

Risikofaktoren der Atherogenese Mechanismen ihrer Wirkung und klinische Bewertung

Dietrich Seidel

Die Atherogenese ist ein proliferativer Prozeß der Gefäßwandzellen, für den das Überschreiten einer Schwellenkonzentration von 100 mg/dl an Cholesterin in der LDL-Dichteklasse der Plasmalipoproteine und eine Störung der Endothelfunktion als notwendige Voraussetzungen gegeben sein müssen. Für die wichtigsten primären Risikofaktoren kennt man heute auf der zellulären und molekularen Ebene Wirkmechanismen, die sich zum Teil synergistisch verhalten. Unabhängig von den Risikofaktoren kann an einer genetischen Disposition, wahrscheinlich im Sinne einer Resistenz gegenüber der Entwicklung der Atherosklerose, beim Menschen heute nicht mehr gezweifelt werden, ein Umstand, aus dem sich zwingend ableitet, daß bei der Abschätzung des koronaren Risikos und bei der Entwicklung einer therapeutischen Strategie individuelle Maßnahmen zu treffen sind.

Ursache der meisten kardiovaskulären Erkrankungen ist die Atherosklerose, ein chronischer und sehr multifaktorieller Prozeß. Entsprechend wurde auch schon fast alles gemessen, was gemessen werden kann und als Risikofaktor für atherosklerotische Gefäßerkrankungen betitelt wird; von Viren über Trauerzustände, Kahlköpfigkeit bis hin zu Metallen. So finden sich in der Literatur über 250 sogenannte „Risikofaktoren“, aber nur für relativ wenige kennt man gesicherte pathogenetische Mechanismen, die eine Atherosklerose bewirken, unterhalten oder komplizieren.

Die Atherogenese ist ein proliferativer Prozeß der Gefäßwandzellen, der unter Bildung von Schaumzellen und einer spezifischen Matrix zur Plaquebildung mit der Gefahr des thrombotischen Verschlusses führt. Verschiedene Risikofaktoren verhalten sich synergistisch und potenzieren sich gegenseitig in ihrer gefäßschädigenden Wirkung. Das Überschreiten einer Schwellenkonzentration von 100 mg/dl an Cholesterin in der LDL-, IDL-Dichteklasse der Plasmalipoproteine und eine Störung der Endothelfunktion sind allerdings zwei notwendige Voraussetzungen für die Entwicklung einer Atherosklerose, besonders einer frühzeitigen Koronarsklerose.

Es bedarf aber der klinischen Beachtung, daß viele Menschen – zumindest über die längste Zeit ihres Lebens – ganz offenbar vielen der Risikofaktoren widerstehen oder durch Antagonisten einen Schutz vor ihnen aufbauen können und so auch trotz hoher LDL-Spiegel der Zustand ihrer Blutgefäße keinen Schaden nimmt. Durch diesen Umstand ist die Entschlüsselung der genetischen Dis-

position zur Atherogenese eine Herausforderung an die zukünftige Forschung auf diesem Gebiet.

Bei der ersten Identifizierung der wichtigsten kardiovaskulären Risikofaktoren spielten pathophysiologische Beobachtungen eine vorrangige Rolle. So entdeckte vor genau 80 Jahren Windaus als erster (1), daß es in einem atherosklerotischen Plaque zu einer enormen Speicherung von Cholesterinestern kommt. Gut 15 Jahre später beschrieb der norwegische Arzt Carl Müller die Familiäre Hypercholesterinämie (2), die durch die Verbindung von Xanthomen, hohem Blutcholesterin und einer ausgeprägten Neigung zur Koronarsklerose gekennzeichnet ist. Die alleinige Ursache dieser schweren Erkrankung ist ein defekter LDL-Rezeptor, der zu einer massiven Erhöhung des LDL-Cholesterins im Blut führt. So gibt es heute nicht mehr den geringsten Zweifel daran, daß das Cholesterin eines atherosklerotischen Plaques aus Lipoproteinen der LDL- und (bei differenzierter Betrachtung) der IDL-Dichteklasse entstammt. Erhöhtes LDL-Cholesterin ist der einzige Risikofaktor, der für sich alleine zur Atherosklerose, besonders zur frühzeitigen Koronarsklerose führen kann. Die anderen, primären Risikofaktoren wie das Zigarettenrauchen, die Hypertonie, der Diabetes mellitus und die Hyperfibrinogenämie können zwar charakteristische Gefäßveränderungen bewirken, aber ohne das gleichzeitige Vorhandensein erhöhter Lipide wohl nicht zum Vollbild der Atherosklerose führen (3).

In dieser Abhandlung sollen neben dem Endothel als dem „Schaltorgan“ und dem LDL als dem „ursächlichen Substrat“ der Atherosklerose

die Wirkungen der anderen wesentlichen Risikofaktoren, der Hyperfibrinogenämie, des Tabakrauchens, der Hypertonie, des Diabetes mellitus und der familiären Disposition im Rahmen des Möglichen einzeln abgehandelt werden. Die meisten anderen Risikofaktoren wie Übergewicht, körperliche Inaktivität, Disstreß, Alter und Geschlecht wirken vornehmlich indirekt über ihren Einfluß auf die Regulation des Lipoproteinstoffwechsels beziehungsweise über die anderen primären Risikofaktoren (Abbildung 1).

Endothel

Das intakte Endothel bildet die biologisch wirksame Barriere zwischen Gefäßlumen und der Gefäßwand selbst. Es ist ein regulatorisches Organ, das die Hämostase, die Kontraktilität und die zelluläre Proliferation der Blutgefäße reguliert. Eine Verletzung des Endothels stört dessen regulative Wirkung mit der klinischen Folge eines Vasospasmus, einer Thrombusbildung und einer Atherosklerose beziehungsweise Restenose nach Intervention.

Die Hämostaseeigenschaften beinhalten die Aufrechterhaltung einer nicht-adhäsiven luminalen Oberfläche durch ein ausgewogenes Gleichgewicht der Prostaglandine (Prostazyklin und Thromboxan), der antithrombotischen, der antikoagulatorischen und der fibrinolytischen Aktivität. Bezüglich der Antithrombose spielt die Synthese von t-PA, AT-III, von Thrombin und Faktor X eine vorrangige Rolle. Die antikoagulatorische Aktivität des Endothels ist geknüpft an Protein C, Protein S und an die Regulation der Bindung von Thrombin an Thrombomodulin. Die Endothelzellen regulieren die Kontraktilität der glatten Muskelzellen und somit den Tonus der Arterienwand durch die Konvertierung von Angiotensin 1 und Angiotensin 2, durch die Inaktivierung von Bradykinin, Adrenalin, Serotonin und ADP, sowie durch die Sekretion vasodilatatorischer Substanzen des Endothels wie Prostazyklin, Endothel Derived Relaxing Factor (EDRF), beziehungsweise seines Gegenspielers, des

Endothelins. Das letztere bewirkt neben einer Vasokonstriktion auch eine Erhöhung des intrazellulären Kalziumgehaltes der glatten Muskelzelle. Eine Verletzung des Endothels führt zur Freisetzung einer großen Anzahl Mediatoren, von chemotaktisch wirksamen Substanzen, von Adhäsionsmolekülen, zur Freisetzung des Von-Willebrand-Faktors, zur Expression von zahlreichen Wachstumsfaktoren, was in der Folge zur Adhäsion von

tiger Verstärkung der Endothelinproduktion. LDL stimuliert die Synthese und Freisetzung von PDGF an nahezu allen getesteten Zellen. Nach biologischer Modifikation (Oxydation) wird LDL vermehrt durch Makrophagen und glatte Muskelzellen aufgenommen und führt dort zur Cholesterinspeicherung. Es wirkt prokoagulatorisch und als Antigen zur Bildung von Autoantikörpern; sich bildende Komplexe werden



Abbildung 1

Thrombozyten, Leukozyten, vor allem von Monozyten und Lymphozyten und zur Immigration glatter Muskelzellen aus der Media in die Intima mit allen Zeichen einer massiven Proliferation, teilweise verbunden mit Funktionsänderungen der angesiedelten Zellen führt.

LDL-Cholesterin

Low Density Lipoproteine (LDL) wirken durch Induktion und Hemmung von Zellmediatoren zytotoxisch auf das Endothel. Sie aktivieren Thrombozyten, Monozyten und glatte Muskelzellen. Die Thrombozytenaktivierung führt zur gesteigerten Thrombozytenaggregation, zu einer erhöhten Stimulation durch Thrombin und zu einem gestörten Prostaglandingleichgewicht. LDL beeinflusst den Vasotonus durch eine Hemmung des Endothel Derived Relaxing Factors (EDRF) bei gleichzei-

durch den FC-Rezeptor der Makrophagen aufgenommen. Ox-LDL entwickelt eine chemotaktische Wirkung auf zirkulierende Monozyten und führt zur Immobilisation von Gewebsmakrophagen in der Gefäßwand. Es führt zur Expression von vascular cell adhesion molecule 1 (VCAM 1) an Monozyten und Endothelzellen, an letzteren induziert es auch die Synthese von IL 1- α , IL 4, TNF- α und Interferon- γ .

Lp(a)

Das Lp(a) ist ein dem LDL sehr ähnlich strukturiertes Lipoprotein, das im Unterschied zu LDL eine über Disulfidbrücken gebundene zweite und dem Plasminogen homologe Eiweißkomponente (Apo A) enthält. 40 Prozent der Gesamt-Plasmaspiegel lassen sich durch einen genetisch regulierten Größenpolymorphismus erklären. Die Isoformen beeinflussen

die Syntheserate, nicht aber die FCR des Lp(a). Eine weitere Regulation scheint über das Apo-A-IV-Gen und das Wachstumshormon stattzufinden. Die Apo- α -Komponente des Lp(a) hemmt die Apo-B-vermittelte LDL-Rezeptoraufnahme und führt zu einer Inhibition und Modulation des Plasminogens durch Konkurrenz an dessen Endothel-Rezeptor. Eine Lysinbindungsstelle am Kringle 4 des Apo A ist verantwortlich für die Bindung der Partikel an Fibrin und Tetranektin, woraus sich seine hohe Affinität zur extrazellulären Matrix ableitet. Lp(a) konnte in atherosklerotischen Plaques ohne Beziehung zur Lp(a)-Plasmakonzentration nachgewiesen werden. Es ist ein unabhängiger KHK-Prädiktor, besonders für den akuten Myokardinfarkt in der jüngeren Bevölkerungsgruppe, wenn gleichzeitig LDL erhöht ist. Bei über 60jährigen Männern scheint Lp(a) seinen prädiktiven Wert zu verlieren.

Fibrinogen

Fibrinogen und seine Spaltprodukte haben als postulierter Risikofaktor sowohl in der klinischen Forschung als auch in der Klinik in den letzten zehn Jahren erheblich an Bedeutung gewonnen. Fibrinogen führt zu einer Steigerung der Plasma- und Blutviskosität und provoziert die Adhäsion von Erythrozyten und Thrombozyten an das Endothel. Es ist an der Thrombozyten- und der Erythrozytenaggregation beteiligt, entwickelt eine starke prokoagulatorische Aktivität der Monozyten/Makrophagen und provoziert die Thrombusbildung. Erhöhte Fibrinogenkonzentrationen bewirken eine Permeabilitätsstörung des Endothels und erhöhen den Vasotonus. Fibrinogen und seine Spaltprodukte können als Wachstumsfaktor verstanden werden; sie steigern die Pinozytose und die DNA-Synthese des Endothels, sie bewirken Zellwachstum, eine Zellmigration, fördern die Angiogenese und die Kollagensynthese glatter Muskelzellen.

Tabakrauchen

Starkes Zigarettenrauchen kann zum Endothelzelltod und damit zu

einem gesteigerten transendothelialen Transport von Makromolekülen sowie von Zellen führen (LDL, Fibrinogen, Monozyten, Lymphozyten). Neben der Aufhebung der Endothelbarrierefunktion beruhen die pathogenetisch wirksamen Mechanismen des Zigarettenrauchens hauptsächlich auf einer proaggregatorischen Wirkung der Thrombozyten mit Verkürzung ihrer Überlebenszeit und auf einer Katecholaminwirkung

Rauchern; im Ranking für kardiovaskuläre Risikofaktoren verliert Zigarettenrauchen im multivariaten Modell nach Einbringung von Fibrinogen seine Signifikanz (Framingham Studie, GRIPS) (4, 5). Beides spricht dafür, daß das Zigarettenrauchen weniger in der Atherogenese als am Zustandekommen des thrombotischen Verschlusses im atherosklerotischen Gebiet besonders der Koronargefäße von Bedeutung ist.

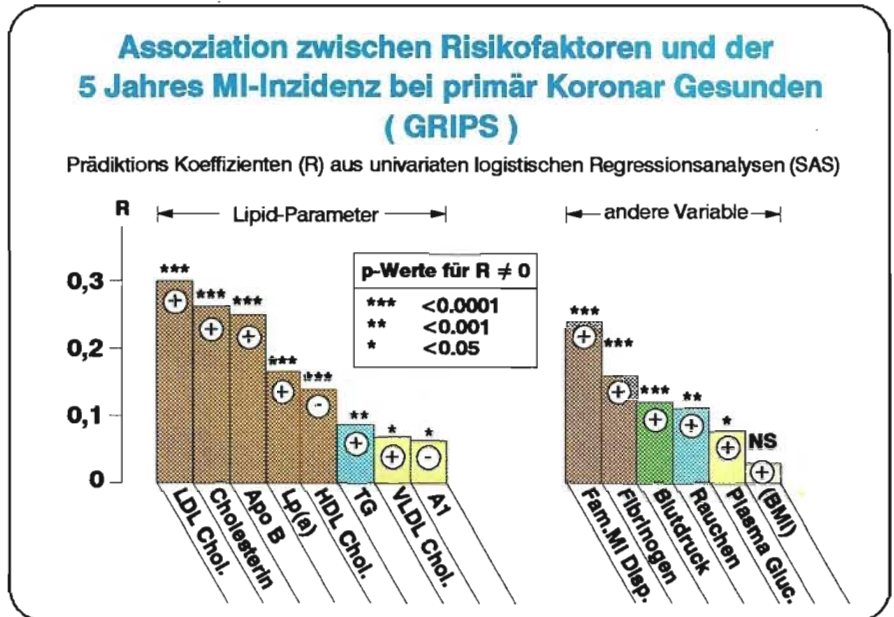


Abbildung 2

mit Vasokonstriktion. Zigarettenrauchen steigert schnell und nachhaltig die Fibrinogenkonzentration im Blut, hat aber nur einen geringeren Einfluß auf die Konzentration der Blutlipide und Lipoproteine. Hingegen bewirkt Tabakrauch einen gesteigerten Verbrauch von Antioxydanzien und verstärkt die Oxydation zirkulierender Plasmalipoproteine. Es beeinflusst den Prostaglandinstoffwechsel ungünstig, indem der Prostaglandin/Thromboxan-Quotient sinkt. Es erhöht die Zahl der Erythrozyten, steigert die Blutviskosität und den Hämatokrit. Im individuellen Falle scheint das durch Rauchen bedingte Risiko von der Stärke der Gegenspieler der Zellaggregation, der Thrombose und der Vasokonstriktion abzuhängen.

Die Krankenhausmortalität und Reinfarktrate nach Myokardinfarkt ist bei Nichtrauchern geringer als bei

Hypertension

Die Hypertonie induziert eine scherkraftabhängige Störung und Verletzung des Endothels mit nachfolgender Proliferation vaskulärer Zellen. Sie beeinflusst die Membraneigenschaften von Lymphozyten, Thrombozyten, Makrophagen, Erythrozyten und der Endothelzellen. Dieses führt auch zur Beeinflussung der Elektrolyt-Transportsysteme, der Ionenkanäle oder Pumpen für Natrium, Kalium und Kalzium dieser Zellen. Die erhöhte intrazelluläre Kalziumkonzentration bei der Hypertonie bewirkt zumindest teilweise die Expression von Wachstumsfaktoren und Vasokonstriktoren in der Arterienwand (Epidermal growth factor, Insulin growth factor 1 und 2, saurer basischer Fibroblasten growth factor, Thrombozyten growth factor β -1-(TGF- β 1) und beider Ket-

ten des PDGF. TGF- β 1 ist ein potenter Chemoattraktant für Makrophagen und stimuliert die Synthese von Kollagen, Elastin und Fibronectinen in der Gefäßwand als Ausdruck einer strukturellen Adaptation der Gefäßwand an den erhöhten Druck. Bei der Hypertonie reagieren die glatten Muskelzellen empfindlicher als normal gegenüber Adrenalin, Serotonin, Proteinkinase-C-Aktivatoren und Endothelin, was insgesamt zu einer Steigerung des Gefäßtonus führt.

Diabetes mellitus

Nicht die Hyperinsulinämie, sondern die Insulinresistenz gilt als primärer Risikofaktor für frühzeitige Gefäßerkrankungen. Die Verbindung vom Diabetes zur Hypertonie liegt wohl in der Hyperinsulinämie, auch unabhängig vom Körpergewicht des Patienten. Insulin ist der hauptsächlichste Regulator der Homöostase der Lipoproteinklasse S_r 12-60, also der triglyzerid- und cholesterinreichen Lipoproteine. Es reguliert sowohl deren Synthese als auch deren Klärrate. Hyperinsulinismus führt zur gesteigerten Oxydierbarkeit und nichtenzymatischen Glykosilierung von Lipoproteinen und vermittelt so den Scavenger Pathway dieser Partikel. Insulin fördert die extrazelluläre Speicherung von LDL in der Gefäßwand, stimuliert die Synthese von Wachstumsfaktoren in Makrophagen und glatten Muskelzellen, es steigert deren Proliferation und wirkt selbst als Wachstumsfaktor auf viele Zelltypen. Es stimuliert den transmembranösen Elektrolyttransport und bewirkt einen vermehrten Einstrom von Kalzium in Zellen. Die Verbindung zwischen Insulinresistenz und Hypertonie ist im sympathorenalen System gegeben. ACE-Hemmer können über ihre sympathorenale Hemmung auch die Insulinresistenz der Gewebe und Zellen verbessern oder normalisieren.

Der Diabetes mellitus unterhält zwar die Progression einer Atherosklerose, initiiert eine solche aber wohl alleine nicht. Insbesondere ist eine koronare Herzerkrankung bei diabetischen Patienten ohne andere Risikofaktoren selten.

Familiäre Disposition

Man rechnet, daß sich etwa 70 Prozent des tatsächlichen KHK-Risikos aus den bisher bekannten Risikofaktorprofilen ableiten lassen. Für die verbleibende Unsicherheit könnte die genetische Disposition unter Umständen in Form einer Atheroskleroseresistenz von Bedeutung sein. So ist es eine ärztliche Erfahrung, daß es Menschen gibt, die trotz

sulfat und damit an die extrazelluläre Matrix der Gefäßwand, sondern es ist auch ein Ko-Faktor des Chylomikronen-Remnant-Rezeptors. Bei atheroskleroseresistenten Tauben konnte ein gesteigerter Cholesterin-efflux aus Makrophagen im Vergleich zu Normaltieren ermittelt werden.

Es ist nicht unplausibel, daß solche Befunde auch beim Menschen im Sinne einer Resistenz wirksam sein könnten.

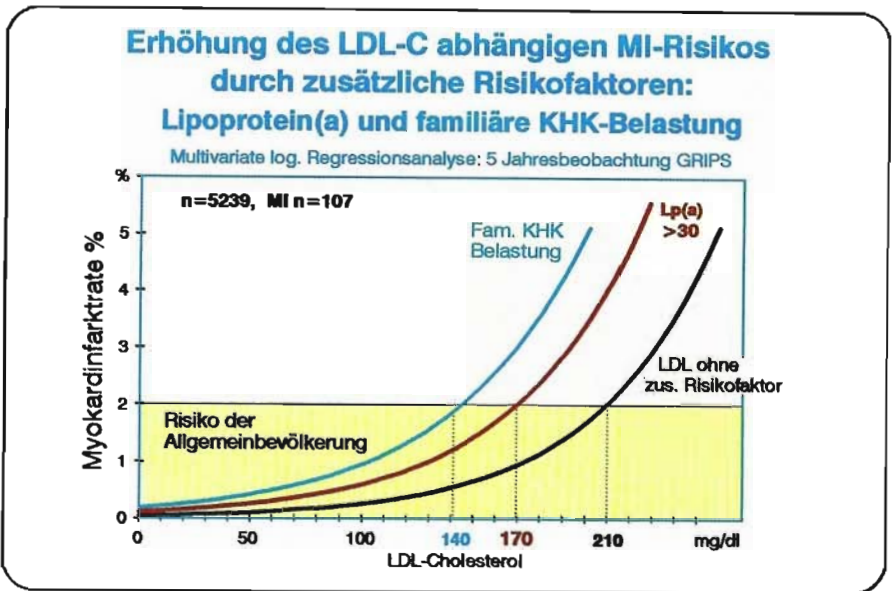


Abbildung 3

hoher Plasmacholesterinwerte auch in Kombination mit anderen Risikofaktoren bei gesunden Koronargefäßen ein hohes Alter erreichen können. Klinische Beobachtungen und einige experimentelle Daten weisen auf familiäre Gänge möglicher Schutzfaktoren hin. Beim Menschen scheint eine erniedrigte Konzentration des Cholesterinestertransportproteins im Blut und in der Folge eine starke Erhöhung des HDL-Cholesterins mit einer Änderung der Kinetik im Reversed-Cholesterol-Transport-Komplex zumindest mittelgradig erhöhte LDL-Cholesterinwerte kompensieren zu können. In Tiermodellen (Maus, Kaninchen und Tauben) hat sich die Genexpression der Lipoproteinlipase in bestimmten Zellklassen, insbesondere in Makrophagen als Diskriminator zwischen sensitiven und resistenten Tieren erwiesen. Dieses Enzym ist nicht nur ein Bindeglied von β -VLDL an Heparin-

Klinische Bewertung der Risikofaktoren

Ungeachtet der überzeugenden, aus der Pathophysiologie und Pathobiochemie stammenden Ergebnisse zur Atherogenese beim Menschen bleibt der einzig sichere Weg zur Identifizierung von Risikofaktoren und zur klinischen Beurteilung ihres tatsächlichen Stellenwertes in der Prädiktion und Prävention kardiovaskulärer Erkrankungen die Durchführung großer prospektiver Kohortenstudien, ergänzt durch Interventionsstudien. Die zumeist präsentierten Fallkontroll- und Beobachtungsstudien geben vergleichsweise wenig sichere Auskunft und stellen in ihrer Aussage zumeist nicht mehr als eine Anregung, einen Hinweis auf Zusammenhänge dar.

Prospektive Kohortenstudien sind in der Lage, eine Rangordnung von Risikofaktoren nach ihrem prä-

diktiven Stellenwert zu etablieren. Vor der Umsetzung einer solchen Rangordnung in praktische Maßnahmen zur Prävention der Atherosklerose sind allerdings verschiedene Gesichtspunkte zwingend zu beachten:

● Die Atherogenese ist ein verhältnismäßig langsam ablaufender, teilweise auch reversibler Prozeß; ihre schwerwiegende Folgekrankheit, der Infarkt, stellt hingegen ein akutes Geschehen dar, in das zum Teil auch andere Mechanismen involviert sind als in den Basisprozeß. Dies hat zur Folge, daß sich eine Rangordnung von Risikofaktoren unterschiedlich darstellen kann, je nachdem um welches Stadium im Krankheitsgeschehen es sich handelt und welches therapeutische Ziel verfolgt wird.

● Der theoretische Gewinn, der sich aus einer Intervention durch Behandlung von Risikofaktoren für einen einzelnen Patienten ergibt, läßt sich aus der Rangordnung von Risikofaktoren abschätzen, die nach dem relativen Risiko Exponierter gegenüber Nichtexponierten erstellt ist. Hingegen ergibt sich der Gewinn für die Gesamtbevölkerung oder bestimmte Teilpopulationen (Altersgruppen, Geschlecht, Rasse etc.) aus der Rangordnung der Faktoren nach ihrem attributablen Risiko. Die aus diesen beiden Größen abgeleiteten Rangordnungen sind nicht selten verschieden voneinander.

● Der prädiktive Wert eines Risikofaktors hängt nicht nur von diesem selbst, das heißt von seiner biologischen Aktivität ab, sondern auch von der Genauigkeit und Richtigkeit der Methode, mit der er gemessen wurde.

Hieraus leitet sich zwingend die Notwendigkeit ab, zwischen den Zielen und Maßnahmen einer Bevölkerungsstrategie und den Zielen und Maßnahmen einer Individual-(Hochrisiko-)Strategie ebenso wie zwischen dem Vorgehen im Rahmen einer primären und jenem im Rahmen der sekundären Prävention zu unterscheiden.

Diesbezügliche Ungenauigkeiten und Oberflächlichkeiten im Denken und Handeln waren aus meiner Sicht die Hauptursache für die Verständigungsschwierigkeiten und widersprüchlichen Auffassungen zum The-

ma Fettstoffwechsel, Fettstoffwechseltherapie und Atherosklerose. Die aus der Göttinger Risiko-, Inzidenz- und Prävalenzstudie (GRIPS) (5) mit Hilfe univariater logistischer Regressionsanalysen hervorgegangenen Prädiktionskoeffizienten zeigen, daß dem LDL-Cholesterin die größte Aussagekraft in der Prädiktion des Risikos für eine KHK und besonders für den Myokardinfarkt zukommt, gefolgt von Cholesterin, Apoprotein

die einzelnen Variablen nach ihrem von anderen Größen unabhängigen, das heißt nach ihrem direkten Beitrag zum Krankheitsrisiko Berücksichtigung finden. In der univariaten Auswertung wird hingegen der Stellenwert auch von ihren – unter Umständen durchaus praxisrelevanten – indirekten Wirkungen mit beeinflusst. So verliert zum Beispiel bei den Auswertungen der GRIPS-Studie (5) – und ebenso bei jenen der

Wichtigste Risikofaktoren im Rahmen der Prävention verschiedener atherosklerotischer Folgekrankheiten *

Myocardinfarkt	Schlaganfall	PAVK
1. LDL - Chol	Blutdruck	Blutdruck
2. Fam. MI Disposition	Fibrinogen	Rauchen
3. Fibrinogen	Plasmaglukose	Plasmaglukose
4. Lp(a)	Rauchen	LDL-Chol
5. HDL-Chol.(invers)	Lp(a)	[Lp(a)]
altersadj.univariaten Ergebnissen aus GRIPS: Prosp. Kohortenstudie, > 5000 Männer, 5 J. Follow up.		

Tabelle

B, Lp(a) und der invers mit dem Risiko assoziierten Größe HDL (Abbildung 2).

Berücksichtigt man neben den Lipidkenngrößen auch andere Variable, so zeigt die familiäre Myokardinfarktdisposition die höchste prädiktive Aussage, gefolgt von Fibrinogen, Blutdruck, Zigarettenrauchen und – nicht mehr signifikant – der Glukosekonzentration im Blut.

Im Vergleich mit univariaten Auswertungen wird eine multivariate logistische Regressionsanalyse vielfach, aber zu Unrecht, als wertvoller für die Ermittlung der Rangfolge von Risikofaktoren eingeschätzt. Für die praktische klinische Handlungsweise können die Ergebnisse einer univariaten Regressionsanalyse unter Umständen sogar bedeutsamer als diejenigen einer multivariaten sein. Die multivariate logistische Regressionsanalyse liefert ein Ranking, in dem

Framingham-Studie (4) – der Risikofaktor Zigarettenrauchen seinen Stellenwert als eigenständiger, signifikanter Prädiktor, sobald Fibrinogen in die Auswertung mit einbezogen wird. Dieses statistische Manöver ändert nichts an der Notwendigkeit, die Nikotinabstinenz selbstverständlich als eine wichtige Maßnahme in der Koronarprävention zu betrachten, durch die direkte und indirekte Einflüsse des Zigarettenrauchens auf das Krankheitsgeschehen ausgeschlossen werden können.

Während sowohl aus den univariaten als auch aus den multivariaten logistischen Regressionsanalysen von GRIPS das LDL-Cholesterin unzweifelhaft als stärkster Prädiktor von koronaren Manifestationsformen der Atherosklerose (Myokardinfarkt, koronare Herzkrankheit) hervorgeht, dominieren bezüglich der peripheren und zerebralen Lokalisationsformen

(Schlaganfall, periphere arterielle Verschlusskrankheit) die Hypertonie, gefolgt von Fibrinogen, Zigarettenrauchen und Diabetes mellitus (Tab.).

Der einzige Prädiktor, der in seiner Aussagekraft das LDL-Cholesterin bezüglich des Myokardinfarktes noch übertrifft, ist selbstverständlich – und dieses ist aus der klinischen Erfahrung sehr wohl bekannt – eine bereits vorbestehende atherosklerotische Koronarerkrankung. Das Persistieren von Risikofaktoren, insbesondere von ungünstigen LDL-Cholesterinkonzentrationen, wirkt sich in dieser Patientengruppe besonders ungünstig aus. Aus der LRC-Prävalenzstudie wissen wir, daß Infarktpatienten mit einem LDL-Cholesterin von > 160 mg/dl ein mehr als fünf-fach höheres Zehnjahresrisiko aufweisen, an einem Zweitereignis zu versterben, als Infarktpatienten mit einem LDL-Cholesterin von < 130 mg/dl. Aus den Ergebnissen der GRIPS-Studie (5) geht hervor, daß bei Infarktpatienten mit persistierenden LDL-Cholesterinwerten > 190 mg/dl in praktisch hundert Prozent der Fälle innerhalb von fünf Jahren mit einem Re-Infarkt zu rechnen ist, wohingegen nur etwa zehn Prozent der zu Beginn der Studie KHK-gesunden Probanden mit gleichen LDL-Konzentrationen in dieser Zeitspanne einen Myokardinfarkt erleiden.

Für die KHK gilt demnach und in Übereinstimmung mit der wesentlichen Literatur zu diesem Thema, daß dem LDL-Cholesterin die Rolle des wichtigsten Risikofaktors im Ranking zukommt.

Die verbleibende und klinisch entscheidende Frage ist aber die nach der gewünschten LDL-Cholesterinkonzentration im Einzelfall. Die Antwort ist abhängig von drei zu beachtenden Umständen:

- Von dem attributablen Risiko erhöhter LDL-Cholesterinwerte in der Population, zu der der Patient zählt (Alter, Geschlecht, etc.)
- Von der Verstärkung der atherogenen Wirkung des gegebenen LDL-Spiegels durch zusätzliche Risikofaktoren, das heißt vom gesamten Risikofaktorprofil des jeweiligen Patienten (Abbildung 3).
- Von der Frage, ob bei der zu beurteilenden Einzelperson bereits

Zeichen einer bestehenden Atherosklerose vorliegen.

Es zeigt sich somit, daß es ein allgemeingültiges Ranking kardiovaskulärer Risikofaktoren nicht gibt. Die Rangordnung kardiovaskulärer Risikofaktoren ist vielmehr abhängig von den individuellen Charakteristika des einzelnen Patienten, beziehungsweise dem möglichen Stadium der Erkrankung. Nur hieraus kann sich eine vernünftige medizinische Zielsetzung ableiten. Der behandelnde Arzt ist also gefordert, seine Handlungsweise dem wachsenden Wissensstand anzupassen und das für seinen jeweiligen Patienten best geeignete Ranking von Risikofaktoren als Grundlage für seine weitere Entscheidung heranzuziehen.

Durch die Kenntnis und das Anerkennen unseres heutigen Wissensstandes, durch eine intelligente Grundlagen- und klinische Forschung in der Zukunft und durch eine angemessene, auf die Individualität ausgerichtete ärztliche Strategie zur Prävention und Therapie der Atherosklerose sollte es uns gelingen, die nach wie vor so belastend hohe Inzidenz kardiovaskulärer Erkrankungen in unserer Bevölkerung drastisch zu senken.

Es gilt heute als gesichert, daß sich durch eine gezielte Intervention atherosklerotische Plaques und auch die Inzidenz des Myokardinfarktes nicht nur im Tiermodell, sondern

auch beim Menschen zur Rückbildung zwingen, beziehungsweise senken lassen.

Deutsches Ärzteblatt

90 (1993) A₁-2307–2315 [Heft 36]

Literatur:

1. Windaus, A.: Über den Gehalt normaler und atheromatöser Aorten an Cholesterin und Cholesterinestern. Hoppe Seylers Z. Physiol. Chem. 67: 174–176 (1910)
2. Müller, C.: Xanthomata, hypercholesterolemia, angina pectoris. Acta Medica Scandinavica, Supplement 89: 75–84 (1938)
3. Dzau, V. J.: Atherosclerosis and Hypertension: Mechanisms and Interrelationships. J. Cardiovasc. Pharmacol., Vol. 15 (Suppl. 5) S 59–S 64 (1990)
4. Kannell, W. B., R. B. D'Agostino, A. J. Belanger: Fibrinogen, cigarette smoking, and risk of cardiovascular disease: Insights from the Framingham Study. Am. Heart J., April, 1987, pp 1006–1010 (1987)
5. Cremer, P., D. Nagel, B. Labrot, R. Muche, H. Elster, D. Mann, D. Seidel: Göttinger Risiko-, Inzidenz- und Prävalenzstudie (GRIPS). Springer, Berlin, Heidelberg, New York 1991

Weiterführende Literatur ist durch den Autor erhältlich.

Anschrift des Autors:

Professor Dr. med.
Dietrich Seidel
Ärztlicher Direktor
des Klinikums Großhadern
Direktor des Instituts
für Klinische Chemie
Klinikum Großhadern
Marchioninistraße 15
81377 München

**Gabexat-Mesilat (Foy®)
bei akuter Pankreatitis
wirkunglos**

Immer wieder werden neue Substanzen bei der Therapie der akuten Pankreatitis eingesetzt. Das in Japan entwickelte Gabexat-mesilat, ein Proteasen-Inhibitor, zeigte in einer Reihe von Experimenten, aber auch in einigen klinischen Studien, einen günstigen Effekt auf den Krankheitsverlauf. Die Autoren präsentieren die Ergebnisse einer kontrollierten Multi-Center-Studie, in die 223 Patienten aus 29 Krankenhäusern eingingen. Ausschlusskriterium war eine

blande akute Pankreatitis. Die Patienten erhielten Plazebo oder 4 g Gabexat-mesilat pro Tag i. v. für sieben Tage. Die Patienten wurden 90 Tage nachbeobachtet. Weder bezüglich Mortalität, noch bezüglich Komplikationsrate ergaben sich Unterschiede zwischen Plazebo und Gabexat-mesilat. Gabexat-mesilat ist somit nicht in der Lage, Komplikationen zu verhindern oder die Letalität der akuten Pankreatitis zu senken. W

Büchler, M., P. Malfertheimer, W. Uhl et al: Gabexate Mesilate in Human Acute Pancreatitis. Gastroenterology 1993; 104: 1165–1170.

Abteilungen für Chirurgie und Innere Medizin, Universität Ulm.