

Lipidstoffwechselstörungen und Arteriosklerose

– Diagnostik, therapeutische Strategien und Prävention –

F. Blessing, Y. Wang, J. Wilpert, J. Blessing

Einleitung:

Wissenschaftler im antiken Griechenland beschrieben erstmals die Verhärtung (Sklerose) der Schlagadern (arteriae) und prägten den Begriff der Arteriosklerose. Die Folgen der Arteriosklerose wie koronare Herzerkrankung, Schlaganfall, periphere arterielle Verschlusskrankheit (pAVK) liegen heutzutage als Todesursache noch immer vor den Tumorerkrankungen. Es war Windaus, der als erster im Jahr 1912 entdeckte, dass der arteriosklerotische Plaque eine massive Anreicherung von Cholesterinestern enthält. Joseph Leonard Goldstein beschrieb anschließend, dass sich Makrophagen durch die Aufnahme chemisch modifizierter LDL-Partikel zu Schaumzellen umwandeln. 1980 waren dann die Statine (HMG-CoA-Reduktase-Hemmer) verfügbar und wurden 1994 mit der 4S-Studie erstmals in größerem Maße zur Therapie der Hypercholesterinämie eingesetzt. Im Jahr 1990 eröffneten Wissenschaftler wie Ross und Libby neue Perspektiven in der Pathogenese der Arteriosklerose. Sie konnten zeigen, dass die arteriosklerotische Läsion als Ergebnis exzessiver inflammatorischer und fibroproliferativer Prozesse zu verstehen ist und eine Antwort auf vielfältige Formen der Schädigung des Endotheliums und der glatten Muskelzellen der Arterienwand darstellt. Eine Vielzahl von Wachstumsfaktoren, Zytokinen und vasoregulatorischen Molekülen partizipieren an diesem Prozess. Auf Grund dieser Erkenntnisse ist heutzutage allgemein akzeptiert, dass die In-

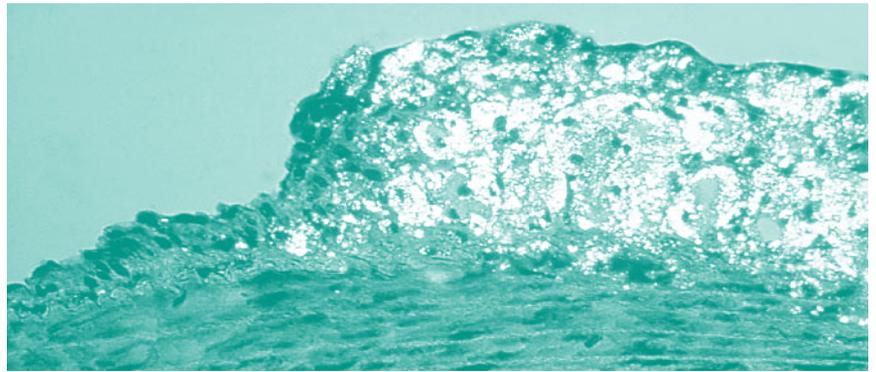


Bild 1 Der atherosklerotische Plaque enthält eine massive Anreicherung von Cholesterinestern [Windaus, 1912].

flammation eine entscheidende Rolle bei der Entwicklung der Arteriosklerose spielt.

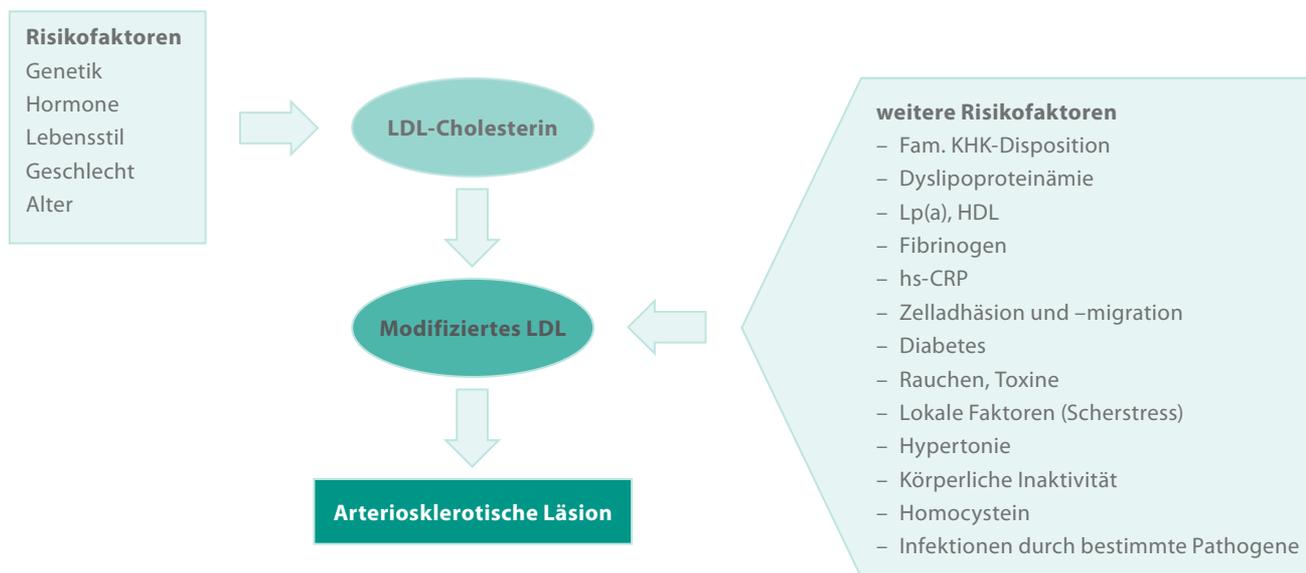
Der Prozess der Arteriosklerose verläuft während Jahrzehnten inapparent und klinische Symptome treten erst im fortgeschrittenen Stadium auf. Im Folgenden sollen diagnostische Möglichkeiten sowie therapeutische und präventive Strategien im Zusammenhang mit Lipidstoffwechselstörungen aufgezeigt werden.

Arteriosklerose-relevante Risikofaktoren und ihre klinische Bedeutung

Low-density-lipoprotein-Cholesterin (LDL-Cholesterin)

Die Höhe des LDL-Cholesterins wird neben Hormonen (vor allem den Steroidhormonen), Alter, Geschlecht und Lebensstil vor allem durch die LDL-Rezeptor-Aktivität und andere genetische Vorgaben beeinflusst. Generell kann man davon ausgehen,

dass erhöhte Gesamtcholesterinspiegel > 240 mg/dl, insbesondere aber auch LDL-Cholesterin-Spiegel > 160 mg/dl mit einem erhöhten KHK-Risiko assoziiert sind. Die klinische Manifestation einer KHK kann jedoch im individuellen Fall erhebliche Unterschiede im zeitlichen Auftreten zeigen. So trat z. B. bei einem Zwillingsspaar mit familiärer Hypercholesterinämie und annähernd gleichen Cholesterinspiegeln ein tödlicher Herzinfarkt bei einem Zwilling im 10. und bei dem anderen erst im 50. Lebensjahr auf. Auch tierexperimentell konnte gezeigt werden, dass neben erhöhten Cholesterinspiegeln weitere Faktoren die Ausbildung einer Arteriosklerose beeinflussen. Hierzu gehören ein erhöhter Blutdruck, diabetische Stoffwechsellage, Nierenerkrankungen, erhöhtes LP(a), erhöhte Fibrinogenspiegel, erniedrigte HDL-Cholesterin-Spiegel und damit verbunden ein ungünstiger LDL/HDL Quotient, Zigarettenrauchen und die familiäre Disposition.



Schematische Darstellung der Ursachen der Arteriosklerose.

Lipoprotein(a)

Lp(a) ist dem LDL-Cholesterin strukturell nahe verwandt. Die Höhe des Lp(a)-Blutspiegels ist genetisch determiniert und Lp(a)-Spiegel über dem Normbereich sind bisher medikamentös nicht behandelbar. Bei LDL-Spiegeln >150 mg/dl ist ein erhöhter Lp(a)-Spiegel diagnostisch relevant, da dann das kardiovaskuläre Risiko deutlich ansteigt. Erhöhte Lp(a)-Spiegel kommen bei ca. 20% der Bevölkerung vor. Molekular handelt es sich um einen LDL-Komplex mit einem Apolipoprotein, das eine Strukturhomologie zum Plasminogen aufweist und mit apo(a) bezeichnet wird. Durch seine Plasminhomologie kann das Lp(a) die Fibrinolyse durch Konkurrenz mit Plasminogen an der t-PA Bindungsstelle beeinflussen und somit eine prothrombotische Wirkung entfalten. Die Biosynthese und der Metabolismus von Lp(a) sind noch nicht abschliessend geklärt und eine physiologische Funktion des Lp(a) noch nicht bekannt. Sekundär kann der Lp(a)-Spiegel bei einem nephrotischen Syndrom und bei starken entzündlichen Reaktionen sowie nach Operationen erhöht sein. Nach dem Ausheilen der Grunderkrankung normalisiert sich der Lp(a)-Spiegel jedoch in der Regel im Verlauf von ca. vier Wochen wieder.

Hochsensitives C-Reaktives Protein (hs-CRP)

Das CRP gehört zur Familie der Pentraxine und ist ein Akute-Phase-Protein. Es ist ein unspezifischer Indikator einer Inflammation und repräsentiert das am besten untersuchte proinflammatorische Molekül. CRP hat eine Halbwertszeit von ca. 18 h und im Vergleich mit anderen Proteinen handelt es sich um ein relativ stabiles Serumprotein. Bei einer akuten Inflammation steigt die CRP-Konzentration während der ersten 6–8 Stunden an und erreicht den Peak in der Regel nach 48 Stunden. CRP wird größtenteils von den Hepatozyten gebildet und seine Synthese bzw. die Transkription wird von unterschiedlichen Zytokinen kontrolliert, wobei Interleukin-6 (IL-6) der primäre Stimulus zu sein scheint. CRP wird außer in der Leber auch lokal in den glatten Gefäßmuskeln und in den Makrophagen der atherosklerotischen Läsionen produziert und spielt höchstwahrscheinlich eine pathogenetische Rolle bei der atheromatösen Plaquerulnabilität.

Hs-CRP wird zur Risikostratifizierung und Abschätzung einer Therapienotwendigkeit herangezogen (Tab. 1).

Fibrinogen

Fibrinogen ist eines der größten Glycoproteine im menschlichen Blut. Es wird hauptsächlich in der Leber synthetisiert und der Syntheseprozess wird von einer Vielzahl von Zytokinen beeinflusst. Fibrinogen ist das wesentliche Effektorprotein der Gerinnungskaskade, führt zur Thrombozytenaggregation und stellt die wesentliche Determinante der Plasmasviskosität dar. Die Blutspiegel von Fibrinogen korrelieren mit dem Alter, Nikotinabusus, LDL-Cholesterin, physischer Aktivität, sozialer Klasse und Alkoholkonsum. Bei entzündlichen Reaktionen kann der Fibrinogenspiegel um das bis zu 4-fache ansteigen. Hohe Fibrinogenspiegel bewirken eine Verschlechterung der Rheologie und Mikrozirkulation, wirken prokoagulatorisch und bewirken eine Adhäsion von Makrophagen an das Endothel. Aus epidemiologischen Studien geht hervor, dass

Tabelle 1 Hs-CRP Spiegel und KHK-Risiko (Ridker; PM 2002)

| hs-CRP | Schweregrade des KHK-Risikos |
|--------------|------------------------------|
| < 1,0 mg/L | geringes |
| 1,0–3,0 mg/L | mittleres |
| >3,0 mg/L | hohes |

Fibrinogenspiegel > 300 mg/dl mit einem deutlich erhöhten Risiko für arteriosklerotische Gefäßerkrankungen einhergehen.

Homocystein

Homocystein ist eine schwefelhaltige Aminosäure, die normalerweise in natürlichen Nahrungsquellen nicht vorkommt. Homocystein wird intrazellulär metabolisiert und nur ein geringer Anteil findet sich im Plasma wieder. Zu den Krankheiten, die mit einer Hyperhomocysteinämie assoziiert sind, gehören die Arteriosklerose der Carotiden, die koronare Herzerkrankung, der Schlaganfall, die pAVK, und venöse Thrombembolien. Der vermutete pathogenetische Mechanismus ist eine oxidative Schädigung des Gefäßendotheliums durch eine Suppression des Vasodilatators NO was wiederum zu einer vermehrten Proliferation von glatten Gefäßmuskelzellen, zu einer vermehrten Plättchenaktivierung und Plättchenaggregation und zur Hyperkoagulation führt.

Sekundär bedingte Hyperlipoproteinämien

Verschiedene Erkrankungen können sekundär eine ungünstige Veränderung des Fettstoffwechsels bewirken und damit eine deutliche Erhöhung des Arterioskleroserisikos bedingen. Hierzu gehört beispielsweise die Hypothyreose. Etwa 30 % der Patienten mit Hypothyreose zeigen erhöhte Gesamtcholesterin- und LDL-Cholesterin-Spiegel. Patienten mit Diabetes Typ II weisen als Folge der Insulinresistenz bzw. des Insulinmangels in den meisten Fällen erhöhte Triglyceridspiegel und ein erniedrigtes HDL-Cholesterin auf. Häufig resultiert hieraus eine deutliche Verschlechterung des LDL/HDL-Quotienten. Auch bei nierenkranken Patienten kommt es zu einer negativen Beeinflussung des Fettstoffwechsels. Die häufige Heparinapplikation bedingt eine Dauermobilisierung der gefäßwandständigen Lipoproteinlipase bei dialysepflichtigen Patienten. Dadurch kommt es zu einer Erschöpfung der Lipoproteinlipa-

seaktivität und zur Hypertriglyceridämie mit konsekutiv vermindertem HDL-Cholesterin.

Therapieoptionen und Therapieziele

In der Regel kommen zur medikamentösen Absenkung des Gesamt- bzw. LDL-Cholesterins die HMG-CoA-Reduktasehemmer (Statine) zum Einsatz. Erreicht ein kardiovaskulärer Hochrisikopatient nicht den angestrebten LDL-Zielbereich (Tab. 2) von unter 100 mg/dl sollte eine höhere Dosierung der zur Verfügung stehenden lipidsenkenden Medikamente bzw. eine Kombinationstherapie eingeleitet werden. Der aktuellen Datenlage ist zu entnehmen, dass im Falle einer unzureichenden LDL-Absenkung ein Cholesterin-Resorptionshemmer in Kombination mit einem Statin effektiver ist als die alleinige Dosiserhöhung des Statins. Auch wenn selbst unter hohen Dosen die Rate an unerwünschten Wirkungen vergleichsweise gering ist. Die Inzidenz einer Leberenzymerrhöhung bei Patienten, die mit hohen Dosen von Atorvastatin, Simvastatin oder Fluvastatin (je 80 mg/d) behandelt wurden lag bei 0,5–3 %. Auch die Inzidenz von Myopathien war in allen durchgeführten Studien gering. Epidemiologische Studien und Tierexperimente deuten jedoch darauf hin, dass der Cholesterinspiegel nicht beliebig abgesenkt werden sollte. Es wird ein Zusammenhang zwischen niedrigem Cholesterin und dem Risiko für Schäden an Retina und Nervus opticus sowie hämorrhagischem Insult und Mortalität vermutet.

Aufgrund der Annahme, dass CRP auch direkte proatherogene Eigenschaften besitzt, rückte es ebenfalls in den Fokus therapeutischer Strategien. In placebo-kontrollierten Studien konnten Statine die CRP-Konzentration um bis zu 50 % senken. Der Einfluß der Statintherapie auf das CRP und die kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität wurde zuerst von Ridker et al. nachgewiesen. In zwei Studien, die mit Lovastatin und Pravastatin durchgeführt wurden, konnte gezeigt werden, dass das CRP unabhängig vom cholesterinsenkenden Effekt dieser Medikamente abgesenkt werden konnte. Dies impliziert, dass auch Patienten mit niedrigen Gesamt- und LDL-Cholesterin-Spiegeln von einer Statintherapie profitieren könnten.

Sekundär bedingte Störungen des Lipidstoffwechsels sollten durch Behandlung der jeweiligen Grundkrankheit erfolgen. Sollte dies nicht gelingen, müssen auch hier lipidsenkende medikamentöse Therapiemaßnahmen eingeleitet werden.

Die Therapie der ausgeprägten Hypertriglyceridämie ist schwierig und häufig nur sehr eingeschränkt möglich. Maßnahmen sind strenge Diät, absolute Alkoholkarenz, Fibrate und im Extremfall Plasmatherapie.

Lipidapherese – Ultima Ratio in der Behandlung einer Hypercholesterinämie:

Bei nachgewiesener Arteriosklerose und hohen LDL-Cholesterin-Spiegeln, die durch eine medikamentöse Therapie nicht in ausreichendem Umfang abgesenkt werden können, müssen alterna-

Tabelle 2 LDL-Cholesterin Zielbereiche in Abhängigkeit von vorhandenen kardiovaskulären Risikofaktoren

| LDL-C Zielbereich* | KHK Risiko |
|--------------------|---|
| < 160 mg/dl | Keine Risikofaktoren vorhanden |
| < 130 mg/dl | Einer der folgenden Risikofaktoren vorhanden (RR erhöht, positive Familienanamnese für KHK, Lp(a)-Erhöhung) |
| < 100 mg/dl | Zwei oder mehr Risikofaktoren oder manifeste KHK |
| < 70 mg/dl | Hochrisikopatienten (KHK und Diabetes) |

* gültig für Erwachsene nach dem vollendeten 20 Lebensjahr.

Tabelle 3 Effizienz der extrakorporalen Elimination von unterschiedlichen atherogenen Komponenten durch die verschiedenen Techniken.

| Methode | Vorteile – Nachteile | Reduktion (%) | | | |
|-------------------------------|---|---------------|-------|-------|------------|
| | | LDL-C | HDL-C | LP(a) | Fibrinogen |
| Plasma Austausch | nicht selektiv – Gefahr von Infektionen | 53–63 | 58–60 | 43 | 68–76 |
| Kaskadenfiltration | halbselektiv – Gefahr von Infektionen | 53–63 | 25–30 | 15 | 30–35 |
| Dextran-Sulfat-LDL-Absorption | selektiv | 60–62 | 15–17 | 15 | 10–15 |
| Immunoabsorption | selektiv | 58–62 | 25–30 | 22 | 25–32 |
| H.E.L.P. | selektiv | 60–68 | 15–18 | 60 | 58–65 |
| Polyacrylat-adsorption | selektiv, potentielle Gefahr des Ablösens von Mikropartikeln vom Absorber | 45–68 | 0–9 | 43–63 | 6–12 |

Literatur: Bosch T. 2000; Keller C. 1991; Bambauer

tive Verfahren zur Lipidsenkung eingesetzt werden. In Deutschland kommen derzeit 5 verschiedene Aphereseverfahren zur Anwendung (Tab. 3).

Diese Verfahren sind bezüglich der LDL-C-Absenkung vergleichbar, unterscheiden sich jedoch in der Selektivität der eliminierten Lipoproteine, dem behandelbaren Plasmavolumen, der Elimination anderer Makromoleküle und im Nebenwirkungsspektrum. Plasmaaustausch und Kaskadenfiltration kommen wegen ihrer geringen Selektivität und dem deutlich höheren Nebenwirkungsprofil in Deutschland nicht mehr zum Einsatz. Generell kommt die Lipidapherese nur für ausgewählte Patienten (meist junges Alter, manifeste KHK oder pAVK) in Frage, bei denen alle medikamentösen und nicht-pharmakologischen Therapiealternativen maximal ausgeschöpft sind. Die hohen Kosten dieses Verfahrens sind angesichts der deutlich verbesserten Morbidität und Mortalität in diesem kleinen Kollektiv gerechtfertigt. Die Behandlungsfrequenz ist abhängig von der Höhe des LDL-Cholesterins. In aller Regel wird im wöchentlichen oder 14-tägigen Rhythmus mit der LDL-Apherese behandelt. □

Kontakt:

Prof. Dr. med. Josef Blessing
Virchowstraße 10 c
78224 Singen

EU bulletin

Bereitschaftsdienst

Der Ausschuss für Beschäftigung und soziale Angelegenheiten des Europäischen Parlaments hat sich für Änderungen des Gemeinsamen Standpunktes des Rates zur Arbeitszeitrichtlinie ausgesprochen. Die Abgeordneten fordern den gesamten Bereitschaftsdienst einschließlich der inaktiven Zeit als Arbeitszeit anzusetzen. Die Höchstarbeitszeit soll auf 48 Stunden begrenzt werden, wobei die Möglichkeit der Überschreitung durch einzelvertragliche Vereinbarungen drei Jahre nach Inkrafttreten der Richtlinie entfallen soll. □

Gemeinschaftsstrategie

Die Europäische Kommission hat eine Gemeinschaftsstrategie zur Bekämpfung seltener Krankheiten in Form einer Mitteilung wie auch eines Vorschlages für Ratsempfehlungen angenommen. Die Strategie zielt darauf ab, die Mitgliedstaaten bei der Erkennung, Prävention, Diagnose, Behandlung, Versorgung und Erforschung von seltenen Krankheiten in Europa zu unterstützen. □

Telemedizin

Die Europäische Kommission hat ein Maßnahmen-Paket vorgestellt, das die Verbreitung der Telemedizin in Europa vorantreiben soll. Damit werde die Patientenversorgung verbessert und die Effizienz des Gesundheitswesens erhöht. Auch müsse mehr Rechtssicherheit geschaffen werden. □

EU-weites Rauchverbot

Die Europäische Kommission denkt über ein Eu-weites Rauchverbot am Arbeitsplatz nach. Geplant sei, zunächst ein Konsultationsverfahren zu starten. □

Gesundheitsstrategie angenommen

Das Europäische Parlament hat eine Entschließung zur Gesundheitsstrategie der EU 2008–2013 angenommen. U. a. forderten die Abgeordneten:

- Bekämpfung von Unfällen und Verletzungen am Arbeitsplatz
- Intensivierung von Impfkampagnen
- Konzept einer gesunden Lebensweise □