

**EINFLUSS EINER MULTINÄHRSTOFFSUPPLEMENTIERUNG AUF
INFLAMMATORISCHE UND FIBRINOLYTISCHE RISIKOPARAMETER
DER ATHEROSKLEROSE**

**Von der Naturwissenschaftlichen Fakultät
der Gottfried Wilhelm Leibniz Universität Hannover**

zur Erlangung des Grades einer Doktorin der Naturwissenschaften

Dr. rer. nat.

genehmigte Dissertation von

**Dipl. oec. troph. Gaby Kressel
geboren am 06.04.1971 in Eckernförde**

2009

Referent: Prof. Dr. Andreas Hahn
Koreferent: Prof. Dr. Dirk O. Stichtenoth
Tag der Promotion: 04.02.2009

*gewidmet meinem lieben Mann Dietrich
und drei wundervollen Kindern Carolin, Alexia und Beatrice*

Kurzzusammenfassung

Inzwischen gilt es als erwiesen, dass das Entstehen und Fortschreiten einer Atherosklerose eng an inflammatorische Prozesse geknüpft ist. Prävention und Therapie kardiovaskulärer Erkrankungen bauen allerdings weiterhin auf die Behandlung der klassischen Risikofaktoren Hypertonie, Hyperlipoproteinämie und Diabetes auf. Die Bedeutung der subklinischen Inflammation wird bisher wenig beachtet.

Aufgrund ihrer biochemischen Eigenschaften wird für einige Nährstoffe, insbesondere langkettige omega-3-Fettsäuren und Antioxidantien, die Möglichkeit diskutiert, auf entzündliche Prozesse einzuwirken und den Grad der Inflammation zu reduzieren. Auch erste Untersuchungen am Menschen deuten darauf hin, dass derartige Effekte von praktischer Bedeutung sind.

Ziel der hier vorliegenden Untersuchung war es, in einer Interventionsstudie an Probanden mit mindestens zwei klassischen Risikofaktoren der Atherosklerose den Einfluss einer Multinährstoffmischung, u.a. mit verschiedenen Antioxidantien und langkettigen omega-3-Fettsäuren, auf die inflammatorischen und fibrinolytischen Parameter hoch sensitives C-reaktives Protein (hsCRP), Leukozytenanzahl, lösliche interzelluläre und vaskuläre Adhäsionsmoleküle-1 (sICAM-1, sVCAM-1), Plasminogen-Aktivator-Inhibitor-1 (PAI-1) und Fibrinogen zu untersuchen.

In der placebokontrollierten Doppelblindstudie wurden 123 Probanden in zwei Gruppen randomisiert. Während des sechsmonatigen Interventionszeitraumes nahmen die Probanden zweimal täglich je zwei Verumkapseln mit Nährstoffen beziehungsweise je zwei Placebokapseln ein. Im Verlauf der Intervention kam es in der Verumgruppe zu einer signifikanten Absenkung der hsCRP-Spiegel ($-0,98 \pm 2,19$ mg/l, $-28,9\%$, $p=0,010$), in der Placebogruppe hingegen nicht ($-0,02 \pm 2,44$ mg/l, $-0,6\%$, $p=0,969$). Subgruppenanalysen ergaben, dass speziell diejenigen Probanden mit stark erhöhten, aber noch im subklinischen Bereich liegenden Ausgangsspiegeln von der Nährstoffgabe profitierten. Bei den anderen inflammatorischen und fibrinolytischen Parametern (Leukozytenanzahl, sVCAM-1, sICAM-1, PAI-1 und Fibrinogen) konnten jedoch keine signifikant unterschiedlichen Veränderungen zwischen Verum- und Placebogruppe durch die Intervention beobachtet werden.

Das Multinährstoffpräparat mit Antioxidantien und langkettigen omega-3-Fettsäuren konnte in der vorliegenden Untersuchung damit nur leichte Verbesserungen der subklinischen Inflammation bewirken. Die hier vorliegenden Daten müssen durch weitere Interventionsstudien – eventuell an größeren Kollektiven - bestätigt werden.

Schlagerworte: Inflammation, Antioxidantien, omega-3-Fettsäuren, Atherosklerose

Abstract

By now there is clear evidence that the occurrence and progression of atherosclerosis is linked to inflammatory processes. However, the emphasis of the therapy recommendations for cardiovascular diseases is still the treatment of the classical risk factors such as hypertension, hyperlipoproteinemia, and diabetes. Rather the significance of sub-clinical inflammation is thereby not considered.

Due to their biochemical characteristics several nutrients, especially antioxidants and long chain omega-3 fatty acids, exhibit particular properties to affect inflammatory processes and reduce the level of inflammation. Likewise preliminary data from human studies suggests a practical relevance of these effects.

The aim of this study was to investigate the effects of a composition of multi nutrients on inflammatory parameters such as sensitive C-reactive protein (hsCRP), white blood cells (WBC), soluble intercellular and vascular adhesion molecule-1, plasminogen-activator-inhibitor-1 and fibrinogen in an intervention study with probands exhibiting at least two of the classical atherosclerotic risk factors. The multi-nutrient-preparation was composed of diverse antioxidants and omega-3 fatty acids among other things.

In the placebo-controlled double-blind study 123 probands were randomised into two groups. During the six month intervention time, probands ingested two verum or placebo capsules twice daily, respectively. During the intervention the hsCRP-levels showed a significant reduction in the verum group (-0.98 ± 2.19 mg/L, -28.9%, $p=0.010$) in contrast to the placebo group (-0.02 ± 2.44 mg/L, -0.6%, $p=0.969$). Sub-groups analysis indicated a greater reducing effect of the nutrient composition in probands exhibiting high baseline levels even though these levels were still in a sub-clinical area. However, further inflammatory and fibrinolytic parameters (number of WBC, sVCAM-1, sICAM-1, PAI-1, and fibrinogen) showed no significant differences among verum- and placebo-group adjacent to the intervention.

The multi-nutrient-preparation with antioxidants and omega-3 fatty acids causes only slight amelioration of sub-clinical inflammation in the performed study. To verify the present preliminary data, further interventional studies are required, potentially with larger collectives.

Keywords: inflammation, antioxidants, omega-3 fatty acids, atherosclerosis

Die Erstellung der vorliegenden Arbeit wurde durch ein dreijähriges Promotionsstipendium (Graduiertenförderung) der Konrad-Adenauer-Stiftung, St. Augustin, unterstützt.

INHALTSVERZEICHNIS

1	EINLEITUNG UND FRAGESTELLUNG.....	1
2	LITERATURÜBERSICHT: ATHEROSKLEROSE UND INFLAMMATION	4
2.1	MECHANISMEN DER ATHEROGENESE	4
2.2	BEDEUTUNG DER SUBKLINISCHEN INFLAMMATION BEI DER ATHEROGENESE.....	12
2.2.1	C-REAKTIVES PROTEIN.....	14
2.2.2	SVCAM-1 UND SICAM-1	18
2.2.3	LEUKOZYTEN- UND THROMBOZYTENZAHL	19
2.2.4	PLASMINOGEN AKTIVATOR INHIBITOR-1	22
2.2.5	FIBRINOGEN	24
2.3	MÖGLICHKEITEN ZUR BEEINFLUSSUNG DER SUBKLINISCHEN INFLAMMATION	26
2.3.1	ARZNEIMITTEL	26
2.3.2	ERNÄHRUNG.....	28
2.3.3	OMEGA-3-FETTSÄUREN UND INFLAMMATION.....	28
2.3.3.1	Biochemische Grundlagen	29
2.3.3.2	Funktionen der PUFA´s im menschlichen Organismus.....	30
2.3.3.3	Omega-3-Fettsäuren und Atherosklerose.....	32
2.3.3.4	Aktuelle Studienlage ω -3-Fettsäuren — Endpunktstudien	34
2.3.3.5	Aktuelle Studienlage ω -3-Fettsäuren und inflammatorische Parameter	37
2.3.4	ANTIOXIDANTIEN UND INFLAMMATION	40
2.3.4.1	Biochemische Grundlagen	41
2.3.4.2	Vitamin E.....	44
2.3.4.3	Vitamin C.....	47
2.3.4.4	Carotinoide.....	49
2.3.4.5	Aktuelle Studienlage Antioxidantien — Endpunktstudien	50
2.3.4.6	Aktuelle Studienlage Antioxidantien – inflammatorische Parameter.....	53
3	MATERIAL UND METHODEN.....	57
3.1	STUDIENDESIGN UND ZIEL DER STUDIE.....	57
3.1.1	ABLAUF DER INTERVENTIONSSTUDIE	57
3.1.2	KRITERIEN BEI DER PROBANDENAUSWAHL.....	58
3.1.3	ERHEBUNG ANTHROPOMETRISCHER DATEN.....	62

3.1.4	INSULINRESISTENZ UND METABOLISCHES SYNDROM	63
3.1.5	MEDIKAMENTENEINNAHME	64
3.1.6	ERNÄHRUNG UND LEBENSSTIL	64
3.2	BESTIMMUNG DER BIOCHEMISCHEN PARAMETER	67
3.2.1	BLUTENTNAHME/PRÄANALYTIK	67
3.2.2	BASISPARAMETER DES LIPID- UND GLUCOSESTOFFWECHSELS SOWIE DER NÄHRSTOFFVERSORGUNG.....	68
3.2.3	HAUPTZIELPARAMETER DER INFLAMMATION UND FIBRINOLYSE.....	69
3.2.4	QUALITÄTSSICHERUNG	70
3.3	ZUSAMMENSETZUNG UND DOSIERUNG DES EINGESETZTEN SUPPLEMENTS	71
3.4	STATISTISCHE VERFAHREN.....	72
4	ERGEBNISSE	76
4.1	DAS STUDIENKOLLEKTIV	76
4.2	STATUSBESTIMMUNG DES STUDIENKOLLEKTIVS	76
4.2.1	GESCHLECHT, ALTERSVERTEILUNG UND ANTHROPOMETRISCHE DATEN	76
4.2.2	LEBENSSTILFAKTOREN	79
4.2.2.1	Einnahme von Nahrungsergänzungsmitteln	79
4.2.2.2	Ernährungsweise, Alkoholkonsum.....	80
4.2.2.3	Sport	81
4.2.2.4	Sozioökonomischer Status	81
4.2.3	KLASSISCHE RISIKOFAKTOREN DER ATHEROSKLEROSE.....	82
4.2.3.1	Einstufung der Probanden nach Anzahl der Risikofaktoren	82
4.2.3.2	Hypertonie.....	83
4.2.3.3	Familiäre Disposition	84
4.2.3.4	Hyperlipidämie.....	84
4.2.3.5	Diabetes	85
4.2.3.6	(Viszerale) Adipositas.....	86
4.2.3.7	Rauchen.....	87
4.2.4	METABOLISCHES SYNDROM.....	88
4.2.5	MEDIKAMENTENEINNAHME	89
4.3	STATUSBESTIMMUNG UND KORRELATIONEN DER HAUPTZIELPARAMETERN	91
4.3.1	EINFLUSS VON MEDIKAMENTEN.....	91
4.3.2	INFLAMMATORISCHE PARAMETER IM GESAMTKOLLEKTIV, DER VERUM- UND PLACEBOGRUPPE	93

4.3.3	INFLAMMATORISCHE PARAMETER UNTER BERÜCKSICHTIGUNG DER RISIKOFAKTOREN, DES METABOLISCHEN SYNDROMS, DER INSULINRESISTENZ SOWIE DER ADIPOSITAS.....	93
4.3.4	INFLAMMATORISCHE PARAMETER UNTER BERÜCKSICHTIGUNG DER RAUCHGEWOHNHEITEN, DES GESCHLECHTS UND DES ALTERS.....	96
4.3.5	KORRELATIONS- UND REGRESSIONSANALYSE DER INFLAMMATORISCHEN PARAMETER.....	98
4.4	ANALYSE DER INTERVENTIONSEFFEKTE.....	103
4.4.1	hsCRP.....	103
4.4.2	sVCAM-1.....	109
4.4.3	sICAM-1.....	113
4.4.4	LEUKOZYTENZAHL.....	117
4.4.5	PAI-1.....	122
4.4.6	FIBRINOGEN.....	127
5	DISKUSSION.....	133
5.1	ATHEROSKLEROSE UND INFLAMMATION.....	134
5.1.1	UNTERSUCHTES KOLLEKTIV.....	134
5.1.2	STATUSERHEBUNGEN DER INFLAMMATORISCHEN PARAMETER.....	136
5.2	EINFLUSS EINER MULTINÄHRSTOFFMISCHUNG AUF PARAMETER DER INFLAMMATION.....	139
5.2.1	VERWENDETES SUPPLEMENT.....	139
5.2.2	AUSWIRKUNGEN DES SUPPLEMENTS AUF hsCRP.....	140
5.2.3	AUSWIRKUNGEN DES SUPPLEMENTS AUF DIE LEUKOZYTENZAHL.....	147
5.2.4	AUSWIRKUNGEN DES SUPPLEMENTS AUF sVCAM-1 UND sICAM-1.....	148
5.2.5	AUSWIRKUNG DES SUPPLEMENTS AUF PAI-1.....	157
5.2.6	AUSWIRKUNGEN DES SUPPLEMENTS AUF FIBRINOGEN.....	163
6	ZUSAMMENFASSUNG UND FAZIT.....	164
7	LITERATURVERZEICHNIS.....	167

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Übersicht der inflammatorischen Cytokine, die von verschiedensten Zellkomponenten der Arterien gebildet werden und bei Initiation und Progression der Atherosklerose von zentraler Bedeutung sind [MADJID et al. 2007].....	10
Abbildung 2: Vergleich der relativen Risiken einzelner oder kombinierter Risikofaktoren für zukünftige kardiovaskuläre Ereignisse in der WHS [CALABRÓ et al. 2007]	17
Abbildung 3: Strukturformeln der bedeutsamsten ω -3 und ω -6 Fettsäuren.....	29
Abbildung 4: Das therapeutische Potential von Vitamin E bei Atherosklerose und KHK [BÄSSLER et al. 2002 S. 443].....	46
Abbildung 5: Schematische Darstellung des zeitlichen Ablaufes der Interventionsstudie....	58
Abbildung 6: Korrelation der Messwerte Taillenumfang und BMI zum Zeitpunkt t_0 im Gesamtkollektiv	78
Abbildung 7: Anzahl der Risikofaktoren im Gesamtkollektiv (n=123) zum Zeitpunkt t_0	83
Abbildung 8: Häufigkeit der Risikofaktoren des Metabolischen Syndroms (MetS) pro Proband (n=123) zum Zeitpunkt t_0 [nach GRUNDY et al. 2000].....	89
Abbildung 9: Korrelation der hsCRP-Plasmaspiegel zum Zeitpunkt t_0 mit den absoluten Differenzen (t_6-t_0) zwischen den beiden Untersuchungszeitpunkten in der Verumgruppe	105
Abbildung 10: sVCAM-1-Mittelwerte \pm SD der Verum- und Placebogruppe zu den Untersuchungszeitpunkten t_0 und t_6	110
Abbildung 11: absolute sVCAM-1-Differenzen (t_6-t_0) \pm SD in der Verum- und Placebogruppe	110
Abbildung 12: Korrelation der sVCAM-1-Plasmaspiegel zum Zeitpunkt t_0 mit den absoluten sVCAM-Differenzen (t_6-t_0) zwischen den beiden Untersuchungszeitpunkten in der Verumgruppe	111
Abbildung 13: sICAM-1-Mittelwerte \pm SD der Verum- und Placebogruppe zu den Untersuchungszeitpunkten t_0 und t_6	114
Abbildung 14: Absolute sICAM-1-Differenzen (t_6-t_0) \pm SD in der Verum- und Placebogruppe	115
Abbildung 15: Leukozytenausgangskonzentrationen, aufgetragen als Quartile zum Zeitpunkt t_0 , und absolute Differenzen (t_6-t_0) der Leukozyten (Mittelwerte) in der Verumgruppe	119
Abbildung 16: Korrelation des Leukozytenspiegels zum Zeitpunkt t_0 mit den absoluten Differenzen (t_6-t_0) der WBC zwischen den beiden Untersuchungszeitpunkten in der Verumgruppe	120
Abbildung 17: Häufigkeitsverteilung der PAI-1-Plasmaspiegel in der Verumgruppe zum Zeitpunkt t_0	122
Abbildung 18: Korrelation der PAI-1-Plasmaspiegel zum Zeitpunkt t_0 mit den absoluten Differenzen (t_6-t_0) zwischen den beiden Untersuchungszeitpunkten in der Verumgruppe	124
Abbildung 19: Referenzwert und Häufigkeitsverteilung der Fibrinogen-Spiegel in der Verumgruppe zum Zeitpunkt t_0	128

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Wichtige Oberflächenmoleküle bzw. chemotaktische Mediatoren (Cytokine) für die Entstehung und Progression der Atherosklerose.....	8
Tabelle 2: Wirkungen verschiedener Eicosanoide [HAHN et al 2006a S. 43, SINGER 1994 S. 44, SIMOPOULOS 1999]	31
Tabelle 3: Postulierte Effekte von ω -3-FS auf an der Progression der Atherosklerose beteiligte Faktoren nach SIMOPOULOS [1999] und JUMP [2002]	33
Tabelle 4: Ergebnisse aus Kohorten- und Interventionsstudien zum Einfluss von ω -3-FS auf KHK und die Koronarsterblichkeit.....	36
Tabelle 5: Ergebnisse aus Interventionsstudien zum Einfluss von ω -3-Fettsäuren auf einzelne inflammatorische Parameter.....	38
Tabelle 6: Wichtige endogenen und exogenen Quellen für ROS	41
Tabelle 7: Ausgewählte Nährstoffe mit endogenem oder exogenem antioxidativem Wirkmechanismus	43
Tabelle 8: Auswahl an wichtigen Interventionsstudien mit Antioxidantien — Endpunktstudien in Bezug auf Herz-Kreislauf-Erkrankungen.....	52
Tabelle 9: Übersicht von Interventionsstudien mit Auswirkung auf einzelne inflammatorische Parameter	54
Tabelle 10: Bewertungsmaßstab der Risikofaktoren zum Screeningzeitpunkt	61
Tabelle 11: Bewertungsmaßstab zur Einstufung in Risikogruppen.....	62
Tabelle 12: Einstufungskriterien des Metabolischen Syndroms [GRUNDY et al. 2005].....	64
Tabelle 13: Angewandter FFQ mit Bewertungsmuster (dabei gilt: 2 Punkte= optimale Verzehrshäufigkeit, 1 Punkt= normale Verzehrshäufigkeit, 0 Punkte= ungünstige Verzehrshäufigkeit)	66
Tabelle 14: Bestimmungsmethoden in der vorliegenden Arbeit berücksichtigten klinischen Basisparameter.....	69
Tabelle 15: Bestimmungsmethoden in der vorliegenden Arbeit berücksichtigten Hauptzielparameter	70
Tabelle 16: Nutritiv wirksame Bestandteile der Verumkapseln im Vergleich zu den Empfehlungen zur täglichen Nährstoffzufuhr	72
Tabelle 17: Übersicht über statistische Verfahren und deren Voraussetzungen zur Hypothesenprüfung, die im Rahmen dieser Arbeit verwendet wurden.....	74
Tabelle 18: Signifikanzniveaus	74
Tabelle 19: Übersicht über die verwendeten Abstufungen zur Beschreibung der Stärke des Zusammenhangs zwischen zwei Variablen [BÜHL und ZÖFEL 2005, S. 322].....	75
Tabelle 20: Körpergewicht, Taillenumfang und BMI des Gesamtkollektivs sowie der Verum- und Placebogruppe zu den Zeitpunkten t_0 und t_6 (Mittelwert \pm SD).....	77
Tabelle 21: Durchschnittliche Vitamin- und Mineralstoffplasmaspiegel der Teilnehmer im Gesamtkollektiv (GK) zum Zeitpunkt t_0 (Mittelwert \pm SD) im Vergleich zu den Referenzwerten nach DGE [2000].....	79
Tabelle 22: FFQ-Auswertungsschema des Gesamtkollektivs, der Verum- und Placebogruppe zum Zeitpunkt t_0 (in Gesamtpunktzahl und %)	80
Tabelle 23: Zeitdauer der sportlichen Betätigung im Gesamtkollektiv zum Zeitpunkt t_0 (absolut und relativ in h / Woche)	81
Tabelle 24: Bildungsabschlüsse im Gesamtkollektiv (GK), in der Verum (VG)- und Placebogruppe (PG) (in %)	82
Tabelle 25: Einstufungskriterien in die Risikoklassen (kardiovaskuläre Erkrankungen).....	82
Tabelle 26: Aufteilung des Gesamtkollektivs, der Verum- und Placebogruppe nach Anzahl der Risikofaktoren zum Zeitpunkt t_0 (absolut und %).....	83
Tabelle 27: Differenzierte Blutfettwerte im Gesamtkollektiv (GK), der Verum- (VG) und Placebogruppe (PG) zum Zeitpunkt t_0 (Mittelwert \pm SD)	84

Tabelle 28: Detaillierte Einstufung des Gesamtkollektivs (GK), der Verum-(VG) und Placebogruppe (PG) in der Risikogruppe Hyperlipidämie zum Zeitpunkt t_0 (absolut und %)	85
Tabelle 29: Parameter des Glucosestoffwechsels der Probanden im Gesamtkollektiv, der Verum- und Placebogruppe zum Zeitpunkt t_0 (Mittelwert \pm SD)	86
Tabelle 30: Einteilung des Gesamtkollektivs, der Verum- und Placebogruppe anhand der BMI-Klassen zum Zeitpunkt t_0 (absolut und %)	87
Tabelle 31: Einstufungskriterien und Einordnung des Gesamtkollektivs in die Klassen des Metabolischen Syndroms zum Zeitpunkt t_0 (absolut und %)	88
Tabelle 32: Wirkstoffgruppen der im Gesamtkollektiv eingenommenen Antihypertonika zum Zeitpunkt t_0 und t_6 (absolut und %)	90
Tabelle 33: Mittelwerte \pm SD und der für diese Arbeit relevanten Hauptzielparameter des Gesamtkollektivs aufgeteilt in die Gruppen mit ASS-, Statin- und Entzündungshemmereinnahme zum Zeitpunkt t_0	92
Tabelle 34: Inflammatorische und fibrinolytische Parameter des Gesamtkollektivs, der Verum- und Placebogruppe zum Zeitpunkt t_0 (Mittelwert \pm SD)	93
Tabelle 35: Inflammatorische und fibrinolytische Parameter der Subkollektive mit und ohne Vorliegen des Metabolischen Syndroms bzw. Typ 2 Diabetes zu Studienbeginn (t_0) (Mittelwert \pm SD)	94
Tabelle 36: Inflammatorische und fibrinolytische Parameter im Gesamtkollektiv aufgeteilt nach Anzahl der zum Zeitpunkt t_0 vorliegenden Risikofaktoren (Mittelwert \pm SD)	95
Tabelle 37: Inflammatorische und fibrinolytische Parameter im Gesamtkollektiv aufgeteilt in Quartile des HOMA-IR (Mittelwert \pm SD)	95
Tabelle 38: Inflammatorische und fibrinolytische Parameter im Gesamtkollektiv aufgeteilt in BMI-Quartile zum Zeitpunkt t_0 (Mittelwert \pm SD)	96
Tabelle 39: Inflammatorische und fibrinolytische Parameter im Gesamtkollektiv aufgeteilt in Taillenumfangs-Quartile zum Zeitpunkt t_0 (Mittelwert \pm SD)	96
Tabelle 40: Inflammatorische und fibrinolytische Parameter im Gesamtkollektiv aufgeteilt in die Subgruppen Raucher und Nichtraucher Zeitpunkt t_0 (Mittelwert \pm SD)	97
Tabelle 41: Inflammatorische und fibrinolytische Parameter im Gesamtkollektiv aufgeteilt in die Subgruppen Männer und Frauen Zeitpunkt t_0 (Mittelwert \pm SD)	97
Tabelle 42: Inflammatorische und fibrinolytische Parameter im Gesamtkollektiv aufgeteilt nach Altersklassen [WILSON et al. 1998] zum Zeitpunkt t_0 (Mittelwert \pm SD)	98
Tabelle 43: Signifikante Korrelationen des hsCRP-Ausgangsspiegels (t_0) zu anderen in der Studie erhobenen Parametern (n=74)	98
Tabelle 44: Signifikante Korrelationen des sVCAM-1-Ausgangsspiegels (t_0) zu anderen in der Studie erhobenen Parametern (n=123)	99
Tabelle 45: Signifikante Korrelationen des sICAM-1-Ausgangsspiegels (t_0) zu anderen in der Studie erhobenen Parametern (n=123)	99
Tabelle 46: Signifikante Korrelationen des Leukozyten-Ausgangsspiegels (t_0) zu anderen in der Studie erhobenen Parametern (n=123)	100
Tabelle 47: Signifikante Korrelationen des PAI-1-Ausgangsspiegels (t_0) zu anderen in der Studie erhobenen Parametern (n=123)	100
Tabelle 48: Signifikante Korrelationen des Fibrinogen-Ausgangsspiegels (t_0) zu anderen in der Studie erhobenen Parametern (n=123)	101
Tabelle 49: HsCRP-Serumspiegel in Verum- und Placebogruppe zu den Zeitpunkten t_0 und t_6 und absolute Differenzen (t_6-t_0) in mg/l (Mittelwert \pm SD)	103
Tabelle 50: Absolute Differenzen (t_6-t_0) der hsCRP-Spiegel in der Verum (VG)- und Placebogruppe (PG) innerhalb der vier nach Höhe des hsCRP-Ausgangsstatus gebildeten Quartile (Mittelwert \pm SD)	105
Tabelle 51: Absolute Differenzen (t_6-t_0) der hsCRP-Plasmaspiegel in der Verum- und Placebogruppe innerhalb der vier nach Höhe des HOMA-IR-Ausgangsstatus gebildeten Quartile (Mittelwert \pm SD)	106
Tabelle 52: Absolute Differenzen (t_6-t_0) der hsCRP-Plasmaspiegel in der Verum- und Placebogruppe innerhalb der vier nach Höhe des BMI-Ausgangsstatus gebildeten Quartile (Mittelwert \pm SD)	108

Tabelle 53: Absolute Differenzen (t_6-t_0) der hsCRP-Plasmaspiegel in der Verum- und Placebogruppe innerhalb der vier nach Höhe des Taillenumfangs-Ausgangsstatus gebildeten Quartile (Mittelwert \pm SD).....	108
Tabelle 54: sVCAM-1-Plasmaspiegel in Verum – und Placebogruppe zu den Zeitpunkten t_0 und t_6 und absolute Differenzen (t_6-t_0) (Mittelwert \pm SD)	109
Tabelle 55: sICAM-1-Plasmaspiegel in Verum- und Placebogruppe zu den Zeitpunkten t_0 und t_6 und absolute Differenzen (t_6-t_0) (Mittelwert \pm SD)	114
Tabelle 56: Absolute Differenzen (t_6-t_0) der sICAM-1-Serumspiegel in der Verum- und Placebogruppe innerhalb der vier nach Höhe des sICAM-1-Ausgangsstatus gebildeten Quartile (Mittelwert \pm SD)	116
Tabelle 57: Leukozytenzahlen (WBC) in Verum – und Placebogruppe zu den Zeitpunkten t_0 und t_6 und absolute Differenzen (t_6-t_0) (Mittelwert \pm SD)	118
Tabelle 58: Absolute Differenzen (t_6-t_0) der Leukozytenzahlen in der Verum- und Placebogruppe innerhalb der vier nach Höhe des Leukozyten-Ausgangsstatus gebildeten Quartile (Mittelwert \pm SD).....	119
Tabelle 59: PAI-1-Plasmaspiegel in Verum – und Placebogruppe zu den Zeitpunkten t_0 und t_6 und absolute Differenzen (t_6-t_0) (Mittelwert \pm SD)	123
Tabelle 60: Absolute Differenzen (t_6-t_0) der PAI-1-Plasmaspiegel in der Verum- und Placebogruppe innerhalb der vier nach Höhe des PAI-1-Ausgangsstatus gebildeten Quartile (Mittelwert \pm SD)	124
Tabelle 61: Absolute Differenzen (t_6-t_0) der PAI-1-Plasmaspiegel in der Verum- und Placebogruppe innerhalb der vier nach Höhe des HOMA-IR-Ausgangsstatus gebildeten Quartile (Mittelwert \pm SD)	125
Tabelle 62: Absolute Differenzen (t_6-t_0) der PAI-1-Plasmaspiegel in der Verum- und Placebogruppe innerhalb der vier nach Höhe des BMI-Ausgangsstatus gebildeten Quartile (Mittelwert \pm SD)	126
Tabelle 63: Absolute Differenzen (t_6-t_0) der PAI-1-Plasmaspiegel in der Verum- und Placebogruppe innerhalb der vier nach Höhe des TU-Ausgangsstatus gebildeten Quartile (Mittelwert \pm SD)	126
Tabelle 64: Fibrinogen-Plasmaspiegel in Verum – und Placebogruppe zu den Zeitpunkten t_0 und t_6 (Mittelwert \pm SD)	128
Tabelle 65: Absolute Differenzen (t_6-t_0) der Fibrinogen-Plasmaspiegel in der Verum- und Placebogruppe innerhalb der vier nach Höhe des Fibrinogen-Ausgangsstatus gebildeten Quartile (Mittelwert \pm SD)	129
Tabelle 66: Absolute Differenzen (t_6-t_0) der Fibrinogen-Plasmaspiegel in der Verum- und Placebogruppe innerhalb der vier nach Höhe des BMI-Ausgangsstatus gebildeten Quartile (Mittelwert \pm SD)	131
Tabelle 67: Absolute Differenzen (t_6-t_0) der Fibrinogen-Plasmaspiegel in der Verum- und Placebogruppe innerhalb der vier nach Höhe des Taillenumfangs-Ausgangsstatus gebildeten Quartile (Mittelwert \pm SD).....	131
Tabelle 68: Vergleich der wichtigsten Studien zur ω -3-Supplementierung auf hsCRP-Spiegel zur eigenen Untersuchung	143
Tabelle 69: Vergleich der wichtigsten Studien zur Antioxidantien-Supplementierung auf hsCRP-Spiegel mit der eigenen Untersuchung	145
Tabelle 70: Vergleich der wichtigsten Studien zur ω -3-Supplementierung auf sVCAM-1 und sICAM-1-Spiegel mit der eigenen Untersuchung.....	151
Tabelle 71: Vergleich der wichtigsten Studien zur Antioxidantien-Supplementierung auf sVCAM-1 und sICAM-1-Spiegel mit der eigenen Untersuchung.....	155
Tabelle 72: Vergleich der wichtigsten Studien zur ω -3-Supplementierung auf den PAI-1-Plasmaspiegel mit der eigenen Untersuchung.....	159
Tabelle 73: Vergleich der wichtigsten Studien zur Antioxidantien-Supplementierung auf den PAI-1 zur eigenen Untersuchung.....	161

Abkürzungsverzeichnis/ Glossar

AA	Arachidonsäure
AHA	American Heart Association
ALA	α -Linolensäure
ASS	Acetylsalicylsäure
ATBC	Alpha-Tocopherol, Beta-Carotene Cancer Prevention Study
BMI	Body Mass Index
bzw	beziehungsweise
CAM	cellular adhesion molecule
CARET	Beta-Carotene and Retinol Efficacy Trial
CD40L	CD40-Ligand
CHAOS	Cambridge Heart Antioxidant Study
c-o	cross-over
COX	Cyclooxygenase
CRP	C-reaktives Protein
CVD	Cardiovascular disease
d	Tag
d-b	doppelblind
DGE	Deutsche Gesellschaft für Ernährung
d.h.	das heißt
DHA	Docosahexaensäure
DPA	Docosapentaensäure
DRI	Dietary Reference Intake (amerikanisch-kanadisch)
EDTA	Ethylendiamin-Tetracetat
EPA	Eicosapentaensäure
Ery	Erythrozyten
FAO	Food and Agriculture Organisation
FFQ	Food-Frequency Fragebogen
FPG	Fasting plasma glucose – Nüchternblutglucose
FS	Fettsäure
GCP	Good Clinical Practice
GK	Gesamtkollektiv
Gr	Gruppe
HDL	high density lipoprotein
HOMA	Homeostasis model assessment
HOMA-IR	HOMA-Insulinresistenz
HOPE	Heart Outcomes Prevention Evaluation Study
hsCRP	hoch sensitives CRP
ICAM-1	intercellular adhesion molecule-1
sICAM-1	lösliches ICAM-1
IDF	International Diabetes Federation

i.d.R.	in der Regel
IL	Interleukin
J	Jahre
k.A.	keine Angaben
KORA	Kooperative Gesundheitsforschung in der Region Augsburg
KHK	Koronare Herzkrankheit
KS-Test	Kolmogorov-Smirnov-Test
INF	Interferon
IR	Insulinresistenz
LA	Linolsäure
LDL	Low density lipoprotein
LFA	Lymphocyte function-associated antigen
LOAEL	Lowest Observed Adverse Effect Level
M	Monat(e)
Mac-1	Macrophage differentiation antigen-1
MAdCAM	Mucosal addressin adhesion molecule-1
Max	Maximum/ maximal
MCP-1	Monocyte chemoattractant protein-1
MetS	Metabolisches Syndrom
MI	Myokardinfarkt
Min	Minimum
mIR	multiple lineare Regression
MMP	Matrix-Metallo-Proteinase
MONICA	Monitoring of trends and determinants in cardiovascular disease
MW	Mittelwert
n	Stichprobenumfang/ Fallzahl
n.e,	nicht erfasst
Nerg	Nahrungsergänzungsmittel
NFκB	Nuklearer Faktor κ B
NHLBI	National Heart, Lung and Blood Institute
NO	Stickstoffmonoxid
ns	Nicht signifikant
ω-3-FS	Omega-3 Fettsäuren
ω-6-FS	Omega-6 Fettsäuren
oxLDL	oxidiertes LDL
p	Irrtumswahrscheinlichkeit
pc	Placebokontrolliert
PAI-1	Plasminogen Aktivator Inhibitor-1
PDGF	Platelet derived growth factor
PG	Placebogruppe
PGL	Prostaglandin
PHS	Physicians´ Health Study
PSGL	P-selectin glycoprotein ligand-1

PPP	Primary Prevention Project
PROCAM	Prospective cardiovascular Münster study
PUFA	hochungesättigte langkettige Fettsäuren
r	randomisiert
r	Pearson-Korrelationskoeffizient
r_s	Spearman-Korrelationskoeffizient
RF	Risikofaktor
ROS	Reaktive Sauerstoffradikale
S	Serum
sig	signifikant
SD	Standardabweichung
t₀	Untersuchungszeitpunkt Studienbeginn
t₆	Untersuchungszeitpunkt Studienende (nach 6 Monaten)
T2DM	Typ 2 Diabetes mellitus
TC	Total cholesterol – Gesamtcholesterin
TF	Tissue Factor
TG	Triglyceride
TGF	Transforming growth factor
TNF-α	Tumor-Nekrose-Faktor- α
TU	Taillenumfang
TXA	Thromboxan A
u.a.	unter anderem
v.a.	vor allem
VCAM-1	vascular adhesion molecule-1
sVCAM-1	lösliches VCAM-1
VG	Verumgruppe
vs	versus
W	Woche
vWF	von Willebrand-Faktor
WBC	white blood cell - Leukozyten
WHO	World Health Organisation
WHS	women´s health study
ω-3-FS	Omega-3-Fettsäuren
z.B.	zum Beispiel

1 Einleitung und Fragestellung

Atherosklerose und die daraus resultierenden Herz-Kreislauf-Erkrankungen stellen die häufigste Todesursache in den westlichen Industrienationen dar. In der Bundesrepublik Deutschland waren 2006 43,7% der aufgetretenen Todesfälle auf Herz-Kreislauf-Erkrankungen zurückzuführen [STATISTISCHES BUNDESAMT, 2007]. Auch in den nicht-westlichen Ländern nehmen kardiovaskuläre Erkrankungen dramatisch zu [REDDY 2004].

Die klassischen Risikofaktoren der Atherosklerose – Hypercholesterolämie, Hypertonie, Adipositas und Diabetes mellitus – reichen aus heutiger Sicht nicht aus, um die Entstehung von Herz-Kreislauf-Erkrankungen vollständig zu erklären. Nur rund drei Viertel der kardiovaskulären Ereignisse können auf diese Faktoren zurückgeführt werden [BRAUNWALD 1997, CANTO und ISKANDRIAN 2003, KHOT et al. 2003, DE FERRANTI und RIFAI 2007].

Nach weiteren Ursachen der Entstehung von Herz-Kreislauf-Erkrankungen wird daher intensiv gesucht. Mittlerweile konnten zahlreiche neue Risikofaktoren identifiziert werden. Im Mittelpunkt des Interesses stehen dabei inflammatorische (entzündliche) Prozesse und eine herabgesetzte Fibrinolyse des Blutes [DE FERRANTI und RIFAI 2007]. Große prospektive epidemiologische Studien lassen Zusammenhänge zwischen erhöhten Ausgangsspiegeln entzündlicher Parameter und dem kardiovaskulären Risiko erkennen. So beobachteten RIDKER et al. [2000] beispielsweise in der Women's Health Study (WHS) signifikante Korrelationen zwischen den Blutspiegeln des C-reaktiven Proteins (CRP), eines klassischen Entzündungsparameters, und der Anzahl eingetretener kardiovaskulärer Ereignisse. Inzwischen konnte gezeigt werden, dass die Vorhersehbarkeit von Herz-Kreislauf-Erkrankungen durch eine Ergänzung der herkömmlichen Risikoberechnung auf Basis der traditionellen Risikofaktoren um den inflammatorischen Parameter hsCRP deutlich verbessert werden könnte [RIDKER et al. 2003]. Andere Studien konnten auch für die inflammatorischen Parameter ICAM-1 (intercellular adhesion molecule-1) und E-Selectin einen Zusammenhang zu kardiovaskulären Ereignissen nachweisen [HWANG et al. [1997].

Trotz dieser neueren Erkenntnisse stellen Strategien zur Vorbeugung atherosklerotischer Erkrankungen nach wie vor meist die Minimierung sowie Behandlung der beeinflussbaren, klassischen Risikofaktoren in den Vordergrund. Dagegen ist die Beeinflussung der

inflammatorischen und prothrombotischen Blutparameter durch Medikamente wie beispielsweise Statine oder Acetylsalicylsäure zwar Inhalt zahlreicher Forschungen; Therapieempfehlungen werden daraus indes bisher nicht abgeleitet.

Einige Untersuchungen zeigen, dass auch eine gezielte Zufuhr von Nährstoffen die potentiell inflammatorischen und prothrombotischen Mechanismen der Atherogenese beeinflussen kann. Besonders deutlich wird dies am Beispiel von omega-3-Fettsäuren. Hier liegen inzwischen überzeugende Daten zur Bedeutung von omega-3-Fettsäuren in der Sekundärprävention von Myokardinfarkten vor. Die Reinfarktrate und die Anzahl tödlicher kardiovaskulärer Ereignisse konnte unter einer omega-3-Fettsäuren-Therapie deutlich abgesenkt werden [GISSI PREVENZIONE INVESTIGATORS 1999]. Ob dies allerdings auf die antiinflammatorischen Wirkungen von omega-3-Fettsäuren zurückzuführen ist oder andere Mechanismen letztendlich für diesen Effekt verantwortlich sind, ist noch nicht abschließend geklärt.

Auch Antioxidantien werden seit längerem potentiell antiatherogene Eigenschaften zugesprochen [ASPLUND 2002, OSGANIAN et al. 2003]. Traditionell wird dies mit einer Hemmung der LDL-Oxidation begründet. Entsprechend der Lipidinfiltrationstheorie ist die Oxidation von LDL-Partikeln ein initialer Schritt der Atherogenese, so dass sich ein präventiver Effekt ergäbe. Inzwischen wird allerdings deutlich, dass Antioxidantien auch antiinflammatorische Wirkungen ausüben und hierdurch einen in Beitrag der Prävention der Atherosklerose leisten könnten. Allerdings sind die wenigen bislang vorliegenden Daten hierzu uneinheitlich [CHURCH et al. 2003, LU et al. 2005]. Auch zum Einfluss von Antioxidantien auf fibrinolytische Parameter fanden bisher nur wenige Untersuchungen statt. Beispielsweise beobachteten ANTONIADES et al. [2003] und TOUSOULIS et al. [2003] bei einer Verabreichung von Vitamin E bzw. Vitamin C signifikante Verbesserungen fibrinolytischer Parameter.

Vor diesem Hintergrund war es Ziel der vorliegenden Arbeit, die Wirkungen einer Multinährstoffmischung mit omega-3-Fettsäuren und verschiedenen Antioxidantien auf inflammatorische und fibrinolytische Risikoparameter zu untersuchen. Die Arbeit wurde im Rahmen einer sechsmonatigen randomisierten, placebokontrollierten, doppelblinden Interventionsstudie bei Personen mit einem erhöhten Atherosklerose-Risiko angefertigt.

Um ein tieferes Verständnis der involvierten biochemischen Vorgänge zu gewährleisten, werden im ersten Teil der Arbeit die Grundlagen der Pathogenese der Atherosklerose als entzündliche Erkrankung mit den einzelnen Risikofaktoren dargestellt. Anschließend werden

die kardioprotektiven Nährstoffe omega-3-Fettsäuren sowie verschiedene Antioxidantien vorgestellt und deren biochemische Wirkung im Rahmen der Atherosklerose erläutert. Darüber hinaus wird eine Übersicht über epidemiologische Studien gegeben, in denen die Rolle von kardioprotektiven Nährstoffen, insbesondere die der omega-3-Fettsäuren, Vitamin C und Vitamin E, auf kardiovaskuläre Endpunkte und vor allem auf Inflammations- und Fibrinolyseparameter untersucht wurde. Im zweiten Abschnitt wird der Ablauf der dieser Arbeit zugrunde liegenden Studie beschrieben, nachfolgend die Ergebnisse der durchgeführten Intervention vorgestellt und diese abschließend im Vergleich mit anderen Humanstudien diskutiert.

2 Literaturübersicht: Atherosklerose und Inflammation

Unter Atherosklerose versteht man eine degenerative Veränderung der Arterienwand, die in erster Linie einen Umbau der Intima zur Folge hat. Dabei führen Fettablagerungen, Zellproliferationen, reaktive Entzündungen, Nekrosen, Bindegewebswucherungen und Verkalkungen zu einer Verdickung und Verhärtung und damit zu einem Elastizitätsverlust der Gefäßwände. Diese Entwicklung beginnt meist schon im Kindes- oder Jugendalter, verläuft schleichend über mehrere Jahrzehnte und mündet schließlich in klinischen Symptomen. Diese klinischen Folgeerscheinungen bzw. Komplikationen der Atherosklerose gelten weltweit als die Haupttodesursache, insbesondere in den Industrienationen. Zu den wichtigsten klinischen Manifestationen der Atherosklerose gehören der Myokardinfarkt, der Apoplex, periphere Durchblutungsstörungen und Aneurysmen [LIBBY 2002, KREUZER und TIEFENBACHER 2003, S 4]. Das Ausmaß der atherosklerotischen Wandveränderungen, hängt ebenso wie der Zeitpunkt, zu dem sie klinisch in Erscheinung treten, von der Anzahl und Ausprägung von Risikofaktoren ab [VAN VENROOIJ et al. 2002], die im Anhang ausführlich behandelt werden.

2.1 Mechanismen der Atherogenese

Die eigentliche Ursache der Atherosklerose ist nach wie vor nicht genau geklärt. Bis in die 1980er Jahre wurde vorwiegend die Lipid-Infiltrations-Theorie vertreten, die eine durch Lipidakkumulation und -oxidation induzierte Atherosklerose postulierte [PARATHASARATHY et al. 1992, BERLINER und HEINECKE 1996, LIBBY 2002]. Ergänzend zu dieser Theorie wurde in den letzten 10-15 Jahren die Response-to-injury-Hypothese entwickelt, die die Atherogenese als inflammatorischen¹ Prozess begreift, der u.a. eng an koagulatorische Prozesse gekoppelt ist [ROSS 1993, ROSS 1999]. Die Lipidakkumulation und -oxidation erfolgt demnach erst als Reaktion auf eine Verletzung des Gefäßendothels am Inflamationsherd. Verschiedene Faktoren wie Scherstress, bedingt durch Hypertonie,

¹ Eine Entzündung, auch als Inflammation bezeichnet, ist eine komplexe, relativ gleichförmige Reaktion des Organismus auf eine durch schädliche endogene oder exogene Einflüsse (Noxen) hervorgerufene Gewebeschädigung, durch die der Organismus versucht, das schädigende Agens auszuschalten, oder es zumindest in seiner möglichen Wirkung zu begrenzen [THEWS et al. 1999, S 59]. Dabei wird die chronische Inflammation (Mikroinflammation), die mit der Atherosklerose einhergeht, von der klassischen Form unterschieden, die mit Wärme, Rötung, Schwellung und Schmerzen zu charakterisieren ist [TRACY. 2003].

Nikotinabusus, Insulinresistenz und / oder Hyperhomocysteinämie werden für die Verletzung des Endothels und der damit entstehenden inflammatorischen Reaktion verantwortlich gemacht und läuten den Beginn des pathogenetischen Geschehens ein. Auch eine bakterielle Infektion (z.B. durch Chlamydien oder Helicobacter) wird als Auslöser des Entzündungsgeschehens in atherosklerotischen Plaques diskutiert [NGEH et al. 2002, ANDRAWS et al. 2005].

Die Inflammation spielt damit in der Pathophysiologie der Atherosklerose und der koronaren Herzerkrankung² eine zentrale Rolle. Inflammatorische Prozesse charakterisieren tatsächlich alle Phasen der Atherogenese. Sie führen zur Plaqueentstehung, fördern die Plaqueprogression und schließlich die Plaqueinstabilität und -ruptur [LIBBY et al. 2002, CALABRÓ et al. 2007].

Plaqueentstehung:

Die Atherogenese beginnt mit der Adhäsion von peripheren Leukozyten (u.a. Monozyten und T-Lymphozyten) und Thrombozyten an das durch Entzündungsprozesse geschädigte Endothel³. Diese Schädigung bewirkt eine erhöhte Adhäsivität und auch Permeabilität des Endothels und ermöglicht dadurch die Einwanderung von Leukozyten in den subendothelialen Raum [ROSS 1999, WILLERSON und RIDKER 2004, SCHAEFER et al. 2006].

Aus dem Endothel und den sich sammelnden Leukozyten und Thrombozyten werden, auch bedingt durch die vorliegende Inflammation, verschiedenste Mediatoren (siehe *Tabelle 1* und *Abbildung 1*) freigesetzt, die daraufhin eine weitere Adhäsion von Leukozyten und Thrombozyten am Endothel ermöglichen [LIBBY 2002]. Selektine sorgen dabei für einen temporären Kontakt von Monozyten und T-Lymphozyten an die Endothelzellen, die CAM-Moleküle (Cellular Adhesion Molecules) vermitteln dann eine feste Haftung. Vermittelt über eine weitere Gruppe von Molekülen, zu denen z.B. das Chemokin Monocyte-Chemoattractant-Protein-1 (MCP-1) gehört, dringen die Monozyten und im geringeren Ausmaß die T-Lymphozyten in den subendothelialen Raum ein (Diapedese) [HANSSON et al. 2002, LIBBY 2002]. Die eingewanderten Monozyten differenzieren im subendothelialen Raum zu Makrophagen, die über Scavenger-Rezeptoren modifiziertes LDL aus den

² Unter dem Begriff „koronare Herzkrankheit“ (KHK) werden verschiedene Krankheitsbilder wie beispielsweise Angina pectoris, Herzinfarkt und plötzlicher Herztod zusammengefasst. Nach der nationalen Versorgungsleitlinie der Bundesärztekammer wird die KHK als Manifestation der Atherosklerose an den Herzkranzarterien definiert [Bundesärztekammer et al. 2006].

³ Das gesunde Endothel sichert die antithrombotische und antikoagulatorische Balance im Blutgefäß, verhindert die Leukozytenadhäsion, wirkt antiinflammatorisch, vasodilatatorisch und vermindert den oxidativen Stress an der Gefäßwand [KREUZER und TIEFENBACHER 2003, S. 28]

Blutgefäßen aufnehmen und sich damit in fettangereicherte Schaumzellen, die charakteristischen Zellen der atherosklerotischen Plaque, umwandeln [SILBERNAGEL und LANG 1998, S 237f]. Die lipidbeladenen Makrophagen und die eingewanderten T-Lymphozyten⁴ setzen vermehrt proinflammatorische Zytokine und Chemokine wie z.B. Interferon- γ (INF- γ), Tumor-Nekrose-Faktor- α (TNF- α) und Interleukine (IL) frei [ALBER et al. 2005]. Diese inflammatorische Umgebung aktiviert wiederum glatte Muskelzellen in der Gefäßwand. Diese wandern aus der Media in die entstehende intimale Läsion und teilen sich dort weiter [LIBBY 2002]. Endothelzellen und glatte Muskelzellen reagieren dabei nicht nur auf Botenstoffe, sie sind auch in der Lage, diese selbst zu bilden und auszuschütten und halten damit zusammen mit den Makrophagen und den aktivierten T-Lymphozyten den inflammatorischen Prozess der Plaqueentstehung in Gang [YOUNG et al. 2002]. Durch die Einwirkung der o.g. proinflammatorischen Stimuli wird in der Leber zeitgleich eine Akute-Phase-Reaktion induziert. Diese kann durch das klassische Akute-Phase-Protein CRP als hochsensitiver Inflammationsmarker dargestellt werden. Neuere Forschungsergebnisse zeigen zusätzlich, dass der Inflammationsmarker CRP nicht nur einen Risikomarker darstellt, sondern direkt am atherothrombotischen Prozess beteiligt ist (siehe *Tabelle 1*) [BLAKE und RIDKER 2002, CALABRÓ et al. 2007].

Eine besondere Bedeutung für den atherosklerotischen Prozess kommt den Lipiden, hier speziell den LDL, zu. Sie können die geschädigte Endothelbarriere passieren. Während der Endothelpassage erfahren die im Blut vorhandenen LDL teilweise eine Oxidation (oxLDL) durch die von den Makrophagen gebildeten Sauerstoffradikale. Die oxLDL werden von den Makrophagen der Intima über Scavenger-Rezeptoren aufgenommen. OxLDL verstärken wiederum die Synthese der Scavenger-Rezeptoren, stimulieren eine erneute Adhäsion und Einwanderung von Monozyten und lösen so einen Circulus vitiosus aus. Durch die Akkumulation von oxLDL entwickeln sich die Makrophagen zu Schaumzellen, die sich zu den typischen Fettstreifen (fatty streaks) zusammenlagern [THEWS et al. 1999, S 257f, BRIGELIUS-FLOHÉ 2002, S 440f]. Auch ein Absterben lipidhaltiger Makrophagen (Apoptose) kann beobachtet werden, welches wiederum durch Freisetzung verschiedener Zytokine, Matrix Metalloproteinasen (MMP), Tissue Factor (TF) und Sauerstoffradikale die inflammatorische Gefäßwandinfiltration aufrecht erhält [LIBBY 2002, HUFNAGEL et al. 2005]. MMP's bauen in ihrer Funktion als Kollagenasen und Gelatinasen die extrazelluläre Matrix ab und begünstigen damit die weitere Migration von Monozyten und oxLDL [ALBER et al. 2005]. Der Tissue Factor (TF, gewebsständiges Thromboplastin) wird sowohl bei der Apoptose als auch durch Schaumzellen freigesetzt. Seine Expression wird durch verschiedene Zytokine und Wachstumsfaktoren wie z.B. Interleukin-6 (IL-6), Platelet-derived

⁴ Anhand der produzierten Zytokine unterteilt man die T-Lymphozyten in pro-inflammatorische (TH₁) und anti-inflammatorische (TH₂) T-Lymphozyten. In atherosklerotischen Gefäßwänden zeigen sich T-Lymphozyten dabei vermehrt in ihrem pro-inflammatorischen Phänotyp [BENAGIANO et al. 2003].

growth factor (PDGF) oder monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1) gesteigert. Er fungiert als Bindeglied zwischen proinflammatorischen und prothrombotischen Phänomenen in der Atherosklerose [GRANGER et al. 2004].

Dem Kernbindungsprotein NFκB kommt ebenfalls eine große Bedeutung in der Initialphase der Atherosklerose zu. Die nukleare, also aktive Form von κB (NFκB) ist bereits in der Frühphase der Atherosklerose in glatten Muskelzellen, Makrophagen und Endothelzellen nachweisbar [BRAND et al. 1997]. NFκB wird durch eine Vielzahl der in der Atherosklerose erhöht vorliegenden Marker aktiviert (siehe *Tabelle 1*) und katalysiert seinerseits u.a. die Expression von Adhäsionsmolekülen oder auch die Synthese von proinflammatorischen und mitogenen Faktoren [DE MARTIN et al. 2000, COLLINS und CYBULSKY 2001]. Weiterhin werden, vermittelt durch NFκB, Enzyme und Cytokine ausgeschüttet, die die frühe Modifikation von LDL begünstigen, Schaumzellbildung vermitteln oder auch zum Abbau der extrazellulären Matrix beitragen [DE WINTHER et al. 2005]. Über NFκB wird zudem die Gerinnungskaskade aktiviert, damit wird neben dem oben besprochenen Tissue Factor (TF) eine weitere Verbindung zwischen Inflammation und Atherothrombose geschaffen. U.a. vermittelt NFκB die Ausschüttung von TNFα, der wiederum als zentraler Aktivator von PAI-1 gilt [SWIATOWSKA et al. 2005].

Ein weiteres wichtiges Bindeglied zwischen Inflammation und Gerinnung stellt der CD40-Ligand dar, der auf Thrombozyten, Endothelzellen und Makrophagen exprimiert wird. Die zentrale proatherogene Bedeutung von CD40L ergibt sich zum einen aus seiner proinflammatorischen (CAM's ↑) und gerinnungsaktivierenden (TF↑) Wirkung, zum anderen durch sein plaquedestabilisierende Wirkung aufgrund der Proteasenaktivierung (MMP's ↑) [SCHÖNBECK und LIBBY 2001]. Ähnlich wie CD40 ist Fibrinogen nicht nur durch seine Schlüsselrolle in der Gerinnungskaskade und seine Spaltung zum Fibrin, sondern auch durch seine proinflammatorische Wirkung in der Atherogenese von zentraler Bedeutung. So vermittelt Fibrinogen die Bindung von Monozyten an das Endothel und aktiviert NFκB [LANGUINO et al. 1993, SITRIN et al. 1998].

Table 1: Wichtige Oberflächenmoleküle bzw. chemotaktische Mediatoren (Cytokine) für die Entstehung und Progression der Atherosklerose

Substanz	Bildungsort	Wird aktiviert durch / Liganden	Auswirkung
P-, E- und L-Selektin	Endothel, Thrombozyten, Leukozyten	NFκB, PSGL-1, ESL-1, oxLDL, TNF, IL-1, MAdCAM-1	Rollen der Leukozyten am Endothel
ICAM-1	Endothel, Leukozyten	oxLDL, TNF, IL-1, NFκB	Adhäsion und Migration von Monozyten und T-Lymphozyten am Endothel
ICAM-2	Endothel, Leukozyten, Thrombozyten	LFA-1, Mac-1	Adhäsion von Monozyten und T-Lymphozyten am Endothel
VCAM-1	Endothel	oxLDL, TNF, IL-1, NFκB	Adhäsion von Monozyten und T-Lymphozyten am Endothel
MAdCAM-1	Endothel	L-Selektin	Adhäsion von Monozyten und T-Lymphozyten am Endothel
LFA-1	Leukozyten	ICAM-1	Adhäsion und Migration von Leukozyten
Mac-1	Leukozyten	ICAM-1, Fibrinogen	Adhäsion und Migration von Leukozyten
TXA₂	Thrombozyten	ω-6-FS	Reduziert die Fließgeschwindigkeit, erhöht Leukozytenansammlung
PGL₃	Gewebe	ω-3-FS	Wirkt vasodilatatorisch und antiaggregatorisch
IL-1	Thrombozyten, T-Lymphozyten, Makrophagen	NFκB	Wirkt proinflammatorisch, erhöht die Adhäsivität des Endothels, erhöht VCAM-1 und MCP-1 Expression, wirkt prokoagulatorisch durch Expression von Fibrinogen, PAI-1 und CRP
IL-6	T-Lymphozyten, Makrophagen, Endothelzellen	NFκB, Adipozyten	Aktiviert hepatische Synthese von CRP, aktiviert weiterhin Fibrinogen und PAI-1; wirkt proinflammatorisch und prokoagulatorisch
IL-8	Monozyten, T-Lymphozyten	NFκB	Leukozyteninvasion in die Gefäßwand
MCP-1	Monozyten, T-Lymphozyten, Thrombozyten	NFκB, Adipozyten	Leukozyteninvasion in die Gefäßwand, Monozytendifferenzierung
INF-γ	Monozyten, T-Lymphozyten	NFκB	Wirkt proinflammatorisch, Schwächung der Plaquekappe
TF	Monozyten, T-Lymphozyten, Makrophagen, Schaumzellen	CD40L, oxLDL, CRP	Leiten die Hämostase ein (plasmatische Gerinnungskaskade)
PDGF	Thrombozyten, T-Lymphozyten, Makrophagen	NFκB	Aktiviert PAI-1
ROS	Makrophagen		Oxidieren LDL, aktivieren PAI-1, begünstigen die Inflammation, wirken zellschädigend

Substanz	Bildungsort	Wird aktiviert durch / Liganden	Auswirkung
NFκB	Cytosol fast aller Körperzellen, z.B. im Endothel, Monozyten, Makrophagen und glatten Muskelzellen	Fibrinogen Thrombin Homocystein Komplement Proinflammatorische Cytokine Wachstumsfaktoren Chlamydien, Viren, bakterielle Toxine Scherstress oxLDL, Adipozyten	Expression von Adhäsionsmolekülen Aktivierung von Leukozyten Freisetzung von MCP-1 (fördert die Zelladhäsion) und IL-8 Synthese von IL-1, TNF-α, IL-6, PDGF, VEGF, bFGF
MMP	Monozyten, Makrophagen	Apoptose oxLDL	Abbau von extrazellulärer Matrix Begünstigt Migration von Leukozyten
TGF-β	Thrombozyten		Aktiviert PAI-1
TNF-α	Monozyten, T-Lymphozyten, Makrophagen	NFκB, Adipozyten	Wirkt proinflammatorisch, starker Aktivator der PAI-1-Synthese, erhöht die Expression von Adhäsionsmolekülen
CRP	Hepatozyten	IL-6 TNF-α	Wirkt proinflammatorisch und gerinnungsaktivierend durch Vermittlung der Expression von TF und CAM, verändert die Bioverfügbarkeit von NO, induziert Expression von Adhäsionsmolekülen, evtl. auch Förderung der Bildung von MCP-1 und PAI-1
CD40L	Thrombozyten, Endothelzellen, Makrophagen, Muskelzellen	erhöhte Expression in atherosklerotischen Läsionen	Expression von TF, MMP's und Adhäsionsmolekülen, wirkt proinflammatorisch, gerinnungsaktivierend und plaquedestabilisierend
PAI-1	Thrombozyten	TNF-α, NFκB, IL-1, PDGF, ROS, Adipozyten, IL-6, CRP	Hemmt die Fibrinolyse (Hemmung von tPA und uPA)

Eigene Darstellung zusammengestellt aus den im vorangegangenen Absatz zitierten Literaturstellen

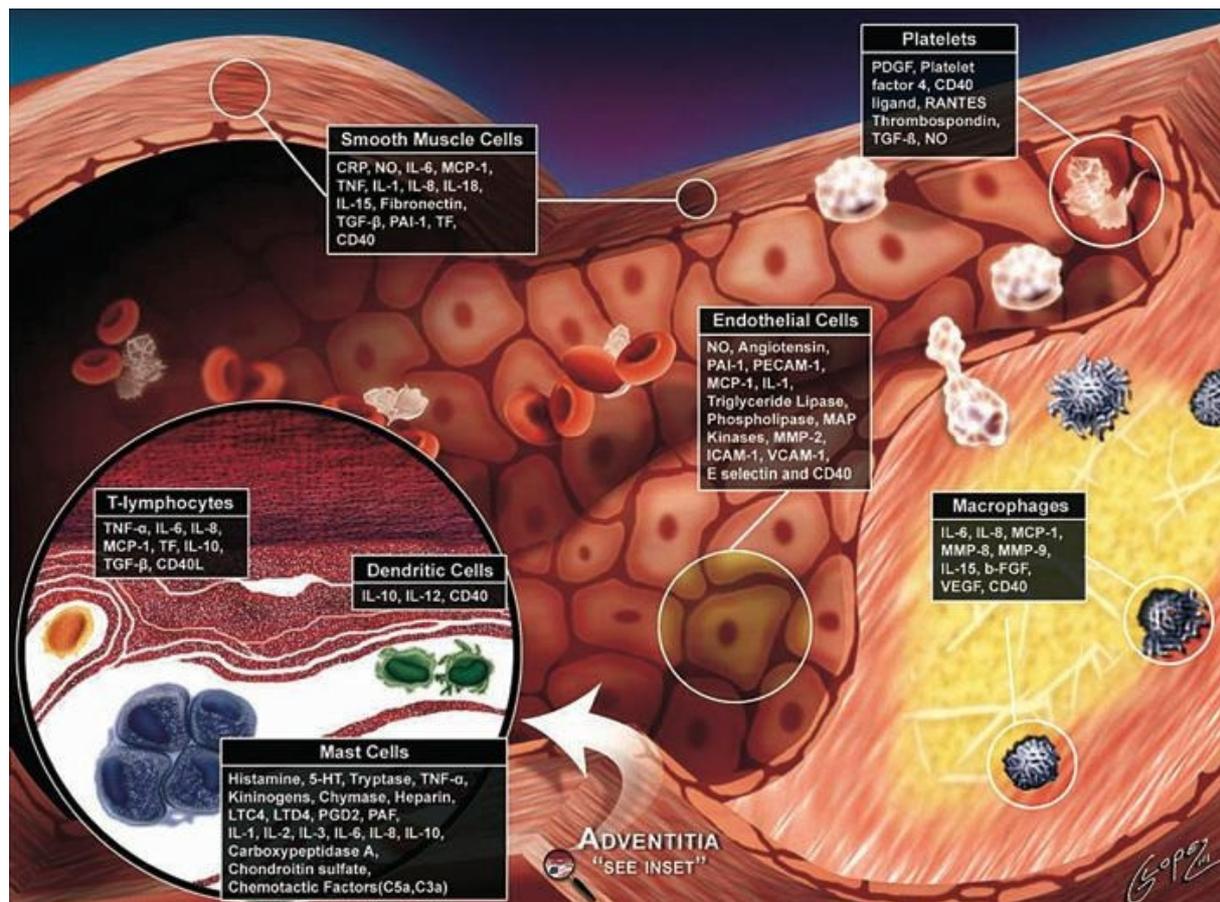


Abbildung 1: Übersicht der inflammatorischen Cytokine, die von verschiedensten Zellkomponenten der Arterien gebildet werden und bei Initiation und Progression der Atherosklerose von zentraler Bedeutung sind [MADJID et al. 2007]

Plaueprogression

Die in den Schaumzellen ausdifferenzierten Makrophagen exprimieren proinflammatorische Zytokine und Wachstumsfaktoren. Dadurch wird das Endothel weiter geschädigt, wodurch es seine ursprünglichen Aufgaben (u.a. Vasodilatation, Antithrombose, Fibrinolyse, Verhinderung der Leukozytenadhäsion) nicht mehr erfüllen kann [STARY et al. 1992, AICHNER et al. 2002, S 12]. Eine weitere Aufnahme und Einlagerung von Makrophagen und oxLDL ist die Folge. Außerdem kommt es dadurch zu einer verminderten Ausschüttung von Prostaglandin I (PGI₂) und Stickstoffmonoxid (NO), was zur Vasokonstriktion des Gefäßes führt. Dadurch wird der Blutstrom verlangsamt und Thrombozyten können sich leichter an das Endothel anlagern. Auch der weiter fortschreitende Entzündungs- und Zerstörungsprozess des Endothels lockt Thrombozyten als eine Art normale Immunantwort an, um das geschädigte Gefäß zu reparieren. Durch diese Plättchenadhäsion und -aggregation werden weitere proaggregatorische und proinflammatorische Substanzen aus den Thrombozyten freigesetzt und beschleunigen dadurch den Prozess [BRIGELIUS-FLOHÉ 2002, S 441f]. Die Eicosanoid-Synthese wird aktiviert, in der Thromboxan A₂ (TXA₂) als

Aggregationsstimulus und proinflammatorische Prostaglandine (PGG_2 und PGH_2) abgegeben werden, was den Aggregations- und Entzündungsprozess noch fördert und damit zur Bildung von Mikrothromben führt, die sich in den geschädigten Wandstrukturen ablagern. Aus den aggregierten Thrombozyten werden darüber hinaus Wachstumsfaktoren (platelet derived growth factor, PDGF; transforming growth factor, TGF- β) freigesetzt, die eine Proliferation der glatten Muskelzellen und deren Einwanderung in den subendothelialen Raum verstärken. Die Proliferation der Muskelzellen löst auch eine verstärkte Neubildung der bindegewebigen Grundsubstanz (Matrix) mit einem veränderten Kollagen- und Proteoglykanverteilungsmuster aus [THEWS et al. 1999, S 257f].

Der gesamte Prozess führt schließlich zu einer polsterartigen Aufwölbung der Gefäßwand, der sog. Atherosklerotischen Plaque (Atherom), die eine Ansammlung von Monozyten, Makrophagen, Schaumzellen, T-Lymphozyten, Bindegewebe, Muskelzellen sowie von Gewebetrümmern und Cholesterinkristallen darstellt [SILBERNAGEL und LANG 1998, S 236f, THEWS et al 1999, S 257f].

Plaqueruptur

Unter dem Einfluss von Scherkräften kann die fibröse Kappe einreißen. Dabei kommt es auf die Dicke aber auch die Zusammensetzung der fibrösen Kappe an. Vulnerable Plaquestrukturen zeigen eine erhöhte Zahl inflammatorischer Zellen [LUSIS 2000, BURKE et al. 2002]. Die gebildeten inflammatorische Faktoren, die lokal wirksam und möglicherweise auch systemisch vorhanden sind, spielen sehr wahrscheinlich eine wichtige Rolle in der Plaque-Destabilisierung. Die von Makrophagen sezernierten Matrix-Metalloproteinasen (siehe *Tabelle 1*) in ihrer Funktion als Kollagenasen und Gelatinasen spielen dabei eine entscheidende Rolle bei der Schwächung des Bindegewebsgerüsts von glatten Muskelzellen atherosklerotischer Läsionen [ALBER et al. 2005]. Weiterhin wird die Plaqueruptur auch mit dem o.g. inflammatorisch sehr bedeutsamen CD40-Ligand in Verbindung gebracht, der bei Plaqueruptur oder –erosion MMP's, proinflammatorische Zytokine und TF anregt. Dadurch wird die inflammatorische Kaskade in der Gefäßwand weiter unterstützt und die Thrombenbildung verstärkt [TREPPELS et al. 2004].

Bei einer Plaqueruptur tritt der in der Atherosklerose vermehrt exprimierte TF – ein Schlüsselprotein in der Blutgerinnung - in Kontakt mit dem Blut und bindet an den Gerinnungsfaktor VII⁵. Der TF-Faktor VIIa-Komplex katalysiert die Aktivierung des Faktors X zum Faktor Xa, welcher mit dem Faktor Va den Prothrombinase-Komplex bildet. Damit wird die Gerinnungskaskade in Gang gesetzt [MACH et al. 1997, SELWYN 2003]. Gleichzeitig werden die Plaqueinhalte, u.a. Cholesterin, Makrophagen, Thromboxan freigesetzt und

⁵ Ein Schaubild zum Ablauf der Blutgerinnungskaskade und eine Erläuterung der dabei bedeutsamen Faktoren findet sich im Anhang

kommen mit dem Blutstrom in Kontakt [WILLERSON and RIDKER 2004] Durch aktivierte Thrombozyten wird eine große Zahl prokoagulatorischer Mediatoren wie CD40-L, PDGF, TGF und NO freigesetzt und pathogenetisch wirksam (siehe auch *Tabelle 1*) [SCHÖNBECK und LIBBY 2001]. Die Folge ist eine Thrombose im Bereich einer rupturierten atherosklerotischen Läsion.

2.2 Bedeutung der subklinischen Inflammation bei der Atherogenese

Nachdem die Bedeutung inflammatorischer Prozesse für die Atherogenese erkannt ist, wird zunehmend versucht, biochemische Parameter der Inflammation zur Risikoerkennung mit heranzuziehen. Lösliche, im Blut zirkulierende inflammatorische Marker sollen – zusätzlich zur etablierten Risikostratifizierung nach klassischen Risikofaktoren⁶ – das Risiko eines zukünftigen kardiovaskulären Ereignisses einschätzen helfen. Eine Reihe von zirkulierenden Markern wurde in prospektiven Studien auf ihren prädiktiven Wert für zukünftige kardiovaskuläre Erkrankungen untersucht [SHAH 2002, S 127-39, STEFFENS und MACH 2004, ALBER et al. 2005]. Die meisten dieser löslichen inflammatorischen Marker lassen sich einer der drei folgenden Kategorien zuordnen:

- Cytokine und Chemokine
- Lösliche Adhäsionsmoleküle
- Akute Phase Proteine

[MYERS et al. 2004, JÄVISALO et al. 2006]

Zu den **Cytokinen und Chemokinen** zählen beispielsweise die verschiedenen Interleukine, TNF- α , CD40L und MCP-1. Sie werden hauptsächlich von Makrophagen, Lymphozyten und geschädigten Endothelzellen gebildet und wirken stark proinflammatorisch und z.T. gerinnungsaktivierend.

Interleukin-6 wurde beispielsweise in einer prospektiven Studie mit zukünftigen koronaren Ereignissen in Verbindung gebracht [RIDKER et al. 2000]. TNF- α zeigte in einer Studie Zusammenhänge mit zukünftigen koronaren Ereignissen [RIDKER et al. 2000b] und korrelierte in einer anderen Studie mit der Stärke der Ausbildung einer Atherosklerose [SKOOG et al. 2002]. Der CD40 Ligand ist ein transmembranes Protein der TNF-Familie und gilt als wichtiger Vermittler des inflammatorischen Prozesses, der zur Atherosklerose führt. Erhöhte Spiegel des CD40 Liganden wurden mit zukünftigen kardiovaskulären und zerebralen Ereignissen in Verbindung gebracht, sogar unabhängig von traditionellen Risikofaktoren [ANAND et al. 2003b, ZERNECKE und WEBER 2005].

⁶ siehe ausführliche Erläuterungen im Anhang

Cytokine und Chemokine sind jedoch im menschlichen Serum relativ instabile Marker. Die Nachweisverfahren laufen i.d.R. über bisher nicht standardisierte ELISA und werden derzeit nur auf Forschungszwecke beschränkt eingesetzt. Vergleichszahlen für große gesunde Personengruppen existieren bisher nicht. [MYERS et al. 2004. JÄVISALO et al. 2006].

Die zweite Gruppe, die der **löslichen Adhäsionsmoleküle** wie sVCAM-1, s-ICAM-1 oder sSelektin, werden als Antwort auf erhöhte primäre inflammatorische Cytokine vor allem von Endothelzellen aber auch Leukozyten und Thrombozyten exprimiert [BLAKE und RIDKER 2001]. Hohe Konzentrationen sind bei Endothelverletzungen und allen Phasen der Atherosklerose festgestellt worden. Lösliche Adhäsionsmoleküle werden mit der Entwicklung von kardiovaskulären Erkrankungen in Verbindung gebracht. Der Nachweis erfolgt über mittlerweile standardisierte kommerzielle Immunoassays, wobei auch hier die Bestimmung hauptsächlich für Forschungszwecke erfolgt und noch nicht im klinischen Routinebereich angewendet wird [ZERNECKE und WEBER 2005].

Die Ausschüttung von **Akute-Phase-Proteinen** wird ebenfalls durch inflammatorische Cytokine wie IL-6 und TNF- α stimuliert. Zu den Akute-Phase-Proteinen zählen das C-reaktive Protein und Fibrinogen sowie das Serum Amyloid A (SAA), die allesamt eine unspezifische niedriggradige Inflammation anzeigen können [MYERS et al. 2004]. Speziell das CRP, gemessen in der hoch-sensitiven Form (hsCRP), gilt als der derzeit beste Marker zur Identifizierung einer subklinischen Inflammation. In vielen Studien ist ein Zusammenhang zwischen erhöhten hsCRP-Spiegeln und zukünftigen kardiovaskulären Ereignissen beobachtet worden. HsCRP ist ein mittlerweile etablierter Marker, der in der Präanalytik sehr stabil bleibt. Die Messung erfolgt durch standardisierte und automatisierte Assays und könnte als prädiktiver Marker des Inflammationsprozesses in der klinischen Routinediagnostik eingesetzt werden [JÄVISALO et al. 2006].

Ein idealer Marker in der klinischen Praxis sollte die folgenden Kriterien erfüllen:

1. der Einsatz sollte biologisch plausibel sein
2. der Marker sollte eine hohe Voraussagekraft bezüglich zukünftiger kardiovaskulärer Ereignisse besitzen
3. er sollte unabhängig von anderen Risikofaktoren agieren
4. er sollte die Voraussagekraft anderer risk-scores erhöhen
5. er sollte biologisch stabil sein
6. er sollte über standardisierte und reproduzierbare Assays verfügen

[DE FERRANTI und RIFAI 2007]:

Im Folgenden werden die etablierten, mit standardisierten Methoden ermittelbaren inflammatorischen und fibrinolytischen Parameter der verschiedenen Stadien der Atherosklerogenese genauer erläutert.

2.2.1 C-reaktives Protein

Das C-reaktive Protein (CRP) ist ein aus fünf identischen Untereinheiten zusammengesetztes nichtglykolisiertes polymeres Protein. Das CRP wurde erstmals 1930 von Tillet und Frances beschrieben und erhielt seinen Namen, da das enthaltene Protein in Anwesenheit von Calciumionen mit dem C-Polysaccharid von Pneumokokken reagiert und dann ausfällt [WILSON et al. 2006].

Die Synthese und Freisetzung von CRP erfolgt hauptsächlich durch Hepatozyten. Aber auch atherosklerotisch veränderte Endothelzellen, Makrophagen sowie Adipozyten sind in der Lage, CRP zu bilden [YASOIJAMA et al. 2001, CALABRO et al. 2003, LAU et al. 2005]. Gemeinsam mit Caeruloplasmin, Fibrinogen, Haptoglobin, Ferritin und Präalbumin gehört das CRP zu den Akute-Phase-Proteinen⁷ und kann bei akut entzündlichen bakteriellen Prozessen auf mehr als das Hundertfache ansteigen. Der Normalbereich von CRP im Serum liegt unter 1,0 mg/l.

Neben der klassischen Bedeutung des CRP als hochsensitiver Inflammationsmarker für Verletzung, Infektion oder Einwirkung anderer Stimuli auf den Organismus, bei denen die Werte auf bis zu 1000 mg/l ansteigen können, wird dem CRP eine hohe Bedeutung bei der subklinischen bzw. niedriggradigen Inflammation, wie sie auch bei der Atherosklerose vorliegt, zugesprochen. CRP-Konzentrationen, gemessen mit einem hoch sensitiven Assay, eignen sich daher sehr gut für die Risikoabschätzung für zukünftige kardiovaskuläre Ereignisse von (scheinbar) gesunden Personen sowie für kardiovaskuläre Patienten mit stabiler und instabiler Angina pectoris und erfolgtem Myokardinfarkt [HAVERKATE et al. 1997, RIDKER et al. 1997, ZERBRACK et al. 2002, NICCOLI et al. 2007]. CRP-Serumkonzentrationen zwischen 1,0 und 10,0 mg/l zeigen dabei eine subklinische Inflammation an und gehen mit einem erhöhten Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen einher. Zurzeit werden zur Abschätzung des kardiovaskulären Risikos folgende Bereiche verwendet:

0,5- 1,0 mg/l: geringes KHK-Risiko

1.0-3,0 mg/l: mittleres KHK-Risiko

⁷ Akute-Phase-Proteine: Eiweiße im Blut, die im Rahmen entzündlicher (infektiöser und nichtinfektiöser) Erkrankungen ansteigen. Den stärksten Stimulus der Akute-Phase-Reaktion bilden dabei bakterielle Infektionen.

> 3,0 mg/l: hohes KHK-Risiko

Werte über 10,0 mg/l werden nicht auf eine subklinische Inflammation zurückgeführt, sondern zeigen eine beginnende höhergradige Inflammation, z.B. ausgelöst durch eine akute bakterielle Infektion, an [IMHOF et al. 2003, PEARSON et al. 2003, BASSUK et al. 2004, MYERS et al. 2004]. Allerdings muss bei Erfassung des CRP berücksichtigt werden, dass auch Krankheiten wie leichte Magen-Darm-Infektionen, rheumatoide Arthritis oder ein vorliegender Alkoholismus mit leicht erhöhten CRP Spiegeln verbunden sind. Diese Nebenaspekte sollten deshalb vor Interpretation der CRP Werte in Bezug auf das kardiovaskuläre Risiko ausgeschlossen werden [MYERS et al. 2004].

Bei den Normalwerten und Risikoschätzungen konnten in bisherigen großen Untersuchungen keine geschlechtsspezifischen Unterschiede festgestellt werden (gilt nur für Frauen ohne Einnahme von oralen Kontrazeptiva bzw. Hormonersatzpräparaten). Altersdifferenzen treten, wenn überhaupt, nur in sehr geringem Ausmaß auf (mit zunehmendem Alter leicht erhöhte Konzentrationen) [IMHOF et al. 2003, RIFAI und RIDKER 2003].

Im Rahmen der Adipositas sind chronisch erhöhte hsCRP-Werte festgestellt worden. Adipositas wird deshalb auch als ein Zustand einer subklinischen Inflammation bezeichnet [Das UN 2002]. Adipozyten produzieren ca. 25% des im Körper zirkulierenden IL-6 [BANKS et al. 1995], die wiederum die (hepatische) Ausschüttung von CRP anregen (s.u.). Das Metabolische Syndrom wird ebenfalls mit erhöhten hsCRP-Werten in Verbindung gebracht. HsCRP korreliert mit allen bisher bekannten Faktoren des Metabolischen Syndroms, also neben Body Mass Index (BMI) und Waist to Hip-Ratio (WHR) auch mit Triglyceriden, HDL, Blutdruck und dem Glucosespiegel [WILSON et al. 2006, LAKKA et al. 2002]. Auch bei vorliegender Insulinresistenz und Typ 2 Diabetes werden erhöhte hsCRP-Werte festgestellt.

Die Ausschüttung von CRP wird über Zytokine, wie Interleukin-6 (IL-6) oder Interleukin-1 (IL-1) vermittelt, die bereits zu Beginn des atherosklerotischen Prozesses durch Makrophagen, Endothelzellen aber auch durch Adipozyten sezerniert werden (siehe auch *Tabelle 1*). Das in der Regel durch die Hepatozyten gebildete CRP wird dann in den Körperkreislauf eingeschleust [RIDKER 2003]. Damit kommt dem CRP einerseits eine Art Indikatorfunktion für die subklinische Inflammation zu. Pathophysiologisch scheint dem CRP jedoch auch eine Schlüsselrolle bei der Komplementaktivierung und der Schaumzellformierung zuzukommen [TORZEWSKI et al. 1998, BHAKDI et al. 1999, BHAKDI et al. 2004] Erhöhte CRP-Konzentrationen in der Zirkulation führen zu einer ständigen Komplementaktivierung. Der hierdurch getriggerte lokale Entzündungsprozess begünstigt die Entstehung einer atherosklerotischen Plaque [BHAKDI et al. 2004]

Damit gilt CRP nicht nur als Marker der Inflammation sondern ist auch direkt am atherothrombotischen Prozess beteiligt. Es zeigt sich, dass CRP in allen Phasen der Atherogenese eine bedeutende Rolle spielt. Neben der Komplementaktivierung induziert CRP auch die Freisetzung von inflammatorischen Cytokinen sowohl im Endothelgewebe der Koronararterien als auch der Aorta [KHREISS et al. 2004; DEVARAJ et al. 2006]. So wird angenommen, dass sich CRP an atherosklerotischen Zellmembranen komplexiert und somit die Expression der Adhäsionsmoleküle E-Selektin, VCAM-1 und ICAM-1 induziert. Möglicherweise ist CRP auch an der Induktion der MCP-1-Bildung beteiligt, die für die Rekrutierung der Monozyten zuständig ist [PASCERI et al. 2000, PASCERI et al. 2001]. CRP reguliert weiterhin das Enzym „endothelial nitric oxide synthase“ (eNOS) herab und vermindert somit die NO-Ausschüttung [VENUGOPAL et al. 2002, VERMA et al. 2002]. CRP stimuliert die Produktion des Vasokonstriktors Endothelin-1 und dem Entzündungsmarker IL-6, der wiederum zu einer verstärkten Ausschüttung von CRP führt [VERMA et al. 2002b]. Weiterhin beeinflusst CRP die LDL-Aufnahme durch Monozyten und induziert die Produktion von tissue factor in denselben [ZWAKA et al. 2001, BASSUK et al. 2004]. Auch an der Bildung von PAI-1 ist CRP beteiligt [DEVARAJ et al. 2003]. BURKE et al. [2002] haben bei Autopsien festgestellt, dass Personen mit stabilen Plaques deutlich niedrigere CRP-Spiegel aufwiesen als Personen mit instabilen Plaques.

Der Zusammenhang zwischen erhöhten hsCRP-Werten und kardiovaskulären Ereignissen wurde mittlerweile in einer Reihe von Studien aufgezeigt: In einer Meta-Analyse von sieben prospektiven Studien haben DANESH et al. [2003] festgestellt, dass erhöhte hsCRP-Werte das Risiko für zukünftige Ischämien, periphere arterielle Verschlusskrankheit und auch KHK voraussagen können. Auch CAO et al. [2003] und CURB et al. [2003] kommen zur gleichen Schlussfolgerung, dass Personen mit einem hsCRP-Wert zwischen 3,0 und 10 mg/l ein signifikant größeres Risiko tragen, einen Myokardinfarkte oder Schlaganfall zu erleiden oder auch an Diabetes und Hypertonie zu erkranken.

Ein erhöhter hsCRP-Wert erweist sich nach RIDKER et al. [2002] in der Womens Health Study (WHS) an 27.939 gesunden amerikanischen Frauen sogar als besserer Vorhersageparameter für zukünftige kardiovaskuläre Ereignisse als beispielsweise das LDL-Cholesterol alleine und erhöht als additiver Parameter des Framingham risk score die Risikoprognose [BASSUK et al. 2004]. *Abbildung 1* verdeutlicht die Ergebnisse der WHS graphisch.

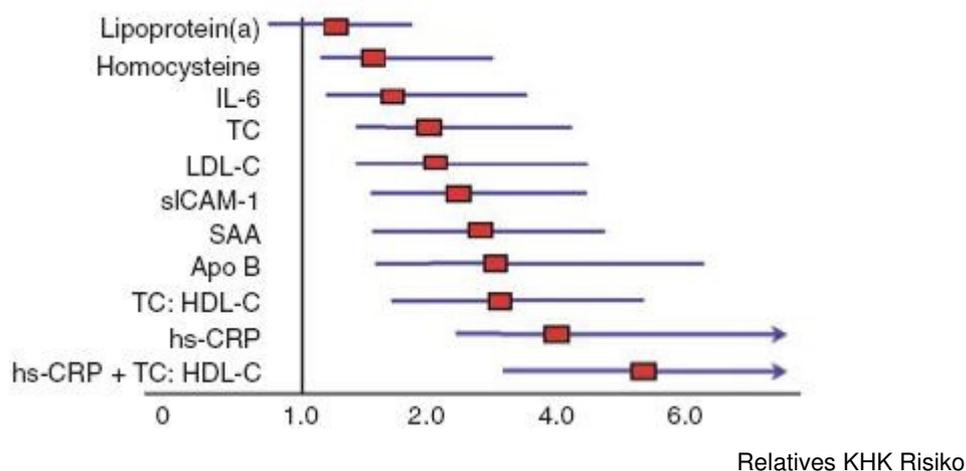


Abbildung 2: Vergleich der relativen Risiken einzelner oder kombinierter Risikofaktoren für zukünftige kardiovaskuläre Ereignisse in der WHS [CALABRÓ et al. 2007]

Therapeutische Studien sowohl mit ASS als auch mit Statinen belegen einerseits bei höheren hsCRP-Ausgangsspiegel eine bessere Wirksamkeit der Medikamente auf kardiovaskuläre Endpunkte, als auch die Absenkung der hsCRP-Spiegel als Folge der Medikation. Diese Zusammenhänge sind vielfach sogar unabhängig vom LDL-Spiegel beobachtet worden [RIDKER et al. 1997, RIDKER et al. 1998, RIDKER et al. 2001, NISSEN et al. 2005, RIDKER et al. 2005].

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass das CRP, gemessen mit einem hochsensitiven Assay, einen sehr guten Risikomarker der Atherosklerose und mögliche nachfolgende kardiovaskuläre Ereignisse darstellt [DE FERRANTI und RIFAI 2007]:

- Hohe hsCRP-Spiegel sind mit einem zwei- bis dreifach erhöhtem KHK-Risiko assoziiert
- Das erhöhte KHK-Risiko ist unabhängig von anderen etablierten Risikofaktoren
- hsCRP erhöht die prädiktive Kapazität bereits bekannter risk-scores
- Die hsCRP-Assays sind standardisiert, einfach durchzuführen und über längere Lagerungszeiten stabil
- Die Beeinflussung des CRP-Spiegels durch Medikamente etc. senkt das Risiko eines KHK-Ereignisses.

Aus diesen Gründen eignet sich hsCRP sehr gut als ergänzender Risikoparameter der Atherosklerosebestimmung, um das Risiko eines zukünftigen kardiovaskulären Ereignisses abzuschätzen und daraus Therapieempfehlungen abzuleiten.

2.2.2 sVCAM-1 und sICAM-1

Zelladhäsionsmoleküle (cellular adhesion molecules, CAM's) werden an der Oberfläche von Endothelzellen und zirkulierenden Leukozyten als Antwort auf einen inflammatorischen Stimulus wie z.B. TNF- α , NF κ B, oxLDL, CD40L oder IL-1, exprimiert. Sie vermitteln die Adhäsion und Migration von Leukozyten an und in das Endothel. Die stärkste Bindung erfolgt dabei durch die Mitglieder der Immunglobulin-Superfamilie VCAM-1 und ICAM-1 (vascular adhesion molecule-1, intercellular adhesion molecule-1) an die Integrine der Leukozytenoberfläche. Diese Bindung ist sehr fest und leitet dann die Transmigration der Leukozyten in das Endothel ein [DEMERATH et al. 2001, BLAKE und RIDKER 2002, BLANKENBERG et al. 2003].

Adhäsionsmoleküle treten entweder als transmembrale Proteine (membrane-associated (m)CAM-1) oder lösliche Proteine (soluble (s)CAM-1) auf. Das lösliche sCAM-1 entsteht wahrscheinlich durch die proteolytische Spaltung von mCAM und stellt einen relativ einfach zu messenden Indikator der Inflammation in den Blutgefäßen dar [BLANKENBERG et al. 2003, SHAI et al. 2006]. Die durchschnittliche Plasma-Konzentration von sICAM-1 liegt für gesunde Personen zwischen 180-300 ng/ml. Bei sVCAM-1 wurden bei gesunden Personen durchschnittliche Plasmakonzentrationen zwischen 430 und 730 ng/ml gemessen [BLANN und McCOLLUM 1994, HWANG et al. 1997, JOHN et al. 2000, DEMERATH et al. 2001, PRADHAN et al. 2002]. Erhöhte Plasma-Konzentrationen von diesen löslichen Formen der CAM's wurden bei Personen mit Atherosklerose bzw. kardiovaskulären Erkrankungen oder in Patienten mit vorliegenden Risikofaktoren wie Diabetes, Insulinresistenz, Dyslipidämie, Adipositas oder Hypertonie festgestellt. Neuere Untersuchungen deuten darauf hin, dass die löslichen Formen der Adhäsionsmoleküle einen ergänzenden Risikofaktor für die niedriggradige Inflammation und die endotheliale Dysfunktion und damit für die Entwicklung von koronaren Herzerkrankungen darstellen könnten [HWANG et al. 1997, RIDKER et al. 1998b, JOHN et al. 2000, BLANKENBERG et al. 2001, BLAKE und RIDKER 2002, PRADHAN et al. 2002; BLANKENBERG et al. 2003, SCHRAMM und STEHOUWER 2005, SHAI et al. 2006, HOOGEVEEN et al. 2007]. Dieses ist jedoch umstritten, andere Autoren konnten keinen oder nur einen sehr schwachen Zusammenhang zwischen den Adhäsionsmolekülen, hier v.a. sVCAM-1, und traditionellen Risikofaktoren bzw. kardiovaskulären Erkrankungen feststellen [JOHN et al. 2000, DEMERATH et al. 2001, SCHRAMM und STEHOUWER 2005]. sICAM-1 scheint dabei etwas stärker mit traditionellen Risikofaktoren und zukünftigen kardiovaskulären Erkrankungen zu korrelieren als sVCAM-1. Diese Aussage relativiert sich allerdings bei Betrachtung von Patienten nach einem kardiovaskulären Ereignis, hier erweist sich speziell sVCAM-1 als ein sehr starker Prädiktor für die Vorhersage von sekundären Ereignissen, i.d.R. mit Todesfolge [BLANN und McCOLLUM 1994, HWANG et al. 1997, JOHN et al. 2000, BALLANTYNE und ENTMAN

2002, BLAKE und RIDKER 2002]. Die genauen Ursachen hierfür sind noch nicht abschließend geklärt, wobei Forschungsdaten darauf hindeuten, dass ICAM-1 sowohl von Makrophagen als auch von Endothelzellen gebildet werden, während VCAM-1 nur von Endothelzellen exprimiert wird. Außerdem zeigt sich eine verstärkte Expression von ICAM-1 des Endothels über alle Formen der atherosklerotischen Plaques hinweg, wogegen VCAM-1 nur von einigen atherosklerotisch veränderten Endothelzellen verstärkt ausgeschüttet wird [DAVIES et al. 1993, BLAKE und RIDKER 2001, PRADHAN et al. 2002].

Studien zur Auswirkung einer medikamentösen Behandlung speziell auf eine Absenkung der Plasmaspiegel von sVCAM-1 und sICAM-1 sind bisher sehr selten durchgeführt worden. Leichte Verbesserungen wurden z.T. durch Statine erzielt, auch Hormonersatztherapien scheinen einen positiven Einfluss auf die Plasmaspiegel der Adhäsionsmoleküle zu haben [BLANKENBERG et al. 2003].

Eine Erfassung der Plasmaspiegel von Adhäsionsmolekülen könnte eine Verbesserung der Risikoabschätzung zukünftiger Ereignisse darstellen, da sowohl für sICAM-1 als auch sVCAM-1 eindeutige Verbindungen zur Atherosklerose und/ oder kardiovaskulären Ereignissen gefunden wurden. Allerdings sind die Daten nicht einheitlich und auch Referenzwerte und Risikowerte fehlen bisher. Ebenso fehlen ausreichend Studien zur Absenkung der Spiegel durch Medikamente oder Lebensstil-Änderungen und Studien in denen positive Auswirkungen der Absenkung der Plasmaspiegel auf zukünftige kardiovaskuläre Ereignisse gezeigt werden können [BLANKENBERG et al. 2003].

2.2.3 Leukozyten- und Thrombozytenzahl

Blutzellen, speziell Thrombozyten und Leukozyten spielen in der Pathogenese der Atherosklerose eine wichtige Rolle. Thrombozyten und Leukozyten werden im Knochenmark aus Stammzellen differenziert und auf einen adäquaten Reiz hin über die Knochenmark-Blut-Schranke in den Blutkreislauf ausgeschüttet [PETRIDES 2007].

Leukozytenzahl (white blood cells, WBC)

Leukozyten gelten als unspezifischer Marker der Inflammation. Eine große Anzahl von epidemiologischen und klinischen Studien hat gezeigt, dass eine Leukozytose einen unabhängigen Risikofaktor für kardiovaskuläre Ereignisse darstellt [MADJID et al. 2007]. Gesunde Probanden mit hohen WBC-Spiegeln entwickeln häufiger kardiovaskuläre Erkrankungen als Personen mit niedrigen WBC-Konzentrationen, auch bei Probanden mit bereits vorhandenen Vorschädigungen ist diese Aussage bestätigt worden [HOFFMAN et al.

2004; MADJID et al. 2004]. Korrelationen wurden auch schon zwischen WBC-Spiegel und Einzelkriterien des Metabolischen Syndroms und der Insulinresistenz festgestellt [TSAI et al. 2007]. ORAKZAI et al. [2007] konnten ebenfalls den Zusammenhang zwischen der WBC-Anzahl und kardiovaskulären Ereignissen feststellen, allerdings fanden sie keine bzw. nur eine geringe Korrelation zwischen der Anzahl an WBC und einzelnen Komponenten des Framingham risk scores. Sie postulieren deshalb, dass WBC als ein unabhängiger und additiver Risikofaktor bewertet werden sollte. DANESH et al. [1998] erkennen zwar auch WBC als unabhängigen Marker an, allerdings sind sie der Meinung, dass WBC durch die hohe Reaktivität im Zuge allgemeiner Entzündungsprozesse zu unspezifisch und eine Leukozytose nicht unbedingt als Hinweis für eine kardiovaskuläre Erkrankung aufgefasst werden kann.

Je nach Gestalt, Funktion oder Biosyntheseort unterscheidet man Leukozyten in Granulozyten, Lymphozyten und Monozyten. Eine differenzierte Betrachtung aller drei Gruppen ergibt ebenfalls Korrelationen zu kardiovaskulären Ereignissen und anderen Risikofaktoren. Jede einzelne Fraktion ist in die Pathogenese der chronischen Inflammation und die Genese der Atherosklerose involviert [MADJID et al. 2004, JIA et al. 2005; TSAI et al. 2006], wobei die Lymphozyten die geringsten Assoziationen zeigen. Die Bestimmung dieser einzelnen Fraktionen ist allerdings etwas aufwändiger als die Bestimmung der Gesamtzahl [HOFFMAN et al. 2004].

Die Gründe für den Zusammenhang zwischen hohen WBC-Spiegeln und kardiovaskulären Erkrankungen sind vielschichtig. Monozyten nehmen dabei die entscheidendste Rolle in der Pathogenese der Atherosklerose ein, sie differenzieren nach Aufnahme in die geschädigte Intima zu Makrophagen, die Lipide aufnehmen, sich zu Schaumzellen formieren und eine Reihe inflammatorischer Cytokine, Enzyme, Wachstumsfaktoren etc. freisetzen (siehe auch Kapitel 2.1. Atherosklerose und Inflammation). Auch die Bildung reaktiver Thrombozyten-Monozyten-Komplexe spielt eine wichtige Rolle in der Pathogenese der Atherosklerose. Neben der Freisetzung zahlreicher inflammatorischer Substanzen erhöhen sie auch die Blutviskosität [MADJID et al. 2004; MAY et al. 2007].

Die Anzahl der WBC korreliert positiv mit einer Reihe anderer Risikofaktoren der Atherosklerose, allen voran dem Rauchen, weiterhin dem Gesamtcholesterin, den Triglyceriden, der Nüchternblutglucose, dem diastolischen Blutdruck und dem BMI. Eine negative Korrelation fand sich zwischen der WBC und dem HDL, d.h. je höher die WBC, desto niedriger der HDL-Spiegel [MADJID et al. 2004]. Durch die vielen Korrelationen mit anderen Risikofaktoren und die unspezifische Reaktion auf viele Infektionsstimuli ist die Unabhängigkeit des Markers WBC allerdings umstritten.

Die Referenzwerte für WBC-Spiegel liegen zwischen 4,0 und 10,0 Tsd/ μ l [THEWS et al. 1999, S129ff], bei einem Anstieg auf Werte über 10,0 Tsd/ μ l spricht man von einer Leukozytose, die meist auf eine akute bakterielle Infektion zurückzuführen ist. Personen im oberen Drittel der Referenzwerte neigen signifikant häufiger zur Ausbildung kardiovaskulärer Erkrankungen als Personen im unteren Drittel [HOFFMAN et al. 2004, MADJID et al. 2004]. WBC-Spiegel sind leicht zu ermitteln, preiswert, einfach interpretierbar und vergleichbar, allerdings fehlen Daten zu Referenzwerten bzw. Grenzwerten für die Risikovorhersage für kardiovaskuläre Erkrankungen. Auch die Datenlage zur Voraussagekapazität des WBC-Spiegels als ergänzender Risikoparameter der Atherosklerose ist noch sehr dünn. Ebenfalls fehlen bisher Studien, die die Einflüsse eine Senkung des WBC beispielsweise durch Entzündungshemmer oder Statine auf das tatsächliche CVD Risiko untersuchen [MADJID et al. 2004].

Thrombozytenzahl

Thrombozyten⁸ spielen bei thrombembolischen Komplikationen der späten Atherosklerose eine wichtige Rolle. Ruptur und Erosionen fortgeschrittener Läsionen führen zu einer Aktivierung von Thrombozyten, einer Aggregation und einer Thrombusformation und können dann z.B. einen Herzinfarkt oder Schlaganfall auslösen [VILES-GONZALEZ et al. 2006; MAY et al. 2007].

Bisher relativ unerforscht ist die Rolle der Thrombozyten in der initialen Phase der Atherosklerose. Durch den inflammatorischen Prozess und die vorliegende Dysfunktion des Endothels können Thrombozyten an Endothelzellen adhären und nach einer Aktivierung eine Reihe proinflammatorischer Substanzen, wie Cytokine, Chemokine und Wachstumsfaktoren (z.B. IL-1, CD40L, PDGF oder auch PAI-1), freisetzen [WILLOUGHBY et al. 2002; SIEGEL-AXEL et al. 2006; STEINHUBL 2007]. Diese Stoffe regen ihrerseits die Endothelzellen aber auch die glatten Muskelzellen zur Expression von Adhäsionsmolekülen und weiteren Chemokinen an und begünstigen somit die Rekrutierung und Infiltration von Monozyten in den subendothelialen Raum [MAY et al. 2007]. Aktivierte Thrombozyten können weiterhin mit Monozyten sehr aktive Komplexe bilden, die gemeinsam inflammatorische, proteolytische, chemotaktische und adhäsive Cytokine und Chemokine sezernieren, die das Fortschreiten der Atherosklerose begünstigen. Hierunter fallen u.a. TNF- α , IL-8; IL-1, TF, MMPs, MCP-1, Selektin, Mac-1, CD40L, PDGF und TGF- β [MAY et al.

⁸ Thrombozyten können in zwei unterschiedlichen Formen vorliegen: Einerseits als linsenförmige nichtaktivierte glatte Normalform und andererseits in der aktivierten („klebrigen“) Klettenform, die sich untereinander verzahnen können.

2007]. Eine sehr früh im Rahmen der Atherogenese stattfindende Thrombozytenadhäsion könnte damit wesentlich an der Initiierung und Aufrechterhaltung des chronisch-inflammatorischen Prozesses der Atherosklerose beteiligt sein [MAY et al. 2007].

Die Referenzwerte für Thrombozyten liegen zwischen 140-400 Tsd/ μ l [THEWS et al, 1999, S 134ff]. Bei chronischer Entzündung oder akuter Infektion sind die Werte erhöht, allerdings ist bei chronischer Inflammation meist nicht die Anzahl der Thrombozyten sondern die Aktivität entscheidend [WILLOUGHBY et al. 2002, MAY et al. 2007]. Zusammenhänge zwischen der Thrombozytenanzahl und traditionellen Risikoparametern bzw. dem Metabolischen Syndrom wurden bisher nicht dokumentiert.

Um eine Thrombusbildung im fortgeschrittenen Stadium der Atherosklerose zu verhindern werden Thrombozytenaggregationshemmer wie z.B. ASS oder Clopidogrel eingesetzt, die die Aktivität der Thrombozyten vermindern können [STEINHUBL 2007. VILAHUR et al. 2007]. Inwieweit diese Medikamente auf andere Inflammationsmarker wirken, ist noch nicht eindeutig geklärt [STEINHUBL 2007].

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass Thrombozyten ein entscheidendes Bindeglied zwischen der Inflammation und der Leukozytenadhäsion am Endothel (Anfangsstadium der Atherosklerose) auf der einen Seite und der Plaqueruptur und Atherothrombose (spätes Stadium der Atherosklerose) auf der anderen Seite darstellen. Allerdings ist hierbei wahrscheinlich nicht die Anzahl der Thrombozyten sondern deren Aktivität entscheidend.

2.2.4 Plasminogen Aktivator Inhibitor-1

Der Plasminogen Aktivator Inhibitor-1 (PAI-1) ist ein Glycoprotein und gehört zur Familie der Serinprotease-Inhibitoren. Er ist der wirkungsvollste Inhibitor des Gewebs-Plasminogen-Aktivators (tPA) und des Urokinase-Plasminogen-Aktivators (uPA) und reguliert damit die Fibrinolyse⁹.

Das Vorkommen von Plasminogen-Aktivator-Inhibitoren wurde zuerst von BRAKMAN und ASTRUP [1963] beschrieben. Insgesamt sind bisher vier verschiedene PAI-Typen bekannt, PAI-1 ist dabei der wichtigste und am weitesten verbreitete Typ dieser Inhibitoren [NICHOLL et al. 2006]. Von seiner Wirkungsweise gilt PAI-1 als Marker der Atherothrombose, der eine eingeschränkte Fibrinolyse anzeigen kann [DEVARAJ et al. 2003].

⁹ tPA und uPA katalysieren die Bildung von Plasmin aus Plasminogen. Plasmin wiederum katalysiert die Auflösung von Fibringerüsten in lösliche Fibrinpeptide. PAI-1 bildet mit den tPA bzw. uPA einen 1:1 Komplex, wodurch diese vollständig neutralisiert werden. Es kann dadurch weniger Plasmin gebildet werden, was zu einer verzögerten Auflösung von Fibringerüsten führt [LINDAHL et al., 1990; MAVRI et al., 2004].

PAI-1 wird in Hepatozyten, Adipozyten, glatten Muskelzellen, Thrombozyten und auch in durch Inflammation geschädigten Endothelzellen gebildet. Die Ausschüttung von PAI-1 wird durch Cytokine wie TNF- α , TGF- β , IL-1 oder IL-6 stimuliert. Weiterhin bewirken hohe VLDL-Spiegel, erhöhte CRP-Konzentrationen, eine vorliegende Adipositas und hohe NF κ B-Spiegel eine Ausschüttung von PAI-1. Diese genannten Mediatoren finden sich im niedriggradigen Entzündungsprozess der Atherosklerose, d.h. die PAI-1-Expression und -Freisetzung wird durch Entzündungsmediatoren hochreguliert [BASTARD et al. 2000, ANAND et al. 2003, MAVRI et al. 2004, SKURK und HAUNER 2004, REGA et al. 2005, SWIATKOWSKA et al. 2005].

Der Plasminogen-Aktivator-Inhibitor-1 kann einerseits als Plasmakonzentration bestimmt werden, gebräuchlich ist allerdings die Messung der Aktivität im Plasma. PAI-1 schwankt im Tagesverlauf, Höchstwerte werden in den frühen Morgenstunden gemessen. Vergleichsdaten beziehen sich deshalb i.d.R. auf Messungen nach einer Nüchternblutabnahme zwischen 6 und 10 Uhr. Der Referenzwert der Laboratorien bewegt sich zwischen 0,3 und 3,5 U/ml, allerdings gibt es bisher keine einheitlichen Vergleichsdaten. Die PAI-1 Bestimmung unterliegt neben der Tageszeit zahlreichen anderen Einflussgrößen und Störfaktoren, wie z.B. Akutphasen, Körpergewicht, ein längerfristiger Venenstau bei der Blutabnahme, dem Triglyzeridspiegel und evtl. dem Alter. In einer Studie von CIGOLINI et al. [1996] wurden bei Personen mit einem hohen viszeralen Fettanteil signifikant höhere PAI-1-Aktivitäten festgestellt als bei Personen mit einem niedrigen viszeralen Fettanteil ($19,2 \pm 2,4$ U/ml vs. $8,5 \pm 1,6$ U/ml). MAVRI et al. [2001] fanden bei einer Studie an schlanken und übergewichtigen Personen durchschnittliche PAI-1 Aktivitäten von 2,9 bzw. 16,2 U/ml. Bei einer Studie an Hypertonikern fanden NAYA et al. [2007] relativ hohe durchschnittliche Aktivitäten von $8,35 \pm 4,11$ U/ml.

Eine erhöhte PAI-1 Aktivität wurde besonders im Rahmen eines metabolischen Syndroms mit vorliegender Insulinresistenz beobachtet. Die im Rahmen des Metabolischen Syndroms vorliegende viszerale Adipositas gilt dabei als entscheidender Auslöser; PAI-1 wird u.a. von Adipozyten sezerniert und gilt damit als Adipo(zyto)kin. Es stellt ein Bindeglied zwischen der Adipositas und der Insulinresistenz dar, deshalb gilt PAI-1 auch als möglicher Prädiktor für die Entwicklung eines T2DM [BASTARD et al. 2000, ANAND et al. 2003, SKURK und HAUNER 2004].

Klinische Studien haben einen Zusammenhang zwischen erhöhten PAI-1-Spiegeln und Myokardinfarkten und anderen kardiovaskulären Erkrankungen aufzeigen können. V. a. im Bereich der Atherothrombose ist der PAI-1 von entscheidender Bedeutung [THÖGERSEN et

al. 1998]. Die Studien zu eingetretenen kardiovaskulären Ereignissen sind allerdings nicht eindeutig, deshalb wird PAI-1 bisher nicht als eigenständiger Risikofaktor betrachtet [FEINBLUM und BAUER 2007].

Massive Fibrinolysestörungen werden mit Antikoagulantien wie Heparin oder Warfarin behandelt. Auch ASS zeigt eine positive Wirkung auf die PAI-1-Spiegel [ZHAO et al. 2006]. Effekte wurden allerdings auch bei der Gabe von Statinen [FENTON et al. 2005] oder Antihypertonika [FOGARI und ZOPPI 2006] beobachtet.

In der Zusammenfassung kann festgestellt werden, dass es sich bei PAI-1 um einen sehr interessanten neuen Risikoparameter der Atherosklerose handelt. PAI-1 könnte ein entscheidendes Bindeglied zwischen Adipositas, Insulinresistenz und kardiovaskulären Ereignissen darstellen. Bei einer weiteren Standardisierung könnte PAI-1 als ergänzender Risikofaktor für zukünftige kardiovaskuläre Ereignisse eingesetzt werden. Es sind jedoch weitere Studien, u.a. auch zur Beeinflussung der PAI-1 Aktivität durch Medikamente notwendig.

2.2.5 Fibrinogen

Fibrinogen, auch als Blutgerinnungsfaktor I bezeichnet (siehe Anhang), ist ein lösliches Protein (Glykoprotein), das in der Leber synthetisiert wird. Es wird bei der Blutgerinnung durch das Enzym Thrombin in Fibrin umgewandelt, welches für die Bildung des Thrombus verantwortlich ist. Als Akute-Phase-Protein kann es zur Diagnostik von Entzündungen genutzt werden.

Die Referenzwerte für gesunde Erwachsene bewegen sich zwischen 5,5 und 11,0 $\mu\text{mol/l}$, eine Absenkung der Werte findet man nach starken Blutungen oder schweren Lebererkrankungen. Erhöhte Werte werden bei Entzündungen oder Verbrennungen beobachtet. Fibrinogenkonzentrationen im oberen Bereich der Normalverteilung (i.d.R. $>10,0 \mu\text{mol/l}$) gelten als Risikofaktor für kardiovaskuläre Erkrankungen. [DANESH et al. 1998, SAKKINEN et al. 2000, KANNEL 2005]

In verschiedenen prospektiven Studien konnten Korrelationen zwischen der Höhe des Fibrinogenspiegels und der Häufigkeit kardiovaskulärer Ereignisse beobachtet werden [MARESCA et al. 1999]. MARESCA et al. [1999] stellen in der von ihnen durchgeführten Metaanalyse fest, dass bereits Patienten der oberen Terzile des o.g. Referenzbereichs vom Fibrinogenspiegel gegenüber Patienten in der unteren Terzile ein doppelt so hohes Risiko tragen, ein kardiovaskuläres Ereignis zu erleiden. Die Fibrinogenkonzentration korrelierte dabei stärker mit tödlichen als mit nichttödlichen kardiovaskulären Ereignissen [THOMPSON et al. 1995, BENDERLY et al. 1996]. Dabei kann Fibrinogen als ergänzender unabhängiger

Risikoparameter gewertet werden. Bei hohen Fibrinogenspiegeln treten in Zusammenhang mit anderen vorliegenden traditionellen Risikofaktoren deutlich mehr und auch schwerere kardiovaskuläre Ereignisse ein als bei mit niedrigen Fibrinogenkonzentrationen und vorliegenden traditionellen Risikofaktoren [MONTALESCOT et al. 1998, FEINBLOOM und BAUER 2005].

Erhöhte Fibrinogenspiegel können bei niedriggradigen Entzündungsprozessen wie der Atherosklerose gemessen werden. Die entscheidenden Mediatoren hierfür sind u.a. IL-6 und TNF- α . Ihre Freisetzung führt zu einer massiven hepatischen Fibrinogensynthese und auch Thrombozytose. Gleichzeitig werden die Endothelzelladhäsion und -proliferation angestoßen und CRP ausgeschüttet [MONTALESCOT et al. 1998, FEINBLOOM und BAUER 2005]. Weiterhin triggert Fibrinogen die Ausschüttung von NF κ B, welches wiederum die Inflammation weiter begünstigt [SITRIN et al. 1998]. Ein erhöhter Fibrinogenspiegel kann zusätzlich die Fluidität des Blutes erniedrigen und dadurch leichter thromboembolische Komplikationen auslösen [DANESH et al. 1998].

Typ 2 Diabetiker zeichnen sich durch signifikant höhere Fibrinogenspiegel aus, erhöhte Werte findet man auch bei Personen mit vorliegendem Metabolischen Syndrom [EREM et al. 2005, BONORA 2006]. SAKKINEN et al. [2000] werten Fibrinogen hauptsächlich als inflammatorischen Parameter, der deshalb auch mit dem Metabolischen Syndrom und einer Insulinresistenz verknüpft ist. Auch bei adipösen Personen, speziell die mit einer viszeralen Adipositas, treten höhere Fibrinogenspiegel auf, wobei hier Ursache und Wirkung noch nicht genau bekannt ist [MERTENS und VAN GAAL 2002]. Gesichert ist, dass Adipositas zu inflammatorischen Prozessen führt, welche wiederum zu einer Fibrinogenfreisetzung führen.

Eine explizite medikamentöse Behandlung erhöhter Fibrinogenwerte erfolgt bisher i.d.R. nicht. Fibrinogenspiegel sinken bei der Lipidtherapie ab, v.a. durch die Behandlung mit Fibraten. Auch unter einer Heparintherapie konnten sinkende Fibrinogenkonzentrationen beobachtet werden. Inwieweit eine Fibrinogensenkung als erfolgreiche Prävention und Therapie des akuten koronaren Syndroms eingesetzt werden kann, ist bisher noch nicht geklärt [JAEGER und LABARRERE 2003].

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass Fibrinogen als Akute-Phase-Protein einerseits ein Marker der in der Atherogenese vorliegenden subklinischen Inflammation darstellt, andererseits hohe Spiegel auch die Atherothrombose und damit auftretende klinische Ereignisse begünstigen. Die medikamentöse Beeinflussung hoher Fibrinogenspiegel ist noch nicht genau erforscht, vor allem die tatsächlichen Auswirkungen eines möglicherweise durch Medikamente abgesenkten Spiegels auf kardiovaskuläre Endpunkte. Trotzdem bewerten die

meisten Studien Fibrinogen als einen neuen Risikofaktor der Atherosklerose, da er ergänzend die Vorhersagekapazität traditioneller Risikofaktoren erhöhen kann.

2.3 Möglichkeiten zur Beeinflussung der subklinischen Inflammation

Eine subklinische Inflammation, wie sie in der Atherosklerose auftritt, kann sowohl durch Lebensstil-Modifikationen als auch durch die Behandlung mit Arzneimitteln oder Nährstoffen beeinflusst werden.

Eine Gewichtsabnahme bzw. die Reduktion des Taillenumfangs geht mit einer Verbesserung der inflammatorischen Marker einher [ASPLUND 2002, BASU et al. 2006]. Auch eine Erhöhung der sportlichen Aktivität steht in direktem Zusammenhang mit dem Absinken beispielsweise von hsCRP [FORD 2002]. Den schädlichen Einfluss des Rauchens auf hsCRP-Spiegel als auch auf Adhäsionsmolekülen konnten u.a. BAZZANO et al [2003] und SCOTT et al. [2005] nachweisen.

An der Verbesserung von Inflammationsmarkern und damit einer Senkung des kardiovaskulären Risikos durch Medikamente wird intensiv geforscht. Einzelne pharmakologische Wirkstoffgruppen, wie beispielsweise die Statine, aber auch isolierte Nährstoffe können mit der Senkung einzelner inflammatorischer Marker in Verbindung gebracht werden und dadurch möglicherweise zusätzlich das kardiovaskuläre Risiko absenken.

Im folgenden Kapitel soll zunächst kurz auf die bisher bekannten pharmakologischen Möglichkeiten zur Beeinflussung der subklinischen Inflammation eingegangen werden. Nachfolgend wird allgemein der Einfluss der Ernährung auf die Inflammation behandelt. Intensiver werden dabei die beiden Nährstoffgruppen omega-3-Fettsäuren und Antioxidantien beleuchtet, die in den letzten Jahren immer wieder mit der Verbesserung von inflammatorischen Markern in Verbindung gebracht wurden.

2.3.1 Arzneimittel

Acetylsalicylsäure (ASS)

Es ist mittlerweile erwiesen, dass ASS als antiinflammatorische Substanz zu einer Verringerung von kardiovaskulären Ereignissen führt. DE GAETANO et al. [2001] haben in der Primary Prevention Project (PPP)-Studie an 4495 Freiwilligen mit mindestens einem KHK-Risikofaktor gezeigt, dass ASS das Risiko für tödliche und nichttödliche KHK-

Ereignisse signifikant reduziert. Die Studie wurde deshalb bereits nach 3,6 Jahren vorzeitig abgebrochen, weil der Erfolg für sich sprach. Acetylsalicylsäure als Hauptvertreter der Hemmstoffe der Cyclooxygenase wirkt über eine Beeinflussung des Prostaglandinstoffwechsels. ASS hemmt die Prostaglandin-G₂-Synthese durch irreversible Hemmung der Cyclooxygenase (COX-1) und verhindert somit die Entstehung von Thromboxan A₂. Thromboxan A₂¹⁰ seinerseits ist maßgeblich für die Einleitung der Thrombozytenaggregation verantwortlich.

In der Physicians` Health Study (PHS) wurde an 543 gesunden Männern festgestellt, dass Probanden mit einem sehr hohen hsCRP Ausgangsspiegel, stärker von der Einnahme von ASS in Bezug auf kardiovaskuläre Ereignisse profitierten, als Personen mit niedrigen hsCRP-Ausgangsspiegeln [RIDKER et al. 1997]. Ein Zusammenhang zwischen einer ASS-Einnahme und Adhäsionsmolekülen aber auch fibrinolytischen Parametern wird angenommen, bislang wurden allerdings nur wenigen Studien in diesem Bereich durchgeführt. YOTSUI et al. [2007] konnten eine leichte Reduktion von sVCAM-1 und sICAM-1 unter ASS-Therapie beobachten und führten dieses auf eine mögliche Beeinflussung der NFκB-Expression durch ASS zurück.

Statine

Die positiven Effekte von Statinen auf das kardiovaskuläre Risiko sind vielfach beschrieben. Dabei steht als Indikation zur Einnahme von Statinen in der Regel eine Hypercholesterolämie. Neuere Untersuchungen zeigen jedoch, dass eine Statintherapie umso besser zur Vorbeugung von Herz-Kreislauf-Erkrankungen anschlägt, je höher der hsCRP-Ausgangsspiegel ist, und zwar unabhängig von der Höhe des LDL-Spiegels. Dabei werden hsCRP-Werte durch eine Statintherapie sowohl in der kardiovaskulären Primärprävention als auch in der Sekundärprävention signifikant gesenkt [ALBERT et al. 2001]. JIALAL et al. [2001] konnten zeigen das Statine neben dem LDL inflammatorische Parameter insgesamt positiv beeinflussen. Statine scheinen deshalb über eine hohe antiinflammatorische Kapazität zu verfügen [NISSEN et al. 2005, RIDKER et al. 2005]. Auch ein möglicher Einfluss von Statinen auf den Fibrinogen- und PAI-1-Spiegel wurde untersucht, allerdings konnten BALK et al. [2003] nur sehr geringe Verbesserungen feststellen. Die Studien, die zum Einfluss von Statinen auf Adhäsionsmoleküle durchgeführt wurden, lieferten allerdings widersprüchliche Ergebnisse [HACKMAN et al. 1996, ROSENSON et al. 2004, PANIAGUA et al. 2005].

¹⁰ Thromboxan A₂ entsteht in den Thrombozyten aus Prostaglandin G₂ unter Mitwirkung der Thromboxansynthetase

2.3.2 Ernährung

Beim Thema Ernährung und Inflammation müssen zwei Aspekte unterschieden werden: einerseits geht ein vorliegendes Übergewicht, und hier vor allem eine viszerale Adipositas, mit einer subklinischen Inflammation einher. Andererseits kann eine gezielte Nährstoffzufuhr inflammatorische Marker absenken. Wichtig ist deshalb eine Ernährungsform, die reich an kardioprotektiven und antiinflammatorischen Nährstoffen ist, aber trotzdem zu keiner positiven Gesamtenergiebilanz des Körpers führt.

Eine Mediterrane Ernährung mit einem hohen Obst- und v.a. Gemüseanteil, kombiniert mit Vitamin E-reichen Ölen und Fisch wird als besonders kardioprotektiv und antiinflammatorisch angesehen [MEZZANO und LEIGHTON 2004, ESPOSITO et al. 2006, SALAS-SALVAÓ et al. 2007]. Der mit dieser mediterranen Diät einhergehende mäßige Rotweinkonsum wirkt sich ebenfalls positiv auf die inflammatorischen Marker aus [MEZZANO und LEIGHTON 2004, IMHOF et al. 2001, ALBERT et al. 2003].

Als verantwortliche Mikro- und Makronährstoffe gelten die in der mediterranen Diät vermehrt vorkommenden Antioxidantien, omega-3-Fettsäuren, Lycopine, Flavonoide und Polyphenole. Ob sich Mikro- und Makronährstoffe der Mediterranen Diät in Form von Supplementen auf die Kardioprotektion übertragen lassen soll in den folgenden Kapiteln genauer besprochen werden.

2.3.3 Omega-3-Fettsäuren und Inflammation

Nach den Beobachtungen dänischer Forscher, dass Inuits in Grönland trotz sehr fettreicher Ernährung ein geringeres Herzinfarkttrisiko haben [DYERBERG et al. 1975, BANG et al. 1980], sind seit drei Jahrzehnten intensive Forschungen über die möglichen Auswirkungen von langkettigen omega-3-Fettsäuren (ω -3-FS) auf einzelne kardiovaskuläre Risikoparameter durchgeführt worden. Von besonderer Bedeutung sind hierbei die Fischöle Eicosapentaensäure (EPA, 20:5, ω -3) und Docosahexaensäure (DHA, 22:6, ω -3), die über antiinflammatorische, antithrombotische, antiarrhythmische und vasodilatatorische Eigenschaften verfügen sollen [LOMBARDO und CHICCO 2006]. Ω -3-FS sind Komponenten der Phospholipidmembranen aller Zellen und fungieren als wichtige Mediatoren bei der Genexpression im Lipid- und Glucosestoffwechsel.

2.3.3.1 Biochemische Grundlagen

Omega-3-Fettsäuren zählen zu den Polyalkensäuren (PUFA: Polyunsaturated Fatty Acids). PUFAs differenzieren sich nach der Zahl der C-Atome zwischen der ersten cis-Doppelbindung und der endständigen Methylgruppe in ω -9-, ω -6- und ω -3-FS. Eine Interkonversion von ω -9-, ω -6- und ω -3-FS ist im menschlichen Organismus nicht möglich, lediglich Algen können auf Stufe C18 die ω -6-FS Linolsäure in die ω -3-FS Linolensäure überführen [VON SCHACKY und WEBER 1985].

Bestimmte PUFAs können vom menschlichen Organismus nicht bzw. in nicht ausreichender Menge synthetisiert werden und sind daher essentiell. Die beiden wesentlichen essentiellen Fettsäuren und Ausgangssubstanzen der entsprechenden Fettsäurereihen sind die Linolsäure (LA, C18:2 ω -6) und die α -Linolensäure (ALA, C18:3 ω -3), siehe *Abbildung 3*.

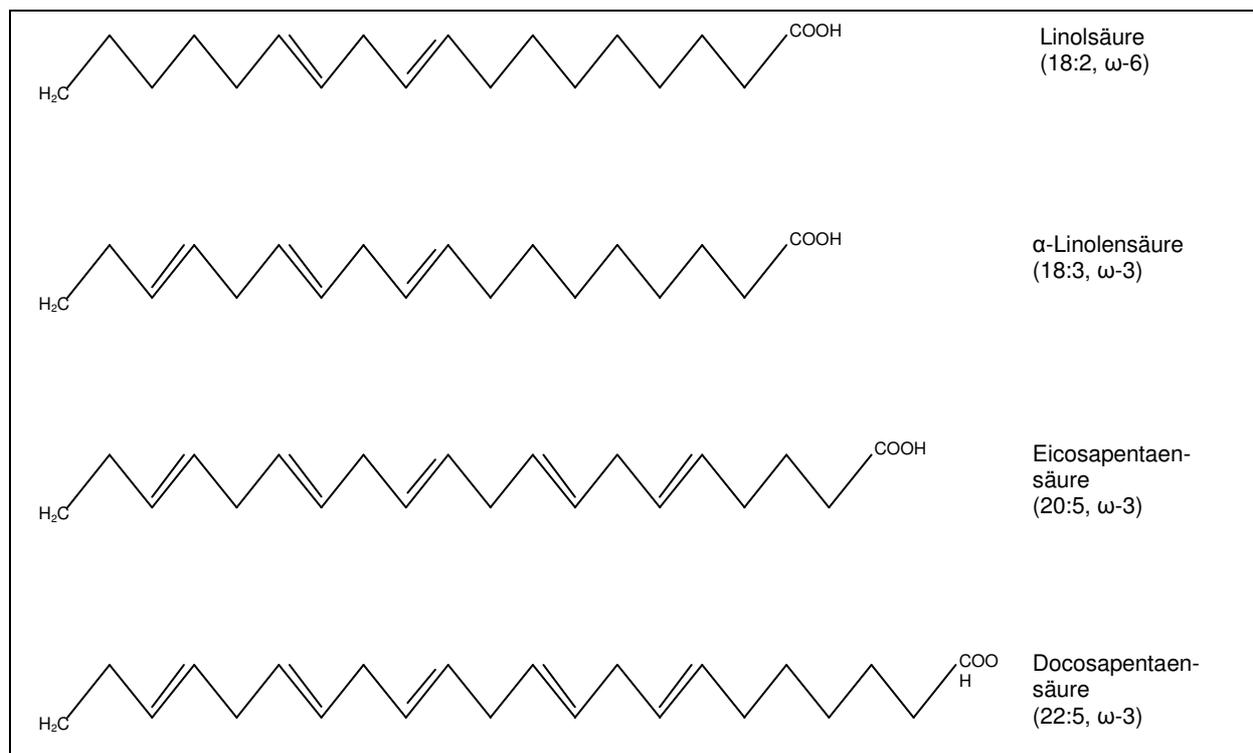


Abbildung 3: Strukturformeln der bedeutsamsten ω -3 und ω -6 Fettsäuren

Im menschlichen Organismus können die beiden essentiellen Fettsäuren dann durch Einführung weiterer Doppelbindungen (Desaturierung) und anschließender Kettenverlängerung (Elongation) zu höher ungesättigten, langkettigeren Fettsäuren aufgebaut werden, die vielfach erst die eigentlich bedeutsamen Substanzen darstellen. Allerdings sind auch die Kettenverlängerungs- und Desaturierungsvorgänge innerhalb der ω -6- und ω -3-Fettsäurefamilien durch Aktivitätsunterschiede der beteiligten Enzyme begrenzt.

Dem ersten Enzym dieser Stoffwechselkette, Δ -6-Desaturase, kommt dabei eine Schlüsselfunktion zu. Sie gilt als „Schrittmacher“ am Anfang der Enzymkette und bevorzugt die ω -3-FS als Substrat. Allerdings wird bei einer erhöhten Zufuhr von LA (ω -6-FS) die Desaturierung von ALA (ω -3-FS) kompetitiv gehemmt. Zum anderen besitzt die Δ -6-Desaturase im menschlichen Organismus nur eine geringe Aktivität, so dass die Umwandlung von C18- in C20-Fettsäuren nur in begrenztem Umfang stattfinden kann [ROSE und CONNOLLY 1999].

Die Synthese der DHA (C22:6 ω -3) aus EPA verläuft etwas komplizierter. Zunächst wird die EPA (C20:5 ω -3) mit Hilfe der Elongase zweimalig verlängert und anschließend desaturiert. Danach wird mittels β -Oxidation ein C2-Rest abgespalten [HAHN et al 2006a S. 39ff].

LA findet sich besonders reichlich in Getreidekeimölen sowie in Distel-, Maiskeim- und Sonnenblumenöl. ALA ist ebenfalls Bestandteil vieler pflanzlicher Öle und ist in größerer Menge v.a. in Leinöl aber auch Rapsöl enthalten. EPA und DHA werden in größeren Mengen nur in Kaltwasserfischen, Schalentieren oder Meeressäugtieren gebildet [LOMBARDO und CHICCO 2006]. Da der Mensch aufgrund seiner Enzymausstattung nur begrenzt in der Lage ist, ALA in EPA und DHA umzuwandeln, sollten diese ebenfalls mit der Nahrung zugeführt werden. Sie gelten allerdings nur bedingt als essentiell [HAHN et al 2006a S. 39ff].

2.3.3.2 Funktionen der PUFA's im menschlichen Organismus

Die ω -3-Fettsäuren Eicosapentaensäure und Docosahexaensäure werden wie die ω -6-FS Arachidonsäure in die Phospholipide von Zellmembranen sowie in die verschiedenen Lipidfraktionen eingebaut [ROSE und CONNOLLY 1999]. Die Fettsäurezusammensetzung der Zellmembranen beeinflusst entscheidend die Membranfluidität, die Struktur und Anordnung von membranständigen Rezeptoren, die Bindung von Liganden an Rezeptoren, die Synthese von Lipidmediatoren und die Aktivierung intrazellulärer Signaltransduktionswege. Zudem modulieren sie die Endo- und Exocytose sowie die hormonelle und immunologische Aktivität der Zellen [ALEXANDER 1998, GASSMANN 2006].

Neben den Aufgaben in den Zellmembranen sind PUFA's die Ausgangsverbindung zur Synthese von Eicosanoiden. Diese stellen eine Gruppe von lipidlöslichen lokalen Mediatoren dar, die hormonelle und andere Signale modulieren und dadurch vielfältige Wirkungen auf Herz-Kreislauf-Funktionen, die Blutgerinnung und vor allem auch auf Entzündungsvorgänge ausüben [DOENECKE et al. 2005 S. 566].

Aus der Arachidonsäure (AA, C_{20:4} ω -6) werden Prostaglandine, Thromboxan und Prostazyklin der 2er-Serie sowie Leukotriene der 4er-Serie gebildet. Die Eicosapentaensäure (EPA) dagegen ist als ω -3-FS eine Vorstufe der Prostaglandine, Thromboxane und Prostazykline der 3er-Serie sowie der Leukotriene der 5er-Serie [SIMOPOULOS 1999]. Die hieran beteiligten Enzyme sind für beide Polyalkensäuren die Phospholipase A₂ und die Cyclooxygenase, wobei ω -3-Fettsäuren eine höhere Affinität zur Cyclooxygenase besitzen und die AA kompetitiv von ihr verdrängen können [SARGENT 1997]. Beide Fettsäurefamilien konkurrieren bei der Biosynthese der Eicosanoide, wie schon beim Desaturasen- und Elongasesystem, um dieses Enzymsystem im Endoplasmatischen Retikulum [HAHN et al. 2006a S. 42f]. Eine vermehrte Zufuhr von ω -3 FS kann deshalb das Eicosanoidgleichgewicht zu Gunsten der 3er- und 5er-Serie verschieben. [HAHN et al. 2002].

Die physiologischen Funktionen der Eicosanoide sind äußerst vielfältig und ihre Wirkungen, auch in Abhängigkeit vom Ausgangssubstrat (ω -3- oder ω -6-FS) oftmals einander entgegengesetzt. Generell sind Eicosanoide der 2er- und 4er-Reihe durch ihre stark proaggregatorische, gefäßverengende und entzündungsfördernde Wirkung charakterisiert, während Vertreter der 3er- und 5er-Serie gegenteilige Effekte hervorrufen. Aus diesem Grund spricht man auch vereinfacht von der guten 3er- und 5er-Serie und der schlechten 2er- und 4er-Serie [HAHN et al 2006a S. 39ff]. *Tabelle 2* zeigt die biologisch für den Menschen wichtigsten Eicosanoide und verdeutlicht die gegensätzlichen Wirkungen.

Tabelle 2: Wirkungen verschiedener Eicosanoide [HAHN et al 2006a S. 43, SINGER 1994 S. 44, SIMOPOULOS 1999]

Syntheseort	Synthetisiert aus AA	Wirkungen	Synthetisiert aus EPA	Wirkungen
Leukozyten	Leukotrien B ₄	Stark inflammatorisch, stark chemotaktisch, adhäsiv	Leukotrien B ₅	Schwach inflammatorisch, schwach chemotaktisch
Thrombozyten	Thromboxan A ₂	aggregatorisch, vasokonstriktorisch	Thromboxan A ₃	geringe biologische Wirkung
Endothelzellen	Prostaglandin E ₂ und I ₂	anti-aggregatorisch, vasodilatatorisch	Prostaglandin I ₃	anti-aggregatorisch, vasodilatatorisch

Da die Menge wie auch das Verhältnis der einzelnen Eicosanoidserien vom jeweiligen alimentären Fettsäuremuster mitbestimmt wird, eröffnet sich hierdurch die Möglichkeit, pathophysiologisch relevante Stoffwechselabläufe diätetisch zu beeinflussen. Das therapeutische Potenzial einer modulierten Fettsäurezufuhr wird u.a. bei entzündlichen

Erkrankungen wie Rheumatoider Arthritis, Colitis ulcerosa, Psoriasis sowie Atherosklerose genutzt.

Da die aus AA und EPA gebildeten Eicosanoide vielfach gegensätzlich wirken ist das Verhältnis von ω -6 zu ω -3-FS im Nahrungsfett von erheblicher physiologischer Bedeutung. Gemäß WHO/FAO und D-A-CH-Zielvorgaben bewegt sich dieser Quotient bei 5:1. In der Altsteinzeit hat der Quotient 1-2:1 betragen. Gegenwärtig beläuft er sich in Deutschland nach dem Ernährungsbericht von 2004 für Männer auf 6,6:1 und für Frauen auf 6,1:1 [GASSMANN 2006, DGE 2004 S35ff]. SIMOPOULOS [1999] spricht bei westlicher Ernährungsweise sogar von einem Quotienten von 20-30:1.

Über die adäquate Tageszufuhr von ω -3-FS und den zur Gesundheitsförderung allgemein zu erstrebenden Anteil von Fischölfettsäuren besteht indessen keine Einmütigkeit. Während die DGE für ω -3-FS in den D-A-CH Referenzwerten von insgesamt 0,5% der Nahrungsenergie ausgeht, beträgt die Zielsetzung der WHO/FAO 1-2% und die der DRI 0,6-1,2% [GASSMANN 2006, DGE 2004 S35ff, ROCHE 1999]. Die hinsichtlich des zu erstrebenden Anteils von EPA und DHA an den ω -3-FS bestehenden Meinungsverschiedenheiten beruhen vornehmlich auf unterschiedlichen Auffassungen über das Ausmaß und die Notwendigkeit der Biosynthese von EPA aus ALA bei einer abwechslungsreichen gemischten Kost.

Die tatsächliche durchschnittliche Aufnahme liegt allerdings weit unter diesen Empfehlungen. Erhebungen in England haben eine durchschnittliche EPA und DHA-Zufuhr von ca. 25 mg/d ergeben, damit bestünde eine Bedarfslücke von ca. 100 mg EPA und DHA pro Tag [GREGORY et al. 1990, ROCHE 1999]. Nach dem Ernährungs-Survey von 1998 sind die DHA- und EPA-Aufnahmen in Deutschland berechnet worden und liegen für Männer zwischen 50 und 676 mg/d und für Frauen zwischen 32 und 507 mg/d [GASSMANN 2006]. Die Schließung dieser Bedarfslücke könnte entweder durch den täglichen Verzehr von 30-60 g fettreichem Fisch (bzw. 2-3 Fischmahlzeiten pro Woche) oder durch die Supplementierung mit Fischölkapseln erfolgen.

2.3.3.3 Omega-3-Fettsäuren und Atherosklerose

Die biologische Wirksamkeit von ω -3-FS in der Primär- und Sekundärprävention von kardiovaskulären Erkrankungen wird intensiv erforscht. *Tabelle 3* ist eine Zusammenfassung der bisher beobachteten *positiven* Effekte aus durchgeführten vitro-Studien, Tierexperimenten und auch Humanstudien von ω -3-FS auf Risikofaktoren der Atherosklerose und hier insbesondere auf inflammatorische Marker.

Tabelle 3: Postulierte Effekte von ω -3-FS auf an der Progression der Atherosklerose beteiligte Faktoren nach SIMOPOULOS [1999] und JUMP [2002]

Faktor	Funktion	Effekte eine ω -3-Supplementierung
Thromboxan A ₂	Thrombozytenaggregation, Vasokonstriktor	↓
Prostaglandin I ₃	Vermindert Thrombozytenaggregation, Vasodilator	↑
Leukotrien B ₄	Erhöht Adhäsion von Monozyten am Endothel, wirkt inflammatorisch und chemotaktisch	↓
Fibrinogen	Blutgerinnungsfaktor, Inflammationsmarker	↓
PDGF	Aktiviert PAI-1	↓
Freie Radikale	Oxidieren LDL und erleichtern so die Aufnahme in die Intima, wirken zellschädigend	↓
Interleukin-1	Wirkt proinflammatorisch, erhöht die Adhäsivität des Endothels, wirkt prokoagulatorisch	↓
TNF- α	Wirkt proinflammatorisch, aktiviert PAI-1, erhöht Expression von Adhäsionsmolekülen	↓
Lipoprotein a	Wirkt atherogen und thrombogen	↓
Triglyceride	Erhöht das KHK-Risiko	↓
HDL	Senkt das KHK-Risiko	(↑)
tPA	Erhöht die endogene Fibrinolyse, Gegenspieler des PAI-1	↑
Platelet activating factor	Aktiviert Thrombozyten und Leukozyten	↓
NF κ B	Ausschüttung von IL-1, TNF α , aktiviert Leukozyten, Expression von Adhäsionsmolekülen	↓
Blutdruck	Erhöht das KHK-Risiko	↓

↑ Ausschüttung wird durch ω -3-Fettsäuren verstärkt

↓ Ausschüttung wird durch ω -3-Fettsäuren gesenkt bzw. Senkung des Blutdrucks

Die hier möglichen positiven Effekte einer ω -3-Fettsäuren-Supplementierung führten zu vielen weiteren Studien, die allerdings diese positiven Erwartungen nicht immer erfüllen konnten.

2.3.3.4 Aktuelle Studienlage ω -3-Fettsäuren — Endpunktstudien

Die Mehrzahl der bislang durchgeführten und z.T. groß angelegten Kohorten- und Fall-Kontrollstudien ergaben einen kardioprotektiven Effekt einer an Fischöl reichen Ernährung (siehe *Tabelle 4*).

Für die *primäre Prävention* wurde in einer Meta-Analyse von 11 Kohortenstudien gezeigt, dass im Vergleich zu einer Ernährung ohne Fisch ein Verzehr von Fisch (≥ 1 mal pro Woche) das Risiko für eine tödliche KHK leicht aber signifikant senkt [HE et al. 2004]. Eine weitere Meta-Analyse von 14 Kohorten- und fünf Fall-Kontroll-Studien bestätigt ebenso, dass ein mäßiger Fischverzehr im Vergleich zu einer Ernährung mit wenigen oder keinen Fischmahlzeiten das Risiko für eine tödliche KHK aber auch für die KHK insgesamt signifikant senkt [WHELTON et al. 2004]. Ein systematischer Review von HOOPER et al. [2006] von 48 randomisierten, kontrollierten Interventionsstudien sowie 41 prospektiven Kohortenstudien konnte allerdings für die Interventionsstudien bei den Personen mit einer zusätzlichen Zufuhr von ω -3-FS keine signifikante Senkung des Risikos für Herz-Kreislauf-Erkrankungen feststellen. Auch die getrennte Analyse der Interventionsstudien mit DHA und EPA bzw. ALA ergab keine signifikanten Effekte. Nur die Ergebnisse der Kohortenstudien sprachen für eine Senkung der Mortalität. MARCKMANN und GRONBAEK [1999] analysierten in ihrer systematischen Übersicht acht prospektive Kohortenstudien. Sie stellten fest, dass bei hohem Risiko für eine KHK die KHK-Mortalität durch Fischkonsum von im Mittel 40-60 g/ d signifikant gesenkt werden kann, bei niedrigem Risiko dagegen nicht. Ein weiterer systematischer Review stützt sich auf 12 randomisierte, kontrollierte Interventionsstudien und auf 22 prospektive Kohortenstudien zur Wirksamkeit von ω -3-Fettsäuren auf Herz-Kreislauf-Erkrankungen [WANG et al. 2006]. Dabei wurden Studien zur primären und sekundären Prävention erfasst. Die Autoren kommen zu dem Schluss, dass der Verzehr langkettiger ω -3-Fettsäuren aus Fisch oder Fischöl-Supplementen die Gesamtmortalität und das Auftreten verschiedener Herz-Kreislauf-Krankheiten reduziert, allerdings sind diese Effekte in der sekundären Prävention deutlich stärker ausgeprägt (s.u.) als in der Primärprävention. Zusammenfassend kann bei der Primärprävention für kardiovaskuläre Ereignisse von einem leicht protektiven Effekt der ω -3-Fettsäuren ausgegangen werden. Es fehlen jedoch bisher gut kontrollierte, doppelblinde Interventionsstudien, die diesen Trend der Effektivität der ω -3-FS-Supplementierung in der Primärprävention unter Beweis stellen.

Im Bereich der *Sekundärprävention* von Herz-Kreislauf-Erkrankungen wurde in einer kontrollierten Meta-Analyse, die 11 randomisierte, kontrollierte Interventionsstudien

umfasste, festgestellt, dass sowohl ein gesteigerter Fischkonsum sowie eine regelmäßige ω -3-FS-Supplementierung das Risiko eines plötzlichen Herztodes, eines (tödlichen) Herzinfarkt sowie der Gesamtmortalität signifikant senken kann [BUCHER et al. 2002]. JACOBSEN [2006] plädiert in seinem Review aufgrund der sehr zahlreichen und allgemein sehr guten Studienaussagen für eine regelmäßige Sekundärprävention der Koronaren Herzerkrankungen mit ω -3-Fettsäuren.

Die bisher größte Interventionsstudie zur Sekundärprävention von Herz-Kreislauf-Erkrankungen durch ω -3-Fettsäuren-Supplementierung wurde in Italien mit der GISSI-Prevenzione trial an über 11.000 Patienten nach einem Myokardinfarkt durchgeführt [GISSI-PREVENZIONE INVESTIGATORS 1999]. Den freiwilligen Probanden wurde über einen Zeitraum von 3,5 Jahren entweder 1 g PUFA, 300 mg Vitamin E, 1 g PUFA und 300 mg Vitamin E oder ein Placebo täglich verabreicht. Bei den beiden Gruppen, die ω -3-Fettsäuren konsumierten, sank das allgemeine Risiko eine tödlichen KHK, einen nichttödlichen Herzinfarkt und einen nichttödlichen Schlaganfall zu erleiden um ca. 20%. Auch die tödlichen Herzinfarkte und Schlaganfälle traten bei Probanden, die ω -3-Fettsäuren einnahmen, signifikant seltener auf, als bei Personen in der Placebogruppe aber auch in der reinen Vitamingruppe. Dabei war in den Effekten kein Unterschied zwischen den beiden Verumgruppen zu erkennen, d.h. es kann davon ausgegangen werden, dass von der zusätzlichen Gabe von Vitamin E ging kein Zusatznutzen ausging.

Tabelle 4 zeigt eine Übersicht von durchgeführten Kohorten- und Interventionsstudien mit fischreicher Ernährung oder ω -3-Fettsäure-Supplementen.

Tabelle 4: Ergebnisse aus Kohorten- und Interventionsstudien zum Einfluss von ω -3-FS auf KHK und die Koronarsterblichkeit

Primärprävention						
Literatur	n	Supplementation/ Ernährung	t	Studiendesign	Biomarker	Resultat
ASCHERIO et al. 1995	44895	geringer Fischkonsum/ ω -3-FS vs hoher Fischkonsum/ ω -3-FS (\emptyset 0,07 vs 0,58 g EPA, DHA /d)	6J	Kohortenstudie Kollektiv, zu Beginn kein KHK, nur ♂	KHK/ Mortalität	-
ISO et al. 2006	41578	geringer Fischkonsum vs hoher Fischkonsum (\emptyset 23 vs 180 g Fisch/d)	10J	Kohortenstudie, zu Beginn kein KHK	nichttödlicher MI tödlicher MI KHK	+ - +
MORRIS et al. 1995	21185	geringer Fischkonsum vs hoher Fischkonsum (< 1 Fischmahlzeit / bis > 5 Fischmahlzeiten/ W, 4 Stufen)	4J	Kohortenstudie Kollektiv, zu Beginn kein KHK, nur ♂	tödlicher MI/KHK	-
ALBERT et al. 1998	20551	geringer Fischkonsum/ ω -3-FS vs hoher Fischkonsum/ ω -3-FS (\emptyset 0,3 vs 7,4 g EPA, DHA /d.)	11J	Kohortenstudie Kollektiv, zu Beginn kein KHK, nur ♂	tödlicher MI Mortalität nichttödlicher MI	+ + -
Sekundärprävention						
Literatur	n	Supplementation/ Ernährung	t	Studiendesign	Biomarker	Resultat
BURR et al. 1989	2033	Diät mit hohem Fischkonsum vs. Reduktion gesättigter Fettsäuren oder Diät mit hohem Ballaststoffanteil	2J	Kohortenstudie nach MI nur ♂	Mortalität	+
NILSEN et al. 2001	300	0,85 g EPA, DHA/d vs. Maisöl	1,5J	p, r, d-b, p-c nur ♂ nach MI	MI Angina Pectoris	- -
SINGH et al. 1997	360	1,08 g EPA 7d oder (2,9 g ALA /d) oder Placebo	1J	p, r, d-b, p-c nach MI	MI tödlicher MI Angina Pectoris	+ + +
GISSI-PREVENZIONE INVESTIGATORS 1999	11324	1 g ω -3-FS/d vs ω -3-FS + Vit. E vs Vit.E vs Placebo	3,5J	p, r, d-b, p-c Studienbeginn spätestens 3 M nach MI	Mortalität tödlicher MI	+ +

p= prospektiv, r= randomisiert, d-b= doppelt-blind, p-c= placebo-kontrolliert

+ signifikant protektiver Effekt

- kein Effekt

2.3.3.5 Aktuelle Studienlage ω -3-Fettsäuren und inflammatorische Parameter

Schon in den 1990er Jahren konnten DE CATHERINA et al. [1995, 1996] wie auch WEBER et al. [1995] bei in vitro Studien an menschlichen Endothelzellen zeigen, dass DHA die Ausschüttung inflammatorischer Cytokine (IL-1, IL-6, IL-8 und TNF- α) reduziert. Dadurch wurde die Expression von CAM's auf der Endotheloberfläche vor allem die von VCAM-1 unterdrückt. WEBER et al. [1995] konnten weiterhin eine verminderte Expression des nuklearen Faktors κ B beobachten. MAYER et al. [2002] konnten allerdings die gesteigerte Expression von Cytokinen in vitro und damit eine verminderte Expression von CAM's nicht bestätigen, trotzdem wurde auch hier ein vermindertes Rollen von Leukozyten am Endothel und die anschließende Leukozytenadhäsion unter Einwirkung von DHA und EPA beobachtet.

In vivo fanden aufgrund dieser Feststellungen zahlreiche Humanstudien statt, die jedoch uneinheitliche Ergebnisse zeigen. ENDRES et al. [1996] fanden eine verringerte Bildung proinflammatorischer Cytokine (u.a. der Interleukine 1, 2, 4, 6, 8 und 10 sowie von TNF- α) durch eine orale Gabe von ω -3-Fettsäuren. ACCINNI et al. [2006] beobachteten in einem randomisierten Parallelgruppenvergleich an 57 Probanden mit Dyslipidämie, dass eine Gabe von ω -3-Fettsäuren in Kombination mit Vitamin E und Niacin die Ausschüttung von IL-1, TNF- α und Thromboxan B₂ signifikant senken kann.

Der in vitro beobachtete Zusammenhang zwischen der Höhe der ω -3-Fettsäuren-Zufuhr und der verminderten Expression von Adhäsionsmolekülen konnte in Humanstudien nur selten gezeigt werden. Einige Studien beobachten hier sogar einen signifikanten Anstieg [SELJEFLOT et al. 1998 und JOHANSEN et al. 1999] der Adhäsionsmoleküle, vor allem bei höherer EPA und DHA-Dosis [ESCHEN et al. 2004].

Über den Zusammenhang der Inflammationsmarker hsCRP und Leukozytenanzahl mit der ω -3-Fettsäuren-Zufuhr gab es bisher vergleichsweise wenige Interventionsstudien. MADSEN et al. [2001] haben an 269 Personen den Zusammenhang von CRP-Serum-Spiegeln mit den DHA-Konzentrationen in Granulozyten untersucht. Dabei stellten sie einen inversen Zusammenhang fest, das heißt mit steigender DHA-Konzentration fiel der CRP-Spiegel signifikant niedriger aus. 2003 konnte die gleiche Arbeitsgruppe diese Beobachtung bei 60 Probanden allerdings nicht bestätigen [MADSEN et al. 2003]. Drei weitere Studien, die die Aufnahme von ω -3-Fettsäuren mit einem detaillierten Ernährungsfragebogen gemessen haben, konnten jeweils erhöhte hsCRP-Spiegel bei niedriger PUFA-Aufnahme feststellen [ZAMPELAS et al. 2005, LOPEZ-GARCIA et al. 2004, NIU et al. 2006]. ZAMPELAS et al. [2005] beobachteten neben dem erhöhten hsCRP-Spiegel zusätzlich erhöhte

Leukozytenzahlen bei niedrigem Fischkonsum. Interventionsstudien mit einer zusätzlichen Aufnahme von ω -3-FS durch Supplemente gingen allerdings i.d.R. nicht mit einer Senkung des hsCRP-Spiegels einher. Lediglich die Untersuchungen von BROWNING et al. [2007] und SATOH et al. [2007] beobachteten signifikant abfallende hsCRP-Spiegel durch eine ω -3-Fettsäure-Supplementierung.

Tabelle 5 stellt die wichtigsten Humanstudien zum Einfluss einer ω -3-Fettsäure-Supplementierung auf inflammatorische Parameter übersichtlich dar.

Tabelle 5: Ergebnisse aus Interventionsstudien zum Einfluss von ω -3-Fettsäuren auf einzelne inflammatorische Parameter

Literatur	n	Supplementation	t	Studiendesign	Biomarker	Ergebnisse	
BERSTAD et al. 2003	82	Gr.1: 2,4 g EPA u. DHA /d	18 M	p, r, p-k, d-b	sVCAM-1	ns	
		Gr.2: Placebo (Maisöl)		nur ♂ mit KHK Risiko	sICAM-1	ns	
BROWNING et al. 2007	30	Gr.1: 4,2 g EPA + DHA /d	je 12 W	p, r, co nur ♀ BMI>25	CRP	↓	
		Gr.2: Placebo (Öl- u. Linolsäure)			Fibrinogen	ns	
					PAI-1	ns	
IL-6	↓						
CAZZOLA et al. 2007	155	Gr.1: 1,35 EPA /d	6 M	p, r, p-k,, d-b ♂ (18-42 J, n=93) ♂ (53-70 J, n=62)	sSelectin	↓ mit steigender Dosis bei Jüngeren	
		Gr.2: 2,7 EPA /d			Lipid-Peroxidation	↑ bei Älteren mit hoher Dosis	
		Gr.3: 4,05 EPA /d				sICAM-1	ns
		Gr.4: Placebo (k.A.)				sVCAM-1	ns
CHAN et al. 2002	48	Gr.1: Atorvastatin	6 W	p, r, p-k, d-b übergewichtige mit Dyslipidämie	hsCRP	Statingabe senkt alle Parameter, kein zus. Einfluss von ω -3-FS	
		Gr.2: 4,0 g EPA + DHA /d			IL-6		
		Gr.3: Atorvastatin + 4,0 g EPA + DHA /d			TNF- α		
		Gr.4: Placebo (k.A.)					
ESCHEN et al 2004	60	Gr.1: 5,9 g EPA + DHA /d	12 W	p, r, p-k, d-b	sVCAM-1	ns	
		Gr.2: 1,7 g EPA + DHA /d			sICAM-1	♂ ns	
		Gr.3: Placebo (Olivenöl)				♀: ↓ in Gr.2 ↑ in Gr.1	
FINNEGAN et al. 2003	150	Gr.1: 0,8 EPA + DHA /d	6 M	p, r, p-k, d-b	Fibrinogen	ns	
		Gr.2: 1,7 EPA + DHA /d			PAI-1	ns	
		Gr.3: 4,5 ALA /d			tPA	ns	
		Gr.4: 9,5 ALA /d					
		Gr.5: Placebo (LA)					
FUJIOKA et al. 2006	141	Gr.1: 0,86 EPA + DHA /d	12 W	p, r, p-k, d-b	hsCRP	ns	
		Gr.2 Placebo (k.A.)			TNF- α	ns	

Literatur	n	Supplementation	t	Studiendesign	Biomarker	Ergebnisse
GEELEN et al. 2004	84	Gr.1: 1,5 g EPA + DAH /d Gr.2: Placebo (Sonnenbl.öl)	12 W	p, r, p-k, d-b	hsCRP	ns
HANSEN et al. 2000	224	Gr.1: 3,8 g EPA /d Gr.2: 3,6 g DHA /d Gr.3: Placebo (Maisöl)	7 W	p, r, p-k, d-b	PAI-1	↑ in allen Gr. Kein Eff. zw. den Gr.
HJERKINN et al. 2005	524	Gr.1: Placebo (k.A.) Gr.2: Diätberatung + Placebo Gr.3: 2,4 g PUFA/d Gr.4: 2,4 g PUFA /d + Diätberatung	3 J	p, r, p-k nur ältere ♂ mit Hyperlipidämie	sICAM-1 sVCAM-1 tPAag vWf	↓ Gr. 2 ↓ Gr. 3 ↓ Gr. 4 ns ↓ Gr. 2 Rest ns ns
JOHANSEN et al. 1999	31	5,1 g EPA + DHA/d	1 M	p KHK-Patienten	tPAag vWf sVCAM-1	↓ ↓ ↑
LEE et al. 2006	77	Gr.1: 1 g EPA + DHA /d Gr.2: Kontrolle, ohne Placebo	3 M	p, r Patienten nach MI unter Standardtherapie	Fibrinogen vWf IL-6	ns ns ns
MADSEN et al. 2003	60	Gr.1: 6,6 g EPA + DHA /d Gr.2: 2,0 g EPA + DHA /d Gr.3: Placebo (Olivenöl)	12 W	p, r, p-k, d-b	hsCRP	ns
MILES et al. 2001	140	Gr.1: 1,2 g EPA + DHA /d Gr.2: Placebo (Palm- und Sojaöl)	12 W	p, r, p-k, d-b gesunde Probanden	sICAM-1 sVCAM-1	ns ↓ bei Prob. ≥55J
RALLIDIS et al. 2003	76	Gr.1 15 ml. Leinöl /d Gr.2 15 ml Distelöl /d	3 M	p, r ♂ mit Dyslipidämie	CRP IL-6	↓ in Gr. 1 ↓ in Gr. 1
SAMPSON et al. 2001	50	Gr.1: 2,08 g EPA + DHA /d nur Kontrolle, keine PG	3 W	p Verumgr. Nicht med. beh. T2DM, Kontrolle gesunde Prob.	sICAM-1 Leukotrien B ₄ PAI-1- Aktivität	ns ns ns
SATOH et al. 2007	44	Gr.1: 1,8 g EPA /d + Diät Gr.2: nur Diät	3 M	p, r Prob. Mit MetS und T2DM	CRP	↓
SELJEFLOT et al. 1998	41	Gr.1: 4,8 g EPA +DHA /d Gr.2 Placebo (gemischte Öle) Gr.3: 75 mg VitE, 150 mg VitC, 15 mg β-Carotin /d Gr.4: Placebo (Erdnussöl)	6 W	p, r, p-k, d-b nur ♂ Raucher Hyperlipidämie	tPAag vWf sVCAM-1	↓ (Gr 1) ↓ (Gr 1) ↑ (Gr 1)
TOFT et al. 1997	78	Gr.1: 4,0 g EPA + DHA /d Gr.2: Placebo (Maisöl)	16 W	p, r, p-k, d-b Personen mit	PAI-1 tPA	ns ns

Literatur	n	Supplementation	t	Studiendesign	Biomarker	Ergebnisse
				Hypertonie	Fibrinogen	ns
VEGA-LÓPEZ et al. 2004	80	Gr.1: 1,5 g EPA + DHA /d Gr.2 800 IU α -Tocopherol /d Gr.3: 1,5 g EPA + DHA + 800 IU α -Tocopherol /d Gr.4 Placebo	12 W	p, r, p-k, d-b	hsCRP IL-6 TNF- α	ns ns ns
WOODMAN et al. 2003	51	Gr.1: 4,0 g EPA /d Gr.2: 4,0 g DHA /d Gr.2: Placebo (Olivenöl)	6 W	p, r, p-k, d-b T2 DM	PAI-1 tPA vWf	ns ns ns

p: prospektiv; r: randomisiert; p-k: placebo-kontrolliert; d-b: doppelt-blind, co: crossover, k.A.: keine Angabe

↑ steigt signifikant an

↓ sinkt signifikant

ns: keine signifikanten Veränderungen

Nach den Studien an Inuits in Grönland, die bei einer sehr hohen EPA und DHA-Aufnahme verlängerte Blutungszeiten und eine eingeschränkte Thrombozytenadhäsivität zeigten, gibt es für praktikable, täglich anwendbare ω -3-Fettsäure-Dosierungen für den antithrombotischen Effekt der dieser Fettsäuren sehr widersprüchliche Angaben. Einige Studien fanden zwar Zusammenhänge, die allerdings sehr marginal ausfielen. Viele, vor allem aktuelle Studien, fanden gar keine Zusammenhänge zwischen einer Supplementierung von EPA und/ oder DHA und fibrinolytischen Parametern (siehe *Tabelle 5*). Ältere Daten und auch Daten aus Tierversuchen sprechen dagegen von antithrombogenen Eigenschaften der langkettigen ω -3-FS. Hierbei kamen allerdings sehr hohe Dosen von ω -3-Fettsäuren zum Einsatz, die in der Praxis beim Menschen nicht (dauerhaft) eingesetzt werden können [KRISTENSEN et al. 2001].

Nichtsdestotrotz sprechen die Daten aus den epidemiologischen Langzeitstudien für eine kardioprotektive Wirkung der ω -3-Fettsäuren. Diese bedeutenden Effekte sind wahrscheinlich nicht nur auf die antithrombotischen Effekte sondern vielmehr auf die antiarrhythmischen Effekte zurückzuführen [KRISTENSEN et al. 2001, JACOBSON 2006].

2.3.4 Antioxidantien und Inflammation

Große epidemiologische Studien in den 1980- und 90er Jahren ließen Zusammenhänge zwischen der Ernährungsweise und dem kardiovaskulären Risiko erkennen. Vor allem eine obst- und gemüsereiche und damit antioxidantienreiche Ernährungsform ist nach diesen Studien mit einem deutlich niedrigeren Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen assoziiert, wobei antiinflammatorische Prozesse wahrscheinlich eine Rolle spielen [ASPLUND 2002]. Auch Personen, die antioxidative Supplemente konsumierten, profitierten durch ein geringeres kardiovaskuläres Risiko. Diese Beobachtungen führten zu einer Reihe von

randomisierten und kontrollierten Interventionsstudien, die diese beobachteten positiven Auswirkungen einzelner antioxidativ wirksamer Lebensmitteln oder auch einzelner Nahrungsergänzungsmittel in unterschiedlichen Dosierungen und Kombinationen bestätigen sollten. Dabei galt das Interesse neben der Prävention kardiovaskulärer Ereignisse auch dem Wirkmechanismus und einzelnen Risikomarkern.

Für die vorliegende Arbeit standen dabei die Auswirkungen von Antioxidantien auf inflammatorische und fibrinolytische Parameter im Mittelpunkt.

2.3.4.1 Biochemische Grundlagen

Freie Radikale

Oxidative und reduktive Prozesse spielen als elementare biochemische Reaktionen in zellulären Systemen eine entscheidende Rolle. Als Zwischenprodukte fallen hierbei instabile, hochreaktive, kurzlebige Substanzen, freie Radikale, oder andere, nicht-radikalische Substanzen an, die unter dem Begriff reaktive Sauerstoffspezies (ROS) zusammengefasst werden. Die Bildung von ROS ist sowohl auf endogene Mechanismen als auch exogene Faktoren zurückzuführen (siehe *Tabelle 6*).

Tabelle 6: Wichtige endogen und exogene Quellen für ROS

Endogene Mechanismen	Exogene Faktoren
Mitochondriale Atmungskette	UV-Licht
Purinabbau	radioaktive Strahlung
Katecholaminoxidation	Arzneimittel
Arachidonsäuremetabolismus	Zigarettenkonsum
Autoxidation von Oxy-Hämoglobin, Thiolen	Luftschadstoffen
Lipidoxidation (OxLDL)	Alkoholkonsum

Wichtige im Körper entstehende Radikale und reaktive Sauerstoffspezies sind beispielsweise das Wasserstoffperoxid, das Hydroxylanion-Radikal, der Singulett-Sauerstoff oder das Superoxid-Anion-Radikal.

Radikale erfüllen im Organismus spezifische physiologische Funktionen. So üben sie beispielsweise regulatorische Aufgaben im Stoffwechsel oder bei der intrazellulären Mikroorganismenabwehr aus.

ROS können jedoch andererseits aufgrund ihrer toxischen Wirkungen zu Schäden auf subzellulärer und zellulärer Ebene führen. Aufgrund ihrer hohen Reaktivität interagieren freie

Radikale und ROS mit verschiedensten biologischen Strukturen wie Lipiden, Proteinen, Kohlenhydraten und Nucleinsäuren. In den Blutgefäßen von Makrophagen sezernierte ROS oxidieren LDL, aktivieren den Fibrinolysehemmer PAI-1 und schädigen das Gefäßendothel. Neben diesen Membranschäden können Zell- und Enzymmutationen entstehen oder Funktionen der Signalübertragung oder der Enzymaktivität eingeschränkt oder verändert werden. Krankheiten, die hiermit in Verbindung gebracht werden sind verschiedene Krebserkrankungen und vor allem auch die Atherosklerose [HAHN et al. 2006 S. 202ff]. Ein Überschuss an freien Radikalen und ROS ist deshalb für den Körper unbedingt zu vermeiden.

Antioxidative Systeme

Um sich vor den freien Radikalen und ROS zu schützen, verfügt der Organismus über ein antioxidatives Schutzsystem, das in der Lage ist, die Oxidation von Substraten zu verhindern, zu hemmen oder zu unterbrechen. Unterschieden werden hierbei endogene und exogene Antioxidantien (siehe *Tabelle 7*). Die antioxidative Kapazität ergibt sich aus der Summe endogen und exogen verfügbarer Schutzmechanismen, die für ein Wirkungsgleichgewicht von Prooxidantien und Antioxidantien sorgen. Verschiebt sich die Balance zwischen Synthese und Abbau zuungunsten des Körpers und kommt es damit zu einer Anreicherung von ROS, können schwerwiegende Funktionsstörungen in Erscheinung treten. Dieser Zustand wird als oxidativer Stress bezeichnet [HAHN et al. 2006 S. 202ff]. Der Zufuhr von Antioxidantien über die Ernährung kommt dabei eine entscheidende Bedeutung zu. Einerseits kann durch die Zufuhr von Enzym-Cofaktoren des endogenen antioxidativen enzymatischen Schutzsystems (z.B. Selen, Kupfer, Mangan, Zink) oder andererseits durch Antioxidantien des exogenen nichtenzymatischen Schutzsystems (z.B. Vitamin C, Vitamin E, Carotinoide, Flavonoide) dieser Mangel und oxidative Stresszustand behoben werden (*Tabelle 7*) [DGE 2001 S. 213, HAUNER und WATZL 2001].

Table 7: Ausgewählte Nährstoffe mit endogenem oder exogenem antioxidativem Wirkmechanismus

Nährstoff	wirksam als bzw. in	wichtige Quellen ¹
<i>endogen</i>		
Selen	Glutathionperoxidase	Fleisch, Fisch, Linsen
Mangan	Superoxidmutase	Tee, Spinat, Hafer
Kupfer	Superoxidmutase	Getreideprodukte, Innereien, Nüsse, Tee
Zink	Superoxidmutase	Fleisch, Milch und Milchprodukte
Eisen	Fe-Katalase	Fleisch, Getreideprodukte
Coenzym Q ₁₀	Ubichinol-10	Fisch, Fleisch, Nüsse
<i>exogen</i>		
Vitamin C (Ascorbat)		Sanddorn, Paprika, Zitrusfrüchte
Vitamin E (Tocopherole und Tocotrienole)		Pflanzenöle, Nüsse, Weizenkeime
Vitamin A		Leber
Carotinoide wie z.B. β -Carotin, Lycopin, Lutein		grüne und gelbe Gemüsesorten, z.B. Möhren, Tomaten, Paprika
Selen		Fleisch, Fisch, Linsen
Coenzym Q ₁₀		Fisch, Fleisch, Nüsse
Glutathion		Avocado, Spinat, Tomaten
Liponsäure		Fleisch, tierische Fette
Phenolsäure		Rotwein, Weintrauben, Zwiebel
Flavonoide		Tee, Äpfel, Kaffee, Beeren
Terpene		Thymian, Fenchel
Phytoöstrogene		Soja

¹[DGE 2001]

Vermutlich beseitigt nicht ein einziges Antioxidans das Ungleichgewicht, sondern die Zufuhr einer Mischung verschiedener Antioxidantien, wie sie in Lebensmitteln vorkommt. Die dabei durch die Nahrung zugeführten wesentlichen nicht-enzymatischen exogenen Antioxidantien sind die Vitamine E und C, Coenzym Q₁₀ sowie die Carotinoide β -Carotin und Lycopin, die sich einerseits in ihrer Wirkung ergänzen, jedes einzelne aber auch spezifische Aufgaben erfüllt [MARCHIOLI 1999]. So stellt Vitamin C das wichtigste Antioxidans der hydrophilen Phase dar, während Vitamin E in lipophilen Medien (z.B. Zellmembran, LDL) ROS eliminieren und lipidperoxidative Prozesse unterbrechen kann und damit eine antiinflammatorische Wirksamkeit besitzt. Im Bereich der Phasengrenzen wirken beide

Vitamine synergistisch zusammen, wobei Vitamin E sein antioxidatives Potential zurückgewinnt. Das β -Carotin ergänzt die antioxidative Wirkung von Vitamin E, indem es eine Unterbrechung oxidativer Kettenreaktionen herbeiführt und freie Radikale bindet [NIKI et al 1995, DIAZ et al. 1997]. Für die Regeneration von oxidiertem Vitamin E ist u.a. Coenzym Q₁₀ aber auch Vitamin C von Bedeutung.

Die weiteren Ausführungen beschränken sich auf Vitamin E und C sowie Carotinoide, da diese Nährstoffe bereits intensiv untersucht worden sind. Bisher gibt es nur wenige Studien über die antioxidativen Wirkungen von sekundären Pflanzenstoffen oder auch Mineralstoffen beim Menschen [HAUNER und WATZL 2001].

2.3.4.2 Vitamin E

Vitamin E ist ein Sammelbegriff für alle Tocopherol- und Tocotrienolarten, von denen nur das α -Tocopherol am weitesten verbreitet ist und über die höchste biologische Wertigkeit verfügt.

Vitamin E wird ausschließlich von Pflanzen synthetisiert. Große Mengen an Vitamin E finden sich vor allem in Nahrungsmitteln mit einem hohen Anteil mehrfach ungesättigter Fettsäuren. Gute Vitamin-E-Quellen sind daher pflanzliche Öle wie z.B. Weizenkeimöl, Sonnenblumenöl oder Olivenöl. Der Vitamin E-Gehalt von Pflanzenölen korreliert dabei mit dem Anteil ungesättigter Fettsäuren, wodurch natürlicherweise ein Oxidationsschutz erreicht wird [BÄSSLER et al. 2002 S. 391].

Die Zufuhrempfehlungen für Vitamin-E orientieren sich deshalb an der Polyenfettsäurezufuhr. Grundsätzlich werden für den Schutz von 1 g Linolsäure 0,4 mg Tocopherol angesetzt. Aus den Empfehlungen zur Energiezufuhr und prozentualer Aufteilung von Fettsäuren ergeben sich für die empfohlene Aufnahme von Tocopherol bei Erwachsenen Werte zwischen 11 und 15 mg/d. Die Versorgungssituation mit Vitamin E hat sich in Deutschland in den letzten Jahren erheblich verbessert, sie liegt in allen Altersgruppen etwa in Höhe des jeweiligen Referenzwertes [HAHN 2006 S. 208]. Ausgewählte Personenkreise, wie z.B. solche mit erhöhtem oxidativem Stress, haben einen erhöhten Bedarf an Vitamin E. Auch mögliche präventive Effekte durch Bindung von freien Radikalen dieses Vitamins in Bezug auf Herz-Kreislauf-Erkrankungen, Krebs oder Makuladegeneration führen zu der Diskussion, die Empfehlungen für die tägliche Aufnahme nach oben zu korrigieren, zumal die Toxizitätsgrenze von Vitamin E sehr hoch liegt, eine LOAEL konnte in klinischen Studien bisher nicht eindeutig bestimmt werden [BÄSSLER et al. 2002 S. 415f, SINGH et al. 2005].

Die verschiedenen Wirkungen einer Vitamin-E-Supplementierung sind in erster Linie auf dessen antioxidative Kapazität und lipophile Eigenschaften zurückzuführen. Die wichtigste biologische Funktion von Vitamin E besteht darin, die Zellmembranen vor oxidativen Schäden zu schützen. Im Zuge der Hemmung der radikalischen Kettenreaktion gibt Vitamin E ein Proton ab und unterbricht unter anderem die Lipidperoxidation von LDL zu oxLDL, indem es zum (reaktionsträgen) Vitamin E-Radikal wird. Dieses Vitamin E-Radikal kann durch Vitamin C, Ubichinol oder Liponsäure reduziert und damit regeneriert werden [BIESALSKI et al. 2002].

Neben dieser Hauptaufgabe als kettenbrechendes Antioxidans kann Vitamin E immunmodulatorisch, antiinflammatorisch, antithrombotisch und antiatherogen wirken [BÄSSLER et al. 2002 S. 339]. Im Einzelnen sind bisher folgende Funktionen beschrieben worden:

- Hemmung der LDL-Peroxidation und damit Unterbindung der Aufnahme von oxLDL durch Makrophagen [SINGH et al. 2005]
- Hemmung der ROS Produktion in Monozyten und damit Hemmung der oxLDL-Bildung und Aktivierung von PAI-1 [SINGH et al. 2005]
- regulatorische Beteiligung an der Proteinsynthese mit Auswirkungen auf die Bildung spezifischer Enzyme [HAHN et al 2006 S. 85]
- Hemmung der Ausschüttung von inflammatorischen Cytokinen wie IL-1, IL-6, IL-8 und TNF- α [SINGH und JIALAL 2004]
- Regulation der Eicosanoidsynthese und damit Beeinflussung der Synthese von Entzündungsmediatoren, dabei u.a. Hemmung der Thromboxansynthese, der Thromboxan-A₂-Freisetzung und der Thrombozytenaggregation [HAHN et al 2006 S. 85]
- Hemmung der Thrombozytenadhäsion und –aggregation [JANDAK et al. 1989]
- Herunterregulierung von Adhäsionsmolekülen (ICAM und VCAM) und damit Reduktion der Monozytenadhäsion am Endothel [COMINACINI et al. 1999]
- Verminderung der Ausschüttung von PAI-1 und CRP [SINGH et al. 2005]
- Hemmung der Ausschüttung von NF κ B in vitro (durch TNF- α induziert) [SUZUKI und PACKER 1993]

Die *Abbildung 4* führt im Überblick die wesentlichen molekularen und zellulären Prozesse auf, die nach dem derzeitigen Kenntnisstand bei der Atherogenese involviert sind und auf welche Weise diese durch Vitamin E aus Sicht beeinflussbar sind [BÄSSLER et al. 2002 S. 442f].

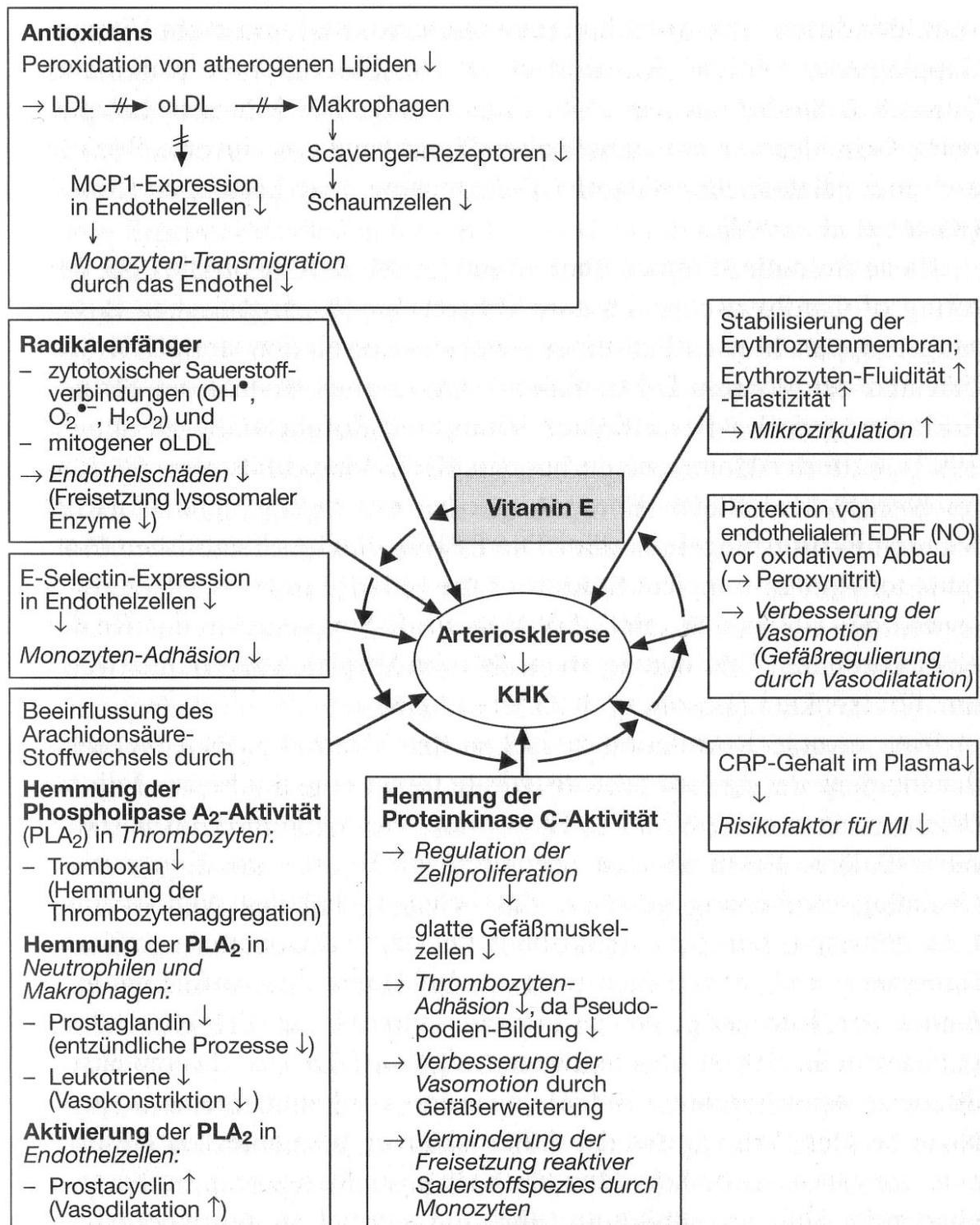


Abbildung 4: Das therapeutische Potential von Vitamin E bei Atherosklerose und KHK [BÄSSLER et al. 2002 S. 443]

Durch die o.g. Eigenschaften werden Vitamin E und hier speziell α -Tocopherol präventive Wirkungen bei den Krankheiten KHK, Krebs, Typ 2 Diabetes, Rheuma, atopischer Dermatitis und Makuladegeneration zugeschrieben. Auch bei erhöhtem oxidativem Stress, wie er

beispielsweise bei Rauchern vorliegt, könnte Vitamin E einen schützenden Effekt ausüben [SINGH et al. 2005].

In vielen In-vitro-Studien aber auch in Tierversuchen, meist mit sehr hoch dosierten Supplementen, konnten die positiven Eigenschaften von α -Tocopherol in Bezug auf Atherosklerose und kardiovaskuläre Erkrankungen bestätigt werden.

Auf die bisher erfolgten Humanstudien mit α -Tocopherol und deren Ergebnisse in Zusammenhang mit Inflammation und KHK wird in den Kapiteln 2.3.4.5 und 2.3.4.6 ausführlich eingegangen.

2.3.4.3 Vitamin C

Das wasserlösliche Vitamin C (= L-(+)-Ascorbinsäure) wird von höheren Pflanzen und den meisten Tieren – jedoch nicht vom Menschen – aus Glucose synthetisiert. Sehr gute Vitamin C-Quellen sind frisches Obst und Gemüse, hier v.a. Hagebutten, Sanddorn, Kiwi oder Paprika. In tierischen Lebensmitteln ist der Vitamin C-Gehalt meist bedeutend niedriger [BÄSSLER et al. 2002 S.244f].

Die Empfehlungen für die tägliche Ascorbinsäurezufuhr schwanken, je nach zu Grunde gelegter Zielsetzung. Die WHO empfiehlt eine Vitamin C-Zufuhr von 30 mg/d, um die klinischen Symptome der klassischen Mangelkrankung Skorbut sicher zu verhüten. Um die präventiven Effekte von Vitamin C zu nutzen, erachtet die DGE derzeit eine Menge von 100 mg/d für Erwachsene als wünschenswert [DGE 2000], teilweise werden auch höhere Zufuhren (ca. 150-200 mg/d oder im Grammbereich) diskutiert. Mit einer durchschnittlichen Zufuhr von ca. 84 mg/d werden diese Werte in Deutschland vielfach nicht erreicht. Besonders problematisch ist die Versorgung bei Rauchern, Senioren, evtl. Diabetikern und Patienten mit diverser Dauermedikation die über einen höheren Bedarf und z.T. eine geringere Resorptionsrate verfügen [WEBER et al. 1996, BÄSSLER et al. 2002 S.252f].

Eine Toxizität ist bei Vitamin C auch bei hohen Dosen nicht gegeben, lediglich Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion sollten die Vitamin C-Zufuhr begrenzen. Vitamin C wird bei vorhandenem Überschuss in der Nahrung entweder nicht resorbiert oder faecal und renal eliminiert [BÄSSLER et al. 2002 S.247f].

Die biologischen Wirkungen von Vitamin C beruhen auf seiner unspezifischen antioxidativen Kapazität. Die charakteristische Eigenschaft der Ascorbinsäure ist ihre Fähigkeit, verschiedene Substanzen zu reduzieren, wobei sie reversibel in eine oxidierte Form, die Dehydroascorbinsäure, übergeht. Zusammen bilden beide Verbindungen ein physiologisch bedeutsames Redoxsystem. Dabei wirkt Vitamin C sowohl als Cofaktor von Enzymen als

auch nicht-enzymatisch. Folgende Wirkungen sind bisher für Vitamin C nachgewiesen worden:

- wirkt als Radikal- und ROS-fänger, z.B. Deaktivierung von H_2O_2
- Regeneration von Vitamin E (siehe oben)
- Schutz von Leukozyten durch Einlagerung von Ascorbinsäure und damit Aktivierung des Immunsystems
- Verbesserung der Endothelfunktion
- Syntheseleistungen wie Bildung von Kollagen, Catecholaminen, Peptidhormonen und L-Carnitin
- Aktivierung von spezifischen Abwehrzellen in der Darmschleimhaut
- Verbesserung der Eisenabsorption durch Reduktion von Fe^{3+} zu Fe^{2+}
- Mitwirkung bei der Eisenübertragung von Transferrin auf Ferritin
- Hemmung der Nitrosaminbildung aus Nitrit
- Inaktivierung von toxischen Stoffen in der Leber.

[HAUNER und WATZL 2001, BÄSSLER et al. 2002 S.248ff, HAHN 2006 S.242 ff]

Zahlreiche experimentelle und epidemiologische Studien belegen die schützenden Effekte von Vitamin C in der Prävention von Herz-Kreislauf-Erkrankungen [GEY et al. 1993, LANGLOIS et al. 2001]. Speziell im niedrigen täglichen Zufuhrbereich zeigt sich eine deutliche Beeinflussung des KHK-Risikos durch eine Vitamin C-Supplementierung [BÄSSLER et al. 2002 S.258]. Aber auch bei Kataraktbildung, Typ 2 Diabetes, Erkältungskrankheiten und Krebs werden vorbeugende oder heilende Effekte diskutiert [HAHN 2006 S. 242ff]. Die synergistischen Effekte von Vitamin C und Vitamin E in der Prävention und Progression der Atherosklerose sind nachgewiesen und aufgrund der Regenerationswirkung von Vitamin C auf Vitamin E nachvollziehbar [CARR et al. 2000]. Auch in vitro Studien zeigten eine protektive Wirkung von Vitamin C. Durch Zugabe von Vitamin C konnte beispielsweise die Oxidation von LDL-Cholesterol verhindert und dabei die Konzentration an Vitamin E und β -Carotin erhalten werden [JIALAL und GRUNDY 1991].

Auf die bisher erfolgten randomisierten Humanstudien mit Vitamin C und deren Ergebnisse in Zusammenhang mit Inflammation und KHK wird in den Kapiteln 2.3.4.5 und 2.3.4.6 ausführlich eingegangen.

2.3.4.4 Carotinoide

β -Carotin mit seiner ausgeprägten Provitamin-A-Aktivität gilt als das bekannteste und quantitativ bedeutendste Carotinoid. Es ist zum Schutz vor photooxidativen Prozessen in fast allen Pflanzen vorhanden. Hohe Konzentrationen finden sich in Möhren, Spinat oder Aprikosen. β -Carotin ist lipophil und damit in Wasser praktisch unlöslich [BÄSSLER et al. 2002 S.272f und 312].

Die wichtigste Quelle von Carotinoiden sind für den Menschen Gemüse und Obst, wobei gelb/orange-farbenen Sorten sowie dunkelgrünen Blattgemüsen die wesentliche Bedeutung zukommt.

Da β -Carotin für den Menschen nicht als essentieller Nährstoff gilt, werden in den einschlägigen Empfehlungen der verschiedenen Länder selten Angaben zum Bedarf gemacht. Jedoch gibt es durchaus Empfehlungen über die wünschenswerte Höhe der Zufuhr, da β -Carotin als Provitamin A fungiert [BÄSSLER et al. 2002 S.318f]. Die in Deutschland empfohlene Aufnahme von β -Carotin liegt laut DGE [2000] bei 2-4 mg/d, die durchschnittliche tägliche Aufnahme deckt sich mit diesen Empfehlungen [DGE 2004]

Als Vorstufe des Vitamin A sind Carotinoide mit für die wichtigen Funktionen des Vitamin A verantwortlich. Dies sind u.a. Wachstum und Differenzierung von Epithel- und Knochengewebe, wichtige Aufgaben innerhalb des Reproduktionsprozesses, der Sehvorgang ist Vitamin A abhängig, Beeinflussung der Aktivität der Immunglobuline und damit des Immunsystems [BÄSSLER et al. 2002 S.281ff].

Zusätzlich zu seiner Eigenschaft als Provitamin A spielt die direkte antioxidative Wirkung von β -Carotin eine übergeordnete Rolle. Als Antioxidans steht es in enger Wechselwirkung mit den Vitamine E und C. Dabei kommen Carotinoiden folgende Aufgaben zu:

- Verminderung der Bildung freier Radikale, Oxidationsschutz der Lipoproteine [BÄSSLER et al. 2002 S.316, HAUNER und WATZL 2001]
- Inaktivierung reaktiver Sauerstoffverbindungen in der Lipidphase [BÄSSLER et al. 2002 S.316]
- Schutz der Membranlipide (synergistisch durch β -Carotin, Vitamin E und Vitamin C) [NIKI et al 1995]
- photoprotektive Eigenschaften, die auf das Abfangen toxischer Radikale bei Lichtüberempfindlichkeit [BÄSSLER et al. 2002 S.326]
- Hemmung der Mutagenese [BÄSSLER et al. 2002 S.316]
- Steigerung der Immunabwehr [BÄSSLER et al. 2002 S.316]

- durch Bindung von von Peroxidradikalen Hemmung der Lipidperoxidation (oxLDL-Bildung) [JIALAL et al. 1991, DIAZ et al. 1997].
- Hemmung der Adhäsion von Monozyten am Endothel (nachgewiesen für Lycopin) [HAUNER und WATZL 2001]

Epidemiologische Studien weisen eine hohe Korrelation zwischen niedrigen β -Carotin-Plasmaspiegeln und auch der β -Carotin-Aufnahme durch Nahrungsmittel und dem Risiko koronarer Herzkrankheiten und Myocardinfarkt auf [GEY et al. 1993, OSGANIAN et al. 2003]. Auch eine mögliche Krebsprävention und eine positive Wirkung von β -Carotin auf das Immunsystem werden vermutet. Neueste Untersuchungen sprechen allerdings auch von einem kontraproduktiven Effekt hoher β -Carotin-Gaben. So wurde beispielsweise die CARET-Studie vorzeitig abgebrochen, da sich in der β -Carotin-Supplementgruppe bei der Subgruppe „Raucher“ ein Trend zur höheren Mortalität hinsichtlich kardiovaskulärer Erkrankungen herausbildete [OMENN et al. 1996].

Auf die bisher erfolgten Humanstudien mit β -Carotin und deren Ergebnisse in Zusammenhang mit Inflammation und KHK wird in den Kapiteln 2.3.4.5 und 2.3.4.6 ausführlich eingegangen.

2.3.4.5 Aktuelle Studienlage Antioxidantien — Endpunktstudien

In einer Vielzahl von Beobachtungsstudien konnte gezeigt werden, dass die Zufuhr von Antioxidantien aus Lebensmitteln und Supplementen Einfluss auf kardiovaskuläre Ereignisse nehmen kann. In vielen Untersuchungen war das KHK-Risiko dabei invers mit der Antioxantieneaufnahme assoziiert. Allerdings liegen auch zahlreiche Studien vor, die einen derartigen Effekt nicht nachweisen konnten [ASPLUND 2002].

So hatten die Teilnehmerinnen der Iowa Women's Health Study mit dem höchsten Verzehr Vitamin E-reicher Lebensmittel bei der Nachuntersuchung nach 7 Jahren ein um 62% geringeres Risiko für koronare Herzerkrankungen als die Frauen mit der niedrigsten Vitamin E-Aufnahme [KUSHI et al. 1996]. Die Nurses' Health Study untersuchte über 12 Jahre in einer Kohortenstudie den Zusammenhang zwischen Antioxidantieneaufnahme (protokolliert über detaillierte FFQ) und zukünftigen KHK-Ereignissen an über 70.000 gesunden Frauen. Es fand sich ein deutlicher inverser Zusammenhang zwischen der Vitamin E-Aufnahme und zukünftiger KHK, für β -Carotin wurde dieser Zusammenhang ebenfalls, wenn auch nicht ganz so deutlich bestätigt [OSGANIAN et al. 2003]. Kein Zusammenhang bestand allerdings zum Vitamin C-Spiegel [OSGANIAN et al. 2003a]. Auch die Health Professionals' Follow-up Studie (nur an männlichen gesunden Probanden) zeigte bei hoher

Vitamin E-Aufnahme durch Nahrungsmittel eine Reduktion der KHK, auch hier fand sich kein Zusammenhang mit dem Vitamin C-Spiegel [RIMM et al. 1993]. Die Alpha-Tocopherol, Beta-Carotene Cancer Prevention Study (ATBC) hat zu Beginn der Studie die Basisspiegel von α -Tocopherol bestimmt und festgestellt, dass sie signifikant invers mit der Gesamtmortalität und KHK korreliert waren (nach 17 Jahren follow-up), unabhängig von der 6-jährigen β -Carotin und α -Tocopherol Supplementierung im Laufe der Studie [WRIGHT et al. 2006].

Placebokontrollierte Interventionsstudien zum Einfluss einer Antioxidantiensupplementierung auf kardiovaskuläre Endpunkte im Bereich der Sekundärprävention konnten bislang überwiegend keine protektiven Effekte nachweisen.

Lediglich die über einen Zeitraum von 2 Jahren doppelblind durchgeführte und placebokontrollierte CHAOS-Studie (Cambridge Heart Antioxidant Study) hat gezeigt, dass Dosierungen von 270 und 540 mg α -Tocopherol / Tag die Zahl von nichttödlichen Herzinfarkten verringern [STEPHENS et al. 1996]. Die Zahl der tödlichen Infarkte und die kardiovaskuläre Gesamtmortalität wurden aber auch in dieser Studie ebenso wenig beeinflusst, wie in einer anderen Interventionsstudie (ATBC, Alpha-Tocopherol Beta Carotene Cancer-Studie), bei der 50 mg α -Tocopherol / Tag verabreicht worden waren [RAPOLA et al. 1997, VIRTAMO et al. 1998]. Auch die Gissi-Studie brachte mit 300 mg α -Tocopherol / Tag keinen Erfolg in der sekundären Prävention der Koronarkrankheit [GISSI-PREVENZIONE-INVESTIGATORS 1999]. Die Gründe für diese überwiegend negativen Ergebnisse in den bisherigen Interventionsstudien sind unklar und Gegenstand der Diskussion. Möglicherweise müssen Antioxidantien über mehr als 5 Jahre eingenommen werden, um überhaupt einen Nutzen zu zeigen, und sind aufgrund ihrer Wirkmechanismen hauptsächlich in der Primärprävention von Gefäßläsionen nützlich [HAUNER und WATZL 2001].

Zwei aktuelle Reviews [VIVEKANANTHAN et al. 2003, KNEKT et al. 2004] stellen mittlerweile die Gabe von Antioxidantien, speziell die von Vitamin E und β -Carotin in Frage. HEYDEN 2003 rät auf Grundlage dieser Daten sogar vom Gebrauch von Supplementen mit hohen Dosen antioxidativer Vitaminen ab.

In *Tabelle 8* werden die wichtigsten Interventionsstudien mit Antioxidantien übersichtlich dargestellt.

Table 8: Auswahl an wichtigen Interventionsstudien mit Antioxidantien — Endpunktstudien in Bezug auf Herz-Kreislauf-Erkrankungen

Literatur/ Name	n	Supplementation/ Ernährung	t	Studiendesign	Biomarker	Ergebnisse
GISSI- PREVENZIONE INVESTI- GATORS 1999	11324	Gr. 1: 300 mg Vitamin E/ d, n=3658 (Gr. 2 : 1 g ω -3-FS/ d) (Gr. 3 : ω -3-FS + Vit. E) Gr. 4: Kontrolle	3,5 J	p, r Patienten nach MI	Mortalität tödlicher MI	- -
HEART PRO- TECTION STUDY COLLABORA TIVE GROUP 2002	20536	Gr. 1: 600 mg Vitamin E + 250 mg Vitamin C + 20 mg β -Carotin/d Gr. 2: Placebo	5 J	p, r, p-c, d-b 40-80J alt, KHK Risikokollektiv	Mortalität KHK MI Apoplex	- - - -
HENNEKENS et al. 1996 (PHS)	22071	Gr. 1: 50 mg β -Carotin/ alle 2 Tage Gr. 2: Placebo	12 J	p, r, p-c, d-b nur ♂	CVD Mortalität MI Apoplex T2 DM	- - - -
LEE et al. 1999	39876	Gr. 1: 50 mg β -Carotin/ d Gr. 2: Placebo	2,1 J	p, r, p-c, d-b nur ♀ älter als 45 J	Mortalität KHK	- -
OMENN et al. 1996 (CARET)	18314	Gr. 1: 30 mg β -Carotin + 25000 IU Vitamin E/ d Gr. 2: Placebo	4 J (7 J ge— plant	p, r, p-c, d-b nur ♂, Raucher, Ex-Raucher oder Arbeiter mit Asbestbelastung	Mortalität tödliche KHK	Studie wurde abgebroche n, da Trend zum inversen Effekt
STEPHENS et al. 1996 (CHAOS)	2002	Gr. 1: 800 IU α - Tocopherol/d Gr. 2: 400 IU α - Tocopherol/d Gr. 3: Placebo	1,5 J	p, r, p-c, d-b KHK-Patienten	tödliche KHK MI tödlicher MI	- + -
VIRTAMO et al. 1998 (ATBC)	27271	Gr. 1: 50 mg Vitamin E/ d Gr. 2: 20 mg β -Carotin/ d Gr. 3: Placebo	6,1 J	p, r, p-c, d-b nur ♂, Raucher, 50-69 J alt	MI tödlicher MI	- Gr. 1 + Gr. 2 -
YUSUF et al. 2000 (HOPE)	9541	Gr. 1: 400 IU Vitamin E Gr. 2: 400 IU Vitamin E + Ramipril Gr. 3: Ramipril Gr. 2: Placebo	4,5 J	p, r, p-c KHK oder T2DM Patienten, über 55 J alt	MI Apoplex Mortalität weitere KHK	- - - -

p: prospektiv; r: randomisiert; p-k: placebo-kontrolliert; d-b: doppelt-blind, MI: Myokardinfarkt
+ signifikant protektiver Effekt
- kein Effekt

2.3.4.6 Aktuelle Studienlage Antioxidantien – inflammatorische Parameter

FORD et al. [2003] untersuchten in einer an über 14.000 US-Amerikanern aufgelegten Kohortenstudie den hsCRP-Spiegel in Abhängigkeit vom Obst- und Gemüseverzehr und Vitamin- und Mineralstoffplasmaspiegeln. Es wurden dabei inverse signifikante Korrelationen des hsCRP mit den Plasmaspiegeln der Antioxidantien Vitamin C, α -, β -Carotin und auch Selen gefunden. Allerdings korrelierte der hsCRP-Spiegel in dieser Studie nicht mit dem Obst- und Gemüseverzehr dieses Kollektivs [BASSUK et al. 2004]. LANGLOIS et al. [2001] beobachteten ebenfalls an über 200 Probanden (KHK Patienten, Hypertoniker und gesunde Kontrollen) signifikant inverse Korrelationen zwischen dem Vitamin C-Serumspiegel und hsCRP.

Auf der Grundlage der Beobachtungsstudien wurden zahlreiche randomisierte Interventionsstudien mit Antioxidantien durchgeführt. Die Ergebnisse sind allerdings nicht einheitlich, wobei in der Mehrzahl der in *Tabelle 9* aufgeführten Studien eine Absenkung der (hs)CRP-Spiegel durch Antioxidantien beobachtet werden konnte.

Zusammenhänge zwischen der Antioxidantienaufnahme und dem fibrinolytischen System wurden NILSSON et al. [1990] beobachtet. Diese Arbeitsgruppe fand in einer Kohorte (n=260, 30-60 Jahre alt) erhöhte PAI-1-Spiegel bei Personen mit niedriger Obst- und Gemüseaufnahme. Diese Daten konnten allerdings in meisten anderen Kohorten- als auch Interventionsstudien nicht bestätigt werden. [KOH et al. 1999, ASPLUND 2002, ANTONIADES et al. 2003, MIYAMOTO et al. 2004, TOUSOULIS et al. 2003] (siehe *Tabelle 9*).

STEINER [1993] und SALONEN et al. [1991] untersuchten die Zusammenhänge zwischen der Antioxidantienaufnahme und der Thrombozytenaggregation, die in vitro bereits nachgewiesen werden konnte. SALONEN et al. [1991] konnten diese Aggregation in einer Interventionsstudie mit einer Antioxidantienmischung (α -Tocopherol, β -Carotin und Selen) in vivo (n=78) bestätigen, wohingegen STEINER [1993] mit einer reinen Vitamin E-Supplementierung auch unter verschiedenen Dosierungen keine signifikanten Effekte erzielte.

Auch Interventionsstudien zur Untersuchung des Zusammenhanges zwischen Antioxidantienaufnahme und der Monozytenadhäsion am Endothel sind nicht einheitlich. Zellkulturversuche zeigen deutliche Zusammenhänge zwischen einer Antioxidantiengabe und einer verminderten ICAM-1 und VCAM-1-Expression der Zellen [CARR et al. 2000]. WEBER et al. [1996] haben nach in einer Interventionsstudie bei einer 10-tägigen Vitamin-C

Supplementierung an 20 Rauchern und 20 Nichtrauchern eine niedrigere Monozytenadhäsion bei den Rauchern beobachtet. Bei den Nichtrauchern blieb sie dagegen auf niedrigem Niveau konstant. DESIDERI et al. [2002 und 2002a]. VAN DAM et al. [2003] und GOUDEV et al. [2000] haben positive Effekte einer Antioxidantiengabe auf sVCAM-1 und sICAM-1 beobachtet; andere randomisierte Interventionsstudien (siehe *Tabelle 9*) haben allerdings keine Effekte zeigen können.

Tabelle 9: Übersicht von Interventionsstudien mit Auswirkung auf einzelne inflammatorische Parameter

Literatur	n	Supplementation	t	Studiendesign	Biomarker	Ergebnisse
ANTONIADES et al. 2003	41	Gr. 1: 2 g Vitamin C/ d Gr. 2: 2 g Vitamin C + 400 IU Vitamin E/ d Gr. 3: 2 g Vitamin C + 800 IU Vitamin E/ d Gr. 4: Placebo	4 W	p, r, p-c, d-b gesunde Raucher	PAI-1 tPA vWF PAI-1/tPA- ratio	↓ nur Gr. 3 ns ↓ nur Gr. 3 ↓ Gr. 2 u. 3
BRUUNS-GAARD et al. 2003	107	Gr. 1: 272 IU α -Tocopherol + 500 mg Vitamin C/ d Gr. 2: Placebo	3 J	p, r, p-c, d-b nur ♂ mit Hypercholesterinämie	TNF- α IL-6 CRP	ns ns ns
BLOCK et al. 2004	160	Gr. 1: 515 mg Vitamin C/d Gr. 2: Antioxidantien-Mix, u.a. 515 mg Vitamin C, 371 mg α -Tocopherol Gr. 3: Placebo	2 M	p, r, p-c,	hsCRP	↓ (nur Gr. 1) ns Gr. 2
CHURCH et al. 2003	87	Gr. 1 Multivitaminmischung u.a. 5000 IU β -Carotin, 1000 mg Vitamin C, 800 IU Vitamin E, Zn, Q10, Se /d Gr. 2: Placebo	6 M	p, r, p-c, d-b	hsCRP	↓
DESIDERI et al. 2002	39	Gr. 1: 50 IU α -Tocopherol/ d Gr. 2: Placebo	20 W	p, r, p-c, d-b nur ♂	sICAM-1	↓
DESIDERI et al. 2002a	58	Gr. 1: 400 IU Vitamin E/d Gr. 2: 800 IU Vitamin E/d Gr. 3 Placebo	8 W	p, r, p-c, d-b Patienten mit Hypercholesterolämie	sVCAM-1	↓ in Gr. 1 u. 2, in 2 allerdings stärker
DEVARAJ und JIALAL 2000	75	1200 IU α -Tocopherol/ d	3 M	p, r 1/3 Gesunde, 2/3 T2 DM	hsCRP IL-6	↓ ↓

Literatur	n	Supplementation	t	Studiendesign	Biomarker	Ergebnisse
GOUDEV et al. 2000	60	Gr. 1: gemischtes Antioxidans-Präparat, u.a. 10 IU Vitamin E, 15 mg β -Carotin, Grüntee, Gingko Gr. 2: Placebo	12 W	p, r, p-c, d-b ♀, Postmenopausal mit hohem KHK-Risiko	sICAM-1 sVCAM-1	↓ (Trend) ↓
KOH et al. 1999	28	Gr. 1: 625 mg Östrogen /d Gr. 2: 625 mg Östrogen + 800 IU Vitamin E /d Gr. 3: 800 IU Vitamin E/ d	3x 6 W	p, r, co, d-b nur postmenopausale ♀	PAI-1 ICAM-1 VCAM-1	ns (Gr.3) ns (Gr.3) ns (Gr.3)
LU et al. 2005	20	Gr. 1: 3 g Vitamin C /d Gr. 2: Placebo	2 W	p, r, p-c, d-b, c-o T2 DM	IL-1 IL-6 hsCRP oxLDL	ns ns ns ns
MIYAMOTO et al. 2004	40	Gr. 1: 400 mg α -Tocopherol/d Gr. 2: Placebo	1 M	p, r, p-c, d-b mit KHK	PAI-1	↓
MURPHY et al. 2004	110	Gr. 1 400 IU Vitamin E/ d Gr. 2: Placebo	6 M	p, r, p-c, d-b Raucher mit KHK	CRP IL-6 VCAM-1 ICAM-1	↓ (Trend) ns ns ns
SALONEN et al. 1991	78	Gr. 1: 600 mg Vitamin C + 300 mg α -Tocopherol + 27 mg β -Carotin + 75 mg Se/ d Gr. 2 Placebo	5 M	p, r, p-c, d-b nur ♂	TX A ₂ Plättchenadhäsion	↓ ↓
SCOTT et al. 2005	35	Gr. 1: 500 mg Vitamin C/d Gr. 2: Placebo	2 W	p, r, p-c, d-b 20 Raucher, 20 Nichtraucher	sICAM-1	ns
TOUSOULIS et al. 2003	39	Gr. 1: 2 g Vitamin C/ d Gr. 2: Placebo	4 W	p, r, p-c, d-b T2 DM	PAI-1 tPAag vWf	ns ↓ ↓
ULLEGADDI et al. 2005	48	Gr. 1: 800 IU α -Tocopherol + 500 mg Vitamin C/d Gr. 2 Kontrolle	14 d	p, r,, Patienten 12 h nach Schlaganfall	hsCRP	↓
UPRITCHARD et al. 2000	57	Gr. 1: 500 ml Tomatensaft/ d Gr. 2: 800 IU Vitamin E/d Gr. 3: 500 mg Vitamin E/d Gr. 4: Placebo	4 W	p, r, p-c, d-b T2 DM	CRP VCAM-1 ICAM-1	↓ (Gr.3) Rest ns ns ns
VAN DAM et al. 2003	20	Steigerung der Dosis alle 2 Wo. Von 25 über 50, 100, 200, 400 bis 800 IU/d	12 W	p,r	CRP sICAM-1 sVCAM-1 sE-Selektin	ns ↓ ↓ ↓

Literatur	n	Supplementation	t	Studiendesign	Biomarker	Ergebnisse
VAN	34	Gr. 1: 500 mg Vitamin C/d	4 W	p, r, p-c, d-b	sICAM-1	ns
HOYDONCK et al. 2004		Gr. 2: Placebo		gesunde ♂, Raucher	sVCAM-1 vWF	ns ns
VAN TITS et al. 2001	128	Gr. 1: 400 IU α -Tocopherol/d	2 J	p, r, p-c, d-b	sICAM	ns
		Gr. 2: Placebo		gesunde ♂, Raucher		
WOOLLARD et al. 2006	40	Gr. 1: 400 IU α -Tocopherol/d	6 W	p, r, p-c, d-b	CRP	ns
		Gr. 2: Placebo		nur gesunde ♂	sICAM-1 sVCAM-1 sE-Selektin	ns ns ↑

p: prospektiv; r: randomisiert; p-c: placebo-kontrolliert; d-b: doppelt-blind; c-o: cross-over

↑ steigt signifikant an

↓ sinkt signifikant

ns: keine signifikanten Veränderungen

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die bisher durchgeführten randomisierten und placebokontrollierten Interventionsstudien mit Antioxidantien auf kardiovaskuläre Endpunkte sehr ernüchternd ausfallen, Studien über den Einfluss von Antioxidantien auf einzelne inflammatorische und fibrinolytische Parameter sind hingegen uneinheitlich und dabei z.T. sehr widersprüchlich. Zur weiteren Untersuchung dieser bisher bekannten Effekte einer Antioxidantiensupplementierung sind weitere randomisierte, placebokontrollierte Studien notwendig. Dabei sollten Multinährstoffgaben mit ihren möglicherweise synergistischen Effekten ebenfalls in Betracht gezogen werden.

3 Material und Methoden

3.1 Studiendesign und Ziel der Studie

Die vorliegende Arbeit wurde im Rahmen einer am Institut für Lebensmittelwissenschaft der Leibniz Universität Hannover durchgeführten Studie zur Bedeutung von Nährstoffsupplementen bei Herz-Kreislauf-Erkrankungen angefertigt. Die Untersuchung war als randomisierte, monozentrische, placebokontrollierte, doppelblinde Interventionsstudie mit einer 6-monatigen Interventionsdauer angelegt. Ziel war es, die Wirksamkeit eines Multinährstoffpräparates zur Prävention kardiovaskulärer Risikofaktoren anhand verschiedener funktioneller Blutparameter zu überprüfen. Als Studienteilnehmer wurden deshalb klinisch gesunde Personen mit einem erhöhten Atherosklerose-Risiko ausgewählt. Diese Arbeit beschäftigt sich mit den Auswirkungen des verabreichten Nährstoffpräparates auf Risikomarker der Inflammation, der Zelladhäsion und der Fibrinolyse. Diese wurden unter Berücksichtigung der klassischen Risikofaktoren, des Metabolischen Syndroms und der Insulinresistenz bewertet. Die zugrunde gelegten Methoden zur Risikobewertung und zur Analyse der Risiko- und Basismarker finden sich neben der Zusammensetzung des Nährstoffpräparates und den angewendeten statistischen Methoden in den folgenden Abschnitten.

Die Studie wurde in Übereinstimmung mit der Deklaration von Helsinki geplant und durchgeführt. Zusätzlich fanden bei der Durchführung der Studie die Prinzipien der „Good Clinical Practice“ (GCP) Beachtung. Das Studienprotokoll lag der Ethikkommission der Medizinischen Hochschule Hannover vorab vor und wurde von ihr mit einem positiven Votum genehmigt.

Weitere Teilergebnisse der auch dieser Arbeit als Grundlage dienende Studie wurden und werden in anderen Publikationen und Dissertationen der Leibniz Universität Hannover [SCHMITT et al 2007, KRESSEL et al. 2008, HÜLSMANN 2009, TRUNZ 2009 in Vorbereitung] behandelt.

3.1.1 Ablauf der Interventionsstudie

Um vergleichbare Vorbedingungen im Studienkollektiv zu schaffen und gleichzeitig sicher zu stellen, dass die beobachteten Änderungen der zu untersuchenden Blutwerte auf die

Intervention zurückzuführen sind, wurden die Probanden angewiesen, mindestens sechs Wochen vor dem ersten Untersuchungstermin sämtliche Vitamin-, Fettsäure- und Mineralstoffsupplemente und auch alle Multivitaminsäfte und angereicherten Getränke abzusetzen (Depletionsphase). Die Studienteilnehmer wurden weiterhin angehalten, während der gesamten Studiendauer ihre normalen Ernährungs- und Lebensgewohnheiten beizubehalten und weiterhin keinerlei zusätzlichen Nahrungsergänzungen zu verwenden. Als Interventionszeitraum wurden sechs Monate gewählt, da diese Zeitdauer einerseits gewährleistete, dass sich die durch die Supplementierung induzierten Veränderungen auch in den Erythrozyten, die zum Teil als Untersuchungsmedium dienten und eine durchschnittliche Lebensdauer von ca. 120 Tagen haben, widerspiegelten [PSCHYREMBEL 2004]. Zum anderen behalten Probanden die durch Teilnahme an einer Ernährungsstudie möglicherweise kurzfristig geänderten Ernährungs- und/oder Lebensweisen am Beginn der Studie nicht langfristig bei, so dass die Lebensgewohnheiten zu Beginn und am Ende der Studie als vergleichbar angesehen werden können. Der schematische Studienablauf ist in *Abbildung 5* dargestellt.

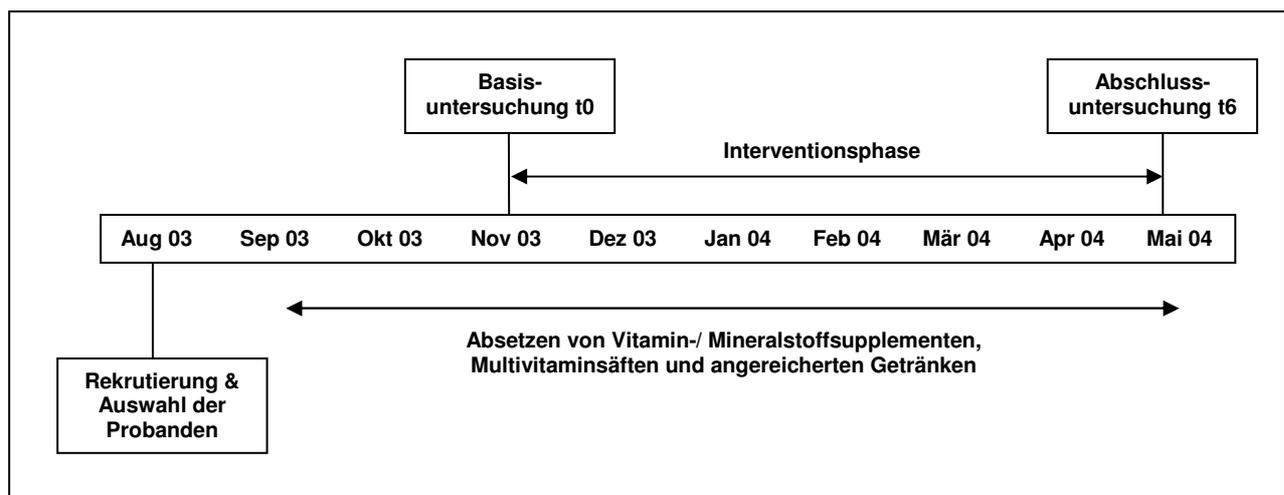


Abbildung 5: Schematische Darstellung des zeitlichen Ablaufes der Interventionsstudie

3.1.2 Kriterien bei der Probandenauswahl

In die Untersuchung sollten etwa 140 gesunde Personen eingeschlossen werden, die das 40. Lebensjahr vollendet hatten und ein erhöhtes kardiovaskuläres Risikoprofil aufzeigten, allerdings ohne bereits diagnostizierte Erkrankungen des Herz-Kreislauf-Systems. Die Rekrutierung der Probanden erfolgte im Sommer 2003 durch Anzeigen und Artikel in Tages- und Wochenzeitungen im Großraum Hannover sowie im Internet. Die Interessenten meldeten sich telefonisch im Institut für Lebensmittelwissenschaft der Leibniz Universität Hannover. Bei diesem telefonischen Kontakt fand eine erste Überprüfung der Eignung nach

Ein- und Ausschlusskriterien statt. Den potentiell geeigneten Personen wurde ein Fragebogen (CRF-Screening) zur genaueren Prüfung ihrer Eignung zugeschickt. In diesem Screening-Fragebogen wurden u.a. anthropometrische Größen erfragt und diverse Daten zum Gesundheitszustand, zur Medikamenteneinnahme und zum Lebensstil erhoben.

Ein- und Ausschlusskriterien

Teilnehmer an der Studie mussten mindestens zwei der nachfolgenden Einschlusskriterien erfüllen und durften keines der genannten Ausschlusskriterien aufweisen.

Einschlusskriterien:

- bekannte Hyperlipidämien (Hypercholesterolämien, Hypertriglyceridämien)
- Hypertonie
- Diabetes mellitus Typ 2
- positive Familienanamnese, familiäre Disposition
- Rauchen
- BMI \geq 30

Ausschlusskriterien:

- akute Koronarsyndrome (Angina pectoris, Myocardinfarkt), Herzinsuffizienz, medikamentös behandelte Arrhythmien sowie sonstige Erkrankungen des Herzens (Herzfehler, Myokarditis etc.)
- jeglicher Zustand nach einem operativen Eingriff am Herzen (Bypass-OP, PCTA)
- Zustand nach Apoplex
- bekannte Verschlusskrankheiten der peripheren Arterien (pAVK)
- Diabetes mellitus Typ 1
- diagnostizierte Gerinnungsstörung und/ oder Einnahme gerinnungshemmender Medikamente (mit Ausnahme von ASS)
- chronische Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts sowie Zustand nach operativen Eingriffen am Gastrointestinaltrakt
- Niereninsuffizienz
- Tumorerkrankungen innerhalb der letzten fünf Jahre
- Verwendung von Antikonvulsiva
- regelmäßige Einnahme von Laxanzien

-
- Schwangerschaft
 - Stillzeit
 - Alkohol- und/ oder Drogenabhängigkeit
 - bekannte Allergie oder Unverträglichkeit gegen Fisch
 - Veränderungen in der medikamentösen Therapie bei Hypertonie, Diabetes und Hyperlipidämie im Laufe der Interventionszeit
 - gleichzeitige Teilnahme an einer anderen klinischen Studie

Bewertungsmaßstäbe der Risikofaktoren

Anhand des in *Tabelle 10* dargestellten Bewertungsmaßstabes wurde das Vorhandensein bestimmter kardiovaskulärer Risikofaktoren bei den Studieninteressenten überprüft. Grundlage für die Einstufung der Risikofaktoren war die Framingham Heart Study (für die Risikofaktoren Cholesterin, Hypertonie und Rauchen) [WILSON et al. 1998], die Munster Heart Study (PROCAM) (für die Risikofaktoren Triglyceride und familiäre Disposition) [ASSMANN et al. 2002] und die Kriterien der World Health Organisation (für die Risikofaktoren Diabetes und Adipositas) [WHO 2000, WHO 2003]. Hierbei musste z.B. bei der Gruppe der Fettstoffwechselstörungen mindestens eines der Kriterien des Bewertungsmaßstabs zutreffen, damit die Person dem entsprechenden Risikofaktor zugeordnet werden konnte.

Tabelle 10: Bewertungsmaßstab der Risikofaktoren zum Screeningzeitpunkt

Einschlusskriterium	Bewertungsmaßstab für Risikofaktor
Hyperlipidämie ^a	Gesamtcholesterin $\geq 6,21$ mmol/l und/ oder LDL $\geq 4,14$ mmol/l und/ oder HDL bei Männern $\leq 0,91$ mmol/l, bei Frauen $\leq 1,03$ mol/l und/ oder Triglyceride $\geq 1,71$ mmol/l aber $\leq 4,56$ mmol/l und/ oder Einnahme von Lipidsenkern
Hypertonie ^a	systolisch > 140 mm Hg und/ oder diastolisch > 90 mm Hg und/ oder und/ oder Einnahme von Blutdrucksenkern
Diabetes mellitus Typ 2 ^a	Feststellung durch Arzt im Vorfeld und/ oder Durchführung einer Diabetesdiät und/ oder Nüchternblutzucker $> 6,99$ mmol/l und/ oder Einnahme von Antidiabetika
familiäre Disposition	bei Verwandten ersten Grades (Eltern, Geschwister, Kinder) Herzinfarkt und/ oder Schlaganfall und/ oder pAVK im Alter von unter 60 Jahren
Adipositas ^a	BMI ≥ 30 kg/m ²
Rauchen	Regelmäßiger Konsum von Zigaretten

^aGrundlage der Werte sind eigene Messungen des Probanden bzw. Untersuchungsergebnisse des betreuenden Arztes im Vorfeld

Zur Einstufung des tatsächlich *an der Intervention beteiligten Kollektivs* in Risikogruppen wurden die in *Tabelle 11* enthaltenen Grenzwerte zugrunde gelegt. Die beim Screening *Tabelle 10*) Maßstäbe lagen deshalb etwas höher, um Personen mit nur moderat erhöhten Werten vorab auszuschließen. In die Auswertung einbezogen wurden nur diejenigen Teilnehmer der Studie, die mindestens zwei Risikogruppen der in *Tabelle 11* verzeichneten Risikofaktoren aufwiesen.

Tabelle 11: Bewertungsmaßstab zur Einstufung in Risikogruppen

Einschlusskriterium	Bewertungsmaßstab für Risikofaktor
Hyperlipidämie ^a	Atherogener Index (Gesamtcholesterin/HDL) $\geq 5,0$ und/ oder Triglyceride $\geq 1,71$ mmol/l aber $\leq 4,56$ mmol/l und/ oder Einnahme von Lipidsenkern
Hypertonie ^a	Blutdruck: systolisch > 140 mm Hg und/ oder diastolisch > 90 mm Hg und/ oder Einnahme von Blutdrucksenkern
Typ 2 Diabetes mellitus ^a	Ärztliche Anamnese im Vorfeld und/ oder Nüchternblutzucker $> 6,99$ mmol/l und/ oder Einnahme von Antidiabetika
familiäre Disposition	bei Verwandten ersten Grades (Eltern, Geschwister oder Kinder) Herzinfarkt und/ oder Schlaganfall und/ oder pAVK im Alter < 60 Jahren
Viszerale Adipositas ^a	BMI ≥ 30 kg/m ² und Taillenumfang ≥ 80 cm bei Frauen bzw. ≥ 94 cm bei Männern
Rauchen	Regelmäßiger Zigarettenkonsum; ebenfalls als Raucher gewertet werden Teilnehmer, die weniger als 6 Monate vor Studienbeginn mit dem Rauchen aufgehört haben

^aGrundlage der Werte sind die zum Studienzeitpunkt t_0 ermittelten Parameter

3.1.3 Erhebung anthropometrischer Daten

Während der Basisuntersuchung wurde die **Körpergröße** bestimmt (ohne Schuhe) und das **Körpergewicht** der Studienteilnehmer auf einer geeichten Personenwaage (leicht bekleidet, ohne Schuhe) ermittelt. Aus der Körpergröße und dem Gewicht wurde der **BMI** gemäß folgender Gleichung berechnet:

$$\text{BMI} = \text{Körpergewicht [kg]} / \text{Quadrat der Körperlänge [m}^2\text{]}$$

Der **Taillenumfang** wurde durch waagerechtes Anlegen eines Maßbandes in Höhe zwischen dem Beckenknochen und dem unteren Ende des Rippenbogens gemessen [LEAR et al. 2002, WIRTH 2003, S.11].

Im Rahmen der Basisuntersuchung wurde bei allen Studienteilnehmern eine dreifache **Blutdruckmessung** vorgenommen. Nach der Blutentnahme und einer kurzen Pause (ca. 5 min) wurde im Sitzen am linken Oberarm (auf Herzhöhe) mit einem geeichten

vollautomatischen Blutdruckmessgerät (Tensoval, Fa. Hartmann) der Blutdruck gemessen. Die darauf folgenden Messungen wurden jeweils im Abstand von drei Minuten durchgeführt. Die Wiederholung der Messung war erforderlich, da der Blutdruck durch viele Faktoren wie zum Beispiel der psychischen Verfassung und der vorherigen Bewegung beeinflusst werden kann. Zwischen den einzelnen Messungen musste eine dreiminütige Ruhepause eingelegt werden, da die Gefäßweite auf den vom Gerät ausgeübten Aufpumpdruck reagierte und sich nach der Messung zunächst regenerieren musste. Der erste Messwert wurde verworfen, da dieser durch die Aufregung der Studienteilnehmer und die vorherige leichte Bewegung signifikant höher ausfiel als die beiden anderen Messwerte.

3.1.4 Insulinresistenz und Metabolisches Syndrom

Zur Bewertung der **Insulinresistenz** wurde der HOMA-IR-Index (HOMA-IR = homeostasis model assessment insulin resistance) herangezogen [MATTHEWS et al. 1985 BONORA et al. 2000]. Dieser Index wird folgendermaßen berechnet:

$$\text{HOMA-IR} = (\text{Nüchterninsulin } [\mu\text{U/ml}] \times \text{Nüchternglucose } [\text{mmol/l}]) / 22,5$$

Eine Person ist mit großer Wahrscheinlichkeit insulinresistent, wenn eines der folgenden Kriterien zutrifft [STERN et al. 2005]:

1. HOMA-IR ist größer als 4,65 oder
2. HOMA-IR ist größer als 3,6 und der BMI größer als 27,5 kg/m²

In dieser Arbeit wurden zur Bewertung und Unterscheidung der Probanden HOMA-Quartilen im Gesamtkollektiv gebildet, um die Personen mit stark von denen mit schwach ausgeprägter Insulinresistenz zu unterscheiden.

Ein Vorliegen oder Nichtvorliegen des **Metabolischen Syndroms** wurde anhand der unten aufgeführten Einstufungskriterien nach GRUNDY et al. [2005] überprüft. Ein Metabolisches Syndrom liegt nach GRUNDY et al. [2005] vor, wenn mindestens drei der in der *Tabelle 12* aufgeführten Kriterien erfüllt sind.

Tabelle 12: Einstufungskriterien des Metabolischen Syndroms [GRUNDY et al. 2005]

	Einstufungskriterien
erhöhter Taillenumfang	≥ 102 cm bei Männern bzw. ≥ 88 cm bei Frauen
erhöhte Triglyceride	≥ 1,7 mmol/l und/ oder Behandlung mit Fibraten oder Nikotinsäure
erniedrigtes HDL	≤ 1,03 mmol/l bei Männern bzw. ≤ 1,30 mmol/l bei Frauen und/ oder Behandlung des HDL mit Fibraten oder Nikotinsäure
erhöhter Blutdruck	≥ 130 mm Hg systolischer und/ oder ≥ 85 mm Hg diastolischer Blutdruck und/ oder Behandlung mit Antihypertonika
erhöhter Nüchternblutglucosespiegel	≥ 5,6 mmol/l und/ oder Behandlung mit Antidiabetika

3.1.5 Medikamenteneinnahme

Veränderungen in der medikamentösen Therapie der Hypertonie, des Typ 2 Diabetes und der Hyperlipidämie im Laufe der Interventionszeit wurden vorab als Ausschlusskriterium definiert, da diese Arzneimittel Teil der Einstufungskriterien des Kollektivs waren.

Andere Medikamentengruppen wurden erfasst und ausgewiesen. Die Störgröße der Medikamentengruppen Statine, Thrombozytenaggregationshemmer und entzündungshemmende Arzneimittel auf inflammatorische und fibrinolytische Parameter wurde vor Analysebeginn durch Mittelwertvergleiche ermittelt. Waren die Mittelwerte der Hauptzielparametern bei Personen mit der entsprechenden Therapieform signifikant unterschiedlich von den ohne diese Medikamenteneinnahme, wurden diese beiden Untergruppen getrennt ausgewertet.

3.1.6 Ernährung und Lebensstil

Zur Beurteilung des Ernährungsverhaltens des Studienkollektivs kam ein validierter Food-Frequency-Fragebogen zum Einsatz, der im Rahmen des MONICA-Projektes und des KORA-Surveys entwickelt wurde. Er eröffnete die Möglichkeit, mit überschaubarem Aufwand das Ernährungsverhalten im Hinblick auf kardiovaskuläre Erkrankungen beurteilen zu können. [WINKLER und SCHWERTNER 1995, WINKLER und DÖRING 1998]. Bei diesem FFQ handelte es sich um eine retrospektive Methode, bei der die Verzehrshäufigkeit von 20 Lebensmittelgruppen der vergangenen 12 Monate erhoben und anschließend nach der im Rahmen des MONICA-Projektes entwickelten Bewertungsmatrix ausgewertet wurde. Die abgefragten Lebensmittelgruppen und die Bewertung wird in *Tabelle 13* dargestellt. **Zwei Punkte** gab es für eine optimale Verzehrshäufigkeit, **einen Punkt** für eine normale Verzehrshäufigkeit und **null Punkte** für eine ungünstige oder falsche Verzehrshäufigkeit. Je

mehr Punkte insgesamt erreicht wurden, desto eher entsprach das Ernährungsverhalten den Empfehlungen im Hinblick auf kardiovaskuläre Erkrankungen. Zu beachten ist, dass fünf Lebensmittelgruppen nicht in die Bewertung einbezogen wurden, da sie weder eindeutig positiv noch negativ bewertet werden konnten. Sie wurden aber der Vollständigkeit halber mit abgefragt, um auch Fehleinschätzungen bei anderen Lebensmittelgruppen zu vermeiden. Zur Auswertung der Punkte kam ein validierter Index zum Einsatz [WINKLER und SCHWERTHNER 1995], wobei ein Index von ≥ 16 Punkten einem günstigen Ernährungsmuster, ein Index von 14 und 15 Punkten einem normalem Ernährungsmuster und ein Index von ≤ 13 einem ungünstigen Ernährungsmuster im Hinblick auf kardiovaskuläre Erkrankungen entsprach [SELL et al. 2003].

Der Alkoholkonsum wurde mittels einer eigens entwickelten Tabelle erfasst, indem die Verzehrsmengen je nach Alkoholart, Häufigkeit und Menge innerhalb eines Jahres erfragt wurden. Die angegebenen Mengen wurden in Aufnahme von reinem Alkohol umgerechnet [DEUTSCHE FORSCHUNGSANSTALT FÜR LEBENSMITTELCHEMIE 2000] und dann die Verzehrsmenge pro Jahr berechnet.

Angaben zur sportlichen Aktivität der Teilnehmer wurde im Screeningfragebogen ermittelt. Dabei konnten die Teilnehmer nach Selbsteinschätzung angeben, ob sie gar keinen Sport trieben, weniger als eine Stunde pro Woche, zwischen einer und drei Stunden, zwischen drei und fünf Stunden oder sich mehr als fünf Stunden pro Woche sportlich betätigten.

Tabelle 13: Angewandter FFQ mit Bewertungsmuster (dabei gilt: 2 Punkte= optimale Verzehrhäufigkeit, 1 Punkt= normale Verzehrhäufigkeit, 0 Punkte= ungünstige Verzehrhäufigkeit)

Lebensmittel- gruppe	Verzehrhäufigkeit/Bewertung					
	(fast) täglich	2 – 3 x pro Woche	etwa 1 x pro Woche	2 – 3 x pro Monat	1 x pro Monat /oder seltener	nie
Fleisch (ohne Wurst)	0	1	2	2	1	0
Wurstwaren, Schinken Geflügel	0	1	2	2	1	0
Fisch	1	2	2	1	0	0
Kartoffeln	2	1	0	0	0	0
Teigwaren, Nudeln	2	1	0	0	0	0
Reis	2	1	0	0	0	0
rohes Gemüse, Salat	2	1	0	0	0	0
gekochtes Gemüse	2	1	0	0	0	0
frisches Obst	2	1	0	0	0	0
Schokolade, Pralinen	0	0	1	1	2	2
Kuchen, Gebäck, Kekse	0	0	1	1	2	2
sonstige Süßwaren z.B. Bonbons	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.
salzige Knabberereien z.B. Chips, Erdnüsse	0	0	1	1	2	2
Weißbrot, Mischbrot, Toastbrot	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.
Vollkorn-, Schwarz- und Knäckebrot	2	1	0	0	0	0
Haferflocken, Müsli, Cornflakes	2	2	1	1	0	0
Quark, Joghurt, Dickmilch	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.
Käse	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.
Eier	0	1	2	2	2	2

n.b.: nicht bewertet

3.2 Bestimmung der biochemischen Parameter

3.2.1 Blutentnahme/Präanalytik

Im Rahmen der Basisuntersuchung t_0 im November 2003 und der Abschlussuntersuchung t_6 im Mai 2004 wurde den Teilnehmern am Institut für Lebensmittelwissenschaft der Leibniz Universität Hannover durch eine approbierte Ärztin 45 ml Nüchternblut im Liegen aus einer Vene abgenommen. Die Entnahme erfolgte je nach notwendiger Präanalytik in Serum-, Citrat-, Li-Heparin- und EDTA-Monovetten der Firma Sarstedt (Nürnbrecht, Deutschland). Vor Ort wurden die Proben aufbereitet und je nach Standort des Laboratoriums noch am gleichen Tag gekühlt verschickt und analysiert oder bei -28°C bzw. -70°C tiefgekühlt und am Ende der gesamte Probenentnahmezeit gesammelt in die verschiedenen Labore zur Analyse verschickt.

Serum-Monovetten:

Die Gerinnung erfolgte auf Eis gekühlt und dunkel in 20 Minuten. Danach wurden die Proben bei 2000 g 10 Minuten zentrifugiert. Der Überstand wurde abpipettiert und in Eppendorf-Gefäße und Sekundärgefäße verteilt, auf Eis gelagert (für tägliche Untersuchungen), bei -70°C oder bei -28°C tiefgekühlt und an die Laboratorien verteilt.

EDTA-Plasma:

EDTA-Vollblut (EDTA = Ethylendiamin-Tetracetat) wurde 10 Minuten nach der Entnahme zentrifugiert (10 Minuten bei 2000 g), der Überstand abpipettiert und in die entsprechenden Behälter verteilt, kühl (auf Eis) und dunkel bis zum Transport gelagert bzw. bei -28°C oder -70°C tiefgekühlt gelagert und am Ende des jeweiligen Probenentnahmezeitraums in die betreffenden Laboratorien verschickt.

Citrat-Plasma:

Citrat-Monovetten enthalten Na-Citrat-Lösung ($\text{Na}_3\text{C}_6\text{H}_6\text{O}_7$, 0,106 mmol/l), die bei komplett gefüllter Monovette das Blut 1:10 verdünnt. Eine exakte Füllung war deshalb besonders wichtig. Die Gerinnungshemmung erfolgt dabei durch die Bindung des im Blut vorhandenen Calciums, das für die Blutgerinnung unabdingbar ist, durch das in den Monovetten enthaltene Citrat. Die Abnahme des Citrat-Plasmas fand in der Reihe der zu entnehmenden Blutproben an zweiter Stelle statt, um eine Kontamination der Probe durch Gewebsthromboplastin zu verhindern und eine exakte Füllmenge zu gewährleisten [WITT et al. 1995, DIN 58905-1, 2002].

Das gewonnene Citratplasma wurde bei 2000 g 10 Minuten zentrifugiert, der Überstand abpipettiert und später versandt.

EDTA-Vollblut:

Nach der Entnahme wurde es auf Untersuchungsgefäße verteilt und bis zum Versand kühlgestellt (auf Eis). Das enthaltene EDTA bildet mit dem im Blut vorhandenen Calcium ein unlösliches Salz, wodurch die Gerinnung verhindert wird.

Rückstellproben für alle Untersuchungen wurden bei -70 °C aufbewahrt.

Nachfolgend werden die Basis- und Hauptzielparameter der vorliegenden Arbeit mit den jeweiligen Bestimmungsmethoden genau erläutert. Dabei werden die Basisparameter nur kurz angesprochen, der Schwerpunkt der Erläuterungen bezieht sich auf die Hauptzielparameter.

3.2.2 Basisparameter des Lipid- und Glucosestoffwechsels sowie der Nährstoffversorgung

Zur Charakterisierung des Studienkollektivs und zur Bestimmung von Zusammenhängen von klassischen Parametern mit den Hauptzielparametern dieser Studie wurden Basisparameter zum Fett- und Glucosestoffwechsel sowie zur Nährstoffversorgung bestimmt. In *Tabelle 14* werden die einzelnen Basisparameter aufgelistet, die für die zentrale Fragestellung dieser Arbeit relevant sind, aufgelistet. Bei den angewandten Analysemethoden handelte es sich um standardisierte Bestimmungsmethoden der klinischen Chemie (siehe unten, Qualitätssicherung). Auf eine ausführliche Beschreibung der einzelnen Analysemethoden wird an dieser Stelle verzichtet.

Tabelle 14: Bestimmungsmethodender in der vorliegenden Arbeit berücksichtigten klinischen Basisparameter

Lipidstoffwechsel			
Parameter	Einheit	Probenart	Analysemethode
Cholesterol ^a	mmol/l	Serum	Enzymatischer colorimetrischer Test
HDL-Cholesterol ^a	mmol/l	Serum	Homogener enzymatischer Farbtest
LDL-Cholesterol ^a	mmol/l	Serum	Homogener enzymatischer Farbtest
Triglyceride ^a	mmol/l	Serum	Enzymatischer colorimetrischer Test
Glucosestoffwechsel			
Parameter	Einheit	Probenart	Analysemethode
Blutglucose ^a	mmol/l	Serum	Enzymatische Methode
Insulin im Serum ^c	µU/ml	Serum	ELISA
HämoglobinA1c ^a	%	EDTA-Vollblut	HPLC
Vitamin- und Spurenelemente			
Parameter	Einheit	Probenart	Analysemethode
Ery-Folat ^a	µg/l	EDTA-Vollblut	Kompetitiver Immunoassay
Serum-Folat ^a	µg/l	Serum	Kompetitiver Immunoassay
Vitamin B6 ^a	µg/l	EDTA-Plasma	Enzymatischer Farbtest HPLC
VitaminB12 ^a	ng/l	Serum	Kompetitiver Immunoassay mit Chemiluminesz-Messung
Vitamin E ^b	mg/l	Serum	Hochleistungsflüssigkeits- chromatographie (HPLC)
Zink ^a	mmol/l	Li-Heparinat- Plasma	Atomadsorptionsspektroskopie, Flammenspektroskopie
Selen ^a	µmol/l	Li-Heparinat- Plasma	Atomadsorptionsspektroskopie, Graphitrohr

^a Klinische Chemie, Medizinischen Hochschule Hannover^b Medizinischen Labor Bremen^c Bundesforschungsanstalt für Ernährung und Lebensmittel, Karlsruhe^d MAZ Labor, Hannover

3.2.3 Hauptzielparameter der Inflammation und Fibrinolyse

In *Tabelle 15* sind die im Rahmen der vorliegenden Studie erhobenen Hauptzielparameter der Inflammation und Fibrinolyse aufgeführt. Die genannten Testverfahren der aufgelisteten Analysemethoden sind im Anhang Kapitel A 2 dargestellt.

Table 15: Bestimmungsmethoden der in der vorliegenden Arbeit berücksichtigten Hauptzielparameter

Inflammationsmarker			
Parameter	Einheit	Probenart	Analysemethode
hsCRP ^a	mg/l	Serum	Immun-Nephelometrie vollautomatisierter Test: BN [®] -System (Dade Behring, Marburg)
sVCAM-1 ^a	ng/ml	Serum	Sandwich-Enzym-Immunoassay (R&D Systems, Minneapolis)
sICAM-1 ^a	ng/ml	Serum	Sandwich-Enzym-Immunoassay (R&D Systems, Minneapolis)
Leukozyten ^c	Tsd/ml	EDTA-Vollblut	Laser-Durchflusszytometrie (Abbott, Wiesbaden)
Fibrinolysemarker			
Parameter	Einheit	Probenart	Analysemethode
PAI-1 ^b	U/ml	Citratplasma	Enzymatischer Farbttest Berichrom [®] -PAI-Test (Dade Behring, Marburg)
Thrombozyten ^c	Tsd/ml	EDTA-Vollblut	Laser-Durchflusszytometrie (Abbott, Wiesbaden)
Fibrinogen ^c	g/l	Citratplasma	Bestimmungsmethode nach Clauss [CLAUSS 1957] automatisiertes Kugelkoagulometer (Roche, Mannheim)

^a Klinische Chemie, Medizinischen Hochschule Hannover^b Bundesforschungsanstalt für Ernährung und Lebensmittel, Karlsruhe^c MAZ Labor, Hannover

3.2.4 Qualitätssicherung

Die Gesetzliche Grundlage für die Qualitätssicherung bei laboratoriumsmedizinischen Untersuchungen in der Heilkunde bildet u.a. die „Richtlinie der Bundesärztekammer zur Qualitätssicherung quantitativer laboratoriumsmedizinischer Untersuchungen“ (RiliBÄK) vom 24.08.2001 in der zuletzt geänderten Version vom 14.11.2003 [RiliBÄK 2001, RiliBÄK 2003]. Die im Rahmen der vorliegenden Studie durchgeführten klinisch-chemischen Untersuchungen fanden in Übereinstimmung mit der o.g. Richtlinie statt. Bei den verwendeten Analysemethoden handelte es sich um etablierte, standardisierte und validierte biochemische Verfahren, bei denen im Rahmen der internen Qualitätssicherung entsprechende Verfahrenskontrollen mit Hilfe von Kontrollproben-Systemen durchgeführt wurden (siehe Anhang). Die verwendeten Analysemethoden waren auf ihre Zuverlässigkeit (Präzision, Richtigkeit, analytische Sensivität und Spezifität) überprüft und galten als geeignet. Zusätzlich zu der internen Qualitätssicherung fanden für die in der Routinediagnostik verwendeten Analyseverfahren externe Qualitätskontrollen in Form von Ringversuchen statt.

3.3 Zusammensetzung und Dosierung des eingesetzten Supplements

Probandinnen und Probanden der Verum- und der Placebogruppe erhielten identisch aussehende Weichgelatine kapseln mit der Vorgabe, zweimal täglich jeweils zum Frühstück und zum Abendessen zwei Kapseln zu verzehren. Jede vergessene Einnahme sollte in einem Kalender dokumentiert werden. Die Kapsel der Verumgruppe enthielt neben sieben wasserlöslichen Vitaminen auch Vitamin E, β -Carotin, Coenzym Q10, Lycopin, Polyphenole sowie Selen, Magnesium, Zink, Kupfer, Chrom, Jod und Omega-3-Fettsäuren.

Eine Übersicht über den Gehalt an nutritiv-wirksamen Inhaltsstoffen im Vergleich zu den von der Deutschen Gesellschaft für Ernährung (DGE) empfohlenen Werten gibt *Tabelle 16*. Da das Durchschnittsalter des untersuchten Kollektivs bei $58,3 \pm 8,1$ Jahren lag, wurden die Vergleichswerte auf die Altersgruppe der 51- unter 65-jährigen bezogen.

Die Placebokapseln enthielten Sojaöl (250 mg/ Kapsel), Wasser, Gelatine, den Farbstoff Eisenoxid rot (E172) und Glycerin. Sowohl die Kapselhülle als auch das Kapselfüllgut stimmten in Farbe und Konsistenz mit dem Verumpräparat überein.

Die Verblindung der Studienpräparate erfolgte durch an der Studie nicht beteiligte Dritte. Sowohl die Probanden als auch alle mit der Studie befassten Personen unterlagen der Verblindung. Die Zuteilung zu den Gruppen wurde erst nach Abschluss der Interventionsphase und nach Eingabe und doppelter Kontrolle aller Messwerte und Studiendaten decodiert.

Table 16: *Nutritiv wirksame Bestandteile der Verumkapseln im Vergleich zu den Empfehlungen zur täglichen Nährstoffzufuhr*

Nährstoff	Chemische Zusammensetzung	Einheit	Tagesdosierung (4 Kapseln)	DGE-Empfehlungen für 51- unter 65-jährige [DGE 2000]	
				m	w
Vitamin E	D-alpha-Tocopherol	mg	80	13	12
Vitamin C	L-Ascorbinsäure	mg	500	100	100
Folsäure	Pteroylglutaminsäure	µg	800	400	400
Vitamin B ₁₂	Cyanocobalamin	µg	20	3	3
Vitamin B ₆	Pyridoxinhydrochlorid	mg	6	1,5	1,2
Vitamin B ₁	Thiaminmononitrat	mg	4	1,1	1,0
Vitamin B ₂	Riboflavin	mg	5	1,3	1,2
Niacin	Nicotinamid	mg	40	15	13
Magnesium	Magnesiumcitrat	mg	250	350	300
Zink	Zinkgluconat	mg	15	10	7
Selen	Natriumselenat	µg	80	30-70	30-70
Kupfer	Kupfergluconat	mg	1	1-1,5	1-1,5
Chrom	Chrom-(III)-chlorid	µg	60	30-100	30-100
Jod	Kaliumjodid	µg	150	180	180
Coenzym Q ₁₀		mg	30	k.E.	k.E.
natürliche Carotinoide ¹	α- und β-carotinhaltiger Palmfruchtextrakt	mg	3	k.E.	k.E.
Lycopin	Tomatenextrakt	mg	2	k.E.	k.E.
Polyphenole	Traubenextrakt	mg	50	k.E.	k.E.
Omega-3-Fettsäuren		mg	1098	k.E.	k.E.
	davon EPA	mg	540		
	DHA	mg	378		

¹ β-Carotin unter 2 mg

k.E. = keine Empfehlungen der DGE

3.4 Statistische Verfahren

Die Berechnung der erforderlichen **Fallzahl** (n=134, je 67 in der Verum- und Placebogruppe) erfolgte vorab mit dem Programm „nQuery Advisor 5,0“ und wurde von Herrn Prof. Dr. H. Hecker an der Medizinischen Hochschule Hannover am Zentrum Biometrie, Medizinische Informatik und Medizintechnik durchgeführt.

Die Berechnung orientierte sich dabei an den zwei Hauptzielparametern sVCAM-1- und Homocystein- Konzentration im Blut vor und nach der Intervention. Dabei wurde postuliert, dass sich die Blutwerte der beiden Hauptzielparameter bei Teilnehmern der Verumgruppe im

Vergleich zu den Teilnehmern der Placebogruppe signifikant verbessern. Diese Differenzen sollten bei einem einseitigen Test mit einer Power von 90% nachgewiesen werden, das Signifikanzniveau α betrug 0,05% [HECKER 1997]. Neben den Hauptzielparametern sind eine Reihe von Nebenzielparametern definiert worden, die keinen Einfluss auf die Fallzahlberechnung hatten aber im Rahmen dieser Arbeit ebenfalls betrachtet wurden.

Die Auswertung der Daten erfolgte mit dem Statistikprogramm SPSS für Windows, Version 14.0, Chicago, USA.

Zur Beurteilung der **Normalverteilung** der Daten kam neben der optischen Betrachtung mit Hilfe eines Histogramms der Kolmogorov-Smirnov-Test (KS-Test) zur Anwendung, der die Nullhypothese — Normalverteilung des Parameters - prüft [BÜHL und ZÖFEL 2005, S110]. Bei einer errechneten Irrtumswahrscheinlichkeit von weniger als 5% wurde die Nullhypothese abgelehnt und eine Schiefverteilung der entsprechenden Daten angenommen.

Die **statistischen Kennzahlen** beruhten bei intervallskalierten und normalverteilten Daten auf dem arithmetischen Mittel (Mean, Mittelwert) und als Streuungsmaß auf der Standardabweichung (SD). Bei ordinalskalierten oder nicht normalverteilten Variablen wurde als Lagemaß der Median und als Streuungsmaß der 90%-Wertebereich (5er und 95er Perzentile) angegeben.

Zur **Überprüfung der Hypothesen** der vorliegenden Arbeit wurden die zu verwendenden Testverfahren entsprechend der Verteilung der Messwerte, der Anzahl zu vergleichenden Gruppen sowie des Skalenniveaus der Daten ausgewählt (siehe *Tabelle 17*). Dabei wurde unterschieden, ob sich die jeweilige Testung auf die Statusbestimmung bezog oder der Interventionseffekt der Nährstoffmischung untersucht wurde.

Die Nullhypothese wurde für die Testverfahren nur dann zurückgewiesen, wenn die Irrtumswahrscheinlichkeit $p \leq 0,05$ war. Zur Charakterisierung statistisch nachweisbarer Unterschiede wurden die in *Tabelle 18* angeführten Signifikanzniveaus genutzt.

Irrtumswahrscheinlichkeiten p im Bereich $> 0,05$ bis $\leq 0,10\%$ wurden als Trend zur Signifikanz gewertet.

Tabelle 17: Übersicht über statistische Verfahren und deren Voraussetzungen zur Hypothesenprüfung, die im Rahmen dieser Arbeit verwendet wurden

Statusbestimmung					
Anzahl der zu vergleichenden Gruppen	abhängig/ unabhängig	Skalenniveau	Normalverteilung	Sonst. Voraussetzungen	Testart
2	unabhängig	metrisch	ja	Varianzhomogenität (Levene-Test)	t-test für unabhängige Stichproben
2	unabhängig	metrisch	nein		U-Test nach Mann-Whitney U-Test nach Mann-Whitney Chi-Quadrat nach Pearson / Exakter Test nach Fisher (2-3 Merkmalsausprägungen) U-Test nach Mann-Whitney (≥4 Merkmalsausprägungen) ANOVA, post hoc Scheffé
2	unabhängig	ordinal			
2	unabhängig	nominal			
>2	unabhängig	metrisch und ordinal	ja (bei Originaldaten oder log-transformierten Werten)	Varianzhomogenität	
>2	unabhängig	metrisch und ordinal	nein		Kruskal Wallis-Test, post hoc U-Test nach Mann-Whitney mit α -Adjustierung nach Bonferoni-Holms
Intervention					
Anzahl der zu vergleichenden Gruppen	abhängig/ unabhängig	Skalenniveau	Normalverteilung	Sonst. Voraussetzungen	Testart
2	abhängig	metrisch	ja		t-test für abhängige Stichproben Wilcoxon-test
		metrisch od. ordinal	nein		
2	unabhängig	metrisch	ja	Varianzhomogenität (Levene-Test) Betrachtung der Differenzen	t-test für unabhängige Stichproben
2	unabhängig	metrisch	nein	Betrachtung der Differenzen	U-Test nach Mann-Whitney
≥3	unabhängig	metrisch	ja	Betrachtung der Differenzen	ANOVA, post hoc Scheffé
≥3	unabhängig	metrisch	nein	Betrachtung der Differenzen	Kruskal Wallis-Test, post hoc U-Test nach Mann-Whitney mit α -Adjustierung nach Bonferoni-Holms

Tabelle 18: Signifikanzniveaus

$p \leq 0,05$	signifikanter Unterschied
$p \leq 0,01$	hoch signifikanter Unterschied
$p \leq 0,001$	höchst signifikanter Unterschied

Zur vergleichenden graphischen Darstellung der Serum- bzw. Plasmakonzentrationen vor und nach der Supplementierung der beiden Subkollektive Verum und Placebo wurden Fehlerbalken mit jeweils einer Standardabweichung herangezogen. Beziehungen zwischen zwei Variablen wurden mittels Streudiagramm und einer Ausgleichsgerade dargestellt.

Um Zusammenhänge zwischen zwei metrischen oder ordinalskalierten Variablen zu untersuchen, wurden unterschiedliche **Korrelationen** untersucht. Der berechnete

Korrelationskoeffizient r gibt dabei eine Aussage über die Enge des Zusammenhangs der untersuchten Variablen. Dabei wurden die in *Tabelle 19* angegebenen Beurteilungsmaße zugrunde gelegt.

Tabelle 19: Übersicht über die verwendeten Abstufungen zur Beschreibung der Stärke des Zusammenhangs zwischen zwei Variablen [BÜHL und ZÖFEL 2005, S. 322]

$r \leq 0,2$	sehr geringe Korrelation
$r \leq 0,5$	geringe Korrelation
$r \leq 0,7$	mittlere Korrelation
$r \leq 0,9$	hohe Korrelation
$r > 0,9$	sehr hohe Korrelation

Bei metrischen Daten mit vorhandener Normalverteilung wurde der Pearson-Korrelationskoeffizient bestimmt; bei nicht gegebener Normalverteilung oder ordinalskalierten Variablen kam der Spearman-Korrelationskoeffizient (r_s) zur Anwendung [BÜHL und ZÖFEL 2005, S321ff].

Wenn ein linearer Zusammenhang zwischen zwei Faktoren bestand, konnte durch eine *lineare Regression* der genaue rechnerische Zusammenhang bestimmt und damit auch Vorhersagen für fiktive Werte getroffen werden. Wurden mehrere „Vorhersageparameter“ definiert, konnten diese mit einer multiplen linearen Regression (mlR) analysiert werden [GEERLINGS und HOY 2004, BÜHL und ZÖFEL 2005, S334ff]. Die mlR setzt nur die Normalverteilung der abhängigen Variablen voraus, nicht aber die der unabhängigen Variablen [BÜHL und ZÖFEL 2005, S342ff]. Die mlR (in der vorliegenden Studie kam die schrittweise Methode zur Anwendung) wurde angewendet, um das Ausmaß des Einflusses mehrerer unabhängiger metrisch- oder ordinalskalierter Variablen auf eine abhängige, metrischskalierte Variable zu untersuchen. Zur Beschreibung der Güte der Anpassung durch die mlR wurde das adjustierte Bestimmtheitsmaß Beta angegeben. Waren die Residuen der abhängigen Variablen nicht normalverteilt, so wurden die log-transformierten Werte in die mlR einbezogen. Durch die entstehende Gleichung konnten, wie bei der einfachen linearen Regression, Vorhersagen für fiktive Werte getroffen werden. Außerdem war es möglich, mit der mlR die stärksten Prediktoren für eine Variable herauszufiltern.

4 Ergebnisse

4.1 Das Studienkollektiv

Auf die Studienaufrufe in den Medien meldeten sich insgesamt rund 800 Interessenten. Von diesen waren 448 potentiell geeignet, an der Studie teilzunehmen; diesen Interessenten wurde der Erstfragebogen (CRF-Screening) zugeschickt. Die 289 zurückgesendeten Fragebögen (Rücklaufquote 64,5%) wurden geprüft und diejenigen Personen, die besonders geeignet waren, wurden in die Studie eingeschlossen. Dabei wurden die Ein- und Ausschlusskriterien zugrunde gelegt, die bereits in Kapitel 3.1.2 besprochen wurden.

Nachfolgend wurden 156 Personen randomisiert und erhielten dadurch per Zufall eine Zuordnung zur Verum- oder Placebogruppe. Zum ersten Untersuchungszeitpunkt t_0 im November 2003 erschienen 141 Personen (Verum = 72, Placebo = 69). 15 Personen sagten aus unterschiedlichen Gründen (z.B. Krankheit, fehlendes Interesse) die Teilnahme an der Studie ab.

Die Erstuntersuchung fand im November 2003 statt, im Mai des darauffolgenden Jahres die Abschlussuntersuchung, an der noch 123 Personen teilnahmen. 18 Personen brachen die Studie aus unterschiedlichen Gründen ab (z.B. Eintritt eines Ausschlusskriteriums, Unverträglichkeit der Kapseln, unregelmäßige Einnahme des Präparates) bzw. sind von der Auswertung ausgeschlossen worden (z.B. aufgrund fehlender Risikofaktoren oder mangelnde Compliance). Von den 123 Personen, die in die Auswertung eingingen, gehörten 57 (46,3%) der Placebogruppe und 66 (53,7%) Teilnehmer der Verumgruppe an.

4.2 Statusbestimmung des Studienkollektivs

4.2.1 Geschlecht, Altersverteilung und anthropometrische Daten

Geschlecht

An der Studie nahmen insgesamt 67 Männer (54,5%) und 56 Frauen (45,5%) teil. Die Verteilung auf die Verum- und die Placebogruppe erfolgte per Zufall, in der Verumgruppe waren 54,5% männlich und 45,5% weiblich, die Placebogruppe bestand aus 54,4% Männern und 45,6% Frauen. Der Unterschied der Verteilung der Geschlechter in die Untergruppen war nach dem Chi-Quadrat-Test nach Pearson nicht signifikant ($p=0,986$).

Alter

Das Mindestalter der Studienteilnehmer lag bei 40. Jahren. Nach oben gab es keine Altersbeschränkung. Im Gesamtkollektiv waren Probanden der vorliegenden Studie zwischen 42,1 und 77,5 Jahren alt, der Mittelwert betrug $58,3 \pm 8,1$ Jahre. In der Verumgruppe betrug der Mittelwert $58,1 \pm 8,2$ und in der Placebogruppe $58,6 \pm 8,1$ Jahre. Der Altersunterschied zwischen den beiden Gruppen war nicht signifikant.

Größe/ Gewicht/ Taillenumfang

Mit Hilfe einer Messlatte wurde die Körperlänge der Probanden ohne Schuhe gemessen. Die Mittelwerte mit den Standardabweichungen (SD) finden sich in *Tabelle 20*. Das Körpergewicht wurde mittels einer geeichten Waage, leicht bekleidet aber ohne Schuhe, ermittelt. Das Körpergewicht sowohl zu t_0 als auch zu t_6 und der berechnete BMI sind in *Tabelle 20* aufgeführt. Der Taillenumfang zu t_0 und t_6 wurde mit einem orthopädischen Maßband gemessen, die Ergebnisse sind ebenfalls *Tabelle 20* zu entnehmen.

Tabelle 20: Körpergewicht, Taillenumfang und BMI des Gesamtkollektivs sowie der Verum- und Placebogruppe zu den Zeitpunkten t_0 und t_6 (Mittelwert \pm SD)

	Gesamtkollektiv (n=123)	Verumgruppe (n=66)	Placebogruppe (n=57)
Körpergewicht t_0 [kg]	$93,4 \pm 17,3$	$94,5 \pm 17,7$	$92,1 \pm 17,0$
Körpergewicht t_6 [kg]	$93,2 \pm 17,7$	$94,0 \pm 18,3$	$92,4 \pm 17,1$
BMI t_0 [kg/m ²]	$31,9 \pm 5,1$	$32,5 \pm 5,7$	$31,3 \pm 4,3$
BMI t_6 [kg/m ²]	$31,9 \pm 5,1$	$32,3 \pm 5,7$	$31,4 \pm 4,4$
Taillenumfang t_0 [cm]	$106,5 \pm 13,3$	$107,8 \pm 13,4$	$105,0 \pm 13,1$
Taillenumfang t_6 [cm]	$106,5 \pm 12,9$	$107,4 \pm 13,3$	$105,4 \pm 12,5$

Die Unterschiede zwischen den beiden Untergruppen (Verum und Placebo) waren bei allen anthropometrischen Parametern nicht signifikant (t-Test für unabhängige Stichproben).

Ebenso waren die Gewichtsveränderungen, Änderungen des Taillenumfangs und des BMI im Gesamtkollektiv und in den beiden Untergruppen während der Interventionszeit nicht signifikant.

Die Einstufung der Probanden nach dem BMI und dem Taillenumfang in die Risikogruppe Adipositas wird in Kapitel 4.2.3.6 (Viszerale) Adipositas besprochen.

Ein erhöhter Taillenumfang steht für eine abdominale Fettverteilung, die mit einer Erhöhung des Risikos für kardiovaskuläre Ereignisse einhergeht. Im Studienkollektiv lag der Taillenumfang zum Zeitpunkt t_0 im Mittel bei $106,0 \pm 12,7$ cm. Bei Frauen betrug der

Taillenumfang im Mittel $102,4 \pm 14,1$ cm und bei Männern $108,4 \pm 11,2$ cm. Laut WHO [2000 S 9ff] und HAN et al. [1995] führt bei Frauen ein Taillenumfang von 80 und mehr Zentimetern zu einer mäßigen Risikoerhöhung, bei einem Taillenumfang ab 88 Zentimetern gilt sogar ein stark erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse. Für Männer liegen die Grenzwerte für eine Risikoerhöhung bei ≥ 94 bzw. ≥ 102 cm. Im beschriebenen Kollektiv wiesen 96,7% der Teilnehmer eine abdominale Fettverteilung auf. 77,2% der Teilnehmer hatten sogar einen deutlich erhöhten Taillenumfang, der mit einem stark erhöhten kardiovaskulären Risiko assoziiert ist. Betrachtet man den Taillenumfang in Zusammenhang mit dem BMI bzw. der Risikogruppe Adipositas so zeigte sich eine hohe Korrelation zwischen BMI und TU ($r = 0,831$), 98,7% der Teilnehmer, die über eine Adipositas verfügten, gehörten auch zur Hochrisikogruppe beim TU.

In *Abbildung 6* wird der Zusammenhang zwischen erhöhtem BMI und Taillenumfang graphisch dargestellt.

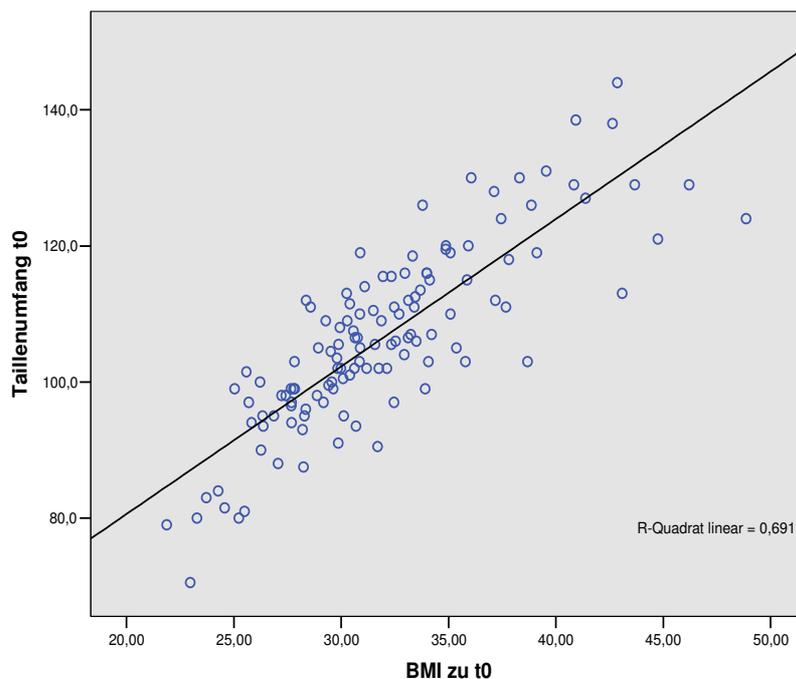


Abbildung 6: Korrelation der Messwerte Taillenumfang und BMI zum Zeitpunkt t_0 im Gesamtkollektiv

4.2.2 Lebensstilfaktoren

4.2.2.1 Einnahme von Nahrungsergänzungsmitteln

36 (29,3%) Probanden verwendeten vor der zweimonatigen Depletionsphase täglich Vitamin-, Mineralstoff- und/ oder Fischölpräparate bzw. Multivitaminsaft als Nahrungsergänzung, 53 (43,1%) Teilnehmer verwendeten diese gelegentlich. 34 (27,6%) verwendeten keinerlei Nahrungsergänzungsmittel vor der Depletionsphase.

Trotz der zweimonatigen Depletionsphase vor Studienbeginn waren bei den Vitamin- und Spurenelementspiegeln noch zum Teil deutliche Unterschiede zwischen den Teilnehmern, die vorher täglich Nahrungsergänzungsmittel bzw. Multivitaminsäfte verzehrten und den Teilnehmern, die dieses vor der Depletionsphase nicht taten. *Tabelle 21* zeigt die durchschnittlichen Werte im Gesamtkollektiv und in den Untergruppen „täglich Verzehr“ und „kein Verzehr“ von Nahrungsergänzungsmitteln.

Für Vitamin E und B₁₂ war der Unterschied zwischen der Gruppe, die vor der Depletionsphase täglich Nahrungsergänzungsmittel bzw. Multivitaminsäfte verwendet haben und der Gruppe, die diese nicht verzehrten signifikant höher ($p=0,020$ bzw. $0,008$).

Tabelle 21: Durchschnittliche Vitamin- und Mineralstoffplasmaspiegel der Teilnehmer im Gesamtkollektiv (GK) zum Zeitpunkt t_0 (Mittelwert \pm SD) im Vergleich zu den Referenzwerten nach DGE [2000]

Vitamin etc. MW \pm SD	Vit. E [$\mu\text{mol/l}$]	Ery-Folat [nmol/l]	S-Folat [nmol/l]	B ₆ [nmol/l]	B ₁₂ [pmol/l]	Selen [$\mu\text{mol/l}$]	Zink [mmol/l]
Referenz- intervall	11,6 – 37,2	421,5 – 1461,6	12,0 – 32,2	13,8 – 68,8	145,4 – 639,1	0,76 – 1,46	8,4 – 22,9
GK n = 123	35,9 \pm 11,0	952,1 \pm 382,4	24,5 \pm 13,0	42,4 \pm 27,0	280,1 \pm 113,7	1,04 \pm 0,30	13,6 \pm 2,1
tägl. Nerg vor Depletion n = 36	39,9 \pm 11,3	1061,2 \pm 449,3	29,7 \pm 16,7	45,2 \pm 36,9	319,5 \pm 161,1	1,07 \pm 0,31	13,8 \pm 1,7
keine Nerg vor Depletion n = 34	33,5 \pm 11,0	917,4 \pm 315,6	23,1 \pm 10,2	46,0 \pm 23,1	238,1 \pm 67,8	0,95 \pm 0,29	13,5 \pm 2,3
p	0,020*	0,124*	0,254**	0,921*	0,008*	0,110*	0,499*

Nerg= Nahrungsergänzung

* t-Test

** Mann-Whitney-U-Test

Die Mittelwerte dieser ausgewählten Vitamine und Spurenelemente des Gesamtkollektivs lagen alle in den von den Laboren angegebenen Referenzintervallen. Es zeigt sich damit, dass es sich bei dem zugrundegelegten Kollektiv um einen gut versorgten Teilnehmerkreis mit keinem Vitamin- oder Spurenelementmangel handelte.

4.2.2.2 Ernährungsweise, Alkoholkonsum

Das Studienkollektiv bestand zu 97,6% aus Mischköstlern, 3 Studienteilnehmer (2,4%) ernährten sich lakto-ovo-vegetarisch, einer davon mit Fisch, ein anderer mit Fisch und sehr wenig Fleisch und einer ohne Fisch und Fleisch aber mit Milchprodukten. In Bezug auf den Verzehr von Obst und Gemüse gaben 14,6% der Teilnehmer an, weniger als eine Portion täglich zu sich zu nehmen. Die Mehrheit (58,5%) verzehrte ein bis zwei Portionen täglich, 25,2% verzehrten 3-5 Portionen und 1,6% der Probanden gaben an, mehr als 5 Portionen Obst und Gemüse pro Tag zu verzehren.

Um die Ernährungsgewohnheiten der Probanden auswerten zu können, wurde ein validierter Food-Frequency-Fragebogen (FFQ) eingesetzt (siehe Kapitel 3.1.6). Nach Aufsummierung und Bewertung der einzelnen Punkte für die Lebensmittelkategorien bei jedem Probanden konnten die Probanden in die 3 Klassen ungünstiges, normales und günstiges Ernährungsverhalten im Hinblick auf kardiovaskuläre Erkrankungen eingestuft werden [SELL et al. 2003].

Im Gesamtkollektiv erreichten die Probanden im Mittel eine Punktzahl von $16,5 \pm 3,9$, die Verumgruppe erreichte $16,2 \pm 4,4$ und die Placebogruppe $16,9 \pm 3,3$ Punkte im FFQ. Die Unterschiede der Ernährungsmuster der beiden Untergruppen (Verum und Placebo) waren nicht signifikant ($p=0,336$).

Tabelle 22 zeigt die Aufteilung der Teilnehmer nach der Bewertungsskala in die Ernährungsmustergruppen ungünstiges, normales und günstiges Ernährungsverhalten.

Tabelle 22: FFQ-Auswertungsschema des Gesamtkollektivs, der Verum- und Placebogruppe zum Zeitpunkt t_0 (in Gesamtpunktzahl und %)

Ernährungsmuster	Gesamtkollektiv		Verumgruppe		Placebogruppe	
	n=123	%	n=66	%	n=57	%
ungünstiges Ernährungsmuster (≤ 13 Punkte)	23	18,7	16	24,2	7	12,3
normales Ernährungsmuster (14 — 15 Punkte)	29	23,6	13	19,7	16	28,1
günstiges Ernährungsmuster (≥ 16 Punkte)	71	57,7	37	56,1	34	59,6

Es stellte sich heraus, dass nur ein kleiner Anteil der Probanden (18,7%) ein im Hinblick auf kardiovaskuläre Erkrankungen ungünstig zu bewertendes Ernährungsverhalten aufwies. 57,7% des Gesamtkollektivs zeigten ein günstiges Ernährungsmuster.

28,5% (n=35) der Studienteilnehmer führten aufgrund ihrer Vorerkrankungen eine Diät durch. Darunter lebten 65,7% (n=23) fett-/ bzw. cholesterinreduziert, 40,0% (n=14) führten eine Diabetesdiät durch, 14,3% (n=5) lebten natriumarm und 8,6% (n=3) purinarm.

Die überwiegende Anzahl der Probanden trank Alkohol (93,5%, n=115), allerdings schwankte der Konsum zwischen den Probanden sehr stark. Die mittlere jährliche Alkoholaufnahme (reiner Alkohol) lag bei 2.734 (78 bzw. 16220) g/ Jahr (hier Median und 5er bzw. 95 er Perzentile, da keine Normalverteilung vorliegt, Mittelwert: 4.717 g/ Jahr). Das Minimum lag bei 5 g/Jahr und das Maximum bei 43.063 g reinem Alkohol pro Jahr.

4.2.2.3 Sport

Die zeitliche Dauer der sportlichen Betätigung wird in *Tabelle 23* näher erläutert. Bei der Abfrage der Sportart ergab sich, dass die meisten Teilnehmer vorwiegend Spazieren gehen (55,3%), Rad fahren (51,2%) und schwimmen (35,0%).

Tabelle 23: Zeitdauer der sportlichen Betätigung im Gesamtkollektiv zum Zeitpunkt t_0 (absolut und relativ in h / Woche)

Zeitangabe	Relative Häufigkeit [%]	Absolute Häufigkeit (n=126)
gar nicht	25,2	32
< 1 Stunde pro Woche	15,7	20
1 bis < 3 Stunden pro Woche	33,9	43
3 bis < 5 Stunden pro Woche	15,7	20
≥ 5 Stunden pro Woche	8,7	11

4.2.2.4 Sozioökonomischer Status

Im Rahmen der Studie wurden der höchste erzielte Studienabschluss und der höchste berufliche Abschluss abgefragt. Die Ergebnisse werden in *Tabelle 24* aufgezeigt.

Unter Berücksichtigung des Durchschnittsalters von $58,3 \pm 8,1$ Jahren handelt es sich um ein Bevölkerungsprofil mit hoher schulischer und beruflicher Ausbildung [STATISTISCHES BUNDESAMT 2005 und 2006].

Tabelle 24: Bildungsabschlüsse im Gesamtkollektiv (GK), in der Verum (VG)- und Placebogruppe (PG) (in %)

	GK	VG	PG
Schulabschluss	n = 122	n = 65	n = 57
Keinen Schulabschluss	1 (0,8%)	0	1 (1,8%)
Haupt-/Volksschulabschluss	32 (26,2%)	16 (24,6 %)	16 (28,1%)
Realschulabschluss / Mittlere Reife	47 (38,5%)	24 (36,9%)	23 (40,4%)
Fachhochschulreife	22 (18,0%)	11 (16,9%)	11 (19,3%)
Hochschulreife / Abitur	20 (16,4%)	14 (21,5%)	6 (10,5%)
Berufsabschluss	n = 121	n = 65	n = 56
Keinen beruflichen Abschluss	2 (1,7%)	2 (3,1%)	0
Teilfacharbeiteranerkennung	2 (1,7%)	1 (1,5%)	1 (1,8%)
Betriebliche Berufsausbildung / Lehre	46 (38,0%)	25 (38,5%)	21 (37,5%)
Meisterbrief	8 (6,6%)	3 (4,6%)	5 (8,9%)
Technikerabschluss	3 (2,5%)	2 (3,1%)	1 (1,8%)
Berufsfachschule / Handelsschule / Berufsakademie	23 (19,0%)	10 (15,4%)	13 (23,2%)
Fachhochschule / Hochschule / Universität	33 (27,3%)	20 (30,8%)	13 (23,2%)
Sonstiger Abschluss	4 (3,3%)	2 (3,1%)	2 (3,6%)

4.2.3 Klassische Risikofaktoren der Atherosklerose

4.2.3.1 Einstufung der Probanden nach Anzahl der Risikofaktoren

Für eine Einstufung der Probanden nach Risikofaktoren wurden folgende Kriterien zugrunde gelegt (Tabelle 25 und Kapitel 3.1.2):

Tabelle 25: Einstufungskriterien in die Risikoklassen (kardiovaskuläre Erkrankungen)

Einschlusskriterium	Bewertungsmaßstab für Risikofaktor
Hyperlipidämie	Atherogener Index (TC/HDL) $\geq 5,0$ und/ oder TG $\geq 1,71$ mmol/l aber $\leq 4,56$ mmol/l und/ oder Einnahme von Lipidsenkern
Hypertonie	Zu t_0 gemessener Blutdruck: systolisch ≥ 140 mm Hg, diastolisch ≥ 90 mm Hg und/ oder Einnahme von Antihypertonika
Diabetes mellitus Typ 2	Ärztliche Anamnese im Vorfeld und/ oder FPG $> 7,0$ mmol/l und/ oder Einnahme von Antidiabetika
familiäre Disposition	bei Verwandten ersten Grades (Eltern, Geschwister oder Kinder) Herzinfarkt und/ oder Schlaganfall und/ oder pAVK im Alter < 60 Jahren
Viszerale Adipositas	BMI ≥ 30 kg/m ² und Taillenumfang ≥ 80 cm bei Frauen bzw. ≥ 94 cm bei Männern
Rauchen	Regelmäßiger Zigarettenkonsum; ebenfalls als Raucher gewertet wurden Teilnehmer, die weniger als 12 Monate vor Studienbeginn mit dem Rauchen aufgehört haben

Tabelle 26 zeigt, wie das Risikoprofil des Gesamtkollektivs, der Verum- und der Placebogruppe zum Zeitpunkt t_0 zusammengesetzt war.

Abbildung 7 verdeutlicht diese Zusammensetzung graphisch. Die Mehrzahl der Probanden hatte zu Beginn der Intervention 3 Risikofaktoren, kein Teilnehmer zeigte eine Risikoerhöhung in allen definierten Gruppen (Hyperlipidämie, Hypertonie, Diabetes, familiäre Disposition Adipositas und Rauchen).

Table 26: Aufteilung des Gesamtkollektivs, der Verum- und Placebogruppe nach Anzahl der Risikofaktoren zum Zeitpunkt t_0 (absolut und %)

Σ Risikofaktoren	Gesamtkollektiv		Verumgruppe		Placebogruppe	
	n	[%]	n	[%]	n	[%]
1	0	0	0	0	0	0
2	36	29,3	18	27,3	18	31,6
3	46	37,4	25	37,9	21	36,8
4	29	23,6	17	25,8	12	21,1
5	12	9,8	6	9,1	6	10,5
6	0	0	0	0	0	0

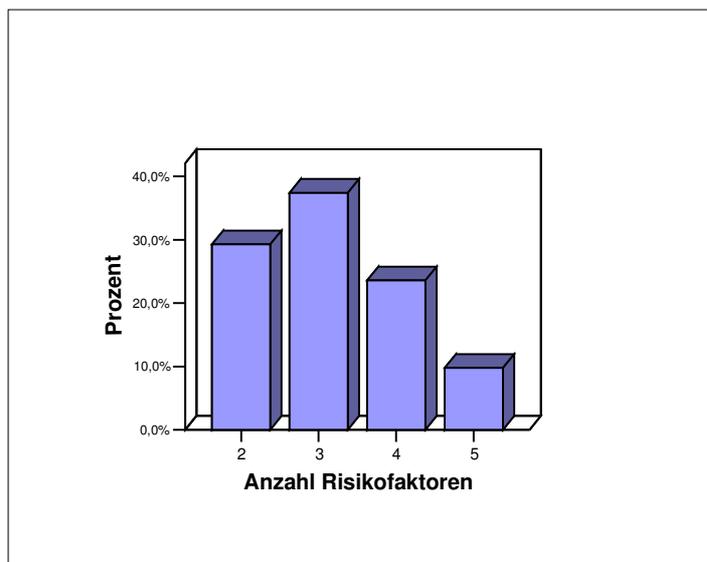


Abbildung 7: Anzahl der Risikofaktoren im Gesamtkollektiv ($n=123$) zum Zeitpunkt t_0

Im Folgenden wird die Einstufung der Teilnehmer in die einzelnen Risikofaktoren nach den oben genannten Grenzwerten besprochen.

4.2.3.2 Hypertonie

Insgesamt waren im Kollektiv zum Zeitpunkt t_0 nach oben genannter Definition 117 (95,1%) Hypertoniker. In der Verumgruppe waren es 97,0% und in der Placebogruppe 93,0% (nicht signifikant =ns).

Im Gesamtkollektiv nahmen 101 von 122 (ein fehlender Wert) Probanden zum Zeitpunkt t_0 Antihypertonika ein (82,8%), allerdings war auch bei der Mehrzahl der Teilnehmer, die keine

Antihypertonika einnahmen, der zu t_0 gemessene Blutdruck erhöht (bei 15 von 21 Personen). Auffällig war, dass 83,8% der 99 medikamentös gegen Hypertonie behandelten Probanden (zwei fehlende Messwerte bei der manuellen Blutdruckmessung) trotz Behandlung noch unter einem erhöhten Blutdruck litten. Nur 16 Probanden (16,2%) waren mit Hilfe der Medikamente so gut eingestellt, dass sowohl der systolische als auch der diastolische Blutdruck innerhalb der Normalbereiche lagen.

Nur bei 6 der 123 Probanden (4,9%) lag keine Hypertonie vor, d.h. sie nahmen keine Antihypertonika und weder der systolische noch der diastolische Blutdruck waren erhöht.

Eine detaillierte Übersicht über die medikamentöse Behandlung der Hypertonie findet sich in Kapitel 4.2.5 Medikamenteneinnahme.

4.2.3.3 Familiäre Disposition

Die Einstufung in den Risikofaktor „familiäre Disposition für Herz-Kreislauf-Erkrankungen“ wurde dann vorgenommen, wenn Familienangehörige ersten Grades, d.h. Eltern, Kinder oder Geschwister des jeweiligen Probanden im Alter von unter 60 Jahren einen Herzinfarkt, einen Schlaganfall oder eine periphere arterielle Verschlusskrankheit erlitten haben. Im Studienkollektiv gaben 27,6% (Verum: 28,8%, Placebo: 26,3%, n.s.) der Teilnehmer an, in Bezug auf Herz-Kreislauf-Erkrankungen erblich vorbelastet zu sein, bei 62,6% lag keine familiäre Disposition vor und bei 9,8% war wegen fehlender Angaben keine Beurteilung möglich.

4.2.3.4 Hyperlipidämie

71,5% des gesamten Kollektivs litten zum Zeitpunkt t_0 unter Hyperlipidämien. Entweder wurden diese Personen mit cholesterolsenkenden Medikamenten behandelt, hatten einen erhöhten atherogenen Index (TC / HDL) und/ oder wiesen einen erhöhten Triglyceridspiegel auf. *Tabelle 27* zeigt die verschiedenen gemessenen bzw. berechneten Blutfettwerte aufgeteilt nach Gesamtkollektiv, Verum- und Placebogruppe.

Tabelle 27: Differenzierte Blutfettwerte im Gesamtkollektiv (GK), der Verum- (VG) und Placebogruppe (PG) zum Zeitpunkt t_0 (Mittelwert \pm SD)

Parameter	GK (n=123)	VG (n=68)	PG (n=57)
TC [mmol/l]	6,03 \pm 1,28	6,01 \pm 1,32	6,06 \pm 1,24
LDL [mmol/l]	3,97 \pm 0,96	4,01 \pm 1,00	3,93 \pm 0,92
HDL [mmol/l]	1,43 \pm 0,40	1,42 \pm 0,38	1,44 \pm 0,42
TG [mmol/l]	2,07 \pm 1,34	1,96 \pm 0,97	2,19 \pm 1,67
TC / HDL	4,43 \pm 1,23	4,41 \pm 1,05	4,46 \pm 1,41
LDL / HDL	2,95 \pm 0,96	2,96 \pm 0,86	2,93 \pm 1,07

TC= Total cholesterol (Gesamtcholesterin), LDL= Low density lipoproteins (Lipoproteinie geringer Dichte), HDL= High density lipoproteins (Lipoproteine hoher Dichte), TG= Triglyceride

Die Unterschiede aller einzelnen Risikoparameter der Blutfettwerte auf die Verteilung in Placebo- und Verumgruppe waren nicht signifikant.

Zur Einstufung in die Risikogruppe Hyperlipidämie zum Zeitpunkt t_0 wurde die Einnahme von cholesterolsenkenden Medikamenten, eine Erhöhung des atherogenen Index bzw. ein erhöhter Triglyceridspiegel zu Grunde gelegt. Die Ergebnisse finden sich in *Tabelle 28*. Sechs (16,2%) der Personen, die mit Cholesterinsenkern (Statinen, Cholesterin-Resorptionshemmern und/ oder Fibraten) behandelt wurden, haben trotz der Behandlung einen erhöhten atherogenen Index. Eine detaillierte Aufstellung der Medikamentengruppen wird in Kapitel 4.2.5 Medikamenteneinnahme besprochen.

Tabelle 28: Detaillierte Einstufung des Gesamtkollektivs (GK), der Verum-(VG) und Placebogruppe (PG) in der Risikogruppe Hyperlipidämie zum Zeitpunkt t_0 (absolut und %)

	Hyperlipidämie insgesamt	Einnahme von Chol.-senkern	ath. Index $\geq 5,0$	TG 1,71 – 4,56 mmol/l
GK (n=123)	88 (71,5%)	37 (30,1%)	33 (26,8%)	60 (48,8%)
VG (n=68)	46 (69,7%)	18 (27,3%)	18 (27,3%)	34 (51,5%)
PG (n=57)	42 (73,7%)	19 (33,3%)	15 (26,3%)	26 (45,6%)

4.2.3.5 Diabetes

Im Gesamtkollektiv waren zum Zeitpunkt t_0 47 (38,2%) Diabetiker, d.h. Personen, die entweder mit einem Antidiabetikum behandelt wurden, zum Messzeitpunkt t_0 eine diabetische Stoffwechsellage (Nüchternblutzucker $\geq 6,99$ mmol/l) aufwiesen und/ oder einen vor Studienbeginn von ärztlicher Seite diagnostizierten Typ 2 Diabetes hatten. Insgesamt 22 dieser Diabetiker nahmen zum Zeitpunkt t_0 Antidiabetika ein (14 in der Verumgruppe, 8 in der Placebogruppe), allerdings lag bei 16 der medikamentös behandelten Diabetikern der Nüchternblutglucosespiegel trotzdem über 6,99 mmol/l und zwei behandelte Diabetiker zeigten zum ersten Untersuchungszeitpunkt eine prädiabetische Stoffwechsellage (Nüchternblutglucose $\geq 6,11$ und $\leq 6,98$ mmol/l). Vier der behandelten Diabetiker im Kollektiv waren so gut eingestellt, dass bei ihnen die Nüchternplasmaglucose im Normalbereich lag.

Die Insulinresistenz wurde mit Hilfe der HOMA-IR bewertet (siehe Kapitel 3.1.4 Insulinresistenz und Metabolisches Syndrom). Bei der Bewertung des Insulinserumspiegels und damit auch der HOMA-IR wurden alle Personen ausgeschlossen, die sich einer Insulintherapie unterzogen (insgesamt 10 Probanden).

Tabelle 29 zeigt die Mittelwerte der Basisparameter zur Identifikation des Typ 2 Diabetes und der Insulinresistenz. In den Untergruppen Verum- und Placebogruppe bestanden keine signifikanten Unterschiede der Mittelwerte bzw. der Mediane. Der Insulinspiegel und die

HOMA-IR waren nicht normal verteilt, der Median betrug beim Insulin 8,87 $\mu\text{U}/\text{ml}$ (Minimum: 2,17, Maximum: 69,77) und bei der HOMA-IR 2,35 (Minimum: 0,33 Maximum: 20,58).

Der HbA_{1c} Wert wird auch als langzeitiger Blutzuckerwert bezeichnet. Im Mittel lag dieser Wert bei dem untersuchten Kollektiv bei $5,7\% \pm 0,8\%$.

Tabelle 29: Parameter des Glucosestoffwechsels der Probanden im Gesamtkollektiv, der Verum- und Placebogruppe zum Zeitpunkt t_0 (Mittelwert \pm SD)

	Gesamtkollektiv (n=123)	Verumgruppe (n=66)	Placebogruppe (n=57)
FPG t_0 [mmol/l]	$6,59 \pm 1,98$	$6,61 \pm 2,20$	$6,57 \pm 1,72$
HbA_{1c} t_0 [%]	$5,7 \pm 0,8$	$5,7 \pm 0,7$	$5,7 \pm 0,8$
Insulin [$\mu\text{U}/\text{ml}$]	$12,45 \pm 11,13$ (n=113)	$12,42 \pm 9,52$ (n=60)	$12,47 \pm 12,79$ (n=53)
HOMA-IR	$3,71 \pm 3,66$ (n=113)	$3,73 \pm 3,18$ (n=60)	$3,69 \pm 4,17$ (n=53)

FPG= Fasting plasma glucose (Nüchternblutglucose)

4.2.3.6 (Viszerale) Adipositas

Zur Einstufung der Probanden in die Risikogruppe Adipositas anhand des Body Mass Indexes (BMI) wurde hier die allgemein anerkannte Unterteilung in drei Hauptgruppen verwendet [WHO 2000, S. 9], nach der ein BMI unter $18,5 \text{ kg}/\text{m}^2$ als Untergewicht, zwischen $18,5$ und unter $25 \text{ kg}/\text{m}^2$ als Normalgewicht und über $25 \text{ kg}/\text{m}^2$ als Übergewicht gilt. Das Übergewicht wurde nach WIRTH und HAUNER [2007, S 81] in die Untergruppen Präadipositas (25 - unter $30 \text{ kg}/\text{m}^2$), Adipositas Grad 1 (30 - unter $35 \text{ kg}/\text{m}^2$), Grad 2 (35 - unter $40 \text{ kg}/\text{m}^2$) und Grad 3 (über $40 \text{ kg}/\text{m}^2$) unterteilt. Der durchschnittliche BMI für das untersuchte Kollektiv und die beiden Untergruppen wurde in Kapitel 4.2.1 Größe/ Gewicht/ Taillenumfang aufgeführt.

Im untersuchten Gesamtkollektiv befanden sich keine untergewichtigen Personen. Zum Zeitpunkt t_0 waren $4,9\%$ der Probanden normalgewichtig, $31,7\%$ waren als präadipös einzustufen und $63,4\%$ litten unter Adipositas in unterschiedlicher Ausprägung. *Tabelle 30* zeigt die genauen Werte zum Zeitpunkt t_0 , auch unterteilt in die beiden Untergruppen Verum und Placebo.

Zur Klassifikation der Risikogruppe „viszerale Adipositas“ wurde neben dem BMI der Taillenumfang miteinbezogen. Zur Risikogruppe „viszerale Adipositas“ gehörten diejenigen Probanden, die sowohl unter einem BMI $\geq 30 \text{ kg}/\text{m}^2$ litten als auch einen erhöhten Taillenumfang (TU > 80 cm bei Frauen, TU > 94 bei Männern) aufwiesen (siehe auch Kapitel 4.2.1 Größe/Gewicht/Taillenumfang). Alle Personen, die einen erhöhten BMI hatten, verfügten auch über einen erhöhten Taillenumfang. $98,7\%$ der Personen des Subkollektivs Adipositas hatten dabei einen deutlich erhöhten Taillenumfang von 88 und mehr Zentimetern bei den Frauen bzw. 102 und mehr Zentimetern bei den Männern.

Table 30: Einteilung des Gesamtkollektivs, der Verum- und Placebogruppe anhand der BMI-Klassen zum Zeitpunkt t_0 (absolut und %)

	Gesamtkollektiv		Verumgruppe		Placebogruppe	
	n	%	n	%	n	%
Untergewicht (BMI < 18,5 [kg/m ²])	0	0	0	0	0	0
Normalgewicht (BMI 18,5- unter 25 [kg/m ²])	6	4,9	3	4,5	3	5,3
Präadipositas (BMI 25- unter 30 [kg/m ²])	39	31,7	21	31,8	18	31,6
Adipositas gesamt (BMI ≥ 30 [kg/m ²])	78	63,4	42	63,7	36	63,1
Adipositas Grad 1 (30- unter 35 [kg/m ²])	51	41,5	25	37,9	26	45,6
Adipositas Grad 2 (BMI 35- unter 40 [kg/m ²])	17	13,8	10	15,2	7	12,3
Adipositas Grad 3 (BMI ≥ 40 [kg/m ²])	10	8,1	7	10,6	3	5,3

4.2.3.7 Rauchen

Raucher haben ein erhöhtes Risiko, Herz-Kreislauf-Erkrankungen zu erleiden. Deshalb wurde das Rauchen in dieser Studie als unabhängiger Risikofaktor bewertet. Auch Nichtraucher, die dem Passivrauch ausgesetzt sind oder die früher einmal geraucht haben, weisen ein höheres Risiko auf [WILSON et al. 1998, SMITH et al. 2000].

Im Studienkollektiv waren 23 (18,7%) Zigarettenraucher, in der Verumgruppe waren es 12 und in der Placebogruppe 11 Raucher (n.s.). Unter den Rauchern waren 23,8% mäßige Raucher mit einem Konsum von 1-10 Zigaretten pro Tag, 33,3% konsumierten 10-20 Zigaretten am Tag. 42,9% der Raucher waren starke Raucher, die mehr als 20 Zigaretten pro Tag rauchten.

35,0% waren Nichtraucher, die noch nie vorher geraucht haben und 46,3% gaben an, früher geraucht zu haben. Unter den ehemaligen Rauchern waren die überwiegende Zahl länger als 10 Jahre Nichtraucher (68,4%), 22,8% rauchten seit 5-10 Jahren nicht mehr, 7,0% seit 1-5 Jahren und ein Exraucher (0,8 %) hat weniger als 6 Monate vor Studienbeginn mit dem Rauchen aufgehört, dieser wurde bei den Berechnungen als Raucher gewertet. 25,2% (n=31) der Probanden gaben an, dem Passivrauch ausgesetzt zu sein.

4.2.4 Metabolisches Syndrom

Unter dem Metabolischen Syndrom (MetS) wird eine Kombination von mindestens drei von fünf definierten Risikokriterien (erhöhter TU, erhöhte TG, erniedrigtes HDL, erhöhter Blutdruck, erhöhte NPG) verstanden, die mit einem erhöhten kardiovaskulären Risiko und einem erhöhtem Diabetesrisiko einhergehen. In dieser Arbeit wurde die Einteilung nach GRUNDY et al. [2005] zugrunde gelegt (siehe Kapitel 3.1.4 Insulinresistenz und Metabolisches Syndrom). Betrachtet man das Kollektiv nach der Anzahl der von GRUNDY et al. [2005] definierten Kriterien, so erfüllten zum Zeitpunkt t_0 8 Probanden (6,5%) ein Kriterium, 23 Personen (18,7%) waren zwei Kriterien zuzuordnen, 42 (34,1%) erfüllten drei Kriterien, 36 (29,3%) vier Kriterien und 14 Probanden (11,4%) erfüllten alle fünf Kriterien des MetS (siehe *Abbildung 8*). Kumuliert ergibt sich, dass 92 Probanden (74,8%) mindestens 3 Kriterien erfüllten (43 Probanden der Placebogruppe und 49 Probanden der Verumgruppe, n.s.) und damit unter dem so definierten Metabolischem Syndrom litten, 31 Probanden erfüllten weniger als 3 Kriterien und litten demnach nicht unter diesem Syndrom. Die Zuordnung in die beiden Testgruppen war nicht signifikant unterschiedlich.

In *Tabelle 31* sind die einzelnen Kriterien mit den jeweiligen Grenzwerten aufgeführt und die Verteilung des Gesamtkollektivs auf die definierten Kriterien aufgezeigt. Es zeigt sich, dass nach dieser Definition bis auf einen Probanden das gesamte Kollektiv vom Bluthochdruck betroffen war, mehr als dreiviertel der Probanden hatte einen erhöhten Taillenumfang und auch erhöhte Triglyceridspiegel.

Tabelle 31: Einstufungskriterien und Einordnung des Gesamtkollektivs in die Klassen des Metabolischen Syndroms zum Zeitpunkt t_0 (absolut und %)

	Einstufungskriterien	n (%) des GK
erhöhter TU	≥ 102 cm bei Männern ≥ 88 cm bei Frauen	95 (77,2%)
erhöhte TG	≥ 1,7 mmol/l oder Behandlung mit Fibraten oder Nikotinsäure	95 (77,2%)
erniedrigtes HDL	≤ 1,03 mmol/l bei Männern, ≤ 1,30 mmol/l bei Frauen (oder Behandlung des HDL mit Fibraten oder Nikotinsäure)	23 (21,1%)
erhöhter Blutdruck	≥ 130 mm Hg systolischer oder ≥ 85 mm Hg diastolischer Blutdruck oder Behandlung mit Antihypertonika	122 (99,2%)
erhöhter NPG	≥ 5,6 mmol/l oder Behandlung mit Antidiabetika	87 (74,8%)

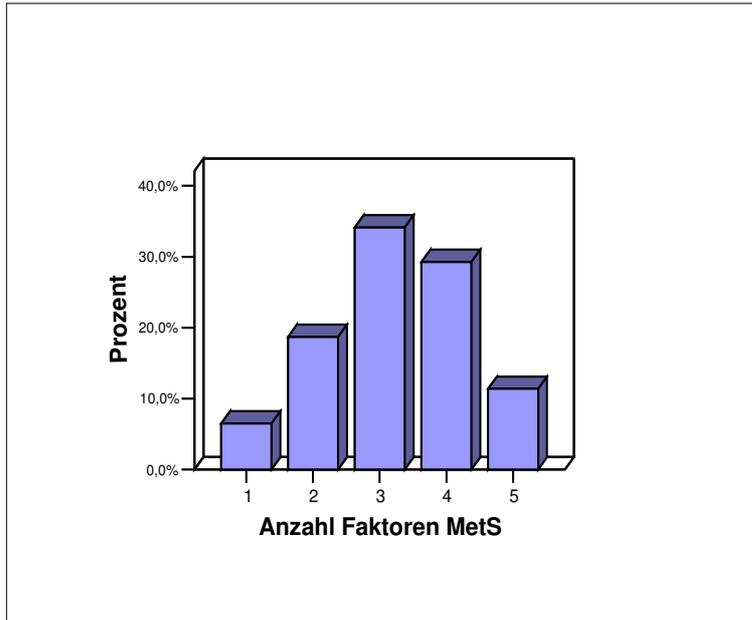


Abbildung 8: Häufigkeit der Risikofaktoren des Metabolischen Syndroms (MetS) pro Proband (n=123) zum Zeitpunkt t_0 [nach GRUNDY et al. 2000]

4.2.5 Medikamenteneinnahme

Die Medikamenteneinnahme über den Studienzeitraum hinweg war aufgrund der in den Kapiteln 3.1.2 und 3.1.5 erläuterten Ausschlusskriterien stabil, d.h. ein Wechsel der Medikamentenwirkstoffgruppen bei Lipidsenkern, Antihypertonika und Antihypoglykämika führte zum Studienausschluss.

Die Verteilung der einzelnen Medikamentenwirkstoffe auf die beiden Untergruppen Verum- und Placebo waren nicht signifikant unterschiedlich und werden hier nicht im Einzelnen dargestellt.

Medikamente zur Beeinflussung des Fettstoffwechsels

Zum Zeitpunkt t_0 nahmen 30,1% des Kollektivs (37 Probanden) lipidsenkende Medikamente ein. Zum größten Teil wurden Statine verwendet (n= 34; 27,6%), 3 (2,4%) Probanden nahmen Cholesterin-Resorptionshemmer ein und ein Proband (0,8%) verwendete ein Fibrat zur Senkung erhöhter Triglyceridspiegel. Bei 36 Probanden erfolgte eine Wirkstoff-Monotherapie, nur ein Proband erhielt zusätzlich zur Statintherapie einen Cholesterin-Resorptionshemmer.

Medikamente zur Senkung des Blutdrucks

Mit Antihypertonika wurden 82,9% des Kollektivs (102 Probanden) behandelt. Am häufigsten wurden Betablocker eingenommen, gefolgt von ACE-Hemmern, Angiotensin-II-

Rezeptorblockern, Diuretika, Calcium-Antagonisten, Alpha-Blocker/ Antisymphotonika und sonstigen Blutdrucksenkern (Natrilix). *Tabelle 32* zeigt die Verteilung auf die einzelnen Gruppen, viele Probanden erhalten eine Kombinationstherapie aus verschiedenen Wirkstoffen, das erklärt die Summe der Prozentzahlen.

Tabelle 32: Wirkstoffgruppen der im Gesamtkollektiv eingenommenen Antihypertonika zum Zeitpunkt t_0 und t_6 (absolut und %)

Wirkstoffgruppe	n (%)
Beta-Blocker	56 (54,9%)
Alpha-Blocker/Antisymphotonika	6 (5,9%)
Diuretika	27 (26,5%)
Calciumkanal-Antagonisten	26 (25,5%)
ACE-Hemmer	41 (40,2%)
Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten	32 (31,4%)
Sonstige Blutdrucksenker (z.B. Natrilix)	5 (4,9%)

45 Personen (44,1%) erhielten eine Wirkstoff-Monotherapie, die übrigen verwendeten zwei oder mehr Wirkstoffe in Kombination.

Thrombozytenaggregationshemmer

Acetylsalicylsäurehaltige Präparate (ASS) wurden zum Studienzeitpunkt t_0 von 18 Studienteilnehmern (14,6%) regelmäßig zur Blutverdünnung eingenommen. 8,9% (n=11) der Probanden gaben an, innerhalb von zwei Wochen vor Studienbeginn Acetylsalicylsäure gelegentlich gegen Schmerzen angewendet zu haben, die jeweils eingenommene Dosis wurde allerdings nicht erfasst.

Neben ASS nahmen zwei Personen zum ersten Studienzeitpunkt und eine Person zum zweiten Studienzeitpunkt aufgrund einer Allergie gegen ASS regelmäßig einen anderen Blutverdünner mit dem Wirkstoff Clopidogrel ein; diese beiden Probanden wurden im Kollektiv belassen, da im Vorfeld nur die Wirkstoffe Phenprocoumon und Warfarin als Ausschlusskriterium definiert worden waren.

Entzündungshemmer

Elf Probanden (8,9%) gaben an, mindestens zwei Wochen vor Studienbeginn Entzündungshemmer (Antirheumatika, Antiinfektiva) eingenommen zu haben. Zum zweiten Studienzeitpunkt waren es 16 (13,6%) Probanden.

Antihypoglykämika

Zur Behandlung des Typ 2 Diabetes mellitus wurden von 17,9% (n=22) der Teilnehmer Antidiabetika eingenommen. Dabei verwendeten zehn Teilnehmer Humaninsulin, davon drei in Verbindung mit einem oralen Antidiabetikum (jeweils Metformin). Die verbleibenden zwölf

Teilnehmer, die Antihypoglykämia einnahmen, verwendeten orale Antidiabetika, vier Probanden erhielten eine Therapie mit zwei Wirkstoffgruppen (Sulfonylharnstoff bzw. Sulfonylharnstoff-Analoga und Methformin), acht Probanden erhielten eine Wirkstoff-Monotherapie (drei mit Sulfonylharnstoff bzw. Sulfonylharnstoff-Analoga, fünf mit Methformin-haltigen Antidiabetika). Personen mit Insulintherapie (n=10) wurden für alle Analysen, die mit dem Marker Insulin in Verbindung stehen, bei der Berechnung ausgeschlossen.

Sonstige Medikamentengruppen

Desweiteren wurden die Probanden zusätzlich vor allem mit folgenden Medikamentengruppen behandelt:

- Hormonersatzpräparate bei Frauen
- Urikostatika
- Antiasthmatica
- Psychopharmaka
- Urologika

Bei der Auswertung der Interventionseffekte wurden diese Medikamentengruppen nicht berücksichtigt, da sich einerseits in der Literatur nur geringe Auswirkungen dieser Medikamente auf die besprochenen Hauptzielparameter zeigen, andererseits die Studie placebokontrolliert angelegt wurde und die Verteilung auf die beiden Untergruppen Verum- und Placebogruppe gleich verteilt war.

Da es sich um ein multimorbides Kollektiv mit einer vielfältigen Medikation handelte, wurden Einflüsse von Medikamentengruppen auf spezielle Parameter bei den entsprechenden Analysen berücksichtigt und gesondert ausgewiesen.

4.3 Statusbestimmung und Korrelationen der Hauptzielparametern

4.3.1 Einfluss von Medikamenten

Um den Einfluss verschiedener Medikamentengruppen auf die Hauptzielparameter auszuschließen, wurde zunächst überprüft, ob sich die Mittelwerte der Personen, die die jeweiligen Medikamente eingenommen haben von denen unterschieden, die die betreffenden Medikamente nicht eingenommen haben. Dabei sind die Medikamentengruppen Thrombozytenaggregationshemmer, Statine, Antirheumatika und

andere entzündungshemmende Medikamente für die hier behandelten Hauptzielparameter von besonderer Bedeutung (siehe Kapitel 2.3.1).

Tabelle 33 zeigt den Mittelwertsvergleich der Hauptzielparameter Fibrinogen, PAI-1, Thrombozyten, sVCAM-1, sICAM-1, hsCRP und Leukozyten mit und ohne Einnahme der Medikamentengruppen.

Tabelle 33: Mittelwerte \pm SD und der für diese Arbeit relevanten Hauptzielparameter des Gesamtkollektivs aufgeteilt in die Gruppen mit ASS-, Statin- und Entzündungshemmereinnahme zum Zeitpunkt t_0

	ohne ASS n=91	mit ASS n=32	p	ohne Statin n=89	mit Statin n=34	p	ohne Entz.h. n=112	mit Entz.h. n=11	p
Fibrinogen [μ mol/l]	10,1 \pm 2,0	10,1 \pm 1,5	0,348**	10,1 \pm 2,0	9,9 \pm 1,6	0,834**	10,0 \pm 1,9	10,8 \pm 2,0	0,178**
PAI-1[U/ml]	6,0 \pm 1,7	6,0 \pm 1,7	0,535*	6,0 \pm 1,8	6,1 \pm 1,4	0,779*	6,1 \pm 1,7	5,6 \pm 1,2	0,295*
Thrombozyten [Tsd/ μ l]	218 \pm 54	207 \pm 59	0,337*	211 \pm 52	227 \pm 62	0,174*	215 \pm 56	226 \pm 44	0,516*
sVCAM-1 [mg/l]	558 \pm 147	569 \pm 192	0,590*	575 \pm 165	525 \pm 130	0,125*	602 \pm 148	557 \pm 161	0,370*
sICAM-1 [mg/l]	208 \pm 45	225 \pm 71	0,859*	210 \pm 56	218 \pm 46	0,204**	208 \pm 42	213 \pm 54	0,761*
Leukozyten [Tsd/ μ l]	6,8 \pm 1,8	6,4 \pm 1,7	0,950*	6,6 \pm 1,7	6,7 \pm 2,0	0,781*	7,1 \pm 1,4	6,6 \pm 1,8	0,407*
hsCRP ^a [mg/l]	n=80 2,8 \pm 2,7	n=28 2,9 \pm 2,2	0,184**	n=74 3,2 \pm 2,8	n=32 2,0 \pm 1,8	0,024**	n=99 2,8 \pm 2,5	n=9 3,3 \pm 3,3	0,630**

* t-test für unabhängige Stichproben

** Mann-Whitney-U-Test

^a Kollektivgröße wurde um die Probanden reduziert, die zu t_0 und/oder t_6 hsCRP-Spiegel >10 mg/l aufwiesen (siehe Kapitel 2.2.1)

Bei dieser Prüfung ergab sich für den Parameter hsCRP in Bezug auf die Statineinnahme ein signifikanter Unterschied in den Gruppen mit und ohne Medikamenteneinnahme. Angesichts dieser Ergebnisse wurden für die weiteren Berechnungen mit dem Hauptzielparameter hsCRP die Probanden von der regulären Analyse ausgeschlossen, die Statine eingenommen haben. Für alle Analysen des hsCRP verbleiben deshalb insgesamt 76 Probanden in der Studie. Eine kurze Auswertung der kleinen Subgruppe der Statineinnehmer in Bezug auf den hsCRP-Spiegel findet sich im Anhang.

Für die anderen Hauptzielparameter wurden alle Probanden, auch die mit Statin-, ASS- und Entzündungshemmertherapie, in die Analyse einbezogen.

4.3.2 Inflammatorische Parameter im Gesamtkollektiv, der Verum- und Placebogruppe

In *Tabelle 34* werden die Mittelwerte der gemessenen Hauptzielparameter im Gesamtkollektiv und in den beiden Untergruppen Verum und Placebo dargestellt. Lediglich der Fibrinogenspiegel fällt in der Verumgruppe signifikant höher als in der Placebogruppe aus, alle anderen Parameter zeigen keine unterschiedlichen Spiegel in Verum- und Placebogruppe.

Tabelle 34: Inflammatorische und fibrinolytische Parameter des Gesamtkollektivs, der Verum- und Placebogruppe zum Zeitpunkt t_0 (Mittelwert \pm SD)

	GK	VG	PG	p
n	123	66	57	
Fibrinogen [$\mu\text{mol/l}$]	10,1 \pm 1,9	10,4 \pm 2,0	9,7 \pm 1,7	0,033*
PAI-1 [U/ml]	6,0 \pm 1,7	6,1 \pm 1,8	6,0 \pm 1,6	0,842*
Thrombozyten [Tsd/ μl]	215,5 \pm 55,2	218,3 \pm 56,9	212,4 \pm 53,6	0,558*
sVCAM-1 [mg/l]	561,0 \pm 159,5	552,0 \pm 159,2	571,5 \pm 160,7	0,502*
sICAM-1 [mg/l]	212,4 \pm 53,0	205,7 \pm 39,7	220,2 \pm 64,5	0,700**
Leukozyten [Tsd/ μl]	6,67 \pm 1,74	6,83 \pm 1,68	6,50 \pm 1,81	0,298*
n	74	37	37	
hsCRP [mg/l]	3,16 \pm 2,81	3,39 \pm 3,21	2,94 \pm 2,36	0,495*

* t-test für unabhängige Stichproben

** Mann-Whitney-U-Test

Der Vergleich zu den Referenzwerten oder Normalspiegeln der jeweiligen Parameter wird im Abschnitt 4.4 „Analyse der Interventionseffekte“ dargestellt.

4.3.3 Inflammatorische Parameter unter Berücksichtigung der Risikofaktoren, des Metabolischen Syndroms, der Insulinresistenz sowie der Adipositas

Bei Einteilung des Kollektivs in die Subgruppen mit und ohne Vorliegen des Metabolischen Syndroms (MetS) ergab sich ein signifikanter bzw. hoch signifikanter Mittelwertsunterschied für PAI-1, sVCAM-1, sICAM-1, Leukozyten (jeweils $p < 0,05$) und hsCRP ($p < 0,005$). Dabei zeigten Personen mit vorliegendem Metabolischem Syndrom deutlich höhere Werte als die ohne Metabolisches Syndrom (siehe *Tabelle 35*). Für Fibrinogen konnte ein Trend zur Signifikanz ausgewiesen werden.

Bei Einteilung des Gesamtkollektivs in die Subgruppen mit und ohne vorliegenden Typ 2 Diabetes ergaben sich leichte, jedoch nicht signifikante Mittelwertsunterschiede der Inflammations- und Fibrinolyseparameter (siehe *Tabelle 35*). Auch hier lagen die Mittelwerte der Inflammations- und Gerinnungsparameter im Subkollektiv der Diabetiker in der Regel

etwas höher (außer bei den Thrombozyten) als bei den Probanden ohne diabetische Stoffwechsellage.

Tabelle 35: Inflammatorische und fibrinolytische Parameter der Subkollektive mit und ohne Vorliegen des Metabolischen Syndroms bzw. Typ 2 Diabetes zu Studienbeginn (t_0) (Mittelwert \pm SD)

	mit MetS 92	ohne MetS 31	p	mit T2 DM 47	ohne T2 DM 76	p
n						
Fibrinogen [μ mol/l]	10,3 \pm 1,9	9,6 \pm 1,7	0,080*	10,4 \pm 2,0	9,9 \pm 1,8	0,164*
PAI-1 [U/ml]	6,2 \pm 1,7	5,4 \pm 1,5	0,013*	6,3 \pm 1,7	5,8 \pm 1,7	0,122*
Thrombozyten [Tsd/ μ l]	216,6 \pm 57,7	212,4 \pm 47,7	0,719*	207,1 \pm 54,2	220,8 \pm 55,6	0,182*
sVCAM-1 [mg/l]	577,8 \pm 168,4	511,3 \pm 118,7	0,044*	584,7 \pm 174,1	546,4 \pm 149,1	0,196*
sICAM-1 [mg/l]	219,7 \pm 55,4	190,6 \pm 37,9	0,008*	218,9 \pm 59,1	208,3 \pm 48,8	0,284*
Leukozyten [Tsd/ μ l]	6,90 \pm 1,77	6,00 \pm 1,47	0,012*	6,76 \pm 1,45	6,62 \pm 1,91	0,667*
n	57	17		25	49	
hsCRP [mg/l]	3,53 \pm 3,05	1,93 \pm 1,14	0,002*	3,47 \pm 2,81	3,00 \pm 2,82	0,355**

* t-Test für unabhängige Stichproben

** Mann-Whitney-U-Test

Bei Betrachtung der Mittelwerte der Inflammations- und Gerinnungsparameter des Kollektivs aufgesplittet nach der Anzahl der Risikofaktoren ergaben sich mittels einer ANOVA-Analyse lediglich für PAI-1 und sICAM-1 höchst signifikante Anstiege gemessen an der Zahl der Risikofaktoren (siehe *Tabelle 36*). Die Auswertung der einzelnen Untergruppen mit Hilfe des post-hoc Testes nach der Scheffé-Prozedur ergab für den PAI-1 jeweils zur Basis zwei Risikofaktoren einen signifikanten Unterschied im Vergleich zu vier ($p < 0,01$) und zu fünf Risikofaktoren ($p < 0,01$). Bei sICAM-1 ergab der angewandte post-hoc-Test nach der Scheffé-Prozedur sowohl zur Basis 2 als auch 3 Risikofaktoren einen signifikanten Unterschied im Vergleich zu 5 Risikofaktoren (jeweils $p \leq 0,01$). Die Marker Fibrinogen, Leukozyten und hsCRP zeigen ebenfalls einen Anstieg über die Risikofaktoren hinweg, dieser war allerdings nicht signifikant. Die Thrombozyten- und sVCAM-1-Spiegel schwankten dagegen innerhalb der Risikofaktorgruppen.

Tabelle 36: Inflammatorische und fibrinolytische Parameter im Gesamtkollektiv aufgeteilt nach Anzahl der zum Zeitpunkt t_0 vorliegenden Risikofaktoren (Mittelwert \pm SD)

	2 RF	3 RF	4 RF	5 RF	p
n	36	46	29	12	
Fibrinogen [$\mu\text{mol/l}$] ^a	9,9 \pm 1,7	9,9 \pm 1,9	10,3 \pm 1,9	10,8 \pm 2,0	0,366*
PAI-1 [U/ml]	5,2 \pm 1,4	6,1 \pm 1,7	6,5 \pm 1,7	7,1 \pm 1,2	<0,001*
Thrombozyten [Tsd/ μl]	204,1 \pm 37,1	225,6 \pm 53,8	219,5 \pm 66,0	201,6 \pm 73,5	0,263*
sVCAM-1 [mg/l]	560,4 \pm 172,4	544,6 \pm 158,0	563,2 \pm 158,0	620,8 \pm 221,9	0,542*
sICAM-1 [mg/l]	206,8 \pm 47,4	201,8 \pm 39,5	212,2 \pm 43,4	270,3 \pm 92,7	\leq0,001*
Leukozyten [Tsd/ μl]	6,3 \pm 1,4	6,8 \pm 2,0	6,8 \pm 1,6	7,3 \pm 1,9	0,340*
n	26	26	17	5	
hsCRP [mg/l] ^a	2,5 \pm 2,3	3,3 \pm 3,3	3,7 \pm 2,7	4,1 \pm 2,5	0,158*

^a getestet mit log-transformierten Werten

* ANOVA

Bei Aufteilung des Gesamtkollektivs in Quartile des HOMA-IR-Ausgangsstatus ergaben sich bei Personen mit stärker ausgeprägter Insulinresistenz signifikant höhere PAI-1-, sICAM-1, sVCAM-1, Fibrinogen- und hsCRP-Werte (siehe *Tabelle 37*). Die Thrombozyten und Leukozytenwerte schwankten in den Quartilen und zeigten keinerlei Signifikanzen. Die post-hoc-Analyse mit dem Scheffé-Test ergab für alle untersuchten Parameter außer Leukozyten und Thrombozyten signifikante Unterschiede zwischen der ersten und vierten Quartile, zusätzlich zeigte sich beim PAI-1 eine Signifikanz zwischen dem ersten und dritten Quartil (p jeweils $<0,05$).

Tabelle 37: Inflammatorische und fibrinolytische Parameter im Gesamtkollektiv aufgeteilt in Quartile des HOMA-IR (Mittelwert \pm SD)

	HOMA_IR $\leq 1,47$	HOMA-IR 1,48 – 2,35	HOMA-IR 2,36 – 4,94	HOMA-IR $\geq 4,95$	p
n	28	28	30	27	
Fibrinogen [$\mu\text{mol/l}$] ^a	9,24 \pm 1,48	9,83 \pm 1,74	10,36 \pm 2,02	10,73 \pm 2,00	0,015*
PAI-1 [U/ml]	5,17 \pm 1,68	5,99 \pm 1,71	6,58 \pm 1,60	6,64 \pm 1,35	0,002*
Thrombozyten [Tsd/ml]	220,9 \pm 49,7	206,9 \pm 44,1	238,6 \pm 58,1	205,9 \pm 63,5	0,082*
sICAM-1 [mg/l]	197,6 \pm 55,3	205,5 \pm 42,2	210,4 \pm 35,6	237,5 \pm 67,5	0,012*
sVCAM-1 [mg/l]	504,7 \pm 119,9	551,9 \pm 153,5	554,8 \pm 156,0	636,0 \pm 184,5	0,029*
Leukozyten [Tsd/ μl]	6,3 \pm 2,1	6,8 \pm 1,8	6,9 \pm 1,7	6,6 \pm 1,1	0,581*
n	19	18	18	13	
hsCRP [mg/l]	1,7 \pm 0,9	2,8 \pm 2,8	3,3 \pm 3,0	4,5 \pm 2,9	0,020*

^a getestet mit log-transformierten Werten

* ANOVA

Bei Subkollektivanalyse der subklinischen Inflammationsmarkern im Verhältnis zum Adipositasgrad (gemessen in Quartile des BMI und des Taillenumfanges) ergaben sich signifikante Zusammenhänge für hsCRP und Fibrinogen sowohl zum BMI (jeweils $p \leq 0,001$) als auch zum Taillenumfang (jeweils $p \leq 0,05$). Die Spiegel der Adhäsionsmoleküle stiegen mit zunehmendem BMI an, allerdings konnte dieser Anstieg nur für sVCAM-1 als signifikant ausgewiesen werden. Dagegen zeigten die Spiegel von sVCAM-1 und sICAM-1 keine einheitliche Tendenz bei Betrachtung über die gebildeten Quartile des Taillenumfanges. PAI-

1-Spiegel stiegen bei höheren BMI- und Taillenumfangsquantilen zwar an, dieser Anstieg fiel allerdings nicht signifikant aus. Bei den Thrombozyten und Leukozyten konnten keine Zusammenhänge festgestellt werden. Die einzelnen Mittelwerte und die errechneten Signifikanzen sind in *Tabelle 38* und *39* dargestellt. Auf die post-hoc-Tests soll hier nicht im Einzelnen eingegangen werden.

Tabelle 38: *Inflammatorische und fibrinolytische Parameter im Gesamtkollektiv aufgeteilt in BMI-Quartile zum Zeitpunkt t_0 (Mittelwert \pm SD)*

	BMI $\leq 28,3$	BMI 28,4 – 30,9	BMI 31,0 – 34,0	BMI $\geq 34,1$	p
n	30	30	30	33	
Fibrinogen [$\mu\text{mol/l}$]	9,37 \pm 1,54	9,72 \pm 1,61	9,96 \pm 1,93	11,16 \pm 1,87	0,001*
PAI-1 [U/ml]	5,54 \pm 1,47	5,76 \pm 1,84	6,22 \pm 1,58	6,52 \pm 1,68	0,087*
Thrombozyten [Tsd/ml]	217,8 \pm 51,1	213,5 \pm 49,5	212,6 \pm 57,6	218,0 \pm 63,4	0,972*
sICAM-1 [mg/l]	199,0 \pm 44,9	208,5 \pm 43,1	224,1 \pm 73,2	217,5 \pm 44,6	0,280*
sVCAM-1 [mg/l]	478,3 \pm 130,9	568,9 \pm 128,3	591,1 \pm 169,7	601,7 \pm 177,4	0,009*
Leukozyten [Tsd/ μl]	6,4 \pm 1,8	6,8 \pm 2,1	6,4 \pm 1,4	7,0 \pm 1,5	0,342*
n	16	18	20	20	
hsCRP [mg/l]	2,2 \pm 2,2	1,3 \pm 1,0	3,1 \pm 2,0	5,6 \pm 3,4	$\leq 0,001^*$

* ANOVA

Tabelle 39: *Inflammatorische und fibrinolytische Parameter im Gesamtkollektiv aufgeteilt in Taillenumfangs-Quartile zum Zeitpunkt t_0 (Mittelwert \pm SD)*

	TU $\leq 98,0$	TU 98,1 – 105,0	TU 105,1 – 115,0	TU $\geq 115,1$	p
n	31	29	34	29	
Fibrinogen [$\mu\text{mol/l}$]	9,67 \pm 1,46	9,82 \pm 1,66	9,91 \pm 1,96	10,96 \pm 2,14	0,031*
PAI-1 [U/ml]	5,61 \pm 1,65	5,76 \pm 1,64	6,25 \pm 1,68	6,45 \pm 1,67	0,165*
Thrombozyten [Tsd/ml]	218,5 \pm 56,6	216,4 \pm 48,6	220,0 \pm 52,7	206,2 \pm 63,9	0,768*
sICAM-1 [mg/l]	200,5 \pm 44,5	222,3 \pm 54,2	209,0 \pm 46,4	219,2 \pm 65,6	0,365*
sVCAM-1 [mg/l]	516,3 \pm 151,0	535,0 \pm 133,1	605,6 \pm 154,2	582,5 \pm 186,8	0,093*
Leukozyten [Tsd/ μl]	6,3 \pm 2,2	7,2 \pm 1,5	6,4 \pm 1,3	6,8 \pm 1,7	0,159*
n	14	18	24	18	
hsCRP [mg/l]	1,8 \pm 1,3	2,7 \pm 2,5	2,9 \pm 2,5	5,0 \pm 3,4	0,005*

* ANOVA

4.3.4 Inflammatorische Parameter unter Berücksichtigung der Rauchgewohnheiten, des Geschlechts und des Alters

Raucher

Bei Unterscheidung des Kollektivs in Raucher und Nichtraucher fiel ein signifikanter Unterschied bei den PAI-1-Konzentrationen und der Anzahl der Leukozyten auf (siehe *Tabelle 40*). Dabei hatten Raucher signifikant höhere Spiegel als Nichtraucher und damit einen höheren inflammatorischen Status. Die anderen Marker der Inflammation und Fibrinolyse zeigten keine signifikanten Unterschiede.

Tabelle 40: Inflammatorische und fibrinolytische Parameter im Gesamtkollektiv aufgeteilt in die Subgruppen Raucher und Nichtraucher Zeitpunkt t_0 (Mittelwert \pm SD)

n	Raucher 23	Nichtraucher 100	p
Fibrinogen [$\mu\text{mol/l}$]	10,0 \pm 1,9	10,1 \pm 1,9	0,895*
PAI-1 [U/ml]	6,8 \pm 1,6	5,8 \pm 1,6	0,016*
Thrombozyten [Tsd/ μl]	225,2 \pm 61,3	213,3 \pm 53,8	0,353*
sVCAM-1 [mg/l]	520,7 \pm 134,6	570,3 \pm 163,9	0,180*
slCAM-1 [mg/l]	212,8 \pm 68,3	212,3 \pm 49,2	0,974*
Leukozyten [Tsd/ μl]	7,47 \pm 2,00	6,49 \pm 1,64	0,015*
n	14	60	
hsCRP [mg/l]	3,40 \pm 2,70	3,11 \pm 2,85	0,732*

* t-Test für unabhängige Stichproben

Geschlecht

Bei einer geschlechtsspezifischen Klassifizierung des Gesamtkollektivs zeigten sich beim Fibrinogen und bei den Thrombozyten signifikant höhere Konzentrationen bei den Frauen im Vergleich zu den Männern. Die weiteren bestimmten Parameter unterschieden sich nicht signifikant.

Tabelle 41: Inflammatorische und fibrinolytische Parameter im Gesamtkollektiv aufgeteilt in die Subgruppen Männer und Frauen Zeitpunkt t_0 (Mittelwert \pm SD)

n	Männer 67	Frauen 56	p
Fibrinogen [$\mu\text{mol/l}$]	9,8 \pm 1,8	10,4 \pm 1,9	0,045*
PAI-1 [U/ml]	6,0 \pm 1,8	6,1 \pm 1,5	0,698*
Thrombozyten [Tsd/ μl]	206,5 \pm 51,5	226,4 \pm 57,9	0,046*
sVCAM-1 [mg/l]	542,0 \pm 143,8	583,8 \pm 175,1	0,148*
slCAM-1 [mg/l]	205,5 \pm 49,2	220,6 \pm 56,5	0,116*
Leukozyten [Tsd/ μl]	6,52 \pm 1,76	6,85 \pm 1,72	0,300*
n	46	28	
hsCRP [mg/l]	2,85 \pm 2,77	3,67 \pm 2,83	0,220*

* t-Test für unabhängige Stichproben

Alter

Die nach der Framingham Heart Study gebildeten Altersklassen [WILSON et al. 1998] waren nicht homogen über das Kollektiv verteilt. Der Großteil der Probanden gehörte zur Altersklasse der 51-64-jährigen. Bei Untersuchung der Mittelwerte der inflammatorischen und fibrinolytischen Parameter in den drei Altersklassen ergab sich für den Fibrinolyseparameter PAI-1 ein signifikanter Unterschied des PAI-1-Plasmaspiegel für die Altersklasse ab 65 im Vergleich zu den jüngeren Probanden. Die anderen Inflammations- und Fibrinolyseparameter zeigten über die Altersklassen hinweg relativ gleich bleibende Konzentrationen (siehe *Tabelle 42*).

Table 42: Inflammatorische und fibrinolytische Parameter im Gesamtkollektiv aufgeteilt nach Altersklassen [WILSON et al. 1998] zum Zeitpunkt t_0 (Mittelwert \pm SD)

	Alter \leq 50 J	Alter 51-64	Alter \geq 65	p
n	19	77	27	
Fibrinogen [$\mu\text{mol/l}$]	10,2 \pm 2,1	9,9 \pm 1,7	10,6 \pm 2,0	0,217*
PAI-1 [U/ml]	6,7 \pm 1,6	6,2 \pm 1,6	5,1 \pm 1,5	0,003*
Thrombozyten [Tsd/ μl]	227,4 \pm 51,2	218,0 \pm 61,1	200,2 \pm 34,7	0,214*
sVCAM-1	512,3 \pm 166,9	567,2 \pm 163,5	577,7 \pm 140,9	0,338*
sICAM-1	202,2 \pm 48,0	217,0 \pm 57,8	206,4 \pm 40,3	0,448*
Leukozyten [Tsd/ μl]	7,06 \pm 1,86	6,55 \pm 1,59	5,13 \pm 1,47	0,516*
n	13	45	16	
hsCRP [mg/l]	3,70 \pm 3,56	3,12 \pm 2,59	2,82 \pm 2,84	0,702*

* ANOVA

4.3.5 Korrelations- und Regressionsanalyse der inflammatorischen Parameter

Alle Hauptzielparameter wurden einer Korrelationsanalyse unterzogen, wobei neben den Interkorrelationen auch die Zusammenhänge der Parameter mit traditionellen Risikoparametern, anthropometrischen Messdaten sowie sozioökonomischen Daten untersucht wurden. In den folgenden Tabellen sind jeweils nur die signifikanten Korrelationen aufgeführt, Im Anhang finden sich alle Korrelationskoeffizienten mit den entsprechenden Signifikanzen.

Table 43: Signifikante Korrelationen des hsCRP-Ausgangsspiegels (t_0) zu anderen in der Studie erhobenen Parametern ($n=74$)

	p	r
Fibrinogen	$\leq 0,001$	0,589
PAI-1	0,044	0,224
sICAM-1	$\leq 0,001$	0,367
Nüchtern-glucose	0,004	0,317
Insulin	0,026	0,248
HOMA-IR	0,006	0,316
BMI	$\leq 0,001$	0,558
Taillenumfang	$\leq 0,001$	0,448
Sporthäufigkeit	0,009	-0,289

Unterzieht man alle Marker, die sich in dieser Korrelationsanalyse als signifikant positiv oder negativ herausgestellt haben, einer multiplen linearen Regression, so ergibt sich, dass die Variablen Fibrinogen, BMI und sICAM-1 die stärksten Prädiktoren des hsCRP-Spiegels waren. Mit der Regressionsgleichung

$$0,817x \text{ Fibrinogen} + 0,306x \text{ BMI} + 0,014x \text{ sICAM-1} - 17,148 = \text{hsCRP-Level}$$

konnten 54,3% der Varianz der Zielvariablen (hsCRP) durch die betreffenden Einflussvariablen erklärt werden.

Table 44: Signifikante Korrelationen des sVCAM-1-Ausgangsspiegels (t_0) zu anderen in der Studie erhobenen Parametern ($n=123$)

	p	r
sICAM-1	≤0,001	0,507
Insulin	≤0,001	0,309
HOMA-IR	0,003	0,273
BMI	0,013	0,222
Thrombozyten	0,003	-0,269
LDL	0,030	-0,196

Die multiple lineare Regressionsanalyse des Parameters sVCAM-1 ergibt, dass die Variablen sICAM-1, Insulin und HOMA-IR den stärksten Einfluss auf den sVCAM-1 Spiegel aufweisen. Mit der Regressionsgleichung

$$1,40x \text{ sICAM-1} + 12,51x \text{ Insulin} - 23,35x \text{ HOMA-IR} + 212,57 = \text{sVCAM-1-Spiegel}$$

können 33,2% der Varianz der Zielvariablen (sVCAM-1) durch die betreffenden Einflussvariablen erklärt werden.

Table 45: Signifikante Korrelationen des sICAM-1-Ausgangsspiegels (t_0) zu anderen in der Studie erhobenen Parametern ($n=123$)

	p	r
Fibrinogen	0,026	0,200
PAI-1	0,007	0,242
sVCAM-1	≤0,001	0,507
hsCRP	≤0,001	0,367
Nüchtern-glucose	0,025	0,203
Insulin	≤0,001	0,394
HOMA-IR	≤0,001	0,314
Diastolischer Blutdruck	0,045	0,182
Thrombozytenkonzentration	0,018	-0,213

Unterzog man alle Marker, die sich in der Korrelationsanalyse von sICAM-1 als signifikant herausgestellt haben, einer multiplen linearen Regression, so ergab sich, dass die Variablen sVCAM-1, Thrombozyten, hsCRP und Fibrinogen den stärksten Einfluss auf den sICAM-1-Spiegel hatten. Mit der Regressionsgleichung

$$0,161x \text{ sVCAM-1} - 0,33x \text{ Thrombozyten} + 6,63x \text{ hsCRP} - 8,64x \text{ Fibrinogen} + 250,12 = \text{ sICAM-1-Spiegel}$$

konnten 44,6% der Varianz der Zielvariablen sICAM-1 erklärt werden.

Table 46: Signifikante Korrelationen des Leukozyten-Ausgangsspiegels (t_0) zu anderen in der Studie erhobenen Parametern ($n=123$)

	p	r
Fibrinogen	0,006	0,249
Thrombozytenzahl	0,011	0,229

Auf eine lineare Regressionsanalyse zur Ermittlung der stärksten Prädiktoren der Leukozytenzahl wurde wegen der wenigen korrelierenden Faktoren an dieser Stelle verzichtet.

Table 47: Signifikante Korrelationen des PAI-1-Ausgangsspiegels (t_0) zu anderen in der Studie erhobenen Parametern ($n=123$)

	p	r
sICAM-1	0,007	0,242
hsCRP	0,044	0,224
Triglyceride	0,020	0,209
Nüchtern-glucose	0,002	0,274
Insulin	$\leq 0,001$	0,357
HOMA-IR	$\leq 0,001$	$r=0,375$
BMI	0,022	0,206
Taillenumfang	0,009	0,235
Diastolischer Blutdruck	0,012	0,229
HDL	$\leq 0,001$	-0,279
Alter	$\leq 0,001$	-0,361
Ernährungsfragebogen	0,009	-0,235
Sporthäufigkeit	0,020	-0,211

Die multiple lineare Regressionsanalyse für den Fibrinolysemarker PAI-1 ergibt, dass die Variablen Alter, NPG, Sporthäufigkeit und TG als stärkste Prädiktoren des PAI-1-Spiegels ausgewiesen werden können. Mit der Regressionsgleichung

$$-0,104x \text{ Alter} + 0,288x \text{ NPG} - 0,399x \text{ Sporthäufigkeit} + 0,385x \text{ TG} + 10,169 = \text{PAI-1-Level}$$

konnten 31,6% der Varianz der Zielvariablen (PAI-1) durch die betreffenden Einflussvariablen erklärt werden.

Table 48: Signifikante Korrelationen des Fibrinogen-Ausgangsspiegels (t_0) zu anderen in der Studie erhobenen Parametern ($n=123$)

	p	r
sICAM-1	0,026	0,200
hsCRP	≤0,001	0,589
Leukozyten	0,006	0,249
Insulin	0,036	0,197
HOMA-IR	0,019	0,221
BMI	≤0,001	0,324
Taillenumfang	0,007	0,242
Systolischer Blutdruck	0,030	0,195
Ernährungsfragebogen	0,030	0,195
Vitamin E-Spiegel	0,006	0,246
höchster Schulabschluss	0,007	-0,244

Unterzog man alle Marker, die sich in der Korrelationsanalyse mit dem Fibrinogenausgangsspiegel als signifikant positiv oder negativ herausgestellt haben, einer multiplen linearen Regressionsanalyse, so ergab sich, dass die Variablen hsCRP, systolischer Blutdruck und Leukozytenanzahl den stärksten Einfluss auf den Fibrinogen-Spiegel hatten. Mit der Regressionsgleichung

$$0,311x \text{ hsCRP} + 0,021x \text{ SBP} + 0,244x \text{ Leukozyten} + 4,016 = \text{Fibrinogen-Spiegel}$$

konnten 43,5% der Varianz der Zielvariablen (Fibrinogen) durch die betreffenden Einflussvariablen erklärt werden.

Berücksichtigt man bei der Auswertung nicht nur die Signifikanz sondern vor allem die Stärke der Korrelationskoeffizienten, waren nur wenige der oben genannten Korrelationen als wirklich aussagekräftig zu beurteilen. Nach den in *Tabelle 19* angegebenen Bewertungsmaßstäben lagen meist nur geringe Korrelationen vor. Mittlere Korrelationen fanden sich zwischen BMI und hsCRP, Fibrinogen und hsCRP sowie sVCAM und sICAM.

4.4 Analyse der Interventionseffekte

In diesem Abschnitt werden die Veränderungen der Inflammations- und Fibrinolysemarker im Laufe der Interventionszeit betrachtet. Dabei sollen die Ergebnisse in der Verumgruppe mit denen der Placebogruppe verglichen werden. Die Entwicklung der Parameter im Gesamtkollektiv wird nicht berücksichtigt, da sie für das Ziel der Studie unerheblich ist.

4.4.1 hsCRP

Gesamtüberblick

Wie in Kapitel 4.3.1 dargestellt, wurden für die Interventionsanalyse des hsCRP nur die Teilnehmer ohne Vorliegen einer Statintherapie betrachtet. Vorab ebenfalls ausgeschlossen wurden alle Probanden, die einen hsCRP-Spiegel von über 10,0 mg/l aufwiesen, da dieser nicht mehr als Hinweis einer subklinischen Inflammation sondern als Zeichen einer bakteriellen oder sonstigen Entzündung interpretiert werden musste. Demzufolge konnten bei der Interventionsanalyse des Parameters hsCRP lediglich 74 Probanden (je 37 in der Verum- und Placebogruppe) einbezogen werden.

Die hsCRP-Serumspiegel waren zum Zeitpunkt t_0 und t_6 in der Verum- und Placebogruppe normalverteilt. Zum Zeitpunkt t_0 lag der hsCRP-Ausgangsspiegel in der Verumgruppe im Mittel etwas höher als der der Placebogruppe (ns); zum Zeitpunkt t_6 dagegen war die hsCRP-Konzentration in der Placebogruppe höher als in der Verumgruppe (ns), siehe *Tabelle 49*. In der Verumgruppe ergab sich im Laufe der Interventionszeit eine hoch signifikante Abnahme der Mittelwerte des hsCRP-Spiegels ($p=0,01$), während der hsCRP-Spiegel in der Placebogruppe nahezu konstant blieb ($p=0,969$).

Tabelle 49: HsCRP-Serumspiegel in Verum- und Placebogruppe zu den Zeitpunkten t_0 und t_6 und absolute Differenzen (t_6-t_0) in mg/l (Mittelwert \pm SD)

	hsCRP zu t_0 (mg/l)	hsCRP zu t_6 (mg/l)	p	absolute Differenz t_6-t_0 hsCRP (mg/l)
VG (n=37)	3,39 \pm 3,21	2,41 \pm 1,79	0,010*	-0,98 \pm 2,19
PG (n=37)	2,94 \pm 2,36	2,92 \pm 2,25	0,969*	-0,02 \pm 2,44
p^{**}	0,495**	0,281**		0,079*

* t-Test für abhängige Stichproben

** t-Test für unabhängige Stichproben

Bei Betrachtung der während der Interventionszeit entstandenen absoluten Differenzen der hsCRP-Konzentrationen in der Verum- und Placebogruppe ergab sich für die Verumgruppe im Mittel ein Abfall des hsCRP-Spiegels um $-0,98 \pm 2,19$ mg/l und für die Placebogruppe ein durchschnittlicher mittlerer Abfall von $-0,02 \pm 2,44$ mg/l. Der Unterschied konnte mit $p=0,079$ nur als Trend zur Signifikanz ausgewiesen werden (*Tabelle 49*).

Setzt man das erhöhte Risiko für Herz-Kreislauf-Erkrankungen bei einem hsCRP-Wert $\geq 2,10$ mg/l an, so wiesen zum Zeitpunkt t_0 in der Verumgruppe 18 (47,6%) Probanden und in der Placebogruppe 20 (54,0%) hsCRP-Werte oberhalb dieses Grenzwertes auf. Zum Zeitpunkt t_6 ergaben sich weder in der Verum- noch in der Placebogruppe Veränderungen in der Zahl der Personen oberhalb des Referenzwertes.

Nachfolgend sollen einige wichtige Subkollektive herausgegriffen und analysiert werden.

Veränderungen der hsCRP-Werte und ihrer absoluten Differenzen in verschiedenen Subkollektiven

Subkollektivanalyse Höhe der hsCRP-Ausgangsspiegel

In *Tabelle 50* werden die Mittelwerte im Interventionszeitraum entstandenen absoluten Differenzen der hsCRP-Serumspiegel in den einzelnen Quartilen der jeweiligen Höhe der hsCRP-Ausgangsspiegel in Verum- und Placebogruppe dargestellt. Sowohl in der Verum- als auch in der Placebogruppe ergaben sich signifikant unterschiedliche t_6-t_0 -Differenzen des hsCRP-Spiegels in den jeweiligen Quartilen hsCRP-Basalwertes. In der Verumgruppe fiel dieser Effekt höchst signifikant aus, d.h. je höher der hsCRP-Ausgangsspiegel war, desto stärker wurde dieser Spiegel im Laufe der Interventionszeit abgesenkt. Zwischen Verum- und Placebogruppe wurden allerdings in den einzelnen gebildeten Quartilen keine signifikant unterschiedlichen absoluten Differenzen gemessen.

Tabelle 50: Absolute Differenzen (t_6-t_0) der hsCRP-Spiegel in der Verum (VG)- und Placebogruppe (PG) innerhalb der vier nach Höhe des hsCRP-Ausgangstatus gebildeten Quartile (Mittelwert \pm SD)

	1. Quartil ($\leq 1,16$ mg/l)	2. Quartil (1,17-2,21 mg/l)	3. Quartil (2,22-4,39 mg/l)	4. Quartil ($\geq 4,40$ mg/l)	p
Diff. hsCRP VG (mg/l)	0,35 \pm 1,02 (n=13)	0,74 \pm 0,73 (n=6)	-0,64 \pm 1,39 (n=7)	-3,69 \pm 1,55 (n=11)	$\leq 0,001^*$
Diff. hsCRP PG (mg/l)	1,90 \pm 3,61 (n=6)	0,68 \pm 1,34 (n=12)	-0,21 \pm 0,98 (n=12)	-2,53 \pm 2,77 (n=7)	0,003*
p	0,898**	0,928***	0,435***	0,268***	

* ANOVA

** Mann-Whitney U-Test

*** t-Test für unabhängige Stichproben

Korrelierte man die hsCRP-Spiegel der Verumgruppe zu t_0 mit den absoluten Differenzen der hsCRP-Werte zwischen den beiden Untersuchungszeitpunkten (t_6-t_0), so ergab sich ein stark positiver, signifikanter Zusammenhang ($r=0,845$; $p\leq 0,001$), wobei mit höheren Ausgangswerten an hsCRP eine stärkere Senkung der Werte verbunden war (*Abbildung 9*).

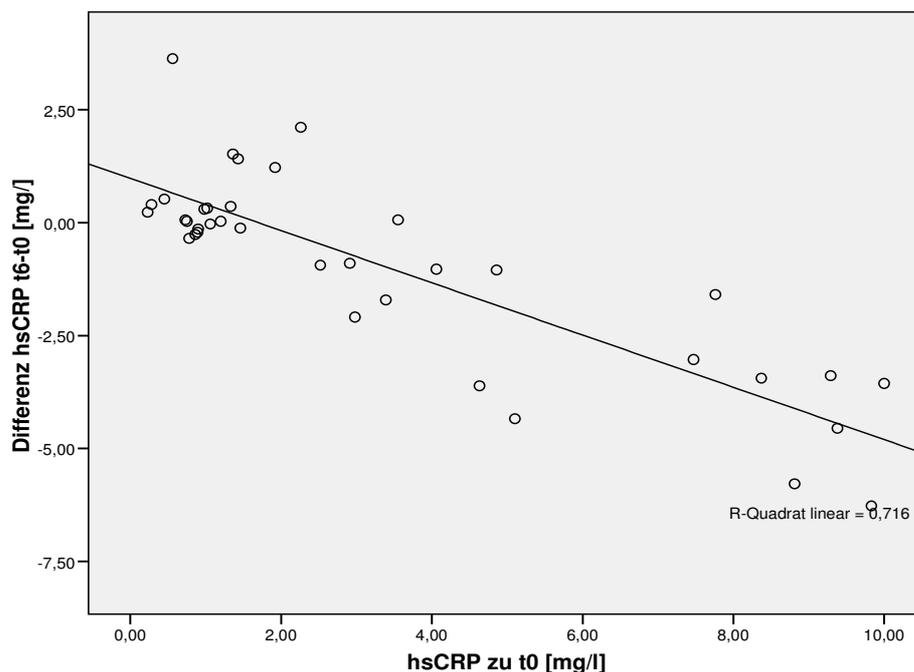


Abbildung 9: Korrelation der hsCRP-Plasmaspiegel zum Zeitpunkt t_0 mit den absoluten Differenzen (t_6-t_0) zwischen den beiden Untersuchungszeitpunkten in der Verumgruppe

Subkollektivanalyse Metabolisches Syndrom und Ausprägung der Insulinresistenz

Sowohl bei Personen mit vorliegendem Metabolischem Syndrom als auch mit zunehmender Insulinresistenz war der hsCRP-Spiegel in der hier behandelten Studie signifikant erhöht (siehe Kapitel 4.3.3). Im Folgenden soll untersucht werden, ob und inwieweit Personen mit vorliegender Insulinresistenz bzw. mit Metabolischem Syndrom stärker von der Intervention mit der Multinährstoffmischung profitieren als Personen mit niedriger Insulinresistenz bzw. ohne vorliegendes Metabolisches Syndrom.

Während der Interventionsphase nahmen die hsCRP-Spiegel in der Verumgruppe in der Untergruppe mit vorliegendem Metabolischen Syndrom im Mittel stärker ab (absolute Differenz $-1,17 \pm 2,35$ mg/l), als im Subkollektiv ohne Metabolisches Syndrom ($-0,15 \pm 1,00$ mg/l). Dieser Effekt konnte durch im U-Test nach Mann-Whitney nur als Trend ausgewiesen werden ($p=0,088$). Allerdings sind hier die sehr niedrigen Probandenzahlen zu berücksichtigen; in der Verumgruppe lag nur bei sieben Probanden ein Metabolisches Syndrom vor.

In der Placebogruppe zeigte sich kein unterschiedlicher Effekt, dort sank der hsCRP-Spiegel bei Personen ohne Metabolisches Syndrom um $0,16 \pm 1,30$ mg/l und stieg im Subkollektiv mit Metabolischem Syndrom um $0,04 \pm 2,77$ mg/l an ($p=0,835$)

Zwischen dem Interventionseffekt, ausgedrückt in den absoluten Differenzen, und der Ausprägung der Insulinresistenz fanden sich weder in der Verum- noch in der Placebogruppe signifikante Zusammenhänge. Allerdings gilt auch hier zu bemerken, dass die Probandenzahlen in den einzelnen Untergruppen sehr klein ausfielen (siehe *Tabelle 51*). Die Unterschiede zwischen Verum- und Placebogruppe in den einzelnen Quartilen waren nicht signifikant, die Daten werden hier nicht dargestellt.

Tabelle 51: Absolute Differenzen (t_6-t_0) der hsCRP-Plasmaspiegel in der Verum- und Placebogruppe innerhalb der vier nach Höhe des HOMA-IR-Ausgangstatus gebildeten Quartile (Mittelwert \pm SD)

	HOMA_IR $\leq 1,47$	HOMA-IR 1,48 – 2,35	HOMA-IR 2,36 – 4,94	HOMA-IR $\geq 4,95$	p
n	7	9	12	7	
Diff. hsCRP (mg/l) Verumgruppe	$-0,45 \pm 0,91$	$-1,31 \pm 2,35$	$-0,39 \pm 2,75$	$-1,62 \pm 2,01$	0,599*
n	12	9	6	6	
Diff. hsCRP (mg/l) Placebogruppe	$1,23 \pm 2,97$	$-0,93 \pm 2,85$	$-0,50 \pm 1,67$	$-0,52 \pm 1,25$	0,228*

* ANOVA

Subkollektivanalyse Raucher, Diabetiker, Geschlecht und Alter

Bei dem Subkollektiv Raucher verglichen dem Subkollektiv Nichtraucher ergab sich kein signifikant unterschiedlicher Interventionseffekt auf die hsCRP-Spiegel in der Verumgruppe ($p=0,926$, t-Test für unabhängige Stichproben). Auch bei Probanden mit diabetischer Stoffwechsellage oder entsprechender Medikation der Verumgruppe ergaben sich keine Unterschiede bei den absoluten Differenzen t_6-t_0 der hsCRP-Spiegel zu den Probanden ohne vorliegenden Typ 2 Diabetes ($p=0,994$, t-Test für unabhängige Stichproben).

Bei Unterscheidung nach Geschlechtern ergab sich bei den weiblichen Teilnehmern ein – allerdings nicht signifikanter - stärkerer Abfall der hsCRP-Spiegel ($-1,41 \pm 1,76$ mg/l) als bei den männlichen Teilnehmern ($-0,71 \pm 2,42$ mg/l).

Bei Aufteilung der Verumgruppe in die drei gebildeten Altersklassen ergaben sich ebenfalls keine signifikant unterschiedlichen absoluten Differenzen t_6-t_0 der hsCRP-Spiegel ($p=0,793$, ANOVA).

Subkollektivanalyse BMI und Taillenumfang

Bei der Auswertung der Interventionseffekte, gemessen an den entstandenen durchschnittlichen absoluten Differenzen, über zwei Parameter der Adipositas zeigte sich in der Verumgruppe im Gegensatz zur Placebogruppe ein deutlicher Zusammenhang zwischen dem Grad der Adipositas und den Abnahmen der hsCRP-Spiegel. Je höher der BMI bzw. Taillenumfang bei den Probanden war, desto stärker war auch der Effekt der Intervention mit dem Multinährstoffpräparat auf den hsCRP-Spiegel. Diese Berechnungen waren für den BMI signifikant, für den Taillenumfang konnte ein Trend ausgewiesen werden. In der Placebogruppe waren dagegen keine Signifanzen feststellbar, die absoluten Differenzen schwankten zwischen den einzelnen Quartilen uneinheitlich. Die genauen Daten werden in *Tabelle 52* und *53* dargestellt. Bei Analyse der absoluten Differenzen zwischen Verum- und Placebogruppe innerhalb der einzelnen Quartile ergab sich nur für das Quartil mit höchstem Taillenumfang ein signifikanter Unterschied zwischen Verum- und Placebogruppe ($p=0,031$). In diesem 4. Quartil sank der durchschnittliche hsCRP-Spiegel in der Verumgruppe ($-2,4$ mg/l) signifikant stärker als in der Placebogruppe ($+0,2$ mg/l).

Tabelle 52: Absolute Differenzen (t_6-t_0) der hsCRP-Plasmaspiegel in der Verum- und Placebogruppe innerhalb der vier nach Höhe des BMI-Ausgangstatus gebildeten Quartile (Mittelwert \pm SD)

		BMI $\leq 28,28$ kg/m²	BMI 28,29 – 30,88 kg/m²	BMI 30,89 – 33,99 kg/m²	BMI $\geq 34,00$ kg/m²	p
n		14	17	14	21	
Diff. hsCRP (mg/l)	VG	-0,26 \pm 0,94	0,09 \pm 0,60	-0,50 \pm 1,86	-2,58 \pm 2,87	0,013*
n		10	8	11	8	
Diff. hsCRP (mg/l)	PG	-0,82 \pm 2,89	0,87 \pm 3,31	0,60 \pm 1,69	-0,76 \pm 1,33	0,319*
p		0,659**	0,515***	0,184**	0,111**	
	* ANOVA					
	** t-Test für unabhängige Stichproben					
	*** Mann-Whitney-U-Test					

Tabelle 53: Absolute Differenzen (t_6-t_0) der hsCRP-Plasmaspiegel in der Verum- und Placebogruppe innerhalb der vier nach Höhe des Taillenumfangs-Ausgangstatus gebildeten Quartile (Mittelwert \pm SD)

		TU $\leq 98,0$ cm	TU 98,1– 105,0 cm	TU 105,1– 115,0 cm	TU $\geq 115,1$ cm	p
n		16	12	16	13	
Diff. hsCRP (mg/l)	VG	-0,01 \pm 0,50	-0,40 \pm 1,45	-0,71 \pm 1,78	-2,40 \pm 3,17	0,098*
n		8	9	12	8	
Diff. hsCRP (mg/l)	PG	0,02 \pm 1,39	-1,08 \pm 3,00	0,61 \pm 3,17	0,20 \pm 0,76	0,481*
p		0,960**	0,551**	0,220**	0,031**	
	* ANOVA					
	** t-Test für unabhängige Stichproben					

Subkollektivanalyse Vitaminstatus, FFQ

In Abhängigkeit vom Vitamin E-Ausgangsspiegel als Abbild der Versorgung der Probanden mit Antioxidantien vor Studienbeginn, fanden sich keine Unterschiede der hsCRP Differenzen in der Verumgruppe. Die Korrelationsanalyse ergab einen nicht signifikanten Korrelationskoeffizienten von $r=0,155$.

Auch in Abhängigkeit vom FFQ fanden sich keine signifikant unterschiedlichen hsCRP-Differenzen. Sowohl bei Personen mit günstigem, als auch mit kardiovaskulär ungünstigem Ernährungsmuster sank der hs-CRP-Spiegel in der Verumgruppe leicht ab, während er in der Gruppe der Personen mit unauffälligem normalen Ernährungsmuster leicht anstieg ($p=0,379$, ANOVA). Für die Placebogruppe war kein Effekt zu beobachten.

Zusammenfassung

Erhöhte hsCRP-Spiegel wurden in der vorliegenden Untersuchung bei vorliegendem Metabolischen Syndrom, Insulinresistenz und Adipositas gemessen. Eine 6-monatige Intervention mit einem Multinährstoffpräparat zeigte in der Verumgruppe eine signifikante Abnahme der hsCRP-Werte im Gegensatz zur Placebobehandlung. Dieser Effekt fiel besonders deutlich bei den Subgruppen erhöhter BMI, höherer Grad der Insulinresistenz und Höhe des hsCRP-Ausgangsspiegels aus. Die Kollektivgrößen bei der Subgruppenanalyse waren allerdings nur sehr klein.

4.4.2 sVCAM-1

Gesamtüberblick

Die sVCAM-1-Werte sind nur in der Placebogruppe zum Zeitpunkt t_0 nicht normalverteilt, ansonsten lagen normalverteilte Werte zugrunde.

Die Mittelwertsunterschiede der sVCAM-Plasmaspiegel zwischen Verum- und Placebogruppe waren sowohl zum Zeitpunkt t_0 als auch zum Zeitpunkt t_6 nicht signifikant. Über die Interventionszeit hinweg sanken die sVCAM-1-Spiegel sowohl in der Verum- als auch in der Placebogruppe höchst signifikant ab. (siehe *Tabelle 54*).

Tabelle 54: sVCAM-1-Plasmaspiegel in Verum – und Placebogruppe zu den Zeitpunkten t_0 und t_6 und absolute Differenzen (t_6-t_0) (Mittelwert \pm SD)

	sVCAM-1 zu t_0 ($\mu\text{g/l}$)	sVCAM-1 zu t_6 ($\mu\text{g/l}$)	p	absolute Differenz t_6-t_0 sVCAM-1 ($\mu\text{g/l}$)
VG (n=66)	552,0 \pm 159,2	497,4 \pm 130,7	\leq 0,001*	-52,1 \pm 114,0
PG (n=57)	571,5 \pm 160,7	473,1 \pm 124,5	\leq 0,001**	-98,3 \pm 106,6
p	0,511***	0,240***		0,023****

*t-Test für abhängige Stichproben

** Wilcoxon-Test

*** Mann-Whitney-U-Test

**** t-Test für unabhängige Stichproben

Bei Betrachtung der während der Interventionszeit entstandenen absoluten Differenzen der sVCAM-1-Spiegel in der Verum- und Placebogruppe ergab sich für die Verumgruppe im Mittel ein Abfall des sVCAM-1-Spiegels um 52,1 \pm 114,0 $\mu\text{g/l}$ (-9,4%) und für die Placebogruppe ein durchschnittlicher mittlerer Abfall von 98,3 \pm 106,6 $\mu\text{g/l}$ (-17,2%). Das unterschiedliche Absinken der sVCAM-1-Spiegel in Verum- und Placebogruppe ist dabei signifikant (p=0,023, t-Test für unabhängige Stichproben).

Die unterschiedlichen Interventionseffekte in Verum- und Placebogruppe zeigen *Abbildung 10* und *Abbildung 11* einerseits in den Plasmaspiegeln zum Zeitpunkt t_0 und t_6 und andererseits in den absoluten Differenzen (t_6-t_0).

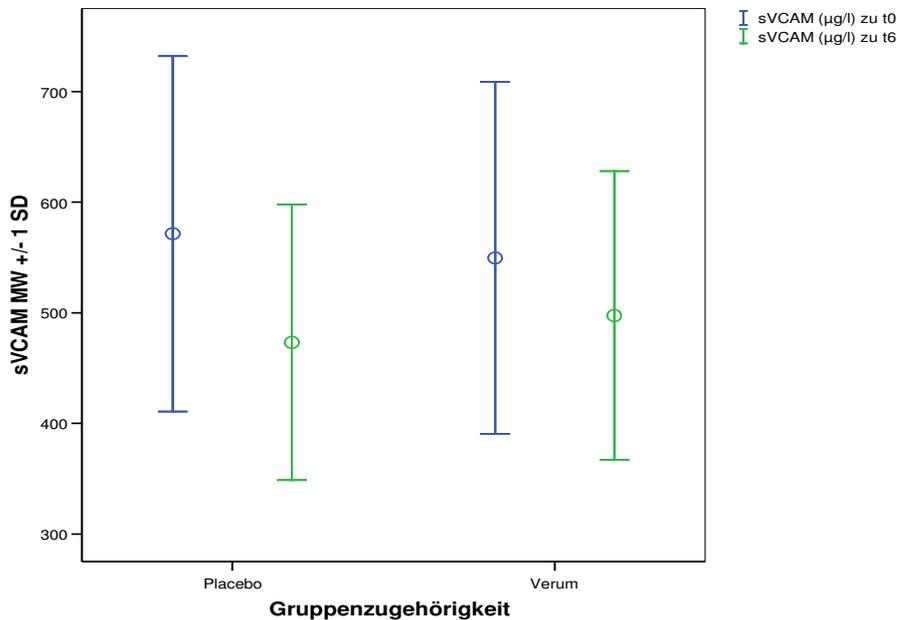


Abbildung 10: sVCAM-1-Mittelwerte \pm SD der Verum- und Placebogruppe zu den Untersuchungszeitpunkten t_0 und t_6

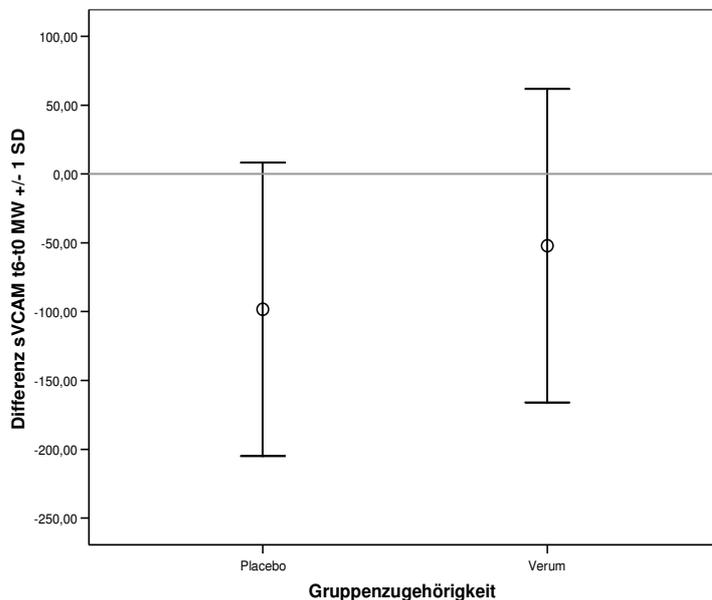


Abbildung 11: absolute sVCAM-1-Differenzen (t_6-t_0) \pm SD in der Verum- und Placebogruppe

Die wünschenswerte Plasmakonzentration – ein standardisierter Referenzbereich wurde bisher nicht festgelegt — von sVCAM-1 lag zwischen 430 und 730 ng/ml. Damit bewegten sich die Mittelwerte bei Interventionsbeginn im untersuchten Kollektiv sowohl in der Verum- als auch in der Placebogruppe im wünschenswerten Bereich, nach der Interventionszeit

sogar im unteren Durchschnittsbereich. Zum Zeitpunkt t_0 lagen 6 Teilnehmer der Verum- und auch Placebogruppe oberhalb dieses Bereichs; zum Zeitpunkt t_6 waren es jeweils nur noch 2 Probanden.

Veränderungen der sVCAM-1-Werte und ihrer absoluten Differenzen in verschiedenen Subkollektiven

Subkollektivanalyse Höhe der sVCAM-1-Ausgangsspiegel

Durch Bildung von Quartilen des Ausgangsstatus vom sVCAM-1-Wert ergaben sich sowohl in der Verum- als auch in der Placebogruppe signifikant unterschiedliche Differenzen je nach Ausgangsstatus. Je höher dabei der Ausgangsstatus war, desto stärker sank auch der sVCAM-1-Spiegel im Laufe der Interventionszeit (für Verum- und Placebogruppe jeweils $p \leq 0,001$, ANOVA). *Abbildung 12* zeigt die Korrelation der s-VCAM-1-Ausgangsspiegel mit den absoluten Differenzen t_6-t_0 der sVCAM-1-Werte nur in der Verumgruppe. Der ermittelte Korrelationskoeffizient lag bei 0,585.

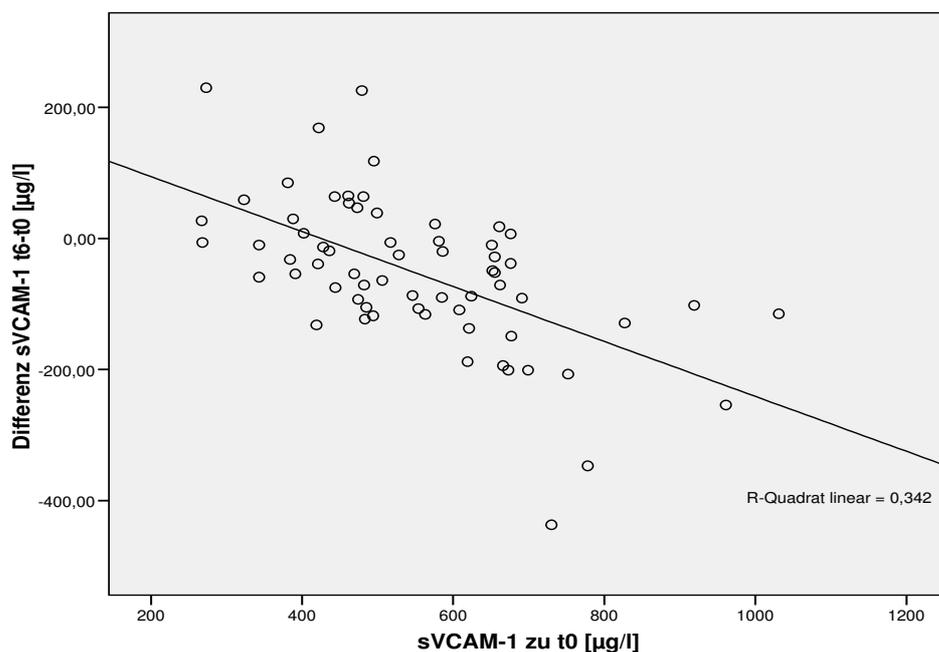


Abbildung 12: Korrelation der sVCAM-1-Plasmaspiegel zum Zeitpunkt t_0 mit den absoluten sVCAM-Differenzen (t_6-t_0) zwischen den beiden Untersuchungszeitpunkten in der Verumgruppe

Subkollektivanalyse Metabolisches Syndrom und Höhe der HOMA-IR

sVCAM-1-Spiegel lagen bei Personen mit vorliegendem Metabolischem Syndrom in dieser Untersuchung signifikant höher als bei Personen ohne Metabolisches Syndrom. Bei

Betrachtung der während der Interventionszeit entstandenen Differenzen in diesen beiden Gruppen zeigte sich ein leichter Unterschied in der Abnahme der sVCAM-1-Spiegel in der Verumgruppe (-29 µg/l bei Probanden mit vorliegendem Metabolischen Syndrom, -60 µg/l bei Probanden ohne Metabolisches Syndrom), der allerdings nicht signifikant ausfiel ($p=0,332$). In der Placebogruppe waren die Daten ähnlich, sollen an dieser Stelle allerdings nicht dargestellt werden.

Bei Auswertung der Interventionseffekte auf die sVCAM-1-Spiegel über die gebildeten HOMA-IR-Quartile ergaben sich nur leichte Unterschiede während des 6-monatigen Interventionszeitraums in der Verumgruppe, die allerdings nicht signifikant waren ($p=0,112$, ANOVA, einzelne Daten nicht dargestellt). Dabei sanken die sVCAM-1-Spiegel bei geringer Insulinresistenz weniger stark ab als bei stark ausgeprägter Insulinresistenz. Ein ähnlicher Effekt wurde in der Placebogruppe erzielt und soll an dieser Stelle nicht weiter erläutert werden.

Subkollektivanalyse Raucher, Diabetiker, Geschlecht, Alter

Auch bei der Unterscheidung des Kollektivs in Raucher und Nichtraucher ergaben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den t_6-t_0 Differenzen des sVCAM-Spiegels in der Verumgruppe ($p=0,521$, t-Test für unabhängige Stichproben).

Bei der Unterscheidung des Kollektivs in Diabetiker und Nichtdiabetiker zeigte sich kein unterschiedlicher Effekt in der Verumgruppe. Sowohl in der Subgruppe Diabetiker als auch der Nichtdiabetiker sank der sVCAM-1-Spiegel im Mittel um ca. 50 µg/l ab (t-Test für unabhängige Stichproben).

Auch bei der Betrachtung der gebildeten Altersgruppen zeigte sich in der Verumgruppe kein unterschiedlicher Effekt. Die absoluten sVCAM-1-Differenzen schwankten zwar zwischen den Altersgruppen, dies zeigte allerdings keinerlei Regelmäßigkeit und Signifikanz.

Bei Unterscheidung nach Geschlechtern ergab sich ein nicht leichter aber nicht signifikanter Unterschied ($p=0,08$) der über die Interventionszeit entstandenen Differenzen. Dabei nahm der sVCAM-1-Spiegel bei den Männern im Mittel nur um 29,0 µg/l ab, während er bei den Frauen um 79,0 µg/l absank (t-Test für unabhängige Stichproben).

Subkollektive BMI und Taillenumfang

Zwischen dem Grad der Adipositas, gemessen in BMI und Taillenumfang, konnten keine Assoziationen zu den entstandenen absoluten Differenzen festgestellt werden. Die Differenzen schwankten dabei unregelmäßig über den gebildeten BMI- und Taillenumfangs-Quartilen. Diese Schwankungen waren nicht signifikant (ANOVA). Die stärkste Abnahme in der Verumgruppe zeigte sich dabei im 3.Quartil sowohl beim TU als auch BMI mit -106,0

bzw. $-105,0 \mu\text{g/l}$, die niedrigste Abnahme lag im 4.Quartil mit $-15,0$ bzw. $-18,0 \mu\text{g/l}$. Auch innerhalb der Quartilen bei Unterscheidung nach Verum- und Placebogruppe konnten keine signifikant verschiedenen Effekte beobachtet werden (t-Test für unabhängige Stichproben).

Subkollektive Vitaminstatus, FFQ

In Abhängigkeit vom Vitamin E-Ausgangsspiegel fanden sich keine Unterschiede der sVCAM-1-Differenzen in der Verumgruppe.

Ebenfalls kein Zusammenhang konnte zwischen dem zum Zeitpunkt t_0 erhobenen retrospektiven FFQ und den absoluten sVCAM-1-Differenzen beobachtet werden. Unabhängig von der Auswertung des Ernährungsmuster sanken die sVCAM-1-Spiegel mal mehr und mal weniger ab, ohne eine Regelmäßigkeit über erkennen zu lassen (ANOVA $p=0,876$).

Zusammenfassung

Im Statuskollektiv konnten leichte Zusammenhänge zwischen der Höhe des sVCAM-1-Spiegels und einem vorliegenden Metabolischen Syndrom und dem Grad der Insulinresistenz beobachtet werden. Bei Betrachtung der Spiegel im Laufe der Intervention waren sowohl in der Verum- als auch in der Placebogruppe signifikante Abnahmen der Spiegel zu verzeichnen, diese fielen in der Placebogruppe sogar noch deutlicher aus als in der Verumgruppe. Subgruppenanalysen ergaben keine bedeutsamen Ergebnisse.

4.4.3 sICAM-1

Gesamtüberblick

Die sICAM-1-Werte waren sowohl in der Verum- als auch in der Placebogruppe normal verteilt.

Die Mittelwerte der sICAM-1-Spiegel in der Verum- und Placebogruppe unterschieden sich sowohl zum Zeitpunkt t_0 als auch zum Zeitpunkt t_6 sich nicht signifikant voneinander. Über die Interventionszeit hinweg sanken die sICAM-1-Spiegel sowohl in der Verum- als auch in der Placebogruppe ab. In der Placebogruppe war dies höchst signifikant, während in der Verumgruppe nur ein Trend zu erkennen zu war. (siehe *Tabelle 55*).

Tabelle 55: sICAM-1-Plasmaspiegel in Verum- und Placebogruppe zu den Zeitpunkten t_0 und t_6 und absolute Differenzen (t_6-t_0) (Mittelwert \pm SD)

	sICAM-1 zu t_0 ($\mu\text{g/l}$)	sICAM-1 zu t_6 ($\mu\text{g/l}$)	p	absolute Differenz t_6-t_0 sICAM-1 (μl)
VG (n=66)	205,7 \pm 199,0	197,3 \pm 188,0	0,065**	-8,3 \pm 35,7
PG (n=57)	220,2 \pm 199,0	194,2 \pm 177,0	\leq 0,001**	-26,0 \pm 40,4
p	0,130*	0,757*		0,011*

* t-Test für unabhängige Stichproben

** t-Test für abhängige Stichproben

Bei Betrachtung der während der Interventionszeit entstandenen Differenzen der sICAM-1-Spiegel in der Verum- und Placebogruppe ergab sich für die Verumgruppe im Mittel ein Abfall des sICAM-1-Spiegels von $8,3 \pm 35,7 \mu\text{g/l}$ (-4,0%) und für die Placebogruppe ein durchschnittlicher mittlerer Abfall von $26,0 \pm 40,1 \mu\text{g/l}$ (-11,8%). Das unterschiedliche Absinken der sICAM-1-Spiegel in Verum- und Placebogruppe war dabei signifikant ($p=0,011$, t-Test für unabhängige Stichproben).

Die unterschiedlichen Interventionseffekte in Verum- und Placebogruppe auf den sICAM-1-Spiegel zeigen *Abbildung 13* und *Abbildung 14* einerseits in den Plasmaspiegeln zum Zeitpunkt t_0 und t_6 und andererseits in den absoluten Differenzen (t_6-t_0).

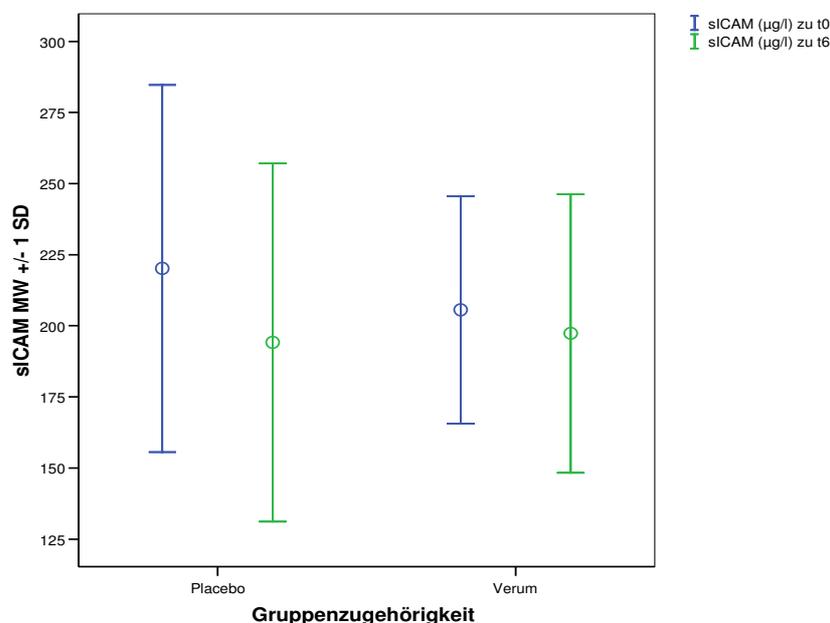


Abbildung 13: sICAM-1-Mittelwerte \pm SD der Verum- und Placebogruppe zu den Untersuchungszeitpunkten t_0 und t_6

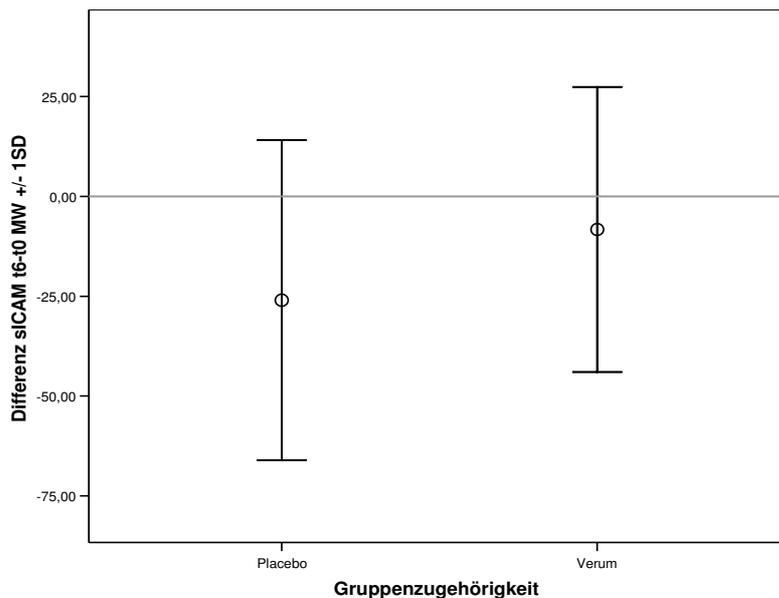


Abbildung 14: Absolute sICAM-1-Differenzen (t_6-t_0) \pm SD in der Verum- und Placebogruppe

Auch für sICAM-1 lagen wie beim sVCAM-1 noch keine Referenzbereiche vor. Der bisher bestimmte Normalbereich lag zwischen 100 und 300 $\mu\text{g/l}$. Dementsprechend bewegten sich die Mittelwerte sowohl in der Verum- als auch Placebogruppe vor und nach der Intervention im wünschenswerten Bereich. Zum Zeitpunkt t_0 lagen in der Verumgruppe zwei Probanden und in der Placebogruppe fünf Probanden oberhalb des Normalbereichs von 300 $\mu\text{g/l}$. Nach der Intervention zum Zeitpunkt t_6 lagen in der Verumgruppe weiterhin zwei Probanden oberhalb der Grenze, in der Verumgruppe waren es zu diesem Zeitpunkt nur noch zwei Probanden.

Veränderungen der sICAM-1-Werte und ihrer absoluten Differenzen in verschiedenen Subkollektiven

Subkollektiv Höhe der sICAM-1-Ausgangsspiegel

Durch Bildung von Quartilen des Ausgangsstatus vom sICAM-1-Spiegel ergaben sich nur in der Placebogruppe signifikant unterschiedliche absolute Differenzen je nach Ausgangsstatus. Je höher dabei der Ausgangsstatus war, desto stärker erfolgte auch das Absinken des Spiegels im Laufe der Interventionszeit (in der Placebogruppe signifikant mit $p=0,003$; in der Verumgruppe Trend mit $p=0,082$; ANOVA). *Tabelle 56* stellt die genauen Daten dar.

Table 56: Absolute Differenzen (t_6-t_0) der sICAM-1-Serumspiegel in der Verum- und Placebogruppe innerhalb der vier nach Höhe des sICAM-1-Ausgangstatus gebildeten Quartile (Mittelwert \pm SD)

	1. Quartil ($\leq 179 \mu\text{g/l}$)	2. Quartil (180-199 $\mu\text{g/l}$)	3. Quartil (200-240 $\mu\text{g/l}$)	4. Quartil ($\geq 241 \mu\text{g/l}$)	p
Diff. MW ($\mu\text{g/l}$) VG	0,25 \pm 31,1	3,7 \pm 36,6	-23,9 \pm 32,8	-11,6 \pm 38,4	0,082*
Diff. MW ($\mu\text{g/l}$) PG	-10,8 \pm 17,2	-11,2 \pm 23,8	-21,3 \pm 21,2	-54,6 \pm 57,8	0,003*

* ANOVA

Subkollektive Metabolisches Syndrom und Höhe der HOMA-IR

Zwischen den Untergruppen mit und ohne vorliegendes Metabolisches Syndrom konnten Unterschiede in den absoluten Differenzen im sICAM-1-Spiegel der Verumgruppe festgestellt werden. Bei Probanden ohne Metabolisches Syndrom sank der sICAM-1-Spiegel, gemessen an den absoluten Differenzen, um $-4,9 \pm 39,1 \mu\text{g/l}$, während er bei den Probanden mit vorliegendem Metabolischem Syndrom um $-17,8 \pm 21,8 \mu\text{g/l}$ abnahm. Dieser Effekt war allerdings nicht signifikant ($p=0,238$, t-Test für unabhängige Stichproben).

Bei Auswertung der Interventionseffekte über die gebildeten HOMA-IR-Quartile ergab sich keinerlei Unterschied in den absoluten Differenzen der sICAM-1-Spiegel (t_6-t_0) in der Verumgruppe bezüglich der sICAM-1-Werte ($p=0,278$, ANOVA). Unabhängig davon, welcher HOMA-IR-Quartile die Probanden der Verumgruppe angehörten sank der sICAM-1 Wert im Mittel um ca. $10 \mu\text{g/l}$ (einzelne Daten nicht dargestellt).

Subkollektive Raucher, Diabetiker, Geschlecht, Alter

Auch bei der Unterscheidung des Kollektivs in Raucher und Nichtraucher ergaben sich keine signifikanten Unterschiede des Interventionseffektes in der Verumgruppe ($p=0,156$, t-Test für unabhängige Stichproben).

Keine Unterschiede fanden sich für die Gruppen Diabetiker und Nichtdiabetiker, die Daten wurden hier nicht dargestellt.

Bei nach Geschlechtern getrennter Untersuchung der durch die Intervention entstandenen Differenzen fand sich bei den Männern eine höhere sICAM-1-Abnahme ($-14,7 \pm 25,1 \mu\text{g/l}$) als bei den Frauen ($-0,8 \pm 44,3 \mu\text{g/l}$), dieser Effekt ist nicht signifikant ($p=0,119$, t-Test für unabhängige Stichproben).

Bei der Betrachtung absoluten Differenzen in den drei gebildeten Altersgruppen ergab sich ebenfalls kein unterschiedlicher Effekt über die verschiedenen Altersstufen innerhalb der Verumgruppe ($p=0,956$, ANOVA).

Subkollektive BMI und Taillenumfang

Die Betrachtung des Interventionseffektes auf den Inflammationsmarker sICAM-1 in in Abhängigkeit von der Ausprägung der Adipositas konnten keine signifikanten Unterschiede festgestellt werden. In der Verumgruppe sank der sICAM-1-Spiegel, betrachtet als absolute Differenz der Spiegel, in allen vier BMI- und Taillenumfangs-Quartilen ab, zwischen den einzelnen Werten war keinerlei Regelmäßigkeit feststellbar. Die Daten wurden deshalb hier nicht gesondert dargestellt.

Subkollektive Vitaminstatus, FFQ

Wie schon beim sVCAM-1 konnten keinerlei Zusammenhänge der in der Intervention erzielten Differenzen mit der Höhe des Vitamin E-Ausgangsspiegels festgestellt werden. Die Abnahmen der Spiegel waren völlig unabhängig von dem Ausgangsstatus ($r=0,06$).

Ebenso konnten keinerlei Zusammenhänge zwischen den Ernährungsgewohnheiten und den während der Intervention entstandenen sICAM-1-Differenzen festgestellt werden

Zusammenfassung

S-ICAM-1 zeigt im Statuskollektiv erhöhte Spiegel bei Vorliegen eines Metabolischen Syndroms und ausgebildeter Insulinresistenz, allerdings nicht bei Adipositas. Die sechsmonatige Intervention mit einem Multinährstoffpräparat zeigte keinerlei positiven Effekt auf die sICAM-1-Spiegel in der Verumgruppe im Vergleich zur Placebogruppe. Auch die durchgeführten Subgruppenanalysen bringen keine schlüssigen Ergebnisse.

4.4.4 Leukozytenzahl

Gesamtüberblick

Die Leukozytenanzahl war sowohl in der Verum- als auch in der Placebogruppe normal verteilt. Bei Analyse der beiden Untergruppen Verum und Placebo ergaben sich sowohl zu t_0 als auch zu t_6 keine signifikanten Mittelwertsunterschiede der Leukozytenzahlen.

Während der 6-monatigen Intervention stieg die Leukozytenkonzentration in der Placebogruppe leicht an (ns) während sie in der Verumgruppe leicht abgefallen sind (ns). Die Mittelwerte und p-Werte sind in *Tabelle 57* aufgeführt.

Table 57: Leukozytenzahlen (WBC) in Verum – und Placebogruppe zu den Zeitpunkten t_0 und t_6 und absolute Differenzen (t_6-t_0) (Mittelwert \pm SD)

	WBC zu t_0 (Tsd/ μ l)	Leukos zu t_6 (Tsd/ μ l)	p	absolute Differenz t_6-t_0 Leukozyten (Tsd/ μ l)
VG (n=66)	6,83 \pm 1,68	6,70 \pm 1,66	0,347*	-0,17 \pm 1,58
PG (n=57)	6,50 \pm 1,81	6,68 \pm 2,16	0,338*	+0,18 \pm 1,72
p	0,298**	0,950**		0,178*

* t-Test für abhängige Stichproben

** t-Test für unabhängige Stichproben

Der leichte Abfall der Leukozytenanzahl in der Verumgruppe im Laufe der Interventionszeit bestätigt sich bei Betrachtung der absoluten Differenzen (t_6-t_0). Im Mittel sind die Leukozyten in der Verumgruppe um 0,17 Tsd/ μ l (-2,7%) zurückgegangen, in der Placebogruppe ist die Anzahl angestiegen (+0,18 Tsd/ μ l, +2,7%). Dieser Differenzunterschied zwischen Verum- und Placebogruppe war allerdings nicht signifikant ($p=0,178$, t-Test für unabhängige Stichproben).

Die Referenzwerte für Leukozyten lagen zum Zeitpunkt der Studiendurchführung zwischen 4,0 und 10,0 Tsd/ μ l, damit lag der berechnete Mittelwert für Verum- und Placebogruppe innerhalb dieses wünschenswerten Bereichs. In der Verumgruppe lagen zum Zeitpunkt t_0 fünf Probanden oberhalb des Referenzwertes, in der Placebogruppe nur zwei Probanden. Zum Zeitpunkt t_6 wiesen in der Verum- und Placebogruppe jeweils drei Probanden eine Leukozytenzahl oberhalb des Referenzwertes auf.

Veränderungen der Leukozytenanzahl und ihrer absoluten Differenzen in verschiedenen Subkollektiven

Subkollektivanalyse Höhe der Leukozyten-Ausgangszahlen

Bei Betrachtung der absoluten Differenzen (t_6-t_0) in Abhängigkeit vom Ausgangsspiegel an Leukozyten war auffällig, dass mit höherem Ausgangsstatus die Anzahl an Leukozyten im Laufe der Intervention abnimmt, während sie mit niedrigem Ausgangsstatus eher zunimmt. Bei Analyse der Interventionseffekte über die vier gebildeten Quartile des Ausgangswertes zeigen sich für die Verumgruppe signifikante Unterschiede zwischen dem ersten und dem vierten ($p=0,027$) sowie dem zweiten und vierten Quartil ($p=0,004$). In der Verumgruppe konnte dieser Effekt ebenfalls beobachtet werden, hier waren die gefundenen Differenzen aber nicht signifikant ($p=0,487$).

Die einzelnen Ergebnisse und Mittelwerte der Differenzen sind in *Tabelle 58* aufgezeigt, *Abbildung 15* verdeutlicht die Unterschiede in der Verumgruppe anhand eines Balkendiagramms.

Tabelle 58: Absolute Differenzen (t_6-t_0) der Leukozytenzahlen in der Verum- und Placebogruppe innerhalb der vier nach Höhe des Leukozyten-Ausgangsstatus gebildeten Quartile (Mittelwert \pm SD)

	1. Quartil (\leq 5,6 Tsd/ μ l)	2. Quartil (5,7- 6,4 Tsd/ μ l)	3. Quartil (6,5- 7,4 Tsd/ μ l)	4. Quartil (\geq 7,5 Tsd/ μ l)	p
Diff. WBC (Tsd/ μ l) VG	0,26 \pm 0,97	0,63 \pm 1,98	-0,28 \pm 0,71	-1,15 \pm 1,26	0,001*
Diff. WBC (Tsd/ μ l) PG	0,36 \pm 0,91	0,25 \pm 0,91	0,38 \pm 1,42	-0,39 \pm 2,35	0,487*

* ANOVA

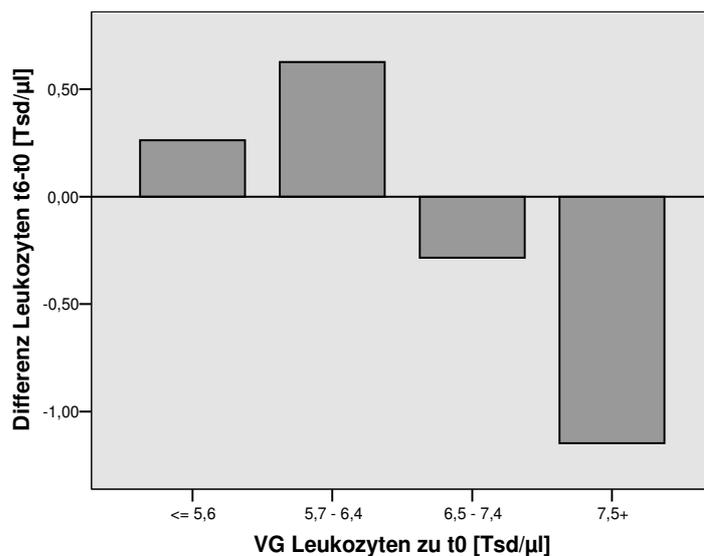


Abbildung 15: Leukozytenausgangskonzentrationen, aufgetragen als Quartile zum Zeitpunkt t_0 , und absolute Differenzen (t_6-t_0) der Leukozyten (Mittelwerte) in der Verumgruppe

Abbildung 16 verdeutlicht die Korrelation mit Hilfe einer Regressionsgerade; Der Korrelationskoeffizient beträgt $r = -0,438$ ($p \leq 0,001$). In der Placebogruppe korrelierte der Ausgangsspiegel an Leukozyten nicht mit den während der Interventionszeit entstandenen Differenzen der Leukozyten ($r=-0,132$, $p=0,327$).

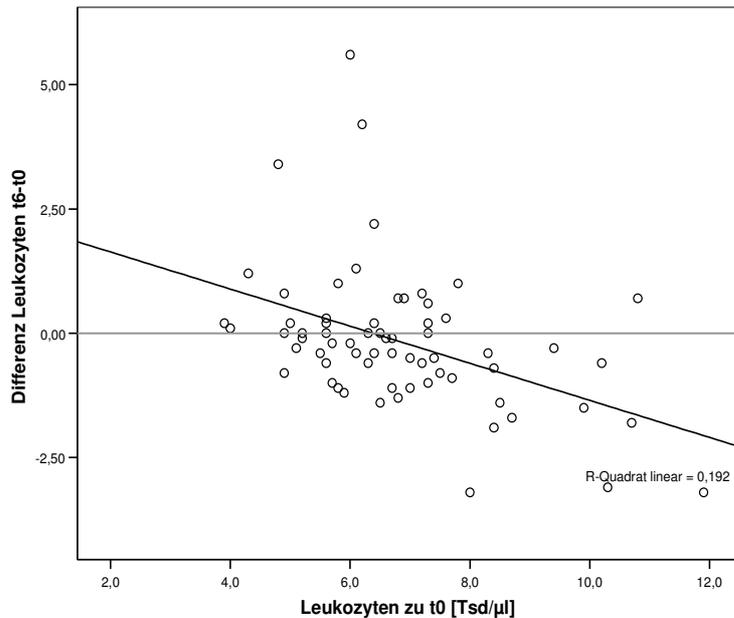


Abbildung 16: Korrelation des Leukozytenspiegels zum Zeitpunkt t_0 mit den absoluten Differenzen (t_6-t_0) der WBC zwischen den beiden Untersuchungszeitpunkten in der Verumgruppe

Subkollektivanalyse Metabolisches Syndrom und Höhe der HOMA-IR

Probanden mit vorliegendem Metabolischem Syndrom hatten in dieser Studie eine erhöhte Leukozytenzahl im Vergleich zu Personen ohne Metabolisches Syndrom (siehe Kapitel 4.3.3). Es zeigte sich jedoch kein signifikant unterschiedlicher Effekt in der Verumgruppe über den 6-monatigen Interventionszeitraum in Bezug auf die Leukozytenzahlen in diesen beiden Subkollektiven mit und ohne Metabolisches Syndrom ($p=0,708$, t-Test für unabhängige Stichproben).

Die Auswertung der absoluten Leukozyten-Differenzen über Quartile des HOMA-IR-Indexes ergab sich in der Verumgruppe kein einheitliches Bild. Die durchgeführte ANOVA zeigte uneinheitliche Ab- und Zunahmen in den verschiedenen Quartilen, zwischen diesen Schwankungen konnte keine Signifikanz festgestellt werden ($p=0,148$).

Subkollektive Raucher, Diabetiker, Geschlecht und Alter

Bei Rauchern der Verumgruppe waren keine signifikanten Interventionsunterschiede im Vergleich zu Nichtrauchern während der Interventionszeit feststellbar ($p=0,570$, t-Test für unabhängige Stichproben). Bei den Diabetikern stieg die Leukozytenzahl im Verlauf der Intervention leicht an (+0,39 Tsd/ml) während sie bei den Nichtdiabetikern geringfügig absank (-0,25 Tsd/ml). Dieser Unterschied war nicht signifikant ($p=0,147$, t-Test für unabhängige Stichproben). Ein ähnliches Ergebnis wurde bei der Differenzierung nach Geschlechtern erzielt, hier nahm die Leukozytenzahl bei den männlichen Probanden leicht

ab während sie bei den weiblichen Probanden leicht zunahm, dieser Effekt war ebenfalls nicht signifikant ($p=0,346$).

Bei Einstufung der Verumgruppe in die drei definierten Altersklassen zeigten sich mittels einer ANOVA-Analyse keine unterschiedlichen absoluten Differenzen im Laufe der Interventionszeit ($p=0,317$).

Subkollektive BMI und Taillenumfang

Bereits in der Statusanalyse waren keinerlei Zusammenhänge zwischen den zwei bestimmten Markern der Adipositas und der Höhe der Leukozytenspiegel aufgefallen. Bei Analyse der Auswirkung der 6-monatigen Multinährstoffsupplementierung zeigte sich kein unterschiedlicher Effekt auf die absolute Differenz der Leukozyten bei Differenzierung des Kollektivs nach Ausprägung der Adipositas ($p=0,257$ für TU, $p=0,166$ für BMI, jeweils ANOVA).

Subkollektivanalyse Vitaminstatus, FFQ

Wie schon bei den vorab vorgestellten Parametern konnten auch hier keine Zusammenhänge zwischen dem Vitamin E-Status und der absoluten Differenz der Leukozyten festgestellt werden ($r=0,03$).

Bei Analyse der absoluten Leukozytendifferenzen in der Verumgruppe unter Beachtung der Ergebnisse des FFQ's zeigte sich bei den Probanden, die ein ungünstiges Ernährungsmuster aufwiesen eine geringfügige stärkere Abnahme der Leukozytenanzahl als in der Gruppe mit günstigem und normalem Ernährungsmuster, dieser Effekt war allerdings nicht signifikant ($p=0,689$, ANOVA).

Zusammenfassung

Die Leukozytenanzahl zeigte bei den Statusuntersuchungen lediglich einen Zusammenhang mit einem Vorliegen des Metabolischen Syndroms. Zusammenhänge mit dem Grad der Adipositas, der Insulinresistenz oder dem Rauchen konnten nicht festgestellt werden.

Die Intervention mit einem Multinährstoffpräparat führte lediglich bei hohen Leukozyten-Ausgangsspiegeln im Vergleich zur Placebobehandlung zu einer Abnahme der Spiegel. Dieser Effekt wurde im Gesamtkollektiv jedoch durch die Leukozytenanstiege bei niedrigen Ausgangsspiegeln relativiert. Die weitere Subkollektivanalyse brachte keinerlei ergänzende Informationen.

4.4.5 PAI-1

Gesamtüberblick

Die PAI-1 Werte waren sowohl in der Verum- als auch in der Placebogruppe normal verteilt. Bei Betrachtung des Gesamtkollektivs ergaben sich sowohl zu t_0 als auch zu t_6 keine signifikanten Unterschiede zwischen den Mittelwerten der Verum- und Placebogruppe (Tabelle 59).

Der Referenzbereich des PAI-1 bewegte sich zwischen 0,3 und 3,5 U/ml (siehe Kapitel 2.2.4), damit lagen die Plasmaspiegel im untersuchten Kollektiv im Mittel deutlich höher als der bisher ermittelte Referenzbereich. Innerhalb dieses Bereichs lagen zum Zeitpunkt t_0 in der VG sechs Probanden (9,1%) und in der PG lediglich drei Probanden (5,2%). Alle anderen Teilnehmer bewegten sich oberhalb des Referenzbereiches wobei das Maximum bei 9,28 U/ml lag. Beispielhaft ist in *Abbildung 17* die Häufigkeitsverteilung der Verumgruppe mit dem Referenzbereich dargestellt.

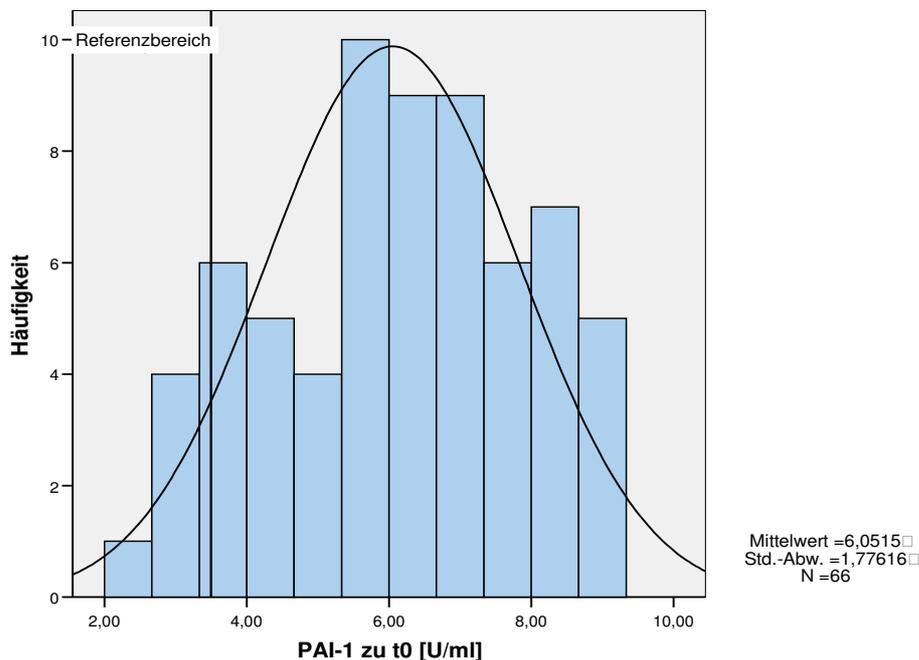


Abbildung 17: Häufigkeitsverteilung der PAI-1-Plasmaspiegel in der Verumgruppe zum Zeitpunkt t_0

Zum Zeitpunkt t_6 befand sich in der Verumgruppe nur noch ein Proband innerhalb des Referenzbereiches, in der PG waren alle Probanden oberhalb des wünschenswerten Bereiches.

Diese Beobachtung bestätigt sich auch bei der Mittelwertanalyse, sowohl in der Verum- als auch der Placebogruppe sind die Mittelwerte angestiegen, dieser Anstieg ist in der Verumgruppe jedoch nicht signifikant während er in der Placebogruppe hoch signifikant ausfällt (siehe *Tabelle 59*).

Tabelle 59: PAI-1-Plasmaspiegel in Verum – und Placebogruppe zu den Zeitpunkten t_0 und t_6 und absolute Differenzen (t_6-t_0) (Mittelwert \pm SD)

	PAI-1 zu t_0 (U/ml)	PAI-1 zu t_6 (U/ml)	p	absolute Differenz t_6-t_0 PAI-1 (U/ml)
VG (n=66)	6,05 \pm 1,98	6,34 \pm 1,46	0,131*	+0,29 \pm 1,55
PG (n=57)	5,99 \pm 1,57	6,50 \pm 1,41	0,002*	+0,51 \pm 1,16
p	0,842**	0,545**		0,374*

* t-Test für unabhängige Stichproben

** t-Test für abhängige Stichproben

Bei Betrachtung der während der Interventionszeit entstandenen durchschnittlichen absoluten Differenzen der PAI-1-Spiegel ($t_6 - t_0$) in der Verum- und Placebogruppe ergab sich für die Verumgruppe im Mittel ein Anstieg des PAI-1-Spiegels von $0,29 \pm 1,55$ U/ml (+4,8%) und für die Placebogruppe ein durchschnittlicher mittlerer Anstieg von $0,51 \pm 1,16$ U/ml (+8,5%). Der Unterschied der Anstiege in den beiden Untergruppen ist dabei nicht signifikant (t-Test für unabhängige Stichproben, $p=0,374$).

Nachfolgend soll untersucht werden, ob Effekte der Intervention in unterschiedlichen Subkollektiven zu beobachten waren.

Veränderungen der PAI-1-Werte und ihrer absoluten Differenzen in verschiedenen Subkollektiven

Subkollektivanalyse Höhe der PAI-1-Ausgangsspiegel

Bei Einteilung der Verum- und Placebogruppe in Quartile nach der Höhe des PAI-1-Ausgangsstatus und Betrachtung der über den Interventionszeitraums entstandenen Differenzen des PAI-1-Plasmaspiegels ergaben sich höchst signifikant unterschiedliche Differenzen in den einzelnen Quartilen. Es konnte beobachtet werden, dass bei hohem Ausgangsstatus der PAI-1-Spiegel absinkt, während er bei niedrigem Ausgangswert ansteigt. Dies war allerdings sowohl in der Verum- als auch in der Placebogruppe zu beobachten, in der Verumgruppe fiel dieser Effekt gemessen an absoluten Werten jedoch deutlicher aus (*Tabelle 60*). Die beobachteten absoluten Unterschiede innerhalb der

einzelnen Quartile zwischen Verum- und Placebogruppe sind nicht signifikant (Daten nicht dargestellt).

Tabelle 60: Absolute Differenzen (t_6-t_0) der PAI-1-Plasmaspiegel in der Verum- und Placebogruppe innerhalb der vier nach Höhe des PAI-1-Ausgangswertes gebildeten Quartile (Mittelwert \pm SD)

	1. Quartil (\leq 4,67 U/ml)	2. Quartil (4,68- 6,20 U/ml)	3. Quartil (6,21- 7,25 U/ml)	4. Quartil (\geq 7,26 U/ml)	p
Diff. PAI-1 (U/ml) VG	1,64 \pm 1,20	0,29 \pm 1,59	-0,27 \pm 1,27	-0,52 \pm 1,21	\leq 0,001*
Diff. PAI-1 (U/ml) PG	1,51 \pm 1,06	0,20 \pm 0,99	0,37 \pm 1,14	-0,19 \pm 0,68	\leq 0,001*

*ANOVA

Abbildung 18 zeigt nur für die Verumgruppe den Zusammenhang zwischen erhöhtem PAI-1-Ausgangswert und dem Interventionseffekt ausgedrückt in der Differenz t_6-t_0 . Dieser Effekt ist mit einem Korrelationskoeffizienten $r = 0,620$ sehr deutlich ausgeprägt.

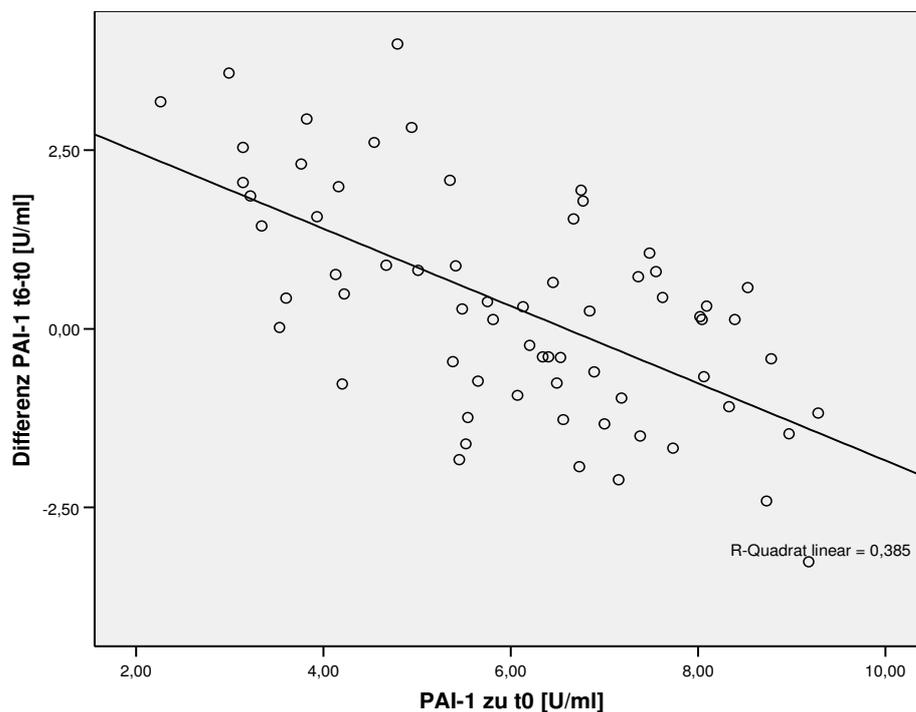


Abbildung 18: Korrelation der PAI-1-Plasmaspiegel zum Zeitpunkt t_0 mit den absoluten Differenzen (t_6-t_0) zwischen den beiden Untersuchungszeitpunkten in der Verumgruppe

Subkollektivanalyse Metabolisches Syndrom und Höhe der HOMA-IR

Bei Personen mit vorliegendem Metabolischen Syndrom bzw. einem hohen Grad an Insulinresistenz war der PAI-1-Status erhöht (siehe Kapitel 4.3.3). Beim Vergleich der absoluten Differenzen (t_6-t_0) der PAI-1-Plasmaspiegel konnten bei Personen mit bzw. ohne Metabolisches Syndrom in der Verumgruppe keine Unterschiede festgestellt werden (mit MetS $0,32 \pm 1,63$ U/ml, ohne MetS $0,22 \pm 1,31$ U/ml; $p=0,826$), d.h. das verabreichte Präparat hatte keine unterschiedlichen Auswirkungen auf die beiden Untergruppen.

Ähnlich verhielt sich die Analyse unter Berücksichtigung der Insulinresistenz; auch hier konnten keine signifikanten Unterschiede bei den PAI-1-Differenzen zwischen der kleinsten HOMA-IR-Quartile und der höchsten HOMA-IR-Quartile festgestellt werden. Auffällig, wenn auch nicht signifikant war, dass die Differenzen mit höherer Insulinresistenz in der Verumgruppe – aber nicht in der Placebogruppe - abnahmen (siehe *Tabelle 61*). Zwischen den Subgruppen Verum und Placebo waren die absoluten Differenzen in den einzelnen Quartilen nicht signifikant unterschiedlich (Daten wurden nicht dargestellt).

Tabelle 61: Absolute Differenzen (t_6-t_0) der PAI-1-Plasmaspiegel in der Verum- und Placebogruppe innerhalb der vier nach Höhe des HOMA-IR-Ausgangstatus gebildeten Quartile (Mittelwert \pm SD)

	HOMA_IR $\leq 1,47$	HOMA-IR 1,48 – 2,35	HOMA-IR 2,36 – 4,94	HOMA-IR $\geq 4,95$	p
n	13	15	16	16	
Diff. PAI-1 (U/ml) VG	0,41 \pm 1,53	0,52 \pm 1,39	0,04 \pm 1,51	-0,05 \pm 1,63	0,676*
n	15	13	14	11	
Diff. PAI-1 (U/ml) PG	0,71 \pm 1,51	0,48 \pm 0,59	-0,09 \pm 1,33	0,93 \pm 1,33	0,147*

* ANOVA

Subkollektivanalyse Raucher, Diabetiker, Geschlecht, Alter

Bei Rauchern der Verumgruppe waren im Vergleich zu Nichtrauchern keine signifikant unterschiedlichen Interventionseffekte auf den PAI-1-Spiegel feststellbar (Differenz bei den Rauchern im Mittel $0,09 \pm 1,19$ U/ml, bei Nichtrauchern im Mittel $0,33 \pm 1,63$ U/ml, $p= 0,646$ t-Test für unabhängige Stichproben).

Auch bei der Unterteilung des Verumkollektivs in Diabetiker und Nichtdiabetiker ergaben sich keine signifikanten Interventionsunterschiede. Die über den Interventionszeitraum entstandene PAI-1-Differenz betrug für die Nichtdiabetiker $0,53 \pm 1,38$ U/ml (leichter mittlerer Anstieg) und für die Diabetiker $-0,06 \pm 1,73$ U/ml (leichter mittlerer Abfall). Der beobachtete Differenzunterschied von ca. 0,6 U/ml war allerdings nicht signifikant ($p= 0,130$).

Ebenso konnten keine geschlechtsspezifischen Interventionsunterschiede festgestellt werden. Bei Männern stieg der PAI-1-Spiegel um $0,21 \pm 1,65$ U/ml und bei Frauen um $0,39 \pm 1,43$ U/ml an ($p=0,637$).

Bei Betrachtung unterschiedlicher Altersklassen (bis 50 Jahre, 50-65 Jahre und über 65 Jahre) ergaben sich ebenfalls keinerlei unterschiedliche Differenzen der PAI-1 Spiegel zwischen den Zeitpunkten t_6-t_0 . Die Daten wurden hier nicht im Einzelnen dargestellt.

Subkollektivanalyse BMI und Taillenumfang

Die Auswertung der Interventionseffekte, gemessen in den entstandenen absoluten Differenzen t_6-t_0 des PAI-1-Plasmaspiegels, über zwei Parameter der Adipositas ergab weder in der Verum- noch in der Placebogruppe signifikante Unterschiede. Die genauen Daten werden in Tabelle 62 und 63 dargestellt. Auch eine Analyse innerhalb der vier Quartile zwischen Verum- und Placebogruppe ergab keinerlei signifikante Unterschiede (Daten nicht dargestellt).

Tabelle 62: Absolute Differenzen (t_6-t_0) der PAI-1-Plasmaspiegel in der Verum- und Placebogruppe innerhalb der vier nach Höhe des BMI-Ausgangsstatus gebildeten Quartile (Mittelwert \pm SD)

	BMI $\leq 28,28$ kg/m²	BMI 28,29 – 30,88 kg/m²	BMI 30,89 – 33,99 kg/m²	BMI $\geq 34,00$ kg/m²	p
n	14	17	14	21	
Diff. PAI-1 (U/ml) VG	0,05 \pm 1,00	0,31 \pm 1,54	0,08 \pm 1,67	0,57 \pm 1,82	0,742*
n	16	13	16	12	
Diff. PAI-1 (U/ml) PG	0,34 \pm 0,88	0,55 \pm 1,33	0,72 \pm 1,01	0,51 \pm 1,16	0,828*

* ANOVA

Tabelle 63: Absolute Differenzen (t_6-t_0) der PAI-1-Plasmaspiegel in der Verum- und Placebogruppe innerhalb der vier nach Höhe des TU-Ausgangsstatus gebildeten Quartile (Mittelwert \pm SD)

	TU $\leq 98,0$ cm	TU 98,1– 105,0 cm	TU 105,1– 115,0 cm	TU $\geq 115,1$ cm	p
n	15	17	18	16	
Diff. PAI-1 (U/ml) VG	0,09 \pm 1,25	0,40 \pm 1,28	0,09 \pm 1,54	0,59 \pm 2,07	0,749*
n	16	12	16	13	
Diff. PAI-1 (U/ml) PG	0,48 \pm 0,85	0,51 \pm 1,25	0,27 \pm 1,34	0,84 \pm 1,23	0,636*

* ANOVA

Subkollektivanalyse Vitaminstatus, FFQ

In Abhängigkeit vom Vitamin E-Ausgangsspiegel fanden sich keine Unterschiede der PAI-1-Differenzen in der Verumgruppe ($r=0,05$).

Auch in Abhängigkeit vom FFQ fanden sich keine signifikant unterschiedlichen PAI-1-Differenzen über den Interventionszeitraum. In der Verumgruppe sank der PAI-1-Spiegel bei den Probanden mit ungünstigem Ernährungsmuster um $0,13 \pm 1,54$ U/ml leicht ab, während er in der Gruppe mit günstigem Ernährungsmuster um $0,51 \pm 1,49$ U/ml leicht anstieg. Diese unterschiedlichen Differenzen waren allerdings nicht signifikant ($p=0,389$, ANOVA).

Zusammenfassung:

Der PAI-1-Ausgangsstatus hing signifikant mit den Vorerkrankungen der Probanden zusammen. Personen mit vorliegendem Metabolischem Syndrom sowie insulinresistente Personen verfügten über signifikant höhere PAI-1-Plasmaspiegel.

Die 6-monatige Intervention zeigte keinerlei signifikanten Auswirkungen in der Absenkung erhöhter PAI-1-Spiegel. Dies galt sowohl für das Gesamtkollektiv Verumgruppe als auch für diverse Subkollektive.

4.4.6 Fibrinogen

Gesamtüberblick

Die Fibrinogen-Werte waren sowohl in der Verum- als auch in der Placebogruppe normal verteilt. Bei Betrachtung des Gesamtkollektivs ergaben sich allerdings sowohl um Zeitpunkt t_0 als auch zum Zeitpunkt t_6 signifikante Unterschiede zwischen der Verum- und Placebogruppe. Die Verumgruppe hatte dabei im Vergleich zur Placebogruppe signifikant höhere Fibrinogenspiegel. Die 6-monatige Intervention mit dem Multinährstoffpräparat hatte bei Betrachtung der mittleren Fibrinogenplasmaspiegel keinen Einfluss (siehe *Tabelle 64*), damit blieben auch die Fibrinogenwerte in der Abschlussuntersuchung zwischen der Verum- und Placebogruppe signifikant unterschiedlich.

Tabelle 64: Fibrinogen-Plasmaspiegel in Verum – und Placebogruppe zu den Zeitpunkten t_0 und t_6 (Mittelwert \pm SD)

	Fibrinogen zu t_0 ($\mu\text{mol/l}$)	Fibrinogen zu t_6 ($\mu\text{mol/l}$)	p	absolute Differenz t_6-t_0 Fibrinogen (Tsd/ μl)
VG (n=66)	10,41 \pm 1,98	10,42 \pm 2,15	0,964*	+0,01 \pm 1,77
PG (n=57)	9,69 \pm 1,67	9,56 \pm 1,68	0,467*	-0,13 \pm 1,39
p**	0,033**	0,015**		0,618*

* t-Test für unabhängige Stichproben

** t-Test für abhängige Stichproben

Der Referenzwert für gesunde Erwachsene lag zum Zeitpunkt der Untersuchung zwischen 5,5 und 11,0 $\mu\text{mol/l}$ (siehe Kapitel 2.2.5). Im Mittel bewegte sich das untersuchte Kollektiv damit im oberen Referenzbereich. In der Verumgruppe lagen 23 Probanden oberhalb des Referenzbereichs (Maximum 15,94 $\mu\text{mol/l}$) und in der Placebogruppe 13 Probanden (Maximum: 13,79 $\mu\text{mol/l}$). Zum Zeitpunkt t_6 gab es nur wenig Veränderungen, in der Verumgruppe befanden sich weiterhin 23 Probanden oberhalb des Referenzbereichs, in der Placebogruppe waren es nach der Intervention 16 Personen. In *Abbildung 19* wird die Verteilung der Verumgruppe in die verschiedenen Fibrinogenkonzentrationen graphisch dargestellt.

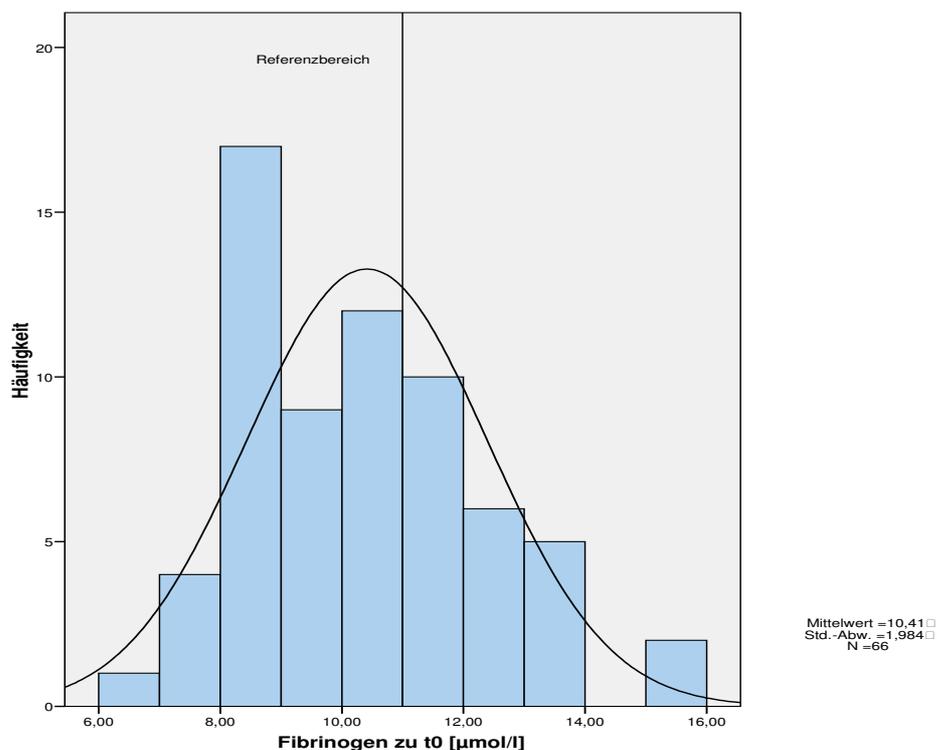


Abbildung 19: Referenzwert und Häufigkeitsverteilung der Fibrinogen-Spiegel in der Verumgruppe zum Zeitpunkt t_0

Bei Betrachtung der Differenzen der Fibrinogen-Spiegel (t_6-t_0) innerhalb der Verumgruppe wurde ein minimaler Anstieg des Fibrinogenwertes im Mittel um $0,01 \pm 1,77 \mu\text{mol/l}$ festgestellt, in der Placebogruppe war ein leichter Abfall des Wertes um $0,13 \pm 1,39 \mu\text{mol/l}$ zu verzeichnen. Der Unterschied zwischen den beiden Gruppen war auch hier nicht signifikant ($p=0,618$, t-Test für unabhängige Stichproben).

Nachfolgend sollen einige Subkollektive herausgegriffen und analysiert werden.

Veränderungen der Fibrinogen-Werte und ihrer absoluten Differenzen in verschiedenen Subkollektiven

Subkollektivanalyse Höhe der Fibrinogen-Ausgangsspiegel

Durch Einteilung der Fibrinogen-Basalwerte in Quartilen und Analyse der in diesen Subgruppen entstandenen absoluten Fibrinogenspiegel-Differenzen (t_6-t_0) konnte gezeigt werden, dass die Interventionseffekte vom Ausgangsstatus abhängen. Je niedriger der Ausgangsstatus war, desto eher stieg der Fibrinogen-Spiegel im Laufe der Interventionszeit an. Dagegen nahm der Spiegel im Laufe der Interventionszeit bei höheren Ausgangswerten leicht ab. Bei der Verumgruppe ist dieser Effekt nur als Trend zur Signifikanz auszuweisen, in der Placebogruppe war dieser Effekt signifikant (siehe *Tabelle 65*). Zwischen Verum- und Placebogruppe in den einzelnen Quartilen ergaben sich keinerlei signifikante Unterschiede (Daten wurden nicht dargestellt).

Tabelle 65: Absolute Differenzen (t_6-t_0) der Fibrinogen-Plasmaspiegel in der Verum- und Placebogruppe innerhalb der vier nach Höhe des Fibrinogen-Ausgangsstatus gebildeten Quartile (Mittelwert \pm SD)

	1. Quartil ($\leq 8,82$ $\mu\text{mol/l}$)	2. Quartil ($8,83-9,85$ $\mu\text{mol/l}$)	3. Quartil ($9,86-11,76$ $\mu\text{mol/l}$)	4. Quartil ($\geq 11,77$ $\mu\text{mol/l}$)	p
Diff. Fibrinogen VG ($\mu\text{mol/l}$)	$0,29 \pm 0,53$	$0,06 \pm 0,69$	$-0,13 \pm 0,46$	$-0,22 \pm 0,72$	$0,062^*$
Diff. Fibrinogen PG ($\mu\text{mol/l}$)	$0,13 \pm 0,37$	$0,13 \pm 0,92$	$-0,27 \pm 0,35$	$-0,25 \pm 0,27$	$0,016^*$

* ANOVA

Subkollektivanalyse Metabolisches Syndrom und Höhe der HOMA-IR

Bei der Statusbestimmung konnten Zusammenhänge zwischen dem Grad der Insulinresistenz und dem Fibrinogen-Spiegel beobachtet werden (siehe Kap. 4.3.3.). Je höher der HOMA-IR-Index war, desto höher fielen hier auch die Fibrinogenspiegel aus. Bei Betrachtung der mittleren Fibrinogen-Differenzen im Laufe der Interventionszeit in den vier HOMA-IR-Quartilen konnten allerdings weder in der Verum- noch in der Placebogruppe unterschiedlichen Entwicklungen zwischen den Quartilen festgestellt werden ($p=0,904$ in der Verumgruppe, ANOVA, Daten nicht gezeigt).

Ein Vorliegen eines Metabolischen Syndroms war nicht mit einem höheren Fibrinogenspiegel assoziiert. Bei Betrachtung der durch die Intervention entstandenen absoluten Differenzen konnte jedoch kein signifikanter Unterschied zwischen Personen mit und ohne Vorliegen eines Metabolischen Syndroms festgestellt werden. Im Mittel zeigte sich bei Betrachtung der Differenzen des Fibrinogenspiegels ein leichter Anstieg in der Verumgruppe bei Probanden ohne Metabolisches Syndrom ($+0,04 \pm 0,68 \mu\text{mol/l}$), dagegen und sanken die Differenzen in der Gruppe der Personen mit Metabolischem Syndrom leicht ab ($-0,01 \pm 0,58 \mu\text{mol/l}$). Dieser Unterschied war nicht signifikant ($p=0,752$, t-Test für unabhängige Stichproben).

Subkollektivanalyse Raucher, Diabetiker, Geschlecht, Alter

Ebenfalls keine Differenzunterschiede wurden bei Differenzierung der Verumgruppe in Raucher und Nichtraucher gefunden ($p=0,315$, t-Test für unabhängige Stichproben). Auch in den beiden Subkollektiven Diabetiker und Nichtdiabetiker zeigte sich nach der sechsmonatigen Supplementierung in der Verumgruppe keine signifikant unterschiedliche Auswirkung auf die Fibrinogenspiegeldifferenzen. Zwar sanken die Werte im Mittel bei den Nichtdiabetikern in der Verumgruppe ab ($-0,09 \pm 0,64 \mu\text{mol/l}$) und stiegen in der Diabetikergruppe leicht an ($+0,13 \pm 0,52 \mu\text{mol/l}$), dieser Effekt fiel jedoch nicht signifikant aus ($p=0,147$, t-Test für unabhängige Stichproben).

Bei den männlichen Studienteilnehmern sanken die Konzentrationen im Mittel leicht ab, während sie bei den weiblichen Studienteilnehmern in der Verumgruppe leicht anstiegen. Auch dieser Effekt war nicht signifikant ($p = 0,346$, t-Test für unabhängige Stichproben).

Mit Hilfe der ANOVA wurden die Effekte auf die drei gebildeten Altersgruppen (bis 50 Jahre, 50-65 Jahre und über 65 Jahre) untersucht. Auch hier waren keine unterschiedlichen Effekte bei der sechsmonatigen Einnahme des Verumpräparates zu beobachten ($p=0,609$).

Subkollektive BMI und Taillenumfang

Bei Auswertung der Interventionseffekte, gemessen an den absoluten Fibrinogenspiegeldifferenzen über Parameter der Adipositas ergaben sich weder in der Verum- noch in der Placebogruppe signifikante Unterschiede. Die Daten werden in Tabelle 66 und 67 wiedergegeben. Auf die Darstellung der nicht nicht signifikanten p-Werte innerhalb der Quartile zwischen Verum- und Placebogruppe wird hier verzichtet.

Table 66: Absolute Differenzen (t_6-t_0) der Fibrinogen-Plasmaspiegel in der Verum- und Placebogruppe innerhalb der vier nach Höhe des BMI-Ausgangstatus gebildeten Quartile (Mittelwert \pm SD)

	BMI $\leq 28,28$ kg/m²	BMI 28,29 – 30,88 kg/m²	BMI 30,89 – 33,99 kg/m²	BMI $\geq 34,00$ kg/m²	p
n	14	17	14	21	
Diff. Fibrinogen ($\mu\text{mol/l}$) VG	0,07 \pm 0,65	-0,02 \pm 0,59	-0,10 \pm 0,53	0,05 \pm 0,65	0,866*
n	16	13	16	12	
Diff. Fibrinogen ($\mu\text{mol/l}$) PG	-0,03 \pm 0,39	0,10 \pm 0,62	-0,11 \pm 0,51	-0,13 \pm 0,35	0,619*

* ANOVA

Table 67: Absolute Differenzen (t_6-t_0) der Fibrinogen-Plasmaspiegel in der Verum- und Placebogruppe innerhalb der vier nach Höhe des Taillenumfangs-Ausgangstatus gebildeten Quartile (Mittelwert \pm SD)

	TU $\leq 98,0$ cm	TU 98,1– 105,0 cm	TU 105,1– 115,0 cm	TU $\geq 115,1$ cm	p
n	15	17	18	16	
Diff. Fibrinogen ($\mu\text{mol/l}$) VG	0,10 \pm 0,65	0,05 \pm 0,59	0,01 \pm 0,47	-0,14 \pm 0,72	0,725*
n	16	12	16	13	
Diff. Fibrinogen ($\mu\text{mol/l}$) PG	-0,08 \pm 0,36	-0,21 \pm 0,40	0,17 \pm 0,62	-0,13 \pm 0,41	0,150*

* ANOVA

Subkollektive Vitaminstatus und FFQ

In Abhängigkeit vom Vitamin E-Ausgangsspiegel fanden sich keinerlei Unterschiede der Fibrinogen-Differenzen in der Verumgruppe ($r=0,003$).

Auch in Abhängigkeit vom FFQ fanden sich keinerlei signifikant unterschiedliche Fibrinogen-Differenzen in der Verumgruppe. Bei günstigem und ungünstigem kardiovaskulären Ernährungsmuster sanken die Differenzen leicht, bei normalem Ernährungsmuster stiegen sie leicht an (ns, Daten wurden nicht dargestellt).

Zusammenfassung:

Fibrinogen zeigt im Statuskollektiv lediglich signifikante Assoziationen zur Höhe des HOMA-IR-Indexes. Eine placebokontrollierte Multinährstoffgabe über 6 Monate führte im Mittel in dieser Studie zu keinerlei signifikanten Effekten auf die Fibrinogenspiegel der Probanden, auch nicht in den verschiedenen Subkollektiven.

5 Diskussion

Die Atherosklerose mit ihren Folgeerkrankungen stellt die Todesursache Nummer 1 in den westlichen Industrienationen dar. Dementsprechend liegt ein Schwerpunkt der biowissenschaftlichen Forschung seit vielen Jahren darin, mögliche Ursachen aufzudecken sowie Präventions- und Therapiekonzepte zu entwickeln.

Die klassischen Risikofaktoren Hypertonie, Hypercholesterinämie und Typ 2 Diabetes reichen nach heutiger Kenntnis nicht aus, um die Pathogenese Atherosklerose zu erklären [WILSON et al. 1998, DE FERRANTI und RIFAI 2007]. Als mögliche zusätzliche Faktoren rücken deshalb proinflammatorische und prothrombotische Prozesse in den Blutgefäßen in den Mittelpunkt der Forschung [LIBBY et al. 2002]. Ziel ist es, anhand inflammatorischer Marker in Kombination mit klassischen Risikofaktoren das Risiko zukünftiger kardiovaskulärer Ereignisse besser vorhersagen zu können. Gleichzeitig wird intensiv nach Möglichkeiten gesucht, die subklinische Inflammation zu beeinflussen, um dadurch das Atheroskleroserisiko zu senken. Neben einer möglichen medikamentösen Therapie wird diskutiert, ob verschiedene antioxidative und antiinflammatorische Nährstoffe einen positiven Einfluss ausüben können.

Regelmäßige Fischmahlzeiten bzw. Fischölsupplemente gelten schon lange als wirksame Präventionsmöglichkeit für kardiovaskuläre Ereignisse. Neuere Untersuchungen zeigen, dass neben der Verbesserung einer Hyperlipidämie und des Blutflusses durch Fisch und Fischöl auch der inflammatorische Status verbessert werden kann [SIMOPOULOS 1999, WHELTON et al. 2004]. In Studien der Sekundärprävention, hier vor allem im Zusammenhang mit dem Myokardinfarkt, konnten durch den regelmäßigen Verzehr fettreicher Fische oder der Einnahme von Fischölsupplementen, protektive Wirkungen nachgewiesen werden [BUCHER et al. 2002]. Herauszustellen ist hier die GISSI-Studie, bei der insgesamt 11324 Probanden placebokontrolliert über 3,5 Jahre ω -3-Fettsäuren (und Vitamin E) nach einem Myokardinfarkt erhielten. Das allgemeine Risiko, eine tödliche KHK, einen nichttödlichen Herzinfarkt oder einen nichttödlichen Schlaganfall zu erleiden, sank dabei in der Verumgruppe um 20% [GISSI-PREVENZIONE INVESTIGATORS 1999].

Auch antioxidativen Nährstoffen wie beispielsweise Vitamin E, Vitamin C, Carotinoide, sekundäre Pflanzenstoffe oder Selen werden antiinflammatorischen Eigenschaften und protektive Effekte in Bezug auf Herz-Kreislauf-Erkrankungen zugesprochen. Retrospektive Fall-Kontroll-Studien oder prospektive Kohortenstudien zeigten den Nutzen einer antioxidantienreicher Ernährung in Bezug auf die Entwicklung von Herz-Kreislauf-

Erkrankungen. Dagegen konnten bisher bei entsprechenden placebokontrollierten Interventionsstudien mit antioxidativen Supplementen nur selten Verbesserungen in der Protektion kardiovaskulärer Ereignisse erzielt werden [ASPLUND 2002, HEYDEN 2003]. Die Heart Protection Study war eine der umfangreichsten Studien im Bereich der Primärprävention von Herz-Kreislauf-Erkrankungen zur Wirkung antioxidantiver Vitamine. Den über 20.000 Probanden wurde entweder ein Antioxidantiengemisch bestehend aus Vitamin E, Vitamin C und β -Carotin oder ein Placebo verabreicht. Nach fünf Jahren wurde allerdings festgestellt, dass sich durch das Verumpräparat keinerlei Verbesserungen auf die Zielgrößen Mortalität, Apoplex und Myokardinfarkt ergeben haben.

Neben den klassischen Endpunktstudien wurden zahlreiche Interventionsstudien mit verschiedenen Nährstoffen zur Verbesserung einzelner atherosklerotischer Risikomarker durchgeführt. Auch hier rücken die Parameter der Inflammation und Fibrinolyse immer mehr in den Mittelpunkt der Forschung.

Auch die dieser Arbeit zugrunde liegende Studie baut auf diesem Ansatz auf. Im Gegensatz zu vielen anderen vergleichbaren Studien wurde dabei ein Multinährstoffpräparat eingesetzt, dass die positiven Wirkungen verschiedenster Nährstoffe zusammenfassen und dabei möglicherweise synergistische Effekte erzielen sollte.

5.1 Atherosklerose und Inflammation

5.1.1 Untersuchtes Kollektiv

Das dieser Studie zugrunde liegende Kollektiv wurde im Hinblick auf Ein- und Ausschlusskriterien bewusst praxisnah gewählt, um die Ergebnisse auf möglichst breites Bevölkerungsspektrum übertragen zu können. Alle Probanden hatten mindestens zwei von sechs definierten klassischen kardiovaskulären Risikofaktoren. Da es sich um eine Studie im Bereich der Primärprävention handelte, wiesen die Teilnehmer keine manifesten KHK-Erkrankungen auf. Insgesamt befanden sich aufgrund der vorab festgelegten Einschlusskriterien Hypertoniker (95,1%), Personen mit Hyperlipidämie (71,5%) Adipöse (63,4%), Diabetiker (38,2%), Probanden mit familiärer Disposition (27,6%) und Raucher (18,7%) im Studienkollektiv, wobei unterschiedliche Risikofaktor-Kombinationen vorhanden waren. Das Kollektiv war gemischtgeschlechtlich, wobei insgesamt 67 Männer und 56 Frauen die Studie beendet haben.

Die Mehrzahl der bisher durchgeführten kontrollierten Interventionsstudien mit vergleichbarem Studienziel beschränkte sich in der Auswahl der Probanden auf eine

einzelne Risikogruppe oder auf nur ein Geschlecht. So wurden beispielsweise einige Studien zum Einfluss von Antioxidantien [UPRITCHARD et al. 2000, TOUSOULIS et al. 2003] oder ω -3-Fettsäuren [SAMPSON et al. 2001, WOODMAN et al. 2003] auf inflammatorische Parameter nur an Probanden mit diagnostiziertem Diabetes mellitus Typ 2 durchgeführt. Ausschließlich Probanden mit vorliegendem Metabolischem Syndrom wurden von SATOH et al. [2007] untersucht. Häufig wurden bei den publizierten Studien nur männliche Teilnehmer eingeschlossen [SELJEFLOT et al. 1998, HJERKINN et al. 2005, BRUUNSGAARD et al. 2003] oder – jedoch seltener – nur Frauen [BROWNING et al. 2007, GOUDEV et al. 2000]. Gemischtgeschlechtliche Kollektive mit gesunden Probanden bei wurden von CHURCH et al. [2003], FUJIOKA et al. [2006] oder GEELEN et al. [2004] rekrutiert.

Für eine Allgemeingültigkeit der Aussagen ist es allerdings wichtig, ein nicht zu enges Auswahlraster bei der Rekrutierung des Studienkollektivs zu wählen, wobei dann auch – eine ausreichender Fallzahl vorausgesetzt – Subgruppenanalysen durchgeführt werden können.

Das hier untersuchte Kollektiv wies einen sehr guten Ernährungsstatus auf. Das Ernährungsverhalten wurde mit Hilfe eines Food Frequency Fragebogens (FFQ) beurteilt, der speziell für die Bewertung des Ernährungsmusters im Hinblick auf kardiovaskuläre Erkrankungen entwickelt wurde [WINKLER und DÖRING 1995]. Bei diesem spezifischen FFQ wiesen 57,7% der untersuchten Probanden ein günstiges Ernährungsprofil in Bezug auf atherosklerotische Erkrankungen auf. Dieses ist auch bei den in der Studie erhobenen Vitamin-, Mineralstoff- und Spurenelementspiegeln zu beobachten. Bei einem Vergleich mit den Referenz- bzw. Normalwerten [DGE 2000], so ergab sich, dass es sich bei dem untersuchten Kollektiv um einen gut versorgten Teilnehmerkreis handelte, bei dem kein Vitamin- bzw. Spurenelementmangel vorlag. Die regelmäßige Einnahme von Nahrungsergänzungsmitteln oder Multivitaminensäften vor der Depletionsphase lag mit 29% im normalen Bereich der deutschen Bevölkerung [KLIPSTEIN-GROBUSCH et al. 1998, HAHN und WOLTERS 2001, BEITZ et al. 2004].

Die Rekrutierung der Studienteilnehmer erfolgte vor allem über Aufrufe in Tageszeitungen. Wie die Studien von FROOM et al. [1999] und THOMSON et al. [2005] zeigten, reagieren bevorzugt Personen mit einem höheren sozioökonomischen Status und einem stärker ausgeprägten Gesundheitsbewusstsein als die durchschnittliche Bevölkerung auf derartige Studienaufrufe (healthy volunteer effect). Auch das dieser Arbeit zugrunde liegende Studienkollektiv wies im Vergleich zur Normalbevölkerung (Mikrozensusbefragung 2004) der Bundesrepublik Deutschland eine höhere Schulbildung auf [STATISTISCHES BUNDESAMT 2005]. Es war deshalb davon auszugehen, dass das Studienkollektiv der vorliegenden Studie auch aus einem überproportional hohen Anteil an gesundheitsbewussten Personen

bestand, die eine starke Motivation aufwiesen, die Therapie der Atherosklerose aktiv durch Nahrungsergänzungsmittel zu unterstützen. In der Regel leben diese Personen insgesamt gesünder, d.h. ernähren sich nährstoffreicher, rauchen weniger, konsumieren weniger Alkohol und sind körperlich aktiver [SCHNEIDER 1997, S. 97].

5.1.2 Stuserhebungen der inflammatorischen Parameter

Die hier besprochene Studie konnte bestätigen, dass ein durch traditionelle Risikofaktoren aufgezeigtes erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen auch mit höheren Spiegeln inflammatorischer Markern einherging [DE FERRANTI und RIFAI 2007, RIDKER et al. 2002]. Je mehr traditionelle Risikofaktoren vorlagen, desto höher war bei diesen Probanden der PAI-1- und sICAM-Spiegel (siehe *Tabelle 36*). Noch deutlichere Zusammenhänge konnten bei Einteilung des Kollektivs in Personen mit und ohne Metabolisches Syndrom beobachtet werden. Hier wurden signifikant höhere PAI-1-, Leukozyten-, sVCAM-1- und sICAM-1-Spiegel bei Personen mit Metabolischem Syndrom gemessen (siehe *Tabelle 35*). Auch der hsCRP-Wert war in der Gruppe der Teilnehmer mit vorliegendem Metabolischem Syndrom deutlich erhöht, was aber aufgrund der niedrigeren Fallzahl nicht als signifikant ausgewiesen werden konnte.

Bei Analyse der einzelnen Faktoren des Metabolischen Syndroms konnte vor allem ein Zusammenhang zwischen den gemessenen inflammatorischen Biomarkern und der Insulinresistenz sowie dem Adipositasgrad festgestellt werden (*Tabelle 37–39*)

Je stärker dabei die Insulinresistenz ausgebildet war, desto höher lagen die Konzentrationen der inflammatorischen und fibrinolytischen Parameter Fibrinogen, PAI-1, sICAM-1, sVCAM-1 und hsCRP. Auch bei Parametern der Adipositas (BMI und TU) fanden sich signifikant höhere Werte bei inflammatorischen Parametern (Fibrinogen, sVCAM-1 und hsCRP). Eine Korrelationsanalyse zwischen BMI und hsCRP ergab in der vorliegenden Studie einen Korrelationskoeffizienten $r > 0,5$ ($p \leq 0,001$) und damit einen deutlichen Zusammenhang. Auch andere Arbeitsgruppen bestätigten diese Korrelationen zwischen niedriggradiger Inflammation und Insulinresistenz sowie Adipositas [WILLERSON et al. 2004, FESTA et al. 2000, RUTTER et al. 2005].

Stoffwechselaktive Adipozyten des viszeralen Fettgewebes gelten als eine mögliche Ursache der in der Atherosklerose vorliegenden subklinischen Inflammation. Adipozyten begünstigen die Ausschüttung inflammatorischer Cytokine wie beispielsweise Interleukin-6 oder TNF- α . Weiterhin stimulieren sie Cytokine, die wiederum die Ausschüttung von Akute-Phase-Proteinen wie CRP und Fibrinogen [WILSON et al. 2006, FEINBLOOM und BAUER 2005] als auch PAI-1 steuern [ANAND et al. 2003].

hsCRP und Fibrinogen als Risikofaktoren der Atherosklerose

RIDKER et al. [2003] und RUTTER et al. [2004] konnten signifikante Zusammenhänge zwischen hsCRP-Spiegeln und der Anzahl der Komponenten des Metabolischen Syndroms feststellen. HAFFNER [2006] stellte in einem Review heraus, dass erhöhte hsCRP-Spiegel mit einem erhöhten KHK- und Diabetesrisiko einhergehen. Würde man hsCRP als zusätzliche Komponente in das Metabolische Syndrom integrieren, könnte sich die Vorhersagekapazität des Metabolischen Syndroms für zukünftige kardiovaskuläre Ereignisse deutlich verbessern [HAFFNER 2006].

In der vorliegenden Studie ging das Vorliegen eines Metabolischen Syndroms ebenfalls mit erhöhten hsCRP-Werten einher. Starke Korrelationen wurden weiterhin zwischen dem hsCRP-Spiegel und Fibrinogen sowie dem BMI gefunden ($r > 0,5$, $p \leq 0,001$). Auch zum PAI-1-Spiegel, dem HOMA-IR-Index und dem sICAM-1-Spiegel traten signifikante Korrelationen mit dem hsCRP auf. Diese Ergebnisse lassen darauf schließen, dass diese inflammatorischen und fibrinolytischen Parameter sehr stark voneinander abhängig sind und möglicherweise einer dieser Parameter ausreicht, um den Grad der subklinischen Inflammation zu bestimmen.

In dieser Studie zeigte sich sehr deutlich, dass hsCRP als prädiktiver Risikomarker des inflammatorischen Prozesses im Rahmen der Atherosklerose sehr gut geeignet ist, da er mit vielen klassischen als auch neuen Risikofaktoren korreliert. Ob hsCRP allerdings seinerseits den inflammatorischen Prozess direkt beeinflusst, ist umstritten [RIDKER et al. 2004, LI und FANG 2004], und kann auch aus den vorliegenden Daten nicht abgeleitet werden.

Fibrinogen korrelierte im untersuchten Studienkollektiv stärker mit hsCRP als mit dem PAI-1, so dass diesem Risikomarker scheinbar eine stärkere Bedeutung als Inflammationsmarker denn als fibrinolytischer Parameter zukommt. Dies wurde auch von SAKKINEN et al. [2000] postuliert.

EREM et al. [2005] und BONORA [2006] beobachteten in Ihren Studien signifikante Zusammenhänge zwischen der Höhe des Fibrinogenspiegels und dem Vorliegen eines Typ 2 Diabetes sowie dem Metabolischen Syndrom. In der eigenen Untersuchung konnten diese Zusammenhänge weder mit dem Metabolischen Syndrom, der Anzahl der traditionellen kardiovaskulären Risikofaktoren noch dem Vorliegen eines Diabetes mellitus festgestellt werden. Allerdings gab es signifikant positive Korrelationen zwischen dem HOMA-IR-Index und dem Fibrinogen-Spiegel.

sVCAM-1 and sICAM-1 als Risikofaktoren der Atherosklerose

Adhäsionsmoleküle wie VCAM und ICAM ermöglichen die Adhäsion und Migration von Leukozyten an das Endothel stehen somit am Beginn der Atherogenese. Die löslichen im Serum vorliegenden Formen der Adhäsionsmoleküle spiegeln die Anzahl der an der Zellwand lokalisierten Moleküle wider und können somit als Risikomarker betrachtet werden [VAN DER MEER 2002].

Allerdings sind die bisher durchgeführten Studien zum Thema Atherosklerose bzw. Herz-Kreislauf-Erkrankungen in Zusammenhang mit löslichen Adhäsionsmolekülen in den Ergebnissen nicht einheitlich. Einige Studien zeigen einen Zusammenhang zwischen erhöhten Serumspiegeln von sICAM-1 [RIDKER et al. 1998, HWANG et al. 1997], oder sVCAM-1 [PETER et al. 1997, DE CATERINA et al. 1997] oder auch für beide CAM's und dem Auftreten von Kardiovaskulären Erkrankungen bzw. weiteren klassischen Risikofaktoren [MALIK et al. 2001, BLANKENBERG et al. 2001]. Andere Studien konnten keine Zusammenhänge feststellen [JOHN et al. 2000].

Die hier besprochene Studie wurden sowohl erhöhte sVCAM-1 als auch sICAM-1-Spiegel bei Personen mit vorliegendem Metabolischem Syndrom gemessen. Auch mit steigender HOMA-IR wurden für beide löslichen Adhäsionsmoleküle erhöhte Spiegel beobachtet. Korrelationen wurden allerdings vor allem bei sICAM-1 nicht aber bei sVCAM-1 beobachtet. sICAM-1 korrelierte neben der sehr starken Korrelation zu sVCAM-1 mit hsCRP und dem HOMA-Insulinresistenz. Zur Adipositas (hier BMI und TU) fand sich nur für sVCAM-1 eine leichte, aber signifikante Assoziation ($r=0,2$), nicht dagegen bei sICAM-1.

PAI-1 als Risikofaktor für Atherosklerose

Adipozyten aus dem viszeralen Fettgewebe, das v.a. in der Taille lokalisiert ist, sind maßgeblich für Sezernierung von Adipozytokinen verantwortlich. Hierzu zählt auch der Fibrinolysemarker PAI-1 [MAVRI et al. 1999, SKURK und HAUNER 2004]. Multivariate Analysen ergeben starke Korrelationen zwischen dem PAI-1-Plasma-Spiegel und dem BMI [SKURK und HAUNER 2004]. Neben dem viszeralen Fettgewebe wird PAI-1 auch von Endothelzellen gebildet [MAVRI et al. 1999].

Die hier besprochene Studie konnte diesen signifikanten Zusammenhang zwischen PAI-1 und TU bzw. BMI bestätigen, allerdings war die Korrelation nur sehr schwach ausgeprägt (jeweils $r=0,2$). Stärkere Korrelationen fanden sich zur Insulinresistenz ($r=0,4$). Personen mit Metabolischem Syndrom hatten zudem signifikant höhere Werte als Personen ohne vorliegendes Metabolisches Syndrom. Diese Zusammenhänge zum Metabolischen Syndrom wurden von MAVRI et al. [2004], ANAND et al. [2003] und SAKKINEN et al. [2000] ebenfalls festgestellt.

Zu beobachten war im untersuchten Kollektiv weiterhin, dass die durchschnittlichen PAI-1-Spiegel mit $6,0 \pm 1,7$ U/ml deutlich über dem bisher festgelegten Referenzbereich von 0,3-3,5 U/ml lagen. Dabei zeigten Personen in der oberen Quartile des BMI bzw. TU wiederum die höchsten Plasmaspiegel von $6,5 \pm 1,6$ U/ml. Prospektive Kohortenstudien unterstreichen die Bedeutung erhöhter PAI-1-Spiegel für die Risikoerhöhung kardiovaskulärer Ereignisse [JUHAN-VAGUE et al. 1997].

Schwache, aber signifikante Zusammenhänge wurden zwischen dem PAI-1 und den anderen inflammatorischen Markern festgestellt, die hier aber nicht näher erläutert werden.

Zusammenfassung der Statuserhebung

Die besprochenen inflammatorischen und fibrinolytischen Parameter zeigen in der vorliegenden Studie signifikante und meist auch stärkere Assoziationen mit dem Metabolischen Syndrom und der Insulinresistenz als mit der Anzahl traditioneller Risikofaktoren. Verantwortlich für die höheren Spiegel der Inflammationsmarker war wahrscheinlich das viszerale Fettgewebe, zusammen mit der vorliegenden Insulinresistenz. Deshalb wäre es sinnvoll, die bisherige – vorwiegend auf traditionelle Risikofaktoren beruhende - Risikoberechnung für kardiovaskuläre Erkrankungen um einen inflammatorischen Biomarker zu ergänzen, um dessen prädiktive Aussagekraft eines berechneten Risikoscores zu erhöhen. Auf Grundlage der vorliegenden Daten eignet sich hier der hsCRP-Spiegel am besten.

5.2 Einfluss einer Multinährstoffmischung auf Parameter der Inflammation

5.2.1 verwendetes Supplement

In der vorliegenden Studie kam ein Multinährstoffpräparat zum Einsatz, das u.a. ω -3-Fettsäuren, Vitamin C, Vitamin E, Zink, Carotinoide, CoenzymQ₁₀, Lycopin und Polyphenole enthält. Die genaue Zusammensetzung ist in Kapitel 3.3 aufgeführt.

Als Basis für die gewählte Zusammensetzung diente verschiedene Beobachtungs-, Fall-Kontroll- und Interventionsstudien, die bei verschiedenen Diätformen oder Nahrungssupplementen protektive Effekte in Bezug auf Herz-Kreislauf-Erkrankungen oder inflammatorische Parameter beobachten konnten. Protektiv waren vor allem Diäten, die sich durch einen hohen Obst- und Gemüseanteil (d.h. reich Antioxidantien und sekundären Pflanzenstoffe), einen mäßigen Konsum tocopherolreicher pflanzlicher Öle (reich an Vitamin E), einen mäßigen Rotweingenuss (reich an Polyphenolen) und einen hohen

Fischkonsum (reich an ω -3-Fettsäuren) auszeichnen [IMHOF et al 2001, MEZZANO und LEIGHTON 2004, ESPOSITO et al. 2006, SALAS-SALVAÓ et al. 2007].

Ziel im Rahmen dieser Studie war es, mit diesem Präparat die wirksamen Inhaltsstoffe protektiven Diät in einem Nährstoffsupplement zu bündeln und damit synergistische Effekte in Bezug auf die subklinische Inflammation im Rahmen der Atherosklerose zu erzielen. NIKI et al. [1995] bestätigen diesen Ansatz: Vitamin E schützt die zugesetzten ω -3-FS, Vitamin C und CoenzymQ₁₀ können Vitamin E regenerieren, verschiedene Antioxidantien unterstützen sowohl die endogenen als auch die exogenen Antioxidationsysteme.

Allerdings gibt bisher es nur sehr wenige Humanstudien, die eine Nährstoffkombination in ihrer Wirkung auf inflammatorische und fibrinolytische Parameter untersucht haben. Der überwiegende Teil der Studien, die bisher veröffentlicht wurden, hat lediglich Einzelnährstoffe in Bezug auf einen oder mehrere inflammatorische Parameter untersucht.

Die Ergebnisse der hier besprochenen Studie werden im Folgenden mit Studien, die sich auf Einzelsubstanzen oder – seltener – auf Kombinationspräparate beziehen, verglichen. Es werden für jeden inflammatorischen und fibrinolytischen Parameter andere Vergleichsstudien herangezogen, da es keinen vergleichbaren Studienansatz gibt, der diese Vielzahl inflammatorischer Parameter bestimmt und gegenübergestellt hat. Da die meisten der Vergleichsstudien nur die klassischen Nährstoffe ω -3 Fettsäuren, Vitamin E oder Vitamin C eingesetzt haben, beschränkt sich Diskussion auch auf diese einzelnen Nährstoffe.

5.2.2 Auswirkungen des Supplements auf hsCRP

Das C-reaktive Protein gilt als einer der aussagekräftigsten neueren inflammatorischen Parameter [RIDKER et al. 2004]. Es fanden deshalb bereits zahlreiche Humanstudien mit dem Ziel der Senkung eines erhöhten CRP-Spiegels und damit einer Verbesserung des inflammatorischen Status statt. Neben den Interventionsstudien mit verschiedenen Medikamenten fanden viele auch mit einzelnen und kombinierten Nährstoffen bzw. Lebensmitteln, denen eine antiinflammatorische Bedeutung beigemessen wird, statt.

Ziel der vorliegenden Untersuchung war ebenfalls, mit Hilfe einer antiinflammatorischen Nährstoffmischung den inflammatorischen Status und damit auch den CRP-Spiegel zu senken. Der hsCRP-Plasmaspiegel wurde mit einem hoch sensitiven Verfahren gemessen, um die subklinische Inflammation aufzuzeigen. Steigt der hsCRP-Spiegel auf über 10,0 mg/l, deutet dies eine bakterielle Infektion an und hat keine Bedeutung für subklinische Inflammation. Probanden, die zu t_0 und/ oder t_6 einen hsCRP-Spiegel >10,0 mg/l aufwiesen,

wurden, ebenso wie Statineinnehmer, von der Auswertung der Daten des hsCRP ausgeschlossen. Die Ergebnisse für die Subgruppe der Statineinnehmer sind im Anhang zu finden.

Ab einem Plasmaspiegel von $>3,0$ mg/l bis unter $10,0$ mg/l ist von einem deutlich erhöhtem Risiko für das Eintreten eines kardiovaskulären Ereignisses auszugehen [SIEST et al. 1998]. Der Mittelwert der Verumgruppe dieser Untersuchung betrug $3,39 \pm 3,21$ mg/l und lag damit in diesem Hochrisikobereich. In vergleichbaren Studien wurden Probanden untersucht, deren hsCRP-Ausgangsspiegel vergleichbar oder niedriger waren. Beispielsweise lagen die Ausgangsspiegel in den Kollektiven von SATOH et al. [2007] und FUJIOKA et al. [2006] unter $0,5$ mg/l, während BROWNING et al. [2007] und SANDERS et al. [2006] ihre Studien mit Probanden durchführten, die zu Studienbeginn vergleichbare eine hsCRP-Konzentration im oberen Risikobereich aufwiesen.

In der hier behandelten Untersuchung sanken die hsCRP-Spiegel in der Verumgruppe signifikant ab während die Spiegel der Placebogruppe über den Interventionszeitraum hinweg konstant blieben (siehe *Tabelle 49*). Studien, die mit einer Multinährstoffmischung durchgeführt wurden und den Einfluss auf den hsCRP-Spiegel gemessen haben, sind selten. VEGA-LÓPEZ et al. [2004] haben eine Kombination aus ω -3-Fettsäuren und α -Tocopherol, den beiden Einzelsubstanzen und einem Placebopräparat gegenübergestellt (4-armiges Design) und die antiinflammatorische Wirksamkeit nach 12 Wochen Intervention geprüft. Allerdings wurden weder hsCRP noch IL-1, IL-6 oder TNF- α von den verschiedenen Nährstoffen bzw. -kombinationen signifikant beeinflusst.

Weitere vergleichbare Interventionsstudien, die ω -3-FS in Kombination mit anderen Nährstoffen eingesetzt haben, sind bisher nicht publiziert worden. Deshalb werden zunächst die Auswirkungen einer ω -3-Fettsäure-Supplementierung (*Tabelle 68*) und anschließend in *Tabelle 69* die einer Antioxidantien-Supplementierung auf den hsCRP-Spiegel behandelt.

Bei der ω -3-Fettsäure-Supplementierung sind die Ergebnisse auf den hsCRP-Spiegel sehr uneinheitlich. Während GEELEN et al.¹¹ [2004], VEGA-LÓPEZ et al. [2004], SANDERS et al. [2006] und FUJIOKA et al. [2006] keinen Effekt auf den hsCRP-Spiegel beobachteten, verzeichneten BROWNING et al. [2007] und SATOH et al. [2007] in ihren Studien, analog zu den hier besprochenen Ergebnissen, signifikante Abnahmen des hsCRP-Spiegels in der

¹¹ 84 Probanden, moderate Fischöl-Supplementierung (0,7 EPA, 0,56 DHA), 12 Wochen Intervention, keine sign. Veränderung des hsCRP-Spiegels, genaue Daten fehlen allerdings

Verumgruppe. Die genauen Nährstoff-Dosierungen dieser Studien und die erzielten Interventionseffekte finden sich in *Tabelle 68*.

Mit verschiedenen Ölen als Testsubstanz haben CIUBOTARU et al. [2003] und RALLIDIS et al. [2003] Untersuchungen durchgeführt. Die Arbeitsgruppe von RALLIDIS et al. [2003] untersuchte die unterschiedlichen Effekte von Leinöl und Distelöl im Rahmen einer griechischen Diät. Leinöl ist reich an α -Linolensäure und gilt damit als ω -3-Fettsäure-reich während Distelöl hauptsächlich die ω -6-Fettsäure Linolsäure enthält. Die Intervention wurde auf 3 Monate angelegt, pro Tag verzehrten die männlichen Probanden (n=76) mit Dyslipidämie zusätzlich zu einer griechischen Diät 15 ml. Leinöl oder 15 ml Distelöl. Die inflammatorischen Marker IL-6 und hsCRP sanken in der Leinölgruppe signifikant ab (IL-6: -10,5%, hsCRP: -38%), veränderten sich aber in der Distelölgruppe nicht. CIUBOTARU et al. [2003] führten eine Interventionsstudie mit 30 postmenopausalen gesunden Frauen durch. Die erste Gruppe erhielt je 14 g Distelöl pro Tag (Zusammensetzung: 7,9 g ω -6-FS und 0,1 g ω -3-FS), Gruppe 2 bekam 7 g Distelöl und 7 g Fischöl/ d (Zusammensetzung: 4,1 g ω -6-FS und 1,3 g ω -3-FS), die dritte Gruppe erhielt 14 g Fischöl (Zusammensetzung: 0,3 g ω -6-FS und 2,6 g ω -3-FS). Nach 5 Wochen konnte eine signifikante Abnahme von hsCRP in Gruppe 2 und 3 beobachtet werden, wobei die größten Effekte in Gruppe 2 auftraten. Für IL-6 zeigte sich hingegen eine signifikante Abnahme in allen Gruppen, wobei hier die Gruppe 3 den stärksten Effekt zeigte.

Tabelle 68: Vergleich der wichtigsten Studien zur ω -3-Supplementierung auf hsCRP-Spiegel zur eigenen Untersuchung

Literatur	BROWNING et al. 2007	SANDERS et al. 2006	FUJiOKA et al. 2006	MADSEN et al. 2003	SATOH et al. 2007	VEGA-LÓPEZ et al. 1998	eigene Untersuchung
n	30	79	141	60	44	80	VG 37 PG 37
Supplement in g/d	VG: 1,3 EPA + 2,9 DHA PG: Öl- u. Linolsäure	VG: 1,5 DHA + 0,6 EPA PG: Olivenöl	VG1: 0,6 EPA + 0,26 DHA PG: k.A.	VG1: 3,0 EPA + 2,9 DHA VG2: 2,0 EPA + 0,8 DHA PG: Olivenöl	VG: Diät + 1,8 EPA PG: Diät	VG1: 0,6 EPA + 0,9 DHA VG2: 800 IU α -Tocopherol VG3: + 800 IU α -Tocopherol + 0,6 EPA + 0,9 DHA PG: Olivenöl	VG : u.a. 0,54 EPA, 0,38 DHA PG : Sojaöl
t	je 12 W	4 W	12 W	12 W	3 M	12 W	6 M
Studiendesign	r, p-k, d-b	r, p-k, d-b	r, p-k, d-b	r, p-k, d-b	r, p-k	r, p-k, d-b	r, p-k, d-b
Population	nur ♀ BMI>25 Gr1: Inflammation ↑ Gr2: Inflammation ↓	gesunde Nichtraucher	gesunde ♀ und ♂	erhöhtes KHK-Risiko	adipöse T2DM mit MetS	gesunde Nicht-raucher (20-55 J)	Risikogruppe für CVD
Ausgangsspiegel hsCRP [mg/l]	VG Gr1: 2,7 ± 3,8 VG Gr2: 1,7 ± 0,6 PG Gr1: 2,6 ± 2,1 PG Gr2: 1,3 ± 0,8	VG: 2,4 ± 4,4 PG: 2,0 ± 3,9	VG: 0,33 PG: 0,32	VG1: 1,07 VG2: 0,69 PG: 0,67	VG: 0,22 ± 0,08 PG: 0,11 ± 0,03	VG1: 0,7 VG2: 1,1 VG3: 1,1 PG: 1,1	VG: 3,39 ± 3,21 PG: 2,94 ± 2,36
Veränderungen in % in VG und PG* hsCRP	VG Gr1: + 3,7 (ns) VG Gr2: -27,5 (sig) PG Gr1: + 11,5 (ns) PG Gr2: +15,0 (ns) keine sig. Gr. Unterschiede	VG: + 4,2 (ns) PG: + 5,0 (ns) keine sig. Gr. Unterschiede	VG: - 24,2 (ns) PG: - 12,5 (ns) keine sig. Gr. Unterschiede	VG1: -17,8 (ns) VG2: -2,9 (ns) PG: -6,0 (ns) keine sig.Gr.-unterschiede	VG: - 63,6 (sig) PG: - 9,1 (ns) sign. Gr. Unterschiede	ns, Daten k.A.	VG: - 28,9 (sig) PG: - 0,7 (ns) keine sig. Gr. Unterschiede

ns: nicht signifikant, sig: signifikant, W: Wochen, M: Monate, EPA: Eicosapentaensäure, DHA: Docosahexaensäure, r: randomisiert, d-b: doppelt-blind, p-k: placebokontrolliert, VG: Verumgruppe, PG: Placebogruppe, n.e. nicht erfasst, k.A.: keine Angabe

*z.T. eigene Berechnungen aus publizierten Basis- und Interventionsspiegeln

Der Einfluss von Antioxidantien auf den hsCRP-Spiegel war auch Gegenstand einer Vielzahl von Untersuchungen. Die Ergebnisse waren, wie die der ω -3-Fettsäure-Supplementierung, uneinheitlich. Während BRUUNSGAARD et al. [2003], VAN DAM [2003], LU et al. [2005] und WOLLARD et al [2006] bei einer Antioxidantien-Supplementierung keinen Effekt auf den hsCRP-Spiegel beobachten konnten, war dies bei vier anderen Studien [DEVARAJ und JIALAL 2000, UPRITCHARD et al. 2000, CHURCH et al. 2003, BLOCK et al. 2004] zu beobachten. DEVARAJ und JIALAL [2000], BRUUNSGAARD et al. [2003] und LU et al. [2005] erfassten neben hsCRP auch IL-6 und z.T. auch TNF- α . Bei allen Studien verhielten sich die zusätzlichen inflammatorischen Parameter analog zu den aufgezeigten hsCRP-Konzentrationen.

Es machte dabei keinen Unterschied, ob als antioxidative Substanzen α -Tocopherol, Vitamin C, Kombinationen oder Multiantioxidantienmischungen eingesetzt wurden.

Bei niedrigen hsCRP-Spiegeln ist eine Antioxidanten-Therapie weniger erfolgreich als bei etwas höheren Werten im Atherosklerose-Risikobereich. Welches Antioxidans dann verwendet wird, ist nicht von Bedeutung.

DEVARAJ und JIALAL 2000 beobachten bei einer hohen Dosis α -Tocopherol (1200 IU/ d) signifikante Abnahmen in allen Gruppen, auch IL-6 sinkt unter der α -Tocopherol-Supplementierung signifikant ab. Diese Autoren diskutieren, dass die hohe Dosis für den Erfolg verantwortlich ist. In vergleichbaren Studien wird meist nur 1/3 der Menge eingesetzt. Dies konnte von LU et al. [2005] bei Einsatz einer hohen Dosis Vitamin C (3 g/ d) nicht bestätigt werden. Auch hier lag die Interventionszeit nur bei 2 Wochen. *Tabelle 69* zeigt eine Übersicht der wichtigsten Studien zur Antioxidantien-Supplementierung mit Einfluss auf den (hs)CRP-Spiegel.

Tabelle 69: Vergleich der wichtigsten Studien zur Antioxidantien-Supplementierung auf hsCRP-Spiegel mit der eigenen Untersuchung

Literatur	BRUUNSGAARD et al. 2003	BLOCK et al. 2004	DEVARAJ und JIALAL 2000	WOOLLARD et al. 2006	UPRITCHARD et al. 2000	CHURCH et al. 2003	LU et al. 2005	eigene Untersuchung
n	107	160	75	40	57	87	20	VG 37 PG 37
Supplement /d	VG: 272 IU α -Tocopherol + 500 mg VitC PG: k.A.	VG1: 515 mg Vit C VG2: Antioxi-Mix, u.a. 515 mg Vitamin C, 371 mg α -Tocopherol PG: k.A.	VG: 1200 IU α -Tocopherol .	VG: 400 IU α -Tocopherol PG: k.A.	VG1: 500 ml Tomatensaft VG2: 800 IU α -Tocopherol VG3: 500 mg VitC PG: k.A.	VG: Multivit. Misch. U.a. 5000 IU β -Carotin, 1000 mg Vitamin C, 800 IU Vitamin E, Zn, Q10, Se PG: k.A.	VG: 3000 mg VitC PG: k.A.	VG : u.a. 0,54 EPA, 0,38 DHA PG : Sojaöl
t	3 J	2 M	3 M	6 W	4 W	6 M	2 W	6 M
Studiendesign	r, p-k, d-b	r, p-k, d-b	keine PG	r, p-k, d-b, c-o	r, p-k, d-b	r, p-k, d-b	r, p-k, d-b, c-o	r, p-k, d-b
Population	♂ mit Hyperchol. 45-69 J	aktive und passive Raucher ♂ und ♀	Gr1: Gesunde Gr2: T2DM Gr3: T2DM + Gefäß-erkrankung	nur ♂ Gr1: VitC Status↓ Gr2: VitC Status↑	T2DM	gesunde ♀ und ♂ Homocystein↑	T2DM	Risikogruppe für CVD
Ausgangsspiegel hsCRP [mg/l]	VG: 1,0 PG: 1,5	VG1: 2,9 ± 2,5 VG2: 2,3 ± 2,2 PG: 2,4 ± 1,9		VGGr1: 1,2 ± 0,2 VGGr2: 1,2 ± 0,2 PG: k.A.	VG1: 3,8 VG2: 4,5 VG3: 2,9 PG: 3,1	VG: 2,19 ± 2,14 PG: 2,44 ± 2,57	VG: 3,4 ± 0,7 PG: 2,9 ± 0,7	VG: 3,39 ± 3,21 PG: 2,94 ± 2,36
Veränderungen hsCRP in %*	VG: + 20% (ns) PG: + 13,3% (ns) keine sig. Gr. Unterschiede	VG1: -24% (sig) VG2: -4,7% (ns) PG: +4,3% keine sig. Gr. Unterschiede	Gr1: ↓ (sig) Gr2: ↓ (sig) Gr3: ↓ (sig) keine sig. Gr. Unterschiede, genaue Daten: k.A.	VG ges.: 0 (ns) PG. kA keine sig. Gr. Unterschiede	VG1: + 8 (ns) VG2:- 49 (sig) VG3:+ 3 (ns) PG: + 7 (ns) Gr.unterschiede sig. (VG2)	VG: - 32,0 (sig) PG: + 4,9 (ns) Gr. Unterschiede sig.	VG: - 5,9 (ns) PG: + 3,4(ns) keine sig. Gr. Unterschiede	VG: - 28,9 (sig) PG: - 0,7 (ns) keine sig. Gr. Unterschiede

ns: nicht signifikant, sig: signifikant, W: Wochen, M: Monate, J: Jahre r: randomisiert, d-b: doppelt-blind, p-k: placebokontrolliert, c-o cross-over, VG: Verumgruppe, PG: Placebogruppe, n.e. nicht erfasst, k.A: keine Angabe

*z.T. eigene Berechnungen aus publizierten Basis- und Interventionsspiegeln

Subkollektivanalyse:

Die **Höhe des hsCRP-Ausgangsspiegels** spielte in der eigenen Untersuchung eine bedeutende Rolle, je höher der Ausgangsspiegel, desto höher auch die Abnahme durch die Intervention (*Tabelle 50*) WOLLARD et al. [2006] teilte das Kollektiv auf Grundlage der Vitamin C Plasma-Konzentration in eine Gruppe mit niedrigem und eine mit hohem inflammatorischen Status. Seine Arbeitsgruppe konnte allerdings weder bei dem Kollektiv mit niedrigem Vitamin C-Ausgangsspiegel noch bei dem mit hohem Ausgangsspiegel ein unterschiedliches Absinken der hsCRP-Konzentration im Laufe der Intervention mit α -Tocopherol feststellen. BROWNING et al. [2007] beobachteten eher das Gegenteil bei einer ω -3-FS-Supplementierung. Beim Vergleich von Personen mit hohem vs. niedrigem inflammatorischen Status, der über die Konzentration von Sialinsäure im Blut bestimmt wurde, sank der hsCRP nur in der Gruppe mit niedrigem inflammatorischen Status ab.

In der vorliegenden Untersuchung konnte kein signifikanter Unterschied in der Auswirkung des Multinährstoffpräparates auf den hsCRP-Spiegel bei Personen mit oder ohne **Metabolisches Syndrom** gefunden werden. Die Abnahmen des hsCRP-Spiegels waren zwar in dem Subkollektiv mit vorliegendem Metabolischem Syndrom höher, dieser Unterschied war aber nicht signifikant. Allerdings muss dabei angemerkt werden, dass in nur sieben Probanden in der Verumgruppe „Metabolisches Syndrom“ waren und deshalb die Daten eventuell nicht repräsentativ sind. SATOH et al. [2007] untersuchten in seiner Interventionsstudie nur Personen mit vorliegendem T2DM und Metabolischem Syndrom. Sie konnten eine signifikante Abnahme des hsCRP-Spiegels in der Verumgruppe (ω -3-FS) beobachten. Allerdings fand in dieser Studie keine gegenüberstellende Untersuchung an gesunden Personen ohne Metabolisches Syndrom statt.

Geschlechtsunterschiede konnten in der eigenen Untersuchung nicht beobachtet werden. FUJIOKA et al. 2006 und CHURCH et al. 2003 haben in ihren Untersuchungen ebenfalls Männer und Frauen miteinbezogen und konnten ebenfalls keine geschlechtsspezifischen Unterschiede feststellen.

Diabetiker profitierten in der eigenen Untersuchung nicht stärker von der Multinährstoffmischung als Nicht-Diabetiker. DEVARAJ und JIALAL [2000] stellten ebenfalls diese beiden Gruppen gegenüber und erzielten bei einer Supplementierung von hohen Dosen Vitamin E in allen Gruppen die gleichen signifikanten Abnahmen des hsCRP-Spiegels. Andere Studien fanden nur an Diabetikern statt, in diesen Studien fehlten allerdings die Kontrollgruppe der Nichtdiabetiker [UPRITCHARD et al. 2000, LU et al. 2005].

Raucher und Nichtraucher profitierten in der vorliegenden Untersuchung gleich stark von dem Multinährstoffpräparat in Bezug auf die hsCRP-Konzentration. BLOCK et al. [2004] untersuchte nur Raucher und Passivraucher und stellte hier einen signifikanten Effekt bei

Vitamin C-Supplementierung auf den hsCRP fest. Allerdings wurden in dieser Untersuchung keine Nichtraucher gegenübergestellt.

In dem hier untersuchten Kollektiv hing die hsCRP-Abnahme signifikant vom Ausgangs-**BMI** ab, je höher dieser war, desto stärker sank der hs-CRP-Spiegel im Verlauf der Intervention. SATOH et al. [2007] untersuchte ein adipöses Kollektiv, stellte dieses aber keinem normalgewichtigen Kollektiv gegenüber.

Fazit

Im hier untersuchten Kollektiv ergab sich eine starke Abhängigkeit des hsCRP-Plasma-Spiegels von den gesundheitlichen Vorbedingungen der jeweiligen Probanden. Je mehr Risikofaktoren eine Person hatte, desto höher war auch der hsCRP-Spiegel.

Eine 6-monatige Multinährstoffsupplementierung ergab in der vorliegenden Untersuchung eine signifikante Reduktion des hsCRP-Spiegels. Dabei sanken die Spiegel umso stärker, je höher die Ausgangsspiegel waren.

Weitere Forschungen sollten in diesem Bereich durchgeführt werden, da das CRP nicht nur ergänzender Risikofaktor für Herz-Kreislauf-Erkrankungen ist, sondern womöglich sogar direkt am atherothrombotischen Prozess beteiligt ist. Eine Nährstoffsupplementierung mit Antioxidantien und ω -3-Fettsäuren könnte eine kostengünstige und nebenwirkungsfreie Therapiemöglichkeit erhöhter hsCRP-Spiegel darstellen.

5.2.3 Auswirkungen des Supplements auf die Leukozytenanzahl

In der hier vorgestellten Studie waren keine signifikanten Veränderungen der Leukozytenzahlen im Verlauf der Intervention zu beobachten. In der Verumgruppe fiel die Anzahl leicht ab (- 2,7%) während sie in der Placebogruppe leicht anstieg (+ 2,7%). Wie beim hsCRP-Spiegel war auch hier feststellbar, dass eine Senkung in der Verumgruppe umso deutlicher ausfiel, je höher die Leukozytenausgangszahl war. Allerdings ergab sich auch bei Analyse einer Subgruppe mit hohen Ausgangskonzentrationen kein signifikanter Interventionseffekt zwischen Verum- und Placebogruppe.

Personen mit vorliegendem Metabolischem Syndrom wiesen höhere Leukozytenzahlen auf als Personen ohne Metabolisches Syndrom. Wie schon bei den erhöhten Ausgangszahlen ergab sich jedoch kein unterschiedlicher Interventionseffekt der beiden Subkollektive in Verum- und Placebogruppe.

Bisher liegen keine publizierten Daten zum Einfluss einer Nährstoffsupplementierung auf Leukozytenzahlen vor. Deshalb kann an dieser Stelle kein Vergleich gezogen werden.

Fazit:

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass es sich bei dem Marker Leukozytenzahl um einen inflammatorischen Marker handelt, der jedoch im Bereich der subklinischen Inflammation, wie sie in der Atherosklerose vorliegt, nur über eine geringe Aussagekraft verfügt. Eine Nährstoffsupplementierung mit Antioxidantien oder ω -3-FS hatte in der vorliegenden Studie nur leicht senkende, allerdings nicht signifikante Effekte. Je höher dabei die Leukozytenausgangszahl war, desto stärker konnte der Spiegel durch eine Nährstoffsupplementierung verbessert werden. Weitere Forschungen sind hier notwendig, um eine allgemeingültige Aussage treffen zu können. Dabei sollte auf eine ausreichend hohe Fallzahl vor allem im Bereich der höheren Ausgangskonzentrationen geachtet werden.

5.2.4 Auswirkungen des Supplements auf sVCAM-1 und sICAM-1

Die Entwicklung der sVCAM-1 und sICAM-1-Serumspiegel in Laufe der Intervention ist sehr schwierig zu beurteilen. In der hier behandelten Untersuchung sanken die Plasmaspiegel von sVCAM-1 und sICAM-1 im Interventionsverlauf sowohl in der Verum- als auch in der Placebogruppe ab (*Tabelle 54 und 55*). Dieser Abfall war außer in der Verumgruppe sICAM-1 signifikant. Bemerkenswert war, dass der Abfall in der Placebogruppe dabei deutlich höher ausfiel als in der Verumgruppe, bei sICAM-1 sank der Plasmaspiegel der Verumgruppe um 9,4% wohingegen er in der Placebogruppe um 17,2% abfiel. Bei sVCAM-1 war der gleiche Effekt zu beobachten. In der Verumgruppe sank der Spiegel um 4,0%, in der Placebogruppe dagegen um 11,8%. Die hier dargestellten Gruppenunterschiede waren für sowohl für sICAM-1 als auch für sVCAM-1 signifikant.

Insgesamt liegen für sICAM-1 und sVCAM-1 zwei vergleichbare Studien zu den Auswirkungen einer Multinährstoffsupplementation vor [SELJEFLOT et al. 1998, CARRERO et al. 2004]. CARRERO et al. [2004] haben als Medium für Nährstoffe pasteurisierte fettarme Milch eingesetzt (500 ml/d). Diese wurde mit ca. 0,4 g ω -3-Fettsäuren, 7,5 mg Vitamin E, 1,5 mg Vitamin B6 und 150 μ g Folsäure versetzt. Die sVCAM-1-Spiegel sanken bei 30 gesunden Männern und Frauen nach 8 Wochen Interventionszeit signifikant um 31%. Die Studie wurde allerdings nicht placebokontrolliert durchgeführt. SELJEFLOT et al. [1998] haben ein ω -3-FS-Supplement gegen ein gemischtes Antioxidantienprodukt (aus Vitamin E, Vitamin C und β -Carotin) placebokontrolliert untersucht. Die Ergebnisse waren uneinheitlich, während das Placebopräparat nahezu keine Auswirkungen auf den sVCAM-1-Spiegel zeigte, stiegen die sICAM-1-Spiegel in den beiden Verumgruppen an, in der ω -3-FS-Gruppe sogar signifikant.

Zahlreiche andere Untersuchungen befassten sich mit der Auswirkung von Einzelnährstoffen auf die sVCAM-1 und / oder sICAM-1-Konzentrationen. Zunächst sollen die Studien zu den Auswirkungen einer ω -3-FS-Supplementierung diskutiert werden (*Tabelle 70*). Studien zur Antioxidantiensupplementierung folgen in *Tabelle 71*.

Die Gegenüberstellung in *Tabelle 70* zeigt ein sehr uneinheitliches Bild der Entwicklung der Plasmaspiegel löslicher Adhäsionsmoleküle. In der eigenen Untersuchung war ein starker Abfall beider Adhäsionsmoleküle in Verum- und Placebogruppe zu verzeichnen. Auch bei CAZZOLA et al. [2007] konnte ein starker – allerdings nicht signifikanter – Abfall der sVCAM-1 und sICAM-1-Spiegel beobachtet werden, der z.T. auch in der Placebogruppe (Maiskeimöl) auftrat. HJERKINN et al. [2005] stellte bei älteren männlichen Probanden mit Hyperlipidämie in der Verumgruppe für sICAM-1 einen signifikanten Abfall und in der Placebogruppe einen signifikanten Anstieg fest, so dass insgesamt auch ein signifikanter Gruppenunterschied erzielt werden konnte. Bei sVCAM-1 zeigte sich in dieser Untersuchung allerdings keinerlei Effekt. Als Placebo wurde in diesem Fall Maisöl eingesetzt, die Dosierung der ω -3-FS lag im unteren Rahmen. ESCHEN et al. [2004] hat ein moderat dosiertes ω -3-FS-Präparat einem hoch dosierten Präparat und Olivenöl als Placebo gegenübergestellt. Die moderat ω -3-FS dosierte Gruppe erzielte dabei deutliche Verbesserungen, die z.T. auch signifikant ausfielen, wohingegen bei der hoch dosierten ω -3-FS-Gruppe und auch bei der Placebogruppe Anstiege bei sVCAM-1 und sICAM-1 zu beobachten waren (ns). Bei Differenzierung nach Geschlechtern kristallisierte sich allerdings heraus, dass der in der moderat dosierten ω -3-FS-Gruppe die bei sICAM-1 erzielten Effekte nur für Frauen, nicht aber für Männer signifikant ausfielen. Bei sVCAM-1 gab es diesen geschlechtsspezifischen Unterschied nicht. SAMPSON et al. [2001] beobachtete für die Verumgruppe bei sVCAM-1 einen Anstieg, für die Placebogruppe einen Abfall der Werte. sICAM-1 sank dagegen in allen Gruppen ab.

Nicht in der Tabelle aufgeführt sind die Arbeiten von ABE et al. [1997] und MILES et al. [2001], da sie methodische Schwächen aufwiesen. MILES et al. [2001] beobachteten an nur 12 (6 VG, 6 PG) gesunden älteren Probanden eine signifikante Reduzierung der sVCAM-1-Spiegel, wohingegen die sICAM-1-Spiegel unberührt blieben. ABE et al. [1997] beobachteten in ihrer Kohortenstudie nach 7 Monaten Supplementierung mit 4 g ω -3-FS ein Absinken der sICAM-1, nicht aber der sVCAM-1-Werte. Eine mit demselben Kollektiv vorab durchgeführte placebokontrollierte Studie zeigte nach 6 Wochen allerdings keinerlei Effekt auf sVCAM-1- und sICAM-1-Konzentrationen.

Insgesamt zeigen die bisherigen Studien zum Einfluss einer ω -3-FS-Supplementierung sehr uneinheitliche Ergebnisse. Wenn überhaupt, wurden bei nur bei niedrig dosierten Präparaten signifikant positive Effekte erzielt [ESCHEN et al. 2004]. Auffällig war, dass in vielen Studien

auch in der Placebogruppe positive und negative Effekte gleichermaßen aufgetreten sind. Dies kann auch zu der Schlussfolgerung führen, dass nicht die ω -3-FS sondern Öle allgemein eine Auswirkung auf lösliche Adhäsionsmoleküle haben. Weiter Studien wären deshalb nötig, um sowohl die Art des möglicherweise protektiv wirkenden Öls festzustellen als auch eine Dosisempfehlung geben zu können.

Tabelle 70: Vergleich der wichtigsten Studien zur ω -3-Supplementierung auf sVCAM-1 und sICAM-1-Spiegel mit der eigenen Untersuchung

Literatur	BERSTAD et al. 2003	CAZZOLA et. al. 2007	ESCHEN et al. 2004	SAMPSON et al. 2001	HJERKINN et al. 2005	SELJEFLÖT et al. 1998	eigene Untersuchung
n	82	155	60	50	524	41	VG 66 PG 57
Supplement in g/d	VG: 1,6 EPA u. 0,8 DHA PG: Maisöl	VG1: 1,35 EPA VG2: 2,7 EPA VG3: 4,05 EPA PG: Maiskeimöl	VG1: 3,0 EPA + 2,9 DHA VG2: 0,9 EPA + 0,8 DHA PG: Olivenöl	VG: 1,2 EPA + 0,8 DHA Kontrolle: ohne Placebo	VG: 0,84 EPA + 0,5 DHA PG: Maisöl	VG1: 4,8 EPA + DHA PG1: gemischte Öle VG2: 150 mg Vit C + 75 mg Vit E + 15 mg β -Carotin in Erdnussöl PG2: Erdnussöl	VG : u.a. 0,54 EPA, 0,38 DHA PG : Sojaöl
t	18 M	6 M	12 W	3 W	3 J	6 W	6 M
Studiendesign	r, p-k, d-b	r, p-k, d-b	r, p-k, d-b		r, p-k,	r, p-k, d-b, c-o	r, p-k, d-b
Population	nur ♂ mit KHK Risiko	nur ♂ Gr1: 18-42 J Gr2: 53-70 J	gesunde ♀ und ♂	Gr1: nicht med. beh. T2DM Gr. 2: gesunde Prob.	Nur ältere ♂ mit Hyperlipidämie	nur ♂ Raucher Hyperlipidämie	Risikogruppe für CVD
Ausgangs- spiegel sVCAM-1 [µg/l]	VG: 534 ± 171 PG: 580 ± 143	VG1 Gr1: 669 VG1 Gr2: 994 VG2 Gr.1: 600 VG2 Gr2: 905 VG3 Gr.1: 609 VG3 Gr2: 977 PG Gr1: 567 PG Gr2: 1188	VG1: 869 ± 191 VG2: 823 ± 158 PG: 819 ± 165	VGGr1: 404 VG Gr2: 393 PG Gr1: 478 PG Gr2: 379	VG: 565 ± 185 PG: 575 ± 176	VG1: 680 PG1: 631 VG2: 631 PG2: 684	VG: 552 ± 159 PG: 571 ± 161
Veränderungen in % in VG und PG in sVCAM- 1*	VG: -4 (ns) PG: -4 (ns)	VG1 Gr1: -15,6 VG1 Gr2: -11,3 VG2 Gr.1: -4,9 VG2 Gr2: -22,5 VG3 Gr.1: -14,8 VG3 Gr2: -26,7 PG Gr1: +15,6 PG Gr2: -16,9 alles ns	VG1: + 6,9 (ns) VG2: - 1,3 (ns) PG: + 1,6 (ns) keine sig. Gr. Unterschiede	VGGr1: + 4,0 VG Gr2: + 6,9 PG Gr1: - 4,6 PG Gr2: - 10,5 keine sig. Gr. Unterschiede	VG:-0,5 (ns) PG: -0,9 (ns) keine sig. Gr. Unterschiede	VG1: + 8,2 (sig) PG1: + 0,3 (ns) VG2: + 4,6 (ns) PG2: + 1,0 (ns) Gr. Unterschiede n.e.	VG: -9,4 (sig) PG: -17,2 (sig) sig. Gr- unterschiede

Literatur	BERSTAD et al. 2003	CAZZOLA et al. 2007	ESCHEN et al. 2004	SAMPSON et al. 2001	HJERKINN et al. 2005	SELJEFLOT et al. 1998	eigene Untersuchung
Ausgangsspiegel sICAM-1 [µg/l]	VG: 330 ± 101 PG: 308 ± 88	VG1 Gr1: 60 VG1 Gr2: 52 VG2 Gr.1: 66 VG2 Gr2: 68 VG3 Gr.1: 62 VG3 Gr2: 48 PG Gr1: 55 PG Gr2: 57	VG1: 284 ± 59 VG2: 271 ± 58 PG: 249 ± 45	VGG1: 219 VG Gr2: 217 PG Gr1: 255 PG Gr2: 187	VG: 313 ± 92 PG: 301 ± 83	n.e.	VG: 205 ± 199 PG: 220 ± 199
Veränderungen in % in VG und PG sICAM-1*	VG: -4 (ns) PG: +7 (ns)	VG1 Gr1: -8,1 VG1 Gr2: -4,8 VG2 Gr.1: +0,1 VG2 Gr2: -33,9 VG3 Gr.1: -4,6 VG3 Gr2: 0 PG Gr1: -6,9 PG Gr2: -17,0 alles ns	VG1: + 1,7 (ns) VG2: - 4,8 (sig) PG: + 4,8 (ns) keine sig. Gr. Unterschiede	VGG1: - 17,1 VG Gr2: - 19,7 PG Gr1: - 7,4 PG Gr2: - 3,8 keine sig. Gr. Unterschiede	VG: - 6,4 (sig) PG: + 5,0 (sig) sig. Gr. Unterschiede	n.e.	VG: - 4,0 (ns) PG: - 11,8 (sig) sig. Gr. Unterschiede

ns: nicht signifikant, sig: signifikant, W: Wochen, M: Monate, EPA: Eicosapentaensäure, DHA: Docosahexaensäure, r: randomisiert, d-b: doppelt-blind, p-k: placebokontrolliert, VG: Verumgruppe, PG: Placebogruppe, n.e. nicht erfasst

*z.T. eigene Berechnungen aus publizierten Basis- und Interventionsspiegeln

Neben den Studien zum Einfluss von ω -3-FS fanden auch zahlreiche Untersuchungen zum Einfluss von Antioxidantien auf lösliche Adhäsionsmoleküle statt, die nachfolgend diskutiert werden. In *Tabelle 71* werden die wichtigsten Untersuchungen der eigenen Untersuchung gegenübergestellt, methodisch schwache oder Studien ohne explizite Daten sind nicht in der Tabelle enthalten.

Hauptsächlich fanden die Studien mit α -Tocopherol statt. Lediglich VAN HOYDONCK et al. [2004] und SCOTT et al. [2005] setzten Vitamin C als Antioxidans ein (jeweils 500 mg/d analog zur hier besprochenen Studie). SELJEFLOT et al. [1998] (*Tabelle 70*) und GOUDEV et al. [2000] verwendeten dagegen ein zusammengesetztes Präparat verschiedener Antioxidantien.

VIGNINI et al. [2008] beobachteten signifikant fallende sVCAM-1 und sICAM-1-Spiegel, allerdings fand die Untersuchung ohne Placebogruppe statt. DESIDERI et al. 2002 beobachtet ebenfalls eine signifikante Absenkung des sICAM-1-Spiegels, genaue Daten für die Placebogruppe wurden nicht publiziert. Der Gruppenunterschied Verum- versus Placebogruppe fällt hier aber nicht signifikant aus. Die Dosis der Antioxidantien lag i.d.R. bei 500 IU α -Tocopherol, nur bei DESIDERI et al. [2002] wurden nur 50 IU/ d verabreicht. VAN DAM et al. [2003] verwendeten bei ihren Untersuchungen steigende Dosen von α -Tocopherol.

SCOTT et al. [2005] beobachteten ein Absinken der sICAM-1-Spiegel in der Verumgruppe, wohingegen die Spiegel in der Placebogruppe anstiegen, dieser Effekt war allerdings nicht signifikant. Bei WOLLARD et al. [2006] stieg unter einer α -Tocopherol-Supplementierung unerwarteterweise der sVCAM-1-Spiegel signifikant an, zur Placebogruppe wurden hier keine Angaben gemacht. VAN DAM (2003) beobachtet bei einer nicht placebokontrollierten Studie an 20 gesunden Probanden eine signifikante Abnahme von sVCAM-1 und sICAM-1 bei Einnahme einer alle 2 Wochen steigenden α -Tocopherol-Dosis (von 25 – 800 IU/d). VAN HOYDONCK et al. 2004 stellen bei einer placebokontrollierten Verabreichung von Vitamin C über 4 Wochen an 34 gesunden Rauchern keinerlei signifikante Auswirkungen auf den sVCAM-1 und sICAM-1 Spiegel fest. Da bei dieser Studie weder Ausgangsspiegel noch Differenzen ausgewiesen wurden, erscheint sie nicht in der unten angeführten Tabelle. DESIDERI et al. 2002a beobachtete bei 36 Probanden mit einer Hypercholesterolämie unter placebokontrollierten Bedingungen (Verum: 400 bzw. 800 IU α -Tocopherol) ein Absinken der sVCAM-1 Konzentration im Vergleich zu 22 gesunden Probanden. Leider sind auch hier keine exakten Daten publiziert worden.

Insgesamt sind die Vergleichsdaten bei der Antioxidations Supplementierung etwas positiver zu beurteilen als die der ω -3-FS-Supplementierung. Unter Antioxidantien Einnahme treten überwiegend leichte Verbesserungen der sVCAM-1 und sICAM-1 Spiegel auf.

Die eigene Untersuchung verzeichnete dagegen, wie oben schon besprochen, sowohl in der Verum- als auch Placebogruppe signifikante Abnahmen der Konzentrationen an löslichen Adhäsionsmolekülen. Ob die positiven Effekte der Antioxidantien möglicherweise von den sehr uneinheitlichen Effekten der ω -3-FS überlagert wurden, kann hier nicht gesagt werden.

Table 71: Vergleich der wichtigsten Studien zur Antioxidantien-Supplementierung auf sVCAM-1 und sICAM-1-Spiegel mit der eigenen Untersuchung

Literatur	DESIDERI et al. 2002	VIGNINI et al. 2008	MURPHY et al. 2004	WOOLLARD et al. 2006	VAN TITS et al. 2001	GOUDEV et al. 2000	SCOTT et al. 2005	eigene Untersuchung
n	39	37	110	40	128	60	35	VG 66 PG 57
Supplement /d	VG: 50 IU α -Tocopherol PG: k.A.	500 IU α -Tocopherol	VG: 400 IU α -Tocopherol PG: k.A.	VG: 400 IU α -Tocopherol PG: k.A.	VG: 400 IU α -Tocopherol PG: k.A.	Antioxidantien-Mischung u.a. Vit E 10 IU, β -Carotin 15 mg, Grüntee 15 mg	VG: 500 mg VitC PG: k.A.	VG: u.a. 80mg Vit E, 500 mg Vit C/ d PG : Sojaöl
t Studiendesign	20 W r, p-k, d-b	10 W keine PG	6 M	6 W r, p-k, d-b, c-o	2 J r, p-k, d-b	12 W r, p-k, d-b	2 W r, p-k, d-b	6 M r, p-k, d-b
Population	gesunde ♂ 20-50 J	T2DM	KHK Patienten	nur ♂ Gr1: VitC Status↓ Gr2: VitC Status↑	nur ♂ Raucher	postmenopausale ♀ mit KHK Risiko	Gr1: Raucher Gr2: Nichtraucher	Risikogruppe für CVD
Ausgangsspiegel sVCAM-1 [µg/l]	n.e.	699 ± 483	VG: 696 PG: 699	VG: 833 PG: kA	n.e.	VG: 781 ± 326 PG: 761 ± 334	n.e.	VG: 552 ± 159 PG: 571 ± 161
Veränderungen in % in VG und PG in sVCAM-1*	n.e.	- 25,9 (sig)	VG: - 6,5 (ns) PG: - 5,0 (ns)	VG ges.: + 7,5 (sig) PG. kA keine sig. Gr. Unterschiede	n.e.	VG: - 16,0 PG: + 7,6 sig. Gr. Unterschiede	n.e.	VG: -9,4 (sig) PG: -17,2 (sig) sig. Gr-unterschiede
Ausgangsspiegel sICAM-1 [µg/l]	VG: 149 ± 18 PG: kA	369 ± 92	VG: 346 PG: 328	VG Gr1: 631 ± 182 VGGr2: 564 ± 48 PG: kA	VG: 163 ± 42 PG: 156 ± 52	VG: 342 ± 117 PG: 350 ± 105	VG Gr1: 228 (ns) VG Gr2: 214 (ns) PG Gr1: 262 (ns) PG Gr2: 184 (ns)	VG: 205 ± 199 PG: 220 ± 199
Veränderungen in % in VG und PG* sICAM-1*	VG: -11,9 (sig) PG: kA (ns) keine sig. Gr. Unterschiede	- 19,2 (sig)	VG: - 2,0 (ns) PG: + 0,9 (ns)	VG Gr1: -4,8 (ns) VG Gr2: -2,5 (ns) PG: kA keine sig. Gr. Unterschiede	VG: - 0,6 (ns) PG: + 0,1 (ns) keine sig. Gr. Unterschiede	VG: - 11,8 PG: + 1,7 Trend bei Gr. Unterschieden	VG Gr1:- 7,0 (ns) VG Gr2:- 9,3 (ns) PG Gr1: + 8,4 (ns) PG Gr2: + 1,1 (ns) keine sig. Gr. Unterschiede, keine Geschlechtsuntersch	VG: - 4,0 (ns) PG: - 11,8 (sig) sig. Gr. Unterschiede

ns: nicht signifikant, sig: signifikant, W: Wochen, M: Monate, r: randomisiert, d-b: doppelt-blind, p-k: placebokontrolliert, c-o cross-over, VG: Verumgruppe, PG: Placebogruppe, n.e. nicht erfasst, k.A: keine Angabe

*z.T. eigene Berechnungen aus publizierten Basis- und Interventionsspiegeln

Subkollektivanalyse:

In der eigenen Untersuchung wurde eine Abhängigkeit der Abnahme der Adhäsionsmoleküle vom **Ausgangsspiegel** festgestellt, d.h. je höher der Ausgangswert, desto größer auch die Abnahme; dies war allerdings sowohl in der Verum- als auch der Placebogruppe zu verzeichnen (*Tabelle 56*). In den oben vergleichend aufgeführten Studien wurde von diesem Effekt nicht berichtet, ebenso war der positive oder negative Effekt sowohl einer Antioxidantien- als auch ω -3-FS-Supplementierung in den jeweiligen Studien unabhängig vom Ausgangsstatus.

VIGNINI et al. [2008] haben – nicht placebokontrolliert – **Diabetiker** mit 500 IU α -Tocopherol pro Tag über 10 Wochen behandelt. Hier konnten sie eine signifikante Abnahme von sVCAM-1- und sICAM-1-Spiegeln beobachten, es gab aber in dieser Studie keinen Vergleich zu Nichtdiabetikern. In der eigenen Untersuchung konnte bei Diabetikern kein unterschiedlicher Effekt im Vergleich zum Normalkollektiv festgestellt werden.

Auch bei Unterteilung unseres Kollektivs in **Raucher** und Nichtraucher ergab sich durch die Intervention mit Nährstoffen kein Unterschied. SCOTT et al. [2005] zeigten in einer Gegenüberstellung, dass Raucher signifikant höhere sICAM-1-Ausgangsspiegel gegenüber Nichtrauchern haben, bei Gabe von 500 mg Vitamin C pro Tag zeigte sich allerdings kein unterschiedlicher Effekt auf den sICAM-1-Spiegel. Auch VAN TITS et al. [2001] stellten Rauchern Nichtrauchern gegenüber und fanden signifikant höhere sICAM-1-Konzentrationen bei Rauchern. Die Intervention fand hier allerdings nur mit den Rauchern statt und ergab keinerlei Veränderungen nach einer Antioxidantien-Supplementierung.

Geschlechtsunterschiede wurden von SCOTT et al. 2005 untersucht, hier fanden sich keinerlei Unterschiede bei der Supplementierung von Vitamin C. In der eigenen Untersuchung konnte festgestellt werden, dass der sVCAM-1-Spiegel bei den Frauen stärker abnahm, der sICAM-1-Spiegel hingegen bei den Männern. Für diesen Unterschied konnte allerdings keine Signifikanz ausgewiesen werden. ESCHEN et al. [2004] konnte für Frauen und sICAM-1 bei einer moderaten Ω -3-FS-Supplementierung eine stärkere Abnahme als bei den Männern beobachten.

Zwei **Altersgruppen** wurden von CAZZOLA et al [2007] gegenübergestellt Die älteren Probanden hatten bei sVCAM-1 signifikant höhere Ausgangsspiegel (nicht sICAM-1), ein unterschiedlicher Effekt einer ω -3-FS-Supplementierung konnte, analog der hier besprochenen Studie, nicht festgestellt werden.

Zwischen dem Grad der **Adipositas**, gemessen als BMI und Taillenumfang, konnten in der eigenen Untersuchung keine Assoziationen zu den entstandenen Differenzen festgestellt werden. Hierzu wurden bisher auch keine anderen Daten publiziert. Auch Assoziationen zum **Metabolischen Syndrom** und den Auswirkungen auf den Spiegel von Adhäsionsmolekülen

sind bisher nicht veröffentlicht worden. In der vorliegenden Untersuchung konnte festgestellt werden, dass die sVCAM-1- und sICAM-1-Spiegel stärker bei Vorliegen eines Metabolischen Syndroms absanken als bei Probanden ohne dieses Syndrom. Dieser Effekt ist aber wahrscheinlich damit zu begründen, dass die Ausgangsspiegel der Adhäsionsmoleküle bei vorliegendem MetS deutlich höher waren als ohne MetS und die Abnahmen im Laufe der Interventionszeit mit den Ausgangsspiegeln korrelierten.

Fazit

Der sVCAM-1 und sICAM-1-Ausgangsstatus hing signifikant mit den Vorerkrankungen der Probanden zusammen. Personen mit vorliegendem Metabolischem Syndrom sowie insulinresistente Personen hatten signifikant höhere Konzentrationen an löslichen Adhäsionsmolekülen.

Die 6-monatige Intervention führte sowohl in der Verum- als auch in der Placebogruppe zu signifikanten Reduktionen der sICAM-1 und sVCAM-1-Konzentrationen, wobei diese Effekte in der Placebogruppe deutlicher ausfielen. Eine Multinährstoffsupplementierung kann auf Grundlage dieser Daten nicht zur Absenkung von sICAM-1 und sVCAM-1-Spiegeln bei einem gut versorgten, mit atherosklerotischen Risikofaktoren belasteten Kollektiv empfohlen werden. Nach den Literaturdaten ist eine Supplementierung rein mit Antioxidantien positiver zu beurteilen als eine ω -3-FS-Ergänzung. Die vorliegenden Ergebnisse sprechen dafür, dass der Spiegel der löslichen Adhäsionsmoleküle starken inter- und intraindividuellen Schwankungen unterliegt. sVCAM-1 und sICAM-1 sind deshalb möglicherweise nur bedingt als Standardparameter zur Messung eines Atheroskleroserisikos geeignet.

5.2.5 Auswirkung des Supplements auf PAI-1

Im Interventionsverlauf zeigte sich in der vorliegenden Studie ein leichter Anstieg der PAI-1-Spiegel – in der Verumgruppe um 4,8% und in der Placebogruppe um 8,5%. Dieser Anstieg war allerdings nur in der Placebogruppe signifikant aus. Zwischen Verum- und Placebogruppe konnten keine signifikanten Differenzunterschiede festgestellt werden.

Vergleichbare Studiendaten zu den Auswirkungen einer Multinährstoffmischung, wie sie in der vorliegenden Arbeit untersucht wurde, auf den PAI-1-Spiegel liegen bisher nicht vor. Die Auswirkungen von Einzelnährstoffen auf PAI-1 waren allerdings bereits Gegenstand von einigen Untersuchungen oder wurden bei Studien als Nebenzielparame-ter mit erfasst. Die wichtigsten Studienergebnisse werden nachfolgend der eigenen Untersuchung gegenüber gestellt.

Im Bereich der ω -3-Fettsäure-Supplementierung und PAI-1-Plasmaspiegel gab es eine Reihe von Humanstudien, die allerdings kontrovers ausfielen. Einige ältere Studiendaten deuten auf ein Absinken des PAI-1 bzw. eine Verbesserung der fibrinolytischen Kapazität durch eine Fischöl-Supplementierung [BARCELLI et al. 1985, MEHTA et al. 1988], die meisten jüngeren Studien dagegen beobachteten eine Steigerung des PAI-1-Spiegels und damit eine Verschlechterung der fibrinolytischen Kapazität des Plasmas (siehe *Tabelle 72*). Die beiden oben genannten älteren Studien mit einem positiven Effekt auf PAI-1-Spiegel bzw. die fibrinolytische Kapazität wiesen zudem methodische Schwächen auf: Die Probandenzahl war bei beiden Studien sehr klein (unter 10 Probanden), die Studien wurden nicht placebokontrolliert durchgeführt und die Interventionszeit belief sich auf nur 2-3 Wochen.

Eine Metaanalyse von HANSEN et al. [2000] kommt nach Analyse von 17 Studien mit ω -3-Fettsäuren zu dem Schluss, dass es weder positive noch negative Zusammenhänge zwischen einer Fischöl-Supplementierung und der PAI-1 Aktivität gibt. Viele Studien zeigen zwar einen Anstieg der PAI-1-Aktivität, diese trat dann allerdings sowohl in der Verum- als auch Placebogruppe auf, Gruppenunterschiede lagen häufig nicht vor.

Tabelle 72 gibt eine Übersicht über die wichtigsten Studien zur ω -3 Supplementierung mit den Auswirkungen auf den PAI-1.

Der Mittelwert von PAI-1 lag in der Verumgruppe bei den hier untersuchten Probanden bei $6,05 \pm 1,98$ U/ml und damit deutlich oberhalb des bisher angegebenen Referenzbereichs von 0,3-3,5 U/ml. Allerdings waren bei vergleichbaren Studien, die die Auswirkung von Nahrungsergänzungsmitteln auf den PAI-1 untersucht haben, sogar noch deutlich höhere Ausgangsspiegel gemessen worden. BROWNING et al. [2007] haben beispielsweise bei übergewichtigen Frauen die Auswirkung einer ω -3-Supplementierung getestet und durchschnittliche PAI-1-Ausgangsspiegel von 14,5 U/ml gemessen, TOFT et al. [1997] geben für die Verumgruppe ihrer Untersuchung einen PAI-1-Ausgangsspiegel von durchschnittlich 11,0 U/ml an.

Tabelle 72: Vergleich der wichtigsten Studien zur ω -3-Supplementierung auf den PAI-1-Plasmaspiegel mit der eigenen Untersuchung

Literatur	BROWNING et al. 2007	FINNEGAN et al. 2003	HANSEN et al. 2000	SAMPSON et al. 2001	SANDERS et al. 2006	TOFT et al. 1997	WOODMAN et al. 2003	eigene Untersuchung
n	30	150	224	50	79	78	51	VG 66 PG 57
Supplement in g/d	VG: 1,3 EPA + 2,9 DHA PG: Öl- u. Linolsäure	VG1: 0,8 EPA + DHA VG2: 1,7 EPA + DHA VG3: 4,5 ALA VG4: 9,5 ALA PG: LA	VG1: 3,8 EPA VG2: 3,6 DHA PG: Maisöl	VG: 1,2 EPA + 0,8 DHA Kontrolle: ohne Placebo	VG: 1,5 DHA + 0,6 EPA PG: Olivenöl	VG: 3,4 EPA + 0,6 DHA PG: Maisöl	VG1: 4,0 EPA VG2: 4,0 DHA PG: Olivenöl	VG : u.a. 0,54 EPA, 0,38 DHA PG : Sojaöl
t	je 12 W	6 M	7 W	3 W	4 W	16 W	6 W	6 M
Studiendesign	r, co, p-k, d-b	r, p-k, d-b	r, p-k, d-b	keine PG	r, p-k, d-b	r, p-k, d-b	r, p-k, d-b	r, p-k, d-b
Population	nur ♀ BMI>25 Gr1: Inflammation ↑ Gr2: Inflammation ↓	gesunde Probanden mit leichter Hypertonie		Gr1: nicht med. beh. T2DM Gr2: gesunde Prob.	Gesunde Nichtraucher	Personen mit Hypertonie	T2DM + Hypertonie	Risikogruppe für CVD
Ausgangsspiegel PAI-1 [U/ml]	VG Gr1: 15,2± 10,7 VG Gr2: 13,7± 6,8 PG: k.A.	VG1:10,4 ± 6,7 VG2: 9,0 ± 6,3 VG3: 11,1 ± 7,6 VG4: 8,3 ± 5,6 PG: 10,3 ± 7,6	VG1: 8,4 ± 6,2 VG2: 7,8 ± 6,0 PG: 7,1 ± 5,3	VGGr1: 17,1 VG Gr2: 10,8 PG Gr1: 9,5 PG Gr2: 12,2	VG: 9,9 ± 6,9 PG: 10,3 ± 9,2	VG: 11,0 ± 1,4 PG: 12,5 ± 1,4	VG1: 31,7 ± 4,9 VG2: 26,7 ± 2,9 PG: 32,6 ± 5,6	VG: 6,1 ± 2,0 PG: 6,0 ± 1,6
Veränderungen in % in VG und PG*	VG Gr1: +20,1 PG Gr1: - 18,5 VG Gr2: - 2,2 PG Gr2: + 14,4 keine sig. Gr. Unterschiede	VG1: +13,5 (sig) VG2: +11,1 (sig) VG3: +15,3(sig) VG4: +18,1 (sig) PG: + 7,8 (ns) keine sig. Gr. Unterschiede	VG1: + 28 (sig) VG2: + 14 (ns) PG: + 22 (sig) keine sig. Gr. Unterschiede	VGGr1: - 69,3 VG Gr2: + 32,4 PG Gr1: - 37,7 PG Gr2: + 13,9 keine sig. Gr. Unterschiede	VG: + 21,0 (ns) PG: - 4,0 (ns) keine sig. Gr. Unterschiede	VG: + 16,4 (ns) PG: + 28,0 (sig) keine sig. Gr. Unterschiede	VG1: + 9,1 (ns) VG2: + 27,7 (ns) PG: -9,0 (ns) keine sig. Gr. Unterschiede	VG: + 4,8 (ns) PG: + 8,5 (sig) keine sig. Gr. Unterschiede

ns: nicht signifikant, sig: signifikant, W: Wochen, M: Monate, EPA: Eicosapentaensäure, DHA: Docosahexaensäure, ALA: α -Linolsäure, r: randomisiert, d-b: doppelt-blind, p-k: placebokontrolliert, co: crossover, VG: Verumgruppe, PG: Placebogruppe, Gr: Gruppe

*z.T. eigene Berechnungen aus publizierten Basis- und Interventionspiegeln

Auffällig war, dass die meisten Studien deutlich höhere ω -3-Fettsäure-Dosierungen einsetzen, hier besonders herauszustellen sind die Studien von WOODMAN et al. [2003] und HANSEN et al. [2000] mit täglichen Einnahmen von 7-8 g EPA und DHA.

Die Veränderungen der PAI-1-Spiegel in den Interventionsverläufen sind sehr uneinheitlich. Z.B. stellten BROWNING et al. [2007] in ihrer Untersuchung bei adipösen Frauen mit einem hohen inflammatorischen Status (Einstufung über den Sialinsäuregehalt des Blutes) steigende PAI-1-Spiegel durch eine ω -3-Fettsäure-Supplementierung fest. Dagegen fielen die PAI-1-Spiegel in der Placebogruppe (über die Signifikanz wurden keine Angaben gemacht). Bei niedrigem inflammatorischen Status stiegen die Werte in der Placebogruppe dagegen stark an, während sie in der Verumgruppe leicht absanken. Auch SAMPSON et al. [2001] stellten stark unterschiedliche Ergebnisse bei gesunden Personen und Typ 2 Diabetikern fest. Bei TOFT et al. [1997] führte eine ω -3-Fettsäure-Supplementierung, wie in der hier vorliegenden Studie, zu einem Anstieg der PAI-1-Spiegel sowohl in der Verum- als auch in der Placebogruppe. Aus diesen Daten kann möglicherweise abgeleitet werden, dass der PAI-1-Spiegel von anderen Faktoren als ω -3-Fettsäuren beeinflusst wird, die hier nicht Gegenstand der Untersuchung waren. Möglich ist auch, dass die Zufuhr von Fettsäuren im Allgemeinen, die in der Verumgruppe als auch in der Placebogruppe verabreicht wurden (hier Sojaöl), den PAI-1-Spiegel beeinflussen könnten.

Interessant ist jedoch, dass andere inflammatorische Parameter, die wiederum die PAI-1-Ausschüttung beeinflussen (siehe Kapitel 2.1 Atherosklerose und Inflammation) wie z.B. IL-6, TNF- α oder CRP, in vergleichbaren Studien bei ω -3-Fettsäure-Supplementierung durchaus signifikant verbessert wurden, diese positiven Veränderungen wirkten sich allerdings nicht auf die PAI-1-Spiegel aus. So beobachteten BROWNING et al. [2007] bei einer Interventionszeit von 12 Wochen ein Absinken der CRP- und IL-6-Spiegeln bei völlig indifferenten PAI-1-Werten. Man könnte vermuten, dass die Interventionsdauer hier von Bedeutung sein könnte und sich ein Effekt beim PAI-1 erst nach einer längeren Interventionszeit einstellt.

Studien zum Einfluss von Antioxidantien auf den PAI-1-Spiegel gibt es bisher nur wenige. *Tabelle 73* zeigt einen Vergleich der drei wichtigsten Studien in diesem Bereich zur Multinährstoffgabe der hier behandelten Untersuchung.

Tabelle 73: Vergleich der wichtigsten Studien zur Antioxidantien-Supplementierung auf den PAI-1 zur eigenen Untersuchung

Literatur	ANTONIADES et al. 2003	MIYAMOTO et al. 2004	TOUSOULIS et al. 2003	eigene Untersuchung
n	41	40	39	VG 66 PG 57
Supplement	VG1 : 2 g VitC/ d VG2 : 2 g Vit C + 400 IU Vit E/ d VG3: 2 g Vit C + 800 IU Vit E/ d PG : k.A.	VG : 400 mg α - Tocopherol/d PG : k.A.	VG : 2 g Vit C/ d PG : k.A.	VG: u.a. 80mg Vit E, 500 mg Vit C/ d PG : Sojaöl
t	4 W	1M	4 W	6 M
Studiendesign	r, p-k, d-b	r, p-k, d-b	r, p-k, d-b	r, p-k, d-b
Population	gesunde Raucher	mit KHK	T2DM und KHK.	Risikogruppe für CVD
Ausgangsspiegel PAI-1 [U/ml]	VG1: 16,7 \pm 3,4 VG2: 12,1 \pm 2,3 VG3: 20,3 \pm 4,6 PG: 16,2 \pm 5,0	VG: 14,7 \pm 1,7 PG: 12,3 \pm 2,4	VG: 3,1 \pm 0,4 PG: 2,2 \pm 0,4	VG: 6,1 \pm 2,0 PG: 6,0 \pm 1,6
Veränderungen in % in VG und PG*	VG1:-12,0 (ns) VG2:-20,7 (ns) VG3: -53,2 (sig) PG:+49,4 (ns) Gr.unterschiede k.A.	VG: -51,0 (sig) PG: -+8,1 (ns) Gr.unterschiede sig	VG: -18,5 (ns) PG: -+20,3 (ns) keine sign.Gr. unterschiede	VG: + 4,8 (ns) PG: + 8,5 (sig) keine sign. Gr. Unterschiede

ns: nicht signifikant, sig: signifikant, W: Wochen, M: Monate, r: randomisiert, d-b: doppelt-blind, k.A. keine Angabe, p-k: placebokontrolliert, VG: Verumgruppe, PG: Placebogruppe

*z.T. eigene Berechnungen aus publizierten Basis- und Interventionsspiegeln

Die bisher ermittelten Daten zur Supplementierung von Antioxidantien (Vitamin C und Vitamin E) scheinen einen positiven Einfluss auf den PAI-1-Spiegel zu belegen. Die Daten von TOUSOULIS et al. [2003] konnten im Gegensatz zu den Daten von ANTONIADES et al. [2003] und MIYAMOTO et al [2004] zwar nicht als signifikant ausgewiesen werden, der PAI-1-Spiegel sank aber im Vergleich zur Placebogruppe deutlich ab.

Die Intervention von VIGNINI et al [2008] beobachtet bei Supplementierung mit 500 IU Vitamin E pro Tag über 10 Wochen bei T2DM-Patienten ebenfalls eine signifikante Abnahme der PAI-1-Spiegels, allerdings wurde diese Studie nicht placebokontrolliert durchgeführt und genaue Daten über Ausgangsspiegel fehlen ebenfalls. Deshalb ist diese Studie in der Tabelle nicht aufgeführt worden.

Subkollektivanalyse:

Typ 2 Diabetiker haben häufig eine verminderte Fibrinolyseaktivität, die mit erhöhten PAI-1-Spiegeln einhergehen [AVELLONE et al. 1994]. Effekte von Nahrungsergänzungen wurden deshalb auch verstärkt an Typ 2 Diabetikern untersucht. BONFIGLI et al. [2001] und VIGNINI et al. [2008] beobachteten unter einer Vitamin E- Supplementierung bei Diabetikern einen Abfall der PAI-1-Spiegel, allerdings sind in beiden Studien starke methodische Schwächen zu verzeichnen. BONFIGLI et al. [2001] untersuchte nur 13 Probanden und die Studie von VIGNINI et al. [2008] wurde nicht placebokontrolliert durchgeführt. Bei SAMPSON et al. [2001] wurde ein gesundes Kollektiv einem Typ 2-Diabetes-Kollektiv gegenübergestellt. Die

Diabetiker hatten höhere PAI-1-Ausgangsspiegel und eine Supplementierung mit ω -3-FS bewirkte bei dieser Untergruppe eine starke, wenn auch nicht als signifikant ausgewiesene Reduktion der PAI-1-Spiegel im Vergleich zu den gesunden Probanden.

Im hier behandelten Kollektiv konnte für das Subkollektiv der Diabetiker kein signifikant unterschiedlicher Effekt im Vergleich mit den Nichtdiabetikern festgestellt werden. Bei Nichtdiabetikern stiegen die Spiegel leicht an (im Mittel $+0,53 \pm 1,38$ U/ ml) während sie bei Diabetikern um $-0,06 \pm 1,73$ U/ ml abnahmen. Der beobachtete Differenzunterschied von ca. 0,6 U/ml war nicht signifikant.

Andere Zusammenhänge zu Subkollektiven ergaben sich nicht. Die Unterscheidung nach **Geschlecht, HOMA-Quartile, Rauchgewohnheiten** oder nach der Höhe des **BMI** ergaben in der vorliegenden Studie keinerlei Interventionsunterschiede im PAI-1-Spiegel. Aus denen zum Vergleich herangezogenen Studien können hierzu auch keine Angaben gemacht werden.

Was die **Höhe des PAI-1 Ausgangsspiegels** anbelangte, zeigte sich die Tendenz, dass bei höherem PAI-1 Ausgangsspiegel ein stärkerer Interventionseffekt feststellbar war, d.h. PAI-1-Spiegel stärker sank. Dies konnte allerdings sowohl in der VG als auch PG zu beobachtet werden, wobei der Effekt in der VG deutlicher ausfiel.

Fazit

Daten in der Literatur deuten einen leicht positiven Effekt einer Antioxidantien-supplementierung auf den PAI-1-Spiegel an, dagegen sprechen die meisten Studien von keiner bzw. sogar negativen Auswirkung einer Fischöl-Supplementierung. Multinährstoffgaben wurden bisher nicht untersucht. Die hier vorliegende 6-monatige Intervention zeigte keinen positiven Effekt auf die erhöhten PAI-1-Spiegel des Kollektivs. Im Gegenteil, die Spiegel stiegen im Laufe der Intervention sogar an, allerdings nur in der Placebogruppe signifikant.

Auffällig waren zusätzlich die sehr weiten inter- und intraindividuellen Schwankungen der PAI-1-Spiegel im eigenen Kollektiv als auch in den Vergleichsstudien. Danach zu urteilen kann der PAI-1 noch nicht als sehr sicherer Interventionsparameter eingestuft werden.

Ob Fettsäuren allgemein einen steigenden Effekt auf PAI-1-Plasmaspiegel haben, kann hier nur gemutmaßt werden. Damit könnten sich allerdings die in dieser Untersuchung erzielten Ergebnisse erklären lassen: Die Fettsäuren (Verumgruppe ω -3-Fettsäuren, Placebogruppe: Sojaöl) verursachten möglicherweise eine Steigerung des PAI-1-Spiegels und die nur in der Verumgruppe enthaltenen Antioxidantien führten dann zu einem erneuten Absinken der Spiegel nur in der Verumgruppe.

Weitere Studien sind deshalb nötig, die die Wirkung von Antioxidantien und ω -3-Fettsäuren alleine und in Kombination gegen ein ölfreies Placebopräparat auf den PAI-1-Spiegel untersuchen.

5.2.6 Auswirkungen des Supplements auf Fibrinogen

Die in der vorliegenden Untersuchung verabreichte Multinährstoffgabe zeigte keinen Effekt auf den fibrinolytischen und inflammatorischen Parameter Fibrinogen. Je höher der Ausgangsspiegel war, desto eher nahm zwar der Fibrinogenspiegel ab. Dieses zeigte sich allerdings sowohl in der Verum- als auch in der Placebogruppe. Deshalb kann dieser Effekt eher mit dem allgemeinen immer leicht schwankenden Gesundheitszustand begründet werden als mit den Nährstoffen bzw. dem Placebopräparat. Auch die durchgeführten Subgruppenanalysen zeigten keine anderen Ergebnisse.

Untersuchungen, die mit der hier beschriebenen Studie vergleichbar sind, gab es bisher lediglich mit ω -3-Fettsäurehaltigen Präparaten. Zu dem Einfluss von Antioxidantien oder Multinährstoffen liegen bisher keine Daten vor.

Alle bisher publizierten Daten ergaben allerdings keinerlei Auswirkungen einer ω -3-Fettsäuresupplementierung auf die Fibrinogenspiegel. So behandelte FINNEGAN et al [2003] 150 gesunde Probanden mit leichter Hypertonie über 6 Monate mit unterschiedlichen hohen Gaben von ω -3-Fettsäuren und einem Placebo. Die Fibrinogenspiegel blieben nach der Intervention in allen Gruppen gleich. BROWNING et al. [2007] beobachteten bei einer Gabe von 1,3 g EPA und 2,9 g DHA pro Tag über 12 Wochen ein signifikantes Absinken von Entzündungsparameter (hsCRP und IL-6), die als Nebenzielparameter ermittelten Fibrinogenwerte änderten sich im Verlauf der Intervention allerdings nicht. Zwei weitere Studien, die fibrinolytische Parameter als Hauptstudienziel untersucht haben, konnten keinen Einfluss einer ω -3-FS-Supplementierung auf den Marker Fibrinogen feststellen [SANDERS et al. 2006, TOFT et al. 1997]. Lediglich bei der nicht placebokontrollierten Untersuchung von SCHMIDT et al. [1990] konnte bei einer hohen Dosis von ω -3-FS (4 g/ d) über 6 Wochen an 10 Probanden eine leichte Besserung des Fibrinogenspiegels erzielt werden.

6 Zusammenfassung und Fazit

Die bisherigen Ansätze zur Prävention und Therapie der Atherosklerose stützen sich im Wesentlichen auf die Behandlung der klassischen Risikofaktoren Hyperlipidämie, Diabetes und Hypertonie. Zunehmend zeigt sich allerdings, dass auch subklinische inflammatorische Prozesse an der Atherogenese beteiligt sind.

Da einige Nährstoffe potentiell antiinflammatorisch wirken, wird verstärkt versucht, durch deren Verabreichung die Entstehung der Atherosklerose zu vermindern. Vor allem Antioxidantien und omega-3-Fettsäuren werden in dieser Hinsicht positive Wirkungen zugesprochen. Erste Ergebnisse deuten auf Verbesserungen im Hinblick auf inflammatorische Parameter und sogar kardiovaskuläre Endpunkte hin.

Diese positiven Forschungsergebnisse waren Ausgangspunkt für die Durchführung einer eigenen Untersuchung. Die vorliegende Arbeit wurde im Rahmen dieser an der Leibniz Universität Hannover durchgeführten zweiarmigen, randomisierten, placebokontrollierten und doppelblinden Interventionsstudie mit 123 Probanden angefertigt. Dabei sollte untersucht werden, ob und in welchem Umfang eine Supplementierung verschiedener Nährstoffe, u.a. omega-3-Fettsäuren und Antioxidantien, in der Lage ist, inflammatorische und fibrinolytische Parameter mit Patienten mit erhöhtem Risiko für Herz-Kreislauf-Erkrankungen zu senken. Das Studienkollektiv bestand aus 123 gesunden männlichen und weiblichen Probanden, die mindestens zwei klassische Risikofaktoren der Atherosklerose (Hypertonie, Hyperlipidämie, Diabetes, Raucher, Adipositas, familiäre Disposition) aufwiesen. Die Probanden sollten über einen Zeitraum von sechs Monaten zweimal täglich je zwei Multinährstoffkapseln oder je zwei Placebokapseln verzehren. Das in der Intervention eingesetzte Multinährstoffpräparat sollte die positiven Wirkungen einzelner Nährstoffe kombinieren und möglicherweise synergistische Effekte mit sich bringen.

Aus den Literaturdaten und dargestellten Ergebnissen konnte insgesamt abgeleitet werden, dass inflammatorische und fibrinolytische Parameter in die Diagnose eines Metabolischen Syndroms aufgenommen und in die Berechnung eines risks scores für Herz-Kreislauf-Erkrankungen integriert werden sollten. Dadurch würde sich die Vorhersage zukünftiger kardiovaskulärer Ereignisse deutlich verbessern. Gleichzeitig könnten früher Therapieempfehlungen zur Prävention gegeben werden, um so Folgeerkrankungen zu vermeiden. Als bedeutsamste inflammatorischen Parameter sind das C-reaktive Protein,

gemessen mit einem hoch sensitiven Assay (hsCRP), und der Plasminogen-Aktivator Inhibitor-1 (PAI-1) als Bindeglied zwischen Inflammation und Fibrinolyse anzusehen.

Bei der Charakterisierung des Studienkollektivs zu Beginn der Untersuchung zeigte sich, dass diese beiden Parameter die stärksten Korrelationen zu bekannten Risikofaktoren und vor allem zur Insulinresistenz, zur viszeralen Adipositas und zum Metabolischen Syndrom aufwiesen. Die Konzentrationen der löslichen Adhäsionsmoleküle sICAM-1 und sVCAM-1 schwankten hingegen intra- und interindividuell sehr stark. Auch konnte durch die bisher vorliegenden Literaturdaten noch nicht eindeutig geklärt werden, dass die Konzentrationen der löslichen Adhäsionsmoleküle die tatsächlich am Endothel lokalisierten aktiven ungelösten Adhäsionsmoleküle repräsentieren. Auch die Leukozytenzahl ist sich zwar zur Identifizierung bakterieller Entzündungen geeignet, offenbar aber als Marker für eine niedriggradige Inflammation, wie sie in der Atherosklerose vorliegt, nicht sensitiv genug.

Im Verlauf der Intervention kam es in der Verumgruppe zu einer signifikanten Absenkung der hsCRP-Spiegel ($-0,98 \pm 2,19$ mg/l, $-28,9\%$, $p=0,010$), in der Placebogruppe hingegen nicht ($-0,02 \pm 2,44$ mg/l, $-0,6\%$, $p=0,969$). Subgruppenanalysen ergaben, dass speziell diejenigen Probanden mit stark erhöhten Ausgangsspiegeln im subklinischen Bereich von der Nährstoffgabe profitierten.

Bei den anderen inflammatorischen und fibrinolytischen Parametern (Leukozytenanzahl, sVCAM-1, sICAM-1, PAI-1 und Fibrinogen) konnten jedoch keine signifikant unterschiedlichen Veränderungen zwischen Verum- und Placebogruppe durch die Intervention beobachtet werden. Es kam zwar verschiedentlich zu signifikanten Änderungen einzelner Meßgrößen; diese ergaben sich aber in beiden Untersuchungsgruppen. So stieg die PAI-1-Konzentration im Gesamtkollektiv an während die löslichen Adhäsionsmoleküle (sVCAM-1 und sICAM-1) im Laufe der Intervention dagegen signifikant absanken. Die Analyse des Fibrinogespiegels und der Leukozytenzahl ließ keinerlei Veränderungen erkennen. Auch bei einer Analyse einzelner Subgruppen fanden sich keine Einflüsse der Supplementierung.

Diese nur leichten Verbesserungen der subklinischen Inflammation im Laufe der Intervention lassen sich neben den bisher nicht standardisierten inflammatorischen Parametern möglicherweise mit den Einstufungskriterien für das untersuchte Kollektiv begründen. Ein Einschlusskriterium war eine vorliegende Adipositas. Der durchschnittliche BMI des Kollektivs betrug deshalb $31,9$ kg/m². Eine Adipositas geht allerdings häufig mit einem günstigen Versorgungsstatus an Nährstoffen, so auch Antioxidantien, einher, was sich in

dem erhobenen Ernährungsfragebogen (FFQ) und den Statusbestimmungen der Vitamine im Blut für das untersuchte Kollektiv bestätigte. Möglicherweise war daher bereits die Ausgangssituation des untersuchten Kollektivs in dieser Hinsicht zu Studienbeginn so gut, dass sich durch ein Mehr an antioxidativen Nährstoffen bei diesem Personenkreis keine Verbesserungen erzielen ließen. Da das Kollektiv zudem bedeutsame Mengen an Fisch verzehrte, ist denkbar, dass auch die Verabreichung langkettiger omega-3-Fettsäuren vor diesem Hintergrund wenig Einflusspotenzial bot.

Weiterhin ist bekannt, dass Personen mit einem höheren Bildungsstatus einen gesünderen Lebensstil pflegen und damit über eine bessere Nährstoffversorgung verfügen. Das dieser Arbeit zugrunde liegende Kollektiv hatte im Vergleich zu Personen in der gleichen Altersklasse höhere Schul- und Berufsabschlüsse und konnte damit als relativ gebildet angesehen werden.

Zur Prävention von Herz-Kreislauf-Erkrankungen und damit der Verbesserung des inflammatorischen Status dieses in der vorliegenden Studie behandelten Kollektivs wäre eine gezielte Lebensstiländerung eventuell erfolgreicher gewesen als die eingesetzte Nährstofftherapie. Eine Lebensstiländerung sollte neben einer Ernährungsumstellung hin zu einer kalorienreduzierten mediterranen und damit nährstoffreichen Diät (Obst- und Gemüse reich, hochwertige Pflanzenöle, regelmäßiger Fischkonsum, mäßiger Fleischkonsum, moderater Rotweingenuss) eine moderate Aktivitätserhöhung durch regelmäßigen (Ausdauer-) Sport beinhalten. Damit könnte eine negative Energiebilanz erzielt und somit das inflammationsfördernde viszerale Fettgewebe abgebaut werden. Folge wäre ein Absinken der inflammatorischen Parameter und damit eine Risikoreduktion der Herz-Kreislauf-Erkrankungen.

Zum Abschluss sei auf das Zitat von MARCHIOLI [1999] hingewiesen:

“In conclusion, no positive suggestion can currently be given as to the use of vitamin supplements. The best possible advice is extremely close to common sense: to eat less; to increase the intake of fruit and vegetables, vegetable oils, and unsaturated fats; to lower the intake of animal fats. Better lifestyle habits, including regular physical exercise and avoidance of cigarette smoke, could allow a significant limitation of the burden of cardiovascular disease.”

7 Literaturverzeichnis

- Abe Y**, El-Masri B, Kimball KT, Pownall H, Reilly CF, Osmundsen K, Smith CW, Ballantyne CM: Soluble cell adhesion molecules in hypertriglyceridemia and potential significance on monocyte adhesion. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1998 May;18(5):723-31.
- Accinni R**, Rosina M, Bamonti F, Della Noce C, Tonini A, Bernacchi F, Campolo J, Caruso R, Novembrino C, Ghersi L, Lonati S, Grossi S, Ippolito S, Lorenzano E, Ciani A, Gorini M: Effects of combined dietary supplementation on oxidative and inflammatory status in dyslipidemic subjects. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2006 Mar; 16(2):121-7. Epub 2005 Oct 20.
- Acevedo M**, Tagle R, Simpfendorfer C: Non-traditional risk factors for atherosclerosis. *Rev Med Chil.* 2001 Oct; 129(10):1212-21.
- Adams DH**, Shaw S: Leucocyte-endothelial interactions and regulation of leucocyte migration. *Lancet.* 1994; 343(8901): 831-6.
- Aichner F**, Brainin M, Eber B, Huber K, Magometschnigg H, Pilger E, Wiedermann C (Hrsg.): *Atherothrombose. Ein interdisziplinärer Leitfaden für Grundlagen, Klinik und Management.* Thieme Verlag, Stuttgart 2002.
- Alber HF**, Suessenbacher A, Weidinger F: Die Rolle der Inflammation in der Pathophysiologie akuter Koronarsyndrome. *Wien Klein Wochenschr.* 2005 Jul;117(13-14):445-55.
- Albert CM**, Hennekens CH, O'Donnell CJ, Ajani UA, Carey VJ, Willett WC, Ruskin JN, Manson JE. Fish consumption and risk of sudden cardiac death. *JAMA.* 1998 Jan 7; 279(1):23-8.
- Albert MA**, Danielson E, Rifai N, Ridker PM; PRINCE Investigators: Effect of statin therapy on C-reactive protein levels: the pravastatin inflammation/CRP evaluation (PRINCE): a randomized trial and cohort study. *JAMA.* 2001 Jul 4; 286(1):64-70.
- Albert MA**, Glynn RJ, Ridker PM: Circulation. Alcohol consumption and plasma concentration of C-reactive protein. 2003 Jan 28; 107(3):443-7.
- Alberti KG**, Zimmet P: The metabolic syndrome: time to reflect. *Curr Diab Rep.* 2006 Aug; 6(4):259-61.
- Alexander JW**: Immunonutrition: the role of omega-3 fatty acids. *Nutrition* 1998 14: 447-455
- Allman-Farinelli MA**, Dawson B: Diet and aging: bearing on thrombosis and hemostasis. *Semin Thromb Hemost.* 2005 Feb; 31(1):111-7.
- Anand SS**, Yi Q, Gerstein H, Lonn E, Jacobs R, Vuksan V, Teo K, Davis B, Montague P, Yusuf S; Study of Health Assessment and Risk in Ethnic Groups; Study of Health Assessment and Risk Evaluation in Aboriginal Peoples Investigators. Relationship of metabolic syndrome and fibrinolytic dysfunction to cardiovascular disease. *Circulation.* 2003 Jul 29; 108(4):420-5. Epub 2003 Jul 14.
- Anand SX**, Viles-Gonzalez JF, Badimon JJ, Cavusoglu E, Marmur JD: Membrane-associated CD40L and sCD40L in atherothrombotic disease. *Thromb. Haemost.* 2003b Sep; 90(3):377-84.
- Andravs R**, Berger JS, Brown DL: Effects of antibiotic therapy on outcomes of patients with coronary artery disease: a meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA.* 2005 Jun 1; 293(21):2641-7.
- Antoniades C**, Tousoulis D, Tentolouris C, Toutouza M, Marinou K, Goumas G, Tsioufis C, Toutouzas P, Stefanadis C: Effects of antioxidant vitamins C and E on endothelial function and thrombosis/fibrinolysis system in smokers. *Thromb Haemost.* 2003 Jun; 89(6):990-5.
- Ascherio A**, Rimm EB, Stampfer MJ, Giovannucci EL, Willett WC: Dietary intake of marine n-3 fatty acids, fish intake, and the risk of coronary disease among men. *N Engl J Med.* 1995 Apr 13; 332(15):977-82.

- Asplund K:** Antioxidant vitamins in the prevention of cardiovascular disease: a systematic review. *J Intern Med.* 2002 May; 251(5):372-92.
- Assmann G,** Cullen P, Schulte H: Simple scoring scheme for calculating the risk of acute coronary events based on the 10-year follow-up of the prospective cardiovascular Münster (PROCAM) study. *Circulation.* 2002; 105(3): 310-5.
- Avellone G,** Di Garbo V, Cordova R, Rotolo G, Abruzzese G, Raneli G, De Simone R, Bompiani GD: Blood coagulation and fibrinolysis in obese NIDDM patients. *Diabetes Res.* 1994; 25(2):85-92.
- Bässler KH,** Golly I, Loew D, Pietrzik K: *Vitamin-Lexikon.* Urban & Fischer Verlag, München, 2002.
- Balk EM,** Lau J, Goudas LC, Jordan HS, Kupelnick B, Kim LU, Karas RH: Effects of statins on nonlipid serum markers associated with cardiovascular disease: a systematic review. *Ann Intern Med.* 2003 Oct 21; 139(8):670-82.
- Ballantyne CM,** Entman ML: Soluble adhesion molecules and the search for biomarkers for atherosclerosis. *Circulation.* 2002 Aug 13; 106(7):766-7.
- Bang HO,** Dyerberg J, Sinclair HM: The composition of the Eskimo food in north western Greenland. *Am J Clin Nutr.* 1980 Dec; 33(12):2657-61.
- Banks RE,** Forbes MA, Storr M, Higginson J, Thompson D, Raynes J, Illingworth JM, Perren TJ, Selby PJ, Whicher JT: The acute phase protein response in patients receiving subcutaneous IL-6. *in Exp Immunol.* 1995 Oct; 102(1):217-23.
- Barcelli U,** Glas-Greenwalt P, Pollak VE: Enhancing effect of dietary supplementation with omega-3 fatty acids on plasma fibrinolysis in normal subjects. *Thromb Res.* 1985 Aug 1; 39(3):307-12.
- Barthels M,** v.Depka M: *Das Gerinnungskompodium.* Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 2003.
- Bassuk SS,** Rifai N, Ridker PM: High-sensitivity C-reactive protein: clinical importance. *Curr Probl Cardiol.* 2004 Aug; 29(8):439-93.
- Bastard JP,** Pieroni L, Hainque B: Relationship between plasma plasminogen activator inhibitor 1 and insulin resistance. *Diabetes Metab Res Rev.* 2000 May-Jun; 16(3):192-201.
- Basu A,** Devaraj S, Jialal I: Dietary factors that promote or retard inflammation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2006 May; 26(5):995-1001. Epub 2006 Feb 16.
- Bazzano LA,** He J, Muntner P, Vupputuri S, Whelton PK: Relationship between cigarette smoking and novel risk factors for cardiovascular disease in the United States. *Ann Intern Med.* 2003 Jun 3; 138(11):891-7.
- Beitz R,** Mensink GB, Rams S, Doring A: Vitamin- und Mineralstoffsupplementierung in Deutschland. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz.* 2004; 47: 1057-1065.
- Benagiano M,** Azzurri A, Ciervo A, Amedei A, Tamburini C, Ferrari M, Telford JL, Baldari CT, Romagnani S, Cassone A, D'Elis MM, Del Prete G. T helper type 1 lymphocytes drive inflammation in human atherosclerotic lesions. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2003 May 27; 100(11):6658-63. Epub 2003 May 9.
- Benderly M,** Graff E, Reicher-Reiss H, Behar S, Brunner D, Goldbourt U: Fibrinogen is a predictor of mortality in coronary heart disease patients. The Bezafibrate Infarction Prevention (BIP) Study Group. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1996 Mar; 16(3):351-6.
- Berliner JA,** Heinecke JW: The role of oxidized lipoproteins in atherogenesis. *Free Radic Biol Med.* 1996; 20(5):707-27.
- Berstad P,** Seljeflot I, VeierÅ, d MB, Hjerkin EM, Arnesen I, Pedersen JI: Supplementation with fish oil affects the association between very long-chain n-3 polyunsaturated fatty acids in serum non-esterified fatty acids and soluble vascular cell adhesion molecule-1. *Clin Sci (Lond).* 2003 Jul; 105(1):13-20.
- Bhakdi S,** Torzewski M, Klouche M, Hemmes M: Complement and atherogenesis: binding of CRP to degraded, nonoxidized LDL enhances complement activation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1999 Oct; 19(10):2348-54.

- Bhakdi S**, Torzewski M, Paprotka K, Schmitt S, Barsoom H, Suriyaphol P, Han SR, Lackner KJ, Husmann M: Possible protective role for C-reactive protein in atherogenesis: complement activation by modified lipoproteins halts before detrimental terminal sequence. *Circulation*. 2004 Apr 20; 109(15):1870-6. Epub 2004 Mar 22.
- Biesalski HK**, Esterbauer H, Schmidt KH: Vitamin E. In: Biesalski HK, Köhrle J, Schürmann K (Hrsg.): Vitamine, Spurenelemente und Therapie mit Mikronährstoffen. Thieme Verlag, Stuttgart, 2002 S 14-20.
- Blake GJ**, Ridker PM: Inflammatory bio-markers and cardiovascular risk prediction. *J Intern Med*. 2002 Oct; 252(4):283-94.
- Blake GJ**, Ridker PM: Novel Clinical Markers of Vascular Wall Inflammation. *Circulation Research*. 2001; 89, 763-71.
- Blankenberg S**, Barboux S, Tiret L: Adhesion molecules and atherosclerosis. *Atherosclerosis*. 2003 Oct; 170(2):191-203.
- Blankenberg S**, Rupprecht HJ, Bickel C, Peetz D, Hafner G, Tiret L, Meyer J: Circulating cell adhesion molecules and death in patients with coronary artery disease. *Circulation*. 2001; 104(12): S 1336-42.
- Blann AD**, McCollum CN: Circulating endothelial cell/leukocyte adhesion molecules in atherosclerosis. *Thromb Haemost*. 1994 Jul; 72(1):151-4.
- Block G**, Jensen C, Dietrich M, Norkus EP, Hudes M, Packer L: Plasma C-reactive protein concentrations in active and passive smokers: influence of antioxidant supplementation. *J Am Coll Nutr*. 2004 Apr; 23(2):141-7.
- Boberg M**, Pollare T, Siegbahn A, Vessby B: Supplementation with n-3 fatty acids reduces triglycerides but increases PAI-1 in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Eur J Clin Invest*. 1992 Oct; 22(10):645-50.
- Bonfigli AR**, Pieri C, Manfrini S, Testa I, Sirolla C, Ricciotti R, Marra M, Compagnucci P, Testa R: Vitamin E intake reduces plasminogen activator inhibitor type 1 in T2DM patients. *Diabetes Nutr Metab*. 2001 Apr; 14(2):71-7.
- Bonora E**, Targher G, Alberiche M, Bonadonna RC, Saggiani F, Zenere MB, Monauni T, Muggeo M: Homeostasis model assessment closely mirrors the glucose clamp technique in the assessment of insulin sensitivity: studies in subjects with various degrees of glucose tolerance and insulin sensitivity. *Diabetes Care*. 2000 Jan; 23(1):57-63.
- Bonora E**: The metabolic syndrome and cardiovascular disease. *Ann Med*. 2006; 38(1):64-80.
- Brakman P**, Astrup: Selective inhibition in human pregnancy blood of urokinase induced fibrinolysis. *Scand J Clin Lab Invest*. 1963; 15:603-9.
- Brand K**, Eisele T, Kreusel U, Page M, Page S, Haas M, Gerling A, Kaltschmidt C, Neumann FJ, Mackman N, Baeurele PA, Walli AK, Neumeier D: Dysregulation of monocytic nuclear factor-kappa B by oxidized low-density lipoprotein. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1997 Oct; 17(10):1901-9.
- Braunwald E**: Shattuck lecture—cardiovascular medicine at the turn of the millennium: triumphs, concerns, and opportunities. *N Engl J Med*. 1997 Nov 6; 337(19):1360-9.
- Brigelius-Flohé R**: Arteriosklerose. In: Biesalski HK, Köhrle J, Schürmann K (Hrsg.): Vitamine, Spurenelemente und Therapie mit Mikronährstoffen. Thieme Verlag, Stuttgart, 2002 S 437-449.
- Browning LM**, Krebs JD, Moore CS, Mishra GD, O'Connell MA, Jebb SA: The impact of long chain n-3 polyunsaturated fatty acid supplementation on inflammation, insulin sensitivity and CVD risk in a group of overweight women with an inflammatory phenotype. *Diabetes Obes Metab*. 2007 Jan; 9(1):70-80.
- Browning LM**: n-3 Polyunsaturated fatty acids, inflammation and obesity-related disease. *Proc Nutr Soc*. 2003 May; 62(2):447-53.
- Brunsgaard H**, Poulsen HE, Pedersen BK, Nyssönen K, Kaikkonen J, Salonen JT: Long-term combined supplementations with alpha-tocopherol and vitamin C have no detectable anti-inflammatory effects in healthy men. *J Nutr*. 2003 Apr; 133(4):1170-3.
- Bucher HC**, Hengstler P, Schindler C, Meier G: N-3 polyunsaturated fatty acids in coronary heart disease: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Am. J. Med*. 2002 Mar; 112(4):298-304.

- Budnik A**, Grewe M, Gyufko K, Krutmann J: Analysis of the production of soluble ICAM-1 molecules by human cells. *Exp Hematol*. 1996; 24(2): 352-9.
- Bühl A**, Zöfel P: SPSS 12. Einführung in die moderne Datenanalyse unter Windows. Pearson Studium Verlag, 2005.
- Bullo M**, Garcia-Lorda P, Megias I, Salas-Salvado J: Systemic inflammation, adipose tissue tumor necrosis factor, and leptin expression. *Obes Res*. 2003 Apr; 11(4):525-31.
- Bundesärztekammer**, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften, Kassenärztliche Bundesvereinigung: Nationale Versorgungs Leitlinie Chronische KHK. *Deutsches Arzteblatt* 2006 Nov, 103 (44): A 2968-73
- Burke AP**, Tracy RP, Kolodgie F, Malcom GT, Zieske A, Kutys R, Pestaner J, Smialek J, Virmani R: Elevated C-reactive protein values and atherosclerosis in sudden coronary death: association with different pathologies. *Circulation*. 2002 Apr 30;105(17):2019-23.
- Burr ML**, Ashfield-Watt PA, Dunstan FD, Fehily AM, Breay P, Ashton T, Zotos PC, Haboubi NA, Elwood PC: Lack of benefit of dietary advice to men with angina: results of a controlled trial. *Eur J Clin Nutr*. 2003 Feb; 57(2):193-200.
- Burr ML**, Fehily AM, Gilbert JF, Rogers S, Holliday RM, Sweetnam PM, Elwood PC, Deadman NM: Effects of changes in fat, fish, and fibre intakes on death and myocardial reinfarction: diet and reinfarction trial (DART). *Lancet*. 1989 Sep 30; 2(8666):757-61.
- Calabro P**, Willerson JT, Yeh ET: Inflammatory cytokines stimulated C-reactive protein production by human coronary artery smooth muscle cells. *Circulation*. 2003 Oct 21; 108(16):1930-2. Epub 2003 Oct 6.
- Calabró P**, Willerson JT, Yeh ETH: Inflammation, C-Reactive Protein, and vulnerable Plaque. In: Willerson JT, Cohn JN, Wellens HJJ, Holmes DR (Editors): *Cardiovascular Medicine*. Third Edition, Springer Verlag, London, 2007, S.621-639.
- Canto JG**, Iskandrian AE: Major risk factors for cardiovascular disease: debunking the "only 50%" myth. *JAMA*. 2003 Aug 20; 290(7):947-9.
- Cao JJ**, Thach C, Manolio TA, Psaty BM, Kuller LH, Chaves PH, Polak JF, Sutton-Tyrrell K, Herrington DM, Price TR, Cushman M: C-reactive protein, carotid intima-media thickness, and incidence of ischemic stroke in the elderly: the Cardiovascular Health Study. *Circulation*. 2003 Jul 15; 108(2):166-70. Epub 2003 Jun 23.
- Carr AC**, Zhu BZ, Frei B: Potential antiatherogenic mechanisms of ascorbate (vitamin C) and alpha-tocopherol (vitamin E). *Circ Res*. 2000 Sep 1; 87(5):349-54.
- Carrero JJ**, Baró L, Fonollá J, González-Santiago M, Martínez-Férez A, Castillo R, Jiménez J, Boza JJ, López-Huertas E: Cardiovascular effects of milk enriched with omega-3 polyunsaturated fatty acids, oleic acid, folic acid, and vitamins E and B6 in volunteers with mild hyperlipidemia. *Nutrition*. 2004 Jun; 20(6):521-7.
- Cazzola R**, Russo-Volpe S, Miles EA, Rees D, Banerjee T, Roynette CE, Wells SJ, Goua M, Wahle KW, Calder PC, Cestaro B: Age- and dose-dependent effects of an eicosapentaenoic acid-rich oil on cardiovascular risk factors in healthy male subjects. *Atherosclerosis*. 2007 Jul; 193(1):159-67. Epub 2006 Aug 1.
- Chan DC**, Watts GF, Barrett PH, Beilin LJ, Mori TA: Effect of atorvastatin and fish oil on plasma high-sensitivity C-reactive protein concentrations in individuals with visceral obesity. *Clin Chem*. 2002 Jun; 48(6 Pt 1):877-83.
- Church TS**, Earnest CP, Wood KA, Kampert JB: Reduction of C-reactive protein levels through use of a multivitamin. *Am J Med*. 2003 Dec 15; 115(9):702-7.
- Cigolini M**, Targher G, Bergamo Andreis IA, Tonoli M, Agostino G, De Sandre G: Visceral fat accumulation and its relation to plasma hemostatic factors in healthy men. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1996 Mar; 16(3):368-74.
- Ciubotaru I**, Lee YS, Wander RC: Dietary fish oil decreases C-reactive protein, interleukin-6, and triacylglycerol to HDL-cholesterol ratio in postmenopausal women on HRT. *J Nutr Biochem*. 2003 Sep; 14(9):513-21.
- Clauss A**: Gerinnungsphysiologische Schnellmethode zur Bestimmung des Fibrinogens. *Acta Haematol*. 1957; 17: 237-46.
- Collins T**, Cybulsky MI: NF-kappaB: pivotal mediator or innocent bystander in atherogenesis? *J Clin Invest*. 2001 Feb; 107(3):255-64.

- Cominacini L**, Garbin U, Pasini AF, Davoli A, Campagnola M, Rigoni A, Tosetti L, Lo Cascio V. The expression of adhesion molecules on endothelial cells is inhibited by troglitazone through its antioxidant activity. *Cell Adhes Commun*. 1999;7(3):223-31.
- Curb JD**, Abbott RD, Rodriguez BL, Sakkinen P, Popper JS, Yano K, Tracy RP: C-reactive protein and the future risk of thromboembolic stroke in healthy men. *Circulation* 2003 Apr 22; 107(15):2016-20. Epub 2003 Apr 7.
- Cybulsky MI**, Iiyama K, Li H, Zhu S, Chen M, Iiyama M, Davis V, Gutierrez-Ramos JC, Connelly PW, Milstone DS: A major role for VCAM-1, but not ICAM-1, in early atherosclerosis. *J Clin Invest*. 2001 May; 107(10):1255-62.
- D'Agostino RB**, Grundy S, Sullivan LM, Wilson P: CHD Risk Prediction Group. Validation of the Framingham coronary heart disease prediction scores: results of a multiple ethnic groups investigation. *JAMA*. 2001 Jul 11; 286(2):180-7.
- Danesh J**, Collins R, Appleby P, Peto R: Association of fibrinogen, C-reactive protein, albumin, or leukocyte count with coronary heart disease: meta-analyses of prospective studies. *JAMA*. 1998 May 13; 279(18):1477-82.
- Das UN**: Nutrition. Obesity, metabolic syndrome X, and inflammation. 2002 May; 18(5):430-2.
- Davies MJ**, Gordon JL, Gearing AJ, Pigott R, Woolf N, Katz D, Kyriakopoulos A: The expression of the adhesion molecules ICAM-1, VCAM-1, PECAM, and E-selectin in human atherosclerosis. *J Pathol*. 1993 Nov; 171(3):223-9.
- De Caterina R**, Basta G, Lazzerini G, Dell'Omo G, Petrucci R, Morale M, Carmassi F, Pedrinelli R: Soluble vascular cell adhesion molecule-1 as a biohumoral correlate of atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1997 Nov; 17(11):2646-54.
- De Caterina R**, Cybulsky MA, Clinton SK, Gimbrone MA Jr, Libby P: Omega-3 fatty acids and endothelial leukocyte adhesion molecules Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids. 1995 Feb-Mar; 52(2-3):191-5.
- De Caterina R**, Cybulsky MI, Clinton SK, Gimbrone MA Jr, Libby P: The omega-3 fatty acid docosahexaenoate reduces cytokine-induced expression of proatherogenic and proinflammatory proteins in human endothelial cells. *Arterioscler Thromb*. 1994 Nov; 14(11):1829-36.
- De Caterina R**, Libby P: Control of endothelial leukocyte adhesion molecules by fatty acids. *Lipids*. 1996 Mar; 31 Suppl:57-63.
- De Ferranti SD**, Rifai N: C-reactive protein: a nontraditional serum marker of cardiovascular risk. *Cardiovasc Pathol*. 2007 Jan-Feb; 16(1):14-21.
- De Gaetano G**, Collaborative Group of the Primary Prevention Project: Low-dose aspirin and vitamin E in people at cardiovascular risk: a randomised trial in general practice. Collaborative Group of the Primary Prevention Project. *Lancet*. 2001 Jan 13; 357(9250):89-95.
- De Lemos JA**, Hennekens CH, Ridker PM: Plasma concentration of soluble vascular cell adhesion molecule-1 and subsequent cardiovascular risk. *J Am Coll Cardiol*. 2000; Aug; 36(2): 423-6.
- De Martin R**, Hoeth M, Hofer-Warbinek R, Schmid JA: The transcription factor NF-kappa B and the regulation of vascular cell function. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2000 Nov; 20(11):E83-8.
- De Winther MP**, Kanters E, Kraal G, Hofker MH: Nuclear factor kappaB signaling in atherogenesis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2005 May; 25(5):904-14. Epub 2005 Feb 24.
- Demerath E**, Towne B, Blangero J, Siervogel RM: The relationship of soluble ICAM-1, VCAM-1, P-selectin and E-selectin to cardiovascular disease risk factors in healthy men and women. *Ann Hum Biol*. 2001 Nov-Dec; 28(6):664-78.
- Desideri G**, Croce G, Marinucci MC, Masci PG, Stati M, Valeri L, Santucci A, Ferri C: Prolonged, low dose alpha-tocopherol therapy counteracts intercellular cell adhesion molecule-1 activation. *Clin Chim Acta*. 2002 Jun; 320(1-2):5-9.

- Desideri G**, Marinucci MC, Tomassoni G, Masci PG, Santucci A, Ferri C: Vitamin E supplementation reduces plasma vascular cell adhesion molecule-1 and von Willebrand factor levels and increases nitric oxide concentrations in hypercholesterolemic patients. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002a Jun; 87(6):2940-5.
- Deutsche Forschungsanstalt für Lebensmittelchemie (Hrsg.)**, S.W. Souci, W. Fachmann, H. Kraut (Begr.): Food composition and nutrition tables = Die Zusammensetzung der Lebensmittel, Nährwert-Tabellen. 6. Auflage, medpharm Scientific Publishers, Stuttgart, 2000.
- Devaraj S**, Jialal I: Alpha tocopherol supplementation decreases serum C-reactive protein and monocyte interleukin-6 levels in normal volunteers and type 2 diabetic patients. *Free Radic Biol Med.* 2000 Oct 15; 29(8):790-2.
- Devaraj S**, Venugopal S, Jialal I: Native pentameric C-reactive protein displays more potent pro-atherogenic activities in human aortic endothelial cells than modified C-reactive protein. *Atherosclerosis.* 2006 Jan; 184(1):48-52.
- Devaraj S**, Xu DY, Jialal I: C-reactive protein increases plasminogen activator inhibitor-1 expression and activity in human aortic endothelial cells: implications for the metabolic syndrome and atherothrombosis. *Circulation.* 2003 Jan 28; 107(3):398-404.
- DGE** (Deutsche Gesellschaft für Ernährung): Ernährungsbericht 2004. DGE-Medien Service Bonn, 2004.
- DGE** (Deutsche Gesellschaft für Ernährung): Referenzwerte für die Nährstoffzufuhr. Umschau/Braus Verlag, Frankfurt am Main, 2000.
- Diaz MN**, Frei B, Vita JA, Keaney JF Jr: Antioxidants and atherosclerotic heart disease. *N Engl J Med.* 1997 Aug 7; 337(6):408-16.
- DIN 58905-1**: Hämostaseologie, Blutentnahme. Teil 1: Gewinnung von venösem Citratplasma für hämostaseologische Analysen. DIN Taschenbuch 261. Beuth Verlag, Berlin, 2002.
- DIN 58906-1**: Hämostaseologie, Bestimmung der Fibrinogenkonzentration. Teil 1: Referenzmessverfahren für die Bestimmung des gerinnbaren Fibrinogens nach Clauss. DIN Taschenbuch 261. Beuth Verlag, Berlin, 2002.
- Doenecke D**, Koolman J, Fuchs G, Gerok W: Karlsons Biochemie und Pathobiochemie. Georg Thieme Verlag Stuttgart 2005.
- Dörner K**: Klinische Chemie und Hämatologie. Thieme Verlag, Stuttgart 2003.
- Drevon CA**: Marine oils and their effects. *Nutr Rev.* 1992 Apr; 50(4 (Pt 2)):38-45.
- Dyerberg J**, Bang HO, Hjorne N: Fatty acid composition of the plasma lipids in Greenland Eskimos. *Am. J. Clin. Nutr.* 1975 Sep; 28(9):958-66.
- Eckel RH**, Grundy SM, Zimmet PZ: The metabolic syndrome. *Lancet.* 2005 Apr 16-22; 365(9468):1415-28.
- Empana JP**, Ducimetière P, Arveiler D, Ferrières J, Evans A, Ruidavets JB, Haas B, Yarnell J, Bingham A, Amouyel P, Dallongeville J; PRIME Study Group : Are the Framingham and PROCAM coronary heart disease risk functions applicable to different European populations? *The PRIME Study Eur Heart J.* 2003 Nov; 24(21):1903-11.
- Endres S**, von Schacky C: n-3 polyunsaturated fatty acids and human cytokine synthesis. *Curr Opin Lipidol.* 1996 Feb; 7(1):48-52.
- Engeli S**, Feldpausch M, Gorzelniak K, Hartwig F, Heintze U, Janke J, Mohlig M, Pfeiffer AF, Luft FC, Sharma AM: Association between adiponectin and mediators of inflammation in obese women. *Diabetes.* 2003 Apr; 52(4):942-7.
- Erem C**, Hacıhasanoglu A, Celik S, Ovali E, Ersoz HO, Ukinc K, Deger O, Telatar M: Coagulation and fibrinolysis parameters in type 2 diabetic patients with and without diabetic vascular complications. *Med Princ Pract.* 2005 Jan-Feb; 14(1):22-30.
- Eschen O**, Christensen JH, De Caterina R, Schmidt EB: Souble adhesion molecules in healthy subjects: a dose-response study using n-3 fatty acids. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2004 Aug; 14(4): 180-5.
- Esposito K**, Ciotola M, Giugliano D: Mediterranean diet, endothelial function and vascular inflammatory markers. *Public Health Nutr.* 2006 Dec; 9(8A):1073-6.

- Feinbloom D**, Bauer KA: Assessment of hemostatic risk factors in predicting arterial thrombotic events. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2005 Oct; 25(10):2043-53. Epub 2005 Aug 11.
- Fenton JW** 2nd, Brezniak DV, Ofosu FA, Shen GX, Jacobson JR, Garcia JG: Statins and thrombin. *Curr Drug Targets Cardiovasc Haematol Disord.* 2005 Apr; 5(2):115-20.
- Festa A**, D'Agostino R Jr, Howard G, Mykkanen L, Tracy RP, Haffner SM: Chronic subclinical inflammation as part of the insulin resistance syndrome: the Insulin Resistance Atherosclerosis Study (IRAS). *Circulation.* 2000 Jul 4; 102(1):42-7.
- Fibrinogen Studies Collaboration**: Collaborative meta-analysis of prospective studies of plasma fibrinogen and cardiovascular disease. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil.* 2004 Feb; 11(1):9-17.
- Finnegan YE**, Minihane AM, Leigh-Firbank EC, Kew S, Meijer GW, Muggli R, Calder PC, Williams CM: Plant- and marine-derived n-3 polyunsaturated fatty acids have differential effects on fasting and postprandial blood lipid concentrations and on the susceptibility of LDL to oxidative modification in moderately hyperlipidemic subjects. *Am J Clin Nutr.* 2003 Apr; 77(4):783-95.
- Fogari R**, Zoppi A: Antihypertensive drugs and fibrinolytic function. *Am J Hypertens.* 2006 Dec; 19(12):1293-9.
- Ford ES**, Liu S, Mannino DM, Giles WH, Smith SJ: C-reactive protein concentration and concentrations of blood vitamins, carotenoids, and selenium among United States adults. *Eur J Clin Nutr.* 2003 Sep; 57(9):1157-63.
- Ford ES**: Does exercise reduce inflammation? Physical activity and C-reactive protein among U.S. adults. *Epidemiology.* 2002 Sep; 13(5):561-8.
- Ford ES**: Prevalence of the metabolic syndrome defined by the International Diabetes Federation among adults in the U.S. *Diabetes Care.* 2005 Nov; 28(11):2745-9.
- Fredrikson GN**, Hedblad B, Nilsson JA, Alm R, Berglund G, Nilsson J: Association between diet, lifestyle, metabolic cardiovascular risk factors, and plasma C-reactive protein levels. *Metabolism.* 2004 Nov; 53(11):1436-42.
- Froom P**, Melamed S, Kristal-Boneh E, Benbassat J, Ribak J: Healthy volunteer effect in industrial workers. *J Clin Epidemiol.* 1999 Aug; 52(8):731-5.
- Fujioka S**, Hamazaki K, Itomura M, Huan M, Nishizawa H, Sawazaki S, Kitajima I, Hamazaki T: The effects of eicosapentaenoic acid-fortified food on inflammatory markers in healthy subjects—A randomized, placebo-controlled, double-blind study. *J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo).* 2006 Aug; 52(4):261-5.
- Gassmann B**: Lipide. *Ernährungs-Umschau.* 2006; 53 (7): 272-278.
- Gawaz M**, Langer H, May AE: Platelets in inflammation and atherogenesis. *J Clin Invest.* 2005 Dec; 115(12):3378-84.
- Geelen A**, Brouwer IA, Schouten EG, Kluit C, Katan MB, Zock PL: Intake of n-3 fatty acids from fish does not lower serum concentrations of C-reactive protein in healthy subjects. *Eur J Clin Nutr.* 2004 Oct; 58(10):1440-2.
- Geerlings H**, Hoy L: Die medizinische Dissertation. *Statistische Methoden. Medizinische Hochschule Hannover, Institut für Biometrie.* 2004 Apr.
- Gey KF**, Stähelin HB, Eichholzer M: Poor plasma status of carotene and vitamin C is associated with higher mortality from ischemic heart disease and stroke: Basel Prospective Study. *Clin Investig.* 1993 Jan; 71(1):3-6.
- GISSI-Prevenzione Investigators**: Dietary supplementation with n-3 polyunsaturated fatty acids and vitamin E after myocardial infarction: results of the GISSI-Prevenzione trial. Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto miocardico. *Lancet.* 1999 Aug 7; 354(9177): 447-55.
- Goudev A**, Kyurkchiev S, Gergova V, Karshelova E, Georgiev D, Atar D, Kehayov I, Nachev C: Reduced concentrations of soluble adhesion molecules after antioxidant supplementation in postmenopausal women with high cardiovascular risk profiles—a randomized double-blind study. *Cardiology.* 2000; 94(4):227-32.
- Granger DN**, Vowinkel T, Petnehazy T: Modulation of the inflammatory response in cardiovascular disease. *Hypertension.* 2004 May; 43(5):924-31. Epub 2004 Mar 8.

- Gregory J**, Foster K, Tyler H, Wiseman M: The Dietary and Nutritional Survey of British Adults. London: H.M. Stationery Office, 1990.
- Greiling H**, Gressner AM (Hrsg.): Lehrbuch der Klinischen Chemie und Pathobiochemie. Schattauer Verlag, Stuttgart, 1995.
- Gruber A**, Hanson SR: Potential new targets for antithrombotic therapy. *Curr Pharm Des.* 2003;9(28):2367-74.
- Grundy SM**, Cleeman JI, Daniels SR, Donato KA, Eckel RH, Franklin BA, Gordon DJ, Krauss RM, Savage PJ, Smith Jr SC, Spertus JA, American Heart Association, National Heart, Lung, and Blood Institute: Diagnosis and management of the metabolic syndrome. An American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement. Executive summary. *Costa F Cardiol Rev.* 2005 Nov-Dec;13(6):322-7.
- Guray U**, Erbay AR, Guray Y, Yilmaz MB, Boyaci AA, Sasmaz H, Korkmaz S, Kutuk E: Levels of soluble adhesion molecules in various clinical presentations of coronary atherosclerosis *Int J Cardiol.* 2004 Aug; 96(2):235-40.
- Guzik TJ**, Mangalat D, Korbust R: Adipocytokines – novel link between inflammation and vascular function? *J Physiol Pharmacol.* 2006 Dec; 57(4):505-28.
- Hackman A**, Abe Y, Insull W Jr, Pownall H, Smith L, Dunn K, Gotto AM Jr, Ballantyne CM: Levels of soluble cell adhesion molecules in patients with dyslipidemia. *Circulation.* 1996 Apr 1; 93(7):1334-8.
- Haffner SM**: The metabolic syndrome: inflammation, diabetes mellitus, and cardiovascular disease. *Am J Cardiol.* 2006 Jan 16; 97(2A):3A-11A. Epub 2005 Dec 5.
- Hahn A**, Stöhle A, Schmitt B, Watkinson BM: Wirkstoffe funktioneller Lebensmittel in der Prävention der Arteriosklerose. *Ernährungs-Umschau* 2002 49 (5): 172-77.
- Hahn A**, Ströhe A, Wolters M: Ernährung. Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, Stuttgart, 2006a.
- Hahn A**: Nahrungsergänzungsmittel und ergänzende bilanzierte Diäten. Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, Stuttgart, 2006
- Hallbach J**: Klinische Chemie für den Einstieg. Thieme Verlag, Stuttgart, 2001.
- Han TS**, van Leer EM, Seidell JC, Lean ME: Waist circumference action levels in the identification of cardiovascular risk factors: prevalence study in a random sample. *British Medical Journal.* 1995; 311: 1401-1405.
- Hansen J**, Grimsgaard S, Nordoy A, Bonaa KH: Dietary supplementation with highly purified eicosapentaenoic acid and docosahexaenoic acid does not influence PAI-1 activity. *Thromb Res.* 2000 Apr 15; 98(2):123-32.
- Hansson GK**, Libby P, Schonbeck U, Yan ZQ: Innate and adaptive immunity in the pathogenesis of atherosclerosis. *Circ Res.* 2002 Aug 23; 91(4):281-91.
- Hauner H**, Watzl B: Antioxidanzien in der Ernährung und Arteriosklerose. *Dtsch. Med. Wschr.* 2001; 126: 213-217
- Haverkate F**, Thompson SG, Pyke SD, Gallimore JR, Pepys MB: Production of C-reactive protein and risk of coronary events in stable and unstable angina. European Concerted Action on Thrombosis and Disabilities Angina Pectoris Study Group. *Lancet.* 1997 Feb 15 ; 349(9050) :462-6.
- He K**, Song Y, Daviglius ML, Liu K, Van Horn L, Dyer AR, Greenland P: Accumulated evidence on fish consumption and coronary heart disease mortality: a meta-analysis of cohort studies. *Circulation.* 2004 Jun 8; 109(22):2705-11.
- Heart Protection Study Collaborative Group**: MRC/BHF Heart Protection Study of antioxidant vitamin supplementation in 20,536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet.* 2002 Jul 6; 360(9326):23-33.
- Hecker H**: Auswahl, Anwendung und Interpretation statistischer Tests. Eine kurze Einführung. Medizinische Hochschule Hannover, Institut für Biometrie. 1997 Nov.
- Hennekens CH**, Buring JE, Manson JE, Stampfer M, Rosner B, Cook NR, Belanger C, LaMotte F, Gaziano JM, Ridker PM, Willett W, Peto R: Lack of effect of long-term supplementation with beta carotene on the incidence of malignant neoplasms and cardiovascular disease. *N Engl J Med.* 1996 May 2; 334(18):1145-9

- Hense HW**, Schulte H, Löwel H, Assmann G, Keil U. Framingham risk function overestimates risk of coronary heart disease in men and women from Germany—results from the MONICA Augsburg and the PROCAM cohorts. *Eur. Heart J.* 2003 May; 24(10):937-45.
- Heyden S**: Das Ende der Supplementierung mit antioxidativen Vitaminen. *Aktuel Ernaehr Med* 2003; 28: 113-120
- Hjerkinn EM**, Seljeflot I, Ellingsen I, Berstad P, Hjermann I, Sandvik L, Arnesen H: Influence of long-term intervention with dietary counseling, long-chain n-3 fatty acid supplements, or both on circulating markers of endothelial activation in men with long-standing hyperlipidemia. *Am J Clin Nutr.* 2005 Mar; 81(3):583-9.
- Hoffman M**, Blum A, Baruch R, Kaplan E, Benjamin M: Leukocytes and coronary heart disease. *Atherosclerosis.* 2004 Jan; 172(1):1-6.
- Hoogeveen RC**, Ballantyne CM, Bang H, Heiss G, Duncan BB, Folsom AR, Pankow JS: Circulating oxidised low-density lipoprotein and intercellular adhesion molecule-1 and risk of type 2 diabetes mellitus: the Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Diabetologia.* 2007 Jan; 50(1): 36-42. Epub 2006 Nov 29
- Hooper L**, Thompson RL, Harrison RA, Summerbell CD, Ness AR, Moore HJ, Worthington HV, Durrington PN, Higgins JP, Capps NE, Riemersma RA, Ebrahim SB, Davey Smith G: Risks and benefits of omega 3 fats for mortality, cardiovascular disease, and cancer: systematic review. *BMJ.* 2006 Apr 1; 332(7544):752-60. Epub 2006 Mar 24.
- Hou B**, Eren M, Painter CA, Covington JW, Dixon JD, Schoenhard JA, Vaughan DE: Tumor necrosis factor alpha activates the human plasminogen activator inhibitor-1 gene through a distal nuclear factor kappaB site. *J Biol Chem.* 2004 Apr 30;279(18):18127-36. Epub 2004 Feb 12.
- <http://www.framingham.com/heart/>
- http://commons.wikimedia.org/wiki/Image:Coagulation_full.svg
- Hülsmann O**: Dissertationsschrift in Vorbereitung
- Hwang SJ**, Ballantyne CM, Sharrett AR, Smith LC, Davis CE, Gotto AM Jr, Boerwinkle E: Circulating adhesion molecules VCAM-1, ICAM-1, and E-selectin in carotid atherosclerosis and incident coronary heart disease cases: the Atherosclerosis Risk In Communities (ARIC) study. *Circulation.* 1997 Dec 16; 96(12):4219-25.
- Ikata J**, Wakatsuki T, Oishi Y, Oki T, Ito S: Leukocyte counts and concentrations of soluble adhesion molecules as predictors of coronary atherosclerosis. *Coron Artery Dis.* 2000 Sep; 11(6):445-9.
- Imhof A**, Fröhlich M, Brenner H, Boeing H, Pepys MB, Koenig W: Effect of alcohol consumption on systemic markers of inflammation. *Lancet.* 2001 Mar 10; 357(9258):763-7.
- Imhof A**, Fröhlich M, Loewel H, Helbecque N, Woodward M, Amouyel P, Lowe GD, Koenig W: Distributions of C-reactive protein measured by high-sensitivity assays in apparently healthy men and women from different populations in Europe. *Clin Chem.* 2003 Apr; 49(4):669-72.
- International Diabetes Federation**. The IDF consensus worldwide definition of the metabolic syndrome. April 14, 2005: http://www.idf.org/webdata/docs/IDF_Metasyndrome_definition.Pdf
- Iso H**, Kobayashi M, Ishihara J, Sasaki S, Okada K, Kita Y, Kokubo Y, Tsugane S; JPHC Study Group: Intake of fish and n3 fatty acids and risk of coronary heart disease among Japanese: the Japan Public Health Center-Based (JPHC) Study Cohort I. *Circulation.* 2006 Jan 17; 113(2):195-202. Epub 2006 Jan 9.
- Jacobson TA**: Secondary prevention of coronary artery disease with omega-3 fatty acids. *Am J Cardiol.* 2006 Aug 21; 98(4A):61i-70i. Epub 2006 May 30.
- Jaeger BR**, Labarrere CA: Fibrinogen und Atherothrombose: vulnerable Plaque oder vulnerabler Patient? *Herz.* 2003 Sep; 28(6):530-8.
- Jandak J**, Steiner M, Richardson PD: Alpha-tocopherol, an effective inhibitor of platelet adhesion. *Blood.* 1989 Jan; 73(1):141-9.

- Järvisalo MJ**, Juonala M, Raitakari OT: Assessment of inflammatory markers and endothelial function. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2006 Sep; 9(5):547-52.
- Jenny NS**, Arnold AM, Kuller LH, Sharrett AR, Fried LP, Psaty BM, Tracy RP: Soluble intracellular adhesion molecule-1 is associated with cardiovascular disease risk and mortality in older adults. *J Thromb Haemost*. 2006 Jan; 4(1):107-13.
- Jia EZ**, Yang ZJ, Yuan B, Zang XL, Wang RH, Zhu TB, Wang LS, Chen B, Ma WZ: Relationship between leukocyte count and angiographical characteristics of coronary atherosclerosis. *Acta Pharmacol Sin*. 2005 Sep; 26(9):1057-62.
- Jialal I**, Grundy SM: Preservation of the endogenous antioxidants in low density lipoprotein by ascorbate but not probucol during oxidative modification. *J Clin Invest*. 1991 Feb; 87(2):597-601.
- Jialal I**, Norkus EP, Cristol L, Grundy SM: beta-Carotene inhibits the oxidative modification of low-density lipoprotein. *Biochim Biophys Acta*. 1991 Oct 15; 1086(1):134-8.
- Jialal I**, Stein D, Balis D, Grundy SM, Adams-Huet B, Devaraj S: Effect of hydroxymethyl glutaryl coenzyme a reductase inhibitor therapy on high sensitive C-reactive protein levels. *Circulation*. 2001 Apr 17; 103(15):1933-5.
- Johansen O**, Seljeflot I, Hostmark AT, Arnesen H: The effect of supplementation with omega-3 fatty acids on soluble markers of endothelial function in patients with coronary heart disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1999 Jul; 19(7):1681-6.
- John S**, Jacobi J, Delles C, Schlaich MP, Alter O, Schmieder RE: Plasma soluble adhesion molecules and endothelium-dependent vasodilation in early human atherosclerosis. *Clin Sci (Lond)*. 2000 May; 98(5):521-9.
- Juhan-Vage I**: Haemostatic parameters and vascular risk. *Atherosclerosis*. 1996 Jul; 124 Suppl: 49-55.
- Juhan-Vague I**, Alessi MC: PAI-1, obesity, insulin resistance and risk of cardiovascular events. *Thromb Haemost*. 1997 Jul; 78(1):656-60.
- Juhan-Vague I**, Pyke SD, Alessi MC, Jespersen J, Haverkate F, Thompson SG: Fibrinolytic factors and the risk of myocardial infarction or sudden death in patients with angina pectoris. ECAT Study Group. European Concerted Action on Thrombosis and Disabilities. *Circulation*. 1996b Nov 1; 94(9):2057-63.
- Jump DB**: The biochemistry of n-3 polyunsaturated fatty acids. *J. Biol. Chem*. 2002 Mar 15; 277(11):8755-8. Epub 2001 Dec 17.
- Kahn R**, Buse J, Ferrannini E, Stern M; American Diabetes Association; European Association for the Study of Diabetes: The metabolic syndrome: time for a critical appraisal: joint statement from the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care*. 2005 Sep; 28(9):2289-304.
- Kannel WB**: Overview of hemostatic factors involved in atherosclerotic cardiovascular disease. *Lipids*. 2005 Dec; 40(12):1215-20.
- Kemkes-Mattes B**, Oehler, G: Blutgerinnung und Thrombose. Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 2001.
- Kesmarky G**, Feher G, Koltai K, Horvath B, Toth K: Viscosity, hemostasis and inflammation in atherosclerotic heart diseases *Clin Hemorheol Microcirc*. 2006; 35(1-2):67-73.
- Khot UN**, Khot MB, Bajzer CT, Sapp SK, Ohman EM, Brener SJ, Ellis SG, Lincoff AM, Topol EJ: Prevalence of conventional risk factors in patients with coronary heart disease. *JAMA*. 2003 Aug 20; 290(7):898-904.
- Khreiss T**, Jozsef L, Potempa LA, Filep JG: Conformational rearrangement in C-reactive protein is required for proinflammatory actions on human endothelial cells. *Circulation*. 2004 Apr 27; 109(16):2016-22. Epub 2004 Mar 29.
- King DE**, Egan BM, Geesey ME: Relation of dietary fat and fiber to elevation of C-reactive protein. *Am J Cardiol*. 2003 Dec 1; 92(11):1335-9.
- Klerk M**, Durga J, Schouten EG, Kluff C, Kok FJ, Verhoef P: No effect of folic acid supplementation in the course of 1 year on haemostasis markers and C-reactive protein in older adults. *Thromb Haemost*. 2005 Jul; 94(1):96-100.

- Klipstein-Grobusch K**, Kroke A, Voß S, Boeing H: Einfluss von Lebensstilfaktoren auf die Verwendung von Supplementen in der Brandenburger Ernährungs- und Krebsstudie. *Z Ernährungswiss.* 1998; 37: 38-46.
- Knekt P**, Ritz J, Pereira MA, O'Reilly EJ, Augustsson K, Fraser GE, Goldbourt U, Heitmann BL, Hallmans G, Liu S, Pietinen P, Spiegelman D, Stevens J, Virtamo J, Willett WC, Rimm EB, Ascherio A: Antioxidant vitamins and coronary heart disease risk: a pooled analysis of 9 cohorts. *Am J Clin Nutr.* 2004 Dec; 80(6):1508-20.
- Koh KK**, Blum A, Hathaway L, Mincemoyer R, Csako G, Waclawiw MA, Panza JA, Cannon RO 3rd: Vascular effects of estrogen and vitamin E therapies in postmenopausal women. *Circulation.* 1999 Nov 2; 100(18):1851-7.
- Kressel G**, Trunz B, Bub A, Hülsmann O, Wolters M, Lichtinghagen R, Stichtenoth DO, Hahn A: Systemic and vascular markers of inflammation in relation to metabolic syndrome and insulin resistance in adults with elevated atherosclerosis risk, *Atherosclerosis.* 2008 Apr 20. [Epub ahead of print]
- Kreuzer J**, Tiefenbacher C: *Atherosklerose – Taschenatlas spezial.* Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 2003.
- Kristensen SD**, Iversen AM, Schmidt EB: n-3 polyunsaturated fatty acids and coronary thrombosis. *Lipids.* 2001; 36 Suppl:S79-82.
- Kurz H**: Die Blutgerinnung hemmende Stoffe. In: Ammon HPT: *Arzneimittelneben- und –wechselwirkungen. Ein Handbuch und Tabellenwerk für Ärzte und Apotheker.* Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, Stuttgart. 2001, 815-838:
- Kurz H**: Die Thrombozytenaggregation hemmende Stoffe. In: Ammon HPT: *Arzneimittelneben- und –wechselwirkungen. Ein Handbuch und Tabellenwerk für Ärzte und Apotheker.* Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, Stuttgart. 2001; 839-848.
- Kushi LH**, Folsom AR, Prineas RJ, Mink PJ, Wu Y, Bostick RM: Dietary antioxidant vitamins and death from coronary heart disease in postmenopausal women. *N Engl J Med.* 1996 May 2;334(18):1156-62.
- Kushner I**, Rzewnicki DL The acute phase response: general aspects. *Baillieres Clin Rheumatol.* 8(3): 513-30, 1994.
- Kylin E**: Studien über das Hypertonie-Hyperglykämie-Hyperurikämiesyndrom. *Zentralblatt für Innere Medizin.* 1923; 44: 105-27
- Lakka HM**, Laaksonen DE, Lakka TA, Niskanen LK, Kumpusalo E, Tuomilehto J, Salonen JT: The metabolic syndrome and total and cardiovascular disease mortality in middle-aged men. *JAMA.* 2002 Dec 4; 288(21):2709-16.
- Langlois M**, Duprez D, Delanghe J, De Buyzere M, Clement DL : Serum vitamin C concentration is low in peripheral arterial disease and is associated with inflammation and severity of atherosclerosis. *Circulation.* 2001 Apr 10; 103(14):1863-8.
- Languino LR**, Plescia J, Duperray A, Brian AA, Plow EF, Geltosky JE, Altieri DC: Fibrinogen mediates leukocyte adhesion to vascular endothelium through an ICAM-1-dependent pathway. *Cell.* 1993 Jul 2 ; 73(7) :1423-34.
- Lau DC**, Dhillon B, Yan H, Szmitko PE, Verma S: Adipokines: molecular links between obesity and atherosclerosis. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2005 May; 288(5):H2031-41. Epub 2005 Jan 14.
- Lear SA**, Chen MM, Frohlich JJ, Birmingham CL: The relationship between waist circumference and metabolic risk factors: cohorts of European and Chinese descent. *Metabolism* 51(11): 1427-32, 2002.
- Lee IM**, Cook NR, Manson JE, Buring JE, Hennekens CH: Beta-carotene supplementation and incidence of cancer and cardiovascular disease: the Women's Health Study. *J Natl Cancer Inst.* 1999 Dec 15; 91(24):2102-6.
- Lee KW**, Blann AD, Lip GY: Effects of omega-3 polyunsaturated fatty acids on plasma indices of thrombogenesis and inflammation in patients post-myocardial infarction. *Thromb Res.* 2006; 118(3):305-12. Epub 2005 Sep 8.
- Lefevre M**, Kris-Etherton PM, Zhao G, Tracy RP: Dietary fatty acids, hemostasis, and cardiovascular disease risk. *J Am Diet Assoc.* 2004 Mar;104(3):410-9; quiz 492.

- Lehr HA**, Sagban TA, Kirkpatrick CJ: Deutscher Titel!!!. *Med Klein* 15; 97 (4): 229-35, 2002.
- Li JJ**, Fang CH: C-reactive protein is not only an inflammatory marker but also a direct cause of cardiovascular diseases. *Med Hypotheses*. 2004;62(4):499-506. Review.
- Libby P**, Ridker PM, Maseri A: Inflammation and atherosclerosis. *Circulation*. 2002 Mar 5; 105(9):1135-43.
- Libby P**: Inflammation in atherosclerosis. *Nature*. 2002; 420: 868-74.
- Lind L**: Circulating markers of inflammation and atherosclerosis. *Atherosclerosis*. 2003 Aug; 169(2):203-14.
- Lindahl TL**, Ohlsson PI, Wiman B: The mechanism of the reaction between human plasminogen-activator inhibitor 1 and tissue plasminogen activator. *Biochem J*. 1990 Jan 1; 265(1):109-13.
- Li-Saw-Hee FL**, Blann AD, Lip GY: Effects of fixed low-dose warfarin, aspirin-warfarin combination therapy, and dose-adjusted warfarin on thrombogenesis in chronic atrial fibrillation. *Stroke*. 2000 Apr; 31(4):828-33.
- Lloyd-Jones DM**, Wilson PW, Larson MG, Beiser A, Leip EP, D'Agostino RB, Levy D: Framingham risk score and prediction of lifetime risk for coronary heart disease. *Am J Cardiol*. 94(1): 20-24, 2004.
- Lombardo YB**, Chicco AG: Effects of dietary polyunsaturated n-3 fatty acids on dyslipidemia and insulin resistance in rodents and humans. A review. *J Nutr Biochem*. 2006 Jan;17(1):1-13. Epub 2005 Sep 8.
- Lopez-Garcia E**, Schulze MB, Manson JE, Meigs JB, Albert CM, Rifai N, Willett WC, Hu FB: Consumption of (n-3) fatty acids is related to plasma biomarkers of inflammation and endothelial activation in women. *J Nutr*. 2004 Jul; 134(7):1806-11.
- Lowe GD**. The relationship between infection, inflammation, and cardiovascular disease: an overview. *Ann Periodontol*. 2001 Dec; 6(1):1-8.
- Lu Q**, Björkhem I, Wretling B, Diczfalusy U, Henriksson P, Freyschuss A: Effect of ascorbic acid on microcirculation in patients with Type II diabetes: a randomized placebo-controlled cross-over study. *Clin Sci (Lond)*. 2005 Jun; 108(6):507-13.
- Luc G**, Arveiler D, Evans A, Amouyel P, Ferrieres J, Bard JM, Elkhailil L, Fruchart JC, Ducimetiere P; PRIME Study Group: Circulating soluble adhesion molecules ICAM-1 and VCAM-1 and incident coronary heart disease: the PRIME Study. *Atherosclerosis*. 2003 Sep; 170(1):169-76.
- Lusis AJ**: Atherosclerosis. *Nature*. 2000, 407: 233-41.
- Mach F**, Schonbeck U, Bonnefoy JY, Pober JS, Libby P: Activation of monocyte/macrophage functions related to acute atheroma complication by ligation of CD40: induction of collagenase, stromelysin, and tissue factor. *Circulation*. 1997 Jul 15; 96(2):396-9.
- Madjid M**, Awan I, Willerson JT, Casscells SW: Leukocyte count and coronary heart disease: implications for risk assessment. *J Am Coll Cardiol*. 2004 Nov 16; 44(10):1945-56.
- Madjid M**, Casscells SW, Willerson JT: Atherosclerotic Vulnerable Plaques: Pathophysiology, Detection, and Treatment. In: Willerson JT, Cohn JN, Wellens HJJ, Holmes DR (Editors): *Cardiovascular Medicine*. 2007; Third Edition, Springer Verlag, London, 621-639.
- Madjid M**, Casscells SW, Willerson JT: Biomarkers of Inflammation as Surrogate Markers in Detection of Vulnerable Plaques and Vulnerable Patients. In: Willerson JT, Cohn JN, Wellens HJJ, Holmes DR (Editors): *Cardiovascular Medicine*. 2007a Third Edition, Springer Verlag, London, 641-651.
- Madsen T**, Christensen JH, Blom M, Schmidt EB: The effect of dietary n-3 fatty acids on serum concentrations of C-reactive protein: a dose-response study. *Br J Nutr*. 2003 Apr; 89(4):517-22.
- Madsen T**, Skou HA, Hansen VE, Fog L, Christensen JH, Toft E, Schmidt EB: C-reactive protein, dietary n-3 fatty acids, and the extent of coronary artery disease. *Am J Cardiol*. 2001 Nov 15; 88(10):1139-42.

- Malik I**, Danesh J, Whincup P, Bhatia V, Papacosta O, Walker M, Lennon L, Thomson A, Haskard D: Soluble adhesion molecules and prediction of coronary heart disease: a prospective study and meta-analysis. *Lancet*. 2001 Sep 22; 358(9286):971-6.
- Marchioli R**: Antioxidant vitamins and prevention of cardiovascular disease: laboratory, epidemiological and clinical trial data. *Pharmacol Res*. 1999 Sep; 40(3):227-38.
- Marckmann P**, Gronbaek M: Fish consumption and coronary heart disease mortality. A systematic review of prospective cohort studies. *Eur J Clin Nutr*. 1999 Aug; 53(8):585-90.
- Maresca G**, Di Blasio A, Marchioli R, Di Minno G: Measuring plasma fibrinogen to predict stroke and myocardial infarction: an update. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1999 Jun;19(6):1368-77.
- Matthews DR**, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC: Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia* 28(7): 412-9, 1985.
- Mavri A**, Alessi MC, Bastelica D, Geel-Georgelin O, Fina F, Sentocnik JT, Stegnar M, Juhan-Vague I. Subcutaneous abdominal, but not femoral fat expression of plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1) is related to plasma PAI-1 levels and insulin resistance and decreases after weight loss. *Diabetologia*. 2001 Nov; 44(11):2025-31.
- Mavri A**, Alessi MC, Juhan-Vague I: Hypofibrinolysis in the insulin resistance syndrome: implication in cardiovascular diseases. *J Intern Med*. 2004 Apr; 255(4):448-56.
- May AE**, Langer H, Seizer P, Bigalke B, Lindemann S, Gawaz M: Platelet-leukocyte interactions in inflammation and atherothrombosis. *Semin Thromb Hemost*. 2007 Mar; 33(2):123-7.
- Mayer K**, Merfels M, Muhly-Reinholz M, Gokorsch S, Rosseau S, Lohmeyer J, Schwarzer N, Krüll M, Suttorp N, Grimminger F, Seeger W: Omega-3 fatty acids suppress monocyte adhesion to human endothelial cells: role of endothelial PAF generation. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2002 Aug; 283(2):H811-8.
- McCarty MF**: Fish oil and other nutritional adjuvants for treatment of congestive heart failure. *Med Hypotheses*. 1996 Apr; 46(4):400-6.
- McEver RP**: Adhesive interactions of leukocytes, platelets, and the vessel wall during hemostasis and inflammation. *Thromb Haemost*. 2001 Sep; 86(3):746-56.
- Mehta J**, Lawson D, Saldeen TJ: Reduction in plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1) with omega-3 polyunsaturated fatty acid (PUFA) intake. *Am Heart J*. 1988 Nov; 116(5 Pt 1):1201-6.
- Mertens I**, Van Gaal LF: Obesity, haemostasis and the fibrinolytic system. *Obes Rev*. 2002 May; 3(2):85-101.
- Mezzano D**, Leighton F: Haemostatic cardiovascular risk factors: differential effects of red wine and diet on healthy young. *Pathophysiol Haemost Thromb*. 2003 Sep-2004 Dec; 33(5-6):472-8.
- Miles EA**, Thies F, Wallace FA, Powell JR, Hurst TL, Newsholme EA, Calder PC: Influence of age and dietary fish oil on plasma soluble adhesion molecule concentrations. *Clin Sci (Lond)*. 2001 Jan;100(1):91-100.
- Miyamoto S**, Kawano H, Takazoe K, Soejima H, Sakamoto T, Hokamaki J, Yoshimura M, Nakamura H, Yodoi J, Ogawa H: Vitamin E improves fibrinolytic activity in patients with coronary spastic angina. *Thromb Res*. 2004; 113(6):345-51.
- Mohamed-Ali V**, Goodrick S, Rawesh A, Katz DR, Miles JM, Yudkin JS, Klein S, Coppock SW: Subcutaneous adipose tissue releases interleukin-6, but not tumor necrosis factor-alpha, in vivo. *J Clin Endocrinol Metab*. 1997 Dec; 82(12):4196-200.
- Mol MJ**, de Rijke YB, Demacker PN, Stalenhoef AF: Plasma levels of lipid and cholesterol oxidation products and cytokines in diabetes mellitus and cigarette smoking: effects of vitamin E treatment. *Atherosclerosis*. 1997 Mar 21; 129(2):169-76.
- Montalescot G**, Collet JP, Choussat R, Thomas D: Fibrinogen as a risk factor for coronary heart disease. *Eur Heart J*. 1998 Jul; 19 Suppl H:H11-7.
- Morris MC**, Manson JE, Rosner B, Buring JE, Willett WC, Hennekens CH: Fish consumption and cardiovascular disease in the physicians' health study: a prospective study. *Am J Epidemiol*. 1995 Jul 15; 142(2):166-75.

- Muntner P**, He J, Chen J, Fonseca V, Whelton PK: Prevalence of non-traditional cardiovascular disease risk factors among persons with impaired fasting glucose, impaired glucose tolerance, diabetes, and the metabolic syndrome: analysis of the Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). *Ann Epidemiol.* 2004 Oct; 14(9):686-95.
- Murakami H**, Tamasawa N, Matsui J, Yamato K, JingZhi G, Suda T: Plasma levels of soluble vascular adhesion molecule-1 and cholesterol oxidation product in type 2 diabetic patients with nephropathy. *Atheroscler Thromb.* 2001; 8(1):21-4.
- Murphy KJ**, Galvin K, Kiely M, Morrissey PA, Mann NJ, Sinclair AJ: Low dose supplementation with two different marine oils does not reduce pro-inflammatory eicosanoids and cytokines in vivo. *Asia Pac J Clin Nutr.* 2006; 15(3):418-24.
- Murphy KJ**, Meyer BJ, Mori TA, Burke V, Mansour J, Patch CS, Tapsell LC, Noakes M, Clifton PA, Barden A, Puddey IB, Beilin LJ, Howe PR: Impact of foods enriched with n-3 long-chain polyunsaturated fatty acids on erythrocyte n-3 levels and cardiovascular risk factors. *Br J Nutr.* 2007 Apr; 97(4):749-57.
- Murphy RT**, Foley JB, Tome MT, Mulvihill NT, Murphy A, McCarroll N, Crean P, Walsh MJ. Vitamin E modulation of C-reactive protein in smokers with acute coronary syndromes. *Free Radic Biol Med.* 2004 Apr 15; 36(8):959-65.
- Mutschler E**, Geisslinger G, Kroemer H K, Schäfer-Kortig M: Mutschler Arzneimittelwirkungen. Lehrbuch der Pharmakologie und Toxikologie. Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, Stuttgart 2001.
- Myers GL**, Rifai N, Tracy RP, Roberts WL, Alexander RW, Biasucci LM, Catravas JD, Cole TG, Cooper GR, Khan BV, Kimberly MM, Stein EA, Taubert KA, Warnick GR, Waymack PP; CDC ; AHA: CDC/AHA Workshop on Markers of Inflammation and Cardiovascular Disease: Application to Clinical and Public Health Practice: report from the laboratory science discussion group. *Circulation.* 2004 Dec 21; 110(25):e545-9.
- Naya M**, Tsukamoto T, Inubushi M, Morita K, Katoh C, Furumoto T, Fujii S, Tsutsui H, Tamaki N: Elevated plasma plasminogen activator inhibitor type-1 is an independent predictor of coronary microvascular dysfunction in hypertension. *Circ J.* 2007 Mar; 71(3):348-53.
- Neumeister B**, Besenthal I, Liebich H, Böhm O: Klinikleitfaden Labordiagnostik. Urban & Fischer Verlag, München 2003.
- Ngeh J**, Anand V, Gupta S: Chlamydia pneumoniae and atherosclerosis – what we know and what we don't. *Clin Microbiol Infect.* 2002 Jan; 8(1):2-13.
- Niccoli G**, Biasucci LM, Biscione C, Fusco B, Porto I, Leone AM, Bona RD, Dato I, Liuzzo G, Crea F: Independent prognostic value of C-reactive protein and coronary artery disease extent in patients affected by unstable angina. *Atherosclerosis.* 2008 Feb;196(2):779-85. Epub 2007 Feb 16.
- Nicholl SM**, Roztocil E, Davies MG: Plasminogen activator system and vascular disease. *Curr Vasc Pharmacol.* 2006 Apr; 4(2):101-16.
- Niki E**, Noguchi N, Tsuchihashi H, Gotoh N: Interaction among vitamin C, vitamin E, and beta-carotene. *Am J Clin Nutr.* 1995 Dec; 62(6 Suppl):1322S-1326.
- Nilsen DW**, Albrektsen G, Landmark K, Moen S, Aarsland T, Woie L: Effects of a high-dose concentrate of n-3 fatty acids or corn oil introduced early after an acute myocardial infarction on serum triacylglycerol and HDL cholesterol. *Am J Clin Nutr.* 2001 Jul;74(1):50-6.
- Nilsson TK**, Sundell IB, Hellsten G, Hallmans G: Reduced plasminogen activator inhibitor activity in high consumers of fruits, vegetables and root vegetables. *J Intern Med.* 1990 Apr; 227(4):267-71.
- Nissen SE**, Tuzcu EM, Schoenhagen P, Crowe T, Sasiela WJ, Tsai J, Orazem J, Magorien RD, O'Shaughnessy C, Ganz P N: Statin therapy, LDL cholesterol, C-reactive protein, and coronary artery disease. *Engl J Med.* 2005 Jan 6;352(1):29-38.

- Niu K**, Hozawa A, Kuriyama S, Ohmori-Matsuda K, Shimazu T, Nakaya N, Fujita K, Tsuji I, Nagatomi R: Dietary long-chain n-3 fatty acids of marine origin and serum C-reactive protein concentrations are associated in a population with a diet rich in marine products. *Am J Clin Nutr.* 2006 Jul; 84(1):223-9.
- Nomoto K**, Oguchi S, Watanabe I, Kushiro T, Kanmatsuse K: Involvement of inflammation in acute coronary syndromes assessed by levels of high-sensitivity C-reactive protein, matrix metalloproteinase-9 and soluble vascular-cell adhesion molecule-1. *J Cardiol.* 2003 Nov; 42(5):201-6.
- Omenn GS**, Goodman GE, Thornquist MD, Balmes J, Cullen MR, Glass A, Keogh JP, Meyskens FL, Valanis B, Williams JH, Barnhart S, Hammar S: Effects of a combination of beta carotene and vitamin A on lung cancer and cardiovascular disease. *N Engl J Med.* 1996 May 2; 334(18):1150-5.
- Orakzai SH**, Orakzai RH, Nasir K, Carvalho JA, Blumenthal RS, Santos RD: Relationship between white blood cell count and Framingham Risk Score in asymptomatic men. *Arch Med Res.* 2007 May; 38(4):386-91. Epub 2007 Mar 6.
- Osganian SK**, Stampfer MJ, Rimm E, Spiegelman D, Hu FB, Manson JE, Willett WC: Vitamin C and risk of coronary heart disease in women. *J Am Coll Cardiol.* 2003a Jul 16; 42(2):246-52.
- Osganian SK**, Stampfer MJ, Rimm E, Spiegelman D, Manson JE, Willett WC: Dietary carotenoids and risk of coronary artery disease in women. *Am J Clin Nutr.* 2003 Jun; 77(6):1390-9.
- Paniagua JA**, López-Miranda J, Pérez-Martínez P, Marín C, Vida JM, Fuentes F, Fernández de la Puebla RA, Pérez-Jiménez F: Oxidized-LDL levels are changed during short-term serum glucose variations and lowered with statin treatment in early Type 2 diabetes: a study of endothelial function and microalbuminuria. *Diabet Med.* 2005 Dec;22(12):1647-56.
- Parthasarathy S**, Steinberg D, Witztum JL: The role of oxidized low-density lipoproteins in the pathogenesis of atherosclerosis. *Annu Rev Med.* 1992; 43: 219-25.
- Pasceri V**, Cheng JS, Willerson JT, Yeh ET : Modulation of C-reactive protein-mediated monocyte chemoattractant protein-1 induction in human endothelial cells by anti-atherosclerosis drugs. *Circulation.*2001; 103(21): 2531-4.
- Pasceri V**, Willerson JT, Yeh ET : Direct proinflammatory effect of C-reactive protein on human endothelial cells. *Circulation*, 102(18): 2165-8, 2000.
- Pearson TA**, Mensah GA, Alexander RW, Anderson JL, Cannon RO 3rd, Criqui M, Fadl, YY, Fortmann SP, Hong Y, Myers GL, Rifai N, Smith SC Jr, Taubert K, Tracy RP, Vinicor F: Markers of inflammation and cardiovascular disease: application to clinical and public health practice: A statement for healthcare professionals from the Centers for Disease Control and Prevention and the American Heart Association. *Circulation.* 2003 Jan 28; 107(3):499-511.
- Peter K**, Nawroth P, Conradt C, Nordt T, Weiss T, Boehme M, Wunsch A, Allenberg J, Kubler W, Bode C: Circulating vascular cell adhesion molecule-1 correlates with the extent of human atherosclerosis in contrast to circulating intercellular adhesion molecule-1, E-selectin, P-selectin, and thrombomodulin. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1997 Mar; 17(3):505-12.
- Peter K**, Weirich U, Nordt TK, Ruef J, Bode C: Soluble vascular cell adhesion molecule-1 (VCAM-1) as potential marker of atherosclerosis. *Thromb Haemost.* 1999 Sep; 82 Suppl 1:38-43.
- Petrides PE**: Blut. In: Löffler G, Petrides PE (Hrsg): *Biochemie und Pathobiochemie.* Springer-Verlag, Berlin, 2007, S. 975-1029.
- Pischon T**, Hankinson SE, Hotamisligil GS, Rifai N, Willett WC, Rimm EB: Habitual dietary intake of n-3 and n-6 fatty acids in relation to inflammatory markers among US men and women. *Circulation.* 2003 Jul 15;108(2):155-60. Epub 2003 Jun 23.
- Pi-Sunyer FX**: The relation of adipose tissue to cardiometabolic risk. *Clin Cornerstone.* 2006;8 Suppl 4:S14-23.

- Pötzsch B**, Madlener K: Gerinnungskonsil. Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 2002.
- Pradhan AD**, Rifai N, Ridker PM: Soluble intercellular adhesion molecule-1, soluble vascular adhesion molecule-1, and the development of symptomatic peripheral arterial disease in men. *Circulation*. 2002; 106(7): 820-5.
- Pschyrembel**: Klinisches Wörterbuch. 260. Auflage. Walter de Gruyter-Verlag, Berlin, 2004.
- Rallidis LS**, Paschos G, Liakos GK, Velissaridou AH, Anastasiadis G, Zampelas A: Dietary alpha-linolenic acid decreases C-reactive protein, serum amyloid A and interleukin-6 in dyslipidaemic patients. *Atherosclerosis*. 2003 Apr;167(2):237-42.
- Rapola JM**, Virtamo J, Ripatti S, Huttunen JK, Albanes D, Taylor PR, Heinonen OP: Randomised trial of alpha-tocopherol and beta-carotene supplements on incidence of major coronary events in men with previous myocardial infarction. *Lancet*. 1997 Jun 14;349(9067):1715-20.
- Ray KK**, Cannon CP: Pathological changes in acute coronary syndromes: the role of statin therapy in the modulation of inflammation, endothelial function and coagulation. *J Thromb Thrombolysis* 18(2): S 89-101, 2004.
- Reaven GM**: Banting lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes*. 1988 Dec;37(12):1595-607.
- Reddy KS**: Cardiovascular disease in non-Western countries. *N Engl J Med*. 2004 Jun 10; 350(24):2438-40.
- Rega G**, Kaun C, Weiss TW, Demyanets S, Zorn G, Kastl SP, Steiner S, Seidinger D, Kopp CW, Frey M, Roehle R, Maurer G, Huber K, Wojta J: Inflammatory cytokines interleukin-6 and oncostatin m induce plasminogen activator inhibitor-1 in human adipose tissue. *Circulation*. 2005 Apr 19; 111(15):1938-45.
- Rexrode KM**, Pradhan A, Manson JE, Buring JE, Ridker PM: Relationship of total and abdominal adiposity with CRP and IL-6 in women. *Ann Epidemiol*. 2003 Nov; 13(10):674-82.
- Ridker PM**, Buring JE, Cook NR, Rifai N: C-reactive protein, the metabolic syndrome, and risk of incident cardiovascular events: an 8-year follow-up of 14 719 initially healthy American women. *Circulation*. 2003 Jan 28; 107(3):391-7.
- Ridker PM**, Cannon CP, Morrow D, Rifai N, Rose LM, McCabe CH, Pfeffer MA, Braunwald E: C-reactive protein levels and outcomes after statin therapy. *N Engl J Med*. 2005 Jan 6; 352(1):20-8.
- Ridker PM**, Cushman M, Stampfer MJ, Tracy RP, Hennekens CH: Inflammation, aspirin, and the risk of cardiovascular disease in apparently healthy men. *N Engl J Med*. 1997 Apr 3; 336(14):973-9.
- Ridker PM**, Hennekens CH, Buring JE, Rifai N: C-reactive protein and other markers of inflammation in the prediction of cardiovascular disease in women. *N Engl J Med*. 2000 Mar 23; 342(12):836-43.
- Ridker PM**, Hennekens CH, Roitman-Johnson B, Stampfer MJ, Allen J: Plasma concentration of soluble intercellular adhesion molecule 1 and risks of future myocardial infarction in apparently healthy men. *Lancet*. 1998b Jan 10; 351(9096):88-92.
- Ridker PM**, Rifai N, Clearfield M, Downs JR, Weis SE, Miles JS, Gotto AM Jr; Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study Investigators: Measurement of C-reactive protein for the targeting of statin therapy in the primary prevention of acute coronary events. *N Engl J Med*. 2001 Jun 28; 344(26):1959-65.
- Ridker PM**, Rifai N, Pfeffer M, Sacks F, Lepage S, Braunwald E: Elevation of tumor necrosis factor-alpha and increased risk of recurrent coronary events after myocardial infarction. *Circulation*. 2000b May 9;101(18):2149-53.
- Ridker PM**, Rifai N, Pfeffer MA, Sacks FM, Moyer LA, Goldman S, Flaker GC, Braunwald E: Inflammation, pravastatin, and the risk of coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. *Circulation*. 1998 Sep 1; 98(9):839-44.
- Ridker PM**, Rifai N, Rose L, Buring JE, Cook NR: Comparison of C-reactive protein and low-density lipoprotein cholesterol levels in the prediction of first cardiovascular events. *N Engl J Med*. 2002 Nov 14; 347(20):1557-65.

- 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.
- Ridker PM**, Wilson PW, Grundy SM: Should C-reactive protein be added to metabolic syndrome and to assessment of global cardiovascular risk? *Circulation*. 2004 Jun 15;109(23):2818-25. Review.
- Ridker PM**: Clinical application of C-reactive protein for cardiovascular disease detection and prevention. *Circulation* 107: S 363-9, 2003.
- Rifai N**, Ridker PM: Population distributions of C-reactive protein in apparently healthy men and women in the United States: implication for clinical interpretation. *Clin Chem*. 2003 Apr; 49(4):666-9.
- Rigby AC**, Grant MA: Protein S: a conduit between anticoagulation and inflammation. *Crit Care Med*. 2004; 32 (5 Suppl): 336-41.
- RiliBÄK** (Richtlinie der Bundesärztekammer zur Qualitätssicherung quantitativer laboratoriumsmedizinischer Untersuchungen) gemäß des Beschlusses des Vorstandes der Bundesärztekammer vom 24.08 2001. *Deutsches Ärzteblatt*. 2001; 98 (42): A2747-2759.
- RiliBÄK** (Richtlinie der Bundesärztekammer zur Qualitätssicherung quantitativer laboratoriumsmedizinischer Untersuchungen) Änderung gemäß des Beschlusses des Vorstandes der Bundesärztekammer vom 14.11 2003. *Deutsches Ärzteblatt*. 2003; 100 (50), A3335-3338.
- Rimm EB**, Stampfer MJ, Ascherio A, Giovannucci E, Colditz GA, Willett WC: Vitamin E consumption and the risk of coronary heart disease in men. *N Engl J Med*. 1993 May 20; 328(20):1450-6.
- Roche HM**: Unsaturated fatty acids. *Proc Nutr Soc*. 1999 May; 58(2):397-401.
- Rodrigues CA**, Morelli VM, DA Silveira RC, D'Almeida V, Lourenco DM: Homocysteine reduction by B-vitamin supplementation increases t-PA and PAI-1 levels in patients with venous thromboembolism. *J Thromb Haemost*. 2007 Jan; 5(1):195-8. Epub 2006 Oct 16.
- Rohde LE**, Lee RT, Rivero J, Jamacochian M, Arroyo LH, Briggs W, Rifai N, Libby P, Creager MA, Ridker PM. Circulating cell adhesion molecules are correlated with ultrasound-based assessment of carotid atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1998 Nov;18(11):1765-70.
- Rose DP, Connolly JM**: Dietary fatty acids and breast cancer invasion and metastasis. *Pharmacol. Ther*. 1999, 83: 217-244.
- Rosenson RS**, Wolff D, Tangney CC: Statins reduce oxidized low-density lipoprotein levels, but do not alter soluble intercellular cell-adhesion molecule-1 and vascular cell-adhesion molecule-1 levels in subjects with hypercholesterolaemia. *Clin Sci (Lond)*. 2004 Feb; 106(2):215-7.
- Ross R**: Atherosclerosis – an inflammatory disease. *N Engl J Med*. 1999 Jan 14; 340(2): 115-26.
- Ross R**: Rous-Whipple Award Lecture. Atherosclerosis: a defense mechanism gone awry. *Am J Pathol*. 1993 Oct; 143(4):987-1002.
- Rothlein R**, Mainolfi EA, Czajkowski M, Marlin SD: A form of circulating ICAM-1 in human serum. *J Immunol*. 1991 Dec 1; 147(11):3788-93.
- Rutter MK**, Meigs JB, Sullivan LM, D'Agostino RB Sr, Wilson PW: C-reactive protein, the metabolic syndrome, and prediction of cardiovascular events in the Framingham Offspring Study. *Circulation*. 2004 Jul 27; 110(4):380-5. Epub 2004 Jul 19.
- Rutter MK**, Meigs JB, Sullivan LM, D'Agostino RB Sr, Wilson PW: Insulin resistance, the metabolic syndrome, and incident cardiovascular events in the Framingham Offspring Study. *Diabetes*. 2005 Nov; 54(11):3252-7.
- Sakkinen PA**, Wahl P, Cushman M, Lewis MR, Tracy RP: Clustering of procoagulation, inflammation, and fibrinolysis variables with metabolic factors in insulin resistance syndrome. *Am J Epidemiol*. 2000 Nov 15; 152(10):897-907.

- Salas-Salvadó J**, Garcia-Arellano A, Estruch R, Marquez-Sandoval F, Corella D, Fiol M, Gómez-Gracia E, Vinales E, Arós F, Herrera C, Lahoz C, Lapetra J, Perona JS, Muñoz-Aguado D, Martínez-González MA, Ros E: Components of the mediterranean-type food pattern and serum inflammatory markers among patients at high risk for cardiovascular disease. *Eur J Clin Nutr.* 2007 Apr 18; [Epub ahead of print]
- Salonen JT**, Salonen R, Seppänen K, Rinta-Kiikka S, Kuukka M, Korpela H, Alfthan G, Kantola M, Schalch W: Effects of antioxidant supplementation on platelet function: a randomized pair-matched, placebo-controlled, double-blind trial in men with low antioxidant status. *Am J Clin Nutr.* 1991 May; 53(5):1222-9.
- Sampson MJ**, Davies IR, Brown JC, Morgan V, Richardson T, James AJ, Sampson AP, Hughes DA: n-3 polyunsaturated fatty acid supplementation, monocyte adhesion molecule expression and pro-inflammatory mediators in Type 2 diabetes mellitus. *Diabet Med.* 2001 Jan; 18(1):51-8.
- Sanders TA**, Gleason K, Griffin B, Miller GJ: Influence of an algal triacylglycerol containing docosahexaenoic acid (22:6n-3) and docosapentaenoic acid (22:5n-6) on cardiovascular risk factors in healthy men and women. *Br J Nutr.* 2006 Mar; 95(3):525-31.
- Sargent JR**: Fish oils and human diet. *Br. J. Nutr.* 1997 Jul; 78 Suppl 1:5-13.
- Satoh N**, Shimatsu A, Kotani K, Sakane N, Yamada K, Suganami T, Kuzuya H, Ogawa Y: Purified eicosapentaenoic acid reduces small dense LDL, remnant lipoprotein particles, and C-reactive protein in metabolic syndrome. *Diabetes Care.* 2007 Jan; 30(1):144-6.
- Schaefer JR**, Hufnagel B, Klumpp S, Maisch B, Krieglstein J: Marburger Hypothese zur Entstehung der Atherosklerose – oder: “Warum trifft der Herzinfarkt immer das Herz?”. *Diabetologie* 2006; 1: 187-190.
- Schmidt EB**, Nielsen LK, Pedersen JO, Kornerup HJ, Dyerberg J: The effect of n-3 polyunsaturated fatty acids on lipids, platelet function, coagulation, fibrinolysis and monocyte chemotaxis in patients with hypertension. *Clin Chim Acta.* 1990 Jul; 189(1):25-32.
- Schmitt B**, Wolters M, Kressel G, Hülsmann O, Ströhle A, Kühn-Velten WN, Lichtinghagen R, Bub A, Barth SW, Stichtenoth DO, Hahn A: Effects of combined supplementation with B vitamins and antioxidants on plasma levels of asymmetric dimethylarginine (ADMA) in subjects with elevated risk for cardiovascular disease. *Atherosclerosis.* 2007 Jul;193(1):168-76. Epub 2006 Jul 28.
- Schneider R**: Vom Umgang mit Zahlen und Daten. Eine Praxisnahe Einführung in die Statistik und Ernährungsepidemiologie. Frankfurt am Main. Umschau Zeitschriftenverlag, 1997.
- Schönbeck U**, Libby P: CD40 signaling and plaque instability. *Circ Res.* 2001 Dec 7; 89(12):1092-103.
- Schram MT**, Stehouwer CD: Endothelial dysfunction, cellular adhesion molecules and the metabolic syndrome. *Horm Metab Res.* 2005 Apr; 37 Suppl 1:49-55.
- Scott DA**, Poston RN, Wilson RF, Coward PY, Palmer RM: The influence of vitamin C on systemic markers of endothelial and inflammatory cell activation in smokers and non-smokers. *Inflamm Res.* 2005 Mar; 54(3):138-44.
- Seljeflot I**, Arnesen H, Brude IR, Nenseter MS, Drevon CA, Hjermann I: Effects of omega-3 fatty acids and/or antioxidants on endothelial cell markers. *Eur J Clin Invest.* 1998 Aug; 28(8):629-35.
- Sell K**, Gedrich K, Fischer B, Döring A: Trends im Ernährungsverhalten in der Region Augsburg. *Ernährungs-Umschau* 50: 208-213, 2003.
- Selwyn AP**: Prothrombotic and antithrombotic pathways in acute coronary syndromes. *Am J Cardiol.* 2003 Jun 19; 91(12A):3H-11H.
- Shah PK**: Pathophysiology of Atherothrombosis: Role of Inflammation. In: Hoffmann GS, Weyand CM: *Inflammatory Diseases of Blood Vessels.* Marcel Dekker Inc, New York, 2002, S. 127-39.
- Shai I**, Pischon T, Hu FB, Ascherio A, Rifai N, Rimm EB: Soluble intercellular adhesion molecules, soluble vascular cell adhesion molecules, and risk of coronary heart disease. *Obesity (Silver Spring).* 2006 Nov; 14(11):2099-106.

- Siegel-Axel D**, Langer H, Lindemann S, Gawaz M: Die Rolle von Thrombozyten bei Entzündungs- und Atheroskleroseprozessen *Med Klein (Munich)*. 2006 Jun 15;101(6):467-75.
- Siest G**, Visvikis S, Herbeth B, Gueguen R, Vincent-Viry M, Sass C, Beaud B, Lecomte E, Steinmetz J, Locuty J, Chevrier P: Objectives, design and recruitment of a familial and longitudinal cohort for studying gene-environment interactions in the field of cardiovascular risk: the Stanislas cohort. *Clin Chem Lab Med*, 36(1): 35-42, 1998.
- Silbernagel S**, Despopoulos A: Taschenatlas der Physiologie. Thieme-Verlag, Stuttgart, 2001.
- Silbernagel S**, Lang F: Taschenatlas der Pathophysiologie. Thieme-Verlag, Stuttgart, 1998.
- Simopoulos AP**: Essential fatty acids in health and chronic disease. *Am. J. Clin. Nutr.* 1999 Sep; 70(3 Suppl):560-569.
- Singer P**: Was sind, wie wirken Omega-3-Fettsäuren. Umschau Zeitschriftenverlag Frankfurt/Main, 1994.
- Singh RB**, Niaz MA, Sharma JP, Kumar R, Rastogi V, Moshiri M: Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of fish oil and mustard oil in patients with suspected acute myocardial infarction: the Indian experiment of infarct survival—4. *Cardiovasc Drugs Ther.* 1997 Jul; 11(3):485-91.
- Singh U**, Devaraj S, Jialal I: Vitamin E, oxidative stress, and inflammation. *Annu Rev Nutr.* 2005; 25:151-74.
- Singh U**, Jialal I: Anti-inflammatory effects of alpha-tocopherol. *Ann N Y Acad Sci.* 2004 Dec; 1031:195-203.
- Sitrin RG**, Pan PM, Srikanth S, Todd RF 3rd: Fibrinogen activates NF-kappa B transcription factors in mononuclear phagocytes. *J Immunol.* 1998 Aug 1; 161(3):1462-70.
- Skoog T**, Dichtl W, Boquist S, Skoglund-Andersson C, Karpe F, Tang R, Bond MG, de Faire U, Nilsson J, Eriksson P, Hamsten A: Plasma tumour necrosis factor-alpha and early carotid atherosclerosis in healthy middle-aged men. *Eur. Heart J.* 2002 Mar;23(5):376-83.
- Skurk T**, Hauner H: Obesity and impaired fibrinolysis: role of adipose production of plasminogen activator inhibitor-1. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 2004 Nov; 28(11):1357-64.
- Smith CJ**, Fischer TH, Sears SB: Environmental tobacco smoke, cardiovascular disease, and the nonlinear dose-response hypothesis. *Toxicol Sci.* 54(2):462-72, 2000.
- Squadrito F**, Saitta A, Altavilla D, Ioculano M, Canale P, Campo GM, Squadrito G, Di Tano G, Mazzu A, Caputi AP: Thrombolytic therapy with urokinase reduces increased circulating endothelial adhesion molecules in acute myocardial infarction. *Inflamm Res.* 1996 Jan; 45(1):14-9.
- Stampfer MJ**, Hennekens CH, Manson JE, Colditz GA, Rosner B, Willett WC: Vitamin E consumption and the risk of coronary disease in women. *N Engl J Med.* 1993 May 20; 328(20):1444-9.
- Stary HC**, Blankenhorn DH, Chandler AB, Glagov S, Insull W Jr, Richardson M, Rosenfeld ME, Schaffer SA, Schwartz CJ, Wagner WD, Wissler RW: A definition of the intima of human arteries and of its atherosclerosis-prone regions: a report from the Committee on Vascular Lesions of the Council on Arteriosclerosis, American Heart Association. *Circulation.* 1992; 85: 391-405.
- Stary HC**, Chandler AB, Dinsmore RE, Fuster V, Glagov S, Insull W Jr, Rosenfeld ME, Schwartz CJ, Wagner WD, Wissler RW: A definition of advanced types of atherosclerotic lesions and a histological classification of atherosclerosis. A report from the Committee on Vascular Lesions of the Council on Arteriosclerosis, American Heart Association. *Circulation.* 1995; 92(5):1355-74.
- Stary HC**, Chandler AB, Glagov S, Guyton JR, Insull W Jr, Rosenfeld ME, Schaffer A, Schwartz CJ, Wagner WD, Wissler RW: A definition of initial, fatty streak, and intermediate lesion of atherosclerosis. A report from the Committee on Vascular Lesions of the Council on Arteriosclerosis, American Heart Association. *Arterioscler Thromb.* 1994; 14: 840-56.

- Statistisches Bundesamt (Hrsg.):** Datenreport 2006. Zahlen und Fakten über die Bundesrepublik Deutschland. Bundeszentrale für politische Bildung, Bonn 2006, S. 77f.
- Statistisches Bundesamt Deutschland:** Daten zur beruflichen Bildung. www.destatis.de, Wiesbaden, 2005
- Statistisches Bundesamt:** <http://www.destatis.de/jetspeed/portal/cms/Sites/destatis/Internet/DE/Content/Statistiken/Gesundheit/Todesursachen/Aktuell.psml>
- Steffens S, Mach F:** Entzündung and Atherosklerose. Herz. 2004; 29 (8): 741-48.
- Steiner M:** Vitamin E: more than an antioxidant. Clin Cardiol. 1993 Apr; 16(4 Suppl 1):116-8.
- Steinhußl SR:** Platelets as mediators of inflammation. Hematol Oncol Clin North Am. 2007 Feb; 21(1):115-21.
- Stephens NG, Parsons A, Schofield PM, Kelly F, Cheeseman K, Mitchinson MJ:** Randomised controlled trial of vitamin E in patients with coronary disease: Cambridge Heart Antioxidant Study (CHAOS) Lancet. 1996 Mar 23; 347(9004):781-6.
- Stern SE, Williams K, Ferrannini E, DeFronzo RA, Bogardus C, Stern MP:** Identification of individuals with insulin resistance using routine clinical measurements. Diabetes. 2005; 54(2): 333-9.
- Street DA, Comstock GW, Salkeld RM, Schlupe W, Klag MJ:** Serum antioxidants and myocardial infarction. Are low levels of carotenoids and alpha-tocopherol risk factors for myocardial infarction? Circulation. 1994 Sep; 90(3):1154-61.
- Suzuki YJ, Packer L:** Inhibition of NF-kappa B DNA binding activity by alpha-tocopheryl succinate. Biochem Mol Biol Int. 1993 Nov; 31(4):693-700.
- Swiatkowska M, Szemraj J, Cierniewski CS:** Induction of PAI-1 expression by tumor necrosis factor alpha in endothelial cells is mediated by its responsive element located in the 4G/5G site. FEBS J. 2005 Nov; 272(22):5821-31.
- Theobald HE, Goodall AH, Sattar N, Talbot DC, Chowienczyk PJ, Sanders TA:** Low-dose docosahexaenoic acid lowers diastolic blood pressure in middle-aged men and women. Nutr. 2007 Apr; 137(4):973-8.
- Thews G, Mutschler E, Vaupel P:** Anatomie, Physiologie, Pathophysiologie des Menschen. Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, Stuttgart, 1999.
- Thies F, Miles EA, Nebe-von-Caron G, Powell JR, Hurst TL, Newsholme EA, Calder PC:** Influence of dietary supplementation with long-chain n-3 or n-6 polyunsaturated fatty acids on blood inflammatory cell populations and functions and on plasma soluble adhesion molecules in healthy adults. Lipids. 2001 Nov;36(11):1183-93.
- Thogersen AM, Jansson JH, Boman K, Nilsson TK, Weinehall L, Huhtasaari F, Hallmans G:** High plasminogen activator inhibitor and tissue plasminogen activator levels in plasma precede a first acute myocardial infarction in both men and women: evidence for the fibrinolytic system as an independent primary risk factor. Circulation. 1998 Nov 24; 98(21):2241-7.
- Thompson SG, Kienast J, Pyke SD, Haverkate F, van de Loo JC:** Hemostatic factors and the risk of myocardial infarction or sudden death in patients with angina pectoris. European Concerted Action on Thrombosis and Disabilities Angina Pectoris Study Group. N Engl J Med. 1995 Mar 9; 332(10):635-41.
- Thomson CA, Harris RB, Craft NE, Hakim IA:** A cross-sectional analysis demonstrated the healthy volunteer effect in smokers. J Clin Epidemiol. 2005 Apr; 58(4):378-82.
- Toft I, Bonna KH, Ingebretsen OC, Nordoy A, Jenssen T:** Fibrinolytic function after dietary supplementation with omega3 polyunsaturated fatty acids. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 1997 May; 17(5):814-9.
- Torzewski J, Torzewski M, Bowyer DE, Frohlich M, Koenig W, Waltenberger J, Fitzsimmons C, Hombach V:** C-reactive protein frequently colocalizes with the terminal complement complex in the intima of early atherosclerotic lesions of human coronary arteries. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 1998 Sep; 18(9):1386-92.
- Tousoulis D, Antoniadou C, Tountas C, Bosinakou E, Kotsopoulou M, Toutouzas P, Stefanadis C:** Vitamin C affects thrombosis/ fibrinolysis system and reactive hyperemia in patients with type 2 diabetes and coronary artery disease. Diabetes Care. 2003 Oct; 26(10):2749-53.

- Toutenburg H:** Deskriptive Statistik. Eine Einführung mit SPSS für Windows mit Übungsaufgaben und Lösungen. Springer Verlag, Berlin, 2000.
- Tracy RP:** Inflammation, the metabolic syndrome and cardiovascular risk. *Int J Clin Pract Suppl.* 2003 Mar; (134):10-7.
- Trepels T,** Zeiher AM, Fichtlscherer S: Akutes Koronarsyndrom und Entzündung – Biomarker zur Diagnostik und Risikostratifizierung. *Herz.* 2004 Dec;29(8):769-76.
- Trunz B:** Dissertationschrift, in Vorbereitung
- Tsai JC,** Sheu SH, Chiu HC, Chung FM, Chang DM, Chen MP, Shin SJ, Lee YJ: Association of peripheral total and differential leukocyte counts with metabolic syndrome and risk of ischemic cardiovascular diseases in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Metab Res Rev.* 2007 Feb;23(2):111-8.
- Ullagaddi R,** Powers HJ, Gariballa SE: Antioxidant supplementation enhances antioxidant capacity and mitigates oxidative damage following acute ischaemic stroke. *Eur J Clin Nutr.* 2005 Dec; 59(12):1367-73.
- Upritchard JE,** Sutherland WH, Mann JI: Effect of supplementation with tomato juice, vitamin E, and vitamin C on LDL oxidation and products of inflammatory activity in type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2000 Jun; 23(6):733-8.
- Van Dam B,** van Hinsbergh VW, Stehouwer CD, Versteilen A, Dekker H, Buytenhek R, Princen HM, Schalkwijk CG: Vitamin E inhibits lipid peroxidation-induced adhesion molecule expression in endothelial cells and decreases soluble cell adhesion molecules in healthy subjects. *Cardiovasc Res.* 2003 Feb;57(2):563-71.
- Van de Stolpe A,** van der Saag PT: Intercellular adhesion molecule-1. *J Mol Med.* 1996 Jan; 74(1):13-33.
- Van der Meer IM,** de Maat MP, Bots ML, Breteler MM, Meijer J, Kiliaan AJ, Hofman A, Witteman JC: Inflammatory mediators and cell adhesion molecules as indicators of severity of atherosclerosis: the Rotterdam Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2002 May 1; 22(5):838-42.
- Van Hoydonck PG,** Schouten EG, Manuel-Y-Keenoy B, van Campenhout A, Hoppenbrouwers KP, Temme EH: Does vitamin C supplementation influence the levels of circulating oxidized LDL, sICAM-1, sVCAM-1 and vWF-antigen in healthy male smokers? *Eur J Clin Nutr.* 2004 Dec;58(12):1587-93.
- Van Tits LJ,** de Waart F, Hak-Lemmers HL, van Heijst P, de Graaf J, Demacker PN, Stalenhoef AF. Effects of alpha-tocopherol on superoxide production and plasma intercellular adhesion molecule-1 and antibodies to oxidized LDL in chronic smokers. *Free Radic Biol Med.* 2001 May 15; 30(10):1122-9.
- Van Venrooij FV,** Stolk RP, Banga JD, Erkelens DW, Grobbee DE: Primary and secondary prevention in cardiovascular disease: an old-fashioned concept? *J Intern Med.* 2002 Apr; 251(4):301-6.
- Vanschoonbeek K,** Feijge MA, Paquay M, Rosing J, Saris W, Kluff C, Giesen PL, de Maat MP, Heemskerk JW. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2004 Sep;24(9):1734-40. Epub 2004 Jun 24. Variable hypocoagulant effect of fish oil intake in humans: modulation of fibrinogen level and thrombin generation.
- Vega-López S,** Kaul N, Devaraj S, Cai RY, German B, Jialal I: Supplementation with omega3 polyunsaturated fatty acids and all-rac alpha-tocopherol alone and in combination failed to exert an anti-inflammatory effect in human volunteers. *Metabolism.* 2004 Feb; 53(2):236-40.
- Venugopal SK,** Devaraj S, Yuhanna I, Shaul P, Jialal I: Demonstration that C-reactive protein decreases eNOS expression and bioactivity in human aortic endothelial cells. *Circulation.* 2002; 106(12): 1439-41.
- VERA-Schriftenreihe:** Kübler W, Anders HJ, Heeschen W, Kohlmeier M (Hrsg): Lebensmittel und Nährstoffaufnahme Erwachsener in der Bundesrepublik Deutschland. Band III Niederkleen, Wissenschaftlicher Fachverlag 1994
- Verma S,** Li SH, Badiwala MV, Weisel RD, Fedak PW, Li RK, Dhillon B, Mickle DA: Endothelin antagonism and interleukin-6 inhibition attenuate the proatherogenic effects of C-reactive protein. *Circulation.* 2002b; 105(16): 1890-6.

- Verma S**, Wang CH, Li SH, Dumont AS, Fedak PW, Badiwala MV, Dhillon B, Weisel RD, Li RK, Mickle DA, Stewart DJ: A self-fulfilling prophecy: C-reactive protein attenuates nitric oxide production and inhibits angiogenesis. *Circulation*. 2002; 106(8):913-9.
- Vignini A**, Nanetti L, Moroni C, Testa R, Sirolla C, Marra M, Manfrini S, Fumelli D, Marcheselli F, Mazzanti L, Rabini RA: A study on the action of vitamin E supplementation on plasminogen activator inhibitor type 1 and platelet nitric oxide production in type 2 diabetic patients. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2008 Jan; 18(1):15-22. Epub 2007 Oct 18.
- Vilahur G**, Casaní L, Badimon L: A thromboxane A2/prostaglandin H2 receptor antagonist (S18886) shows high antithrombotic efficacy in an experimental model of stent-induced thrombosis. *Thromb Haemost*. 2007 Sep; 98(3):662-9.
- Viles-Gonzalez JF**, Fuster V, Badimon JJ: Links between inflammation and thrombogenicity in atherosclerosis. *Curr Mol Med*. 2006 Aug; 6(5):489-99.
- Virtamo J**, Rapola JM, Ripatti S, Heinonen OP, Taylor PR, Albanes D, Huttunen JK: Effect of vitamin E and beta carotene on the incidence of primary nonfatal myocardial infarction and fatal coronary heart disease. *Arch Intern Med*. 1998 Mar 23; 158(6):668-75.
- Visser M**, Bouter LM, McQuillan GM, Wener MH, Harris TB: Elevated C-reactive protein levels in overweight and obese adults. *JAMA*. 1999 Dec 8; 282(22):2131-5.
- Vivekananthan DP**, Penn MS, Sapp SK, Hsu A, Topol EJ: Use of antioxidant vitamins for the prevention of cardiovascular disease: meta-analysis of randomised trials. *Lancet*. 2003 Jun 14; 361(9374):2017-23.
- Von Schacky C**, **Weber PC**: Metabolism and effects on platelet function of the purified eicosapentaenoic and docosahexaenoic acids in humans. *J. Clin. Invest* 1985. 76: 2446-50
- Wang C**, Harris WS, Chung M, Lichtenstein AH, Balk EM, Kupelnick B, Jordan HS, Lau J: n-3 Fatty acids from fish or fish-oil supplements, but not alpha-linolenic acid, benefit cardiovascular disease outcomes in primary- and secondary-prevention studies: a systematic review. *Am J Clin Nutr*. 2006 Jul; 84(1):5-17.
- Weber C**, Erl W, Pietsch A, Danesch U, Weber PC: Docosahexaenoic acid selectively attenuates induction of vascular cell adhesion molecule-1 and subsequent monocytic cell adhesion to human endothelial cells stimulated by tumor necrosis factor-alpha. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1995 May; 15(5):622-8.
- Weber C**, Erl W, Weber K, Weber PC: Increased adhesiveness of isolated monocytes to endothelium is prevented by vitamin C intake in smokers. *Circulation*. 1996 Apr 15; 93(8):1488-92.
- Whelton SP**, He J, Whelton PK, Muntner P: Meta-analysis of observational studies on fish intake and coronary heart disease. *Am J Cardiol*. 2004 May 1; 93(9):1119-23.
- WHO Expert Committee on Biological Standardization**: 33rd report WHO technical report series, p. 81. Geneva: WHO, 1983.
- Willerson JT**, Ridker PM: Inflammation as a cardiovascular risk factor. *Circulation*. 2004 Jun 1; 109(21 Suppl 1):II2-10.
- Willoughby S**, Holmes A, Loscalzo J: Platelets and cardiovascular disease. *Eur J Cardiovasc Nurs*. 2002 Dec; 1(4):273-88.
- Wilson AM**, Ryan MC, Boyle AJ: The novel role of C-reactive protein in cardiovascular disease: risk marker or pathogen. *Int J Cardiol*. 2006 Jan 26; 106(3):291-7.
- Wilson PW**, D'Agostino RB, Levy D, Belanger AM, Silbershatz H, Kannel WB: Prediction of coronary heart disease using risk factor categories. *Circulation*. 1998; 97(18):1837-47.
- Winkler G**, Döring A: Validation of a short qualitative food frequency list used in several German large scale surveys. *Z Ernährungswiss*. 1998; 37: 234-241.
- Winkler G**, Schwertner B: Kurzmethoden zur Charakterisierung des Ernährungsmusters: Einsatz und Auswertung eines Food-Frequency-Fragebogens. *Ernährungs-Umschau*. 1995; 42: 289-291.
- Wirth A**: Adipositas Fibel, Springer-Verlag, Berlin, 2003.
- Witkowska AM**, Borawska MH: Soluble intercellular adhesion molecule-1 (sICAM-1): an overview. *Eur Cytokine Netw*. 2004 Apr-Jun; 15(2):91-8.

- Witt I**, Beeser H, Müller-Berghaus G. Minimalanforderungen zur Gewinnung von Citratplasma für hämostaseologische Analysen. *Lab Med.* 1995; 19: 143-5
- Wolters M**, Hahn, A: Nährstoffsupplemente aus Sicht des Konsumenten. Ergebnisse einer repräsentativen Erhebung in Niedersachsen. *Ernährungs-Umschau.* 2001; 48: 136-141.
- Woodman RJ**, Mori TA, Burke V, Puddey IB, Barden A, Watts GF, Beilin LJ: Effects of purified eicosapentaenoic acid and docosahexaenoic acid on platelet, fibrinolytic and vascular function in hypertensive type 2 diabetic patients. *Atherosclerosis.* 2003 Jan;166(1):85-93.
- Woollard KJ**, Rayment SJ, Bevan R, Shaw JA, Lunec J, Griffiths HR: Alpha-tocopherol supplementation does not affect monocyte endothelial adhesion or C-reactive protein levels but reduces soluble vascular adhesion molecule-1 in the plasma of healthy subjects. *Redox Rep.* 2006; 11(5):214-22.
- World Health Organisation**: Obesity: Preventing and Managing the Global Epidemic. WHO Technical Report Series 894, Geneva, 2000.
- World Health Organisation**: Screening for Type 2 Diabetes. Report of a World Health Organisation and International Diabetes Federation meeting. WHO, Geneva, 2003.
- Wright ME**, Lawson KA, Weinstein SJ, Pietinen P, Taylor PR, Virtamo J, Albanes D: Higher baseline serum concentrations of vitamin E are associated with lower total and cause-specific mortality in the Alpha-Tocopherol, Beta-Carotene Cancer Prevention Study. *Am J Clin Nutr.* 2006 Nov; 84(5):1200-7.
- Yasojima K**, Schwab C, McGeer EG, McGeer PL: Generation of C-reactive protein and complement components in atherosclerotic plaques. *Am J Pathol.* 2001 Mar; 158(3):1039-51.
- Yokoyama M**, Origasa H, Matsuzaki M, Matsuzawa Y, Saito Y, Ishikawa Y, Oikawa S, Sasaki J, Hishida H, Itakura H, Kita T, Kitabatake A, Nakaya N, Sakata T, Shimada K, Shirato K; Japan EPA lipid intervention study (JELIS) Investigators: Effects of eicosapentaenoic acid on major coronary events in hypercholesterolaemic patients (JELIS): a randomised open-label, blinded endpoint analysis. *Lancet.* 2007 Mar 31; 369(9567):1090-8.
- Yotsui T**, Yasuda O, Kawamoto H, Higuchi M, Chihara Y, Umemoto E, Tanaka T, Miyasaka M, Rakugi H, Ogihara T: Aspirin prevents adhesion of T lymphoblasts to vascular smooth muscle cells. *FEBS Lett.* 2007 Feb 6; 581(3):427-32. Epub 2007 Jan 12.
- Young JL**, Libby P, Schonbeck U: Cytokines in the pathogenesis of atherosclerosis. *Thromb Haemost.* 2002 Oct; 88(4):554-67.
- Yusuf S**, Dagenais G, Pogue J, Bosch J, Sleight P: Vitamin E supplementation and cardiovascular events in high-risk patients. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med.* 2000 Jan 20; 342(3):154-60.
- Zampelas A**, Panagiotakos DB, Pitsavos C, Das UN, Chrysohoou C, Skoumas Y, Stefanadis C: Fish consumption among healthy adults is associated with decreased levels of inflammatory markers related to cardiovascular disease: the ATTICA study. *J Am Coll Cardiol.* 2005 Jul 5; 46(1):120-4.
- Zebrack JS**, Anderson JL, Maycock CA, Horne BD, Bair TL, Muhlestein JB; Intermountain Heart Collaborative (IHC) Study Group. Usefulness of high-sensitivity C-reactive protein in predicting long-term risk of death or acute myocardial infarction in patients with unstable or stable angina pectoris or acute myocardial infarction. *Am J Cardiol.* 2002 Jan 15; 89(2):145-9.
- Zernecke A**, Weber C: Inflammatory mediators in atherosclerotic vascular disease. *Basic Res. Cardiol.* 2005 Mar; 100(2):93-101. Epub 2005 Jan 10.
- Zhao L**, Gray L, Leonardi-Bee J, Weaver CS, Heptinstall S, Bath PM: Effect of aspirin, clopidogrel and dipyridamole on soluble markers of vascular function in normal volunteers and patients with prior ischaemic stroke. *Platelets.* 2006 Mar; 17(2):100-4.
- Zwaka TP**, Hombach V, Torzewski J: C-reactive protein-mediated low density lipoprotein uptake by macrophages: implications for atherosclerosis. *Circulation,* 103(9): 1194-7 2001.

INHALTSVERZEICHNIS ANHANG

A 1	DEFINITIONEN.....	A1
A 1.1	RISIKOFAKTOREN DER ATHEROSKLEROSE.....	A1
A 1.2	METABOLISCHES SYNDROM.....	A2
A1.3	BLUTGERINNUNG UND FIBRINOLYSE.....	A5
A 2	TESTPRINZIPIEN DER ANALYSEMETHODEN.....	A7
A 2.1	ZUSAMMENSTELLUNG ALLER IN DER INTERVENTIONSSTUDIE ERFASSTEN PARAMETER.....	A7
A 2.2	BESTIMMUNGSMETHODEN DER HAUPTZIELPARAMETER.....	A9
A 2.2.1	BESTIMMUNG VON HSCRP AUS SERUM.....	A9
A 2.2.2	BESTIMMUNG VON SVCAM-1 UND SICAM-1 AUS SERUM.....	A11
A 2.2.3	BESTIMMUNG DER LEUKOZYTENZAHLE AUS EDTA-VOLLBLUT.....	A12
A 2.2.4	BESTIMMUNG DER THROMBOZYTENZAHLE AUS EDTA VOLLBLUT.....	A13
A 2.2.5	BESTIMMUNG DES PLASMINOGENAKTIVATORINHIBITORS (PAI-1) AUS CITRATPLASMA.....	A14
A 2.2.6	BESTIMMUNG VON FIBRINOGEN AUS CITRATPLASMA.....	A15
A 2.3	DEFINITIONEN ZUR KLINISCHEN CHEMIE UND UMRECHNUNGSFAKTOREN.....	A17
A 3	AUSGEWÄHLTE ERGÄNZENDE ERGEBNISSE.....	A19
A 3.1	AUSWERTUNG DER INTERVENTION FÜR DIE SUBGRUPPE DER MIT STATINEN BEHANDELTEN PROBANDEN (HSCRP).....	A19
A 3.2	KORRELATIONSANALYSEN.....	A20

A 1 Definitionen

A 1.1 Risikofaktoren der Atherosklerose

Die *Tabelle A74* zeigt die klassischen, unumstrittenen und die neueren, sich noch in der Diskussion befindlichen Risikofaktoren der Atherosklerose.

Tabelle A74: Risikofaktoren der Atherosklerose [PÖTSCH und MADLENER 2002, S66, BONORA 2006, DE FERRANTI und RIFAI 2007]

Klassische Risikofaktoren	Neue Risikofaktoren
Hyperlipoproteinämie	Hyperfibrinogenämie
Nikotinabusus	Hypertriglyceridämie
Hypertonie	Hyperhomocysteinämie
Glucoseintoleranz / Diabetes mellitus	Erhöhtes C-reaktives Protein
Hyperurikämie	Erhöhter von Willebrand Faktor
Adipositas	Erhöhte Lipoprotein a -Spiegel
Alter	Geringe tPA-Aktivität
Männliches Geschlecht	Erhöhter PAI-1-Spiegel
	Bewegungsmangel
	Genetische Faktoren

Dabei wird durch das Zusammentreffen mehrerer dieser Faktoren das Risiko einer kardiovaskulären Erkrankung nicht nur addiert sondern potenziert [VAN VENROOIJ et al. 2002].

Zur Berechnung eines individuellen Risikos der Atherosklerose werden sogenannte „Risiko Scores“ eingesetzt. Als „Goldstandard“ gilt hierbei der validierte Framingham risk score, der im Rahmen der Framingham Heart Study (Beginn 1948 in den USA) entwickelt wurde. Der „offspring cohort“ (Folgeuntersuchung, zweiter Studiendurchlauf an den ursprünglichen Probanden, deren erwachsenen Kindern und Schwiegerkindern) wurde von 1971 bis 1998 an über 5000 Personen beiderlei Geschlechts zwischen 30 und 74 Jahren durchgeführt. Ziel dieses follow up's war es, einen Algorithmus zu entwickeln, mit dem anhand einiger weniger, leicht messbarer Hauptrisikofaktoren ein individuelles Risiko für das Auftreten von Herz-Kreislauf-Erkrankung berechnet werden kann. Die Risikofaktoren, die in diesem Score Berücksichtigung finden, sind Bluthochdruck, Gesamtcholesterin, LDL, HDL, Rauchen und Diabetes. Weitere zu berücksichtigende Variablen sind das Alter und Geschlecht [WILSON

et al. 1998, D' AGOSTINO et al. 2001, EMPANA et al. 2003, <http://www.framingham.com/heart>]. Neue Risikoparameter werden häufig am Framingham risk score gemessen; wenn durch sie eine verbesserte Risikokalkulation möglich ist, kann man annehmen, dass es sich um einen ergänzenden Risikofaktor handelt.

Untersuchungen am MONICA Kollektiv (ca. 5000 Männer und Frauen aus dem Süddeutschen Raum) und dem PROCAM Kollektiv (ca. ca. 8000 Männer und Frauen aus dem Nordwestdeutschen Raum) zur Übertragung des Framingham risk scores auf die deutsche Bevölkerung haben ergeben, dass das Risiko hierzulande durch diesen Score etwas überbewertet wird [ASSMANN et al. 2002, EMPANA et al. 2003, HENSE et al. 2003]. Dies hatte zur Folge, dass im Rahmen der Prospective Cardiovascular Münster Studie (PROCAM) ein dem Framingham ähnlicher risk score für westeuropäische Männer (n> 5000, Alter: 35 - 65 Jahre; Einschluss in die Basisuntersuchung zwischen 1979 und 1985) entwickelt wurde [ASSMANN et al. 2002]. Basis der Risikoberechnung sind hier ebenfalls die Variablen Alter, Geschlecht, LDL, HDL, Diabetes, Zigarettenkonsum und systolischer Blutdruck. Zusätzlich fließen in die Berechnung die familiäre Prädisposition für Herz-Kreislauf-Erkrankungen und der Triglyceridspiegel ein. Nicht berücksichtigt werden bei diesem risk score im Vergleich zu Framingham das Gesamtcholesterin [ASSMANN et al. 2002].

A 1.2 Metabolisches Syndrom

Das Metabolische Syndrom, auch bekannt als Syndrom X oder Insulinresistenzsyndrom, stellt eine Kombination von Risikofaktoren dar, die das Risiko für die Entwicklung eines Diabetes mellitus und vor allem kardiovaskulärer Erkrankungen stark erhöht [ALBERTI et al. 2005, ECKEL et al. 2005, FORD et al. 2005, GRUNDY et al. 2005]. Erstmals beschrieben wurde es von KYLIN [1923], wirkliche Beachtung erhielt es erst nach 1988 nach Forschungen von REAVEN [1988], der die Insulinresistenz als maßgebliches Kriterium definierte. Die Rolle der viszeralen Adipositas wurde damals allerdings noch verkannt. Erst in den letzten Jahren rückte diese in den Mittelpunkt der Diagnosestellung und führte zu den heute gängigen Definitionen, die den erhöhten Taillenumfang als zentrales Risikokriterium betrachten. Heute gelten, je nach Definition in unterschiedlichen Gewichtungen, zentrale Adipositas, ein erhöhter Triglyceridspiegel, ein erniedrigter HDL-Spiegel, Hypercholesterolämie und erhöhte Nüchternglucosespiegel als Entscheidungskriterium. In Tabelle A762 und 3 werden die zur Zeit wichtigsten Definitionen einerseits der American Heart Association (AHA) in Zusammenarbeit mit dem National Heart, Lung and Blood Institute (NHLBI) [GRUNDY et al. 2005] und andererseits die Definition nach der

International Diabetes Federation (IDF) [ALBERTI et al. 2005, International Diabetes Federation 2005] aufgeführt. Dabei müssen nach IDF-Definition neben der viszeralen Adipositas mindestens zwei weitere Kriterien erfüllt werden (siehe *Tabelle A75*), bei der Definition nach GRUNDY et al. [2005] insgesamt mindestens drei Kriterien, wobei hier die Grenzwerte für den Taillenumfang höher ausfallen (siehe *Tabelle A76*).

Tabelle A75: Definition des Metabolischen Syndroms des IDF [International Diabetes Federation 2005, ALBERTI et al. 2005]

<i>Muss-Faktor:</i>	
erhöhter Taillenumfang	≥ 94 cm bei Männern ≥ 80 cm bei Frauen
<i>zusätzlich müssen 2 weitere aus folgenden 4 Kriterien erfüllt sein:</i>	
erhöhte Triglyceride	≥ 150 mg/dl (1,7 mmol/l) oder Behandlung mit Fibraten oder Nikotinsäure
erniedrigtes HDL	≤ 40 mg/dl (1,03 mmol/l) bei Männern ≤ 50 mg/dl (1,30 mmol/l) bei Frauen oder Behandlung des HDL mit Fibraten oder Nikotinsäure
erhöhter Blutdruck	≥ 130 mm Hg systolischer oder ≥ 85 mm Hg diastolischer Blutdruck oder Behandlung mit Antihypertonika
erhöhter Nüchternblutglucosespiegel	≥ 100 mg/dl oder Behandlung mit Antidiabetika

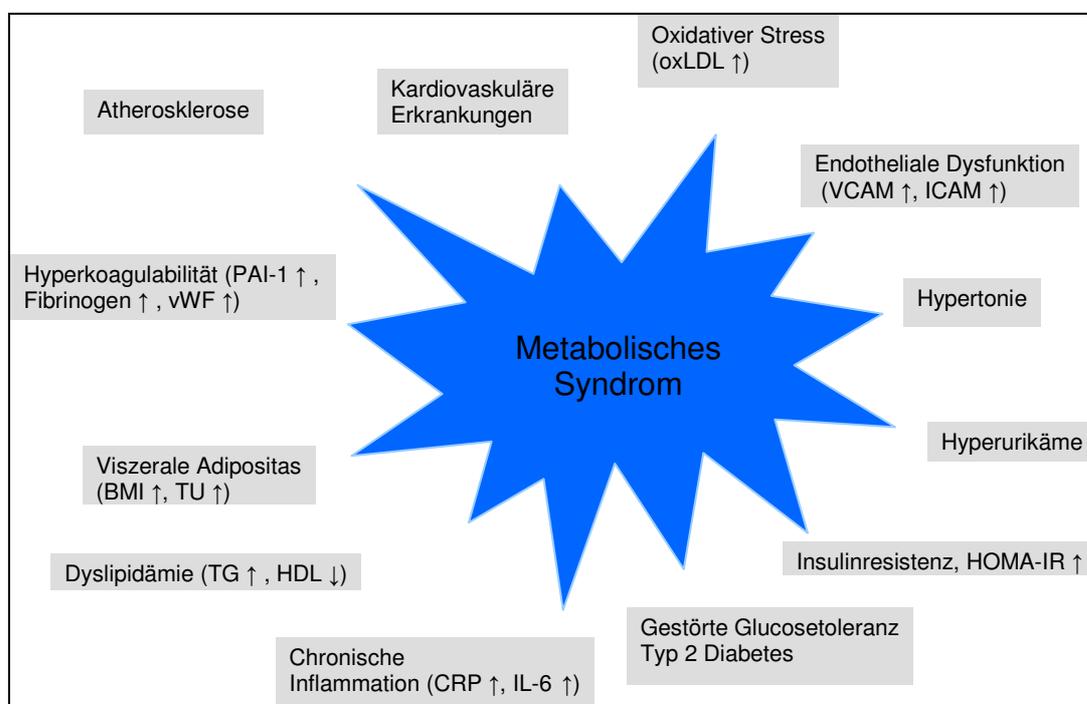
Tabelle A76: Definition des Metabolischen Syndroms der AHA und des NHLBI [GRUNDY et al. 2005]

<i>Mindestens 3 dieser 5 Faktoren müssen erfüllt sein</i>	
erhöhter Taillenumfang	≥ 102 cm bei Männern ≥ 88 cm bei Frauen
erhöhte Triglyceride	≥ 150 mg/dl (1,7 mmol/l) oder Behandlung mit Fibraten oder Nikotinsäure
erniedrigtes HDL	≤ 40 mg/dl (1,03 mmol/l) bei Männern ≤ 50 mg/dl (1,30 mmol/l) bei Frauen oder Behandlung des HDL mit Fibraten oder Nikotinsäure
erhöhter Blutdruck	≥ 130 mm Hg systolischer oder ≥ 85 mm Hg diastolischer Blutdruck oder Behandlung mit Antihypertonika
erhöhter Nüchternblutglucosespiegel	≥ 100 mg/dl oder Behandlung mit Antidiabetika

Die zentrale Rolle der viszeralen Adipositas für die Inflammation wurde in einer Reihe aktuellerer Studien aufgezeigt. Die hypertrophierten Fettzellen, die bei der viszeralen Adipositas vermehrt auftreten, sind endokrin aktiv und sezernieren verschiedene Faktoren wie Adiponectin, Interleukin-6 (IL-6), Leptin, Plasminogenaktivator-Inhibitor-1 (PAI-1), Tumornekrose-Faktor- α (TNF- α) oder Resistin. Diese so genannten Adip(zyto)kine beeinflussen maßgeblich den Energiestoffwechsel und die Insulinsensitivität aber auch die Inflammation. Sie könnten daher das fehlende kausale Bindeglied einer Verknüpfung von erhöhtem

Körpergewicht, Inflammation und Insulinunempfindlichkeit darstellen [MOHAMED-ALI et al. 1997, BULLO et al. 2002, ENGELI et al. 2003].

Neben diesen Symptomen umfasst das metabolische Syndrom eine Reihe weiterer neuer Risikofaktoren, die als ergänzende Eigenschaften angesehen werden können. Dazu zählen Biomarker für eine chronische leichte Inflammation (z.B. C-reaktives Protein, TNF- α , IL-6), einen erhöhten oxidativen Stress (z.B. oxLDL), prothrombotische Bedingungen (PAI-1, Fibrinogen) und eine endotheliale Dysfunktion (z.B. Selectin, vascular adhesion molecule-1 (VCAM-1) oder intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1)) [ECKEL et al. 2005, GUNDY et al. 2005, BONORA 2006]. Mögliche Folgen und Definitionsgrundlagen werden in *Abbildung A20* graphisch aufgezeigt.



BMI: Body mass index, CRP: C-reaktives Protein, HOMA-IR: homeostasis model assessment of insulin resistance, ICAM: intercellular adhesion molecule, IL-6: Interleukin-6, oxLDL: oxidierte LDL, PAI-1: Plasminogen-Aktivator-Inhibitor-1, vWF: von Willebrand-Faktor, TG: Triglyceride, TU: Taillenumfang, VCAM: vascular adhesion molecule

Abbildung A20: Schematische Darstellung der Ursachen und Konsequenzen des Metabolischen Syndroms

A 1.3 Blutgerinnung und Fibrinolyse

Tabelle A77 nennt die Namen und die Funktionen der an der Blutgerinnung beteiligten Faktoren. In *Abbildung A21* wird der Ablauf der Blutgerinnungskaskade schematisch dargestellt.

Tabelle A77: An der Blutgerinnung beteiligte Gerinnungsfaktoren [Silbernagel und Despopulos S.102]

Nummer	Name	Funktion
I	Fibrinogen	Bildet das Fibrinnetz
II	Prothrombin	die aktive Form (IIa) aktiviert die Faktoren I, V, VI und XIII
III	(Gewebe-)Thromboplastin oder Tissue factor (TF)	im subendothelialen Gewebe, Kofaktor von VIIa
IV	Calcium	viele Faktoren benötigen Ca^{2+} , um an die negativ geladenen Phospholipide der Plasmamembranen zu binden
V	Proaccelerin	Kofaktor von X, mit dem es einen Komplex bildet
VII	Prokonvertin	Aktiviert IX und X und wird durch Kontakt mit TF aktiviert
VIII	Antihämophiles Globulin A	Kofaktor von IX, mit dem es einen Komplex bildet
IX	Antihämophiles Globulin B oder Christmas-Factor	Aktiviert X, bildet einen Komplex mit VIII
X	Stuart-Prower-Faktor	Aktiviert Prothrombin, bildet einen Komplex mit VII
XI	Rosenthal-Faktor oder Plasma Thromboplasmin Antecedent (PTA)	Aktiviert XII und IX
XII	Hageman-Faktor	Aktiviert die Fibrinolyse
XIII	Fibrinstabilisierender Faktor	Stabilisiert Fibrin durch Bildung von Quervernetzungen

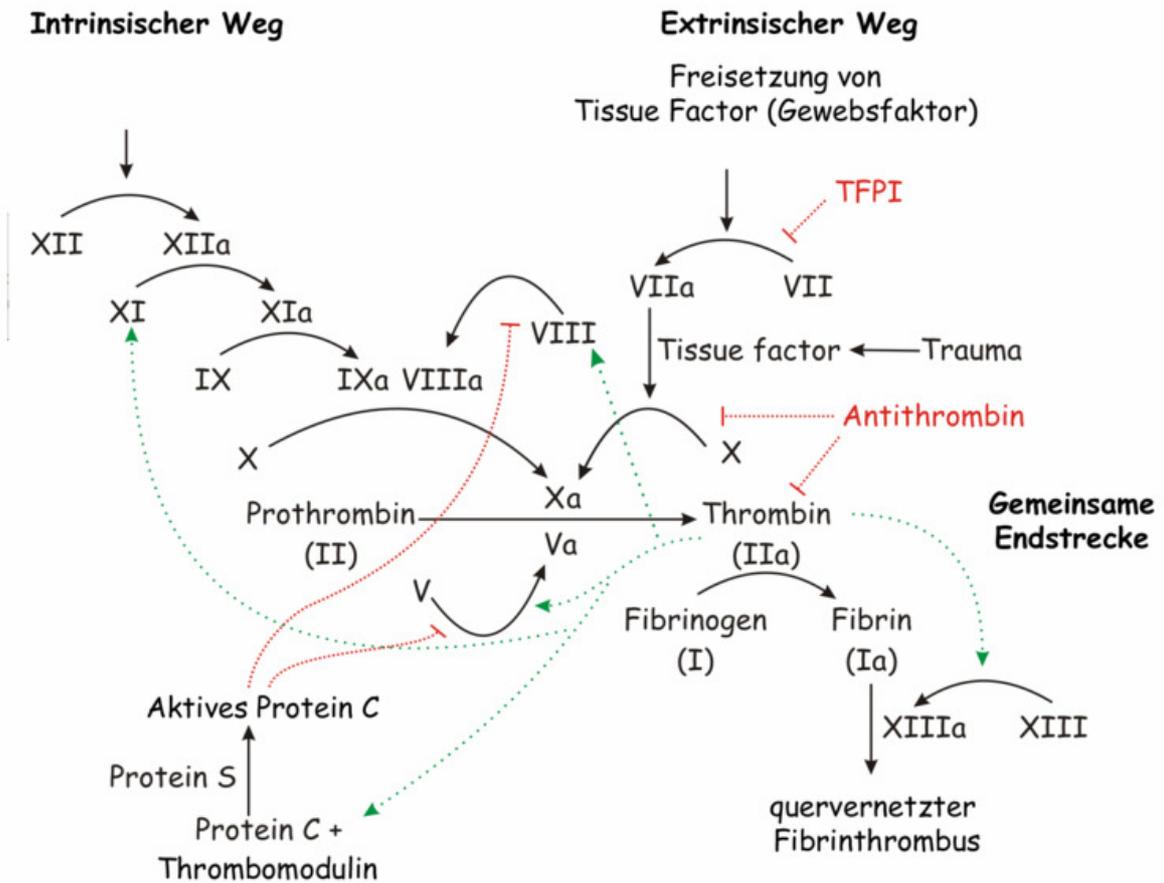


Abbildung A21: Schematische Darstellung des extrinsischen und intrinsischen Weges der Blutgerinnung (Blutgerinnungskaskade)
[\[http://commons.wikimedia.org/wiki/Image:Coagulation_full.svg\]](http://commons.wikimedia.org/wiki/Image:Coagulation_full.svg)

A 2 Testprinzipien der Analysemethoden

A 2.1 Zusammenstellung aller in der Interventionsstudie erfassten Parameter

Tabelle A78: Parameter, die in der Klinischen Chemie der Medizinischen Hochschule Hannover gemessen wurden:

Parameter	Einheit	Präanalytik	Analysemethode
hs-CRP	mg/l	Serum	Nephelometrische Agglutinationsmessung
Ery-Folat	µg/l	EDTA-Vollblut	Kompetitiver Immunoassay
Serum-Folat	µg/l	Serum	Kompetitiver Immunoassay
Vitamin B6	µg/l	EDTA-Plasma	Enzymatischer Farbtest HPLC
VitaminB12	ng/l	Serum	Kompetitiver Immunoassay mit Chemiluminesz-Messung
Zink	mmol/l	Li-Heparinat-Plasma	Atomadsorptionsspektroskopie, Flammenspektroskopie
Selen ^a	µmol/l	Li-Heparinat-Plasma	Atomadsorptionsspektroskopie, Graphitrohr
sICAM	µg/l	Serum	ELISA
sVCAM	µg/l	Serum	ELISA
Cholesterol	mmol/l	Serum	Enzymatischer colorimetrischer Test
HDL-Cholesterol	mmol/l	Serum	Homogener enzymatischer Farbtest
LDL-Cholesterol	mmol/l	Serum	Homogener enzymatischer Farbtest
Triglyceride	mmol/l	Serum	Enzymatischer colorimetrischer Test
Lipoprotein a	g/l	Serum	Immunochemischer Test
Blutglucose	mmol/l	Serum	Enzymatische Methode
HämoglobinA1c	%	EDTA-Vollblut	HPLC
Homocystein	µmol/l	EDTA-Plasma	Immunoassay mit Messung des polarisierten Fluoreszenzlichtes
Kreatinin	µmol/l	Serum	Jaffe-Methode (Photometrisch) oder Enzymatisch und danach Farbtest
Harnsäure	µmol/l	Serum	Enzymatischer colorimetrischer Test
Zink	mmol/l	Li-Heparinat-Plasma	Atomadsorptionsspektroskopie, Flammenspektroskopie
Selen	µmol/l	Li-Heparinat-Plasma	Atomadsorptionsspektroskopie, Graphitrohr
Ery-Folat	µg/l	EDTA-Vollblut	Kompetitiver Immunoassay
Serum-Folat	µg/l	Serum	Kompetitiver Immunoassay
H-Folat	µg/l	Serum	Berechnet aus Ery-Folat
Plasma-Vitamin B6	µg/l	EDTA-Plasma	Enzymatischer Farbtest HPLC
Serum-VitaminB12	ng/l	Serum	Kompetitiver Immunoassay mit Chemiluminesz-Messung
Leukozyten	Tsd/µl	EDTA-Vollblut	Automatische Durchflusszytometrie
Erythrozyten	Mio/µl	EDTA-Vollblut	Automatische Durchflusszytometrie
Parameter	Einheit	Präanalytik	Analysemethode
Thrombozyten	Tsd/µl	EDTA-Vollblut	Automatische Durchflusszytometrie

Hämoglobin	g/dl	EDTA-Vollblut	Photometrische Messung
Hämatokrit	%	EDTA-Vollblut	Zentrifugation
MCV	fl	EDTA-Vollblut	Rechnerisch aus Hämatokrit und Erythrozytenzahl
MCH	pg	EDTA-Vollblut	Rechnerisch aus Hämatokrit und Erythrozytenzahl
MCHC	g/dl	EDTA-Vollblut	Rechnerisch aus Hämatokrit und Hämoglobin
G894T- Polymorphismus		EDTA-Vollblut	Polymerase-Kettenreaktion (PCR)
MMP3- Polymorphismus		EDTA-Vollblut	Polymerase-Kettenreaktion (PCR)
T786C- Polymorphismus		EDTA-Vollblut	Polymerase-Kettenreaktion (PCR)

Tabelle A79: Parameter, die in der Gemeinschaftspraxis Dr. Kramer und Kollegen, Geesthacht bzw. im kooperierenden MAZ-Labor in Hannover gemessen wurden

Parameter	Einheit	Präanalytik	Analysemethode
Quick-Wert	%	Citrat-Plasma	Automatisierte Kugelkoagulometrie
aPTT	s	Citrat-Plasma	Automatisierte Kugelkoagulometrie
Fibrinogen	g/l	Citrat-Plasma	Automatisierte Kugelkoagulometrie
Thrombinzeit	s	Citrat-Plasma	Photometrische Messung

Tabelle A80: Parameter, die im Medizinischen Labor Bremen gemessen wurden

Parameter	Einheit	Präanalytik	Analysemethode
Vitamin E	mg/l	Serum	Hochleistungsflüssigkeits- chromatographie (HPLC)
oxidiertes LDL	U/l	Serum	ELISA
Arginin	µmol/l	EDTA-Plasma	HPLC-ESI tandem MS
ADMA	µmol/l	EDTA-Plasma	HPLC-ESI tandem MS
SDMA	µmol/l	EDTA-Plasma	HPLC-ESI tandem MS

Tabelle A81: Parameter, die in der Bundesforschungsanstalt für Ernährung, Karlsruhe gemessen wurden

Parameter	Einheit	Präanalytik	Analysemethode
Insulin im Serum ^c	µU/ml	Serum	ELISA
PAI-1	U/ml	Citrat-Plasma	Aktivitätsmessung am chromogenen Substrat
MTHFR-Poly- morphismus (C677T)		EDTA-Vollblut	Polymerase-Kettenreaktion (PCR)
PON1-55- Polymorphismus		EDTA-Vollblut	Polymerase-Kettenreaktion (PCR)
PON1-192- Polymorphismus		EDTA-Vollblut	Polymerase-Kettenreaktion (PCR)
Malondialdehyd	µM	EDTA-Plasma	HPLC
TEAC	µM	EDTA-Plasma	Spektralphotometrische Messung
FRAP ²	µM	EDTA-Plasma	Photometrische Messung
POX ³	U/l	Serum	Photometrische Messung
ARY ⁴	U/ml	Serum	Spektralphotometrische Messung
Leptin	ng/ml	Serum	ELISA

²FRAP: Ferric reducing ability of Plasma

³POX: Paraoxonase-Aktivität

⁴ARY: Arylesterase-Aktivität von Paraoxonase

Tabelle A82: Parameter, die am Zentrum für Labormedizin, Mikrobiologie und Transfusionsmedizin am Städtischen Klinikum Karlsruhe gemessen wurden

Parameter	Einheit	Präanalytik	Analysemethode
Methylmalonsäure	ng/ml	Serum	Gas-Chromatographie und massenspektrometrischem Detektor (GC/MS)

A 2.2 Bestimmungsmethoden der Hauptzielparameter

A 2.2.1 Bestimmung von hsCRP aus Serum¹²

Diagnostische Bedeutung:

Das C-reaktive Protein (CRP) gehört zu den Akute-Phase Proteinen, und gilt als Biomarker für Entzündungen [KUSHNER und RZEWNICKI 1994]. Stark erhöhte CRP-Werte deuten auf eine bakterielle Infektion hin, nur leicht erhöhte Spiegel, die mit einem hoch sensitiven Assay erfasst werden können (hsCRP), zeigen eine vorliegende subklinische Inflammation an [WILSON et al, 2006]. Hohe hsCRP-Spiegel stehen bei klinisch gesunden Personen in Zusammenhang mit zukünftigen kardiovaskulären Ereignissen, bei kardiovaskulären Patienten deuten hohe hsCRP-Spiegel weitere negative Prognosen in Bezug auf kardiovaskuläre Ereignisse an [WILSON et al. 2006, BASSUK et al. 2004].

¹² Ausführendes Labor: Klinische Chemie, Medizinische Hochschule Hannover, Hannover

Verwendetes Testverfahren:

Zur Bestimmung des hsCRP kam eine partikelverstärkte Immun-Nephelometrie (Streulichtmessung) mit dem vollautomatisierten BN[®]-System der Firma Dade Behring, Marburg, zum Einsatz. Als antigenhaltiges Reagenz wurde das High Sensitivity CRP-Reagenz mit Mausantikörpern im Überschuss verwendet. Dabei bildeten Polystyrol-Partikel, die mit einem monoklonalen Antikörper (von Mäusen) gegen CRP beladen waren, bei Mischung mit CRP enthaltenden Proben ein Antigen-Antikörper-Komplex aus. Planparallele Strahlen eines Helium-Neon-Lasers, die durch die Probe geschickt wurden, streuten an den ausgebildeten Immunkomplexen. Das entstandene Streulicht wurde über ein Linsensystem auf einem Fotodetektor fokussiert. Die Intensität des Streulichts im Nephelometer war vom CRP-Gehalt der Probe abhängig, so dass anhand einer Bezugskurve (vorher mittels des N CRP-Standards SY bekannter Konzentration bestimmt) der hsCRP-Gehalt der Probe ermittelt werden konnte.

Referenzbereich / Messbereich / Risikobereich

Der Messbereich des verwendeten Testverfahrens lag zwischen 0,175 und 1100 mg/l. Der Referenzbereich für gesunde Personen lag bei Werten von unter 3,0 mg/l. Für das verwendete Testsystem wurde der 90% Referenzwert mit 1,69 mg/l und der 95% Referenzwert mit 2,87 mg/l angegeben [SIEST et al. 1998].

Das ausführende Labor hat für klinisch gesunde Personen in Zusammenhang mit Herz-Kreislauf-Erkrankungen spezifische Referenzintervalle festgelegt. Dabei haben Personen mit einem hsCRP-Gehalt von unter 0,56 mg/l: relatives Risiko für einen Myocardinfarkt und Apoplex von 1,0. Bei hsCRP-Werten zwischen 0,56 und 1,14 mg/l lag das relative Risiko für einen Myocardinfarkt und einen Schlaganfall bei 1,7, zwischen 1,15 und 2,10 mg/l erhöhte sich das relative Risiko für den Myocardinfarkt auf 2,6, für den Apoplex auf 1,9. Bei hsCRP-Werte größer 2,10 mg/l lag das relative Risiko für den Herzinfarkt bei 2,9, das für den Apoplex erhöhte sich nicht weiter.

Werte $\geq 10,0$ mg/l deuten auf eine bakterielle Infektion hin und können für die Differenzierung einer subklinischen Infektion nicht herangezogen werden.

Qualitätssicherung:

Die Bezugskurve zur Umrechnung des Streulichtes der Probe in den hsCRP-Gehalt wurde vor jeder neuen Charge und spätestens alle 4 Wochen neu ermittelt.

Die Präzision (Variationskoeffizient innerhalb der Serie) lag zwischen 2,3 und 4,4%, die Richtigkeit (Variationskoeffizient Reproduzierbarkeit von Tag zu Tag) betrug 2,5 – 5,7%.

Das ausführende Labor arbeitete nach den Richtlinien der Deutschen Ärztekammer [RILIBÄK 2001 und 2003] und nahm für den Parameter CRP an Ringversuchen der Deutschen vereinten Gesellschaft für Klinischen Chemie- und Laboratoriumsmedizin e.V., Bonn, teil.

A 2.2.2 Bestimmung von sVCAM-1 und sICAM-1 aus Serum¹³

Diagnostische Bedeutung:

Zelladhäsionsmoleküle wie VCAM-1 und ICAM-1 regulieren die Adhäsion und Einwanderung von Leukozyten an und in das Endothel [CYBULSKY et al. 2001, JENNY et al. 2006]. VCAM und ICAM-1 sind Mitglieder der Immunglobulin-Superfamilie. Die CAM's liegen entweder ein als transmembrales Protein (mCAM) oder als lösliches Protein (sCAM) vor. Die löslichen Proteine werden dabei aus den transmembralen Proteinen, die von Endothel- und Epithelzellen exprimiert werden, durch proteolytische Spaltung erzeugt [VAN DE STOLPE und VAN DER SAAG 1996, WITKOWSKA und BORAWSKA 2004]. Bei einer Entzündungsreaktion kommt es zur zeitlich begrenzten starken Zunahme der Proteine auf der Endotheloberfläche, so dass Leukozyten, Lymphozyten, Monozyten und Granulozyten verstärkt gebunden werden können [PETER et al. 1999, CYBULSKY et al. 2001, BLANKENBERG et al. 2003, WITKOWSKA und BORAWSKA 2004]. Erhöhte Konzentrationen von sICAM-1 finden sich bei Personen mit kardiovaskulären Ereignissen [RIDKER et al. 1998b, BLANKENBERG et al. 2003, JENNY et al. 2006].

Verwendetes Testverfahren:

In dieser Studie kam ein ELISA Sandwich-Enzym-Immunoassay der Firma R&D Systems, Minneapolis, zum Einsatz. Zum zentrifugierten EDTA-Plasma wurde ein für sVCAM-1 bzw. sICAM-1 spezifischer Antikörper (sVCAM-1 / sICAM-1 Conjugate Concentrate der Firma R&D Systems) auf Mikroplatten gegeben und 1,5 Stunden inkubiert. Darauf folgend wurde mit Pufferlösung gewaschen (sechsmal), so dass die Substanzen, die nicht gebunden wurden, entfernt werden konnten. Dann wurde eine Substanz (Tetramethylbenzidine) zugegeben, die zu einer Farbreaktion mit dem gebundenen sCAM führte, je mehr gebundenes sCAM vorhanden war, desto intensiver wurde die Farbe. Nach 30-minütiger Reaktionszeit wurde die Farbentwicklung gestoppt (mittels zugegebener Stop Solution) und die entstandene Farbtintensität bei 450 nm gemessen. Die Konzentration von sVCAM-1 bzw. sICAM-1 wurde mit Hilfe einer vorher ermittelten Referenz-Standard-Kurve ermittelt.

¹³ Ausführendes Labor: Klinische Chemie, Medizinische Hochschule Hannover, Hannover

*Referenzbereich / Messbereich / Risikobereich**sVCAM-1*

Es gab bisher noch keine gesicherten Referenzwerte, allerdings lagen die in verschiedenen Studien ermittelten Normalwerte zwischen 200 und 650 ng/ml [MILES et al. 2001, GURAY et al. 2004, NOMOTO et al. 2003, MURAKAMI et al. 2001, IKATA et al. 2000, HWANG et al. 1997].

Die Firma, die das Testkit entwickelt hat (R&D Systems, Minneapolis), ermittelte bei eigenen Messungen an gesunden Probanden einen Mean von 553 ng/ml, bezieht man eine Standardabweichung mit ein, lag der Referenzbereich zwischen 395-714 ng/ml.

sICAM-1

Auch für sICAM-1 lagen bisher keine gesicherten Referenzwerte vor. Die in verschiedenen Studien ermittelten Normalwerte für gesunde Personen bewegten sich zwischen 100 und 300 ng/ml [HWANG et al. 1997, RIDKER et al. 1998b, SQUADRITO et al. 1996, MILES et al. 2001, HOOGEWEEN et al. 2006, ROTHLEIN et al. 1991].

R&D Systems ermittelte bei eigenen Messungen an gesunden Probanden einen Mean von 210 ng/ml Mean, bezieht man eine Standardabweichung mit ein, lag der Referenzbereich zwischen 115 und 306 ng/ml.

Die untere Nachweisgrenze für das verwendete Testsystem lag bei 0,35 ng/ml. Ein oberer Grenzwert ist bisher nicht bekannt.

Qualitätssicherung:

Das ausführende Labor arbeitet nach den Richtlinien der Deutschen Ärztekammer [RILIBÄK 2001 und 2003].

A 2.2.3 Bestimmung der Leukozytenzahl aus EDTA-Vollblut¹⁴*Diagnostische Bedeutung:*

Die Leukozytenkonzentration gilt als ein unabhängiger Risikofaktor für zukünftige kardiovaskuläre Ereignisse [DANESH et al. 1998]. Leukozyten sind einerseits Bestandteil von atherosklerotischen Läsionen [SIEGEL-AXEL et al. 2006, McEVER 2001], andererseits geben sie unspezifische Hinweise auf eine im Körper vorliegende Infektion.

¹⁴ Ausführendes Labor: Klinische Chemie, Medizinische Hochschule Hannover, Hannover

Verwendetes Testverfahren:

Die Bestimmung der Leukozyten erfolgte automatisiert mittels einer Laser-Durchflusszytometrie der Firma Abbott, Wiesbaden. Dabei wurde die Lichtstreuung und die Laser-induzierte Fluoreszenz zuvor gefärbter Leukozyten gemessen und damit die Leukozytenkonzentration berechnet. Die Leukozyten wurden mittels Propidium-Jodid gefärbt.

Referenzbereich / Messbereich / Risikobereich

Der Messbereich lag zwischen 2 und 50 $\times 10^3$ / μ l. Der Referenzbereich lag für den gesunden Erwachsenen zwischen 4,3 – 10 $\times 10^3$ / μ l. Dabei deuten Werte im oberen Drittel des Referenzbereiches auf ein Vorliegen einer subklinische Inflammation, die mit einer Atherosklerose verbunden sein kann [HOFFMAN et al. 2004, MADJID et al. 2004].

Qualitätssicherung:

Das ausführende Labor arbeitete nach den Richtlinien der Deutschen Ärztekammer [RILIBÄK 2001 und 2003] und nahm für den Parameter Thrombozyten an Ringversuchen der Deutschen vereinten Gesellschaft für Klinischen Chemie- und Laboratoriumsmedizin e.V., Bonn, teil. Die maximal zulässige Unpräzision betrug 4%.

A 2.2.4 Bestimmung der Thrombozytenzahl aus EDTA-Vollblut¹⁵*Diagnostische Bedeutung:*

Thrombozyten spielen bei der Entwicklung arterieller Thrombosen und bei der Entstehung von atherosklerotischen Gefäßwandveränderungen eine zentrale Rolle [SIEGEL-AXEL et al. 2006, GAWAZ et al. 2005]. Hohe Thrombozytenkonzentrationen treten allerdings auch bei chronischer Entzündung oder akuter Infektion auf. Klassisch ist jedoch nicht die Thrombozytenzahl sondern vielmehr deren Aktivität für das kardiovaskuläre Risiko entscheidend.

Verwendetes Testverfahren:

Die Bestimmung der Thrombozyten erfolgte automatisiert mittels einer Laser-Durchflusszytometrie der Firma Abbott, Wiesbaden. Dabei wurde die Lichtstreuung und die Laser-induzierte Fluoreszenz zuvor gefärbter Blutzellen gemessen und damit die Thrombozytenkonzentration berechnet. Thrombozyten wurden mittels CD41- PE Antikörpern gefärbt.

¹⁵ Ausführendes Labor: Klinische Chemie der Medizinischen Hochschule Hannover, Hannover

Referenzbereich / Messbereich / Risikobereich

Der Messbereich lag zwischen 40 und 1000 x10³ / μ l. Der Referenzbereich lag für gesunde Erwachsene zwischen 150 und 350 x10³ / μ l.

Qualitätssicherung:

Das ausführende Labor arbeitete nach den Richtlinien der Deutschen Ärztekammer [RILIBÄK 2001 und 2003] und nahm für den Parameter Thrombozyten an Ringversuchen der Deutschen vereinten Gesellschaft für Klinischen Chemie- und Laboratoriumsmedizin e.V., Bonn, teil. Die maximal zulässige Unpräzision betrug 6%.

A 2.2.5 Bestimmung des Plasminogenaktivator-Inhibitors (PAI-1) aus Citratplasma¹⁶

Diagnostische Bedeutung:

Die Plasminogen-Aktivatoren Urokinase (uPA) und Gewebs-Plasminogen-Aktivator (tPA) aktivieren Plasminogen zum fibrinolytisch wirksamen Enzym Plasmin. Reguliert werden diese Aktivatoren durch die im Endothel gebildeten und in die Blutbahn abgegebenen Plasminogen-Aktivator-Inhibitoren (PAI). Besonders schnell wirksam ist der Inhibitor vom Typ 1 (PAI-1), der in der Zirkulation von physiologischer Bedeutung ist und die Auflösung entstehender Gerinnsel hemmt. Bei erhöhten Konzentrationen von PAI-1 im Blut ist die fibrinolytische Aktivität des Bluts herabgesetzt [BARTELS und V. DEPKA 2003, S 899f].

Erhöhte PAI-1-Werte wurden bei typischen Risikopatienten für Herz-Kreislaufkrankungen festgestellt [KANNEL 2005, JUHAN-VAGE 1996].

Verwendetes Testverfahren:

Zur Bestimmung des Plasminogen-Aktivator-Inhibitors kam in dieser Studie der Berichrom[®]-PAI-Test auf Mikrotiterplatten der Firma Dade Behring, Marburg, zum Einsatz.

Zunächst wurden die Reagenzien und die Mikrotiterplatten auf 37°C vorgewärmt, die gefrorene Citratplasmaprobe wurde bei 37°C 10 Minuten im Thermomixer aufgetaut. Das Testprinzip beruhte auf der Inaktivierung des PAI-1 in der Probe durch zugefügte Urokinase (human, lyophilisiert, Konzentration 5 IU/ml). Die Restaktivität der Urokinase wurde über die Umwandlung von zugesetztem Plasminogen (Plasminogen-Reagenz, lyophilisiert) in Plasmin bestimmt. Das entstandene Plasmin wurde über die Spaltung eines chromogenen Substrats (Plasmin-Substrat: HD-Norvalyl-cyclohexyl-alanyl-lysyl-p-nitroanilid) bei 405 nm gemessen. Es fand eine 2-Punkt-Messung statt (nach einer Minute und nach drei Minuten), aus den

¹⁶ Ausführendes Labor: Bundesforschungsanstalt für Ernährung und Lebensmittel, Karlsruhe

gemessenen Extinktionen wurde der Mittelwert bestimmt und mit Hilfe der Mittelwerte der mitgemessenen Standards (S1 und S2) die PAI-Aktivität in U/ml (Urokinase-inhibierende Einheit) berechnet.

Referenzbereich / Messbereich / Risikobereich

Die Richtlinienwerte vom Hersteller des Testkits lagen zwischen 0,3 und 3,5 U/ml (10%. Und 90%. Perzentile). Die Blutabnahme zur Ermittlung dieser Richtlinienwerte erfolgte zwischen 8 und 11 Uhr.

Der Normalbereich des PAI-1 ist bisher nicht einheitlich festgelegt. Zum einen hat der PAI-1 eine große Spannbreite, zum anderen unterliegt die Bestimmung des PAI-1 zahlreichen Einflussgrößen und Störfaktoren, wie z.B. ein längerfristiger Venenstau bei der Blutabnahme, Akutphasen, Körpergewicht, Triglyceridgehalt des Blutes, evtl. Alter und tageszeitlichen Schwankungen, wobei das Maximum der PAI-Aktivität zwischen 2 und 6 Uhr morgens liegt.

Qualitätssicherung:

In jeder Messreihe wurden zwei Standards (PAI-Standard S1, human, lyophilisiert, Nullwert und PAI-Standard S2, human, lyophilisiert, 5-7 U/ml) mitgemessen. Eine interne Qualitätskontrolle erfolgte zusätzlich durch Messung eines PAI-Kontroll-Plasmas.

Innerhalb einer Serie lag der Variationskoeffizient bei ca. 4%, von Tag zu Tag schwankten die Variationskoeffizienten zwischen 3 und 6%.

A 2.2.6 Bestimmung von Fibrinogen aus Citratplasma¹⁷

Diagnostische Bedeutung:

Fibrinogen wird bei der Blutgerinnung durch das Enzym Thrombin in Fibrin umgewandelt. Bei einem erhöhten Fibrinogenspiegel neigt das Blut zu erhöhter Gerinnselbildung und die Fluidität des Blutes kann erniedrigt werden [KESMARKY et al. 2006, MONTALESCOT et al. 1998]. Die Höhe des Fibrinogenspiegels korreliert dabei mit der Häufigkeit von kardiovaskulären Ereignissen [KANNEL 2005, LOWE 2001].

Weiterhin zeigt Fibrinogen als Akute-Phase-Protein generell eine erhöhte Krankheitsaktivität an, die mit einer gesteigerten Thromboseeigung assoziiert wird. Auch bei Entzündungen ist der Fibrinogenspiegel im Blut erhöht [PÖTZSCH und MADLENER 2002, S 198].

Verwendetes Testverfahren:

Die Bestimmung von Fibrinogen erfolgte im Rahmen dieser Arbeit mit der Bestimmungsmethode nach Clauss [CLAUSS 1957].

¹⁷ Ausführendes Labor: MAZ-Labor, Hannover

Dabei kam das automatisierte Testverfahren „STA Fibrinogen“ der Firma Roche, Mannheim, mit den dafür geeichten Reagenzien und einem STA Analysengerät (Automatisches Kugelkoagulometer) mit von der Firma Roche validierter Software zum Einsatz.

Das Testprinzip dieser Bestimmung beruhte auf der Messung der Fibrinogenkonzentration einer vom Analysengerät automatisch verdünnten Citratplasmaprobe (Verdünnung durch STA Diluent Buffer). Die Citratplasmaprobe und die verwendeten Reagenzien (Thrombin und Pufferlösung) wurden bei 37 °C vier Minuten inkubiert und dann gemischt. Durch die Zugabe von Thrombin im Überschuss (Humanthrombin ≥ 70 I.E./ml lyophilisiert) wurde das Fibrinogen zum Gerinnen gebracht. Die Bestimmung der Gerinnungszeit erfolgte durch die Kugelmethode, wobei die Schwingung einer im Probenröhrchen enthaltenen Kugel gemessen wurde. Sobald sich die Schwingungsamplitude der Kugel verringert hat, wurde die Zeit gestoppt, da durch die einsetzende Gerinnung die Probe zähflüssig wurde (Clotting-Methode). Das Gerät hat dann automatisch den erhaltenen Sekundenwert in g/l mittels einer geeichten Bezugskurve, die vom Hersteller vorgegeben wurde, umgerechnet. Die Gerinnungszeit war dabei umgekehrt proportional zur Fibrinogenkonzentration [DIN 58906-1 2002].

Die Kalibration erfolgte bei dem Gerät immer bei einer neuen Charge der verwendeten Thrombinlösung mit zwei Standards (normal (STA PreciClot Plus I, Fa. Roche) und pathologisch (STA PreciClot Plus II, Fa. Roche)). Das STA Analysegerät hat aus den ermittelten Werten automatisch die Fibrinogenkonzentration jeder Probe berechnet.

Referenzbereich / Messbereich / Risikobereich

Der Messbereich für dieses Verfahren lag zwischen 1,5 und 9,0 g/l, die Referenzwerte für normale Plasmaproben lagen bei 2,0 — 4,0 g/l.

Qualitätssicherung:

Das ausführende Labor hat für die Fibrinogenmessung an Ringversuchen der Deutschen vereinten Gesellschaft für Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin e.V. (DGKL), Bonn, teilgenommen.

Die zufällige Abweichung (Unpräzision) bei den Messungen betrug 4,19%, die systematische Abweichung (Unrichtigkeit) 2,42%. In der Richtlinie der Bundesärztekammer zur Qualitätssicherung quantitativer laboratoriumsmedizinischer Untersuchungen wurden für Fibrinogen keine besonderen Fehlertoleranzgrenzen festgelegt, die allgemeinen Qualitätssicherungsmaßnahmen dieser Richtlinie wurden eingehalten [RILIBÄK 2001 und 2003].

A 2.3 Definitionen zur klinischen Chemie und Umrechnungsfaktoren

Referenzbereich: Der Messbereich, in dem 95% der gesunden deutschen bzw. kaukasischen Bevölkerung liegen, in der Regel liegen 2,5% der gesunden Bevölkerung oberhalb und 2,5% unterhalb des Referenzbereiches.

Risikobereich: Wird meist für eine Krankheitsform definiert und wird je nach Ausprägung der Krankheit auch in Abstufungen ausgegeben. Für manche Parameter überschneiden sich Referenz- und Risikobereich, da Personen zwar als klinisch gesund eingestuft werden, sich jedoch aufgrund einiger biochemischer Parameter eigentlich im pathologischen Bereich bewegen.

Unrichtigkeit: Systematische Abweichung. Richtigkeit: Ausmaß der Übereinstimmung zwischen dem aus einer großen Serie von Messergebnissen erhaltenen Durchschnitt und einem wahren Wert. Sie wird üblicherweise numerisch durch die systematische Messabweichung ausgedrückt, die in umgekehrter Beziehung zur Richtigkeit steht. [RiliBÄK, 2001 und 2003] Die Richtigkeit eines Analyseergebnisses ist im Idealfall das Maß für dessen Annäherung an den wahren Analytgehalt der Probe. Die Abweichung vom wahren Wert gibt den systematischen Fehler wider. Grundsätzliche Abweichungen vom wahren Wert, d.h. immer zu hohe oder immer zu tiefe Werte, werden wegen der systematischen Abweichung vom wahren Wert dementsprechend als systematische Fehler bezeichnet. Ursachen für systematische Fehler sind Fehler bei der Kalibration, verfallene Reagenzien, falsch eingestellte Pipetten etc.

Unpräzision: Zufällige Abweichung. Präzision: Ausmaß der Übereinstimmung zwischen den unter festgesetzten Bedingungen erhaltenen unabhängigen Messergebnissen. Das Ausmaß der Präzision wird üblicherweise durch die statistischen Maße der Unpräzision von Messungen wie „Standardabweichungen“ und „relative Standardabweichung (Variationskoeffizient)“ angegeben, die in umgekehrter Beziehung zur Präzision stehen. [RiliBÄK, 2001 und 2003] Die Präzision ist die qualitative Bezeichnung für das Ausmaß der gegenseitigen Annäherung voneinander unabhängiger Ermittlungsergebnisse bei mehrfacher Anwendung eines festgelegten Ermittlungsverfahrens unter vorgegebenen Bedingungen. Die Präzision zeigt also an, wie die Ergebnisse von Wiederholungsanalysen übereinstimmen. Die Bestimmung erfolgt, indem der gleiche Analyt einige Male unter gleichen Bedingungen gemessen wurde. Bedingt durch den zufälligen Fehler liegen die meisten Werte entweder leicht unter oder über ihrem Mittelwert.

Zufällige Abweichungen von Messwerten resultieren aus der Summe aller Fehler, die während einer Analyse auftreten, wie z.B. kleine Temperaturschwankungen, kleine Ungenauigkeiten beim Pipettieren etc.

Messgenauigkeit: Ausmaß der Übereinstimmung zwischen dem Messergebnis und einem wahren Wert der Messgröße. Die Genauigkeit einer Messung steht im Zusammenhang sowohl mit der Richtigkeit als auch mit der Präzision einer Messung [RiliBÄK, 2001 und 2003].

Analytische Sensitivität: Maß für das Nachweisvermögen einer Methode. Sie muss den medizinisch notwendigen Erfordernissen genügen.

Analytische Spezifität: Beschreibt, inwieweit die Labormethode nur das misst, was sie vorgibt zu messen und ist daher das Vermögen des analytischen Verfahrens, unter chemisch oder immunologisch ähnlichen Verbindungen oder katalytisch ähnlich wirkenden Enzymen in der Probe nur die gesuchte Komponente zu erfassen.

Table A83: Umrechnung Stoffmengenkonzentration in Massenkonzentration (SI-Einheiten)

Substanz	Massenkonzentration	x Faktor	=Stoffmengenkonzentration
Vitamin E	mg/l	2,322	µmol/l
Ery Folat	µg/l	2,266	nmol/l
S-Folat	µg/l	2,266	nmol/l
Vitamin P-B6	µg/l	3,82	nmol/l
Vitamin S B12	ng/l	0,738	pmol/l
Cholesterol (TC, HDL und LDL)	mg/dl	0,02586	mmol/l
Triglyceride	mg/dl	0,0114	mmol/l
Nüchtern glucose	mg/dl	0,05551	mmol/l
Fibrinogen	g/l	2,941	µmol/l

A 3 Ausgewählte ergänzende Ergebnisse

A 3.1 Auswertung der Intervention für die Subgruppe der mit Statinen behandelten Probanden in Bezug auf den Inflammationsmarker hsCRP

An dieser Stelle werden die Ergebnisse der Subgruppe dargestellt, die Statine eingenommen haben, deren hsCRP-Spiegel aber unter 10 mg/l lag (*Tabelle A84*).

Tabelle A84: HsCRP-Serumspiegel in Verum- und Placebogruppe bei Statineinnehmern zu den Zeitpunkten t_0 und t_6 und absolute Differenzen (t_6-t_0) in mg/l (Mittelwert \pm SD)

	hsCRP zu t_0 [mg/l]	hsCRP zu t_6 [mg/l]	p	absolute Differenz t_6-t_0 hsCRP (mg/l)
VG (n=18)	1,86 \pm 1,83	1,66 \pm 1,24	0,390*	-0,2 \pm 1,19
PG (n=16)	2,22 \pm 1,80	2,59 \pm 2,56	0,603*	+0,37 \pm 2,08
p	0,568**	0,180**		0,423**

* t-Test für abhängige Stichproben

** t-Test für unabhängige Stichproben

Der hsCRP-Spiegel sank in der Verumgruppe leicht ab, während er in der Placebogruppe leicht angestiegen ist. Dieser Interventionseffekt war allerdings nicht signifikant, was auch in der geringen Probandenzahl begründet sein kann. Auch die während der Intervention entstandenen unterschiedlichen absoluten Differenzen von -0,2 mg/l in der Verumgruppe und +0,37 mg/l in der Placebogruppe sind nicht signifikant ($p=0,423$, t-Test für unabhängige Stichproben).

A 3.2 Korrelationsanalysen

Tabelle A85: Gesamtübersicht aller Korrelationen der Fibrinolyseparameter Fibrinogen und PAI-1

Marker		Fibrinogen [mmol/l]	PAI-1 [U/ml]
Fibrinogen [mmol/l]	Signifikanz		0,638**
	Korrelationskoeffizient	1	0,043
PAI-1 [U/ml]	Signifikanz	0,638**	
	Korrelationskoeffizient	0,043	1
sICAM [µg/l]	Signifikanz	0,026**	0,007*
	Korrelationskoeffizient	0,200	0,242
sVCAM [µg/l]	Signifikanz	0,081**	0,542*
	Korrelationskoeffizient	0,158	-0,056
hsCRP [mg/l] n=81	Signifikanz	<0,001**	0,044**
	Korrelationskoeffizient	0,589	0,224
Leukozyten [Tsd/µl]	Signifikanz	0,006**	0,165*
	Korrelationskoeffizient	0,249	0,126
Thrombozyten [Tsd/µl]	Signifikanz	0,805**	0,127*
	Korrelationskoeffizient	0,023	0,138
TC [mmol/l]	Signifikanz	0,063**	0,273*
	Korrelationskoeffizient	0,168	-0,100
HDL [mmol/l]	Signifikanz	0,857**	0,001**
	Korrelationskoeffizient	0,016	-0,279
LDL [mmol/l]	Signifikanz	0,060**	0,326*
	Korrelationskoeffizient	0,170	-0,089
TG [mmol/l]	Signifikanz	0,410**	0,020**
	Korrelationskoeffizient	-0,075	0,209
Vitamin E [µmol/l]	Signifikanz	0,006**	0,427*
	Korrelationskoeffizient	0,246	0,065
NPG [mmol/l]	Signifikanz	0,039**	0,002**
	Korrelationskoeffizient	0,187	0,274
Insulin [µU/ml] n=113	Signifikanz	0,036**	≤0,001**
	Korrelationskoeffizient	0,197	0,357
HOMA-IR n=113	Signifikanz	0,019**	<0,001**
	Korrelationskoeffizient	0,221	0,375
Alter	Signifikanz	0,290**	<0,001*
	Korrelationskoeffizient	0,096	-0,361
BMI [kg/m ²]	Signifikanz	<0,001**	0,022*
	Korrelationskoeffizient	0,324	0,206
TU [cm]	Signifikanz	0,007**	0,009*
	Korrelationskoeffizient	0,242	0,235
DBP [mmHg]	Signifikanz	0,756**	0,012*
	Korrelationskoeffizient	0,029	0,229
SBP [mmHg]	Signifikanz	0,030**	0,734*
	Korrelationskoeffizient	0,195	0,031
FFQ	Signifikanz	0,030**	0,009*
	Korrelationskoeffizient	0,195	-0,235
Sporthäufigkeit	Signifikanz	0,071**	0,020**
	Korrelationskoeffizient	-0,164	-0,211
Schulabschluss	Signifikanz	0,007	0,895**
	Korrelationskoeffizient	-0,244	0,012

* Pearson

** Spearman Rho

Table A86: Gesamtübersicht aller Korrelationen der Inflammationsmarker hsCRP und Leukozyten

Marker		hsCRP [mmol/l] n=81	Leukozyten
Fibrinogen [mmol/l]	Signifikanz	< 0,001	0,006
	Korrelationskoeffizient	0,589**	0,249**
PAI-1 [U/ml]	Signifikanz	0,044	0,165
	Korrelationskoeffizient	0,224**	0,126*
sICAM [µg/l]	Signifikanz	0,001	0,738
	Korrelationskoeffizient	0,367**	0,031*
sVCAM [µg/l]	Signifikanz	0,073	0,944
	Korrelationskoeffizient	0,200**	-0,006*
hsCRP [mg/l]	Signifikanz		0,732
	Korrelationskoeffizient	1,00**	-0,039**
Leukozyten [Tsd/µl]	Signifikanz	0,732	
	Korrelationskoeffizient	-0,039**	1,00*
Thrombozyten [Tsd/µl]	Signifikanz	0,396	0,011
	Korrelationskoeffizient	0,096**	0,229*
TC [mmol/l]	Signifikanz	0,691	0,486
	Korrelationskoeffizient	-0,045**	0,063*
HDL [mmol/l]	Signifikanz	0,471	0,056
	Korrelationskoeffizient	0,081**	-0,173**
LDL [mmol/l]	Signifikanz	0,882	0,307
	Korrelationskoeffizient	-0,046**	0,093*
TG [mmol/l]	Signifikanz	0,196	0,055
	Korrelationskoeffizient	-0,145**	0,173**
Vitamin E [µmol/l]	Signifikanz	0,618	0,128
	Korrelationskoeffizient	0,056**	0,138*
NPG [mmol/l]	Signifikanz	0,004	0,396
	Korrelationskoeffizient	0,317**	0,077**
Insulin [µU/ml] n=113	Signifikanz	0,026	0,685
	Korrelationskoeffizient	0,248**	-0,037**
HOMA-IR n=112	Signifikanz	0,006	0,615
	Korrelationskoeffizient	0,316**	-0,048**
Alter	Signifikanz	0,792	0,658
	Korrelationskoeffizient	0,030**	-0,040*
BMI [kg/m ²]	Signifikanz	<0,001	0,463
	Korrelationskoeffizient	0,558**	0,067*
TU [cm]	Signifikanz	<0,001	0,434
	Korrelationskoeffizient	0,448**	0,071*
DBP [mmHg]	Signifikanz	0,269	0,811
	Korrelationskoeffizient	0,126**	-0,022*
SBP [mmHg]	Signifikanz	0,303	0,946
	Korrelationskoeffizient	0,117**	-0,006*
FFQ	Signifikanz	0,077	0,681
	Korrelationskoeffizient	0,197**	-0,037*
Sporthäufigkeit	Signifikanz	0,009	0,356
	Korrelationskoeffizient	-0,289**	-0,084**
Schulabschluss	Signifikanz	0,294	0,0483
	Korrelationskoeffizient	-0,119**	-0,064**

* Pearson

** Spearman Rho

Tabelle A87: Gesamtübersicht aller Korrelationen der Inflammationsmarker sVCAM-1 und sICAM-1

Marker		sVCAM-1 [$\mu\text{g/l}$]	sICAM-1 [$\mu\text{g/l}$]
Fibrinogen [mmol/l]	Signifikanz	0,081**	0,026**
	Korrelationskoeffizient	0,158	0,200
PAI-1 [U/ml]	Signifikanz	0,542*	0,007*
	Korrelationskoeffizient	-0,056	0,242
sICAM [$\mu\text{g/l}$]	Signifikanz	$\leq 0,001$	1
	Korrelationskoeffizient	0,507*	1
sVCAM [$\mu\text{g/l}$]	Signifikanz	1	$\leq 0,001^*$
	Korrelationskoeffizient	1	0,507
hsCRP [mg/l] n=81	Signifikanz	0,073**	$\leq 0,001^{**}$
	Korrelationskoeffizient	0,200	0,367
Leukozyten [Tsd/ μl]	Signifikanz	0,944*	0,738*
	Korrelationskoeffizient	-0,006	0,031
Thrombozyten [Tsd/ μl]	Signifikanz	0,003*	0,018*
	Korrelationskoeffizient	-0,269	-0,213
TC [mmol/l]	Signifikanz	0,054*	0,480*
	Korrelationskoeffizient	-0,174	-0,064
HDL [mmol/l]	Signifikanz	0,488**	0,473**
	Korrelationskoeffizient	-0,063	-0,065
LDL [mmol/l]	Signifikanz	0,030*	0,113*
	Korrelationskoeffizient	-0,196	-0,144
TG [mmol/l]	Signifikanz	0,365**	0,113**
	Korrelationskoeffizient	-0,082	0,144
Vitamin E [$\mu\text{mol/l}$]	Signifikanz	0,969*	0,116*
	Korrelationskoeffizient	0,003	0,142
NPG [mmol/l]	Signifikanz	0,545**	0,025**
	Korrelationskoeffizient	0,055	0,203
Insulin [$\mu\text{U/ml}$] n=113	Signifikanz	$\leq 0,001^{**}$	$\leq 0,001^{**}$
	Korrelationskoeffizient	0,309	0,304
HOMA-IR n=113	Signifikanz	0,003**	$\leq 0,001^{**}$
	Korrelationskoeffizient	0,273	0,314
Alter	Signifikanz	0,474*	0,788*
	Korrelationskoeffizient	0,065	-0,025
BMI [kg/m^2]	Signifikanz	0,013*	0,341*
	Korrelationskoeffizient	0,222	0,087
TU [cm]	Signifikanz	0,069*	0,566*
	Korrelationskoeffizient	0,165	0,052
DBP [mmHg]	Signifikanz	0,956*	0,045*
	Korrelationskoeffizient	0,005	0,182
SBP [mmHg]	Signifikanz	0,570*	0,432*
	Korrelationskoeffizient	-0,052	0,072
FFQ	Signifikanz	0,359*	0,896*
	Korrelationskoeffizient	0,083	-0,015
Sporthäufigkeit	Signifikanz	0,724**	0,056**
	Korrelationskoeffizient	-0,032	-0,173
Schulabschluss	Signifikanz	0,258**	0,130**
	Korrelationskoeffizient	-0,103	-0,138

* Pearson

** Spearman Rho

Lebenslauf

Persönliche Daten:

Name Gaby Kressel, geb. Alexander
Geburtsdatum/-ort 06.04.1971 in Eckernförde
Familienstand verheiratet mit Dr. Dietrich Kressel
3 Kinder (geb.1997, 1999, 2000)

Schule/Ausbildung:

Schulen 1981 - 90 Helene-Lange-Gymnasium, Rendsburg
Ausbildung Sept.1990 – Juni 92 Ausbildung zur Industriekauffrau bei der A.W.
Faber-Castell GmbH & Co. KG in Stein bei Nürnberg

Hochschulbildung:

Studium WS 1992 - SS 93 Lebensmitteltechnologie an der FH München-
Weihenstephan, Freising
WS 1993 – WS 98 Ökotrophologie an der TU München-
Weihenstephan, Freising
08.10.1998 Abschluss als Dipl. oec. troph. (Univ.)
Auslandsstudium Aug. – Okt. 1996 Hannah Research Institute, Microbiology Section,
Food Quality Group, Ayr/Scotland, University of Glasgow
Aus dem Forschungsschwerpunkt entwickelte sich die Diplomarbeit
zum Thema „Identifizierung von Laktobazillen aus Cheddar-Käse“

Promotion/ Berufserfahrung:

Seit 01/2002 Promotionsstudentin im Institut für Lebensmittelwissenschaft und
Ökotrophologie der Leibniz Universität Hannover
01/2003- 12/2005 Stipendiatin der Konrad-Adenauer-Stiftung, Abteilung Deutsche
Graduiertenförderung
seit 01/2006 wissenschaftliche Mitarbeiterin im Institut für Lebensmittelwissenschaft
und Ökotrophologie, Abteilung Ernährungsphysiologie und
Humanernährung der Leibniz Universität Hannover

Publikationsliste

Kressel G, Trunz B, Bub A, Hülsmann O, Wolters M, Lichtinghagen R, Stichtenoth DO, Hahn A (2008): Systemic and vascular markers of inflammation in relation to metabolic syndrome and insulin resistance in adults with elevated atherosclerosis risk. *Atherosclerosis*, in press, 2008

Birkefeld A, Weißhaupt A, Trunz B, **Kressel G**, Hahn A (2008): Vergleichende Untersuchung zur Gewichtsreduktion isokalorischer Formulaprodukte mit unterschiedlichem Protein- und Kohlenhydratgehalt. *Proc Germ Nutr Soc* 12(2008), S.23

Weißhaupt A, Birkefeld A, Breiter T, Nettekoven S, **Kressel G**, Lichtinghagen R, Hahn A (2008): Vergleich des Einflusses zweier isokalorischer Formulaprodukte mit unterschiedlicher Hauptnährstoffrelation auf Parameter des Lipidstoffwechsels Übergewichtiger. *Proc Germ Nutr Soc* 12(2008), S.52

Schmitt B, Wolters M, **Kressel G**, Hülsmann O, Ströhle A, Kühn-Velten N, Lichtinghagen R, Bub A, Barth SW, Stichtenoth DO, Hahn A (2007): Effects of combined supplementation with B vitamins and antioxidants on plasma levels of asymmetric dimethylarginine (ADMA) in subjects with elevated risk of cardiovascular disease. *Atherosclerosis* 193 (1), S. 168-176

Kressel G, Trunz B, Hülsmann O, Bub A, Lichtinghagen R, Hahn A (2007): Einfluss einer Nährstoffsupplementierung auf neue Risikofaktoren (hsCRP, sVCAM, sICAM, PAI-1) der Atherosklerose. *Proceedings of the German Nutrition Society* 10, S. 38-44. Wissenschaftlicher Kongress der Deutschen Gesellschaft für Ernährung, an der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg, 8.-9.3.2007, Abstracts

Hülsmann O, Schmitt B, Wolters M, **Kressel G**, Bub A, Hahn A (2006): Effekte einer Supplementierung mit Vitaminen, Mineralstoffen und Omega-3-Fettsäuren auf funktionelle Marker der antioxidativen Kapazität und Lipidperoxidation von Personen mit erhöhtem Atheroskleroserisiko. *Proc Germ Nutr Soc* 8, S. 47

Kressel G, Wolters M, Schmitt B, Hülsmann O, Bub A, Lichtinghagen R, Hahn A (2006): Indikatoren der Inflammation, Adhäsion und Gerinnung in Relation zur Insulinresistenz bei einem Kollektiv mit erhöhtem Atherosklerose-Risiko. *Diabetologie und Stoffwechsel* 2006 (1), S. 124

Schmitt B, Wolters M, **Kressel G**, Hülsmann O, Barth S W, Bub A, Hahn A (2006): Einfluss einer Multinährstoffmischung auf die Plasma-Homocysteinkonzentration (Hcy) unter Berücksichtigung des MTHFR-Genotyps bei Personen mit erhöhtem kardiovaskulären Risiko. Proc Germ Nutr Soc 8, S. 67-68

Kressel G, Ströhle A, Wolters M, Hahn A (2004): Vitamine in der Prävention. Qualifizierte Ernährungsberatung in der Apotheke, Teil 2. Dtsch Apothek Z 144 (49), S.5615-5625

Danksagung

Allen voran gilt mein besonderer Dank Herrn Prof. Dr. Andreas Hahn für die Überlassung des interessanten Themas, sein mir entgegen gebrachtes Vertrauen - trotz der damals noch sehr kleinen Kinder - sowie die wertvolle Unterstützung und Motivation bei der Erstellung der Arbeit.

Herrn Prof. Dr. Dirk Stichtenoth aus der Klinischen Pharmakologie der Medizinischen Hochschule Hannover, danke ich herzlich für die bereitwillige Übernahme des Koreferates. Zusätzlich danke ich Herrn Stichtenoth für die Unterstützung als Kooperationspartner bei der Erstellung des Ethikantrages.

Ein ganz besonderer Dank gilt der Konrad-Adenauer-Stiftung für die Gewährung eines Promotionsstipendiums. Das Stipendium hat mir neben finanzieller Unterstützung und dem damit verbundenen ausreichenden Freiraum zur Anfertigung der Dissertation viele neue und interessante Eindrücke in verschiedenen Gebieten vermittelt und mich in meiner persönlichen Entwicklung weiter gebracht.

Bei Birgit Trunz bedanke ich mich ganz herzlich für die gemeinsame Arbeit während der Studienplanung, Durchführung und Auswertung sowie für die hilfreichen Fachgespräche und moralische Unterstützung während der Entstehung dieser Arbeit.

Bei Dr. Maike Wolters und Olaf Hülsmann bedanke ich mich ganz herzlich für die Mithilfe bei der Planung, Durchführung und Auswertung der Studie. Dr. Bärbel Mang danke ich ganz herzlich für die sorgfältige Durchsicht des Manuskripts und die aufmunternden Gespräche.

Viele Helferinnen und Helfer haben sich an der Vorbereitung, Durchführung und Auswertung der Studie intensiv beteiligt. Allen voran sind hier die technischen Assistentinnen Frau Heike Kohrs und Gudrun Gläser zu nennen, die „vor dem Aufstehen“ bereitwillig und mit viel Engagement die Blutproben aufbereitet haben. Mein Dank gilt auch den studentischen Hilfskräften und wissenschaftlichen Mitarbeitern Dominik Behrens, Elske Boomgarden, Kristin Heidotting, Manja Koch, Peter Kosko, Marie Lewin, Susanne Mittendorf, Robert Peris, Katharina Siebert, Inga Schneider, Dr. Jan-Philipp Schuchardt, Dr. Doreen Stettin, Dr. Alexander Ströhle, Thamar Triebel, Dr. Annika Waldmann und Jan Winters.

Ein Dankeschön auch an Herrn Prof. Dr. Achim Bub vom Max Rubner-Institut im Bundesforschungsinstitut für Ernährung und Lebensmittel, Institut für Physiologie und

Danksagung

Biochemie der Ernährung, Karlsruhe, für die hilfreichen Fachgespräche im Zusammenhang mit den verschiedenen Fragestellungen zu Analysemethoden der untersuchten klinischen Parameter und die äußerst konstruktive Durchsicht des Manuskriptes zur Publikation der Statusdaten.

Allen weiteren Kooperationspartnern sei hiermit gedankt: Herrn Prof. Dr. Lichtinghagen der Abteilung für Klinische Chemie der Medizinischen Hochschule Hannover, Herrn Prof. Dr. Hartmut Hecker vom Zentrum Biometrie der Medizinischen Hochschule Hannover.

Allen Kolleginnen und Kollegen des Institutes für Lebensmittelwissenschaft und Ökotrophologie danke ich für die Überlassung von Räumen sowie weitere im Zusammenhang mit der Studie bereitwillig in Kauf genommene Einschränkungen.

Ganz besonders danke ich meinem Mann Dr. Dietrich Kressel für die seelische und moralische Unterstützung während dieser Arbeit, für seine grenzenlose Geduld und vieles mehr in dieser oft nicht einfachen Zeit.

Unseren Kindern Carolin, Alexia und Beatrice möchte ich für ihre Geduld und ihr Verständnis für entgangene Wochenenden und Urlaube danken.

Eidesstattliche Erklärung

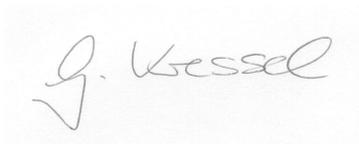
Hiermit erkläre ich, Gaby Kressel, dass ich die Dissertationsschrift

„Einfluss einer Multinährstoffsupplementierung auf inflammatorische und fibrinolytische Risikoparameter der Atherosklerose“

selbstständig verfasst und alle benutzten Hilfsmittel und Quellen sowie die zur Hilfeleistung herangezogene Institutionen vollständig angegeben habe.

Die Dissertation wurde noch nicht als Diplom- oder ähnliche Prüfungsarbeit verwendet.

Hannover, den 14.11.2008

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'G. Kressel', is written on a light-colored, slightly textured background.

Gaby Kressel