

EXPERIMENTELLE ANSÄTZE IN DER ARTHEROSKLEROSE-FORSCHUNG

05. Oktober 2009

DIE RADIODOKTOR-INFOMAPPE

Ein Service von:

ORF

A-1040 Wien, Argentinierstraße 30a

Tel.: (01) 50101/18381

Fax: (01) 50101/18806

Homepage: <http://oe1.ORF.at>

Österreichische Apothekerkammer

A-1091 Wien, Spitalgasse 31

Tel.: (01) 404 14-600

Fax: (01) 408 84 40

Homepage: www.apotheker.or.at

Gesundheitsressort der Stadt Wien

A-1082 Wien, Rathaus

Homepage: www.wien.at

RADIODOKTOR – MEDIZIN UND GESUNDHEIT

Die Sendung

Die Sendereihe „Der Radiodoktor“ ist seit 1990 das Flaggschiff der Gesundheitsberichterstattung von Ö1. Jeden Montag von 14.20 bis 15.00 Uhr werden interessante medizinische Themen in klarer informativer Form aufgearbeitet und Ö1-Hörerinnen und -Hörer haben die Möglichkeit, telefonisch Fragen an das hochrangige Expertenteam im Studio zu stellen.

Wir über uns

Seit September 2004 moderieren Univ.-Prof. Dr. Manfred Götz, Univ.-Prof. Dr. Karin Gutiérrez-Lobos, Univ.-Prof. Dr. Markus Hengstschläger und Dr. Christoph Leprich die Sendung.

Das Redaktionsteam besteht aus Walter Gerischer-Landrock, Mag. Nora Kirchschrager, Uschi Mürling-Darrer, Dr. Doris Simhofer und Dr. Christoph Leprich.

Das Service

Seit dem 3. Oktober 1994 gibt es das, die Sendereihe flankierende, Höferservice, das auf größtes Interesse gestoßen ist.

Unter der Wiener Telefonnummer 50 100 ist „Der Radiodoktor“ mit Kurzinformationen zur aktuellen Sendung die ganze Woche per Tonband abrufbar. Die zu jeder Sendung gestaltete Infomappe mit ausführlichen Hintergrundinformationen, Buchtipps und Anlaufstellen komplettiert das Service und stellt in der Fülle der behandelten Themen eigentlich bereits ein kleines Medizin-Lexikon für den Laien dar.

Die Partner

Ermöglicht wird die Radiodoktor-Serviceleistung durch unsere Partner: das Gesundheitsressort der Stadt Wien und die Österreichische Apothekerkammer.

An dieser Stelle wollen wir uns ganz herzlich bei unseren Partnern für die Zusammenarbeit der letzten Jahre bedanken!

Wir bitten um Verständnis, dass wir aus Gründen der besseren Lesbarkeit in dieser Infomappe zumeist auf die weiblichen Endungen, wie z.B. PatientInnen, ÄrztInnen etc. verzichtet haben.

EXPERIMENTELLE ANSÄTZE IN DER ATHEROSKLEROSE- FORSCHUNG

Mit Univ.-Prof. Dr. Markus Hengstschläger
5. Oktober 2009, 14.20 Uhr, Ö1

Redaktion und Infomappe: Mag. Christian Kugler

INHALTSVERZEICHNIS

EXPERIMENTELLE ANSÄTZE IN DER ATHEROSKLEROSE-FORSCHUNG

Die Entwicklung der Atherosklerose	7
Das neue Bild der Atherosklerose	7
Entzündung in der Gefäßwand	8
Massiver Einsatz der Abwehrkräfte	8
Symptome und Folgekrankheiten	9
Lipide im Blut	9
Cholesterin ist an sich lebenswichtig	10
Eine Frage des Transportmittels	10
Cholesterin und Genetik	11
Ursachen für Cholesterinerhöhung	11
Von der Atherosklerose zu Herzinfarkt und Schlaganfall	11
Eher unscheinbare Läsionen	12
Welche Interventionen sind erfolgreich?	12
Entzündliche Prozesse und Risikofaktoren	13
Weitere Risikofaktoren	13
Neue Forschungsansätze in der Behandlung	14
Die Rolle des Immunsystems wird untersucht	14
Das Entzündungsgeschehen in den Gefäßen verhindern	14
Neue Strategien gegen Atherosklerose	15
Natürlich vorkommende Antikörper	15
IgM Antikörper – besondere Eiweiße	15
Immunbotenstoff mit Schutzwirkung	15
Die Entstehung von Atherosklerose im Ansatz unterbinden	16
Neue Spieler der natürlichen Abwehr	16
Eine Impfung gegen Atherosklerose?	16
Konsequenzen für Behandlung und Prävention der Atherosklerose	17
Entzündungsparameter im Blut	17

Von der Forschung in die klinische Praxis	18
Konsequenzen für Lebensstil und persönliche Vorsorge	18
Gefährliche Fettdepots	18
Risikofaktor Diabetes	19
Nicht rauchen, regelmäßige Bewegung	19
Wie wirken Statine?	19
Wie wirksam sind Statine?	20
Mehr Treffer Sicherheit nötig	20
LINKS	22
BUCHTIPP	23
ADRESSEN	24

EXPERIMENTELLE ANSÄTZE IN DER ATHEROSKLEROSE-FORSCHUNG

Die Atherosklerose-Forschung nimmt einen immer wichtigeren Stellenwert ein, denn nach wie vor sind Herz-Kreislauf-Erkrankungen das wichtigste Gesundheitsproblem. In den letzten Jahren wurde immer klarer, dass Entzündungsprozesse und auch die eigene Immunabwehr die Entstehung der Atherosklerose wesentlich beeinflussen. Nach der Schaffung des Lehrstuhls für allgemeine Gefäßbiologie 2004 gibt es seit Anfang September 2009 an der Medizinischen Universität Wien auch einen Lehrstuhl speziell für Atherosklerose-Forschung.

Die Entwicklung der Atherosklerose

Atherosklerose oder Gefäßverengung entsteht im Wesentlichen durch Ablagerung von Fett und zellulärem Abfall in den Gefäßwänden. Im fortgeschrittenen Stadium können diese Ablagerungen, die man auch Plaques oder Läsionen nennt, aufbrechen und zur Entstehung von Thrombosen und dramatischen, klinischen Ereignissen wie Herzinfarkten und Schlaganfällen führen. Damit ist die Atherosklerose die häufigste Grunderkrankung bei Herz-Kreislauf-Krankheiten und für einen Großteil aller Todesfälle in der westlichen Welt verantwortlich.

Folgende Risikofaktoren sind bekannt, die die Entstehung von Atherosklerose fördern:

- Erhöhte Blutfettwerte (Triglyzeride bzw. hohes LDL / niedriges HDL-Cholesterin)
- Diabetes
- Bluthochdruck
- Rauchen
- Übergewicht
- Bewegungsmangel

Neben diesen Hauptrisikofaktoren können auch Stress, erbliche Veranlagung („familiäre Hypercholesterinämie“) oder eine Veränderung der Gerinnungsfaktoren Atherosklerose begünstigen.

Das neue Bild der Atherosklerose

In den letzten 20 Jahren hat sich das Verständnis der Atherosklerose grundlegend gewandelt. Weg von der Vorstellung, dass die Blutgefäße einem Leitungssystem mit

starrten Rohren ähneln, die sich durch Ablagerungen verengen. Nun hat man eine wesentlich dynamischere Vorstellung vom Krankheitsverlauf der Atherosklerose und ihrer Folgeerkrankungen.

Mittlerweile weiß man, dass die Ablagerungen nicht AN der Gefäßwand auftreten, sondern eigentlich IN den Wänden der Blutgefäße, genauer gesagt im Endothel. Darunter versteht man jene Zellschicht, die die Gefäßwand nach innen bildet. Darüber hinaus ist klar geworden, dass entzündliche Prozesse die Hauptrolle bei der Entstehung jener gefährlichen „Plaques“ (=Ablagerungen) spielen, die letztlich zu Herzinfarkt und Schlaganfall führen.

Entzündung in der Gefäßwand

Es ist im Prinzip ein ähnlicher Prozess, der bei einer Infektion an einer anderen Stelle des Körpers zu einer massiven Entzündung führt: Was zum Beispiel bei der Abwehr von bakteriellen Infektionen segensreich für den Körper ist, führt in den Wänden der Gefäße zu einer tödlichen Bedrohung.

Ein Beispiel für die schädliche Wirkung von Entzündungen im Körper ist die rheumatoide Arthritis: Auch hier ist es ein chronischer entzündlicher Prozess, der sich ungewollt gegen den Körper richtet. Die Folgen sind schwerwiegend: Schmerzen, Schwellung und Rötung der entzündeten Gelenke bis hin zu deren völliger Zerstörung.

Zurück zu den entzündlichen Prozessen in den Blutgefäßen: Cholesterin – genauer gesagt: das „böse“ LDL-Cholesterin – scheint hier eine ganz besondere Rolle zu spielen. Wenn es sich in den Gefäßwänden anlagert, dann wird es vom Immunsystem als Eindringling erkannt und weiße Blutkörperchen, „Makrophagen“ versuchen dieses zu entfernen. Dabei werden auch Substanzen produziert, die normalerweise dazu da sind, eine Infektion zu unterdrücken. Unter ihnen befinden sich Stoffe, die eine oxidative Wirkung haben. Das bedeutet: das LDL-Cholesterin wird durch eine chemische Reaktion mit dem im Blut vorhandenen Sauerstoff umgewandelt – es oxidiert. Das aber führt fatalerweise dazu, dass das LDL-Cholesterin damit fester in die Gefäßwände eingebunden wird, sich sozusagen wie „Rost“ (etwa in einem Metallrohr) in die Struktur hineinfrißt. Dabei spielt wahrscheinlich neben Oxidation auch die Bindung von Zuckermolekülen eine wichtige Rolle, was den hohen Stellenwert von Diabetes als Risikofaktor bei der Atherosklerose erklärt.

Es scheint genau dieser Oxidationsprozess (das „Rosten“ des Cholesterins) zu sein, der die Immunabwehr weiter stimuliert und die allgemeine Entzündungsreaktion verstärkt.

Massiver Einsatz der Abwehrkräfte

Verschiedenste Abwehrzellen, wie etwa Makrophagen, Monozyten oder T-Lymphozyten treten nun in Aktion und verstärken im Kampf gegen den Eindringling in die Gefäßwände den entzündlichen Prozess immer mehr. Anders aber als dort, wo ein

solcher Prozess letztlich zur Heilung führt – sagen wir bei einem aufgeschürften Knie – wird die angegriffene Gefäßwand durch den atherosklerotischen Entzündungsprozess aber immer mehr geschädigt. Die Entzündung schreitet fort. Das Gefäß wird immer verletzlicher und steifer – also sklerotisch – und schwillt an vielen Stellen durch die Plaques an, was eine Verengung der Gefäße bedeutet – Atherosklerose im Vollbild also.

Symptome und Folgekrankheiten

Die Atherosklerose verursacht lange Zeit keine Beschwerden. Erst wenn der Gefäßdurchmesser durch Ablagerungen deutlich reduziert wird oder sich durch abgelöste Teile von Plaques eine Embolie oder ein Blutgerinnsel (Thrombus) bildet, kommt es zu Symptomen und Folgeereignissen.

- Im Bereich des Herzens etwa reichen die Folgen von Veränderungen des EKG's über Herzenge (Angina Pectoris) bis zu Herzinfarkt und Herztod.
- Im Gehirn führt Arterienverkalkung zunächst zu einer Minderdurchblutung. Wird aber ein Gefäß komplett verschlossen, führt das zu Schlaganfällen.
- In den Beinen führen Gefäßverengungen („periphere Verschlusskrankheit“) anfänglich zu Schmerzen in Verbindung mit größeren Belastungen, später auch zu Beschwerden beim Gehen kurzer Strecken („Schaufensterkrankheit“) oder sogar zu Ruheschmerzen und offenen Beinen.
- Atherosklerose in den Beckenarterien führt bei Männern häufig zur Impotenz.
- Arterienverkalkung in den Nierengefäßen verursacht hohen Blutdruck und kann zu Nierenversagen führen.

Wir wollen uns nun dem Fettstoffwechsel des Menschen widmen, um die Rolle des LDL-Cholesterins genauer zu verstehen.

Lipide im Blut

Lipide werden mit der Nahrung aufgenommen oder auch teilweise im Körper selbst produziert. Fette selbst sind wasserunlöslich und benötigen ein Vehikel, so genannte Lipoproteine, die einen Transport im Blut überhaupt erst möglich machen. Diese

„Transportmittel“ binden z.B. das Cholesterin, welches so im Blut gelöst und damit vom Verdauungstrakt zur Leber und den Zellen transportiert werden kann. Bei verschiedenen Erkrankungen des Herz- Kreislaufsystems ist der Anteil bestimmter Arten dieser Transportproteine im Blut erhöht, und es kann zu Ablagerungen des Fettes in den Blutgefäßen kommen. Arterienverkalkung und die daraus resultierenden Konsequenzen wie Herzinfarkt, Schlaganfall, etc. sind die Folgen.

Cholesterin ist an sich lebenswichtig

Beim Cholesterin handelt es sich um eine fettähnliche, wasserunlösliche Substanz, die in allen Zellen des menschlichen Körpers vorkommt. Unsere Leber bildet täglich eigenständig etwa 700 mg Cholesterin und nimmt weitere rund 300 mg über die Nahrung auf. Cholesterin hat im Körper mannigfaltige Aufgaben. Es ist u.a. die Ausgangssubstanz zur Produktion weiblicher und männlicher Hormone (Östrogene, Gestagene und Androgene) und stellt den Ausgangsstoff für die Bildung von Gallensäuren dar. Des Weiteren ist es Bestandteil der Zellmembranen, wichtig für die Produktion von Vitamin D und es schützt die Nerven. Außerdem besteht unser Gehirn zu zehn Prozent aus reinem Cholesterin.

Eine Frage des Transportmittels

Die Begriffe „gutes“ und „böses“ Cholesterin sind gemeinhin bekannt. Allerdings ist damit nicht das Cholesterin selbst gemeint. Vielmehr hängt seine Auswirkung im Organismus vor allem davon ab, mit welchem Lipoprotein es transportiert wird. Lipoproteine werden eingeteilt in solche mit geringer Dichte und solche mit hoher Dichte. Dabei steht LDL für low density lipoproteine und HDL für high density lipoproteine. Ein hoher LDL-Wert zeigt an, dass viel Cholesterin im Körper zirkuliert, welches sich an den Gefäßwänden ablagern kann, wo es auf lange Sicht Atherosklerose (Arterienverkalkung) verursachen kann. Daher wird das LDL auch als „böses“ Cholesterin bezeichnet. Dieser Wert sollte möglichst niedrig sein. Hingegen nimmt das HDL (high density lipoproteine) überschüssiges Cholesterin auf und transportiert es von den Geweben zurück zur Leber. Dabei kann es sogar Cholesterin aus atherosklerotischen Ablagerungen lösen und über die Blutbahn zur Leber zurückführen, wo dieses dann abgebaut und schließlich ausgeschieden wird. Daher sollte dieser Wert möglichst hoch sein. Der Einfachheit halber spricht man vom „guten“ HDL und vom „bösen“ LDL-Cholesterin.

Cholesterin und Genetik

Der Cholesterinanteil aus der Nahrung wird im Dünndarm aufgenommen und in der Leber weiterverarbeitet. Genetische Faktoren sind ausschlaggebend, wie die Leber mit dem anfallenden Cholesterin fertig wird. Bei manchen Menschen erhöht sich der Serumcholesterinspiegel nicht, obwohl sie viel zu viel Cholesterin zu sich nehmen. Bei anderen steigt er – trotz ausgewogener Ernährung – in ungeahnte Höhen. In dieser Gruppe von Personen werden auch diätetische Maßnahmen kaum zu einer Senkung des Cholesterinspiegels führen – eine medikamentöse Behandlung ist notwendig.

Ursachen für Cholesterinerhöhung

Erhöhte Cholesterinspiegel (Hypercholesterinämie) sind also zumindest zum Teil eine Frage der Genetik. Die häufigste Form – die so genannte Polygene Hypercholesterinämie – zeichnet sich dadurch aus, dass man keine bestimmte Ursache für die Cholesterinerhöhung findet. Man nimmt an, dass es sich um eine über viele Erbmerkmale vererbte (also polygene) Störung des Fettstoffwechsels handelt. Die polygene Hypercholesterinämie kann durch Ausschluss anderer Ursachen diagnostiziert werden.

Die Erhöhung der Cholesterinwerte kann jedoch auch Folge anderer Krankheiten (Schilddrüsenunterfunktion und andere Hormonstörungen, Zuckerkrankheit, Fettsucht, Nierenerkrankungen, Leber- und Gallenwegserkrankungen etc.) oder einer Medikamenteneinnahme (Kortison, bestimmte Herzmedikamente, usw.) sein.

Seltenere Ursachen einer Cholesterinerhöhung sind meist rein erblich bedingte familiäre Hyperlipidämien (Erhöhung der Blutfette) mit zum Teil enorm hohen Blutfettwerten, die kaum durch Lebensstiländerungen beeinflusst werden können. Zum Teil ist Cholesterin alleine enorm erhöht (familiäre Hypercholesterinämie), zum Teil handelt es sich auch um kombinierte Hyperlipidämien mit zusätzlich erhöhten Triglyzeridwerten (familiäre kombinierte Hyperlipidämie).

Von der Atherosklerose zu Herzinfarkt und Schlaganfall

Herzinfarkt und Schlaganfall sind die gravierendsten Folgen von Atherosklerose. In den letzten Jahren konnte der dahinterstehende Mechanismus genauer entschlüsselt werden: Manchmal wird eine Verengung durch einen Plaque so stark, dass sie den Blutdurchfluss in einer wichtigen Arterie richtiggehend stoppt. Die Folgen sind ein

Herzinfarkt oder ein Schlaganfall. Dieses Muster in genau dieser Form trifft aber nur bei etwa 15 Prozent der Herz-Kreislauf-Erkrankungen zu!

Genauere Untersuchungen der Blutgefäße von an Herzinfarkt oder Schlaganfall verstorbenen Patienten haben gezeigt, dass die meisten derartigen Ereignisse einem anderen Schema folgen: Die Oberfläche eines Plaques (vergleichbar etwa mit der dünnen Kruste über einer Schürfwunde) bricht auf und als Folge entsteht ein Blutpfropfen an dieser Stelle – eine Thrombose also. Dies führt dann zum Verschluss des Gefäßes.

Eher unscheinbare Läsionen

Nach neuesten wissenschaftlichen Erkenntnissen sind auch bei diesem Prozess des „Aufplatzens“ - also der Plaque-Ruptur - Entzündungs- und Immunfaktoren entscheidend beteiligt. Das betrifft offenbar vor allem jene Ablagerungen, die klinisch (zum Beispiel bei einer Untersuchung der Herzkrankgefäße) eigentlich noch nicht besonders auffällig und damit als eher ungefährlich erscheinen. Diese relativ „ruhigen“ und eher kleinen Plaques rufen meist auch keinerlei Beschwerden (wie Angina Pectoris oder die „Schaufensterkrankheit“) hervor.

Das ist einer der Gründe, warum kardio-vaskuläre Ereignisse wie Herzinfarkt oder Schlaganfall leider nur eingeschränkt voraussagbar sind.

Welche Interventionen sind erfolgreich?

Das neue Bild der Atherosklerose erklärt auch, warum Therapien, die in erster Linie das Aufdehnen oder Ausweiten verengter Gefäße zum Ziel haben (wie Ballondehnung oder das Setzen von Stents), oftmals Herzinfarkte oder Schlaganfälle nicht dauerhaft vermeiden können. Die größte Gefahr geht nämlich offenbar von jenen Stellen im Gefäßsystem aus, wo die Plaques noch gar keine klinisch wahrnehmbare Verengung zur Folge haben.

Mehr noch: Auch wenn die aufgedehnte Verengung tatsächlich das Problem war, so kommt es in vielen Fällen möglicherweise deshalb bald wieder zu einer neuerlichen Verengung in den betroffenen Arterien, weil die Behandlung selbst - und die damit unter Umständen verbundene Verletzung der Gefäßwände - die entzündliche Antwort der Immunabwehr noch weiter ankurbelt.

Auch der Abbau eines kleineren Blutpfropfens nach dem Aufplatzen einer geringgradigen Plaque (auf natürlichem Wege oder mit medikamentöser Unterstützung) scheint nach neuesten Erkenntnissen dazu zu führen, dass die Ablagerungen an dieser Stelle des Gefäßes durch entzündliche Prozesse (die anderswo im Körper der Heilung dienen würden) weiter vergrößert werden können.

Entzündliche Prozesse und Risikofaktoren

Cholesterin – genauer gesagt ein hoher Blutspiegel des „bösen“ LDL-Cholesterins – scheint gerade im Zusammenhang mit den skizzierten entzündlichen und immunologischen Prozessen eine herausragende Rolle zu spielen. Statistiken zeigen einerseits, dass nur etwa die Hälfte aller Patienten mit einer Verengung der Herzkranzgefäße oder gar mit einem Herzinfarkt LDL-Werte haben, die über den bisherigen Empfehlungen liegen.

Andererseits gibt es Hinweise darauf, dass bereits LDL-Werte, die unter den derzeitigen Empfehlungen liegen, an der Entstehung von Atherosklerose beteiligt sein könnten – und zwar gerade im Zusammenhang mit entzündlichen Prozessen im Körper.

Im Gegensatz dazu, scheint das „gute“ HDL-Cholesterin, das für den Rücktransport von Cholesterin zur Leber verantwortlich ist, auch eine anti-entzündliche Wirkung in den Gefäßen zu entfalten. Das erklärt unter anderem, warum hohe Blutwerte von HDL-Cholesterin sich günstig auf die Prävention von Herz-Kreislauf-Erkrankungen auswirken.

Hohe Zuckerspiegel wiederum – wie sie etwa bei Diabetes auftreten – scheinen die negativen Effekte auf die Einlagerung von Cholesterin in die Gefäßwände und die damit verbundenen Immunantwort des Körpers zu verstärken.

Weitere Risikofaktoren

Auch die negativen Auswirkungen des Rauchens dürften entscheidend mit Entzündungs- und Immunprozessen zu tun haben: Es entstehen vermehrt Oxidantien im Blut und es wird auch die Oxidation von LDL-Cholesterin angeregt und zwar auch bei Menschen, die höchstens durchschnittliche LDL-Spiegel aufweisen.

Hoher Blutdruck wiederum könnte indirekt an der Atherosklerose beteiligt sein: Das Hormon Angiotensin II (es spielt eine Rolle bei der Entstehung von Bluthochdruck) ruft ebenfalls entzündliche Prozesse hervor und könnte so noch einmal die Immunantwort des Körpers auf die Veränderung in den Gefäßwänden verstärken.

Starkes Übergewicht und Fettleibigkeit stehen in Zusammenhang mit Diabetes und einem ungünstigen Blutfettwert-Profil und haben deshalb indirekt eine besonders starke Auswirkung auf die entzündlichen Prozesse in den Blutgefäßen.

Infektionen mit bestimmten Erregern (etwa Chlamydia pneumonia, ein häufiger bakterieller Erreger von Atemwegsinfektionen oder auch simple Herpesviren) können ebenfalls negativen Einfluss auf die entzündlichen Prozesse im Gefäßsystem haben. Das erklärt die (allerdings beschränkte) Wirksamkeit von entzündungshemmenden

Substanzen wie etwa ASS (Aspirin) oder verschiedener Antibiotika bei der Behandlung von Atherosklerose und ihren Folgeerkrankungen. Ein direkter Effekt einer Antibiotikabehandlung auf das Fortschreiten der Atherosklerose ist allerdings nicht nachzuweisen.

NEUE FORSCHUNGSANSÄTZE IN DER BEHANDLUNG DER ATHEROSKLEROSE

In den letzten Jahren belegen zahlreiche Untersuchungen, dass entzündliche Faktoren eine ebenso wichtige Rolle bei der Entstehung atherosklerotischer Ablagerungen spielen wie erhöhte Blutfette. So konnte gezeigt werden, dass schon minimal erhöhte Blutspiegel bestimmter Entzündungsmarker Hinweis auf ein höheres Herzinfarktisiko geben. Darüber hinaus haben jüngere Forschungsergebnisse gezeigt, dass sowohl die angeborene, als auch die erworbene Immunabwehr den pathologischen Verlauf von Gefäßveränderungen durch Atherosklerose stark beeinflussen.

Folgende Forschungsansätze verfolgt Univ.-Prof. DDr. Christoph Binder am Institut für Atheroskleroseforschung an der Medizinischen Universität Wien.

Die Rolle des Immunsystems wird untersucht

Die Tatsache, dass die Immunabwehr eine so wichtige Rolle in der Entstehung der Atherosklerose spielt, ist nicht nur von großer Bedeutung für zukünftige Präventions-, - und Therapiemöglichkeiten. Auf diesem Weg können auch neue Risikofaktoren und biologische Marker festgelegt werden, mit denen der Krankheitsverlauf der Atherosklerose frühzeitig erkannt werden kann. Sogar individuelle Präventions-, Lebensstil- und Behandlungskonzepte für den einzelnen Patienten oder bestimmte Patientengruppen könnten daraus abgeleitet werden.

Erkenntnisse aus diesen Projekten sollen Wege identifizieren, mit denen zum Beispiel der körpereigene Schutz durch natürlich vorkommende Antikörper stimuliert und gestärkt werden kann.

Das Entzündungsgeschehen in den Gefäßen verhindern

Die angeborenen Schutzmechanismen sind nicht nur im Prozess der Atherosklerose, sondern auch bei vielen anderen chronischen Entzündungsgeschehen von Bedeutung. Die neuen Forschungsansätze, die an der Medizinischen Universität Wien verfolgt werden, sollen Moleküle der natürlichen Abwehr identifizieren, die ähnlich den natürlich vorkommenden Antikörpern, die für die Atherosklerose typischen oxidativ veränderten Strukturen erkennen, sie beseitigen und vor ihnen schützen.

In weiterer Folge könnten aus diesem und ähnlichen Forschungsansätzen Impfstoffe entwickelt werden, die zu einer Immunisierung gegen jene Prozesse und Substanzen in Blut und Gefäßen führen, die an der Entstehung atherosklerotischer Ablagerungen und Plaques entscheidend beteiligt sind. Ziel wäre also eine Art Impfung gegen Atherosklerose.

NEUE STRATEGIEN GEGEN ATHEROSKLEROSE

Natürlich vorkommende Antikörper

Natürlich vorkommende Antikörper sind von Geburt an und ohne vorhergehenden Antigenkontakt vorhanden - eine Art natürliche Müllabfuhr des Immunsystems. In den Blutgefäßen etwa beseitigen sie unerwünschte Ablagerungen – also auch oxidiertes Cholesterin. Die natürlich vorkommenden Antikörper werden auch als „erste Verteidigungslinie“ des Immunsystems bezeichnet. Erst wenn die Entsorgung von Eindringlingen durch natürliche vorkommende Antikörper nicht mehr ausreicht, kommt es zu entzündlichen immunologischen Reaktionen.

IgM Antikörper – besondere Eiweiße

Experimente in Mausmodellen konnten zeigen, dass IgM Antikörper generell vor der Entstehung atherosklerotischer Läsionen schützen. Die Arbeitsgruppe von Univ.-Prof. DDr. Christoph Binder konnte vor kurzem nachweisen, dass die meisten aller natürlich vorkommenden IgM Antikörper verschiedenste oxidativ veränderte Strukturen binden und dadurch an deren Entfernung beteiligt sind. Neueste Experimente zielen darauf ab, auch eine immunregulatorische Wirkung dieser Antikörper nachzuweisen. Durch die Aufklärung der genauen Wirkmechanismen und die Charakterisierung solcher protektiv wirksamer Antikörper sollen neue Therapiemöglichkeiten entwickelt werden.

Weitere Projekte sollen klären, wie genau natürliche Antikörper produziert werden. Dabei werden jene Zellen, sogenannte B-1 Zellen, die für die Produktion natürlicher Antikörper verantwortlich sind, im Detail untersucht.

Immunbotenstoff mit Schutzwirkung

Eine bestimmte Kombination verschiedener, durch Oberflächenrezeptoren übertragener Signale, scheint hier von großer Bedeutung. Insbesondere der Immunbotenstoff Interleukin 5 (IL-5) hat hier offenbar eine besondere Stellung.

In Mausmodellen konnte die Arbeitsgruppe von Univ.-Prof. DDr. Binder nachweisen, dass der Immunbotenstoff Interleukin-5 eine schützende Wirkung in der Atherogenese (der Entstehung von Atherosklerose) besitzt. Diese Bedeutung von IL-5 konnte später

im Rahmen einer epidemiologischen Studie bei Menschen (Gefäßverkalkung in der Halsschlagader) ebenfalls bestätigt werden.

Der genaue Wirkungsmechanismus der schützenden Wirkung von IL-5 ist jedoch noch nicht ganz geklärt. Möglicherweise stimuliert IL-5 die Produktion von Makrophagen (Fresszellen) im Blut.

Erkenntnisse aus diesen Projekten sollen Wege identifizieren, mit denen der körpereigene Schutz durch natürlich vorkommende Antikörper stimuliert und gestärkt werden kann. Hierbei wird auch in einem großen „Screening Experiment“ untersucht, ob schon bekannte zugelassene Medikamente möglicherweise einen positiven Effekt auf die Produktion dieser protektiven Antikörper haben.

Die Entstehung von Atherosklerose im Ansatz unterbinden

Neue Spieler der natürlichen Abwehr

Auch unterhalb der Ebene der natürlich vorkommenden Antikörper könnte es einen Schutz vor Atherosklerose geben. Bestimmte, sehr einfache Molekülstrukturen, können nach jüngsten Forschungsergebnissen eine spezifische Immunantwort gegen oxidativ veränderte Strukturen in den Gefäßen geben. Diese spezifischen Immunantworten im Sinne einer „Haushalts- oder Reinigungsfunktion“ spielen möglicherweise eine wichtige Rolle als Schutz vor der Ablagerung oxidierten Substanzen. Die Strukturen, die durch oxidativen Stress hervorgerufen werden, entstehen in vielen entzündlichen Prozessen und finden sich auch überall im Körper auf der Oberfläche absterbender Zellen – und nicht nur in den Gefäßwänden.

Damit sind diese angeborenen Schutzmechanismen nicht nur in der Atherosklerose, sondern auch in vielen anderen chronischen Entzündungsgeschehen von Bedeutung. Als Fernziel sollen solche Moleküle der natürlichen Abwehr gefunden werden, die ähnlich den natürlich vorkommenden Antikörpern, oxidierte Strukturen erkennen, diese beseitigen und vor ihnen schützen.

Wenn es gelingt, die Spiegel entweder dieser „Reinigungsmoleküle“ bzw. jene der natürlich vorkommenden Antikörper zu erhöhen, so könnte über diesen Mechanismus ein wesentlich besserer Gefäßschutz erreicht werden.

Eine Impfung gegen Atherosklerose?

Eine weitere potenzielle Strategie wäre jene von Impfungen und auch hier gibt es Forschungsansätze an der Medizinischen Universität Wien. Ziel ist es, über IgM-Antikörper, die oxidiertes LDL markieren, jene Sequenzen zu identifizieren, auf welche

die Antikörper am besten ansprechen. Dann könnte man ähnliche Strukturen nachbilden und als Mimikry-Antigene in Impfstoffen benützen, um eine bessere Immunantwort auf das „böse“ oxidierte LDL-Cholesterin zu erzeugen oder schon die Produktion von natürlich vorkommenden Antikörpern verstärken.

In einigen früheren Studien konnte gezeigt werden, dass Immunisierung von Mäusen mit oxidiertem LDL bzw. Komponenten davon die Entstehung atherosklerotischer Plaques signifikant reduziert. Das Problem dabei: Mäuse leiden zwar an Atherosklerose, bekommen aber trotzdem nur sehr selten Herzinfarkte.

Derzeit werden Immunisierungsstudien mit spezifischen Peptiden in Mausmodellen durchgeführt und der Effekt auf die Entstehung atherosklerotischer Plaques und Läsionen untersucht.

In etwa zehn Jahren könnte nach Schätzung der beteiligten Wissenschaftler eine Impfung gegen Atherosklerose tatsächlich zur Verfügung stehen. Erste Impfstudien sind in Skandinavien bereits im Laufen.

Konsequenzen für Behandlung und Prävention der Atherosklerose

Durch die neuen Erkenntnisse in Bezug auf Immunsystem und Entzündungsvorgänge ist die Bedeutung des Cholesterins (und damit der Lipid-Senkung) nicht geringer geworden – im Gegenteil. Man versteht jetzt besser, warum auch schon relativ „normale“ Spiegel von LDL-Cholesterin im Zusammenhang mit Entzündungsvorgängen ein hohes Herz-Kreislauf-Risiko bedeuten. Wenn bereits entzündliche Prozesse im Gefäßsystem vorhanden sind, dann verstärken sie die negative Wirkung von LDL dramatisch.

Entzündungsparameter im Blut

Um die Prognose-Möglichkeiten zu verbessern, wird daher in der klinischen Praxis seit einiger Zeit auch ein Entzündungsparameter erhoben – das sogenannte C-reaktive Protein oder CRP. Dies ist ein unspezifischer Entzündungsmarker, der aus unterschiedlichen Gründen im Körper erhöht sein kann, jedenfalls aber die Prozesse in den Blutgefäßen negativ beeinflusst. Hat ein Patient mit Atherosklerose (oder auch nur mit erhöhtem Cholesterin) zusätzlich einen hohen Spiegel von CRP, so steigt sein Risiko stark.

In Zukunft sollen diese Messungen noch spezifischer und sensitiver werden, um entzündliche Prozesse in den Gefäßwänden frühzeitig sichtbar zu machen. Oxidierte Lipide könnten dabei als Marker bald eine entscheidende Rolle spielen.

Von der Forschung in die klinische Praxis

Das Wissen um die Bedeutung entzündlicher Vorgänge in der Gefäßwand hat bereits zu großen Fortschritten in der interventionellen (also eingreifenden) Kardiologie geführt. Durch die Verwendung von Stents (stützenden Drahtgeflechten, die in die Blutgefäße eingesetzt werden), die mit anti-entzündlichen Substanzen beschichtet sind, konnte die Rate von Re-Stenosen (neuerliche Gefäßverschlüsse nach Behandlung) um 60 Prozent reduziert werden.

Im Bereich der medikamentösen Behandlung gibt es ebenfalls bereits Konsequenzen für die Therapie. Sanierungsmaßnahmen chronischer Infektionen (z.B. stark entzündetes Zahnfleisch oder andere chronische Bakterieninfektionen) spielen eine zunehmend wichtige Rolle.

Auch die medikamentöse Beeinflussung des Hormonsystems, das wiederum Auswirkungen auf entzündliche Prozesse und das Immunsystem hat, gewinnt an Bedeutung.

Die medikamentöse Senkung der Herzfrequenz (Pulsrate) hat ebenfalls sehr günstige Ergebnisse in der Behandlung und Prävention von Herz-Kreislauf-Erkrankungen gebracht. Es wird vermutet, dass über das Nerven- und Hormonsystem eine positive Wirkung auf entzündliche Vorgänge erfolgt.

Konsequenzen für Lebensstil und persönliche Vorsorge

Die neuen Erkenntnisse aus der Atherosklerose-Forschung haben auch einen deutlichen Bezug zum individuellen Lebensstil. Vor allem die Bedeutung starken Übergewichtes wird noch klarer.

Starkes Übergewicht hat offenbar nicht nur Konsequenzen für den Blutfettspiegel, sondern auch für Entzündungsvorgänge in den Gefäßen. In vergrößerten Fettzellen findet eine erhöhte Produktion von Entzündungsstoffen statt, außerdem dringen vermehrt Fresszellen der Immunabwehr (Makrophagen) in das Fettgewebe ein. Starkes Übergewicht führt so zu einem Zustand chronischer Entzündung, der sich auch auf die Entstehung von Atherosklerose sehr negativ auswirken kann.

Gefährliche Fettdepots

Vor allem die Fettzellen am Bauch und um die Taille sind diesbezüglich besonders aktiv. Aus ihnen kommen ständig Entzündungsstoffe ins Blut und Hormone, die den Blutdruck erhöhen. Dicke Menschen mit Fettansammlungen vor allem im Bauchbereich („Apfelform“) sind deshalb stärker gefährdet als jene mit „Birnenform“, also mit schlanker Taille und starken Hüften.

Die Produktion von Entzündungsstoffen in den Fettzellen lässt sich entscheidend verringern, indem man weniger isst, sich mehr bewegt und so abnimmt. Kleinere Fettzellen bedeuten auch weniger Entzündungsstoffe in den Blutgefäßen.

Risikofaktor Diabetes

Viele der Entzündungsstoffe aus den Fettzellen sind Mitverursacher von Insulinresistenz und in weiterer Folge von Typ-2-Diabetes. Und Diabetes wiederum ist eigentlich auch eine chronische Entzündungserkrankung. Das erklärt, warum Diabetiker ein besonders hohes Risiko haben, an Atherosklerose und in der Folge an Herz-Kreislauf-Ereignissen (Herzinfarkt, Schlaganfall) zu erkranken. Deshalb ist bei Diabetikern auch die Behandlung von entzündlichen Prozessen besonders wichtig. Offene Beine, schlecht heilende Wunden etc. verstärken ebenfalls Entzündungsvorgänge in den Gefäßen.

Nicht rauchen, regelmäßige Bewegung

Das Rauchen fördert einerseits entzündliche Prozesse und führt zusätzlich zu stärkerer Oxidation im Körper. Oxidiertes LDL aber ist der Ausgangspunkt für entzündliche Immunreaktionen in den Gefäßen. Auch das erklärt das hohe Herz-Kreislauf-Erkrankungsrisiko von Rauchern.

Regelmäßige Bewegung wirkt sich nicht nur positiv auf Fettstoffwechsel und Übergewicht aus, sondern kann auch entzündliche Vorgänge bremsen. Deshalb hat Sport eine protektive Wirkung gerade bei der Entstehung von Atherosklerose und ihren Folgeerkrankungen.

In der Sendung wurde die Substanzgruppe der Statine immer wieder erwähnt. Diese Medikamente können den Cholesterinspiegel senken.

Daher stellt sich die Fachwelt seit vielen Jahren die Frage, ob es sinnvoll ist, diese Substanzen in der Primärprävention, also der Behandlung von noch gesunden Menschen, die aber ein bestimmtes Risiko für Herz-Kreislauf-Erkrankungen haben, einzusetzen, um damit Gefäßereignisse zu verhindern.

Wie wirken Statine?

Statine senken die Produktion von Cholesterin, indem sie das Schlüsselenzym der Cholesterinsynthese (HMG-CoA-Reduktase) in der Leber hemmen. Daher werden sie auch HMG-CoA-Reduktasehemmer genannt.

Durch die verminderte Produktion von LDL in der Leber kommt es außerdem zu einer Zunahme von LDL-Rezeptoren an den Zielzellen. Mehr zirkulierende LDL-Partikel können aufgenommen werden, die LDL-Konzentration im Blut sinkt. Mit einfachen Worten: Die Konzentration des „bösen“ Cholesterins wird über zwei Wege gesenkt.

Statine senken zusätzlich noch die Triglyzeride und erhöhen geringfügig den „guten“ HDL-Wert. Das wirkt sich positiv auf den LDL/HDL-Quotienten aus.

Darüber hinaus haben diese Substanzen eine ganze Reihe weiterer (so genannter pleiotroper) Auswirkungen: sie sind entzündungshemmend, stabilisieren den atherosklerotischen Plaque, wirken auf die Thrombozyten, etc.

Bis zum jetzigen Zeitpunkt ist nicht ganz klar, ob es wirklich die Senkung des LDL-Cholesterins alleine ist, die die Gefahr eines drohenden Herzinfarkts abwendet oder ob auch die anderen genannten Wirkmechanismen eine Rolle spielen.

Statine, die das Enzym HMG-CoA-Reduktase blockieren, werden auch Cholesterinsynthesehemmer genannt. Dazu gehören unter anderem folgende Statine: Lovastatin, Simvastatin, Pravastatin, Fluvastatin, Atorvastatin, Rosuvastatin etc.

Wie wirksam sind Statine?

Um diese Frage gibt es seit Jahren einen Expertenstreit.

Die in den meisten Schlagzeilen verwendete relative Risikoreduktion von z.B. 30 Prozent entspricht keineswegs der individuellen Risikoreduktion. Das bedeutet: Nicht jeder Mensch, der ein Statin schluckt, reduziert sein persönliches Herzinfarktrisiko um 30 Prozent.

Statistisch betrachtet liegt die individuelle Risikoreduktion bei unter einem Prozent.

Eine aufschlussreichere Größe ist die Anzahl an Patienten, die mit einem Medikament behandelt werden müssen, um ein einziges Gefäßereignis zu verhindern (number needed to treat, NNT). Diese liegt je nach Studie für die Statine zwischen 15 und weit über 100. Das bedeutet im Klartext: Man muss 15 (oder viel mehr) Menschen mit einem Statin behandeln, um einen vor einem Gefäßereignis (z.B. Herzinfarkt) zu bewahren.

Mehr Treffsicherheit nötig

Die neuen Ansätze in der Atherosklerose-Forschung könnten in Zukunft dazu beitragen, auch die Primärprävention mit Statinen treffsicherer zu machen. Schon jetzt wird versucht, das individuelle Risiko eines Patienten zu bestimmen und auf dieser Grundlage zu entscheiden, ob er von einer primärpräventiven Behandlung mit Statinen profitieren würde.

Dazu werden zunehmend mehr Risikoparameter herangezogen. Angefangen beim Verhältnis von HDL zu LDL-Cholesterin bis zu familiären Vorbelastungen und Erkrankungen wie Diabetes und Bluthochdruck.

In jüngster Zeit findet aufgrund der Erkenntnisse der Atherosklerose-Forschung aber auch etwa der CRP-Faktor (ein allgemeiner Entzündungsparameter) verstärkt Eingang in die Risikobeurteilung und damit in die Beurteilung der Sinnhaftigkeit einer Primärprävention mit Statinen.

LINKS

Der Österreichische Herzverband

<http://www.herzverband.at/>

Atherosclerosis: The New View – Artikel im “Scientific American” vom 10. November 2008

<http://www.scientificamerican.com/article.cfm?id=atherosclerosis-the-new-view>

Die Wirksamkeit von Statinen

http://www.cardiovasc.de/news/2009/05/DYSIS_Wie_gut_sind_Statine_in_der_Bekämpfung_der_Dyslipidämie.html

Patienteninformation zu Statinen

<http://www.gesundheitsinformation.de/herzerkrankungen-und-diabetes-welche-statine-sind-gut-untersucht.207.143.html>

BUCHTIPP

Erich Minar, Gert Baumgart

**Gefäßerkrankungen: Die stille Gefahr fordert mehr Todesopfer als Krebs -
Atherosklerose, Krampfadern, Thrombose - Risikofaktoren, Vorbeugung,
Behandlung und Nachsorge**

Verlag Maudrich 2005

ISBN-13: 978-3851758290

ADRESSEN

In der Sendung Radiodoktor – Medizin und Gesundheit vom 5. Oktober 2009 waren zu Gast:

Univ.-Prof. DDr. Christoph Binder

Institut für Atheroskleroseforschung an der Medizinischen Universität Wien und Center for Molecular Medicine (CeMM) der Österreichischen Akademie der Wissenschaften

AKH Wien, Leitstelle 5H

Währinger Gürtel 18-20

A-1090 Wien

Tel.: +43/40400/6441 oder 5359

E-Mail: christoph.binder@meduniwien.ac.at

Univ.-Prof. Dr. Irene Lang

Gefäßbiologin und Kardiologin

Univ.-Klinik für Innere Medizin II, AKH Wien

Währinger Gürtel 18-20

A-1090 Wien

oder

Schwarzspanierstraße 17

A-1090 Wien

Tel.: +43/1/40400/4618

E-Mail: irene.lang@meduniwien.ac.at