



Neue Risikofaktoren

Ulrike Beisiegel, Prof. Dr. rer. physiol., Dr. b.c.,

Medizinische Klinik, Universitätskrankenhaus Eppendorf, Hamburg

Wir alle kennen die klassischen Risikofaktoren: Rauchen, Übergewicht, hohes Cholesterin, Bewegungsmangel, hoher Blutdruck, Diabetes, Stress. Sie sind so bekannt, dass viele sie mit einem Achselzucken abtun, obwohl seit langem wissenschaftlich bewiesen ist, dass diese Risikofaktoren, die mit unserem modernen Lebensstil eng verbunden sind, Prozesse auslösen und fördern, die zum Herzinfarkt führen.

Anders die *neuen* Risikofaktoren. Sie stoßen auf großes Interesse, denn mit ihnen ist die Hoffnung verbunden, dass eine Umstellung der Lebensgewohnheiten gar nicht mehr nötig sei, wenn es der Medizin gelingen könnte, einfache Lösungen zu finden und z.B. mit Medikamenten, vor allem mit Vitaminen, den Herzinfarkt in Schach zu halten.

In der Diskussion der letzten Jahre standen vier *neue* Risikofaktoren im Vordergrund: erhöhtes Lipoprotein (a), die Oxidation von Lipoproteinen, erhöhtes Homocystein und die Chlamydieninfektion. Im Folgenden soll geklärt werden, welche Rolle diese neuen Risikofaktoren bei der Entstehung des Herzinfarktes spielen.

Ein schleichender Prozess

Der Herzinfarkt ist der Endpunkt eines langen Prozesses, in dem die Herzkranzgefäße durch sogenannte Plaques (s. Abb.) verengt werden. Ausgelöst wird dieser Prozess dadurch, dass die Zellen, die die Gefäßwand auskleiden (Endothelzellen), geschädigt werden, z.B. durch Rauchen, hohen Blutdruck oder hohes Cholesterin.

Die Schädigung dieser Zellschicht muss man sich wie eine Wunde in der Haut vorstellen: Sie ist ein Ansatzpunkt für Infektionen und kann zu Ent-



(1) *Abb. 1-4: Die Entstehung eines arteriosklerotischen Plaques. Plaques sind eine fleckförmige Anhäufung von Fettbestandteilen, Bindegewebe und Zellen, die in das Gefäß hineinragen und es allmählich verengen.*



zündungen führen. Außerdem bringt die Schädigung der Gefäßinnenhaut mit sich, dass Fettpartikel und Blutzellen ungehindert eindringen. Die

Wunde wird dann durch Blutgerinnsel (Fibrin) verschlossen. Dadurch verengen sich die Gefäße weiter, und es kann zum akuten Verschluss des Gefäßes kommen – zum Infarkt.

Hier stellt sich die Frage: Wie beeinflussen die *neuen* Risikofaktoren den schleichenden Prozess der Arteriosklerose¹, der zum Herzinfarkt führt?

Erhöhtes Lipoprotein (a)

Die Lipoproteine sind Fett-Eiweiß-Verbindungen, die wie winzig kleine Fett-Tröpfchen im Kreislauf zirkulieren. Die LDL (Low Density Lipoproteins), Lipoproteine niedriger Dichte, sind heute die am besten bekannten Fettpartikel im Blut. Sie dienen den Zellen als Cholesterinlieferanten und lagern Cholesterin in den Gefäßen ein. Das Lipoprotein (a) [Lp(a)] ist ein Lipoprotein, das den LDL sehr ähnlich ist. Es transportiert, wie die LDL, sehr viel Cholesterin und ist ungefähr genauso groß. Allerdings hat es ein weiteres Eiweiß an der Oberfläche, welches als Apo (a) bezeichnet

¹Arteriosklerose (Gefäßverhärtung) wird für diese Krankheit häufiger gebraucht als der an sich genauere Begriff *Atherosklerose* (Verhärtung durch Plaques).



gerinnsel zu der Entstehung von Gefäßverengungen bei. Das haben biochemische Untersuchungen gezeigt.

Die Menge von Lp(a) im Blut ist erblich vorbestimmt. Man weiß aus vielen verschiedenen Studien, dass hohe Blutspiegel statistisch mit einem erhöhten Risiko der Arteriosklerose-Entstehung verknüpft sind. Die Bestimmung des Lp(a) ist bisher noch nicht in allen Labors einheitlich. Der Grenzwert liegt jedoch in den meisten Labors zwischen 25 und 35 mg/dl. Ein Lp(a)-Wert über diesem Grenzwert ist als eigenständiger Risikofaktor für die Entstehung einer Arteriosklerose zu sehen.

Hohe LDL-Werte, die als wichtiger Risikofaktor bekannt sind, können durch eine fett- und cholesterinarme Diät und durch Medikamente gesenkt werden. Hohe Lp(a)-Werte dagegen können wir nicht beeinflussen. Weder eine Diät noch eines der bekannten Medikamente sind geeignet, den Lp(a)-Spiegel zu reduzieren. Die einzige Maßnahme, die in einigen Studien zu einer Senkung des Lp(a) geführt hat, war die Gabe von Östrogen in der Menopause.

Das bedeutet für einen Patienten mit einer koronaren Herzerkrankung, der hohes Lp(a) hat, dass er diesen Risikofaktor ernst nehmen muss, ohne ihn direkt beeinflussen zu können. Die Empfehlung lautet dann: *Alle anderen Risikofaktoren maximal zu senken oder zu verbindern, nämlich unbedingt nicht zu rauchen und das LDL-*

wird. Dieses gibt dem Lp(a) eine besondere Eigenschaft: Es bindet an Fibrin, also an die kleinen Blutgerinnsel, die an der Gefäßwand sitzen und Schäden an der Gefäßinnenhaut verschließen. Das heißt: Das Lp(a) kann auf der einen Seite, wie die LDL, durch die Innenhaut in die Gefäßwand eindringen und dort Cholesterin einlagern. Es trägt aber auch über eine Bindung an die Blut-

Cholesterin auf einen Wert unter 100 mg/dl (2,6 mmol/l) zu senken, sowie Sport zu treiben und auf keinen Fall übergewichtig zu sein.

Oxidation von Lipoproteinen

Die LDL bilden auch die Grundlage des zweiten neuen Risikofaktors, nämlich des oxidierten LDL.

Das LDL kann durch die Innenhaut in die Gefäßwand eindringen und wird dort chemisch verändert, nämlich oxidiert. Erst in dieser veränderten Form wird es von den *Fresszellen* (Makrophagen) der Gefäßwand aufgenommen, und diese verwandeln sich dann in Schaumzellen. Die Schaumzellen sind ein wichtiger Bestandteil der Plaques.

Wann wird LDL oxidiert? Oxidation kann von außen ausgelöst werden durch Zigarettenrauch und durch Abgase, die wir einatmen. Oxidation kann aber auch im Körper durch entzündliche Prozesse oder Stoffwechselprodukte entstehen. So wird das LDL eines Rauchers in der Gefäßwand viel schneller oxidiert als die eines Nichtrauchers. Wichtig ist, dass LDL insbesondere dann oxidiert werden kann, wenn es im Blut altert, das heißt, wenn es nicht richtig abgebaut wird. Das zeigt sich zuerst durch erhöhte LDL-Cholesterinwerte. In der Praxis heißt das: *Hohes Cholesterin ist die wichtigste Voraussetzung für LDL-Oxidation.*

Wie kann man LDL vor Oxidation schützen? Natürlich ist eine Senkung des LDL-Cholesterins ein wichtiger Schutz gegen LDL-Oxidation. Und nicht weniger wichtig ist es, nicht zu rauchen! Es gibt darüber hinaus im Körper Eiweiße, die die Oxidation im Körper neutralisieren (z.B. zur Eindämmung von Entzündungen). Das LDL wird primär durch antioxidative Vitamine geschützt. Das sind vor allem Vitamin E und C. Das Vitamin E ist fettlöslich und wird in den LDL transportiert. So kann es LDL direkt vor der Oxidation schützen. Allerdings wird es dabei selber oxidiert und muss regeneriert werden, um wieder aktiv zu sein. Das geschieht mit Hilfe des wasserlöslichen Vitamin C. Das heißt, die Oxidation der LDL kann durch diese antioxidativen Vitamine vermindert werden.



Es gibt viele Hinweise darauf, dass in den Ländern, in denen die Menschen vom Kindesalter an sehr viel Gemüse und Früchte essen, wie in Italien, die koronare Herzerkrankung wesentlich seltener ist. Aber man hat noch nicht eindeutig nachweisen können, dass die Gabe von Vitaminen vor koronarer Herzkrankheit schützt oder das Fortschreiten der Arteriosklerose verhindert. Wir müssen daher heute sagen, dass wir in der Forschung erkannt haben, dass oxidative Prozesse eine entscheidende Rolle bei der Entstehung von arteriosklerotischen Plaques spielen. Aber einen Beweis, dass die Einnahme von Vitaminen zur Verminderung der Arteriosklerose beiträgt, haben wir noch nicht.

*Es ist jedoch auf jeden Fall zu empfehlen, sich möglichst fettarm und vitaminreich zu ernähren, um einer koronaren Herzerkrankung vorzubeugen.*¹ Dies ist vor allem dann wichtig, wenn noch andere Risikofaktoren vorliegen, wie Bluthochdruck oder Diabetes, oder wenn es in der Familie schon Angehörige mit koronarer Herzerkrankung gibt. Eine zusätzliche Einnahme der Vitamine E und C ist anzuraten, wenn man nicht regelmäßig frisches Obst und Gemüse essen kann. Es sollten dann beide Vitamine zusammen, aber auf keinen Fall zu hohe Dosen des Vitamin E eingenommen werden, da Vitamin E in höherer Dosierung schädlich wirken kann: Eine empfehlenswerte Dosis ist 200 mg Vitamin E pro Tag. Beim Vitamin C reichen 500 mg pro Tag sicher aus.

Erhöhtes Homocystein

Homocystein ist eine wichtige Substanz im Körper, aus der die Aminosäure Methionin entstehen kann. Das Homocystein ist aber auch ein Abbauprodukt des Methionin. Die Umwandlung von Homocystein in Methionin ist von den Vitaminen B12 und Folsäure abhängig. Bei einem Mangel dieser Vitamine kann es zu einer Erhöhung der Homocysteinwerte im Blut (über 16 µmol/l) kommen. Außerdem gibt es seltene genetische Defekte, bei denen das Homocystein nicht mehr umgewandelt wird.

¹Dazu: Gesundheit aus dem Süden: die Mittelmeerkost. In: Herz heute, Zeitschrift der Deutschen Herzsstiftung, 2/99, S. 4 ff.



Seit einigen Jahren wurde in verschiedenen Studien gezeigt, dass hohes Homocystein mit koronarer Herzerkrankung einhergeht. Diese Beobachtungen sind inzwischen recht gut gesichert, und man hat sich daher gefragt, über welchen Mechanismus das Homocystein die Entstehung von Plaques beeinflussen kann. Es wurde gezeigt, dass Homocystein Oxidation auslösen und das Endothel schädigen kann. Außerdem trägt es zur vermehrten Bildung von Blutgerinnseln bei. Das heißt, es setzt an mehreren Stellen der oben beschriebenen Plaquebildung an. Was kann man tun? Man weiß, dass die Gabe von Vitamin B6 und B12 sowie insbesondere von Folsäure die Homocysteinspiegel senkt. Eine Verminderung des Risikos für koronare Herzerkrankung durch die Einnahme dieser Substanzen konnte noch nicht nachgewiesen werden, da dieser Zusammenhang beim Menschen noch nicht systematisch untersucht wurde. Allerdings spricht

Vitamine?

Am besten: natürlich. Mehrmals täglich Obst, Gemüse oder Salat essen – wie in den Mittelmeerländern üblich – ist ein guter Schutz gegen Herz- und andere Krankheiten.

viel dafür, dass Patienten mit einer ausgeprägten Homocystein-Stoffwechselstörung (Blutspiegel über 100 µmol/l) und Hochrisikopatienten (Patienten mit mehreren Risikofaktoren) mit Homocysteinwerten über 16 µmol/l von einer solchen Therapie profitieren. Dafür empfiehlt American Heart Association: 0,4 mg Folsäure, 2 mg Vitamin B6 und 6 µg B12. Wichtig ist eine Ernährung mit Gemüse, Obst, Vollkornprodukten, Hülsenfrüchten, Fleisch und Fisch.

Infektion und Entzündung

Durch eine durch oxidierte LDL oder Hochdruck geschädigte Innenhaut der Gefäßwand können Blutzellen (Monozyten) leichter eindringen. Diese Monozyten können infektiöse Keime, wie z.B. Chlamydien (Erreger von z. B. Lungenerkrankungen), in sich tragen. Sie führen in der Gefäßwand zu einer lokalen Infektion und Entzündung. Dabei werden Entzündungsfaktoren ausgeschüttet, die wie eine Kettenreaktion wirken: Es werden Oxidation und Wachstum der glatten Muskelzellen in der Gefäßwand ausgelöst, weitere Blutzellen angelockt und die Entstehung von Blutgerinnseln stimuliert. All das trägt zur schnellen Entstehung von arteriosklerotischen Plaques bei und damit zur Verengung der Gefäße.*

Fazit

Die Entstehung von arteriosklerotischen Plaques in den Gefäßwänden ist ein sehr komplexes Geschehen, an dem viele verschiedene Faktoren beteiligt sind. Einige dieser Risikofaktoren können bereits allein zu einer koronaren Herzerkrankung führen, wie hohe Cholesterinwerte. Andere sind nur im Zusammenhang mit weiteren Risikofaktoren wirksam wie z.B. die Oxidation und stellen allein keine große Gefahr dar. Auch das Lp(a) ist dann besonders gefährlich, wenn es zusätzlich zu hohem Cholesterin auftritt. Die neuen Risikofaktoren sollte man sicher ernst nehmen. Man sollte aber nicht den Fehler machen, die seit langem bekannten und sehr gefährlichen Risikofaktoren, wie hohes Cholesterin, Bluthochdruck und Rauchen, zu vernachlässigen. *An der Bedeutung dieser alten Risikofaktoren und der Risikominderung durch deren Behandlung gibt es keinen Zweifel.* Ob die Einnahme von Vitaminen uns vor dem Herzinfarkt schützt, ist nicht bewiesen. Auch die in diesem Jahr erschienenen großen Studien (GISSI, HOPE) haben diesen Nachweis nicht bringen können.

²Dazu: Das Rätsel der Bakterien. In: Herz heute, Zeitschrift der Deutschen Herzsstiftung, 2/99, S.12 ff.