

VERMEHRTE ADHÄSION DURCH P-SELEKTIN AM GEFÄSSENDOTHEL VON RAUCHERN MIT KORONARER HERZERKRANKUNG

WERNER KULLICH¹⁾, KURT MACHREICH²⁾, HELMUT SCHWANN²⁾,
GERT KLEIN^{1,2)}

1) Ludwig Boltzmann Institut für
Rehabilitation interner Erkrankungen, A-5760 Saalfelden
(Leiter: Univ.-Prof. Dr. G. Klein)

2) Sonderkrankenanstalt für rheumatische Erkrankungen und
Herz-Kreislaufkrankheiten der PVarb., A-5760 Saalfelden
(Ärztl. Leiter: Prim. Univ.-Prof. Dr. G. Klein)

Zusammenfassung

Eine Adhäsion bzw. Aggregation von Zellen an das Endothel wird von dem Selektin GMP-140 eingeleitet. Die durch Adhäsionsmoleküle vermittelte Bindung von Leukozyten und Thrombozyten an aktivierte Endothelzellen ist das initiale Ereignis für Thrombusbildung und Atherosklerose.

An 38 Patienten mit manifester koronarer Herzerkrankung (KHK) bzw. nach Myocardinfarkt, unterteilt nach ihren Rauchgewohnheiten, wurde das Adhäsionsmolekül GMP-140 mit Hilfe eines Enzymimmunoassays gemessen. Bei fast 90 % der Zigarettenraucher war GMP-140 erhöht; bei den nichtrauchenden KHK-Patienten hingegen nur in 15,4 % der Fälle. Die GMP-140-Plasmaspiegel wurden bei den Rauchern mit 133,8 ng/ml im Mittel signifikant höher gemessen als bei den Nichtrauchern.

Es wird vermutet, dass erhöhtes GMP-140 bei Rauchern einen wichtigen Risikoparameter für die Atheroskleroseentstehung darstellt.

Stichworte: GMP-140, Adhäsionsmoleküle, P-Selektin, Zigarettenrauchen, koronare Herzerkrankung.

Vascular adhesion or aggregation of cells is induced by selectin GMP-140. The binding of leucocytes and platelets on vascular cells by adhesion molecules initiates thrombus formation and atherosclerosis.

The levels of the adhesion molecule GMP-140 of 38 patients suffering from coronary heart disease (CHD) and/or after myocardial infarction, and categorized by their smoking habits, were measured by an enzyme immuno assay (EIA). In almost 90% of the smokers GMP-140 was raised; the non-smoking patients' levels were increased in only 15.4% of cases. The average plasma levels of GMP-140 in smokers (133.8 ng/ml) were significantly higher than those in non-smokers.

We conclude that chronic smoking in CHD is associated with an activation of endothelial cells as an early stage of atherosclerosis leading to enhanced selectin levels.

Keywords: GMP-140, adhesion molecules, P-selectin, smoking, coronary heart disease (CHD)

1 Einleitung

Bei atherosklerotischen Vorgängen finden Veränderungen am funktionsgestörten Gefäßendothel statt, die mit einer Makrophagen- und Lymphozyteninfiltration einhergehen; man spricht von "proliferativen Frühläsionen" der Atherosklerose (HABENICHT et al., 1992).

Die Adhäsion von Monozyten an das Endothel als initiale Anheftung von Immunzellen wird durch Adhäsionsmoleküle bestimmt. In dieser initialen Bindungsphase verläuft das "Rollen" der Leukozyten am Endothel Selektin-abhängig und ist Voraussetzung für eine nachfolgende Aggregation (Abb. 1). Nach der Selektin-medierten Adhäsion kommt es zur stabileren Adhäsion, die Integrin-mediert ist. Selektine als eine Gruppe der Adhäsionsmoleküle bringen immunkompetente Zellen wie Neutrophile durch Bildung lockerer Kontakte mit Endothelzellen an Bereiche mit Entzündungen. Dadurch können diese Immunzellen leichter durch Mediatoren aktiviert werden.

Diese durch Adhäsionsmoleküle medierte Bindung von Leukozyten an aktivierte Endothelzellen sowie die bei Gefäßverletzungen auftretende Anlagerung an Plättchenaggregate stellen initiale Ereignisse für die Thrombusbildung und Atherosklerose dar.

Granule membrane protein 140/GMP-140 (auch P-Selektin, PADGEM, CD62, CD62P genannt) wird von aktivierten Endothelzellen und aktivierten

Thrombozyten exprimiert und lösliches P-Selektin in das Plasma abgegeben (SEMENOV et al., 1999).

GMP-140 vermittelt die lockere Anheftung und die Interaktionen von Leukozyten an das Endothel und auch an Thrombozyten.

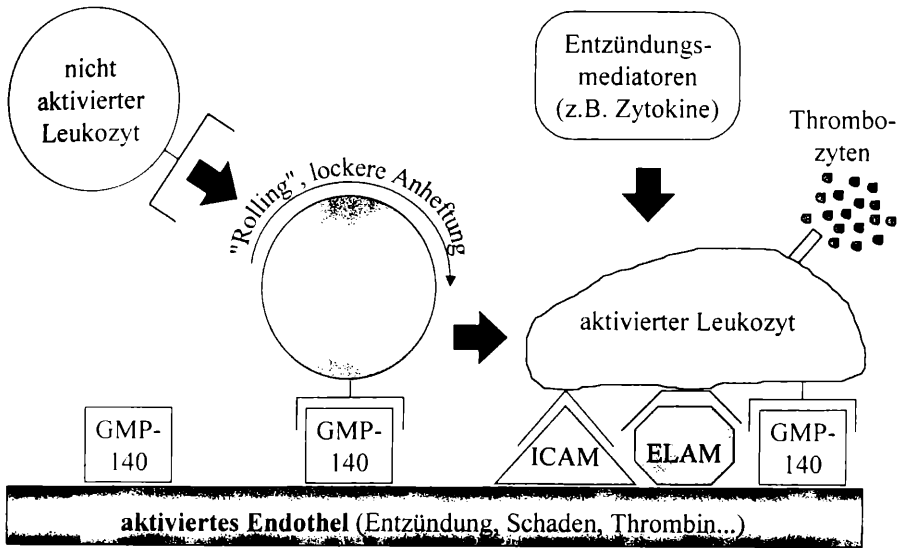


Abb. 1 P-Selektin-vermittelte initiale Adhäsionsmechanismen

Aufgrund von Untersuchungen von BLANN et al. (1997) konnte nachgewiesen werden, dass β -Thromboglobulin, welches als etablierter Marker der Plättchenaggregation bzw. Atherosklerose gilt, mit löslichem P-Selektin korreliert. Es wird daher angenommen, dass lösliches P-Selektin ein neuer Marker der Plättchenaktivierung bei Atherosklerose sein könnte.

30 % der Österreicher sind Raucher. Verschiedenen Schätzungen zufolge sind etwa 33 % der Inzidenz aller arteriosklerotischen Erkrankungen und etwa 30 % der Herzerkrankungen primär durch Rauchen verursacht (KUNZE und SCHWARZ, 1989). Bei einem Zigarettenkonsum von 20 Stück täglich ist das koronare Risiko gegenüber Nichtrauchern verdoppelt bis vervierfacht. Das Risiko einer peripheren Verschlusskrankheit korreliert ebenfalls mit dem Zigarettenkonsum. Beachtenswerte 90 % der Patienten dieser Erkrankung sind Raucher (KUNZE und SCHWARZ, 1989). Diese Tatsache heißt, dass Rauchen einer der dominierensten Risikofaktoren der peripheren arteriellen Verschlusskrankheit (PAVK) ist.

Zwar ist die detaillierte Pathogenese der durch Rauchen begünstigten Arteriosklerose noch nicht geklärt, wesentliche Fortschritte bringen jedoch immer bessere Kenntnisse der Zusammenhänge zwischen endothelialen Funktionen und Risikofaktoren. Atherogene Substanzen des Tabakrauches sind in erster Linie Nikotin, Kohlenmonoxid und freie Radikale (STAMMLER und DIEHM, 1995). Rauchen schädigt also die Endothelzelle, führt zu einer endothelialen Dysfunktion und initiiert hierdurch den Prozess der Atherosklerose.

Infolge des durch Zigarettenrauchen verursachten Endothelzelltodes kehren sich die unter normalen physiologischen Bedingungen antithrombogenen Eigenschaften des Endothels um, die Oberfläche wird prothrombogen. Mit Hilfe des Adhäsionsmoleküls GMP-140 sollte untersucht werden, ob Rauchen bei koronarer Herzerkrankung bereits die Frühphase der Adhäsionsmechanismen an der Gefäßwand beeinflusst.

2 Patienten und Methodik

Die Untersuchungen erfolgten an 38 Patienten, die wegen einer kardiovaskulären Erkrankung einem stationären kardiologischen Rehabilitationsverfahren unterzogen wurden. Bei allen untersuchten Patienten bestand die Diagnose einer manifesten KHK bzw. hatten die Patienten bereits einen Myocardinfarkt hinter sich.

In die Studie eingeschlossen wurden nur Patienten mit einem erhöhten Risikoprofil. Von den Kriterien Fibrinogen > 300 mg/dl, Cholesterin > 250 mg/dl und Zigarettenrauchen mussten zwei zusammen mit einem normalen Wert des C-reaktiven Proteins zutreffen.

Als Ausschlusskriterien für die Studie galten: Diabetes mellitus, Hypothyreose, chronische Nierenschäden, jegliche entzündliche Erkrankung, Störungen des Gerinnungssystems, Behandlung mit Hormonen, sowie Therapie mit Antikoagulantien und Lipidsenkern.

Das mittlere Alter der Patienten betrug 56,9 Jahre; 10 waren weiblichen, 28 männlichen Geschlechtes. Aufgrund einer genauen Anamnese wurde eine Trennung des Kollektivs in 11 Raucher (10 männlich, 1 weiblich), 13 Exraucher (12 männlich, 1 weiblich) und 14 Nichtraucher (6 männlich, 8 weiblich) vorgenommen. Exraucher waren generell Patienten, welche ab einem koronarem Ereignis wie Myocardinfarkt oder Bypass-Operation oder schon länger zurückliegend das Rauchen aufgaben.

Die Blutabnahmen für die Laborbestimmungen erfolgten jeweils nüchtern zwischen 7.00 und 8.00 Uhr morgens.

Nach Zentrifugation (15 Minuten, 1750 g) wurden die Plasmen bzw. Sera bei -45° C bis zur weiteren Probenverarbeitung eingefroren.

Die Laborparameter C-reaktives Protein, Triglyceride, Gesamtcholesterin und Fibrinogen wurden aus dem Serum mit Hilfe eines Laborvollautomaten (Hitachi 704) routinemäßig bestimmt.

Die Lipoproteine HDL, LDL und VLDL wurden mit einer Elektrophorese (Lipidophor All in 12, Immuno AG, Wien, Österreich) an einem Rapidophor M3 (Immuno GmbH., Deutschland) gemessen. Die Auswertung erfolgte mit einem Liposcript AT (ATH Hirschmann, Deutschland).

Das Adhäsionsmolekül GMP-140 wurde quantitativ mit Hilfe eines Festphasen-Enzymimmunoassays aus CTAD-Plasma bestimmt (GMP-140 EIA, TAKARA SHUZO CO, Ltd., Japan). In einer 2-stufigen Prozedur wurden dabei in einem üblichen Sandwich-Verfahren zwei monoklonale anti GMP-140 Antikörper eingesetzt, um die GMP-140 Spiegel zu bestimmen.

Auch die Messung des Plasminogenaktivator-Inhibitors (PAI-1) erfolgte in CTAD-Plasma mit einem ELISA (COALIZA® PAI-1, Chromogenix, Schweden), welcher Messungen von Konzentrationen ab 2,5 ng/ml PAI-1 erlaubt.

Der Einsatz von CTAD-Vacutainer-Gerinnungsröhrchen (Becton Dickinson Nr 606399) mit Citrat, Theophyllin, Adenosin und Dipyridamol bei der Plasmaabnahme hemmt die Plättchenaggregation und verhindert die Abgabe von Faktoren aus den α -Granula der Thrombozyten, womit eine bessere Erhaltung bei der Lagerung der gefrorenen Proben und eine bessere Reproduzierbarkeit der Messergebnisse erreicht wird.

3 Ergebnisse

Im Gesamtkollektiv der 38 Patienten mit koronarer Herzerkrankung und stark erhöhtem koronarem Risikoprofil wurde ein mittlerer Plasmaspiegel des Selektins GMP-140 von 112 ± 71 ng/ml gemessen, der etwas über dem Normbereich gesunder Kontrollen (60-90 ng/ml) lag. Interessant war die Tatsache, dass bei den zigarettenrauchenden KHK-Patienten mit $133,8 \pm 33,3$ ng/ml signifikant höhere ($p \leq 0,05$) GMP-140-Plasmaspiegel gemessen werden konnten als bei den vergleichbaren nicht rauchenden KHK-Patienten (Abb. 2). Die Häufigkeitsverteilung bezüglich erhöhten GMP-140-Plasmaspiegeln über 118 mg/ml in Tab. 1 zeigt deutlich, dass bei fast 90% der Raucher das P-Selektin GMP-140 erhöht war. Der Prozentsatz an Patienten mit erhöhtem P-Selektin war bei Exrauchern und Nichtraucher mit 15,4 bzw. 16,7% vergleichbar niedrig.

Aufgrund der in der Methodik bereits erwähnten Selektion betreffend die koronaren Risikoparameter Fibrinogen und Cholesterin hatten 97,4% der Patienten ein Fibrinogen > 300 mg/dl und 94,7% ein Gesamtcholesterin > 200 mg/dl. Weiters bestand bei 94,7% ein low density Lipoprotein (LDL) über 155 mg/dl, bei 76,3% ein HDL-Cholesterin unter 35 mg/dl sowie bei 89,5% ein HDL3 unter 30 mg/dl (Tab. 2).

©Naturwissenschaften - Biologie - Ernährung - Biologie - www.naturwissenschaften.at

GMP-140 bei 38 Patienten mit koronärer Herzerkrankung

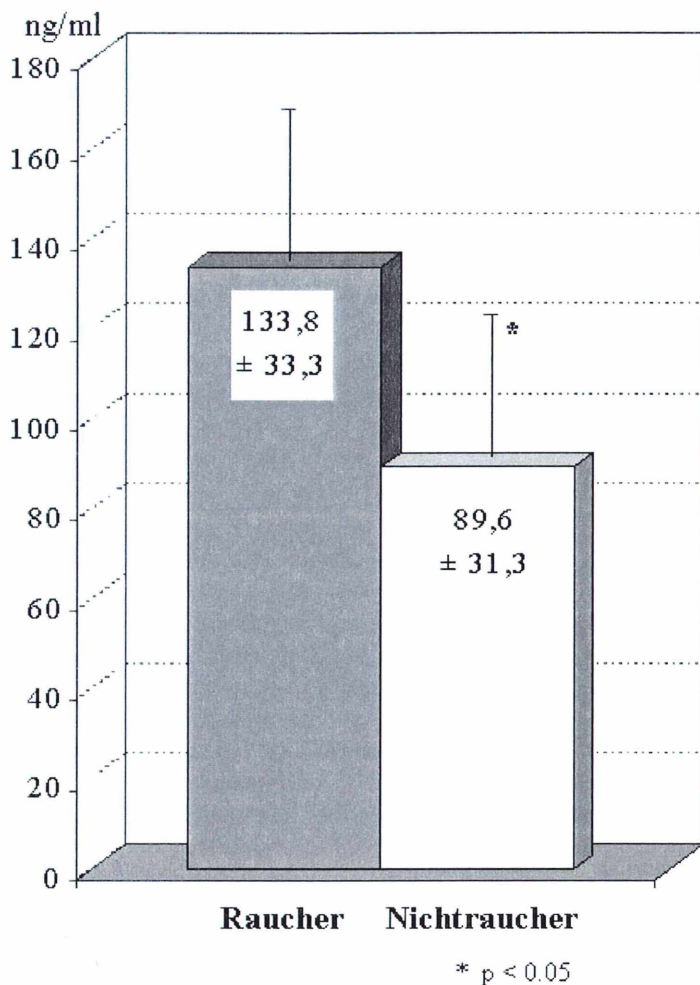


Abbildung 2

Abb. 2: GMP-140 bei 38 Patienten mit koronärer Herzerkrankung

Tab. 1

Pathologische Veränderungen von GMP-140, Fibrinogen und PAI-1 als koronare Risikofaktoren

| | <i>Raucher</i> n = 11 | <i>Exraucher</i> n = 13 | <i>Nichtraucher</i> n = 14 |
|--|--------------------------|----------------------------|-------------------------------|
| GMP-140 (> 118 ng/ml) | 88,9 % | 15,4 % | 16,7 % |
| Fibrinogen (> 400 mg/dl) | 89 % | 76,9 % | 50 % |
| Plasminogenaktivator- inhibitor-1 (PAI-1) (> 70 ng/ml) | 22,2 % | 15,4 % | 7,1 % |

Die bekannte Tatsache, dass Zigarettenrauchen die Fibrinogenspiegel erhöht, konnte trotz dieser Vorselektion mit Bezug auf die international gültige Grenze von 300 mg/dl auch bei unserem Krankengut beobachtet werden. 89% der Raucher hatten deutlich erhöhte Serum-Fibrinogenspiegel über 400 mg/dl, nicht rauchende KHK-Patienten jedoch nur in 50%. Auch der Plasminogenaktivator-Inhibitor PAI-1 war bei rauchenden KHK-Patienten 3x so häufig über 70 ng/ml (Tab. 1). Der Normbereich gesunder Kontrollen liegt in unserem Labor bei 8-50 ng/ml und wird vom Hersteller des Kits bei 11-69 ng/ml angegeben.

Tab. 2

Häufigkeitsverteilung erhöhter Serumkonzentrationen von Fettstoffwechselfaktoren und Fibrinogen

| | |
|------------------------------|--------|
| Cholesterin > 200 mg/dl: | 94,7 % |
| Triglyceride > 200 mg/dl: | 63,2 % |
| LDL > 155 mg/dl: | 94,7 % |
| HDL < 35 mg/dl: | 76,3 % |
| HDL ₂ < 10 mg/dl: | 50,0 % |
| HDL ₃ < 30 mg/dl: | 89,5 % |
| Fibrinogen > 300 mg/dl: | 97,4 % |

©Naturwissenschaftlich-Medizinischen Vereinigung in Salzburg; download unter www.biologiezentrum.at

Eine zusätzlich durchgeführte Regressionsanalyse ergab keine signifikanten Korrelationen zwischen dem Adhäsionsmolekül GMP-140 und den anderen in dieser Studie untersuchten Risikoparameter. GMP-140 könnte somit einen eigenständigen Risikoparameter für die Atheroskleroseentstehung darstellen.

4 Diskussion

Rauchen kann über mehrere Mechanismen die Atherosklerose einleiten und beschleunigen. Vermutlich ist die Kombination mehrerer gefäßschädigender Mechanismen ausschlaggebend (POLLAK, 1989).

Erst die fortgeschrittene Atherosklerose der Blutgefäße mit reduzierter Strömungsgeschwindigkeit führt zur klinischen Manifestation einer Gefäßerkrankung. Der Beginn pathologischer Veränderungen liegt jedoch lange vor der Diagnose "Atherosklerose". Dabei ist Rauchen als eine der Ursachen von Atherosklerose bekannt.

Nach 30jähriger Beobachtung wurde in der Framingham-Studie das schon lang diskutierte Konzept der Hauptrisikofaktoren für kardiovaskuläre Erkrankungen mit Hyperlipidämie, Rauchen und Hypertonie bestätigt (STOKES et al., 1987 in KUNZE und SCHWARZ).

Die Krankenhausmortalität und Reinfarkttrate nach Myocardinfarkt ist bei Nichtrauchern geringer als bei Rauchern (CREMER et al., 1991). Auch unter den Patienten mit angiographisch nachweisbaren Gefäßveränderungen der Arteria carotis interna befinden sich signifikant mehr Raucher ($p \leq 0,001$) als in einer altersangepassten Nichtraucherguppe (DAL BIANCO et al., 1989). Es muss darauf hingewiesen werden, dass viele Patienten die cerebralen Folgen des Zigarettenrauches jedoch nicht mehr erleben, da sie vorher an Myocardinfarkt oder Bronchuskarzinom versterben.

Einen Überblick über die durch Rauchen verursachten kardiovaskulären Schädigungsmechanismen gibt Tabelle 4 wieder. Unsere Untersuchungen zeigten, dass das Selektin GMP-140 bei Rauchern stark erhöht ist und somit bei Nikotinabusus einen wichtigen Faktor in der Initialphase der Pathogenese der Atherosklerose spielen dürfte.

Über die Sekretion von Gewebeplasminogenaktivator (t-PA) wird normalerweise eine exzessive Fibrinablagerung und Mikrothrombose verhindert (STAMMLER und DIEHM, 1995). Im Rahmen der durch Rauchen verursachten endothelialen Dysfunktion ist bei Rauchern der t-PA vermindert und andererseits der Gegenspieler PAI-1 (Plasminogenaktivator Inhibitor) erhöht. Der PAI-1 verhindert die Auflösung von Fibringerinnsel durch t-PA.

Die Ergebnisse unserer Untersuchungen zeigen deutlich, dass dreimal so häufig (22,2 %) ein PAI-1 über 70 ng/ml in der Gruppe der rauchenden KHK-Patienten zu beobachten war als bei KHK ohne Nikotinabusus (Tab 1).

Tabak-assoziierte vaskuläre Schädigungsmechanismen

- Vermehrte Adhäsionsmoleküle (GMP-140, ELAM-1 und ICAM-1) leiten "frühatherosklerotische" Prozesse am Endothel ein (Abb. 1).
- Effekte am Gerinnungssystem: Prokoagulatorische Aktivität bei Anstieg des Fibrinogenspiegels, t-PA-Verminderung und PAI-1-Erhöhung.
- Nikotin bewirkt eine periphere Vasokonstriktion.
- Erhöhte Leukozytenzahlen verändern Rheologie und Mikrozirkulation.
- Hyperreagibilität der Thrombozyten.
- Vermehrung von Carboxyhämoglobin erhöht das Atheroskleroserisiko.
- HDL-, HDL₂- und HDL₃-Verminderung.
- Zunahme toxischer Radikale bei Rauchern
- Durch oxidative Potenz zahlreicher Rauchinhaltsstoffe ergeben sich Defizite an Antioxidantien und erhöhte Blutspiegel oxidiertes Lipide, welche bereits in geringen Mengen die Bildung von chemo-taktischen Faktoren bzw. Adhäsionsmolekülen stimulieren.

Erhöhte Leukozytenzahlen erwiesen sich in epidemiologischen Studien als unabhängiger Risikofaktor für Herzinfarkt und Schlaganfall. In diesem Zusammenhang muß berücksichtigt werden, dass über Adhäsionsmoleküle, die vom Endothel bei Entzündungs- und Immunreaktionen gebildet werden, die Interaktion und Emigration von Leukozyten vermittelt wird. GMP-140 vermittelt die Adhäsion von Thrombozyten mit Leukozyten (JY et al., 1995). Im physiologischen Fall werden Leukozyten durch Adhäsionsmoleküle im Gefäßstrom gebremst und werden ans Endothel gebunden, um an spezifischer Stelle ihre Abwehrfunktionen erfüllen zu können. Im Falle eines fehlenden mikrobiellen Stimulus wird aus den physiologischen Abwehrreaktionen der Leukozyten ein destruktives Geschehen.

Als weiterer pathogenetischer Faktor besteht bei Rauchern eine signifikant erhöhte Erythrozyten-Aggregationsneigung. Zusätzlich wird die Plättchen-Aggregabilität durch Zigarettenrauchen begünstigt (DINTENFASS, 1975).

Gleichzeitig mit der Thrombozyten-Aktivierung werden aus den Thrombozyten-Granula verschiedene Mediatorstoffe freigesetzt, die den Prozeß der Plättchen-Aktivierung weiter unterhalten (PONGRATZ et al., 1995). In diesen Granula ist

auch das von uns untersuchte Adhäsionsmolekül P-Selektin (GMP-140) enthalten, welches als Rezeptor für die Adhäsion von polymorphkernigen Granulozyten und Monozyten an den Thrombozyten fungiert. P-Selektin befindet sich nach der durch Thrombin ausgelösten Aktivierung der Thrombozyten an der Zelloberfläche. Arbeiten von ITOH et al. (1995) zeigen, dass dieses GMP-140 bei Patienten mit akuten koronaren Syndromen ein erhöhtes Risiko für akute kardiale Ereignisse darstellt. Im Gegensatz zur Adhäsion wird die Aggregation über den Plättchen-Rezeptor vermittelt, an den sich vor allem Fibrinogen und auch Faktor XII binden. Über diese Ligand-Rezeptorbindung können dann nebeneinanderliegende Thrombozyten aggregieren. Bevor es jedoch zu einer solchen Aggregation kommt, müssen die Adhäsionsmechanismen mit GMP-140 und anderen Adhäsionsmolekülen bereits abgelaufen sein.

Nach Induktion durch Sauerstoffradikale wird GMP-140 von der intrazellulären Speicherung in den Alpha-Granula der Thrombozyten und den Weibel-Palade Körperchen in den Endothelzellen innerhalb von Minuten an die Zelloberfläche gebracht. Ein deutlicher Anstieg dieser Mechanismen wurde nach Zigarettenrauchexposition an der Ratte beobachtet.

LEHR et al. (1994) beschrieben eine Beziehung von Vitamin C mit der Funktion und dem Anstieg von P-Selektin bei Rauchern. Vitamin C dürfte über Neutralisation der O₂-Radikale einen Anstieg des kritischen Adhäsionsmoleküls GMP-140 verhindern.

Bei fast doppelt so vielen Rauchern als bei den Nichtrauchern konnten Serum-Fibrinogenspiegel > 400 mg/dl beobachtet werden (Tab. 1).

Fibrinogen führt zu einer Steigerung der Plasma- und Blutviskosität und provoziert die Adhäsion von Erythrozyten und Thrombozyten an das Endothel (SEIDEL, 1993). Fibrinogen besitzt eine Schlüsselfunktion bei der Aggregation und ist zentral an der Thrombusbildung beteiligt. Das Plasma-Fibrinogen korreliert signifikant mit dem Zigarettenkonsum (INOUE et al., 1995; HO und JAP, 1994) und erhöht nachweislich die Prävalenz atherosklerotischer Plaques bei Patienten mit kardiovaskulären Risikofaktoren wie Rauchen (LEVENSON et al, 1995).

Studien von COCKERILL et al. (1995) geben erste Hinweise, dass high density Lipoproteine (HDL) durch Hemmung der Adhäsionsmolekül-Expression vor einer KHK schützen könnten. Dieser HDL-Schutzmechanismus dürfte bei Rauchern oft verringert sein.

Zusätzlich ist bekannt, dass bereits minimal oxidierte Low density Lipoproteine (LDL) die Sekretion von chemotaktischen Faktoren bzw. Adhäsionsmolekülen in Endothelzellen stimulieren. Wie bereits erwähnt, wird durch Rauchen eine größere Zahl von O₂-Radikalen gebildet, die natürlich auch die Oxidation von LDL-Partikeln steigern können (RAJAVASHISTH et al., 1990).

Interessant erscheint in diesem Zusammenhang, dass unter einer potenten lipidsenkenden Therapie, wie mit dem HMG-CoA-Reduktasehemmer Fluvastatin, auch eine signifikante Verminderung des Plättchenmembranoberflächenmarkers GMP-140 bewirkt wird, wodurch die vasoprotektiven Eigenschaften der Therapie mit Lipidsenkern bestätigt werden (HUHLE et al., 1999).

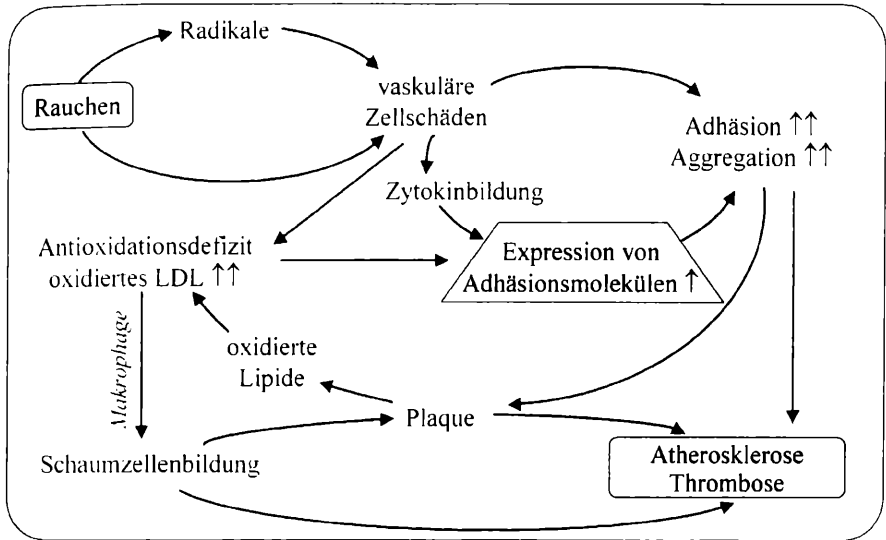


Abb. 3: Pathogenese der frühzeitigen Atherosklerose bei Rauchern

Die Beurteilung der Wertigkeit der GMP-140-Bestimmung in der Risikobewertung bei Zigarettenrauchern muss natürlich die Interaktion mit vielen anderen Risikofaktoren miteinschließen. Bei kombiniertem Vorliegen zusätzlicher anderer atherogener Risikofaktoren zu der Konstellation Rauchen und Erhöhung des Adhäsionsmoleküls GMP-140 sind nicht nur additive sondern auch potenzierende Effekte möglich. Diese Tatsache wird von OSTERUD et al., 1999 bestätigt, welche an gesunden Probanden wichtige kardiovaskuläre Risikofaktoren, wie Lipide und Gerinnungsfaktoren, in Zusammenhang mit löslichem P-Selektin untersuchten und zeigen konnten, dass multiple Korrelationen zwischen P-Selektin und den Risikofaktoren bestanden und Rauchen einen Anstieg mehrerer Parameter bewirkt. Die Korrelationen zwischen den Lipiden und P-Selektin konnten wir vermutlich aufgrund der geringeren Fallzahlen nicht bestätigen, die angeführten Autoren untersuchten 142 Männer und 124 Frauen, von denen ca. 28 % Raucher waren.

Eine graphische Darstellung der Mechanismen von Rauchen als Atheroskleroseinduktor ist in Abb. 3 gegeben. Es gilt heute die durch Rauchen verursachte zelluläre Antwort der Gefäßwand mit Expressierung von

Adhäsionsmolekülen und begünstigte Bildung von Endotheldefekten und Plaques bzw. Gefäßverschlüssen möglichst zu verhindern. Gerade bei den kardiovaskulären Erkrankungen wirkt sich ein Nichtraucherrend am allerschnellsten aus. Das Herzkreislaufsystem erholt sich nach Wegfall der Noxe Zigarettenrauch kontinuierlich.

In einem experimentellen Modell einer kardialen Ischämie verhinderten Antikörper gegen P-Selektin zu erwartende Nekrosen (FRENETTE und WAGNER, 1996).

Diese Hemmung von Selektin läßt auf eine suffiziente Behandlung der Atherosklerose in der Zukunft hoffen.

5 Literatur

- BLANN, A.D., G.Y. LIP, D.G. BEEVERS, C.N. MCCOLLUM (1997): Soluble P-selectin in atherosclerosis: a comparison with endothelial cell and platelet markers. *Thromb Haemost*, 77(6): 1077-1080
- COCKERILL, G.W., K.A. RYE, J.R. GAMBLE, M.A. VADAS, P.J. BARTER (1995): High-density lipoproteins inhibit cytokine-induced expression of endothelial cell adhesion molecules. - *Arterioscl Thromb Vas*, 15(11): 1987-1994
- CREMER, P., D. NAGEL, B. CABROT, R. MUCHE, H. ELSTER, D. MANN, D. SEIDEL (1991): Göttinger Risiko-Inzidenz- und Prävalenzstudie (GRIPS) Springer Verlag Berlin, Heidelberg, New York
- DAL BIANCO, P., K. ZEILER, CH. BAUMGARTNER, H. KOLLEGER, W ODER, L. DEECKE (1989): Nikotinkonsum Risikofaktor für den Schlaganfall? *Wien Klin Wochenschr*, 101(20): 687-694
- DINTENFASS, L. (1975): Elevation of blood viscosity, aggregation of red cells, haematocrit values and fibrinogen levels in cigarette smokers. - *Med J Aust*, 1: 617-620
- FRENETTE, P.S., D.D. WAGNER (1996): Adhesion Molecules - Part II: Blood Vessels and Blood Cells. - *New Engl J Med*, 335(1): 43-45
- HABENICHT, A.J.R., P.B. SALBACH, U. JANSSEN-TIMMEN, R. ZIEGLER, G. SCHEITTLER (1992): Pathophysiologische Mechanismen der Atherogenese unter besonderer Berücksichtigung des Lipidstoffwechsels. - *Internist*, 33: 2-8
- HO C.H., T.S. JAP (1994): Do smoking and diabetes change the hemostatic parameters? - A study in the chinese people. - *Thromb Res*, 76(6): 569-576
- HUHLE, G., C. ABLETSHAUSER, N. MAYER, G. WEIDINGER, J. HARENBERG, D.L. HEENE (1999): Reduction of platelet activity markers in type II hypercholesterolemic patients by a HMG-CoA-reductase inhibitor. *Thromb Res*, 95(5): 229-234
- INOUE, T., K. OKU, K. KIMOTO, M. TAKAO, J. NOMOTO, K. HANDA, S. KONO, K. ARAKAWA (1995): Relationship of cigarette smoking to the severity of coronary and thoracic aortic atherosclerosis. - *Cardiology*, 86(5): 374-379

- ITO, T., K. NAKAI, M. ONO, K. HIRAMORI (1995): Can the risk for acute cardiac events in acute coronary syndrome be indicated by platelet membrane activation marker P-selectin? - *Coronary Artery Dis*, 6(8): 645-650
- JY, W. W.-W. MAO, L.L. HORSTMAN, J. TAO, Y.S. AHN (1995): Platelet microparticles bind, activate and aggregate neutrophils in vitro. - *Blood Cell Mol Dis*, 21(22): 217-231
- KUNZE, M., B. SCHWARZ (1989): Rauchen und Atherosklerose. *Wien Klin Wochenschr*, 101(20): 683-687
- LEHR, H.-A., B. FREI, K.-E. ARFORS (1994): Vitamin C prevents cigarette smoke-induced leukocyte aggregation and adhesion to endothelium in vivo. - *Proc Natl Acad Sci USA*, 91: 7688-7692
- LEVENSON, J., P. GIRAL, M. RAZAVIAN, J. GARIEPY, A. SIMON (1995): Fibrinogen and silent atherosclerosis in subjects with cardiovascular risk factors. *Arterioscl Thromb Vas*, 15(9): 1263-1268
- OSTERUD, B., E.O. ELVEVOLL, J. BROX, T. ANDERSSSEN, L.T. ELIASSEN, H. HALVORSEN, P. HOGMO, H. KVERNMO, K. LIA, T. LUND, J.O. OLSEN, R.L. OLSEN, C.S. ENGSTAD, E. VOGNILD (1999): Haemostatic parameters related to lipids and adhesion molecules. - *Blood Coagul Fibrin*, 10(8): 465-470
- POLLAK, H. (1989): Tabak-assoziierte Erkrankungen des Herz-Kreislaufsystems. *Herz Kreislauf Austria*, 5: 132-136
- PONGRATZ, G., K. POHLE, D. STINGL, K. BACHMANN (1995): Thrombozytenaktivierung und Thrombozytenaggregation am arteriosklerotisch veränderten Endothel. - *Deut Med Wochenschr*, 120: 1009-1014
- RAJAVASHISTH, T.B., A. ANDALIBI, M.C. TERRIT, J.A. BERLINER, M. NAVAB, A.M. FOGELMAN, A.J. LUSIS (1990): Induction of endothelial cell expression of granulocyte and macrophage colony-stimulating factors by modified low density lipoproteins. - *Nature*, 344: 254-257
- SEIDEL, D. (1993): Risikofaktoren der Arteriosklerose. Unterschiedliche Profile - unterschiedliche Mechanismen? - *Z Kardiol*, 82(5): 33-37
- SEMENOV, A.V., Y.A. ROMANOV, S.A. LOKTIONOVA, O.Y. TIKHOMIROV, M.V. KHACHIKIAN, S.A. VASIL'EV, A.V. MAZUROV (1999): Production of soluble P-selectin by platelets and endothelial cells. *Biochemistry (Mosc)*, 64(11): 1326-1335
- STAMMLER, F., C. DIEHM (1995): Rauchen und periphere Gefäßleiden. - *Z ärztl Fortbild*, 89: 459-466
- STOKES, J., W.B. KANNEL, P.A. WOLF, L.A. CUPPLES, R.B. D'AGOSTINO (1987): The relative importance of selected risk factors for various manifestations of cardiovascular disease among men and women from 35 to 64 years old: 30 years of follow-up in the Framingham Study. - *Circulation*, 75(5): 65-73

Dr. Werner Kullich

Ludwig Boltzmann Institut für

Rehabilitation interner Erkrankungen

Thorerstraße 26

A-5760 Saalfelden

ZOBODAT - www.zobodat.at

Zoologisch-Botanische Datenbank/Zoological-Botanical Database

Digitale Literatur/Digital Literature

Zeitschrift/Journal: [Berichte der Naturwissenschaftlich-Medizinischen Vereinigung in Salzburg](#)

Jahr/Year: 2001

Band/Volume: [13](#)

Autor(en)/Author(s): Kullich Werner, Machreich Kurt, Schwann Helmut, Klein Gert

Artikel/Article: [VERMEHRTE ADHÄSION DURCH P-SELEKTIN AM GEFÄSSENDOTHEL VON RAUCHERN MIT KORONARER HERZERKRANKUNG. 27-40](#)