

Die Bedeutung der β -Lipoproteine als pathogenetischer Faktor der Koronarsklerose

Dietrich Seidel

Medizinische Universitätsklinik, Göttingen

Klinische Bedeutung des Cholesterins und der LDL- bzw. β -Lipoproteine

Statistischen Erhebungen zufolge müssen die Atherosklerose und ihre Folgekrankheiten, darunter insbesondere die koronare Herzkrankheit und der Herzinfarkt, als häufigste Todesursachen in westlichen Industrienationen angesehen werden [1, 2]. Die genannten Krankheiten sind dementsprechend nicht nur ein einschneidendes Ereignis für den einzelnen Betroffenen und seine Angehörigen, sie stellen auch einen Kostenfaktor von überragender Bedeutung im Gesundheitswesen und damit eine Belastung für die Allgemeinheit dar [1]. Unter diesen Gesichtspunkten erstaunt es nicht, dass atherosklerotische Folgekrankheiten neben den Krebsleiden in den Mittelpunkt präventivmedizinischer Bemühungen gerückt sind.

Windaus [3] beschrieb vor ca. 75 Jahren erstmals eine Anreicherung von Cholesterin und Cholesterinester in atheromatösen Plaques beim Menschen und leitete damit die zielgerichtete experimentelle Atheroskleroseforschung ein. Seitdem haben zahlreiche epidemiologische und klinische Studien eindrucksvoll deutlich gemacht, dass bei Vorliegen einer Hypercholesterinämie ein erhöhtes Risiko für die frühzeitige Manifestation atherosklerotischer Gefäßschäden besteht, wobei die Gefährdung mit dem Schweregrad und der Dauer der Fettstoffwechselstörung zunimmt. Die hohe Korrelation zwischen der Cholesterinkonzentration im Serum und der frühzeitigen Manifestation einer klinisch fassbaren Atherosklerose, speziell einer Koronarsklerose, wird bedingt durch die Tatsache, dass bis zu 80% des Gesamtcholesterins in Form der sog. Low-density- oder β -Lipoproteine transportiert werden und damit Bestandteil jener Partikel sind, die heute als bedeutsamste atherogene Komponente im Fettstoffwechsel gelten (Übersicht in Abschnitt Quantifizierung der LDL).

Charakteristik und Stoffwechsel der LDL

Die Low-density-Lipoproteine oder LDL sind definiert als Lipoproteine mit einer Dichte zwischen 1,006 und 1,063 g/ml. Ihre Zusammensetzung ist weitgehend konstant: Sie bestehen zu 45% aus Cholesterin, zu 23% aus Phospholipiden, zu 10% aus Triglyceriden und zu 22% aus Apo B¹⁰⁰, dem Proteinanteil (Apoprotein) dieser Partikel. LDL zeigen in Agarose eine elektrophoretische Wanderungsgeschwindigkeit, die derjenigen der β -Globuline des Plasmas entspricht. Neben LDL kann daher als weitgehend synonyme Bezeichnung auch der Begriff β -Lipoproteine verwen-

LDL/ β - Lipoprotein

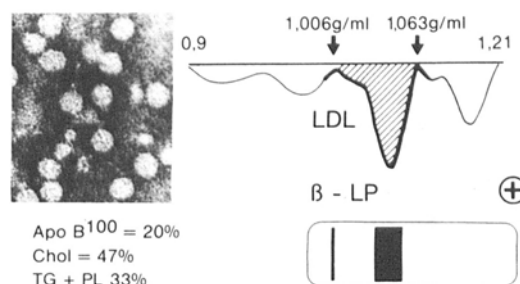


Abb. 1. Low-density-Lipoproteine (LDL) bzw. β -Lipoproteine: Elektronenmikroskopisches Bild, Zusammensetzung und wichtigste physikochemische Eigenschaften (Dichte, elektrophoretische Mobilität).

det werden. LDL entstehen im Plasma unter Einwirkung verschiedener lipolytischer Enzyme aus den triglyceridreicheren very low density Lipoproteinen (VLDL), die von der Leber an das Plasma abgegeben werden. Die Elimination der LDL aus dem Plasma erfolgt überwiegend durch Leberparenchymzellen, und zwar mittels spezifischer Oberflächenrezeptoren, der sog. Apo B/E- oder LDL-Rezeptoren [5]. Nur zu einem relativ geringen Teil beteiligen sich unter physiologischen Bedingungen die anderen Körpergewebe an der LDL-Extraktion aus dem Plasma. Auch dort erfolgt die LDL-Aufnahme vorwiegend über den B/E-Rezeptormechanismus. Dieser ist saturierbar, d. h. abhängig vom Cholesteringehalt und -bedarf der Zelle. Nimmt der intrazelluläre Cholesteringehalt zu, kommt es zu einer verminderten Rezeptorbildung und dadurch zu einer verlangsamten LDL- bzw. Cholesterinaufnahme durch die Zelle. Durch diese Autoregulation sind die Zellen vor einer Cholesterinübersättigung geschützt. Bei einigen Zellklassen, darunter das Monozyten/Makrophagensystem sowie die glatten Muskelzellen der Gefäßwand, erfolgt die LDL-Aufnahme über alternative Mechanismen, den sog. Scavenger-Pathway. Diese *nicht-saturierbaren-Scavengerwege* für LDL werden immer dann verstärkt beschritten, wenn die Aktivität der spezifischen Aufnahmemechanismen eingeschränkt ist. Der daraus resultierende Anstieg der LDL-Konzentration im Plasma ist verbunden mit der Gefahr einer Cholesterinübersättigung der in den Scavenger-Pathway einbezogenen Zellsysteme bzw. Gewebe. Somit bedeutet eine Einschränkung der Apo B/E-Rezeptoraktivität stets ein erhöhtes Risiko für atherosklerotische Gefäßveränderungen. Grundsätzlich kann eine reduzierte Apo B/E-Rezeptoraktivi-

tät zwei Ursachen haben. Es kann sich um genetisch determinierte Defekte und eine dadurch bedingt verminderte Fähigkeit zur Ausbildung funktionstüchtiger Rezeptoren handeln oder aber um eine relative, auch erworbene Insuffizienz des Apo B/E-Rezeptorensystems z. B. durch ein Überangebot an LDL im Plasma. Die sicher folgenschwerste Form einer reduzierten Leistung des Apo B/E-Rezeptorsystems findet sich bei der familiären Hyper- β -Lipoproteinämie. Homozygot von dieser Krankheit betroffene Patienten zeigen keinerlei oder nur eine minimale Apo B/E-Rezeptorfunktion; ihre LDL- und demzufolge ihre Gesamtcholesterinkonzentration im Serum ist vier- bis fünfmal erhöht. Eine klinisch manifeste Koronarsklerose tritt in der Regel vor dem 20. Lebensjahr ein. Die weit überwiegende Mehrzahl dieser Patienten stirbt bisher an den Folgen der Gefäßveränderungen vor dem 30. Lebensjahr. Bei heterozygot Erkrankten ist die Apo B/E-Rezeptoraktivität auf ca. 50% der Norm reduziert. Hier finden sich zwei- bis dreifach über der Norm liegende LDL- und Gesamtcholesterinspiegel. Auch die Patienten dieser Gruppe sind mit einem hohen Risiko für koronarsklerotische Veränderungen und entsprechende Folgekrankheiten behaftet. Viel häufiger als die autosomal dominant vererbte, besonders folgenschwere, letztlich aber seltene familiäre Hyper- β -Lipoproteinämie, sind polygen induzierte Formen von Hypercholesterinämien. Auch hier besteht in der Regel eine genetisch determinierte Neigung zu erhöhten LDL(β -Lp)-Spiegeln im Serum, doch entwickelt sich eine manifeste Fettstoffwechselstörung erst durch Einwirkung zusätzlicher Faktoren, die zumeist den Bereich der Lebensgewohnheiten und Lebensbedingungen betreffen (z. B. Übergewicht, Bewegungsmangel, einseitige Ernährung etc.). Auch diese sehr verbreiteten Formen der Hyper- β -Lipoproteinämie (20–25% der Bevölkerung in der Bundesrepublik [4]) gehen mit einem überdurchschnittlich hohen koronaren Risiko einher.

Rolle der LDL in der Atherogenese

Die ausgeprägte atherogene Wirkung erhöhter LDL(β -Lp)-Spiegel ist durch umfangreiche epidemiologische Studien sowie zahlreiche experimentelle Befunde auf zellulärer und molekularer Ebene belegt (Zusammenfassung bei 4). Hiernach stellen LDL ein zentrales Stimulans für mehrere, in der Atherogenese bedeutsame Mechanismen dar. Sie induzieren oder begünstigen wichtige Prozesse der Krankheit auf mehreren Ebenen und proportional ihrer Plasmakonzentration. So sind Zusammenhänge zwischen erhöhten LDL-Konzentrationen und dem vermehrten Auftreten morphologisch fassbarer Endothelschäden gezeigt worden. Diesen gehen funktionelle Endothelbeeinträchtigungen mit Störungen der Thrombozytenresistenz des Endothels, mit vielfältigen Störungen von Rezeptorfunktionen und Membranpermeabilitätsstörung voraus. Endotheldefekte bedeuten eine Zerstörung der natürlichen Barriere zwischen Blutbestand-

teilen, insbesondere Lipoproteinen, Thrombozyten sowie Makrophagen und den subendothelialen Schichten der Gefäßwand und gelten als obligate Voraussetzung für den Beginn atheromatöser Gefäßwandveränderungen. Neuere Befunde zeigen zudem, dass LDL durch Wechselwirkungen mit Endothelzellen chemisch und strukturell so modifiziert werden können, dass sie eine abnorm hohe Affinität zu Monozyten und glatten Muskelzellen entwickeln. Weiterhin sind direkte Wechselwirkungen zwischen LDL und Thrombozyten sowie zwischen LDL und Monozyten pathogenetisch von Bedeutung. Sie beeinflussen nicht nur den Prostaglandinstoffwechsel, sondern die Adhäsions- und Aggregationsbereitschaft dieser Zellklassen. Unter dem Einfluss erhöhter LDL-Konzentrationen kommt es zur vermehrten Freisetzung vasoaktiver Plättcheninhaltsstoffe, wie ADP (Adenosindiphosphat), Serotonin und des Platelet-Derived-Growth-Factors (PDGF), der die proliferativen Vorgänge in der Gefäßwand während der Atherogenese hauptverantwortlich unterhält.

Zusammengefasst kann heute kein Zweifel mehr darüber bestehen, dass von erhöhten Plasma-LDL-Konzentrationen eine direkte endothelschädigende Wirkung zu erwarten ist, die mindestens derjenigen einer Reihe anderer Noxen (Hypertonie, Hyperinsulinämie, Viren, Endotoxine, Immunkomplexe, Kohlenmonoxid etc.) vergleichbar ist, und dass das in einer atherosklerotischen Plaque zur Ablagerung gelangte Cholesterin ursprünglich in Form von LDL-Cholesterin im Plasma vorlag.

Quantifizierung der LDL

Im präventivmedizinischen Bereich ergibt sich hieraus die Forderung nach einer direkten Quantifizierung der LDL(β -Lp)-Konzentration des Serums bereits bei Routineuntersuchungen zumindest dann, wenn der Gesamtcholesterinspiegel im Bereich zwischen 200 und 280 mg/dl liegt. Solche Verfahren stehen heute zur Verfügung [6].

Basierend auf umfassenden eigenen, in Zusammenarbeit mit der Abteilung für Kardiologie und Pulmonologie der Medizinischen Universitätsklinik Göttingen erstellten Lipoproteinanalysen an ca. 3000 koronarangiographierten Patienten muss ein überdurchschnittliches koronares Risiko bei folgenden Lipoproteinkonstellationen angenommen werden [4]:

- bei einem eindeutig erhöhten LDL-Spiegel (absolute Hyper- β -Lipoproteinämie): LDL-Cholesterin > 180 mg/dl. Ein solcher Wert findet sich nahezu immer bei Cholesterinkonzentrationen von über 280 mg/dl
- bei einem relativ erhöhten LDL-Spiegel (relative Hyper- β -Lipoproteinämie): LDL-Cholesterin 140–180 mg/dl bei gleichzeitigem LDL/HDL-Cholesterinverhältnis > 4,0. Diese Ergebnisse konnten jetzt auch durch eine in Deutschland laufende grosse Prospektivstudie (GRIPS) bestätigt werden [7].

Therapie der Hypercholesterinämie

Ein wesentliches Ziel der Abklärung der Pathophysiologie und Diagnostik einer Erkrankung ist, eine kausale und möglichst effektive Therapie zu entwickeln. Der Arzneimittelforschung auf dem Gebiet der Atherosklerose ist dieses erst in den letzten Jahren gelungen. Eigentliches Ziel ist nicht nur die Senkung der Blutfette, sondern die Verhütung bzw. Reduzierung der Atherosklerose. Ob die Senkung erhöhter Serumlipid- bzw. Lipoproteinspiegel tatsächlich eine Minderung des Koronarrisikos herbeiführt, war lange Zeit nicht mit letzter Sicherheit geklärt. Durch die Veröffentlichung einer gross angelegten randomisierten kontrollierten Studie, nämlich des Lipid Research Clinics Coronary Primary Prevention Trial [8], konnte jedoch zuverlässig gezeigt werden, dass eine therapeutische Senkung erhöhter Gesamtcholesterin- bzw. LDL-Cholesterinspiegel praktisch linear mit einer entsprechenden Minderung des Koronarrisikos einhergeht. Diese durch Behandlung mit Colestyramin erzielten Erfolge sind natürlich nicht ohne Einschränkung auf andere lipidsenkende Präparate übertragbar. Dennoch rechtfertigen sie eine konsequente lipidsenkende Therapie in entsprechend indizierten Fällen.

Auf der Stufe der Cholesterinbiosynthese zeigen die meisten heute verwendeten Präparate nur einen geringen oder keinen Einfluss. In der jüngsten Zeit hat sich diese Situation durch die Erprobung und teilweise Einführung einer neuen Substanzgruppe, der HMG-CoA-Reduktasehemmer, grundlegend geändert. Der Einsatz dieser Präparate führt im Durchschnitt zu einer mittleren Cholesterinsenkung von 25–40%. Es bedarf der weiteren sorgfältigen klinischen Beobachtung, um den wirklichen Nutzen und die möglichen Risiken solcher Substanzen, die sehr wirkungsvoll in die Cholesterinsynthese eingreifen, abschätzen zu können. Die Forderung einer selektiven extrakorporalen LDL-Elimination zum Einsatz bei Patienten mit deutlich verminderter LDL-Rezeptorleistung gelang kürzlich durch die Einführung eines risikoarmen und sehr praktikablen, ambulant in jeder Klinik durchführbaren Systems der apparativen Plasmatherapie (HELP) [9]. Mit diesem Verfahren gelingt es, in einer ca. zwei Stunden dauernden extrakorporalen Therapie 10–15 g Cholesterin mit einer hohen Spezifität als LDL-Cholesterin aus dem Plasma zu eliminieren.

Die Kombination von HMG-CoA-Reduktasehemmern und dem HELP-System eröffnen eine neue Dimension in der Behandlung der schweren, sonst therapierefraktären Hypercholesterinämie.

Schlussbetrachtung

Unser heutiger Kenntnisstand über die der Atherogenese zugrundeliegenden, pathogenetisch bedeutsamen Mechanismen hat sich zwar in den letzten 15–20 Jahren erheblich erweitert, er ist gross, aber nicht lückelos. Insbesondere bedürfen die bisher praktizierten therapeutischen Massnahmen zur Prävention der Atherosklerose nicht nur einer höheren Effektivität

bezüglich der Senkung der Plasmalipide und Lipoproteine, speziell der LDL, sondern auch neuer Ansätze, die mit dem Ziel des Einwirkens auch auf andere Faktoren der Atherogenese verknüpft sein müssen. Es gilt letztlich, die vaskuläre Lipiddeposition und die zelluläre Antwort der Gefässwand nach initialer Schädigung zu verhindern oder zumindest zu verlangsamen. Ein erfolgversprechender Ansatz auf diesem Gebiet kann in der Präventivmedizin nur erreicht werden, wenn der multifaktoriellen Genese der Atherosklerose Rechnung getragen wird.

Zusammenfassung

Es besteht heute keinerlei Zweifel mehr an der engen Beziehung zwischen Hypercholesterinämie und dem frühzeitigen Auftreten kardiovaskulärer Erkrankungen. Ein Phänomen, das seit dem Zweiten Weltkrieg durch viele experimentelle, klinische und vergleichende epidemiologische Studien belegt werden konnte. Die Beziehung zwischen Hypercholesterinämie und kardiovaskulären Erkrankungen beruht auf der Tatsache, dass bis zu 80% des Gesamtcholesterins im Plasma in Form von Low-density- oder β -Lipoproteinen transportiert werden. Diese Lipoproteinfraktion stellt bei Überschreiten einer Schwellenwertkonzentration (ca. 120–140 mg/dl LDL-C) einen Kausalfaktor der Atherogenese dar. Für keinen anderen biochemischen, klinisch-chemischen oder soziodemographischen Risikofaktor kann heute eine vergleichbar sichere Aussage gemacht werden. Die Kenntnis der LDL-Biochemie und -Pathobiochemie sowie der Regelmechanismen der LDL-Homöostase konnte in den letzten Jahren durch eine faszinierende Vielfalt solider experimenteller Untersuchungen erheblich erweitert werden. Mit der Übersetzung der pathobiochemischen Kenntnisse zur Hypercholesterinämie und Atherogenese in neue therapeutische Konzepte, was z. T. heute schon gelungen ist und sich in Zukunft fortsetzen wird, ist zu erwarten, dass die hohe Prävalenz der koronaren Herzkrankung in unserer Gesellschaft drastisch gesenkt werden kann.

Summary

Significance of β -Lipoproteins as Pathogenetic Factor of Coronary Atherosclerosis

Today, there are no more doubts at all about the close correlation between hypercholesterolemia and early occurrence of cardiovascular diseases. This fact has been proven by many experimental, clinical, and comparative epidemiological studies since World War II. The correlation between hypercholesterolemia and cardiovascular diseases is based on the fact that up to 80% of total plasma cholesterol are transported in form of low-density- or β -lipoproteins. Exceeding a threshold concentration of about 120 - 140 mg/dl LDL-C, this lipoprotein fraction represents a causative factor of atherogenesis. Today, a similar evidence is not available for any other biochemical, clinico-chemical, or sociodemographic risk factor. During past years, knowledge of LDL-biochemistry and -pathobiochemistry, as well as of regulatory mechanisms of LDL-homeostasis, has been considerably extended through a fascinating variety of sound experimental investigations. Transferring the pathobiochemical mechanisms of hypercholesterolemia and atherogenesis into new therapeutic concepts – so far successfully done to a certain extent, and likely to be continued in the future – a drastic reduction of the high prevalence of coronary heart disease can be expected in our society.

Literaturverzeichnis

- [1] American Heart Association (1986) Heart Facts. Am Heart Assoc, Dallas, USA, 1985.
- [2] Statistisches Bundesamt: Ausgewählte Zahlen für das Gesundheitswesen. In: Fachserie 12 (Gesundheitswesen), Reihe 4 (Todesursachen). Statistisches Bundesamt, Wiesbaden, 1986: 35–46.
- [3] Windaus A: Über den Gehalt normaler und atheromatöser Aorten an Cholesterin und Cholesterinestern. Hoppe Seylers Z Physiol Chem 1910; 67: 174–176.

- [4] *Seidel D, Cremer P, Thiery J*: Plasma Lipoproteine und Atherosklerose. *Internistische Welt* 1985; 8: 114-124, 159-165.
- [5] *Brown M S, Goldstein J L*: A receptor mediated pathway for cholesterol homeostasis. *Science* 1986; 232: 34-47.
- [6] *Seidel D, Armstrong V, Cremer P*: Die Bestimmung des LDL- bzw. beta-Cholesterin im Serum. *Internist* 1987; 28: 606-614.
- [7] *Cremer P, Wieland H, Seidel D*: Göttinger Risiko-, Inzidenz- und Prävalenzstudie (GRIPS): Aufbau und bisherige Ergebnisse (Stand Juli 1987) im Druck.
- [8] Lipid Research Clinics Program: The lipid research clinics coronary primary prevention trial results. *JAMA* 1984; 251: 351-374.
- [9] *Eisenhauer T, Armstrong V W, Wieland H, Fuchs C, Scheler F, Seidel D*: Selective removal of low density lipoproteins (LDL) by precipitation at low pH: first clinical application of the HELP system. *Klin Wochenschr* 1987; 65: 161-168.

Korrespondenzadresse:

Professor Dr. med. Dietrich Seidel
Ludwig-Maximilians-Universität
Klinikum Grosshadern
Institut für klinische Chemie
Marchioninistrasse 15
D-8000 München 70