



Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg
Medizinische Fakultät Mannheim
Dissertations-Kurzfassung

**Auswirkung des Rauchens auf kardiovaskuläre und renale
Risikomarker und Mortalität unter Berücksichtigung der
genetischen Prädisposition**

Autor: Graciela E. Delgado Gonzáles de Kleber
Institut / Klinik: V. Medizinische Klinik
Doktorvater: Prof. Dr. W. März

Das Rauchen ist einer der wichtigsten vermeidbaren Risikofaktoren für Morbidität und Mortalität weltweit. Der Konsum von Tabak ist dabei mit einer Vielzahl unterschiedlicher Erkrankungen assoziiert, u.a. der Entstehung von Atherosklerose. Zigarettenrauchen ist assoziiert mit vaskulärer Entzündung und beschleunigt dabei insbesondere die Atherosklerose in den Koronararterien, der Aorta, der Carotiden und den großen Arterien des peripheren Kreislaufs. Maßgebliche Mechanismen sind der oxidative Stress und Entzündungsprozesse. Am Anfang der Atherosklerose steht der Funktionsverlust des Endothels und das Rauchen stellt einen wichtigen Risikofaktor für die Entstehung einer endothelialen Dysfunktion dar. In der vorliegenden Arbeit konnte gezeigt werden, dass Raucher im Vergleich zu den Teilnehmern die niemals geraucht hatten (Niemals-Raucher) Veränderungen in der Konzentration löslicher Zelladhäsionsmoleküle aufwiesen, welche unabhängig von möglichen confoundern waren. Hohe Konzentrationen von den Adhäsionsmolekülen sICAM-1, sVCAM-1 und vWF waren sowohl bei aktiven Rauchern als auch bei Niemals-Rauchern mit einem erhöhten Mortalitätsrisiko assoziiert. Für sL-Selektin konnte beobachtet werden, dass aktive Raucher verminderte Konzentrationen aufwiesen und eine inverse Assoziation mit der Mortalität vorlag, nicht jedoch bei Niemals-Rauchern. Bei aktiven Rauchern war sL-Selektin der stärkste Risikoprädiktor und konnte die Vorhersage des kardiovaskulären Risikos in dieser Gruppe von Personen mit bereits hohem kardiovaskulärem Risiko verbessern. Während andere Marker wie sICAM-1 mit längerer Zeit seit dem Rauchstopp in etwa das gleiche Niveau erreichten wie bei den Niemals-Rauchern blieb die Konzentration des sL-Selektins erniedrigt. sVCAM-1 und sL-Selektin sind essentiell für die Aktivierung der angeborenen Immunantwort und entsprechend wiesen aktive Raucher eine geringere Anzahl an Natürlichen Killerzellen auf. Die Gesamtleukozytenzahl war bei aktiven Rauchern dagegen deutlich erhöht, hauptsächlich aufgrund einer erhöhten Anzahl an Monozyten und Neutrophilen, jedoch war auch die Anzahl der Zellen des adaptiven Immunsystems (T- und B-Zellen) bei den Rauchern höher als bei den Nichtrauchern. Hinsichtlich des Mortalitätsrisikos waren Neutrophile Granulozyten direkt und Lymphozyten invers assoziiert, jedoch nur bei den Niemals-Rauchern und nicht bei den Rauchern. Insbesondere ein erhöhter Neutrophilen-zu-Lymphozyten Ratio (NLR) war in der LURIC-Kohorte ein starker Marker für ein erhöhtes Mortalitätsrisiko, jedoch ebenfalls nur bei den Niemals-Rauchern. Mögliche Gründe für diesen Unterschied könnten die bei Rauchern bereits erhöhten Leukozytenwerte sein, die dadurch keine prognostische Aussagekraft mehr aufweisen, oder direkte immunmodulatorische Effekte des Tabakkonsums. Verschiedene Studien haben eine persistierende Leukozytose bei Personen gezeigt, die mit dem Rauchen aufgehört haben. In der LURIC-Studie kehrten die Werte aller Leukozyten-Untergruppen parallel zu einer längeren Rauchabstinenz auf ein Niveau zurück, welches mit dem der Niemals-Raucher vergleichbar war. Es wird diskutiert, dass die langanhaltende Wirkung des Rauchens zumindest teilweise auf Veränderungen des DNA-Methylierungsmusters zurückgeführt werden kann. In meiner Analyse fand ich 1071 CpGs, welche nach Bonferroni-Holm-Korrektur signifikant unterschiedliche Methylierungsgrade aufwiesen im Vergleich der aktiven Raucher mit den Niemals-Rauchern. Die signifikantesten Loci waren dabei in der Nähe von Genen lokalisiert, welche u.a. mit der Regulation von Zellzyklus und Apoptose assoziiert sind und damit auch mit der Entstehung von Krebs. Für alle Genloci war eine Abnahme des Methylierungsgrades ausgehend von den Niemals-Rauchern über die Ex-Raucher bis zu den aktiven Rauchern zu beobachten. Auch bei den Ex-Rauchern, die bereits vor mehr als 20 Jahren mit dem Rauchen aufgehört hatten, war der Methylierungsgrad noch niedriger verglichen mit den Studienteilnehmern, welche niemals geraucht hatten. Die Ergebnisse dieser Arbeit zeigen, dass Rauchen mit unterschiedlichen

kardiovaskulären Risikofaktoren assoziiert ist und deren Assoziation mit der Mortalität beeinflusst. Veränderungen in den Markerprofilen sind teilweise langhaltend und Jahre nach dem Rauchverzicht noch unterschiedlich im Vergleich zu Teilnehmern, welche niemals geraucht hatten. Eine mögliche Erklärung für die persistierenden Effekte könnte eine Veränderung des Methylierungsmusters sein. Eine solche Veränderung, Hypomethylierung bei der Mehrzahl der Loci, war teilweise auch bei langjährigen Ex-Rauchern noch zu beobachten.