

Risikofaktor Zigarettenrauchen

Wege der Einwirkung auf Herz und Kreislauf noch unklar

Uwe Spohr

Aus der Abteilung für Klinische Pharmakologie
der Medizinischen Universitätsklinik Heidelberg

Umfangreiche amerikanische Studien haben mehrfach belegt, daß

- ▶ Zigarettenrauchen
- ▶ der erhöhte Cholesterinspiegel im Blut und
- ▶ der Bluthochdruck

die drei hauptsächlichen Risikofaktoren für die koronare Herzkrankheit sind (1, 2*). Außerdem hat es sich gezeigt, daß diese Risikofaktoren synergistisch zusammenwirken, auch für das Risiko eines Herzinfarktes mit tödlichem Ausgang oder ohne Todesfolge. Überdies ist die Wirkung „dosisabhängig“. Das Zigarettenrauchen weist ferner eine enge Assoziation zur peripheren Verschlusskrankheit auf (3).

Die epidemiologischen Daten über eine Verbindung zwischen Zigarettenrauchen und zerebrovaskulären Erkrankungen sowie Angina pectoris sind nicht schlüssig. Gleichwohl ist es von Interesse, daß im Akutexperiment das Zigarettenrauchen oder Kohlenmonoxid die Schmerzschwelle bei Patienten mit Angina pectoris oder peripherer Verschlusskrankheit herabsetzen (4, 5). Allerdings ist wenig bekannt über die Wirkmechanismen, mit denen das Zigarettenrauchen die genannten arteriosklerotischen kardiovaskulären Erkrankungen in Gang setzt und unterhält. Bei vielen Patienten mit Sekundenherztod werden ausgeprägte Atherome in den Koronarien gefunden, jedoch ohne thrombotischen Verschluss der Gefäßlichtung,

andererseits finden sich bei einem transmuralen Myokardinfarkt sowohl schwere koronare Atherome als auch thrombotische Gefäßverschlüsse.

Falls das Rauchen zum Beispiel über die Bildung von Atheromen und Thrombosen wirkt, warum gilt dies dann nicht auch durchgehend für den apoplektischen Insult, der enger mit dem Bluthochdruck korreliert ist als mit den beiden anderen einzelnen Risikofaktoren wie der Hyperlipidämie und dem Rauchen, welche beide verlässliche Vorhersagen über die Entwicklung einer koronaren Herzkrankheit zulassen (1)? Das Risiko eines Rauchers, an der koronaren Herzkrankheit zu erkranken, ist etwa gleich groß wie das Risiko an einer peripheren Verschlusskrankheit zu erkranken. Hingegen scheint nach den begrenzt vorliegenden Daten das Rauchen venöse Thromboembolien nicht zu fördern, obgleich Befunde vorliegen, die theoretisch eine verstärkte Thromboseneigung bewirken könnten (6, 7). Nur schwerlich ist einzusehen, warum das Rauchen die koronare Herzkrankheit und die periphere Verschlusskrankheit fördern soll, nicht aber den apoplektischen Insult, wobei das Risiko einer venösen Thromboembolie unverändert bleibt. Während das Zigarettenrauchen im Akutversuch den Blutdruck erhöht und die Herzfrequenz beschleunigt, wird bei Rauchern der chronische Bluthochdruck nicht gehäuft beobachtet. Das Rauchen von zwei Zigaretten gleich

Von allen Umweltfaktoren, durch die die koronare Herzkrankheit und die periphere Verschlusskrankheit gefördert werden, ist das Zigarettenrauchen der schwerwiegendste. Bei allen noch offenen Fragen, auf welche Weise das Zigarettenrauchen Herz und Kreislauf schädigt, ist das Nichtrauchen als Einzelmaßnahme der wirksamste Schutz für die Umwelt, das Herz und den Kreislauf.

nacheinander bewirkt ferner einen Anstieg des Plasmacortisols und der freien Fettsäuren (8). Diese Veränderungen des Kreislaufs und des Stoffwechsels bleiben von CoHb unbeeinflusst (8). Nikotin bewirkt außerdem eine Erhöhung des Plasmaadrenalinpiegels und der Konzentration des zyklischen Guanosinmonophosphats (GMP) im Plasma (9). Wir sind noch weit entfernt davon, beurteilen zu können, über welche Mechanismen das Zigarettenrauchen die Atherogenese fördert oder das Risiko, einen Herzanfall zu erleiden, erhöht. Tiefere Einsicht in diese pathogenetischen Vorgänge ist jedoch die Voraussetzung dafür, weniger gefährliche Zigaretten zu konzipieren oder auf andere Weise die Gefahren des Rauchens in Grenzen zu halten. Darüber hinaus würden bei der Untersuchung dieser Fragen wahrscheinlich reichhaltige Informationen über Basisvorgänge der Atherogenese, Thrombose, des Stoffwechsels, des Herzens, der Ischämie, der Rhythmicität und der ektopischen elektrischen Aktivität gewonnen werden. Auf Grund auch neuerer Untersuchungen gibt es in zunehmendem Maße Gründe dafür, besondere Aufmerksamkeit auf das Nikotin zu richten. So hat es sich gezeigt, daß das Risiko einer kardiovaskulären Erkrankung mit sinkendem Nikotin- und Teergehalt der Zigaretten abnimmt (9). Dementsprechend sind die Kreislauf- und Stoffwechseleränderungen im Akutver-

*) Die in Klammern stehenden Ziffern beziehen sich auf das Literaturverzeichnis.

such bei Zigaretten mit niedrigem Nikotingehalt nur gering ausgeprägt, sofern dieselbe Rauchtchnik beibehalten wird (8). Das Risiko der Leichtraucher liegt aber noch deutlich über dem der Nichtraucher. Das Risiko eines ehemaligen Rauchers an kardiovaskulären Leiden zu erkranken beziehungsweise zu sterben, nähert sich allmählich dem eines Nichtrauchers (10). Der Arzt sollte daher nicht müde werden, seinen Patienten zu ermahnen, „hör auf mit dem Rauchen“ oder „fang nicht an damit“. Und vor allem sollte er dabei mit gutem Beispiel vorangehen

Literatur

(1) The Pooling Project Research Group. Relationship of blood pressure, serum cholesterol, smoking habit, relative weight and ECG abnormalities to incidence of major coronary events. Final report of the Pooling Project, *J. of Chronic Disease* 31 C (1978) 201–306 – (2) Rhoads, G. G.; Blackwelder, W. C.; Stemmerman, G. N.; Hayashi, T.; Kagan, A.: Coronary risk factors and autopsy findings in Japanese – American men, *Lab. Invest* 38 (1978) 304–311 – (3) Weiss, N. S.: Cigarette smoking and arteriosclerosis obliterans. An epidemiologic approach, *Amer. J. Epidem.* 95 (1972) 17–25 – (4) Aronow, W. S.; Cassidy, J.; Vangerow, J. S.; March, H.; Kern, J. C.; Goldsmith, J. R.; Khemka, M.; Pagano, J.; Vawter, M.: Effect of cigarette smoking and breathing carbon monoxide on cardiovascular hemodynamics in anginal patients, *Circulation* 50 (1974) 340–347 – (5) Aronow, W. S.; Stemmer, E. A.; Isbell, M. W.: Effect of carbon monoxide exposure on intermittent claudication, *Circulation* 49 (1974) 415–417 – (6) Mustard, J. F.; Murphy, E. A.: Effect of smoking on blood coagulation and platelet survival in man, *Brit. Med. J.* (1963) 846–849 – (7) Meade, T. W.; Chakrabati, R.; Haines, A. P.; North, W. R. S.; Tirling, Y.: Characteristics effecting fibrinolytic activity and plasma fibrinogen concentrations, *Brit. Med. J.* (1979) 153–156 – (8) Spohr, U.; Hofmann, K.; Steck, W.; Harenberg, J.; Walter, E.; Hengen, N.; Augustin, J.; Mörl, H.; Koch, A.; Horsch, A.; Weber, E.: Evaluation of smoking-induced effects on sympathetic, hemodynamic and metabolic variables with respect to plasma nicotine and CoHb levels, *Atherosclerosis* 33 (1979) 271–273 – (9) Spohr, U.; Hieronymus, K.; Müller, M.; de Vries, J.; Mörl, H.; Kreusser, W.; Comberg, U.; Augustin, J.; Schömig, A.; Weber, E.: Nikotinwirkungen beim Zigarettenrauchen unter gleichzeitiger Gabe von Verapamil, *Verh. Dtsch. Ges. inn. Med.* 86 (1980) – (10) Rogot, E.: Smoking and mortality among US veterans, *J. of Chron. Dis.* (1974) 189–203.

Anschrift des Verfassers:
Dr. med. Uwe Spohr
Medizinische Universitätsklinik
Heidelberg
Abteilung für
Klinische Pharmakologie
Bergheimer Straße 58
6900 Heidelberg 1

Diazepam hemmt Zellkernteilung in der frühen Metaphase durch Unterbindung der Zentriolentrennung

Andersson und Mitarbeiter berichten, daß sie eine Anhäufung von verdichteten Kernteilungsfiguren in Kulturen verschiedener menschlicher, hämopoetischer Zelllinien fanden, die mit Diazepam (40 bis 80 µg ml⁻¹) behandelt worden waren. Die Art der die Mitose hemmenden Wirkung von Diazepam wurde anhand von kultivierten menschlichen Fibroblasten untersucht. Im Unterschied zu konventionellen antimitotischen Präparaten greift Diazepam bei den angewandten Konzentrationen die

Mikrotubuli nicht an. Statt dessen meinen die Autoren, daß die Mitose durch Hemmung der Zentriolenveränderung während der frühen Metaphase (Prometaphase) unterbunden wird. Nre

Andersson, L. D.; Lehto, V.-P.; Stenman, S.; Badley, R. A.; Virtanen, I.: Diazepam induces mitotic arrest at prometaphase by inhibiting centriolar separation, *Nature* 291 (1981) 247–248, Transplantation Laboratory and Department of Pathology, University of Helsinki, SF 00290 Helsinki 20, Finland, Unilever Research Laboratories, Colworth House, Sharnbrook, Bedford MK44 1LO, Großbritannien

Herpes-simplex-Enzephalitis – Therapie mit Vidarabine

Die Herpes-simplex-Enzephalitis ist eine schwere Form der Enzephalitis mit hoher Mortalität und schweren Defektheilungen. Die Autoren haben in einer multizentrischen Studie mit 132 Patienten die Auswirkung einer Behandlung mit Vidarabine (Adenin-Arabinosid) auf Mortalität und Krankheitsverlauf untersucht. Die Substanz soll die Virusreplikation hemmen. Durch Isolierung des Virus aus einer Hirnbiopsie konnte die Vermutungsdiagnose bei 75 Patienten (56 Prozent) bestätigt werden.

Patienten mit bioptischer Sicherung erhielten für 10 Tage Vidarabine (15 mg/kg über 12 Stunden) infundiert; konnte das Virus nicht isoliert werden, so wurde die Therapie nach 5 Tagen abgebrochen.

Die Mortalität an Herpes-simplex-Enzephalitis konnte unter Vidarabine während des ersten Jahres nach Infektion auf 39 Prozent gesenkt werden. Eine Placebo-Gruppe aus einer älteren Studie wies eine Mortalität von 70 Prozent auf. Der Verlauf der Erkrankung wurde durch die Substanz gemildert: Bei 30 von 56 Patienten kam es zu einer Restitutio ad integrum.

Außer der Therapie beeinflussten das Alter und der Bewußtseinsgrad des Patienten bei Therapiebeginn den weiteren Verlauf entscheidend: Von

23 Patienten unter 30 Jahren, die bei Therapiebeginn lethargisch waren, starben 2, und 16 heilten völlig aus. Von 26 Patienten, die älter als 30 waren und bei Therapiebeginn denselben Bewußtseinsgrad aufwiesen, starben 9, und nur 10 heilten völlig aus. Besonders schlecht war die Prognose bei präkomatösen oder komatösen Patienten.

Die Autoren unterstreichen die Notwendigkeit der Hirnbiopsie, da in ihrer Untersuchung 23 Prozent der Patienten Erkrankungen anderer Genese hatten, die auch eine andere Therapie erforderten (zum Beispiel vaskuläre Prozesse, Hirnabszesse, Coxsackie-Virus-Enzephalitis). Komplikationen durch die Hirnbiopsie waren bei einem Krankengut von 182 Patienten nur dreimal nachweisbar, es handelte sich um Hämorrhagien oder Einklemmung von Hirngewebe. Falschnegative Befunde traten nur bei 5,4 Prozent der Patienten auf.

Die Autoren halten ihre Ergebnisse für ermutigend, hoffen jedoch auf spezifischere Substanzen, die die Virusreplikation noch intensiver hemmen können. Jns

Whitley, R. J.; Soong, S. J.; Hirsch, M. S.; Karchmer, A. W.; Dolin, R.; Galasso, G.; Dunnick, J. K.; Alford, Ch. A.: NIAID Collaborative Antiviral Study Group.: Herpes simplex Encephalitis: Vidarabine Therapy and Diagnostic Problems, *N. Engl. J. Med.* 304 (1981) 313–318