interleukin-10 die Sekretion von MCP-1 hemmt.<sup>189</sup>

## 5 Abbildungs- und Tabellenverzeichnis

Abbildung 1:	Biosynthese von Katecholaminen (zitiert nach 108)	Seite 3
Abbildung 2:	Signaltransduktion bei Noradrenergenrezeptoren (zitiert nach 44)	Seite 4
Abbildung 3:	Aminosäuresequenz der Endotheline	Seite 8
Abbildung 4:	Regulation der Synthese und Signaltransduktion der Endotheline (ET) (zitiert nach 81)	Seite 10
Abbildung 5:	Syntheseschritte von Endothelin (ET)	Seite 11
Abbildung 6:	Model über den proinflammatorischen Effekt vom C-reaktiven Protein (CRP) (zitiert nach 99)	Seite 14
Abbildung 7:	Regulationskaskade vom C-reaktiven Protein (CRP)	Seite 15
Abbildung 8:	Regulationskaskade des Interleukin-6 (IL-6)	Seite 18
Abbildung 9:	Regulationskaskade des Interleukin-10 (IL-10)	Seite 23
Abbildung 10:	Regulationskaskade des Monocyte chemotactic protein 1 (MCP-1)	Seite 28
Abbildung 11:	Monocyte chemotactic protein 1 (MCP-1) Ausschüttung am Ort des atherosklerotischen Plaques (zitiert nach 62)	Seite 31
Abbildung 12:	COMT katalysiert die Konversion von Katecholaminen zu korrespondierenden [ <sup>3</sup> H]-methoxy Derivaten (verändert nach „Catecholamine research assay system (catecholamines [ <sup>3</sup> H] radioenzymatic assay); Biotrak“)	Seite 40
Abbildung 13:	Peroxidation von Normetanephrin und Metanephrin (verändert nach „Catecholamine research assay system (catecholamines [ <sup>3</sup> H] radioenzymatic assay); Biotrak“)	Seite 40
Abbildung 14:	Bindung von Antikörpern an Endothelin mit und ohne radioaktiven Liganden	Seite 41
Abbildung 15:	Plasmakonzentrationsverläufe für Noradrenalin	Seite 49
Abbildung 16:	Plasmakonzentrationsverläufe für Adrenalin	Seite 52
Abbildung 17:	Plasmakonzentrationsverläufe für Endothelin	Seite 55
Abbildung 18:	Plasmakonzentrationsverläufe für C-reaktive Protein	Seite 57
Abbildung 19:	Plasmakonzentrationsverläufe für Interleukin-6	Seite 59
Abbildung 20:	Plasmakonzentrationsverläufe für Interleukin-10	Seite 62
Abbildung 21:	Plasmakonzentrationsverläufe für Monocyte chemotactic protein-1	Seite 65

Tabelle 1:	Ergebnisse der Probenanalyse der Coronarangiographie-Gruppe	Seite 66
Tabelle 2:	Ergebnisse der Probenanalyse der PTCA-Gruppe	Seite 67
Tabelle 3:	Ergebnisse der Probenanalyse des Patientenkollektives, der Untergruppe Stent	Seite 68
Tabelle 4:	Wilcoxon Matched Pairs Test	Seite 69
Tabelle 5:	Mann-Whitney U-Test, angewandt an den Gruppen Coro und PTCA	Seite 70
Tabelle 6:	Mann-Whitney U-Test, angewandt an den Gruppen Coro und Stent	Seite 72
Tabelle 7:	Mann-Whitney U-Test, angewandt an den Gruppen PTCA und Stent	Seite 72
Tabelle 8:	Korrelation von Noradrenalin mit vasokonstriktiven und immunologischen Parametern in der Coro-Gruppe	Seite 73
Tabelle 9:	Korrelation von Noradrenalin mit vasokonstriktiven und immunologischen Parametern in der PTCA-Gruppe	Seite 74
Tabelle 10:	Korrelation von Noradrenalin mit vasokonstriktiven und immunologischen Parametern in der Stent-Gruppe	Seite 74
Tabelle 11:	Korrelation von Adrenalin mit vasokonstriktiven und immunologischen Parametern in der Coro-Gruppe	Seite 75
Tabelle 12:	Korrelationen von Adrenalin mit vasokonstriktiven und immunologischen Parametern in der PTCA-Gruppe	Seite 75
Tabelle 13:	Korrelationen von Adrenalin mit vasokonstriktiven und immunologischen Parametern in der Stent-Gruppe	Seite 76
Tabelle 14:	Korrelationen von Endothelin mit vasokonstriktiven und immunologischen Parametern in der Coro-Gruppe	Seite 77
Tabelle 15:	Korrelationen von Endothelin mit vasokonstriktiven und immunologischen Parametern in der PTCA-Gruppe	Seite 78
Tabelle 16:	Korrelationen von Endothelin mit vasokonstriktiven und immunologischen Parametern in der Stent-Gruppe	Seite 78
Tabelle 17:	Korrelationen vom C-reaktiven Protein mit vasokonstriktiven und immunologischen Parametern in der Coro-Gruppe	Seite 79
Tabelle 18:	Korrelationen vom C-reaktiven Protein mit vasokonstriktiven und immunologischen Parametern in der PTCA-Gruppe	Seite 80

Tabelle 19:	Korrelationen vom C-reaktiven Protein mit vasokonstriktiven und immunologischen Parametern in der Stent-Gruppe	Seite 80
Tabelle 20:	Korrelationen von Interleukin-6 mit vasokonstriktiven und immunologischen Parametern in der Coro-Gruppe	Seite 81
Tabelle 21:	Korrelationen von Interleukin-6 mit vasokonstriktiven und immunologischen Parametern in der PTCA-Gruppe	Seite 82
Tabelle 22:	Korrelationen von Interleukin-6 mit vasokonstriktiven und immunologischen Parametern in der Stent-Gruppe	Seite 82
Tabelle 23:	Korrelationen von Interleukin-10 mit vasokonstriktiven und immunologischen Parametern in der Coro-Gruppe	Seite 83
Tabelle 24:	Korrelationen von Interleukin-10 mit vasokonstriktiven und immunologischen Parametern in der PTCA-Gruppe	Seite 83
Tabelle 25:	Korrelationen von Interleukin-10 mit vasokonstriktiven und immunologischen Parametern in der Stent-Gruppe	Seite 84
Tabelle 26:	Korrelationen vom Monocyte chemotactic protein-1 mit vasokonstriktiven und immunologischen Parametern in der Coro-Gruppe	Seite 85
Tabelle 27:	Korrelationen vom Monocyte chemotactic protein-1 mit vasokonstriktiven und immunologischen Parametern in der PTCA-Gruppe	Seite 86
Tabelle 28:	Korrelationen vom Monocyte chemotactic protein-1 mit vasokonstriktiven und immunologischen Parametern in der Stent-Gruppe	Seite 86
Tabelle 29:	Normbereich für Noradrenalin und Adrenalin	Seite 89
Tabelle 30:	Normbereich für Endothelin	Seite 98
Tabelle 31:	Normbereich für C-reaktives Protein	Seite 104
Tabelle 32:	Normbereich für Interleukin-6	Seite 107
Tabelle 33:	Normbereich für Interleukin-10	Seite 111
Tabelle 34:	Normbereich für Monocyte chemotactic protein-1	Seite 114

## 6 Abkürzungsverzeichnis

A	Adrenalin
ANF	Atrialer natriuretischer Faktor
Arg	Argenin
CCR	CC-Chemokin-Rezeptor
COMT	Catechol-O-methyltransferase
Coro	Coronarangiographie
CRF2	Cytokinrezeptorfamilie Typ 2
CRP	C-reaktives Protein
CSIF	cytokine synthesis inhibiting factor
DAG	Diacylglycerin
DNA	Desoxyribonucleid acid
ECE-1	Endothelin-1 converting-enzym
ECE-2	Endothelin-2 converting-enzym
ET	Endothelin
GRO- $\alpha$	growth-related activity - $\alpha$
IFN- $\gamma$	Interferon- $\gamma$
IgA	Immunglobulin A
IgG	Immunglobulin G
IgM	Immunglobulin M
IL-10	Interleukin-10
IL-10R	Interleukin-10-Rezeptor
IL-6	Interleukin-6
IL- $\beta$	Interleukin- $\beta$
iNOS	inducible-NO-synthase
IP-10	interferon-inducible protein-10
IP <sub>3</sub>	Inositol-1,4,5-triphosphat
JAK1	Janus kinase
kDa	Kilodalton
LDL	low density lipoproteins
Lys	Lysin
MAO	Monoaminoxidase
MAPK	mitogenic-activated protein kinase
MCP-1	Monocyte chemotactic protein-1
MHC-II	major histiocompatibility complex II
MIP-1 $\alpha/\beta$	macrophage inflammatory protein-1 $\alpha/\beta$
MM-LDL	minimally modified LDL
mRNA	messenger ribonucleic acid

NA	Noradrenlin
NO	Stickstoffmonoxid
oxLDL	oxidized LDL
PAF	platelet-activating factor
PDGF	platelet derived growth factor
PTCA	Perkutane transluminale coronare Angioplastie
rhIL-10	rekombiniertes humanes IL-10
RT-PCR	reverse transcription – polymerase chain reaction
STAT1 $\alpha$	signal transducer and activator of transcription 1 $\alpha$
STAT3	signal transducer and activator of transcription 3
TGF- $\beta$	transforming growth factor- $\beta$
Th1	T-Helfer-Zelle 1
Th2	T-Helfer-Zelle 2
TNF- $\alpha$	Tumor-Nekrose-Faktor- $\alpha$
Trp	Trypsin
TYK2	Tyrosin kinase 2
Val	Valin

## 7 Abkürzungsverzeichnis für den Anhang

CASE	Fortlaufende Nummer
GEB	Geburtstag (MM/DD/YYYY)
ALTER	Alter [Jahre]
GESCHL	Geschlecht (0=weiblich, 1=männlich)
GROESSE	Körpergröße [cm]
GEWICHT	Körpergewicht [kg]
GRUPPE	Kollektivgruppe (1=Coro, 2=PTCA, 3=Stent)
PATNR	Patientennummer
KATHNR	Herzkatheternummer
DATU	Datum der Untersuchung (MM/DD/YYYY)
LAEVO	Ventrikulographie (0=nein, 1=ja)
EF	Ejektionsfraktion [%]
PSYS	Systolischer Druck in der Pulmonalarterie [mmHg]
PDIA	Diastolischer Druck in der Pulmonalarterie [mmHg]
PMITTEL	Mitteldruck in der Pulmonalarterie [mmHg]
KMENGE	Kontrastmittelmenge [ml]
KMITTEL	Kontrastmittel
ASYS	Systolischer Druck in der Arterie[mmHg]
ADIA	Diastolischer Druck in der Arterie[mmHg]
VDRUCK1	Minimaler Ventrikeldruck vor Coro[mmHg]
VDRUCK2	Maximaler Ventrikeldruck vor Coro[mmHg]
VDRUCK3	Minimaler Ventrikeldruck nach Coro[mmHg]
VDRUCK4	Maximaler Ventrikeldruck nach Coro[mmHg]
HF	Herzfrequenz [1/sek]
SRYHTH	Sinusrhythmus (0=nein, 1=ja)
RIVA	Ramus interventricularis anterior
RCX	Ramus circumflexum
RCA	Rechte Coronararterie
BYPASS	Bypass (0=nein, 1=ja)
REZIDIV	Rezidiv (0=nein, 1=ja)
HINFARKT	Herzinfarkt (0=keinen, 1= <6 Monate, 2= >6 Monate, 3= >12 Monate)
HINFGORG	Herzinfarkt in Vorgeschichte (0=nein, 1=ja)
ROESTAU	Lungenstauung im Röntgenbild (0=nein, 1=ja)
ROEGROES	Herzgröße im Röntgenbild (0=nicht vergrößert, 1=leicht vergrößert, 2=vergrößert)
SONOLV	LV-Funktion im Ultraschall (0=normal, 1=leicht eingeschränkt, 2=mittelgradig eingeschränkt, 3=stark eingeschränkt)
DIGITALI	Digitalis
ANTIAR1	Klasse 1 Antiarrhythmika
ANTIAR2	Klasse 2 Antiarrhythmika
ANTIAR3	Klasse 3 Antiarrhythmika
ANTIAR4	Klasse 4 Antiarrhythmika
BETABLOC	Beta-Blocker
VERAPAMI	Verapamil
NIFEDIPI	Nifedipin

SCHLEIFD	Schleifendiuretika
ALDOSD	Aldosteronantagonist
SONSD	Sonstige Diuretika
ACEHEM	ACE-Hemmer
ANG2BL	Angiotensin-II-Blocker
COLSYSHE	Cholesterinsynthesehemmer
SONSFETT	Sonstige Fettstoffwechselhemmer
BSG1	Blutsenkgeschwindigkeit nach 1 Std.
BSG2	Blutsenkgeschwindigkeit nach 2 Std.
LEUKO	Leukozyten [Tsd/ $\mu$ l]
FIBRINO	Fibrinogen [mg/dl]
CHOLEST	Cholesterin [mg/dl]
HDL	HDL [mg/dl]
LDL	LDL [mg/dl]
TRIGLYZ	Triglyzeride [mg/dl]
NA1	Noradrenalin zum Zeitpunkt (A) [ $\mu$ g/ml]
NA2	Noradrenalin zum Zeitpunkt (B) [ $\mu$ g/ml]
NA3	Noradrenalin zum Zeitpunkt (C) [ $\mu$ g/ml]
A1	Adrenalin zum Zeitpunkt (A) [ $\mu$ g/ml]
A2	Adrenalin zum Zeitpunkt (B) [ $\mu$ g/ml]
A3	Adrenalin zum Zeitpunkt (C) [ $\mu$ g/ml]
ET1A	Endothelin-1 zum Zeitpunkt (A) [ $\mu$ g/ml]
ET1B	Endothelin-1 zum Zeitpunkt (B) [ $\mu$ g/ml]
ET1C	Endothelin-1 zum Zeitpunkt (C) [ $\mu$ g/ml]
IL6A	IL-6 zum Zeitpunkt (A) [ $\mu$ g/ml]
IL6B	IL-6 zum Zeitpunkt (B) [ $\mu$ g/ml]
IL6C	IL-6 zum Zeitpunkt (C) [ $\mu$ g/ml]
CRP1	CRP zum Zeitpunkt (A) [ $\mu$ g/ml]
CRP2	CRP zum Zeitpunkt (B) [ $\mu$ g/ml]
CRP3	CRP zum Zeitpunkt (C) [ $\mu$ g/ml]
MCP1A	MCP-1 zum Zeitpunkt (A) [ $\mu$ g/ml]
MCP1B	MCP-1 zum Zeitpunkt (B) [ $\mu$ g/ml]
MCP1C	MCP-1 zum Zeitpunkt (C) [ $\mu$ g/ml]
IL10A	IL-10 zum Zeitpunkt (A) [ $\mu$ g/ml]
IL10B	IL-10 zum Zeitpunkt (B) [ $\mu$ g/ml]
IL10C	IL-10 zum Zeitpunkt (C) [ $\mu$ g/ml]
DNA2ZU1	Differenzwerte von Noradrenalin zwischen (A) und (B) [ $\mu$ g/ml]
DNA3ZU1	Differenzwerte von Noradrenalin zwischen (A) und (C) [ $\mu$ g/ml]
DNA3ZU2	Differenzwerte von Noradrenalin zwischen (B) und (C) [ $\mu$ g/ml]
DA2ZU1	Differenzwerte von Adrenalin zwischen (A) und (B) [ $\mu$ g/ml]
DA3ZU1	Differenzwerte von Adrenalin zwischen (A) und (C) [ $\mu$ g/ml]
DA3ZU2	Differenzwerte von Adrenalin zwischen (B) und (C) [ $\mu$ g/ml]
DET2ZU1	Differenzwerte von Endothelin zwischen (A) und (B) [ $\mu$ g/ml]
DET3ZU1	Differenzwerte von Endothelin zwischen (A) und (C) [ $\mu$ g/ml]
DET3ZU2	Differenzwerte von Endothelin zwischen (B) und (C) [ $\mu$ g/ml]
IL6V2ZU1	Differenzwerte von IL-6 zwischen (A) und (B) [ $\mu$ g/ml]
IL6V3ZU1	Differenzwerte von IL-6 zwischen (A) und (C) [ $\mu$ g/ml]
IL6V3ZU2	Differenzwerte von IL-6 zwischen (B) und (C) [ $\mu$ g/ml]

## 7 Abkürzungsverzeichnis für den Anhang

---

CRP2ZU1	Differenzwerte von CRP zwischen (A) und (B) [ $\mu\text{g/ml}$ ]
CRP3ZU1	Differenzwerte von CRP zwischen (A) und (C) [ $\mu\text{g/ml}$ ]
CRP3ZU2	Differenzwerte von CRP zwischen (B) und (C) [ $\mu\text{g/ml}$ ]
MCP2ZU1	Differenzwerte von MCP-1 zwischen (A) und (B) [ $\text{pg/ml}$ ]
MCP3ZU1	Differenzwerte von MCP-1 zwischen (A) und (C) [ $\text{pg/ml}$ ]
MCP3ZU2	Differenzwerte von MCP-1 zwischen (B) und (C) [ $\text{pg/ml}$ ]
IL102ZU1	Differenzwerte von IL-10 zwischen (A) und (B) [ $\text{pg/ml}$ ]
IL103ZU1	Differenzwerte von IL-10 zwischen (A) und (C) [ $\text{pg/ml}$ ]
IL103ZU2	Differenzwerte von IL-10 zwischen (B) und (C) [ $\text{pg/ml}$ ]
NR	Patientennummer
LVNEU	LV-Funktion
KHKNEU	KHK (0=keine, 1=1-Gefäß-KHK, 2=2-Gefäß-KHK, 3=3-Gefäß-KHK, 4=diffuse KHK)
ACB	Arteriocoronarer Bypass

## 8 Literaturverzeichnis

- 1** Akahoshi-T; Kobayashi-N; Hosaka-S; Sekiyama-N; Wada-C; Kondo-H  
In-vivo induction of monocyte chemotactic and activating factor in patients with chronic renal failure.  
Nephrol-Dial-Transplant. 1995 Dec; 10(12): 2244-9
- 2** Ameli-S; Kaul-S; Castro-L; Arora-C; Mirea-A; Shah-PK  
Effect of percutaneous transluminal coronary angioplasty on circulating endothelin levels.  
Am-J-Cardiol. 1993 Dec 15; 72(18): 1352-6
- 3** Anfossi-G; Trovati-M  
Role of catecholamines in platelet function: pathophysiological and clinical significance.  
Eur-J-Clin-Invest. 1996 May; 26(5): 353-70
- 4** Asadullah-K; Docke-WD; Sabat-R; Ebeling-M; Volk-HD; Sterry-W  
Interleukin-10 in dermatology.  
Hautarzt. 1999 Jan; 50(1): 12-9
- 5** Asadullah-K; Sabat-R; Wiese-A; Docke-WD; Volk-HD; Sterry-W  
Interleukin-10 in cutaneous disorders: implications for its pathophysiological importance and therapeutic use.  
Arch-Dermatol-Res. 1999 Dec; 291(12): 628-36
- 6** Badimon-L; Badimon-JJ; Penny-W; Webster-MW; Chesebro-JH; Fuster-V  
Endothelium and atherosclerosis.  
J-Hypertens-Suppl. 1992 Apr; 10(2): S43-50
- 7** Beattie-MS; Shlipak-MG; Liu-H; Browner-WS; Schiller-NB; Whooley-MA  
C-reactive protein and ischemia in users and nonusers of  $\beta$ -blockers and statins.  
Circulation. 2003 Jan; 107(2):245-50
- 8** Bennett-MR  
One hundred years of adrenalin: discovery of autoreceptors.  
Clin-Auton-Res. 1999 Jun; 9(3): 145-59
- 9** Bergquist-J; Tarkowski-A; Ewing-A; Ekman-R  
Catecholaminergic suppression of immunocompetent cells.  
Immunol-Today. 1998; 19:562-7
- 10** Bhakdi-S  
An alternative hypothesis of the pathogenesis of atherosclerosis.  
Herz. 1998 May; 23(3): 163-7

**11** Bhat-R; John-E; Chari-G; Shankararao-R; Fornell-L; Gulati-A; Vidyasagar-D  
Renal actions of endothelin-1 in newborn piglets: dose-effect relation and the effects of  
receptor antagonist (BQ-123) and cyclooxygenase inhibitor (indomethacin).  
J-Lab-Clin-Med. 1995 Nov; 126(5): 458-69

**12** Biasucci-LM; Liuzzo-G; Fantuzzi-G; Caligiuri-G; Rebuzzi-AG; Ginnetti-F;  
Dinarello-CA; Maseri-A  
Increasing levels of interleukin (IL)-1Ra and IL-6 during the first 2 days of  
hospitalization in unstable angina are associated with increased risk of in-hospital  
coronary events.  
Circulation. 1999 Apr 27; 99(16): 2079-84

**13** Biswas-P; Delfanti-F; Bernasconi-S; Mengozzi-M; Cota-M; Polentarutti-N;  
Mantovani-A; Lazzarin-A; Sozzani-S; Poli-G  
Interleukin-6 induces monocyte chemotactic protein-1 in peripheral blood mononuclear  
cells and in the U937 cell line.  
Blood. 1998 Jan 1; 91(1): 258-65

**14** Bohnemeier-H; Pinto-YM; Horkay-F; Toth-M; Juhasz-Nagy-A; Orzechowski-HD;  
Bohm-M; Paul-M  
Endothelin converting-enzyme-1 mRNA expression in human cardiovascular disease.  
Clin-Exp-Hypertens. 1998 May; 20(4): 417-37

**15** Boring-L; Gosling-J; Chensue-SW; Kunkel-SL; Farese-RV Jr; Broxmeyer-HE;  
Charo-IF  
Impaired monocyte migration and reduced type 1 (Th1) cytokine responses in C-C  
chemokine receptor 2 knockout mice.  
J-Clin-Invest. 1997 Nov 15; 100(10): 2552-61

**16** Brisse-B  
Catecholamine metabolism. Physiopathology and pathobiochemistry.  
Fortschr-Med. 1976 Aug 12; 94(22-23): 1233-7

**17** Browatzki-M; Schmidt-J; Kubler-W; Kranzhofer-R  
Endothelin-1 induces interleukin-6 release via activation of the transcription factor NF-  
kappaB in human vascular smooth muscle cells.  
Basic-Res-Cardiol. 2000 Apr; 95(2): 98-105

**18** Buddecke-E; Fischer-M  
Biogene Amine. In: Buddecke-E; Fischer-M Pathophysiologie, Pathobiochemie,  
Klinische Chemie.  
Walter de Gruyter, Berlin, New York. 1992: S 192-195

**19** Buddecke-E; Fischer-M  
Pathophysiologie, Pathobiochemie, Klinische Chemie.  
Walter de Gruyter, Berlin, New York. 1992

- 20** Cannan-CR; Mathew-V; Lerman-A  
New insight into coronary endothelial dysfunction: role of endothelin.  
J-Lab-Clin-Med. 1998 Apr; 131(4): 300-5
- 21** Capers-Q 4th; Alexander-RW; Lou-P; De Leon-H; Wilcox-JN; Ishizaka-N; Howard-AB; Taylor-WR  
Monocyte chemoattractant protein-1 expression in aortic tissue of hypertensive rats.  
Hypertension. 1997 Dec; 30(6):1397-402
- 22** Cargill-RI; Kiely-DG; Clark-RA; Lipworth-BJ  
Hypoxaemia and release of endothelin-1.  
Thorax. 1995 Dec; 50(12): 1308-10
- 23** Carlsson-E; Hedberg-A; Mattsson-H  
Classification and Function of Adrenoceptors. In: Delius-w; Gerlach-E; Grobecker-H; Kübler-W Catecholamines and the Heart.  
Springer Verlag, Berlin, Heidelberg, New York. 1981: S 19-28
- 24** Cassatella-MA  
The neutrophil: one of the cellular targets of interleukin-10.  
Int-J-Clin-Lab-Res. 1998; 28(3): 148-61
- 25** Chen,-P; Shibata,-M; Zidovetzki,-R; Fisher,-M; Zlokovic,-B-V; Hofman,-F-M  
Endothelin-1 and monocyte chemoattractant protein-1 modulation in ischemia and human brain-derived endothelial cell cultures.  
J-Neuroimmunol. 2001 May 1; 116(1): 62-73
- 26** Chen-L; Boomersshine-C; Wang-T; Lafuse-WP; Zwilling-BS  
Synergistic interaction of catecholamine hormones and Mycobacterium avium results in the induction of interleukin-10 mRNA expression by murine peritoneal macrophages.  
J-Neuroimmunol. 1999 Jan 1; 93(1-2): 149-55
- 27** Chen-YL; Chang-YJ; Jiang-MJ  
Monocyte chemotactic protein-1 gene and protein expression in atherogenesis of hypercholesterolemic rabbits.  
Atherosclerosis. 1999 Mar; 143(1): 115-23
- 28** Chen-YL; Chang-YJ; Jiang-MJ  
Monocyte chemotactic protein-1 gene and protein expression in atherogenesis of hypercholesterolemic rabbits.  
Atherosclerosis. 1999 Mar; 143(1): 115-23
- 29** Cipollone-F; Marini-M; Fazio-M; Pini-B; Iezzi-A; Reale-M; Paloscia-L; Materazzo-G; D'Annunzio-E; Conti-P; Chiarelli-F; Cuccurullo-F; Mezzetti-A  
Elevated circulating levels of monocyte chemoattractant protein-1 in patients with restenosis after coronary angioplasty.  
Arterioscler-Thromb-Vasc-Biol. 2001 Mar; 21(3): 327-34

- 30** Classen-M; Diehl-V; Kochsiek-K (Hrsgb.)  
Innere Medizin.  
Urban & Schwarzenberg; München, Wien, Baltimore. 1998 4. Aufl
- 31** Clyne-B; Olshaker-JS  
The C-reactive protein.  
J-Emerg-Med. 1999 Nov-Dec; 17(6): 1019-25
- 32** Coletta,-I; Soldo,-L; Polentarutti,-N; Mancini,-F; Guglielmotti,-A; Pinza,-M;  
Mantovani,-A; Milanese,-C  
Selective induction of MCP-1 in human mesangial cells by the IL-6/sIL-6R complex.  
Exp-Nephrol. 2000 Jan-Feb; 8(1): 37-43
- 33** Colotta,-F; Sciacca,-F-L; Sironi,-M; Luini,-W; Rabiet,-M-J; Mantovani,-A  
Expression of monocyte chemotactic protein-1 by monocytes and endothelial cells  
exposed to thrombin.  
Am-J-Pathol. 1994 May; 144(5): 975-85
- 34** Cruickshank-JM  
Identification of patients at risk from ischaemic complications.  
J-Hypertens-Suppl. 1991 Dec; 9(7): S39-43
- 35** Daftarian-PM; Kumar-A; Kryworuchko-M; Diaz-Mitoma-F  
IL-10 production is enhanced in human T cells by IL-12 and IL-6 and in monocytes by  
tumor necrosis factor-alpha.  
J-Immunol. 1996 Jul 1; 157(1): 12-20
- 36** Dandona-P; Mohanty-P; Hamouda-W; Aljada-A; Kumbkarni-Y; Garg-R  
Effect of dexamethasone on reactive oxygen species generation by leukocytes and  
plasma interleukin-10 concentrations: a pharmacodynamic study.  
Clin-Pharmacol-Ther. 1999 Jul; 66(1): 58-65
- 37** Daubener-W; Nockemann-S; Gutsche-M; Hadding-U  
Heparin inhibits the antiparasitic and immune modulatory effects of human recombinant  
interferon-gamma.  
Eur-J-Immunol. 1995 Mar; 25(3): 688-92
- 38** David-A; Chetritt-J; Guillot-C; Tesson-L; Heslan-JM; Cuturi-MC; Soullillou-JP;  
Anegon-I  
Interleukin-10 produced by recombinant adenovirus prolongs survival of cardiac  
allografts in rats.  
Gene-Ther. 2000 Mar; 7(6): 505-10
- 39** DeRijk-RH; Boelen-A; Tilders-FJ; Berkenbosch-F  
Induction of plasma interleukin-6 by circulating adrenaline in the rat.  
Psychoneuroendocrinology. 1994; 19(2): 155-63

- 40** Dibbs-Z; Thornby-J; White-BG; Mann-DL  
Natural variability of circulating levels of cytokines and cytokine receptors in patients with heart failure: implications for clinical trials.  
J-Am-Coll-Cardiol. 1999 Jun; 33(7): 1935-42
- 41** Douglas-MS; Ali-S; Rix-DA; Zhang-JG; Kirby-JA  
Endothelial production of MCP-1: modulation by heparin and consequences for mononuclear cell activation.  
Immunology. 1997 Dec; 92(4): 512-8
- 42** Ehl-S; Gehring-B; Pohlandt-F  
A detailed analysis of changes in serum C-reactive protein levels in neonates treated for bacterial infection.  
Eur-J-Pediatr. 1999 Mar; 158(3): 238-42
- 43** Elenkov-IJ; Papanicolaou-DA; Wilder-RL; Chrousos-GP  
Modulatory effects of glucocorticoids and catecholamines on human interleukin-12 and interleukin-10 production: clinical implications.  
Proc-Assoc-Am-Physicians. 1996 Sep; 108(5): 374-81
- 44** Estler-CJ Sympathomimetika.  
In: Estler-CJ(Hrsg) Pharmakologie und Toxikologie.  
Schattauer, Stuttgart, New York. 1999 4. Aufl, S 53-68
- 45** Feldman-LJ; Aguirre-L; Ziol-M; Bridou-JP; Nevo-N; Michel-JB; Steng-PG  
Interleukin-10 inhibits intimal hyperplasia after angioplasty or stent implantation in hypercholesterolemic rabbits.  
Circulation. 2000 Feb 29; 101(8): 908-16
- 46** Feng-DL; Tofler-GH  
Diurnal physiologic processes and circadian variation of acute myocardial infarction.  
J-Cardiovasc-Risk. 1995 Dec; 2(6): 494-8
- 47** Ferro-Cj; Webb-DJ  
The clinical potential of endothelin receptor antagonists in cardiovascular medicine.  
Drugs. 1996 Jan; 51(1): 12-27
- 48** Filep-JG; Herman-F; Kelemen-E; Foldes-Filep-E  
C-reactive protein inhibits binding of platelet-activating factor to human platelets.  
Thromb-Res. 1991 Feb 15; 61(4): 411-21
- 49** Fontana-F; Tarsi-G; Boschi-S; De-Iasio-R; Monetti-N; Bugiardini-R  
Relationship between plasma endothelin-1 levels and myocardial ischemia induced by exercise testing.  
Am-J-Cardiol. 1997 Apr 1; 79(7): 957-9

- 50** Frangogiannis-NG; Youker-KA; Rossen-RD; Gwechenberger-M; Lindsey-MH; Mendoza-LH; Michael-LH; Ballantyne-CM; Smith-CW; Entman-ML  
Cytokines and the microcirculation in ischemia and reperfusion.  
J-Mol-Cell-Cardiol. 1998 Dec; 30(12): 2567-76
- 51** Fuchs-AC; Granowitz-EV; Shapiro-L; Vannier-E; Lonnemann-G; Angel-JB; Kennedy-JS; Rabson-AR; Radwanski-E; Affrime-MB; Cutler-DL; Grint-PC; Dinarello-CA  
Clinical, hematologic, and immunologic effects of interleukin-10 in humans.  
J-Clin-Immunol. 1996 Sep; 16(5): 291-303
- 52** Furukawa-Y; Matsumori-A; Ohashi-N; Shioi-T; Ono-K; Harada-A; Matsushima-K; Sasayama-S  
Anti-monocyte chemoattractant protein-1/monocyte chemoattractant and activating factor antibody inhibits neointimal hyperplasia in injured rat carotid arteries.  
Circ-Res. 1999 Feb 19; 84(3): 306-14
- 53** Gianotti-L; Fortis-C; Braga-M; Gentilini-O; Vignali-A; Di-Carlo-V  
Radical oncologic surgery affects the circulatory levels of interleukin 10.  
J-Surg-Oncol. 1997 Dec; 66(4): 244-7
- 54** Gornikiewicz-A; Sautner-T; Brostjan-C; Schmierer-B; Fugger-R; Roth-E; Muhlbacher-F; Bergmann-M  
Catecholamines up-regulate lipopolysaccharide-induced IL-6 production in human microvascular endothelial cells.  
FASEB-J. 2000 Jun; 14(9): 1093-100
- 55** Gosling-J; Slaymaker-S; Gu-L; Tseng-S; Zlot-CH; Young-SG; Rollins-BJ; Charo-IF  
MCP-1 deficiency reduces susceptibility to atherosclerosis in mice that overexpress human apolipoprotein B.  
J-Clin-Invest. 1999 Mar; 103(6): 773-8
- 56** Greiling-H; Gressner-AM (Hrsgb.)  
Lehrbuch der klinischen Chemie und Pathobiochemie.  
Schattauer Verlag; Stuttgart, New York. 1995 3. Aufl
- 57** Grenier-O; Pousset-F; Isnard-R; Kalotka-H; Carayon-A; Maistre-G; Lechat-P; Guerot-C; Thomas-D; Komajda-M  
Captopril does not acutely modulate plasma endothelin-1 concentration in human congestive heart failure.  
Cardiovasc-Drugs-Ther. 1996 Nov; 10(5): 561-5
- 58** Grignani-G; Soffiantino-F; Zucchella-M; Pacchiarini-L; Tacconi-F; Bonomi-E; Pastoris-A; Sbaffi-A; Fratino-P; Tavazzi-L  
Platelet activation by emotional stress in patients with coronary artery disease.  
Circulation. 1991 Apr; 83(4 Suppl): II128-36.

- 59** Gross-R; Schölmerich-P; Geretz-W (Hrsgb.)  
Lehrbuch der Inneren Medizin.  
Schattauer Verlag; Stuttgart, New York. 1987 7. Aufl
- 60** Gu-L; Rutledge-B; Fiorillo-J; Ernst-C; Grewal-I; Flavell-R; Gladue-R  
In vivo properties of monocyte chemoattractant protein-1.  
J-Leukoc-Biol. 1997 Nov; 62(5): 577-80
- 61** Gwechenberger-M; Mendoza-LH; Youker-KA; Frangogiannis-NG; Smith-CW;  
Michael-LH; Entman-ML  
Cardiac myocytes produce interleukin-6 in culture and in viable border zone of  
reperfused infarctions.  
Circulation. 1999 Feb 2; 99(4): 546-51
- 62** Harrington-JR  
The role of MCP-1 in atherosclerosis.  
Stem-Cells. 2000; 18(1): 65-6
- 63** Harrison (Hrsgb.)  
Prinzipien der Inneren Medizin.  
Schwaben u. Co AG; Basel. 1989 1. Aufl
- 64** Hasdai-D; Holmes-DR Jr; Garratt-KN; Edwards-WD; Lerman-A  
Mechanical pressure and stretch release endothelin-1 from human atherosclerotic  
coronary arteries in vivo.  
Circulation. 1997 Jan 21; 95(2): 357-62
- 65** Hasper-D; Hummel-M; Kleber-FX; Reindl-I; Volk-HD  
Systemic inflammation in patients with heart failure.  
Eur-Heart-J. 1998 May; 19(5): 761-5
- 66** Haynes-WG  
Endothelins as regulators of vascular tone in man.  
Clin-Sci-Colch. 1995 May; 88(5): 509-17
- 67** Haynes-WG; Webb-DJ  
Contribution of endogenous generation of endothelin-1 to basal vascular tone.  
Lancet. 1994 Sep 24; 344(8926): 852-4
- 68** Hedinger-E  
Scientific raisins from 125 years SMW (Swiss Medical Weekly). Studies on adrenaline  
and hemostasin-induced arterial diseases in rabbits.  
Schweiz-Med-Wochenschr. 1995 Apr 1; 125(13): 651-61
- 69** Heesen-M; Deinsberger-W; Dietrich-GV; Detsch-O; Boldt-J; Hempelmann-G  
Increase of interleukin-6 plasma levels after elective craniotomy: influence of  
interleukin-10 and catecholamines.  
Acta-Neurochir-Wien. 1996; 138(1): 77-80

- 70** Heesen-M; Deinsberger-W; Dietrich-GV; Detsch-O; Boldt-J; Hempelmann-G  
Increase of interleukin-6 plasma levels after elective craniotomy: influence of interleukin-10 and catecholamines.  
Acta-Neurochir-(Wien). 1996; 138(1): 77-80
- 71** Heesen-M; Menges-T; Dietrich-GV; Zeiler-D; Hempelmann-G  
Increase in interleukin-6 plasma concentrations following hypotensive anesthesia with sodium nitroprusside.  
Anaesthesist. 1995 May; 44(5): 328-33
- 72** Herold (Hrsgb.)  
Innere Medizin.  
Herold; Köln. 2000
- 73** Hojo,-Y; Ikeda,-U; Katsuki,-T; Mizuno,-O; Fukazawa,-H; Kurosaki,-K; Fujikawa,-H; Shimada,-K  
Interleukin 6 expression in coronary circulation after coronary angioplasty as a risk factor for restenosis.  
Heart. 2000 Jul; 84(1): 83-7
- 74** Hokimoto-S; Ogawa-H; Saito-T; Oshima-S; Noda-K; Soejima-H; Takazoe-K; Date-H; Ishibashi-F; Nakamura-S; Yasue-H  
Increased plasma antigen levels of monocyte chemoattractant protein-1 in patients with restenosis after percutaneous transluminal coronary angioplasty.  
Jpn-Circ-J. 2000 Nov; 64(11): 831-4
- 75** Holgate-ST; Bodey-KS; Janezic-A; Frew-AJ; Kaplan-AP; Teran-LM  
Release of RANTES, MIP-1 alpha, and MCP-1 into asthmatic airways following endobronchial allergen challenge.  
Am-J-Respir-Crit-Care-Med. 1997 Nov; 156(5): 1377-83
- 76** Huber-SA; Sakkinen-P; Conze-D; Hardin-N; Tracy-R  
Interleukin-6 exacerbates early atherosclerosis in mice.  
Arterioscler-Thromb-Vasc-Biol. 1999 Oct; 19(10): 2364-7
- 77** Ikonomidis-I; Andreotti-F; Economou-E; Stefanadis-C; Toutouzas-P; Nihoyannopoulos-P  
Increased proinflammatory cytokines in patients with chronic stable angina and their reduction by aspirin.  
Circulation. 1999 Aug 24; 100(8): 793-8
- 78** Jahnz-Rozyk-KM; Kuna-P; Pirozynska-E  
Monocyte chemotactic and activating factor/monocyte chemoattractant protein (MCAF/MCP-1) in bronchoalveolar lavage fluid from patients with atopic asthma and chronic bronchitis.  
J-Investig-Allergol-Clin-Immunol. 1997 Jul-Aug; 7(4): 254-9

- 79** Janeway-CA; Travers-P; Walport-M Capra-JD  
Cytokines and their receptors. In: Janeway-CA; Travers-P; Walport-M Capra-JD  
Immunobiology: the immune system in health and disease.  
Elsevier Science Ltd/Garland Publishing, New York, Tokyo, Edinburgh. 1999 4th ed.,  
588-590
- 80** Julius-S  
Role of the sympathetic nervous system in the pathophysiology of cardiovascular  
disease.  
Am-Heart-J. 1987 Jul; 114(1 Pt 2): 232-4
- 81** Kahler-J; Koster-R; Paul-M; Hamm-CW; Meinertz-T  
Endothelins in cardiovascular diseases.  
Z-Kardiol. 1997 Jun; 86(6): 406-16
- 82** Kajiwara-K; Yanagihara-N; Ioka-T; Tsutsui-M; Yashiro-A; Toyohira-Y;  
Nakashima-Y; Izumi-F  
Modification of low density lipoprotein potentiates its inhibitory effect on  
catecholamine secretion in cultured bovine adrenal medullary cells.  
Naunyn-Schmiedebergs-Arch-Pharmacol. 1999 Jul; 360(1): 99-102
- 83** Kajiwara-K; Yanagihara-N; Tsutsui-M; Yashiro-A; Tasaki-H; Nakashima-Y; Izumi-  
F  
Atherogenic lipoproteins inhibit catecholamine secretion in cultured bovine adrenal  
medullary cells.  
Naunyn-Schmiedebergs-Arch-Pharmacol. 1998 Sep; 358(3): 308-14
- 84** Kapadia-S; Dibbs-Z; Kurrelmeyer-K; Kalra-D; Seta-Y; Wang-F; Bozkurt-B; Oral-H;  
Sivasubramanian-N; Mann-DL  
The role of cytokines in the failing human heart.  
Cardiol-Clin. 1998 Nov; 16(4): 645-56, viii
- 85** Karstoft-J; Baath-L; Jansen-I; Edvinsson-L  
Contrast medium-induced vasoconstrictions. An investigation of the vasoconstrictive  
action of iohexol in isolated rabbit coronary arteries.  
Acta-Radiol. 1995 Mar; 36(2): 198-203
- 86** Kato-K; Matsubara-T; Iida-K; Suzuki-O; Sato-Y  
Elevated levels of pro-inflammatory cytokines in coronary artery thrombi.  
Int-J-Cardiol. 1999 Aug 31; 70(3): 267-73
- 87** Kawamura-T; Wakusawa-R; Inada-K  
Interleukin-10 and interleukin-1 receptor antagonists increase during cardiac surgery.  
Can-J-Anaesth. 1997 Jan; 44(1): 38-42
- 88** Khatri-VP; Caligiuri-MA  
A review of the association between interleukin-10 and human B-cell malignancies.  
Cancer-Immunol-Immunother. 1998 Jul; 46(5): 239-44

- 89** Klinke-R, Silbernagl-S  
Lehrbuch der Physiologie.  
Georg Thieme Verlag; Stuttgart, New York. 1996 2., neugestaltete und überarbeitete Auflage
- 90** Klouche-M; Bhakdi-S; Hemmes-M; Rose-John-S  
Novel path to activation of vascular smooth muscle cells: up-regulation of gp130 creates an autocrine activation loop by IL-6 and its soluble receptor.  
J-Immunol. 1999 Oct 15; 163(8): 4583-9
- 91** Koenig-W; Wanner-C  
C-reactive protein and coronary artery disease-what is the link?  
Nephrol-Dial-Transplant. 1999 Dec; 14(12): 2798-800
- 92** Kolattukudy-PE; Quach-T; Bergese-S; Breckenridge-S; Hensley-J; Altschuld-R; Gordillo-G; Klenotic-S; Orosz-C; Parker-Thornburg-J  
Myocarditis induced by targeted expression of the MCP-1 gene in murine cardiac muscle.  
Am-J-Pathol. 1998 Jan; 152(1): 101-11
- 93** Kopydlowski-KM; Salkowski-CA; Cody-MJ; van-Rooijen-N; Major-J; Hamilton-TA; Vogel-SN  
Regulation of macrophage chemokine expression by lipopolysaccharide in vitro and in vivo.  
J-Immunol. 1999 Aug 1; 163(3): 1537-44
- 94** Korkuschko-OW; Sarkissow-KG  
Effect of adrenaline on the peripheral circulation of men of various ages.  
Z-Gerontol. 1980 Jan-Feb; 13(1): 33-44
- 95** Krishnaswamy,-G; Kelley,-J; Yerra,-L; Smith,-J-K; Chi,-D-S  
Human endothelium as a source of multifunctional cytokines: molecular regulation and possible role in human disease.  
J-Interferon-Cytokine-Res. 1999 Feb; 19(2): 91-104
- 96** Kristiansson-M; Soop-M; Saraste-L; Sundqvist-KG  
Post-operative circulating cytokine patterns--the influence of infection.  
Intensive-Care-Med. 1993; 19(7): 395-400
- 97** Kruse-HJ; Wieczorek-I; Creutzig-A  
Cellular mechanisms of endothelial endothelin synthesis.  
Vasa. 1997 Aug; 26(3): 167-72
- 98** Kukreja-RS; Datta-BN; Chakravarti-RN  
Catecholamine-induced aggravation of aortic and coronary atherosclerosis in monkeys.  
Atherosclerosis. 1981 Nov-Dec; 40(3-4): 291-8

**99** Lagrand-WK; Visser-CA; Hermens-WT; Niessen-HW; Verheugt-FW; Wolbink-GJ; Hack-CE

C-reactive protein as a cardiovascular risk factor: more than an epiphenomenon?  
Circulation. 1999 Jul 6; 100(1): 96-102

**100** Lange-DL; Haywood-JR; Hinojosa-Laborde-C

Endothelin enhances and inhibits adrenal catecholamine release in deoxycorticosterone acetate-salt hypertensive rats.

Hypertension. 2000 Jan; 35(1 Pt 2): 385-90

**101** Lee-K; Morita-H; Iwamuro-Y; Zhang-XF; Okamoto-Y; Nakagawa-T; Hasegawa-H; Furutani-H; Miwa-S; Masaki-T

Pharmacological characterization of receptor-mediated Ca<sup>2+</sup> entry in endothelin-1-induced catecholamine release from cultured bovine adrenal chromaffin cells.

Naunyn-Schmiedebergs-Arch-Pharmacol. 1999 Dec; 360(6): 616-22

**102** Leonard-EJ; Yoshimura-T

Human monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1).

Immunol-Today. 1990 Mar; 11(3): 97-101

**103** Leppaluoto-J; Ruskoaho-H

Endothelin peptides: biological activities, cellular signalling and clinical significance.

Ann-Med. 1992 Jun; 24(3): 153-61

**104** Lerman-A; Hildebrand-FL Jr; Margulies-KB; O'Murchu-B; Perrella-MA; Heublein-DM; Schwab-TR; Burnett-JC Jr

Endothelin: a new cardiovascular regulatory peptide.

Mayo-Clin-Proc. 1990 Nov; 65(11): 1441-55

**105** Le-T; Leung-L; Carroll-WL; Schibler-KR

Regulation of interleukin-10 gene expression: possible mechanisms accounting for its upregulation and for maturational differences in its expression by blood mononuclear cells.

Blood. 1997 Jun 1; 89(11): 4112-9

**106** Li-L; Elliott-JF; Mosmann-TR

IL-10 inhibits cytokine production, vascular leakage, and swelling during T helper 1 cell-induced delayed-type hypersensitivity.

J-Immunol. 1994 Nov 1; 153(9): 3967-78

**107** Lindner-KH; Ahnefeld-FW; Schurmann-W; Pfenninger-E

The effect of adrenaline and noradrenaline on the oxygen supply of the myocardium during cardiopulmonary resuscitation.

Anaesthesist. 1989 May; 38(5): 245-50

**108** Löffler-G

Katecholamine. In: Löffler-G; Petrides-P Biochemie und Pathobiochemie.

Springer Verlag, Berlin, Heidelberg, New York. 1990 5. Aufl, S 800-806

**109** Luscher-TF

Endothelium-derived vasoactive factors and regulation of vascular tone in human blood vessels.

Lung. 1990;168 Suppl: 27-34

**110** Luscher-TF; Barton-M

Biology of the endothelium.

Clin-Cardiol. 1997 Nov; 20(11 Suppl 2): II-3-10

**111** Luscher-TF; Noll-G

The pathogenesis of cardiovascular disease: role of the endothelium as a target and mediator.

Atherosclerosis. 1995 Dec; 118 Suppl: S81-90

**112** Luscher-TF; Richard-V; Tschudi-M; Yang-ZH; Boulanger-C

Endothelial control of vascular tone in large and small coronary arteries.

J-Am-Coll-Cardiol. 1990 Mar 1; 15(3): 519-27

**113** Mallat-Z; Besnard-S; Duriez-M; Deleuze-V; Emmanuel-F; Bureau-MF; Soubrier-F;

Esposito-B; Duez-H; Fievet-C; Staels-B; Duverger-N; Scherman-D; Tedgui-A

Protective role of interleukin-10 in atherosclerosis.

Circ-Res. 1999 Oct 15; 85(8): e17-24

**114** Mallat-Z; Heymes-C; Ohan-J; Faggin-E; Leseche-G; Tedgui-A

Expression of interleukin-10 in advanced human atherosclerotic plaques: relation to inducible nitric oxide synthase expression and cell death.

Arterioscler-Thromb-Vasc-Biol. 1999 Mar; 19(3): 611-6

**115** Mann-DL

Stress activated cytokines and the heart.

Cytokine-Growth-Factor-Rev. 1996 Dec; 7(4): 341-54

**116** Mara-F; DeFranco-R; Grappone-C; Parola-M; Milani-S; Leonarduzzi-G;

Pastacaldi-S; Wenzel-UO; Pinzani-M; Dianzani-MU; Laffi-G; Gentilini-P

Expression of monocyte chemoattractant protein-1 precedes monocyte recruitment in a rat model of acute liver injury, and is modulated by vitamin E.

J-Investig-Med. 1999 Jan; 47(1): 66-75

**117** Matsumori-A; Furukawa-Y; Hashimoto-T; Yoshida-A; Ono-K; Shioi-T; Okada-M;

Iwasaki-A; Nishio-R; Matsushima-K; Sasayama-S

Plasma levels of the monocyte chemoattractant and activating factor/monocyte chemoattractant protein-1 are elevated in patients with acute myocardial infarction.

J-Mol-Cell-Cardiol. 1997 Jan; 29(1): 419-23

**118** Matsuno-M; Kozawa-O; Suzuki-A; Tokuda-H; Kaida-T; Matsuno-H; Niwa-M; Uematsu-T

Involvement of protein kinase C activation in endothelin-1-induced secretion of interleukin-6 in osteoblast-like cells.

Cell-Signal. 1998 Feb; 10(2): 107-11

**119** Mazzone-A; Cusa-C; Bucci-L; Vezzoli-M; Ghio-S; Buggia-I; Regazzi-MB; Fossati-G; Mazzucchelli-I; Gritti-D

The effects of iloprost infusion on microcirculation is independent of nitric oxide metabolites and endothelin-1 in chronic peripheral ischaemia.

Eur-J-Clin-Invest. 1999 Jan; 29(1): 1-5

**120** Mazzone-A; De-Servi-S; Vezzoli-M; Fossati-G; Mazzucchelli-I; Gritti-D; Ottini-E; Mussini-A; Specchia-G

Plasma levels of interleukin 2, 6, 10 and phenotypic characterization of circulating T lymphocytes in ischemic heart disease.

Atherosclerosis. 1999 Aug; 145(2): 369-74

**121** Mendall-MA; Patel-P; Asante-M; Ballam-L; Morris-J; Strachan-DP; Camm-AJ; Northfield-TC

Relation of serum cytokine concentrations to cardiovascular risk factors and coronary heart disease.

Heart. 1997 Sep; 78(3): 273-7

**122** Mestries-JC; Kruithof-EK; Gascon-MP; Herodin-F; Agay-D; Ythier-A

In vivo modulation of coagulation and fibrinolysis by recombinant glycosylated human interleukin-6 in baboons.

Eur-Cytokine-Netw. 1994 May-Jun; 5(3): 275-81

**123** Monge-JC

Neurohormonal markers of clinical outcome in cardiovascular disease: is endothelin the best one?

J-Cardiovasc-Pharmacol. 1998; 32 Suppl 2: S36-42

**124** Muir-KW; Weir-CJ; Alwan-W; Squire-IB; Lees-KR

C-reactive protein and outcome after ischemic stroke.

Stroke. 1999 May; 30(5): 981-5

**125** Muller-R; Steffen-HM; Juretzko-P; Bonner-G; Krone-W

Plasma catecholamines, thrombocyte alpha 2- and lymphocyte beta 2-adrenoceptor densities in hypertensive patients with low or normal plasma renin concentrations.

Angiology. 1995 Mar; 46(3): 221-8

**126** Nadeau-RA; de-Champlain-J

Plasma catecholamines in acute myocardial infarction.

Am-Heart-J. 1979 Nov; 98(5): 548-54

**127** Neild-GH

Endothelin plasma levels in hypertensive patients with vascular disease.  
J-Hypertens-Suppl. 1994 Jan; 12(1): S17-20

**128** Newby-DE; Webb-DJ

The endothelin system in cardiovascular disease.  
BMJ. 1997 Feb 22; 314(7080): 531-2

**129** Nishio-R; Matsumori-A; Shioi-T; Ishida-H; Sasayama-S

Treatment of experimental viral myocarditis with interleukin-10.  
Circulation. 1999 Sep 7; 100(10): 1102-8

**130** Ohtsuka-T; Hamada-M; Hiasa-G; Sasaki-O; Suzuki-M; Hara-Y; Shigematsu-Y;  
Hiwada-K

Effect of beta-blockers on circulating levels of inflammatory cytokines in patients with dilated cardiomyopathy.  
J Am Coll Cardiol. 2001 Feb;37(2):412-7

**131** Ohtsuki-K; Hayase-M; Akashi-K; Kapiwoda-S; Strauss-HW

Detection of monocyte chemoattractant protein-1 receptor: expression in experimental atherosclerotic lesions.  
Circulation. 2001 Jul; 104(2): 203-8

**132** Oparil-S; Oberman-A

Nontraditional cardiovascular risk factors.  
Am-J-Med-Sci. 1999 Mar; 317(3): 193-207

**133** Papanicolaou-DA; Petrides-JS; Tsigos-C; Bina-S; Kalogeras-KT; Wilder-R; Gold-PW; Deuster-PA; Chrousos-GP

Exercise stimulates interleukin-6 secretion: inhibition by glucocorticoids and correlation with catecholamines.  
Am-J-Physiol. 1996 Sep; 271(3 Pt 1): E601-5

**134** Pauletto-P; Scannapieco-G; Pessina-AC

Sympathetic drive and vascular damage in hypertension and atherosclerosis.  
Hypertension. 1991 Apr; 17(4 Suppl): III75-81

**135** Pauletto-P; Scannapieco-G; Vescovo-G; Angelini-A; Dalla-Libera-L; Dal-Palu-C  
Catecholamine-induced cardiovascular disease in the spontaneously hypertensive and atherosclerotic turkey.

Methods-Find-Exp-Clin-Pharmacol. 1988 Jun; 10(6): 357-62

**136** Pervin-S; Singh-R; Rosenfeld-ME; Navab-M; Chaudhuri-G; Nathan-L

Estradiol suppresses MCP-1 expression In vivo : implications for atherosclerosis.  
Arterioscler-Thromb-Vasc-Biol. 1998 Oct; 18(10): 1575-82

**137** Pinderski-Oslund-LJ; Hedrick-CC; Olvera-T; Hagenbaugh-A; Territo-M; Berliner-JA; Fyfe-AI

Interleukin-10 blocks atherosclerotic events in vitro and in vivo.  
Arterioscler-Thromb-Vasc-Biol. 1999 Dec; 19(12): 2847-53

**138** Platzer-C; Döcke-WD; Volk-HD; Prösch-S

Catecholamines trigger IL-10 release in acute systemic stress reaction by direct stimulation of its promoter/enhancer activity in monocytic cells.  
J-Neuroimmunol. 2000 Jun 1; 105(1): 31-8

**139** Predel-HG; Meyer-Lehnert-H; Backer-A; Stelkens-H; Kramer-HJ

Plasma concentrations of endothelin in patients with abnormal vascular reactivity. Effects of ergometric exercise and acute saline loading.  
Life-Sci. 1990; 47(20): 1837-43

**140** Pulkki-KJ

Cytokines and cardiomyocyte death.  
Ann-Med. 1997 Aug; 29(4): 339-43

**141** Rabelink-TJ; Stroes-ES; Bouter-KP; Morrison-P

Endothelin blockers and renal protection: a new strategy to prevent end-organ damage in cardiovascular disease?  
Cardiovasc-Res. 1998 Sep; 39(3): 543-9

**142** Ramer-Quinn-DS; Baker-RA; Sanders-VM

Activated T helper 1 and T helper 2 cells differentially express the beta-2-adrenergic receptor: a mechanism for selective modulation of T helper 1 cell cytokine production.  
J-Immunol. 1997 Nov 15; 159(10): 4857-67

**143** Rasmussen-TE; Jougasaki-M; Supaporn-T; Hallett-JW Jr; Brooks-DP; Burnett-JC Jr

Cardiovascular actions of ET-B activation in vivo and modulation by receptor antagonism.  
Am-J-Physiol. 1998 Jan; 274(1 Pt 2): R131-8

**144** Reape-TJ; Groot-PH

Chemokines and atherosclerosis.  
Atherosclerosis. 1999 Dec; 147(2): 213-25

**145** Recchia-FA; Bernstein-RD; Sehgal-PB; Ferreri-NR; Hintze-TH

Cytokines are not a requisite part of the pathophysiology leading to cardiac decompensation.  
Proc-Soc-Exp-Biol-Med. 2000 Jan; 223(1): 47-52

**146** Reinhart-PG; Gupta-SK; Bhalla-DK

Attenuation of ozone-induced lung injury by interleukin-10.  
Toxicol-Lett. 1999 Oct 29; 110(1-2): 35-42

- 147** Richardt-G; Munch-G; Neumann-FJ; Rauch-B; Kurz-T  
Systemic and cardiac catecholamines during elective PTCA and during immediate PTCA for acute myocardial infarction.  
Basic-Res-Cardiol. 1997 Feb; 92(1): 52-60
- 148** Ridker-PM  
Evaluating novel cardiovascular risk factors: can we better predict heart attacks?  
Ann-Intern-Med. 1999 Jun 1; 130(11): 933-7
- 149** Ridker-PM; Buring-JE; Shih-J; Matias-M; Hennekens-CH  
Prospective study of C-reactive protein and the risk of future cardiovascular events among apparently healthy women.  
Circulation. 1998 Aug 25; 98(8): 731-3
- 150** Ridker-PM; Cushman-M; Stampfer-MJ; Tracy-RP; Hennekens-CH  
Plasma concentration of C-reactive protein and risk of developing peripheral vascular disease.  
Circulation. 1998 Feb 10; 97(5): 425-8
- 151** Ridker-PM; Glynn-RJ; Hennekens-CH  
C-reactive protein adds to the predictive value of total and HDL cholesterol in determining risk of first myocardial infarction.  
Circulation. 1998 May 26; 97(20): 2007-11
- 152** Ridker-PM; Haughey-P  
Prospective studies of C-reactive protein as a risk factor for cardiovascular disease.  
J-Investig-Med. 1998 Oct; 46(8): 391-5
- 153** Ridker-PM; Rifai-N; Stampfer-MJ; Hennekens-CH  
Plasma concentration of interleukin-6 and the risk of future myocardial infarction among apparently healthy men.  
Circulation. 2000 Apr 18; 101(15): 1767-72
- 154** Riese-U; Brenner-S; Döcke-WD; Prösch-S; Reinke-P; Oppert-M; Volk-HD; Platzer-C  
Catecholamines induce IL-10 release in patients suffering from acute myocardial infarction by transactivating its promoter in monocytic but not in T-cells.  
Mol-Cell-Biochem. 2000 Sep; 212(1-2): 45-50.
- 155** Rifai-N; Joubran-R; Yu-H; Asmi-M; Jouma-M  
Inflammatory markers in men with angiographically documented coronary heart disease.  
Clin-Chem. 1999 Nov; 45(11): 1967-73
- 156** Roberts-Thomson-P; McRitchie-RJ; Cain-MD; Chalmers-JP  
Effects of endothelin-1 on arterial pressure: a comparison of intravenous and intra-arterial administration in conscious rabbits.  
Clin-Exp-Pharmacol-Physiol. 1994 Apr; 21(4): 323-7

- 157** Rohde-T; MacLean-DA; Richter-EA; Kiens-B; Pedersen-BK  
Prolonged submaximal eccentric exercise is associated with increased levels of plasma IL-6.  
Am-J-Physiol. 1997 Jul; 273(1 Pt 1): E85-91
- 158** Roivainen-M; Viik-Kajander-M; Palosuo-T; Toivanen-P; Leinonen-M; Saikku-P; Tenkanen-L; Manninen-V; Hovi-T; Manttari-M  
Infections, inflammation, and the risk of coronary heart disease.  
Circulation. 2000 Jan 25; 101(3): 252-7
- 159** Ruschitzka-FT; Noll-G; Luscher-TF  
The endothelium in coronary artery disease.  
Cardiology. 1997; 88 Suppl 3: 3-19
- 160** Sato-Y; Takatsu-Y; Kataoka-K; Yamada-T; Taniguchi-R; Sasayama-S; Matsumori-A  
Serial circulating concentrations of C-reactive protein, interleukin (IL)-4, and IL-6 in patients with acute left heart decompensation.  
Clin-Cardiol. 1999 Dec; 22(12): 811-3
- 161** Sawmiller-CL; Powell-RJ; Quader-M; Dudrick-SJ; Sumpio-BE  
The differential effect of contrast agents on endothelial cell and smooth muscle cell growth in vitro.  
J-Vasc-Surg. 1998 Jun; 27(6): 1128-40
- 162** Sayama-H; Nakamura-Y; Saito-N; Konoshita-M  
Does the plasma endothelin-1 concentration reflect atherosclerosis in the elderly?  
Gerontology. 1999 Nov-Dec; 45(6): 312-6
- 163** Schafer-AI  
Antiplatelet therapy.  
Am-J-Med. 1996 Aug; 101(2): 199-209
- 164** Schieffer-B; Schieffer-E; Hilfiker-Kleiner-D; Hilfiker-A; Kovanen-PT; Kaartinen-M; Nussberger-J; Harringer-W; Drexler-H  
Expression of angiotensin II and interleukin 6 in human coronary atherosclerotic plaques: potential implications for inflammation and plaque instability.  
Circulation. 2000 Mar 28; 101(12): 1372-8
- 165** Schiffrin-EL; Intengan-HD; Thibault-G; Touyz-RM  
Clinical significance of endothelin in cardiovascular disease.  
Curr-Opin-Cardiol. 1997 Jul; 12(4): 354-67
- 166** Schmidt-N  
An adrenalin rush.  
Can-J-Surg. 1989 Jan; 32(1): 3-4

**167** Scholz-D; Ito-W; Fleming-I; Deindl-E; Sauer-A; Wiesnet-M; Busse-R; Schaper-J; Schaper-W

Ultrastructure and molecular histology of rabbit hind-limb collateral artery growth (arteriogenesis).

Virchows-Arch. 2000 Mar; 436(3): 257-70

**168** Schulz-G; Jakobs-KH

Principles of Signal Transformations Mediated by Subtypes of Adrenergic Receptors.

In: Delius-w; Gerlach-E; Grobecker-H; Kübler-W Catecholamines and the Heart.

Springer Verlag, Berlin, Heidelberg, New York. 1981: S 107-116

**169** Schwaiger-A; Muhlberger-V; Wiedermann-CJ; Baumgartner-H; Knapp-E

Plasma catecholamine level in diagnostic heart catheterization studies.

Acta-Med-Austriaca. 1988; 15(3): 83-6

**170** Seferovic-PM; Maksimovic-R; Ostojic-M; Stepanovic-S; Nikolic-J; Vasiljevic-JD; Kanjuh-V; Seferovic-D; Simeunovic-S; Ristic-A; et-al

Myocardial catecholamines in primary heart muscle disease: fact or fancy?

Eur-Heart-J. 1995 Dec; 16 Suppl O: 124-7

**171** Setsuta-K; Seino-Y; Tomita-Y; Nejima-J; Takano-T; Hayakawa-H

Origin and pathophysiological role of increased plasma endothelin-1 in patients with acute myocardial infarction.

Angiology. 1995 Jul; 46(7): 557-65

**172** Silber-S; Dorr-R

Differenzierte antithrombotische Therapie bei Patienten mit niedrigem und hohem PTCA-Risiko.

Herz. 1996 Feb; 21(1): 44-59

**173** Sirvio-ML; Metsarinne-K; Saijonmaa-O; Fyhrquist-F

Tissue distribution and half-life of <sup>125</sup>I-endothelin in the rat: importance of pulmonary clearance.

Biochem-Biophys-Res-Commun. 1990 Mar 30; 167(3): 1191-5

**174** Skrabal-F; Aubock-J; Hortnagl-H; von-Brucke-T

Plasma adrenaline and noradrenaline in essential and renal hypertension.

Wien-Klin-Wochenschr. 1981 May 15; 93(10): 321-5

**175** Sonnenberg-H; Veress-AT

Cellular mechanism of release of atrial natriuretic factor.

Biochem-Biophys-Res-Commun. 1984 Oct 30; 124(2): 443-9

**176** Sprenger-H; Krause-A; Kaufmann-A; Priem-S; Fabian-D; Burmester-GR; Gemsa-D; Rittig-MG

Borrelia burgdorferi induces chemokines in human monocytes.

Infect-Immun. 1997 Nov; 65(11): 4384-8

**177** Stein-MP; Mold-C; Du-Clos-TW

C-reactive protein binding to murine leukocytes requires Fc gamma receptors.

J-Immunol. 2000 Feb 1; 164(3): 1514-20

**178** Strieter-RM; Wiggins-R; Phan-SH; Wharram-BL; Showell-HJ; Remick-DG;

Chensue-SW; Kunkel-SL

Monocyte chemotactic protein gene expression by cytokine-treated human fibroblasts and endothelial cells.

Biochem-Biophys-Res-Commun. 1989 Jul 31; 162(2): 694-700

**179** Sung-JM; Shug-GH; Tsai-JC; Huang-JJ

Radiocontrast media induced endothelin-1 mRNA expression and peptide release in porcine aortic endothelial cells.

J-Formos-Med-Assoc. 1995 Mar; 94(3): 77-86

**180** Tahara-A; Kohno-M; Yanagi-S; Itagane-H; Toda-I; Akioka-K; Teragaki-M;

Yasuda-M; Takeuchi-K; Takeda-T

Circulating immunoreactive endothelin in patients undergoing percutaneous transluminal coronary angioplasty.

Metabolism. 1991 Dec; 40(12): 1235-7

**181** Taniguchi-T; Koido-Y; Aiboshi-J; Yamashita-T; Suzaki-S; Kurokawa-A

Change in the ratio of interleukin-6 to interleukin-10 predicts a poor outcome in patients with systemic inflammatory response syndrome.

Crit-Care-Med. 1999 Jul; 27(7): 1262-4

**182** Tomita-H; Egashira-K; Kubo-Inoue-E; 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.

Arterioscler-Thromb-Vasc-Biol. 1998 Sep; 18(9): 1456-64

**183** Tracy-RP

Inflammation markers and coronary heart disease.

Curr-Opin-Lipidol. 1999 Oct; 10(5): 435-41

**184** Tracy-RP; Lemaitre-RN; Psaty-BM; Ives-DG; Evans-RW; Cushman-M; Meilahn-

EN; Kuller-LH

Relationship of C-reactive protein to risk of cardiovascular disease in the elderly.

Results from the Cardiovascular Health Study and the Rural Health Promotion Project.

Arterioscler-Thromb-Vasc-Biol. 1997 Jun; 17(6): 1121-7

**185** Tsao-PS, Wang-B, Buitrago-R, Shyy-JY, Cooke-JP.

Nitric oxide regulates monocyte chemotactic protein-1.

Circulation. 1997 Aug; 96(3): 934-40

- 186** Usui-M; Egashira-K; Tomita-H; Koyanagi-M; Katoh-M; Shimokawa-H; Takeya-M; Yoshimura-T; Matsushima-K; Takeshita-A  
Important role of local angiotensin II activity mediated via type 1 receptor in the pathogenesis of cardiovascular inflammatory changes induced by chronic blockade of nitric oxide synthesis in rats.  
Circulation. 2000 Jan 25; 101(3): 305-10
- 187** Uyemura-K; Demer-LL; Castle-SC; Jullien-D; Berliner-JA; Gately-MK; Warri-RR; Pham-N; Fogelman-AM; Modlin-RL  
Cross-regulatory roles of interleukin (IL)-12 and IL-10 in atherosclerosis.  
J-Clin-Invest. 1996 May 1; 97(9): 2130-8
- 188** van-der-Poll-T; Coyle-SM; Barbosa-K; Braxton-CC; Lowry-SF  
Epinephrine inhibits tumor necrosis factor-alpha and potentiates interleukin 10 production during human endotoxemia.  
J-Clin-Invest. 1996 Feb 1; 97(3): 713-9
- 189** Vestergaard-C; Gesser-B; Lohse-N; Jensen-SL; Sindet-Pedersen-S; Thestrup-Pedersen-K; Matsushima-K; Larsen-CG  
Monocyte chemotactic and activating factor (MCAF/MCP-1) has an autoinductive effect in monocytes, a process regulated by IL-10.  
J-Dermatol-Sci. 1997 May; 15(1): 14-22
- 190** Vigushin-DM; Pepys-MB; Hawkins-PN  
Metabolic and scintigraphic studies of radioiodinated human C-reactive protein in health and disease.  
J-Clin-Invest. 1993 Apr; 91(4): 1351-7
- 191** von-Baehr-V; Docke-WD; Plauth-M; Liebenthal-C; Kupferling-S; Lochs-H; Baumgarten-R; Volk-HD  
Mechanisms of endotoxin tolerance in patients with alcoholic liver cirrhosis: role of interleukin 10, interleukin 1 receptor antagonist, and soluble tumour necrosis factor receptors as well as effector cell desensitisation.  
Gut. 2000 Aug; 47(2): 281-7
- 192** Waage-A; Brandtzaeg-P; Halstensen-A; Kierulf-P; Espevik-T  
The complex pattern of cytokines in serum from patients with meningococcal septic shock. Association between interleukin 6, interleukin 1, and fatal outcome.  
J-Exp-Med. 1989 Jan 1; 169(1): 333-8
- 193** Wanidworanun-C; Strober-W  
Predominant role of tumor necrosis factor-alpha in human monocyte IL-10 synthesis.  
J-Immunol. 1993 Dec 15; 151(12): 6853-61
- 194** Wanidworanun-C; Strober-W  
Predominant role of tumor necrosis factor-alpha in human monocyte IL-10 synthesis.  
J-Immunol. 1993 Dec 15; 151(12): 6853-61

- 195** Watson-ML; Grix-SP; Jordan-NJ; Place-GA; Dodd-S; Leithead-J; Poll-CT; Yoshimura-T; Westwick-J  
Interleukin 8 and monocyte chemoattractant protein 1 production by cultured human airway smooth muscle cells.  
Cytokine. 1998 May; 10(5): 346-52
- 196** Weber-AA; Schrör-K  
Pharmakologie von Ticlopidin und Clopidogrel im Vergleich zu Acetylsalicylsäure.  
Internist. 1997 Nov; 38: 1115-20
- 197** Weber-C; Draude-G; Weber-KSC; Wübert-J; Lorenz-RL; Weber-PC  
Downregulation by tumor necrosis factor- $\alpha$  of monocyte CCR2 expression and monocyte chemotactic protein-1-induced transendothelial migration is antagonized by oxidized low-density lipoprotein. A potential mechanism of monocyte retention in atherosclerotic lesions.  
Atherosclerosis. 1999 Mar; 145(1): 115-23
- 198** Weiss-JM; Cuff-CA; Berman-JW  
TGF- $\beta$  downmodulates cytokine-induced monocyte chemoattractant protein (MCP)-1 expression in human endothelial cells. A putative role for TGF- $\beta$  in the modulation of TNF receptor expression.  
Endothelium. 1999; 6(4): 291-302
- 199** Wenzel-UO; Fouqueray-B; Grandaliano-G; Kim-YS; Karamitsos-C; Valente-AJ; Abboud-HE  
Thrombin regulates expression of monocyte chemoattractant protein-1 in vascular smooth muscle cells.  
Circ-Res. 1995 Sep; 77(3): 503-9
- 200** White-M; Courtemanche-M; Stewart-DJ; Talajic-M; Mikes-E; Cernacek-P; Vantrimpont-P; Leclerc-D; Bussieres-L; Rouleau-JL  
Age- and gender-related changes in endothelin and catecholamine release, and in autonomic balance in response to head-up tilt.  
Clin-Sci-Colch. 1997 Oct; 93(4): 309-16
- 201** Wieczorek-I; Kruse-HJ; Creutzig-A  
Physiology and pathophysiology of the endothelin system in cardiovascular diseases.  
Vasa. 1997 Aug; 26(3): 173-9
- 202** Woiciechowsky-C; Asadullah-K; Nestler-D; Eberhardt-B; Platzer-C; Schöning-B; Glöckner-F; Lanksch-WR; Volk-HD; Döcke-WD  
Sympathetic activation triggers systemic IL-10 release in immunodepression induced by brain injury.  
Nat-Med. 1998; 4:808-13

- 203** Woiciechowsky-C; Schoning-B; Lanksch-WR; Volk-HD; Docke-WD  
Mechanism of brain-mediated systemic anti-inflammatory syndrome causing immunodepression.  
J-Mol-Med. 1999 Nov; 77(11): 769-80
- 204** Yamaguchi-N  
Implication of L-type Ca<sup>2+</sup> channels in noncholinergic adrenal catecholamine secretion by endothelin-1 in vivo.  
Am-J-Physiol. 1995 Aug; 269(2 Pt 2): R287-93
- 205** Yamaguchi-N  
Role of ET(A) and ET(B) receptors in endothelin-1-induced adrenal catecholamine secretion in vivo.  
Am-J-Physiol. 1997 Apr; 272(4 Pt 2): R1290-7
- 206** Yamamoto,-T; Nagayama,-K; Satomura,-K; Honda,-T; Okada,-S  
Increased serum IL-10 and endothelin levels in hemolytic uremic syndrome caused by Escherichia coli O157.  
Nephron. 2000 Apr; 84(4): 326-32
- 207** Yamashiro-S; Kamohara-H; Yoshimura-T  
MCP-1 is selectively expressed in the late phase by cytokine-stimulated human neutrophils: TNF-alpha plays a role in maximal MCP-1 mRNA expression.  
J-Leukoc-Biol. 1999 May; 65(5): 671-9
- 208** Yardimci-T; Ulutin-ON  
Alteration of platelet glucose transport system in atherosclerosis.  
Wien-Klin-Wochenschr. 1986 Apr 4; 98(7): 221-4
- 209** Yudkin-JS; Kumari-M; Humphries-SE; Mohamed-Ali-V  
Inflammation, obesity, stress and coronary heart disease: is interleukin-6 the link?  
Atherosclerosis. 1999 Feb; 148(2): 209-14
- 210** Yudkin-JS; Stehouwer-CD; Emeis-JJ; Coppack-SW  
C-reactive protein in healthy subjects: associations with obesity, insulin resistance, and endothelial dysfunction: a potential role for cytokines originating from adipose tissue?  
Arterioscler-Thromb-Vasc-Biol. 1999 Apr; 19(4): 972-8
- 211** Yu-SM; Tsai-SY; Guh-JH; Ko-FN; Teng-CM; Ou-JT  
Mechanism of catecholamine-induced proliferation of vascular smooth muscle cells.  
Circulation. 1996 Aug 1; 94(3): 547-54
- 212** Zeiher-AM; Fisslthaler-B; Schray-Utz-B; Busse-R  
Nitric oxide modulates the expression of monocyte chemoattractant protein 1 in cultured human endothelial cells.  
Circ-Res. 1995 Jun; 76(6): 980-6

**213** Zhan-X; Agrawal-DK; Thorpe-PE

Effect of iodinated contrast media on neutrophil adhesion to cultured endothelial cells.

J-Vasc-Intrv-Radiol. 1998 Sep-Oct; 9(5): 808-16

**214** Zurbrügg-HR; Musci-M; Sängler-S; Gutersohn-A; Mülling-C; Wellnhofer-E;

Schaffner-T; Hetzer-R

Prevention of venous graft sclerosis with clopidogrel and aspirin combined with a mesh tubing in a dog model of arteriovenous bypass grafting.

Eur-J-Vasc-Endovasc-Surg. 2001 Oct; 22(4): 337-41

## 9 Danksagung

Mein Dank gilt Frau Prof. Dr. med. B. Brisse für die Überlassung des Themas der Doktorarbeit und die intensive Betreuung.

Den Medizinisch-technischen-Assistentinnen Frau A. Nigmann und Frau B. Jaxy gebührt mein Dank für ihre hilfreiche Unterstützung bei der Labortätigkeit.

Ich danke den Patienten für ihre Teilnahme an der Studie.

## 10 Lebenslauf

**Name:** Sven Zumhagen

**Anschrift:** Robert-Koch-Str.44  
48149 Münster  
Tel.: 0251/898056

**Geburtsdatum / -ort:** 22.03.1976 in  
Rheda-Wiedenbrück

**Familienstand:** Ledig

**Schulausbildung:**

1982-1986	Overberg-Grundschule Oelde
1986-1995	Thomas-Morus-Gymnasium Oelde
1995-1996	Zivildienst an der St.Barbara Klinik in Hamm-Heessen (Pflegedienst)

**Hochschulausbildung:**

1996-2003	Studium der Humanmedizin an der Westfälischen-Wilhelms-Universität Münster
1998	Physikum
1999	1.Staatsexamen
2002	2.Staatsexamen
2002 –2003	Praktisches-Jahr
22.04 – 11.08.2002	1.PJ-Tertial (Chirurgie)
12.08 – 01.12.2002	2.PJ-Tertial (Innere Medizin C)
02.12.2002 – 23.03.2003	3.PJ-Tertial (Herz- Thorax- Gefäßchirurgie)
Frühjahr 2003	3.Staatsexamen

## 11 Anhang

Case	GEB	ALTER	GESCHL	GROESSE	GEWICHT	GRUPPE	PATNR	KATH NR
1	12/11/1954	45.000	.000	161.000	80.000	1.000	111.000	50777
2	05/22/1940	59.000	.000	156.000	67.000	1.000	2.000	48892
3	11/03/1956	43.000	1.000	191.000	97.000	2.000	43.000	50305
4	01/23/1944	55.000	1.000	192.000	101.000	1.000	31.000	49029
5	06/14/1933	66.000	1.000	180.000	86.000	1.000	102.000	50718
6	08/24/1941	58.000	1.000	178.000	72.000	1.000	71.000	50438
7	04/09/1961	38.000	1.000	183.000	91.000	1.000	80.000	50515
8	12/11/1925	74.000	.000	170.000	87.500	1.000	110.000	50770
9	03/09/1935	65.000	.000	164.000	83.000	1.000	108.000	50751
10	11/14/1934	65.000	1.000	174.000	82.000	1.000	65.000	50413
11	06/15/1928	71.000	1.000	190.000	90.000	3.000	109.000	50760
12	06/15/1928	71.000	1.000	190.000	90.000	1.000	37.000	49069
13	01/07/1957	42.000	1.000	180.000	116.000	1.000	15.000	48936
14	10/24/1921	77.000	1.000	178.000	85.000	1.000	1.000	48897
15	09/17/1929	70.000	1.000	170.000	79.000	3.000	105.000	50740
16	11/22/1935	64.000	1.000	166.000	66.000	2.000	73.000	50449
17	03/01/1927	73.000	1.000	171.000	90.000	1.000	98.000	50612
18	11/08/1940	58.000	1.000	175.000	86.000	2.000	30.000	49028
19	06/01/1935	64.000	1.000	165.000	84.000	1.000	54.000	50351
20	02/04/1950	50.000	.000	164.000	81.000	1.000	51.000	50349
21	08/05/1943	56.000	1.000	180.000	70.000	1.000	84.000	50542
22	07/29/1953	46.000	1.000	182.000	86.000	1.000	29.000	48994
23	01/06/1934	66.000	1.000	175.000	95.000	1.000	88.000	50562
24	10/05/1935	64.000	.000	165.000	80.000	1.000	79.000	50503
25	05/18/1934	65.000	1.000	170.000	68.000	2.000	48.000	50340
26	07/31/1930	69.000	1.000	164.000	65.000	1.000	113.000	50786
27	06/23/1930	69.000	1.000	173.000	78.000	1.000	83.000	50538
28	09/28/1920	79.000	.000	157.000	72.000	1.000	6.000	48912
29	01/16/1937	62.000	1.000	180.000	90.000	3.000	41.000	49077
30	09/28/1920	79.000	.000	158.000	66.000	1.000	44.000	50309
31	01/16/1932	68.000	.000	161.000	88.000	1.000	117.000	50824
32	01/19/1940	60.000	1.000	170.000	64.000	3.000	82.000	50517
33	09/25/1954	45.000	1.000	172.000	85.000	1.000	59.000	50360
34	09/21/1933	66.000	1.000	164.000	66.000	2.000	101.000	50704
35	10/09/1924	74.000	1.000	173.000	75.500	1.000	17.000	48962
36	11/17/1935	64.000	1.000	165.000	90.000	1.000	61.000	50377
37	06/05/1939	60.000	.000	160.000	64.000	1.000	20.000	48967
38	11/04/1930	69.000	1.000	185.000	85.000	1.000	95.000	50600
39	10/17/1927	72.000	.000	154.000	50.000	1.000	81.000	50518
40	03/07/1921	79.000	1.000	181.000	98.000	3.000	103.000	50731
41	11/14/1927	72.000	.000	162.000	62.000	2.000	75.000	50470
42	01/13/1934	65.000	1.000	179.000	93.000	1.000	19.000	48957
43	08/30/1932	67.000	1.000	176.000	97.000	1.000	39.000	49063
44	05/14/1920	79.000	.000	160.000	50.000	1.000	112.000	50784
45	04/06/1936	63.000	1.000	174.000	83.000	3.000	91.000	50576
46	03/22/1925	74.000	1.000	176.000	75.000	1.000	62.000	50400
47	01/17/1938	61.000	1.000	169.000	130.000	1.000	10.000	48915
48	10/21/1924	74.000	.000	155.000	58.000	1.000	33.000	49037
49	08/12/1933	66.000	1.000	186.000	90.000	3.000	32.000	49041
50	01/09/1934	66.000	1.000	176.000	83.000	3.000	68.000	50387
51	02/22/1927	73.000	.000	159.000	77.000	2.000	58.000	50372

## 11 Anhang

Case	GEB	ALTER	GESCHL	GROESSE	GEWICHT	GRUPPE	PATNR	KATH NR
52	04/28/1944	55.000	1.000	169.000	94.000	1.000	97.000	50617
53	07/18/1947	52.000	.000	155.000	55.000	2.000	90.000	50570
54	10/23/1935	64.000	1.000	182.000	92.000	1.000	42.000	50312
55	02/20/1932	67.000	1.000	182.000	120.000	1.000	9.000	48910
56	06/26/1941	58.000	1.000	170.000	72.000	1.000	55.000	50369
57	05/20/1947	52.000	1.000	168.000	60.000	3.000	53.000	50352
58	06/22/1949	50.000	1.000	175.000	95.000	1.000	16.000	48946
59	10/19/1934	64.000	.000	168.000	58.000	1.000	25.000	48982
60	10/31/1928	71.000	.000	158.000	60.000	3.000	106.000	50746
61	04/10/1963	36.000	1.000	191.000	94.000	3.000	104.000	50723
62	04/26/1922	77.000	.000	160.000	70.000	1.000	27.000	48993
63	03/27/1928	71.000	1.000	178.000	80.000	3.000	64.000	50390
64	07/25/1928	71.000	1.000	167.000	66.000	1.000	45.000	50302
65	01/02/1947	52.000	1.000	172.000	93.000	2.000	21.000	48975
66	10/30/1931	67.000	1.000	175.000	100.000	3.000	11.000	48913
67	10/30/1926	73.000	1.000	162.000	80.000	1.000	60.000	50361
68	05/27/1927	72.000	1.000	174.000	75.000	3.000	4.000	48894
69	11/09/1945	53.000	1.000	169.000	80.000	1.000	35.000	49046
70	03/03/1925	74.000	.000	165.000	82.000	1.000	38.000	49062
71	10/18/1937	62.000	1.000	180.000	103.000	3.000	78.000	50510
72	08/05/1948	51.000	1.000	172.000	72.000	1.000	14.000	48941
73	06/27/1930	69.000	1.000	180.000	70.000	1.000	36.000	49060
74	05/05/1928	71.000	1.000	178.000	89.000	1.000	26.000	48980
75	10/29/1940	59.000	1.000	175.000	74.000	1.000	86.000	50548
76	10/24/1928	71.000	1.000	176.000	70.000	3.000	96.000	50607
77	08/22/1935	64.000	1.000	165.000	89.000	3.000	116.000	50819
78	07/05/1933	66.000	1.000	178.000	79.000	1.000	94.000	50595
79	05/20/1927	72.000	1.000	172.000	84.000	1.000	40.000	49070
80	01/30/1932	67.000	1.000	181.000	95.000	3.000	7.000	48899
81	01/27/1960	40.000	1.000	186.000	85.000	3.000	77.000	50502
82	08/19/1938	61.000	1.000	170.000	100.000	1.000	69.000	50422
83	08/10/1946	53.000	1.000	174.000	74.000	1.000	89.000	50572
84	05/21/1942	57.000	1.000	178.000	92.000	1.000	34.000	49039
85	09/23/1926	73.000	.000	157.000	110.000	1.000	3.000	48888
86	05/03/1932	67.000	1.000	182.000	92.000	1.000	23.000	48979
87	12/02/1948	51.000	1.000	168.000	70.000	1.000	47.000	50322
88	07/09/1936	63.000	1.000	175.000	86.000	1.000	72.000	50447
89	05/21/1936	63.000	1.000	165.000	91.000	2.000	70.000	50418
90	12/24/1920	79.000	.000	164.000	80.000	1.000	93.000	50586
91	05/08/1941	58.000	.000	156.000	67.000	1.000	115.000	50810
92	11/29/1941	58.000	1.000	178.000	97.000	1.000	100.000	50624
93	06/20/1927	72.000	.000	160.000	63.000	3.000	92.000	50598
94	09/27/1945	54.000	1.000	171.000	80.000	2.000	28.000	48989
95	12/23/1938	60.000	1.000	175.000	83.000	1.000	5.000	48885
96	01/05/1933	67.000	.000	168.000	85.000	1.000	114.000	50797

## 11 Anhang

Case	DATU	LAEVO	EF	PSYS	PDIA	PMITTEL	KMENGE	KMITTEL
1	04/04/2000	1.000	67.000	MD	MD	MD	130.000	XENETIX
2	09/06/1999	1.000	MD	MD	MD	MD	160.000	XENETIX
3	02/15/2000	.000	MD	MD	MD	MD	60.000	XENETIX
4	09/22/1999	1.000	64.000	MD	MD	MD	250.000	XENETIX
5	03/28/2000	1.000	MD	MD	MD	MD	140.000	XENETIX
6	02/28/2000	1.000	58.000	MD	MD	MD	130.000	XENETIX
7	03/08/2000	1.000	MD	MD	MD	MD	165.000	XENETIX
8	04/04/2000	1.000	MD	MD	MD	MD	125.000	XENETIX
9	03/31/2000	1.000	83.000	MD	MD	MD	155.000	XENETIX
10	02/24/2000	.000	MD	MD	MD	MD	200.000	XENETIX
11	04/03/2000	1.000	64.000	MD	MD	MD	600.000	XENETIX
12	09/27/1999	1.000	55.000	MD	MD	MD	120.000	XENETIX
13	09/10/1999	1.000	86.000	MD	MD	MD	100.000	XENETIX
14	09/06/1999	1.000	MD	MD	MD	MD	160.000	XENETIX
15	03/30/2000	.000	46.000	MD	MD	MD	380.000	XENETIX
16	02/29/2000	.000	30.000	MD	MD	MD	130.000	XENETIX
17	03/17/2000	1.000	79.000	MD	MD	MD	140.000	XENETIX
18	09/22/1999	.000	MD	MD	MD	MD	120.000	XENETIX
19	02/18/2000	1.000	31.000	30.000	12.000	15.000	200.000	XENETIX
20	02/18/2000	1.000	56.000	MD	MD	MD	120.000	XENETIX
21	03/09/2000	1.000	72.000	MD	MD	MD	130.000	ULTRAVIS
22	09/17/1999	1.000	48.000	MD	MD	MD	200.000	XENETIX
23	03/13/2000	1.000	MD	35.000	15.000	21.000	180.000	XENETIX
24	03/07/2000	1.000	MD	25.000	8.000	12.000	165.000	XENETIX
25	02/17/2000	1.000	53.000	MD	MD	MD	180.000	XENETIX
26	04/05/2000	1.000	MD	MD	MD	MD	170.000	XENETIX
27	03/09/2000	1.000	MD	MD	MD	MD	120.000	XENETIX
28	09/08/1999	1.000	MD	MD	MD	MD	140.000	XENETIX
29	09/29/1999	.000	MD	MD	MD	MD	350.000	XENETIX
30	02/15/2000	1.000	82.000	MD	MD	MD	110.000	XENETIX
31	04/07/2000	1.000	MD	MD	MD	MD	210.000	XENETIX
32	03/09/2000	1.000	MD	MD	MD	MD	390.000	XENETIX
33	02/21/2000	1.000	MD	MD	MD	MD	120.000	XENETIX
34	03/27/2000	.000	80.000	MD	MD	MD	120.000	XENETIX
35	09/14/1999	1.000	69.000	MD	MD	MD	210.000	XENETIX
36	02/22/2000	1.000	81.000	MD	MD	MD	260.000	XENETIX
37	09/15/1999	1.000	78.000	MD	MD	MD	90.000	XENETIX
38	03/16/2000	1.000	MD	MD	MD	MD	210.000	XENETIX
39	03/08/2000	1.000	MD	MD	MD	MD	120.000	XENETIX
40	03/29/2000	.000	52.000	MD	MD	MD	190.000	XENETIX
41	03/02/2000	1.000	MD	MD	MD	MD	370.000	XENETIX
42	09/14/1999	1.000	71.000	MD	MD	MD	200.000	XENETIX
43	09/27/1999	1.000	59.000	MD	MD	MD	150.000	XENETIX
44	04/05/2000	1.000	MD	MD	MD	MD	200.000	XENETIX
45	03/14/2000	1.000	MD	MD	MD	MD	240.000	XENETIX
46	02/23/2000	1.000	61.000	MD	MD	MD	150.000	XENETIX
47	09/08/1999	1.000	34.000	58.000	30.000	46.000	120.000	XENETIX
48	09/23/1999	1.000	MD	MD	MD	MD	140.000	XENETIX
49	09/23/1999	.000	MD	MD	MD	MD	150.000	XENETIX
50	02/22/2000	.000	MD	MD	MD	MD	380.000	ULTRAVIS
51	02/21/2000	.000	83.000	MD	MD	MD	140.000	XENETIX
52	03/17/2000	1.000	34.000	MD	MD	MD	180.000	XENETIX
53	03/14/2000	1.000	79.000	MD	MD	MD	205.000	XENETIX
54	02/15/2000	1.000	MD	MD	MD	MD	200.000	XENETIX
55	09/08/1999	1.000	45.000	33.000	11.000	21.000	420.000	XENETIX
56	02/21/2000	1.000	MD	MD	MD	MD	120.000	XENETIX

## 11 Anhang

---

Case	DATU	LAEVO	EF	PSYS	PDIA	PMITTEL	KMENGE	KMITTEL
57	02/18/2000	.000	66.000	MD	MD	MD	170.000	XENETIX
58	09/13/1999	1.000	56.000	MD	MD	MD	150.000	XENETIX
59	09/16/1999	1.000	MD	MD	MD	MD	170.000	XENETIX
60	03/31/2000	1.000	MD	MD	MD	MD	270.000	ULTRAVIS
61	03/29/2000	1.000	61.000	MD	MD	MD	320.000	XENETIX
62	09/17/1999	1.000	MD	MD	MD	MD	240.000	XENETIX
63	02/23/2000	.000	MD	MD	MD	MD	220.000	XENETIX
64	02/15/2000	1.000	25.000	MD	MD	MD	200.000	XENETIX
65	09/16/1999	.000	82.000	MD	MD	MD	55.000	XENETIX
66	09/08/1999	.000	MD	MD	MD	MD	250.000	XENETIX
67	02/21/2000	1.000	38.000	36.000	18.000	23.000	165.000	XENETIX
68	09/06/1999	.000	MD	MD	MD	MD	210.000	XENETIX
69	09/23/1999	1.000	51.000	22.000	10.000	15.000	190.000	XENETIX
70	09/27/1999	1.000	51.000	MD	MD	MD	125.000	XENETIX
71	03/07/2000	.000	MD	MD	MD	MD	260.000	XENETIX
72	09/10/1999	1.000	59.000	MD	MD	MD	230.000	XENETIX
73	09/27/1999	1.000	49.000	MD	MD	MD	140.000	XENETIX
74	09/16/1999	1.000	43.000	MD	MD	MD	140.000	XENETIX
75	03/10/2000	1.000	85.000	MD	MD	MD	MD	XENETIX
76	03/16/2000	.000	MD	MD	MD	MD	250.000	XENETIX
77	04/07/2000	.000	MD	MD	MD	MD	220.000	XENETIX
78	03/15/2000	1.000	38.000	MD	MD	MD	170.000	XENETIX
79	09/28/1999	1.000	42.000	36.000	13.000	22.000	180.000	XENETIX
80	09/07/1999	1.000	MD	MD	MD	MD	180.000	XENETIX
81	03/07/2000	1.000	MD	MD	MD	MD	270.000	XENETIX
82	02/25/2000	1.000	MD	MD	MD	MD	200.000	XENETIX
83	03/14/2000	1.000	77.000	MD	MD	MD	85.000	XENETIX
84	09/23/1999	1.000	63.000	MD	MD	MD	90.000	XENETIX
85	09/06/1999	1.000	MD	MD	MD	MD	240.000	XENETIX
86	09/16/1999	1.000	77.000	MD	MD	MD	100.000	XENETIX
87	02/16/2000	1.000	75.000	MD	MD	MD	130.000	XENETIX
88	02/29/2000	1.000	MD	MD	MD	MD	120.000	XENETIX
89	02/25/2000	.000	MD	MD	MD	MD	170.000	XENETIX
90	03/15/2000	1.000	MD	MD	MD	MD	85.000	XENETIX
91	04/06/2000	1.000	MD	MD	MD	MD	130.000	XENETIX
92	03/17/2000	1.000	54.000	MD	MD	MD	100.000	XENETIX
93	03/15/2000	.000	MD	MD	MD	MD	280.000	XENETIX
94	09/17/1999	1.000	49.000	MD	MD	MD	280.000	XENETIX
95	09/06/1999	1.000	MD	MD	MD	MD	180.000	XENETIX
96	04/05/2000	1.000	42.000	MD	MD	MD	MD	MD

## 11 Anhang

Case	ASYS	ADIA	VDRUCK1	VDRUCK2	VDRUCK3	VDRUCK4	HF	SRVHTH
1	120.000	75.000	.000	8.000	3.000	10.000	111.000	.000
2	145.000	70.000	.000	15.000	.000	15.000	81.000	1.000
3	135.000	80.000	MD	MD	MD	MD	56.000	1.000
4	130.000	65.000	.000	19.000	.000	22.000	50.000	.000
5	160.000	90.000	.000	7.000	.000	7.000	82.000	1.000
6	140.000	70.000	.000	15.000	.000	10.000	60.000	1.000
7	110.000	60.000	.000	16.000	.000	17.500	48.000	1.000
8	175.000	80.000	.000	18.500	.000	22.500	63.000	1.000
9	175.000	80.000	.000	15.000	2.000	10.000	62.000	1.000
10	95.000	60.000	MD	MD	MD	MD	63.000	1.000
11	190.000	80.000	.000	10.000	2.000	17.000	54.000	1.000
12	170.000	90.000	5.000	11.000	5.000	10.000	66.000	.000
13	170.000	80.000	1.000	15.000	5.000	20.000	51.000	1.000
14	175.000	70.000	.000	12.000	.000	12.000	82.000	.000
15	MD	MD	MD	MD	MD	MD	44.000	1.000
16	190.000	90.000	MD	MD	MD	MD	75.000	1.000
17	180.000	65.000	.000	26.500	.000	25.000	86.000	1.000
18	140.000	80.000	MD	MD	MD	MD	53.000	1.000
19	180.000	60.000	10.000	20.000	10.000	25.000	85.000	1.000
20	160.000	85.000	3.000	12.500	5.000	17.000	85.000	1.000
21	110.000	55.000	.000	6.000	.000	6.000	54.000	1.000
22	MD	MD	MD	MD	MD	MD	56.000	1.000
23	125.000	70.000	10.000	15.000	10.000	12.000	70.000	1.000
24	110.000	60.000	.000	6.000	.000	9.000	67.000	1.000
25	145.000	70.000	5.000	16.000	10.000	20.000	60.000	1.000
26	120.000	75.000	.000	7.000	.000	12.000	68.000	1.000
27	150.000	80.000	.000	6.000	.000	8.000	75.000	1.000
28	180.000	80.000	.000	11.000	.000	12.000	94.000	1.000
29	160.000	75.000	MD	MD	MD	MD	70.000	1.000
30	180.000	85.000	1.000	10.000	1.000	10.000	84.000	.000
31	220.000	100.000	12.000	37.000	12.000	40.000	69.000	1.000
32	140.000	60.000	.000	17.500	.000	20.000	52.000	1.000
33	125.000	80.000	.000	3.000	.000	6.000	94.000	1.000
34	145.000	65.000	MD	MD	MD	MD	61.000	1.000
35	150.000	70.000	.000	16.000	2.000	16.000	56.000	1.000
36	150.000	80.000	.000	4.000	2.000	6.000	64.000	1.000
37	160.000	70.000	2.500	12.500	.000	17.500	50.000	1.000
38	135.000	70.000	.000	17.500	2.500	21.000	43.000	1.000
39	180.000	70.000	.000	24.000	.000	30.000	68.000	1.000
40	105.000	55.000	MD	MD	MD	MD	68.000	1.000
41	145.000	60.000	.000	9.000	.000	9.000	66.000	1.000
42	165.000	70.000	2.000	14.000	4.000	16.000	59.000	1.000
43	110.000	70.000	.000	12.000	.000	12.500	87.000	.000
44	170.000	65.000	.000	20.000	.000	12.000	63.000	1.000
45	MD	MD	MD	MD	MD	MD	97.000	1.000
46	120.000	60.000	.000	6.000	.000	10.000	68.000	1.000
47	140.000	95.000	8.000	24.000	10.000	25.000	73.000	1.000
48	130.000	50.000	.000	12.000	.000	4.000	65.000	1.000
49	MD	MD	MD	MD	MD	MD	72.000	.000
50	170.000	80.000	MD	MD	MD	MD	76.000	1.000
51	MD	MD	MD	MD	MD	MD	53.000	1.000
52	115.000	70.000	8.000	17.000	8.000	19.000	77.000	1.000
53	115.000	65.000	.000	15.000	.000	15.000	71.000	1.000
54	130.000	70.000	.000	8.000	.000	8.000	63.000	1.000
55	120.000	70.000	.000	12.000	2.000	20.000	90.000	1.000
56	140.000	70.000	.000	13.000	.000	9.000	83.000	1.000

## 11 Anhang

Case	ASYS	ADIA	VDRUCK1	VDRUCK2	VDRUCK3	VDRUCK4	HF	SRYHTH
57	140.000	80.000	MD	MD	MD	MD	68.000	1.000
58	110.000	60.000	.000	10.000	.000	13.000	106.000	1.000
59	MD	MD	MD	MD	MD	MD	54.000	1.000
60	170.000	70.000	.000	9.000	.000	12.000	71.000	1.000
61	100.000	55.000	.000	8.000	.000	12.500	43.000	1.000
62	220.000	90.000	2.000	22.000	.000	22.000	61.000	1.000
63	120.000	60.000	MD	MD	MD	MD	54.000	1.000
64	130.000	70.000	.000	14.000	.000	12.000	39.000	1.000
65	105.000	70.000	MD	MD	MD	MD	65.000	1.000
66	150.000	75.000	MD	MD	MD	MD	57.000	1.000
67	105.000	70.000	10.000	17.000	10.000	17.000	55.000	1.000
68	155.000	75.000	MD	MD	MD	MD	63.000	1.000
69	140.000	80.000	.000	7.500	2.500	12.500	95.000	1.000
70	125.000	55.000	5.000	30.000	10.000	35.000	64.000	1.000
71	130.000	60.000	MD	MD	MD	MD	73.000	1.000
72	110.000	65.000	.000	6.000	.000	12.000	63.000	1.000
73	100.000	50.000	9.000	25.000	10.000	26.000	62.000	1.000
74	140.000	60.000	.000	12.000	.000	22.000	55.000	1.000
75	160.000	80.000	.000	18.000	.000	12.000	68.000	1.000
76	90.000	55.000	MD	MD	MD	MD	43.000	1.000
77	150.000	80.000	MD	MD	MD	MD	114.000	1.000
78	100.000	50.000	2.500	17.500	2.500	14.500	59.000	1.000
79	145.000	70.000	8.000	22.000	8.000	24.000	49.000	1.000
80	180.000	80.000	11.000	18.000	12.500	22.000	60.000	1.000
81	110.000	60.000	.000	14.000	.000	12.000	55.000	1.000
82	135.000	75.000	4.000	16.000	8.000	22.000	97.000	1.000
83	75.000	50.000	.000	5.000	.000	7.500	58.000	1.000
84	130.000	70.000	.000	13.000	.000	13.000	58.000	1.000
85	150.000	65.000	5.000	15.000	5.000	15.000	95.000	1.000
86	135.000	75.000	.000	7.500	7.500	12.500	88.000	1.000
87	140.000	75.000	.000	12.000	.000	15.000	64.000	1.000
88	150.000	65.000	.000	7.000	.000	9.000	76.000	1.000
89	MD	MD	MD	MD	MD	MD	87.000	1.000
90	140.000	90.000	2.500	11.500	7.500	15.000	129.000	1.000
91	150.000	83.000	MD	MD	MD	MD	77.000	1.000
92	155.000	70.000	.000	10.000	5.000	22.000	49.000	1.000
93	180.000	80.000	.000	10.000	.000	12.500	65.000	1.000
94	160.000	80.000	1.000	13.000	.000	11.000	131.000	.000
95	150.000	75.000	.000	10.000	.000	20.000	72.000	1.000
96	175.000	80.000	.000	5.000	2.000	10.000	61.000	1.000

11 Anhang

Case	RIVA	RCX	RCA	BYPASS	REZIDIV	HINFARKT	HINFORG	ROESTAU
1	.000	.000	.000	.000	.000	.000	2.000	MD
2	.000	.000	.000	.000	.000	3.000	.000	.000
3	1.000	.000	.000	.000	.000	.000	1.000	.000
4	.000	.000	.000	.000	.000	3.000	1.000	.000
5	1.000	.000	1.000	.000	.000	.000	4.000	.000
6	.000	1.000	.000	.000	1.000	2.000	1.000	.000
7	.000	.000	.000	.000	.000	1.000	.000	.000
8	1.000	.000	1.000	.000	.000	1.000	4.000	MD
9	.000	.000	.000	.000	.000	.000	.000	.000
10	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	3.000	1.000	.000
11	1.000	.000	.000	.000	1.000	.000	2.000	MD
12	1.000	1.000	1.000	.000	1.000	.000	2.000	.000
13	.000	.000	.000	.000	.000	1.000	.000	MD
14	.000	1.000	.000	.000	1.000	.000	1.000	.000
15	1.000	1.000	1.000	1.000	.000	.000	1.000	MD
16	1.000	.000	.000	.000	.000	2.000	1.000	.000
17	1.000	.000	.000	.000	.000	1.000	.000	.000
18	1.000	1.000	1.000	1.000	.000	.000	1.000	.000
19	1.000	1.000	1.000	1.000	.000	3.000	MD	1.000
20	.000	.000	1.000	.000	.000	1.000	3.000	1.000
21	.000	.000	1.000	.000	.000	1.000	1.000	.000
22	1.000	1.000	1.000	1.000	.000	3.000	.000	.000
23	1.000	.000	1.000	1.000	.000	.000	3.000	.000
24	.000	.000	.000	.000	.000	1.000	.000	.000
25	.000	1.000	1.000	.000	1.000	3.000	.000	.000
26	.000	.000	.000	.000	.000	.000	.000	.000
27	1.000	1.000	1.000	.000	.000	.000	4.000	.000
28	.000	.000	.000	.000	.000	.000	.000	.000
29	.000	.000	1.000	.000	.000	.000	.000	.000
30	.000	.000	.000	.000	.000	.000	.000	.000
31	.000	.000	1.000	.000	.000	.000	1.000	.000
32	1.000	1.000	.000	1.000	.000	.000	4.000	.000
33	.000	.000	1.000	.000	.000	.000	2.000	.000
34	1.000	.000	.000	.000	1.000	.000	MD	MD
35	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	.000	.000	.000
36	1.000	1.000	1.000	.000	.000	3.000	.000	.000
37	.000	.000	.000	.000	.000	.000	1.000	.000
38	.000	.000	.000	.000	.000	.000	.000	MD
39	.000	.000	.000	.000	.000	1.000	.000	.000
40	1.000	1.000	1.000	1.000	.000	3.000	.000	.000
41	1.000	.000	.000	.000	.000	.000	1.000	.000
42	1.000	.000	1.000	.000	.000	.000	.000	.000
43	1.000	.000	.000	.000	.000	1.000	.000	1.000
44	1.000	.000	1.000	.000	.000	.000	2.000	.000
45	1.000	1.000	1.000	.000	.000	1.000	.000	.000
46	1.000	1.000	1.000	1.000	.000	.000	.000	.000
47	.000	.000	.000	.000	.000	3.000	.000	.000
48	1.000	1.000	1.000	.000	.000	3.000	2.000	.000
49	.000	.000	1.000	.000	.000	3.000	.000	.000
50	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	3.000	1.000	.000
51	1.000	.000	1.000	.000	1.000	.000	2.000	.000
52	1.000	1.000	1.000	1.000	.000	3.000	1.000	.000
53	1.000	.000	.000	.000	1.000	1.000	3.000	MD
54	1.000	.000	1.000	.000	.000	3.000	.000	.000
55	1.000	1.000	1.000	1.000	.000	1.000	.000	.000
56	.000	.000	.000	.000	.000	.000	.000	.000

---

Case	RIVA	RCX	RCA	BYPASS	REZIDIV	HINFARKT	HINRVORG	ROESTAU
57	1.000	1.000	1.000	.000	.000	.000	1.000	.000
58	.000	1.000	.000	.000	.000	1.000	1.000	.000
59	.000	.000	.000	.000	.000	.000	1.000	.000
60	1.000	1.000	1.000	.000	.000	1.000	MD	1.000
61	.000	.000	1.000	.000	.000	1.000	.000	MD
62	1.000	1.000	1.000	.000	.000	.000	.000	.000
63	1.000	1.000	1.000	.000	.000	1.000	.000	.000
64	1.000	1.000	1.000	1.000	.000	3.000	1.000	1.000
65	1.000	.000	.000	.000	.000	3.000	1.000	MD
66	1.000	1.000	1.000	.000	.000	.000	.000	.000
67	1.000	.000	.000	.000	.000	.000	.000	.000
68	1.000	.000	1.000	.000	1.000	3.000	.000	.000
69	.000	.000	.000	.000	.000	.000	.000	.000
70	1.000	1.000	1.000	.000	.000	1.000	1.000	.000
71	.000	1.000	.000	.000	.000	1.000	.000	.000
72	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	3.000	MD	.000
73	1.000	1.000	1.000	.000	.000	1.000	.000	.000
74	1.000	1.000	1.000	1.000	.000	.000	2.000	1.000
75	1.000	.000	.000	.000	.000	.000	.000	.000
76	1.000	1.000	.000	.000	.000	.000	1.000	.000
77	1.000	1.000	1.000	1.000	.000	3.000	.000	MD
78	.000	1.000	1.000	1.000	.000	3.000	3.000	.000
79	1.000	1.000	1.000	1.000	.000	3.000	MD	.000
80	.000	1.000	.000	.000	1.000	.000	MD	.000
81	1.000	1.000	.000	.000	.000	1.000	.000	MD
82	1.000	.000	1.000	.000	.000	.000	.000	1.000
83	.000	1.000	1.000	.000	.000	.000	.000	.000
84	.000	.000	.000	.000	.000	.000	.000	.000
85	1.000	1.000	1.000	1.000	.000	3.000	.000	.000
86	.000	.000	1.000	.000	.000	3.000	.000	2.000
87	1.000	.000	1.000	.000	.000	.000	.000	.000
88	1.000	.000	1.000	.000	.000	3.000	1.000	.000
89	1.000	.000	.000	.000	1.000	.000	.000	.000
90	.000	1.000	.000	.000	.000	.000	2.000	.000
91	.000	1.000	.000	.000	.000	2.000	1.000	MD
92	.000	.000	.000	.000	.000	.000	.000	.000
93	1.000	1.000	1.000	1.000	.000	3.000	1.000	.000
94	1.000	.000	1.000	.000	.000	.000	1.000	MD
95	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	3.000	1.000	.000
96	1.000	.000	.000	.000	.000	.000	.000	1.000

11 Anhang

Case	ROEGROES	SONOLV	DIGITALI	ANTIAR1	ANTIAR2	ANTIAR3	ANTIAR4	BETABLOC
1	MD	MD	.000	.000	.000	.000	.000	.000
2	.000	MD	.000	.000	.000	.000	.000	ATENOLOL
3	.000	MD	.000	.000	.000	.000	.000	.000
4	2.000	.000	.000	.000	.000	.000	.000	.000
5	.000	.000	DIGIM007	.000	.000	.000	.000	.000
6	.000	MD	.000	.000	.000	.000	.000	BELOC_ZO
7	.000	.000	.000	.000	.000	.000	.000	BELOC_ZO
8	MD	MD	.000	.000	.000	.000	.000	BELOC_ZO
9	.000	.000	.000	.000	.000	.000	.000	.000
10	.000	MD	.000	.000	.000	.000	.000	SOTALEX
11	MD	MD	.000	.000	.000	.000	.000	SOTAL_MI
12	.000	MD	.000	.000	.000	CORDAREX	.000	.000
13	MD	.000	.000	.000	.000	.000	.000	BELOC_MI
14	.000	MD	.000	.000	.000	.000	.000	BELOC_MI
15	MD	MD	.000	.000	.000	.000	.000	CONCOR5
16	.000	MD	.000	.000	.000	.000	.000	BELOC_ZO
17	.000	.000	.000	.000	.000	.000	.000	BELOC_MI
18	.000	MD	.000	.000	.000	SOTAL_MI	.000	.000
19	1.000	2.000	DIGIM01	.000	.000	.000	.000	.000
20	2.000	.000	.000	.000	.000	.000	.000	BELOC_MI
21	.000	MD	.000	.000	.000	.000	.000	CONCOR5
22	.000	1.000	.000	.000	.000	SOTAL_MI	.000	.000
23	.000	MD	.000	.000	.000	.000	.000	DILATREN
24	2.000	MD	.000	.000	.000	.000	.000	.000
25	.000	MD	.000	.000	.000	.000	.000	CONCOR5
26	.000	.000	.000	.000	.000	.000	.000	.000
27	.000	.000	.000	.000	.000	.000	.000	.000
28	.000	.000	NOVODIGA	.000	.000	.000	.000	.000
29	.000	MD	.000	.000	.000	.000	.000	BELOC_MI
30	.000	.000	.000	.000	.000	.000	.000	.000
31	.000	MD	.000	.000	.000	.000	.000	.000
32	.000	MD	.000	.000	.000	.000	.000	BELOC_ZO
33	.000	MD	.000	.000	.000	.000	.000	.000
34	MD	MD	.000	.000	.000	.000	.000	.000
35	.000	.000	.000	.000	.000	.000	.000	.000
36	.000	1.000	.000	.000	.000	.000	.000	BELOC_ZO
37	.000	.000	.000	.000	.000	.000	.000	.000
38	MD	.000	.000	.000	.000	.000	.000	.000
39	1.000	MD	.000	.000	.000	.000	.000	CONCOR5
40	.000	.000	NOVODIGA	.000	.000	.000	.000	.000
41	.000	.000	.000	.000	.000	.000	.000	.000
42	.000	MD	.000	.000	.000	.000	.000	BELOC_ZO
43	.000	1.000	NOVODIGA	.000	.000	.000	.000	BELOC_MI
44	2.000	.000	NOVODIGA	.000	.000	.000	.000	.000
45	.000	MD	NOVODIGA	.000	.000	.000	.000	.000
46	.000	MD	.000	.000	.000	.000	.000	.000
47	2.000	3.000	.000	.000	.000	CORDAREX	.000	BELOC_ZO
48	.000	.000	.000	.000	.000	.000	.000	.000
49	.000	.000	NOVODIGA	.000	.000	.000	.000	CONCOR5
50	.000	2.000	.000	.000	.000	.000	.000	CONCOR5
51	.000	MD	.000	.000	.000	.000	.000	BELOC_ZO
52	.000	MD	.000	.000	.000	.000	.000	.000
53	MD	MD	.000	.000	.000	.000	.000	.000
54	.000	2.000	NOVODIGA	.000	.000	CORDAREX	.000	.000
55	2.000	1.000	NOVODIGA	.000	.000	.000	.000	.000
56	.000	.000	.000	.000	.000	.000	.000	BELOC_ZO

## 11 Anhang

---

Case	ROEGROES	SONOLV	DIGITALI	ANTIAR1	ANTIAR2	ANTIAR3	ANTIAR4	BETABLOC
57	2.000	.000	.000	.000	.000	.000	.000	.000
58	.000	MD	.000	.000	.000	.000	.000	BELOC_MI
59	1.000	.000	.000	.000	.000	.000	.000	.000
60	1.000	MD	.000	.000	.000	.000	.000	BELOC_MI
61	MD	MD	.000	.000	.000	.000	.000	BELOC_ZO
62	.000	MD	.000	.000	.000	.000	.000	BELOC_MI
63	.000	.000	.000	.000	.000	.000	.000	BELOC_MI
64	.000	MD	DIGIM01	.000	.000	.000	.000	CONCOR5
65	MD	MD	.000	.000	.000	.000	.000	DILZEM90
66	.000	MD	.000	.000	.000	.000	.000	CONCOR5
67	2.000	.000	.000	.000	.000	.000	.000	.000
68	.000	MD	NOVODIGA	.000	.000	.000	.000	.000
69	.000	MD	.000	.000	.000	CORDAREX	.000	.000
70	1.000	1.000	.000	.000	.000	.000	.000	TENORM50
71	.000	MD	.000	.000	.000	.000	.000	BELOC_MI
72	.000	1.000	NOVODIGA	.000	.000	.000	.000	BELOC_MI
73	.000	2.000	.000	.000	.000	.000	.000	BELOC_MI
74	.000	MD	.000	.000	.000	SOTAL160	.000	.000
75	.000	MD	.000	.000	.000	.000	.000	.000
76	.000	MD	.000	.000	.000	.000	.000	BELOC_ZO
77	MD	MD	.000	.000	.000	.000	.000	.000
78	.000	MD	NOVODIGA	.000	.000	.000	.000	CONCOR5
79	1.000	MD	NOVODIGA	.000	.000	SOTAL_MI	.000	.000
80	1.000	MD	.000	.000	.000	.000	.000	DILATREN
81	MD	.000	.000	.000	.000	.000	.000	BELOC_ZO
82	2.000	2.000	.000	.000	.000	.000	.000	QUERTO
83	.000	MD	.000	.000	.000	.000	.000	CONCOR5
84	.000	.000	.000	.000	.000	.000	.000	.000
85	.000	2.000	NOVODIGA	.000	.000	.000	.000	BELOC_MI
86	.000	.000	.000	.000	.000	.000	.000	TENORM25
87	.000	MD	.000	.000	.000	.000	.000	.000
88	.000	2.000	NOVODIGA	.000	.000	.000	.000	.000
89	.000	MD	.000	.000	.000	.000	.000	BELOC_MI
90	.000	MD	.000	.000	.000	.000	.000	BELOC_ZO
91	MD	MD	.000	.000	.000	.000	.000	CONCOR5
92	.000	.000	.000	.000	.000	.000	.000	SOTAL_80
93	1.000	.000	.000	.000	.000	.000	.000	SOTAL_MI
94	MD	1.000	.000	.000	.000	SOTAL160	.000	CONCOR5
95	.000	MD	NOVODIGA	.000	.000	.000	.000	BELOC_ZO
96	2.000	MD	NOVODIGA	.000	.000	.000	.000	BELOC_MI

Case	VERAPAMI	NIFEDIPI	SCHLEIFD	ALDOSD	SONSD	ACEHEM	ANG2BL	COLSYSHE
1	.000	.000	.000	.000	DYTIDE_H	LOPIRINC	.000	.000
2	.000	.000	.000	.000	.000	LOPIRINC	.000	PRAVASIN
3	.000	.000	.000	.000	.000	.000	.000	.000
4	.000	.000	.000	.000	.000	.000	.000	.000
5	.000	.000	.000	.000	.000	.000	.000	.000
6	.000	.000	.000	.000	.000	XANEF2_5	.000	SORTIS10
7	.000	.000	.000	.000	.000	.000	.000	.000
8	.000	.000	.000	.000	.000	DELIX2_5	.000	SORTIS20
9	.000	NIFEDI20	.000	.000	.000	DELIX5	.000	.000
10	.000	.000	ARELIX	.000	.000	LOPIRINC	.000	ZOCOR100
11	.000	.000	.000	.000	.000	DELIX2_5	.000	SORTIS20
12	.000	.000	.000	.000	.000	DELIX5	.000	SORTIS20
13	.000	.000	.000	.000	.000	DELIX2_5	.000	SORTIS20
14	.000	.000	.000	.000	.000	LOPIRINC	.000	.000
15	.000	ADALAT	LASIX75	.000	ESIDRIX	XANEF5	.000	SORTIS20
16	.000	.000	.000	.000	.000	XANEF5	.000	LIPOB0_2
17	.000	.000	.000	.000	.000	XANEF5	.000	SORTIS20
18	.000	.000	.000	.000	.000	DELIX2_5	.000	.000
19	.000	.000	LASIX40	.000	.000	.000	.000	SORTIS10
20	.000	.000	LASIX40	.000	.000	XANFCOR	.000	.000
21	.000	.000	.000	.000	.000	.000	.000	SORTIS10
22	.000	.000	.000	.000	.000	LOPIRINC	.000	MEVINACO
23	.000	.000	.000	.000	.000	.000	LORZAAR	.000
24	.000	.000	LASIX40	.000	.000	LOPIRI50	.000	.000
25	.000	.000	.000	.000	.000	XANEF	.000	ZOCOR20
26	.000	.000	.000	.000	.000	.000	.000	.000
27	.000	.000	.000	.000	ESIDRIX	.000	ATACAND	.000
28	.000	.000	.000	.000	.000	.000	.000	.000
29	.000	.000	.000	.000	.000	.000	.000	ZOCOR20
30	.000	.000	LASIX40	.000	.000	DELIX5	.000	SORTIS10
31	.000	.000	.000	.000	.000	FOSINORM	.000	.000
32	.000	.000	.000	.000	.000	LOPIRINC	.000	.000
33	.000	.000	.000	.000	.000	.000	.000	SORTIS20
34	.000	.000	.000	.000	.000	.000	.000	.000
35	.000	.000	.000	.000	.000	XANEF5	.000	ZOCOR20
36	.000	.000	ARELIX	.000	.000	XANEF20	.000	.000
37	.000	.000	.000	.000	.000	.000	.000	.000
38	.000	ADALAT5	.000	.000	.000	.000	.000	.000
39	.000	.000	.000	.000	.000	LOPIRI25	.000	DENAN10
40	.000	.000	FURORESE	.000	.000	ACERBO10	.000	ZOCOR20
41	.000	.000	LASIX40	.000	.000	DELIX2_5	.000	.000
42	.000	.000	LASIX40	.000	.000	DELIX5	.000	SORTIS20
43	.000	.000	.000	.000	.000	XANEF10	.000	SORTIS20
44	.000	.000	.000	.000	.000	.000	.000	.000
45	.000	.000	LASIX40	.000	.000	LOPIRINC	.000	.000
46	.000	.000	.000	.000	.000	XANFCOR	.000	.000
47	.000	.000	LASIX40	.000	.000	DYNACIL2	.000	.000
48	.000	.000	.000	.000	.000	DELIX5	.000	SORTIS10
49	.000	.000	.000	.000	.000	XANEF5	.000	ZOCOR20
50	.000	.000	.000	.000	.000	DELIX5	.000	.000
51	.000	.000	LASIX40	.000	.000	.000	.000	SORTIS10
52	.000	.000	.000	.000	.000	TENSOBCO	.000	.000
53	.000	.000	.000	.000	.000	.000	.000	ZENAS0_3
54	.000	.000	UNAT10	.000	.000	CIBADREX	.000	.000
55	.000	ADALATRE	LASIX20	.000	.000	XANEF5	.000	.000
56	.000	.000	.000	.000	.000	.000	.000	CRANOC40

Case	VERAPAMI	NIFEDIPI	SCHLEIFD	ALDOSD	SONSD	ACEHEM	ANG2BL	COLSYSHE
57	.000	.000	.000	.000	.000	XANEF5	.000	.000
58	.000	.000	.000	.000	.000	ACER2_5	.000	SORTIS40
59	.000	.000	.000	.000	.000	VESDIL2_	.000	CRANOC40
60	.000	.000	.000	.000	.000	LOPIRINC	.000	SORTIS10
61	.000	.000	.000	.000	.000	DELIX2_5	.000	.000
62	.000	.000	.000	.000	.000	.000	.000	SORTIS20
63	.000	.000	.000	.000	.000	XANEF5	.000	ZOCOR20
64	.000	.000	.000	.000	.000	DELIX5	.000	.000
65	.000	.000	.000	.000	DYTIDE_H	.000	.000	ZOCOR20
66	.000	.000	.000	.000	.000	FOSINORM	.000	.000
67	.000	.000	ARELIX	.000	.000	DELIX5	APROVEL	.000
68	.000	.000	.000	.000	.000	.000	CODIVAN	LIPOBAY
69	.000	.000	.000	.000	AQUAPHOR	XANEF20	.000	.000
70	.000	.000	.000	.000	.000	XANEF5	.000	.000
71	.000	.000	.000	.000	.000	XANEF5COR	.000	SORTIS20
72	.000	.000	.000	.000	.000	ACERBO10	.000	ZOCOR40
73	.000	.000	.000	.000	.000	DELIX2_5	.000	SORTIS20
74	.000	.000	.000	.000	.000	XANEF10	.000	MEVINACO
75	.000	.000	.000	.000	.000	.000	LOZAARPL	.000
76	.000	.000	.000	.000	.000	.000	.000	ZOCOR
77	.000	.000	.000	.000	.000	ACERBON5	.000	SORTIS20
78	.000	.000	LASIX	ALDA_100	.000	XANEF10	.000	.000
79	.000	ADALAT	.000	.000	.000	XANEF2_5	.000	LIPREV10
80	.000	.000	.000	.000	.000	ACERBO10	LOZAARPL	SORTIS20
81	.000	.000	.000	.000	.000	ACERBON5	.000	SORTIS20
82	.000	.000	.000	.000	MODURETI	DELIX5	.000	LIPOB0_3
83	.000	.000	.000	.000	.000	DELIX5	.000	SORTIS20
84	.000	.000	.000	.000	.000	.000	.000	.000
85	.000	.000	LASIX40	.000	.000	LOPIRINC	.000	PRAVASIN
86	.000	ADALATRE	.000	ALDACTON	.000	.000	.000	.000
87	.000	.000	.000	.000	.000	DELIX2_5	.000	ZOCOR20
88	.000	.000	LASIX40	.000	.000	LOPIRI25	.000	.000
89	.000	.000	.000	.000	.000	DELIX2_5	.000	SORTIS10
90	.000	.000	.000	.000	.000	.000	LORZAAR	.000
91	.000	.000	.000	.000	.000	.000	LOZAARPL	SORTIS10
92	.000	.000	ARELIX	.000	.000	LOPIRI25	.000	.000
93	.000	.000	.000	.000	.000	XANEF5	.000	SORTIS10
94	ISOPTI80	.000	.000	.000	.000	.000	ATACAND	.000
95	.000	.000	ARELIX	.000	.000	XANEF5	.000	ZOCOR20
96	.000	.000	LASIX40	.000	.000	.000	.000	SORTIS10

Case	SONSFETT	BSG1	BSG2	LEUKO	FIBRINO	CHOLEST	HDL	LDL
1	.000	9.000	21.000	6.560	290.000	190.000	35.000	107.000
2	.000	11.000	24.000	8.560	310.000	189.000	37.000	90.000
3	.000	MD	MD	5.970	614.000	165.000	34.000	105.000
4	.000	10.000	15.000	6.770	MD	203.000	52.000	131.000
5	.000	MD	MD	7.870	339.000	183.000	46.000	116.000
6	.000	5.000	20.000	5.950	MD	193.000	55.000	116.000
7	.000	4.000	10.000	7.680	357.000	163.000	33.000	110.000
8	.000	15.000	35.000	7.820	331.000	177.000	61.000	95.000
9	.000	8.000	21.000	6.860	354.000	188.000	83.000	87.000
10	.000	9.000	28.000	4.250	MD	144.000	30.000	61.000
11	.000	9.000	24.000	4.790	328.000	128.000	62.000	53.000
12	.000	5.000	20.000	7.260	350.000	119.000	50.000	59.000
13	.000	15.000	41.000	8.300	409.000	174.000	28.000	100.000
14	.000	12.000	28.000	7.950	MD	208.000	44.000	115.000
15	.000	MD	MD	9.890	434.000	270.000	48.000	160.000
16	.000	2.000	4.000	6.630	334.000	MD	MD	MD
17	.000	6.000	16.000	7.300	436.000	176.000	50.000	94.000
18	.000	25.000	38.000	5.360	437.000	212.000	44.000	141.000
19	.000	18.000	45.000	3.660	MD	253.000	35.000	155.000
20	.000	MD	MD	7.340	528.000	MD	MD	MD
21	.000	12.000	24.000	8.490	409.000	141.000	50.000	68.000
22	.000	2.000	4.000	6.130	328.000	182.000	43.000	101.000
23	.000	7.000	23.000	7.480	325.000	123.000	47.000	194.000
24	.000	5.000	11.000	7.030	404.000	249.000	59.000	155.000
25	.000	7.000	13.000	5.000	376.000	187.000	41.000	107.000
26	.000	10.000	25.000	4.450	338.000	208.000	84.000	111.000
27	.000	10.000	25.000	6.180	382.000	234.000	53.000	162.000
28	.000	22.000	40.000	8.160	MD	308.000	48.000	186.000
29	.000	22.000	35.000	7.330	MD	172.000	34.000	101.000
30	.000	2.000	4.000	6.030	376.000	137.000	44.000	74.000
31	.000	MD	MD	7.860	420.000	198.000	20.000	150.000
32	.000	15.000	35.000	3.510	246.000	201.000	53.000	127.000
33	.000	MD	MD	6.500	MD	MD	MD	MD
34	.000	20.000	43.000	7.030	470.000	169.000	47.000	99.000
35	.000	8.000	18.000	5.580	311.000	160.000	42.000	98.000
36	.000	MD	MD	4.510	546.000	150.000	25.000	103.000
37	.000	MD	MD	10.360	MD	273.000	43.000	182.000
38	.000	3.000	10.000	6.690	364.000	MD	MD	MD
39	.000	25.000	50.000	6.810	409.000	241.000	60.000	132.000
40	.000	3.000	8.000	7.550	MD	157.000	37.000	98.000
41	.000	MD	MD	8.980	389.000	238.000	59.000	159.000
42	.000	4.000	5.000	7.810	MD	162.000	42.000	102.000
43	.000	35.000	62.000	7.280	MD	163.000	42.000	85.000
44	.000	MD	MD	5.490	303.000	267.000	88.000	161.000
45	.000	46.000	70.000	7.380	497.000	255.000	33.000	181.000
46	.000	15.000	40.000	5.940	276.000	MD	MD	MD
47	.000	20.000	44.000	5.320	361.000	206.000	32.000	79.000
48	.000	6.000	25.000	7.200	MD	203.000	65.000	104.000
49	.000	5.000	10.000	4.400	364.000	208.000	48.000	131.000
50	.000	MD	MD	8.720	323.000	180.000	32.000	118.000
51	.000	30.000	38.000	10.650	MD	178.000	46.000	102.000
52	.000	MD	MD	5.060	MD	281.000	42.000	171.000
53	.000	27.000	50.000	5.880	489.000	186.000	57.000	107.000
54	.000	20.000	50.000	7.770	385.000	228.000	MD	MD
55	.000	37.000	61.000	8.840	564.000	211.000	26.000	153.000
56	.000	MD	MD	8.020	319.000	225.000	42.000	154.000

Case	SONSFETT	BSG1	BSG2	LEUKO	FIBRINO	CHOLEST	HDL	LDL
57	.000	15.000	42.000	6.170	358.000	178.000	46.000	102.000
58	.000	MD	MD	4.090	MD	100.000	32.000	50.000
59	.000	21.000	44.000	5.130	MD	249.000	63.000	169.000
60	.000	MD	MD	6.110	353.000	239.000	37.000	176.000
61	.000	15.000	40.000	6.030	487.000	150.000	53.000	86.000
62	.000	7.000	27.000	5.490	350.000	175.000	51.000	110.000
63	.000	MD	MD	10.200	367.000	203.000	50.000	146.000
64	.000	42.000	80.000	7.290	538.000	240.000	MD	MD
65	.000	9.000	28.000	11.710	MD	139.000	34.000	86.000
66	.000	MD	MD	6.980	268.000	MD	MD	MD
67	.000	18.000	29.000	6.330	MD	244.000	37.000	173.000
68	.000	11.000	27.000	7.180	301.000	203.000	30.000	99.000
69	.000	40.000	55.000	5.810	392.000	MD	MD	MD
70	.000	9.000	36.000	8.770	MD	255.000	MD	MD
71	.000	12.000	37.000	7.230	MD	135.000	30.000	135.000
72	.000	15.000	36.000	4.670	MD	171.000	44.000	99.000
73	.000	MD	MD	9.360	541.000	129.000	36.000	71.000
74	.000	28.000	62.000	5.290	MD	180.000	31.000	97.000
75	.000	MD	MD	8.160	MD	185.000	82.000	85.000
76	.000	4.000	17.000	6.190	411.000	200.000	43.000	128.000
77	.000	MD	MD	9.520	427.000	238.000	64.000	136.000
78	.000	MD	MD	6.180	354.000	240.000	37.000	139.000
79	.000	MD	MD	7.310	363.000	164.000	42.000	97.000
80	.000	4.000	10.000	7.350	300.000	149.000	56.000	80.000
81	.000	3.000	9.000	6.700	325.000	269.000	45.000	199.000
82	.000	7.000	18.000	6.570	MD	172.000	39.000	118.000
83	.000	2.000	7.000	6.040	374.000	147.000	43.000	81.000
84	.000	3.000	7.000	3.500	MD	234.000	39.000	156.000
85	.000	MD	MD	7.190	MD	276.000	40.000	MD
86	CEDUR_RE	85.000	102.000	10.520	MD	300.000	42.000	231.000
87	.000	6.000	20.000	13.300	343.000	224.000	44.000	163.000
88	.000	MD	MD	6.360	MD	195.000	28.000	MD
89	.000	7.000	20.000	8.450	325.000	MD	MD	MD
90	.000	6.000	15.000	6.680	253.000	162.000	43.000	102.000
91	.000	3.000	10.000	5.700	336.000	191.000	95.000	73.000
92	.000	20.000	49.000	5.820	472.000	195.000	34.000	130.000
93	.000	60.000	85.000	6.460	436.000	177.000	34.000	93.000
94	.000	MD	MD	7.220	278.000	130.000	41.000	68.000
95	.000	30.000	53.000	7.150	401.000	211.000	23.000	70.000
96	.000	28.000	52.000	5.220	461.000	161.000	74.000	66.000

11 Anhang

Case	TRIGLYZ	NA1	NA2	NA3	A1	A2	A3	ET1A
1	238.000	267.559	273.292	163.402	128.473	80.837	125.586	2.300
2	351.000	370.040	462.348	344.939	161.476	99.788	111.884	3.250
3	130.000	311.710	183.656	308.340	305.585	276.080	262.030	4.450
4	101.000	295.209	281.298	318.393	272.890	289.048	242.968	3.550
5	103.000	360.579	462.260	372.311	111.020	136.054	106.122	3.250
6	109.000	224.347	307.466	180.213	129.585	123.695	95.315	3.100
7	99.000	372.854	313.982	381.030	105.206	78.770	133.801	3.930
8	106.000	388.533	563.561	469.257	114.463	109.952	95.856	2.880
9	92.000	381.685	309.890	385.348	125.803	117.238	158.458	2.380
10	266.000	325.397	448.413	265.873	92.843	80.271	39.168	.700
11	64.000	264.988	247.102	180.192	80.835	97.268	111.037	2.850
12	52.000	326.289	423.500	264.582	193.346	224.733	182.674	3.650
13	232.000	222.868	357.169	291.107	314.787	230.289	270.753	4.250
14	72.000	494.403	736.940	553.172	206.897	169.098	202.255	4.950
15	311.000	611.896	694.709	452.185	131.591	105.002	112.213	3.750
16	MD	298.112	474.992	524.015	181.259	162.802	169.427	3.330
17	160.000	427.285	417.590	374.654	27.324	4.286	45.540	2.130
18	137.000	245.756	338.745	289.299	274.800	177.879	185.861	3.300
19	441.000	380.507	411.696	363.353	161.588	149.287	141.459	3.730
20	MD	277.395	327.203	298.084	124.633	151.088	173.427	2.030
21	114.000	547.218	739.153	489.025	254.983	295.533	264.605	3.080
22	192.000	356.566	407.190	371.240	146.451	176.635	200.671	3.430
23	123.000	525.151	531.187	562.039	131.808	127.689	106.636	4.280
24	176.000	691.211	602.534	607.284	98.851	111.494	110.345	4.130
25	194.000	223.598	389.942	294.004	194.527	249.256	199.286	2.180
26	63.000	333.124	370.207	406.662	128.017	170.259	141.810	2.950
27	97.000	201.432	487.828	348.449	128.266	216.152	209.026	4.100
28	138.000	321.986	309.929	388.652	97.703	52.284	111.434	3.580
29	183.000	389.349	436.848	449.802	215.501	242.506	305.158	3.330
30	94.000	439.658	458.968	381.730	298.690	296.461	273.057	3.100
31	MD	456.218	428.934	468.274	105.795	118.964	99.649	3.830
32	106.000	502.088	629.234	484.455	138.187	182.002	192.113	3.480
33	MD	428.677	515.152	269.032	143.528	106.472	109.603	3.200
34	115.000	305.387	376.739	317.517	111.703	70.576	59.914	1.630
35	98.000	410.304	380.865	315.547	194.724	152.010	126.256	4.080
36	108.000	592.214	586.709	589.855	166.223	166.223	143.847	2.250
37	239.000	336.560	425.168	418.466	221.662	213.266	168.486	3.650
38	MD	296.629	284.644	211.985	94.345	69.733	35.160	2.980
39	244.000	551.697	729.614	535.310	120.155	96.346	138.981	3.630
40	111.000	411.439	470.480	549.815	109.834	72.158	129.630	2.200
41	100.000	476.029	519.304	380.993	208.909	135.791	164.055	3.780
42	89.000	466.719	519.186	447.142	188.288	220.790	182.124	3.900
43	182.000	330.315	427.771	371.712	273.333	343.333	260.000	2.130
44	88.000	323.007	545.771	348.068	144.987	166.581	116.710	2.500
45	204.000	600.917	768.807	558.716	163.278	175.540	170.378	2.800
46	MD	283.153	376.541	319.014	91.307	82.559	97.868	3.930
47	334.000	421.655	441.479	465.116	268.204	181.614	138.881	5.180
48	169.000	425.320	439.545	266.714	162.075	193.635	180.797	4.430
49	147.000	400.829	437.457	467.865	238.980	251.733	255.614	2.900
50	148.000	212.538	298.930	249.235	186.972	185.766	142.340	4.550
51	150.000	349.542	384.073	275.546	128.464	91.168	67.340	3.180
52	339.000	527.584	342.422	432.467	108.083	102.027	97.834	3.530
53	111.000	370.537	433.672	291.620	208.752	172.088	136.014	3.130
54	204.000	451.297	444.528	436.254	245.399	255.332	258.253	2.000
55	160.000	236.140	366.188	277.207	192.814	261.640	225.709	4.780
56	147.000	270.882	382.514	230.289	184.075	216.167	177.414	1.150

Case	TRIGLYZ	NA1	NA2	NA3	A1	A2	A3	ET1A
57	150.000	278.354	411.449	580.322	186.800	219.676	270.486	3.030
58	91.000	254.710	307.746	254.710	221.586	226.788	221.066	4.030
59	85.000	321.231	520.126	511.444	134.818	158.265	152.989	1.330
60	130.000	272.499	568.663	227.322	81.095	113.120	108.988	3.750
61	214.000	353.604	332.583	304.805	140.706	123.186	105.667	2.530
62	72.000	599.818	956.244	532.361	313.103	295.051	200.436	3.930
63	110.000	390.965	401.643	379.466	127.184	119.736	158.694	1.850
64	143.000	969.575	775.660	552.992	304.004	266.259	255.547	3.430
65	93.000	529.862	574.273	483.155	194.269	194.842	204.011	4.980
66	MD	278.655	453.672	345.916	257.426	277.749	248.046	4.280
67	171.000	361.154	422.777	362.715	160.251	120.331	114.058	3.280
68	138.000	442.514	979.322	483.044	160.388	171.804	184.361	4.830
69	MD	303.779	389.535	318.314	169.333	263.100	209.597	3.580
70	171.000	328.033	474.330	368.015	217.376	258.881	200.492	3.750
71	243.000	338.388	435.754	503.591	97.024	106.548	119.048	4.230
72	141.000	243.682	230.102	205.206	185.104	208.105	100.767	4.100
73	108.000	312.057	440.463	395.670	205.345	218.047	279.968	2.150
74	258.000	520.036	571.949	507.286	174.479	172.526	162.109	5.280
75	91.000	260.531	317.168	318.584	81.958	91.859	99.560	4.530
76	145.000	421.572	477.782	796.050	154.890	126.060	124.364	3.380
77	190.000	222.145	358.635	267.409	116.766	98.683	76.466	3.630
78	318.000	234.959	463.510	235.671	74.639	55.026	78.453	3.200
79	123.000	777.462	777.462	566.288	319.228	281.892	199.751	4.830
80	66.000	683.650	773.506	678.092	251.920	263.594	264.823	4.130
81	150.000	348.332	423.584	322.731	296.114	162.562	244.663	3.080
82	76.000	377.652	314.710	324.611	126.152	129.064	134.401	4.080
83	113.000	219.746	347.292	248.175	88.958	122.576	101.888	2.950
84	196.000	183.036	378.720	297.619	171.714	147.604	144.075	2.980
85	418.000	232.677	324.581	304.887	227.189	248.010	195.346	4.450
86	133.000	812.585	1378.933	850.889	213.608	223.090	183.491	5.980
87	83.000	201.397	227.857	147.740	138.278	139.868	125.563	2.080
88	442.000	211.647	452.579	265.557	137.245	112.879	134.262	3.900
89	MD	175.589	286.326	256.959	55.201	71.624	98.540	3.380
90	85.000	339.315	306.688	238.989	178.674	145.664	161.383	4.230
91	116.000	366.741	441.722	313.289	81.621	98.603	61.901	4.550
92	157.000	249.284	290.831	272.206	61.633	55.470	27.221	2.080
93	248.000	384.006	617.126	607.318	129.171	151.776	167.922	4.000
94	105.000	361.186	507.509	466.692	233.150	301.996	233.729	3.880
95	548.000	261.072	344.988	313.131	139.710	187.246	135.652	4.480
96	104.000	362.561	328.462	354.906	72.950	74.419	68.543	3.700

Case	ET1B	ET1C	IL6A	IL6B	IL6C	CRP1	CRP2	CRP3
1	9.350	2.930	.630	.960	.010	2.840	2.710	2.200
2	3.850	3.800	.740	.810	1.740	3.940	3.920	6.630
3	1.150	2.250	.210	.330	.470	3.300	3.440	4.200
4	10.180	2.930	.110	.110	.630	.360	.080	1.590
5	4.950	3.300	.330	.390	1.440	1.580	2.380	3.130
6	4.230	3.100	.750	.410	.570	7.320	8.180	8.460
7	3.650	3.180	.150	.050	.850	.050	.020	.120
8	3.100	1.850	.520	.330	.500	5.900	5.610	8.170
9	6.980	3.550	.410	.660	.710	6.710	6.140	7.730
10	1.680	2.430	1.720	1.290	.410	15.260	14.820	14.560
11	4.630	3.100	.250	4.220	.850	.000	.000	8.170
12	6.300	4.480	.130	.230	.470	.000	.000	.000
13	3.980	3.930	.660	.690	.650	7.250	5.960	5.890
14	6.330	4.480	1.930	.880	1.220	3.110	3.260	6.080
15	8.300	3.780	2.180	2.480	2.420	7.090	7.750	9.560
16	4.330	3.100	2.940	5.680	2.190	.890	1.870	12.720
17	3.900	2.230	.250	.500	.500	2.440	2.190	3.950
18	5.350	3.830	.220	.530	.630	3.810	3.630	9.820
19	2.850	3.550	.610	.640	1.750	11.270	9.870	15.500
20	2.280	2.700	1.150	.810	1.400	4.030	4.470	4.490
21	12.600	4.500	.460	.260	.590	5.740	4.010	2.650
22	11.080	4.100	.180	.180	.680	.000	.000	.050
23	11.150	4.650	.380	.330	.720	15.900	14.550	12.260
24	6.630	4.180	2.190	3.020	2.480	1.890	2.620	8.560
25	2.780	3.180	1.010	.410	.010	3.590	3.210	3.500
26	6.930	2.050	.360	.390	.960	1.460	1.250	3.490
27	6.590	3.530	.410	.260	.800	2.190	1.770	1.740
28	5.550	3.400	7.230	6.980	7.170	1.500	1.520	1.430
29	3.780	3.130	.500	1.610	3.430	.590	.850	8.880
30	2.250	2.450	.890	.520	2.060	.840	1.310	4.700
31	6.650	2.050	.740	.310	.200	11.090	11.210	8.690
32	9.180	4.380	1.880	.640	6.870	4.800	2.960	3.840
33	2.300	2.600	1.660	.180	.330	4.960	7.900	10.400
34	4.330	2.050	.110	.350	.460	.300	.260	.530
35	3.300	5.400	.310	.690	.660	.780	.820	1.040
36	2.680	1.850	.690	.520	.840	15.290	11.450	7.730
37	3.250	3.900	.140	.410	.710	2.690	2.930	9.170
38	4.080	3.030	.570	.250	.660	.660	.740	.630
39	4.800	3.600	.200	1.910	.670	2.900	2.740	7.240
40	5.950	3.530	.900	.630	1.280	.240	.390	.520
41	5.500	4.100	.440	.490	3.480	2.410	2.040	9.980
42	4.000	4.280	.430	.350	.980	1.070	.920	1.340
43	2.780	4.700	.390	.450	1.110	1.280	1.160	1.660
44	9.350	2.530	.090	.250	.470	.590	.550	2.750
45	8.430	4.180	.260	.540	.440	8.530	7.990	6.690
46	3.430	3.380	.210	.180	1.860	.000	.000	.200
47	5.600	4.780	2.010	1.740	2.110	1.100	1.060	1.050
48	4.980	3.030	1.170	1.670	1.860	.750	.590	1.110
49	4.080	3.030	.510	.390	1.050	.820	.820	1.310
50	4.180	4.200	3.390	4.210	2.940	8.890	12.800	17.720
51	7.700	4.030	20.000	20.000	20.000	29.270	21.540	25.160
52	2.050	2.380	.280	.390	.410	1.680	1.450	1.900
53	10.980	2.580	.410	.100	.880	2.190	1.930	4.470
54	1.650	2.050	1.260	1.490	3.190	9.360	7.150	9.140
55	5.000	4.780	2.750	2.070	5.670	17.260	22.560	30.610
56	2.980	3.130	.270	.300	.470	.660	.380	.540

Case	ET1B	ET1C	IL6A	IL6B	IL6C	CRP1	CRP2	CRP3
57	3.580	3.500	.350	.210	.780	6.980	6.460	5.860
58	3.280	3.700	.590	.630	.710	8.190	5.580	5.580
59	4.830	4.450	.250	.240	.800	.920	.770	2.430
60	6.780	3.630	.500	.930	2.670	2.300	2.720	9.790
61	8.230	2.530	1.260	1.910	1.500	.090	.000	.040
62	9.050	4.600	.120	.320	1.010	.080	.000	.180
63	3.380	2.380	.440	.240	1.350	1.170	.560	1.550
64	3.980	2.880	2.000	1.380	2.090	16.050	15.170	21.280
65	5.000	4.380	.870	.450	1.040	4.120	3.930	7.850
66	8.080	4.050	1.480	2.200	3.170	2.290	2.880	9.140
67	2.350	3.550	.550	.750	1.060	.000	.000	.000
68	8.300	4.550	.290	.970	1.720	.840	.870	3.240
69	9.630	2.480	.730	.700	1.150	3.160	7.020	10.720
70	4.600	2.530	.060	.000	.240	.820	.850	.900
71	6.800	3.500	2.610	1.470	2.370	59.980	65.800	67.660
72	8.330	3.230	.090	1.090	1.000	.220	.190	.260
73	6.000	4.280	3.580	1.260	1.210	42.200	40.400	30.730
74	3.900	4.200	.330	.720	.920	1.310	1.150	2.850
75	6.030	3.980	.380	.180	.820	1.690	1.260	1.500
76	8.700	3.080	.330	1.530	1.010	8.210	8.290	20.000
77	8.480	3.930	.360	.820	.740	7.170	5.380	10.440
78	8.700	2.850	1.060	.280	1.470	2.980	3.360	9.420
79	4.750	4.100	4.160	1.660	1.820	3.390	10.210	21.950
80	4.680	4.400	.320	.810	1.220	.910	.910	1.280
81	9.830	2.430	.020	.490	.620	.240	.220	.820
82	4.130	3.850	2.350	1.210	.950	.530	.820	1.300
83	6.350	2.430	.200	.200	.260	2.060	1.980	2.240
84	3.630	3.780	.240	.740	.750	.030	.130	.720
85	6.380	5.230	1.860	3.460	4.360	5.530	6.700	8.750
86	4.950	5.750	7.580	6.630	8.390	30.150	32.640	35.060
87	2.630	2.350	.330	.500	.980	.250	.280	.280
88	5.000	3.850	1.420	1.000	3.100	18.380	19.510	22.870
89	3.350	2.880	.640	.440	1.370	4.420	3.740	15.580
90	4.750	4.200	1.260	.770	1.860	11.580	15.950	16.370
91	7.880	3.400	.600	.310	.630	2.730	1.410	1.130
92	4.550	2.580	.330	.220	.500	1.040	.630	.650
93	9.780	4.930	.260	1.290	2.740	1.070	.960	15.320
94	11.630	2.680	.340	.810	1.150	.030	.160	.750
95	8.280	4.230	.630	.630	.810	2.900	3.010	4.660
96	4.030	4.080	1.640	1.070	1.640	3.190	3.810	4.200

Case	MCP1A	MCP1B	MCP1C	IL10A	IL10B	IL10C	DNA2ZU1	DNA3ZU1
1	170.290	123.610	23.010	14.030	8.480	17.100	5.733	-104.157
2	183.310	173.780	226.260	3.590	3.870	5.130	92.308	-25.101
3	151.440	86.390	141.710	1.580	1.700	1.780	-128.054	-3.370
4	149.140	102.380	125.050	4.750	4.260	9.700	-13.911	23.184
5	151.330	103.200	117.820	2.030	2.580	4.620	101.681	11.732
6	166.260	137.340	163.050	3.380	3.560	3.520	83.119	-44.134
7	92.370	87.550	95.580	18.700	17.650	10.500	-58.872	8.176
8	345.670	225.750	253.500	31.180	30.320	30.490	175.028	80.724
9	94.450	90.080	92.990	2.290	1.820	3.620	-71.795	3.663
10	106.750	38.010	7.050	48.750	50.000	50.000	123.016	-59.524
11	125.070	350.070	104.660	6.250	21.250	8.600	-17.886	-84.796
12	136.390	146.300	144.900	11.510	11.790	11.520	97.211	-61.707
13	143.970	121.330	138.010	1.940	3.160	2.560	134.301	68.239
14	223.880	195.240	201.210	4.570	4.520	4.380	242.537	58.769
15	136.740	110.490	103.200	1.700	3.630	3.260	82.813	-159.711
16	198.410	129.310	100.400	4.820	4.560	4.910	176.880	225.903
17	145.490	111.950	133.820	2.430	3.090	2.360	-9.695	-52.631
18	132.140	113.710	156.220	5.600	7.410	7.790	92.989	43.543
19	251.600	293.060	252.990	2.520	2.430	2.610	31.189	-17.154
20	128.450	100.950	114.000	11.770	13.890	16.220	49.808	20.689
21	164.660	155.020	195.190	6.650	7.310	7.190	191.935	-58.193
22	167.560	160.470	149.140	3.600	3.300	2.890	50.624	14.674
23	146.980	126.100	146.980	2.820	2.420	3.410	6.036	36.888
24	153.410	129.310	116.460	5.830	6.330	5.300	-88.677	-83.927
25	192.710	99.490	39.480	3.420	8.270	4.620	166.344	70.406
26	130.910	114.860	92.990	20.030	26.090	20.200	37.083	73.538
27	164.660	110.030	93.970	50.000	50.000	50.000	286.396	147.017
28	140.400	166.620	165.430	2.500	2.470	2.310	-12.057	66.666
29	200.140	183.140	156.220	8.760	10.490	9.100	47.499	60.453
30	145.710	151.440	164.300	5.160	4.960	4.830	19.310	-57.928
31	151.330	65.290	37.290	9.710	12.600	9.990	-27.284	12.056
32	164.660	114.850	143.770	11.980	10.790	11.340	127.146	-17.633
33	251.600	106.750	122.680	4.560	4.190	4.080	86.475	-159.645
34	252.530	184.510	208.360	1.990	1.010	1.180	71.352	12.130
35	111.950	125.070	127.990	2.180	2.780	1.800	-29.439	-94.757
36	223.690	150.010	170.000	12.430	11.370	10.070	-5.505	-2.359
37	133.250	134.440	126.100	5.570	5.270	4.890	88.608	81.906
38	105.220	107.570	107.570	6.070	2.410	2.400	-11.985	-84.644
39	106.820	134.130	106.820	2.610	2.240	2.710	177.917	-16.387
40	219.910	177.580	179.040	4.110	4.840	3.210	59.041	138.376
41	146.980	142.160	161.440	3.550	3.010	4.280	43.275	-95.036
42	170.200	177.350	211.940	2.080	1.340	2.710	52.467	-19.577
43	225.640	178.890	219.980	3.630	3.590	4.390	97.456	41.397
44	125.070	145.490	126.530	2.890	3.470	2.630	222.764	25.061
45	235.400	307.850	237.010	17.020	26.560	26.260	167.890	-42.201
46	167.150	83.470	148.570	2.280	1.500	3.290	93.388	35.861
47	231.040	190.470	213.140	4.480	3.690	4.100	19.824	43.461
48	190.230	186.000	210.060	50.000	50.000	43.970	14.225	-158.606
49	241.230	126.470	159.060	4.650	5.730	4.010	36.628	67.036
50	109.650	119.790	97.180	7.500	10.820	9.420	86.392	36.697
51	273.780	157.160	298.560	31.900	50.000	50.000	34.531	-73.996
52	186.340	141.120	165.910	4.610	6.460	5.650	-185.162	-95.117
53	106.820	68.280	92.370	3.200	4.590	4.750	63.135	-78.917
54	135.650	90.760	103.850	3.670	3.550	4.260	-6.769	-15.043
55	210.750	165.430	184.510	1.600	2.400	3.800	130.048	41.067
56	185.630	79.090	121.230	2.290	1.750	2.400	111.632	-40.593

Case	MCP1A	MCP1B	MCP1C	IL10A	IL10B	IL10C	DNA2ZU1	DNA3ZU1
57	122.680	24.750	87.850	2.870	6.990	1.490	133.095	301.968
58	183.310	159.470	235.810	4.060	5.580	3.910	53.036	.000
59	186.890	151.120	173.770	2.490	1.980	2.460	198.895	190.213
60	184.880	184.880	179.040	19.370	37.670	16.970	296.164	-45.177
61	92.990	62.370	71.120	4.150	5.990	6.090	-21.021	-48.799
62	187.390	127.880	166.140	7.760	6.480	6.720	356.426	-67.457
63	158.590	116.900	142.840	2.410	2.520	2.900	10.678	-11.499
64	201.190	201.190	204.010	5.080	4.880	4.740	-193.915	-416.583
65	265.110	177.350	256.110	5.230	6.150	7.520	44.411	-46.707
66	166.620	160.660	220.300	3.230	3.400	3.670	175.017	67.261
67	128.680	132.770	151.440	3.910	7.960	3.010	61.623	1.561
68	173.770	185.700	152.320	5.460	7.170	6.620	536.808	40.530
69	241.230	195.890	191.640	4.420	3.340	5.060	85.756	14.535
70	150.560	65.530	116.550	4.900	6.290	3.060	146.297	39.982
71	200.020	171.080	216.100	31.970	33.310	28.450	97.366	165.203
72	154.700	118.950	127.290	2.230	2.830	2.280	-13.580	-38.476
73	146.300	143.470	164.720	1.690	1.240	1.620	128.406	83.613
74	320.670	288.370	179.740	4.140	4.330	6.150	51.913	-12.750
75	103.610	49.000	102.000	3.170	3.500	3.140	56.637	58.053
76	117.780	145.490	81.330	2.850	2.710	5.840	56.210	374.478
77	104.660	113.410	136.740	11.660	11.020	11.580	136.490	45.264
78	216.100	140.560	155.020	5.240	5.620	7.490	228.551	.712
79	164.240	163.040	139.220	4.830	5.360	5.740	.000	-211.174
80	227.460	179.740	153.510	2.880	2.430	2.070	89.856	-5.558
81	145.370	118.070	119.670	7.480	8.100	6.940	75.252	-25.601
82	291.730	225.750	288.510	3.790	3.000	3.190	-62.942	-53.041
83	89.150	74.700	98.790	16.750	8.940	11.990	127.546	28.429
84	130.720	265.310	93.880	1.450	3.010	3.580	195.684	114.583
85	270.440	264.910	209.560	26.300	30.220	31.010	91.904	72.210
86	374.690	335.050	365.060	6.780	5.000	5.820	566.348	38.304
87	151.440	137.090	209.640	5.130	4.790	5.600	26.460	-53.657
88	180.730	148.590	161.440	14.470	13.560	19.030	240.932	53.910
89	105.220	122.880	108.430	4.230	4.230	5.360	110.737	81.370
90	209.660	161.440	227.350	5.600	6.440	8.990	-32.627	-100.326
91	132.360	119.240	117.780	23.260	24.570	24.750	74.981	-53.452
92	154.240	149.870	136.740	2.240	2.280	2.100	41.547	22.922
93	285.290	237.010	219.310	5.450	7.140	6.090	233.120	223.312
94	134.970	103.800	126.470	1.390	1.250	2.070	146.323	105.506
95	145.160	126.100	128.480	3.170	2.800	3.070	83.916	52.059
96	233.050	181.960	193.640	6.330	5.450	6.030	-34.099	-7.655

## 11 Anhang

Case	DNA3ZU2	DA2ZU1	DA3ZU1	DA3ZU2	DET2ZU1	DET3ZU1	DET3ZU2	IL6V2ZU1
1	-109.890	-47.636	-2.887	44.749	7.050	.630	-6.420	.330
2	-117.409	-61.688	-49.592	12.096	.600	.550	-.050	.070
3	124.684	-29.505	-43.555	-14.050	-3.300	-2.200	1.100	.120
4	37.095	16.158	-29.922	-46.080	6.630	-.620	-7.250	.000
5	-89.949	25.034	-4.898	-29.932	1.700	.050	-1.650	.060
6	-127.253	-5.890	-34.270	-28.380	1.130	.000	-1.130	-.340
7	67.048	-26.436	28.595	55.031	-.280	-.750	-.470	-.100
8	-94.304	-4.511	-18.607	-14.096	.220	-1.030	-1.250	-.190
9	75.458	-8.565	32.655	41.220	4.600	1.170	-3.430	.250
10	-182.540	-12.572	-53.675	-41.103	.980	1.730	.750	-.430
11	-66.910	16.433	30.202	13.769	1.780	.250	-1.530	3.970
12	-158.918	31.387	-10.672	-42.059	2.650	.830	-1.820	.100
13	-66.062	-84.498	-44.034	40.464	-.270	-.320	-.050	.030
14	-183.768	-37.799	-4.642	33.157	1.380	-.470	-1.850	-1.050
15	-242.524	-26.589	-19.378	7.211	4.550	.030	-4.520	.300
16	49.023	-18.457	-11.832	6.625	1.000	-.230	-1.230	2.740
17	-42.936	-23.038	18.216	41.254	1.770	.100	-1.670	.250
18	-49.446	-96.921	-88.939	7.982	2.050	.530	-1.520	.310
19	-48.343	-12.301	-20.129	-7.828	-.880	-.180	.700	.030
20	-29.119	26.455	48.794	22.339	.250	.670	.420	-.340
21	-250.128	40.550	9.622	-30.928	9.520	1.420	-8.100	-.200
22	-35.950	30.184	54.220	24.036	7.650	.670	-6.980	.000
23	30.852	-4.119	-25.172	-21.053	6.870	.370	-6.500	-.050
24	4.750	12.643	11.494	-1.149	2.500	.050	-2.450	.830
25	-95.938	54.729	4.759	-49.970	.600	1.000	.400	-.600
26	36.455	42.242	13.793	-28.449	3.980	-.900	-4.880	.030
27	-139.379	87.886	80.760	-7.126	2.490	-.570	-3.060	-.150
28	78.723	-45.419	13.731	59.150	1.970	-.180	-2.150	-.250
29	12.954	27.005	89.657	62.652	.450	-.200	-.650	1.110
30	-77.238	-2.229	-25.633	-23.404	-.850	-.650	.200	-.370
31	39.340	13.169	-6.146	-19.315	2.820	-1.780	-4.600	-.430
32	-144.779	43.815	53.926	10.111	5.700	.900	-4.800	-1.240
33	-246.120	-37.056	-33.925	3.131	-.900	-.600	.300	-1.480
34	-59.222	-41.127	-51.789	-10.662	2.700	.420	-2.280	.240
35	-65.318	-42.714	-68.468	-25.754	-.780	1.320	2.100	.380
36	3.146	.000	-22.376	-22.376	.430	-.400	-.830	-.170
37	-6.702	-8.396	-53.176	-44.780	-.400	.250	.650	.270
38	-72.659	-24.612	-59.185	-34.573	1.100	.050	-1.050	-.320
39	-194.304	-23.809	18.826	42.635	1.170	-.030	-1.200	1.710
40	79.335	-37.676	19.796	57.472	3.750	1.330	-2.420	-.270
41	-138.311	-73.118	-44.854	28.264	1.720	.320	-1.400	.050
42	-72.044	32.502	-6.164	-38.666	.100	-.380	.280	-.080
43	-56.059	70.000	-13.333	-83.333	.650	2.570	1.920	.060
44	-197.703	21.594	-28.277	-49.871	6.850	.030	-6.820	.160
45	-210.091	12.262	7.100	-5.162	5.630	1.380	-4.250	.280
46	-57.527	-8.748	6.561	15.309	-.500	-.550	-.050	-.030
47	23.637	-86.590	-129.323	-42.733	.420	-.400	-.820	-.270
48	-172.831	31.560	18.722	-12.838	.550	-1.400	-1.950	.500
49	30.408	12.753	16.634	3.881	1.180	.130	-1.050	-.120
50	-49.695	-1.206	-44.632	-43.426	-.370	-.350	.020	.820
51	-108.527	-37.296	-61.124	-23.828	4.520	.850	-3.670	.000
52	90.045	-6.056	-10.249	-4.193	-1.480	-1.150	.330	.110
53	-142.052	-36.664	-72.738	-36.074	7.850	-.550	-8.400	-.310
54	-8.274	9.933	12.854	2.921	-.350	.050	.400	.230
55	-88.981	68.826	32.895	-35.931	.220	.000	-.220	-.680
56	-152.225	32.092	-6.661	-38.753	1.830	1.980	.150	.030

Case	DNA3ZU2	DA2ZU1	DA3ZU1	DA3ZU2	DET2ZU1	DET3ZU1	DET3ZU2	IL6V2ZU1
57	168.873	32.876	83.686	50.810	.550	.470	-.080	-.140
58	-53.036	5.202	-.520	-5.722	-.750	-.330	.420	.040
59	-8.682	23.447	18.171	-5.276	3.500	3.120	-.380	-.010
60	-341.341	32.025	27.893	-4.132	3.030	-.120	-3.150	.430
61	-27.778	-17.520	-35.039	-17.519	5.700	.000	-5.700	.650
62	-423.883	-18.052	-112.667	-94.615	5.120	.670	-4.450	.200
63	-22.177	-7.448	31.510	38.958	1.530	.530	-1.000	-.200
64	-222.668	-37.745	-48.457	-10.712	.550	-.550	-1.100	-.620
65	-91.118	.573	9.742	9.169	.020	-.600	-.620	-.420
66	-107.756	20.323	-9.380	-29.703	3.800	-.230	-4.030	.720
67	-60.062	-39.920	-46.193	-6.273	-.930	.270	1.200	.200
68	-496.278	11.416	23.973	12.557	3.470	-.280	-3.750	.680
69	-71.221	93.767	40.264	-53.503	6.050	-1.100	-7.150	-.030
70	-106.315	41.505	-16.884	-58.389	.850	-1.220	-2.070	-.060
71	67.837	9.524	22.024	12.500	2.570	-.730	-3.300	-1.140
72	-24.896	23.001	-84.337	-107.338	4.230	-.870	-5.100	1.000
73	-44.793	12.702	74.623	61.921	3.850	2.130	-1.720	-2.320
74	-64.663	-1.953	-12.370	-10.417	-1.380	-1.080	.300	.390
75	1.416	9.901	17.602	7.701	1.500	-.550	-2.050	-.200
76	318.268	-28.830	-30.526	-1.696	5.320	-.300	-5.620	1.200
77	-91.226	-18.083	-40.300	-22.217	4.850	.300	-4.550	.460
78	-227.839	-19.613	3.814	23.427	5.500	-.350	-5.850	-.780
79	-211.174	-37.336	-119.477	-82.141	-.080	-.730	-.650	-2.500
80	-95.414	11.674	12.903	1.229	.550	.270	-.280	.490
81	-100.853	-133.552	-51.451	82.101	6.750	-.650	-7.400	.470
82	9.901	2.912	8.249	5.337	.050	-.230	-.280	-1.140
83	-99.117	33.618	12.930	-20.688	3.400	-.520	-3.920	.000
84	-81.101	-24.110	-27.639	-3.529	.650	.800	.150	.500
85	-19.694	20.821	-31.843	-52.664	1.930	.780	-1.150	1.600
86	-528.044	9.482	-30.117	-39.599	-1.030	-.230	.800	-.950
87	-80.117	1.590	-12.715	-14.305	.550	.270	-.280	.170
88	-187.022	-24.366	-2.983	21.383	1.100	-.050	-1.150	-.420
89	-29.367	16.423	43.339	26.916	-.030	-.500	-.470	-.200
90	-67.699	-33.010	-17.291	15.719	.520	-.030	-.550	-.490
91	-128.433	16.982	-19.720	-36.702	3.330	-1.150	-4.480	-.290
92	-18.625	-6.163	-34.412	-28.249	2.470	.500	-1.970	-.110
93	-9.808	22.605	38.751	16.146	5.780	.930	-4.850	1.030
94	-40.817	68.846	.579	-68.267	7.750	-1.200	-8.950	.470
95	-31.857	47.536	-4.058	-51.594	3.800	-.250	-4.050	.000
96	26.444	1.469	-4.407	-5.876	.330	.380	.050	-.570

## 11 Anhang

Case	IL6V3ZU1	IL6V3ZU2	CRP2ZU1	CRP3ZU1	CRP3ZU2	MCP2ZU1	MCP3ZU1	MCP3ZU2
1	-.620	-.950	-.130	-.640	-.510	-46.680	-147.280	-100.600
2	1.000	.930	-.020	2.690	2.710	-9.530	42.950	52.480
3	.260	.140	.140	.900	.760	-65.050	-9.730	55.320
4	.520	.520	-.280	1.230	1.510	-46.760	-24.090	22.670
5	1.110	1.050	.800	1.550	.750	-48.130	-33.510	14.620
6	-.180	.160	.860	1.140	.280	-28.920	-3.210	25.710
7	.700	.800	-.030	.070	.100	-4.820	3.210	8.030
8	-.020	.170	-.290	2.270	2.560	-119.920	-92.170	27.750
9	.300	.050	-.570	1.020	1.590	-4.370	-1.460	2.910
10	-1.310	-.880	-.440	-.700	-.260	-68.740	-99.700	-30.960
11	.600	-3.370	.000	8.170	8.170	225.000	-20.410	-245.410
12	.340	.240	.000	.000	.000	9.910	8.510	-1.400
13	-.010	-.040	-1.290	-1.360	-.070	-22.640	-5.960	16.680
14	-.710	.340	.150	2.970	2.820	-28.640	-22.670	5.970
15	.240	-.060	.660	2.470	1.810	-26.250	-33.540	-7.290
16	-.750	-3.490	.980	11.830	10.850	-69.100	-98.010	-28.910
17	.250	.000	-.250	1.510	1.760	-33.540	-11.670	21.870
18	.410	.100	-.180	6.010	6.190	-18.430	24.080	42.510
19	1.140	1.110	-1.400	4.230	5.630	41.460	1.390	-40.070
20	.250	.590	.440	.460	.020	-27.500	-14.450	13.050
21	.130	.330	-1.730	-3.090	-1.360	-9.640	30.530	40.170
22	.500	.500	.000	.050	.050	-7.090	-18.420	-11.330
23	.340	.390	-1.350	-3.640	-2.290	-20.880	.000	20.880
24	.290	-.540	.730	6.670	5.940	-24.100	-36.950	-12.850
25	-1.000	-.400	-.380	-.090	.290	-93.220	-153.230	-60.010
26	.600	.570	-.210	2.030	2.240	-16.050	-37.920	-21.870
27	.390	.540	-.420	-.450	-.030	-54.630	-70.690	-16.060
28	-.060	.190	.020	-.070	-.090	26.220	25.030	-1.190
29	2.930	1.820	.260	8.290	8.030	-17.000	-43.920	-26.920
30	1.170	1.540	.470	3.860	3.390	5.730	18.590	12.860
31	-.540	-.110	.120	-2.400	-2.520	-86.040	-114.040	-28.000
32	4.990	6.230	-1.840	-.960	.880	-49.810	-20.890	28.920
33	-1.330	.150	2.940	5.440	2.500	-144.850	-128.920	15.930
34	.350	.110	-.040	.230	.270	-68.020	-44.170	23.850
35	.350	-.030	.040	.260	.220	13.120	16.040	2.920
36	.150	.320	-3.840	-7.560	-3.720	-73.680	-53.690	19.990
37	.570	.300	.240	6.480	6.240	1.190	-7.150	-8.340
38	.090	.410	.080	-.030	-.110	2.350	2.350	.000
39	.470	-1.240	-.160	4.340	4.500	27.310	.000	-27.310
40	.380	.650	.150	.280	.130	-42.330	-40.870	1.460
41	3.040	2.990	-.370	7.570	7.940	-4.820	14.460	19.280
42	.550	.630	-.150	.270	.420	7.150	41.740	34.590
43	.720	.660	-.120	.380	.500	-46.750	-5.660	41.090
44	.380	.220	-.040	2.160	2.200	20.420	1.460	-18.960
45	.180	-.100	-.540	-1.840	-1.300	72.450	1.610	-70.840
46	1.650	1.680	.000	.200	.200	-83.680	-18.580	65.100
47	.100	.370	-.040	-.050	-.010	-40.570	-17.900	22.670
48	.690	.190	-.160	.360	.520	-4.230	19.830	24.060
49	.540	.660	.000	.490	.490	-114.760	-82.170	32.590
50	-.450	-1.270	3.910	8.830	4.920	10.140	-12.470	-22.610
51	.000	.000	-7.730	-4.110	3.620	-116.620	24.780	141.400
52	.130	.020	-.230	.220	.450	-45.220	-20.430	24.790
53	.470	.780	-.260	2.280	2.540	-38.540	-14.450	24.090
54	1.930	1.700	-2.210	-.220	1.990	-44.890	-31.800	13.090
55	2.920	3.600	5.300	13.350	8.050	-45.320	-26.240	19.080
56	.200	.170	-.280	-.120	.160	-106.540	-64.400	42.140

Case	IL6V3ZU1	IL6V3ZU2	CRP2ZU1	CRP3ZU1	CRP3ZU2	MCP2ZU1	MCP3ZU1	MCP3ZU2
57	.430	.570	-.520	-1.120	-.600	-97.930	-34.830	63.100
58	.120	.080	-2.610	-2.610	.000	-23.840	52.500	76.340
59	.550	.560	-.150	1.510	1.660	-35.770	-13.120	22.650
60	2.170	1.740	.420	7.490	7.070	.000	-5.840	-5.840
61	.240	-.410	-.090	-.050	.040	-30.620	-21.870	8.750
62	.890	.690	-.080	.100	.180	-59.510	-21.250	38.260
63	.910	1.110	-.610	.380	.990	-41.690	-15.750	25.940
64	.090	.710	-.880	5.230	6.110	.000	2.820	2.820
65	.170	.590	-.190	3.730	3.920	-87.760	-9.000	78.760
66	1.690	.970	.590	6.850	6.260	-5.960	53.680	59.640
67	.510	.310	.000	.000	.000	4.090	22.760	18.670
68	1.430	.750	.030	2.400	2.370	11.930	-21.450	-33.380
69	.420	.450	3.860	7.560	3.700	-45.340	-49.590	-4.250
70	.180	.240	.030	.080	.050	-85.030	-34.010	51.020
71	-.240	.900	5.820	7.680	1.860	-28.940	16.080	45.020
72	.910	-.090	-.030	.040	.070	-35.750	-27.410	8.340
73	-2.370	-.050	-1.800	-11.470	-9.670	-2.830	18.420	21.250
74	.590	.200	-.160	1.540	1.700	-32.300	-140.930	-108.630
75	.440	.640	-.430	-.190	.240	-54.610	-1.610	53.000
76	.680	-.520	.080	11.790	11.710	27.710	-36.450	-64.160
77	.380	-.080	-1.790	3.270	5.060	8.750	32.080	23.330
78	.410	1.190	.380	6.440	6.060	-75.540	-61.080	14.460
79	-2.340	.160	6.820	18.560	11.740	-1.200	-25.020	-23.820
80	.900	.410	.000	.370	.370	-47.720	-73.950	-26.230
81	.600	.130	-.020	.580	.600	-27.300	-25.700	1.600
82	-1.400	-.260	.290	.770	.480	-65.980	-3.220	62.760
83	.060	.060	-.080	.180	.260	-14.450	9.640	24.090
84	.510	.010	.100	.690	.590	134.590	-36.840	-171.430
85	2.500	.900	1.170	3.220	2.050	-5.530	-60.880	-55.350
86	.810	1.760	2.490	4.910	2.420	-39.640	-9.630	30.010
87	.650	.480	.030	.030	.000	-14.350	58.200	72.550
88	1.680	2.100	1.130	4.490	3.360	-32.140	-19.290	12.850
89	.730	.930	-.680	11.160	11.840	17.660	3.210	-14.450
90	.600	1.090	4.370	4.790	.420	-48.220	17.690	65.910
91	.030	.320	-1.320	-1.600	-.280	-13.120	-14.580	-1.460
92	.170	.280	-.410	-.390	.020	-4.370	-17.500	-13.130
93	2.480	1.450	-.110	14.250	14.360	-48.280	-65.980	-17.700
94	.810	.340	.130	.720	.590	-31.170	-8.500	22.670
95	.180	.180	.110	1.760	1.650	-19.060	-16.680	2.380
96	.000	.570	.620	1.010	.390	-51.090	-39.410	11.680

Case	IL102ZU1	IL103ZU1	IL103ZU2	NR	LVNEU	KHKNEU	ACB
1	-5.550	3.070	8.620	102.000	2.000	.000	MD
2	.280	1.540	1.260	3.000	.000	.000	MD
3	.120	.200	.080	40.000	.000	1.000	MD
4	-.490	4.950	5.440	28.000	2.000	.000	MD
5	.550	2.590	2.040	93.000	.000	2.000	MD
6	.180	.140	-.040	64.000	1.000	2.000	MD
7	-1.050	-8.200	-7.150	72.000	.000	.000	MD
8	-.860	-.690	.170	101.000	1.000	2.000	MD
9	-.470	1.330	1.800	98.000	.000	.000	MD
10	1.250	1.250	.000	61.000	2.000	2.000	MD
11	15.000	2.350	-12.650	100.000	1.000	1.000	MD
12	.280	.010	-.270	36.000	2.000	2.000	MD
13	1.220	.620	-.600	12.000	.000	4.000	MD
14	-.050	-.190	-.140	5.000	.000	1.000	MD
15	1.930	1.560	-.370	96.000	1.000	3.000	1.000
16	-.260	.090	.350	67.000	3.000	1.000	MD
17	.660	-.070	-.730	88.000	.000	1.000	MD
18	1.810	2.190	.380	27.000	2.000	3.000	1.000
19	-.090	.090	.180	48.000	2.000	3.000	MD
20	2.120	4.450	2.330	47.000	2.000	.000	MD
21	.660	.540	-.120	76.000	.000	3.000	MD
22	-.300	-.710	-.410	26.000	2.000	3.000	1.000
23	-.400	.590	.990	79.000	3.000	3.000	1.000
24	.500	-.530	-1.030	70.000	2.000	.000	MD
25	4.850	1.200	-3.650	46.000	1.000	2.000	MD
26	6.060	.170	-5.890	104.000	.000	.000	MD
27	.000	.000	.000	75.000	.000	3.000	MD
28	-.030	-.190	-.160	9.000	.000	.000	MD
29	1.730	.340	-1.390	38.000	.000	1.000	MD
30	-.200	-.330	-.130	41.000	.000	.000	MD
31	2.890	.280	-2.610	109.000	.000	1.000	MD
32	-1.190	-.640	.550	73.000	2.000	3.000	1.000
33	-.370	-.480	-.110	51.000	.000	.000	MD
34	-.980	-.810	.170	92.000	.000	1.000	MD
35	.600	-.380	-.980	17.000	.000	3.000	1.000
36	-1.060	-2.360	-1.300	56.000	1.000	3.000	MD
37	-.300	-.680	-.380	18.000	.000	.000	MD
38	-3.660	-3.670	-.010	86.000	1.000	.000	MD
39	-.370	.100	.470	74.000	1.000	.000	MD
40	.730	-.900	-1.630	95.000	3.000	3.000	1.000
41	-.540	.730	1.270	68.000	.000	2.000	MD
42	-.740	.630	1.370	16.000	1.000	3.000	MD
43	-.040	.760	.800	35.000	1.000	1.000	MD
44	.580	-.260	-.840	103.000	.000	2.000	MD
45	9.540	9.240	-.300	82.000	1.000	3.000	MD
46	-.780	1.010	1.790	60.000	2.000	3.000	1.000
47	-.790	-.380	.410	11.000	3.000	4.000	MD
48	.000	-6.030	-6.030	29.000	1.000	3.000	MD
49	1.080	-.640	-1.720	31.000	.000	2.000	MD
50	3.320	1.920	-1.400	57.000	1.000	3.000	MD
51	18.100	18.100	.000	55.000	.000	1.000	MD
52	1.850	1.040	-.810	89.000	3.000	3.000	MD
53	1.390	1.550	.160	80.000	.000	1.000	MD
54	-.120	.590	.710	42.000	2.000	2.000	MD
55	.800	2.200	1.400	8.000	3.000	3.000	1.000
56	-.540	.110	.650	54.000	.000	.000	MD

Case	IL102ZU1	IL103ZU1	IL103ZU2	NR	LVNEU	KHKNEU	ACB
57	4.120	-1.380	-5.500	49.000	.000	3.000	MD
58	1.520	-.150	-1.670	14.000	1.000	1.000	MD
59	-.510	-.030	.480	23.000	.000	.000	MD
60	18.300	-2.400	-20.700	97.000	1.000	3.000	MD
61	1.840	1.940	.100	94.000	1.000	1.000	MD
62	-1.280	-1.040	.240	25.000	.000	3.000	MD
63	.110	.490	.380	58.000	1.000	3.000	MD
64	-.200	-.340	-.140	39.000	3.000	3.000	1.000
65	.920	2.290	1.370	19.000	.000	1.000	MD
66	.170	.440	.270	10.000	1.000	3.000	MD
67	4.050	-.900	-4.950	52.000	3.000	2.000	MD
68	1.710	1.160	-.550	4.000	.000	2.000	MD
69	-1.080	.640	1.720	32.000	2.000	.000	MD
70	1.390	-1.840	-3.230	34.000	1.000	3.000	MD
71	1.340	-3.520	-4.860	71.000	.000	1.000	MD
72	.600	.050	-.550	13.000	2.000	3.000	MD
73	-.450	-.070	.380	33.000	3.000	3.000	MD
74	.190	2.010	1.820	22.000	2.000	3.000	1.000
75	.330	-.030	-.360	77.000	.000	1.000	MD
76	-.140	2.990	3.130	87.000	.000	2.000	MD
77	-.640	-.080	.560	107.000	.000	3.000	MD
78	.380	2.250	1.870	84.000	3.000	2.000	1.000
79	.530	.910	.380	37.000	3.000	3.000	MD
80	-.450	-.810	-.360	6.000	.000	1.000	MD
81	.620	-.540	-1.160	69.000	1.000	2.000	MD
82	-.790	-.600	.190	63.000	3.000	2.000	MD
83	-7.810	-4.760	3.050	81.000	.000	2.000	MD
84	1.560	2.130	.570	30.000	.000	.000	MD
85	3.920	4.710	.790	2.000	2.000	3.000	MD
86	-1.780	-.960	.820	21.000	1.000	1.000	MD
87	-.340	.470	.810	43.000	.000	2.000	MD
88	-.910	4.560	5.470	66.000	2.000	2.000	MD
89	.000	1.130	1.130	62.000	1.000	1.000	MD
90	.840	3.390	2.550	83.000	.000	1.000	MD
91	1.310	1.490	.180	106.000	2.000	1.000	MD
92	.040	-.140	-.180	91.000	1.000	4.000	MD
93	1.690	.640	-1.050	85.000	.000	3.000	MD
94	-.140	.680	.820	24.000	2.000	2.000	MD
95	-.370	-.100	.270	1.000	3.000	3.000	1.000
96	-.880	-.300	.580	105.000	2.000	1.000	MD