

# Schutz vor Herzinfarkt

**Die Arteriosklerose und mit ihr der Herzinfarkt ist eines der grossen gesundheitlichen Probleme der Wohlstandsgesellschaft. Ein verbessertes Verständnis des Stoffwechsels der High-Density-Lipoproteine könnte helfen, neue Medikamente zur Prävention und Behandlung der Erkrankung zu entwickeln.**

VON ARNOLD VON ECKARDSTEIN

In den Industrienationen sind die Arteriosklerose und ihre Folgen – koronare Herzkrankheit (KHK) mit Herzinfarkt als Endpunkt sowie zerebrale oder periphere Gefässkrankheit – die häufigste Todesursache. Die Entstehung und der Verlauf dieser Gefässerkrankungen wird durch verschiedene Risikofaktoren beeinflusst. Die wichtigsten sind Alter, männliches Geschlecht, Rauchen, frühe Erkrankung von direkten Verwandten an Arteriosklerose, Diabetes mellitus, Bluthochdruck und Fettstoffwechselstörungen. Die frühe Erkennung und Beseitigung beziehungsweise Behandlung der beeinflussbaren Risikofaktoren ist von zentraler Bedeutung für die Verhütung von Herzinfarkt und Schlaganfall.

Zahlreiche epidemiologische Studien zeigen, dass Fettstoffwechselstörungen mit erhöhten Blutkonzentrationen von Gesamt-Cholesterin, Low-Density-Lipoprotein-Cholesterin (LDL-Cholesterin) und/oder Triglyzeriden und/oder einer niedrigen Konzentration von High-Density-Lipoprotein-Cholesterin (HDL-Cholesterin) besonders bedeutsame Risikofaktoren für die koronare Herzkrankheit sind. Die Senkung des LDL-Cholesterin-Spiegels mit fettreduzierter Ernährung oder, noch effektiver, mit Medikamenten bremst die Entwicklung der Arteriosklerose oder kehrt sie sogar um.

Für die wirksamste Klasse solcher LDL-Cholesterin-senkenden Medikamente, die Statine, ist in den letzten 10 Jahren in sechs grossen kontrollierten Studien mit insgesamt 50 000 Teilnehmern gezeigt worden, dass sie die Rate von Herzinfarkten, Bypassoperationen und Ballondilatationen oder Schlaganfällen um etwa 30 Prozent senken. Ähnliche Erfolgsraten zeigen Studien zur medikamen-

tösen Behandlung des Bluthochdrucks. Im Umkehrschluss bedeutet dies aber auch, dass bei etwa zwei Dritteln der Patienten die Behandlung mit cholesterin- oder blutdrucksenkenden Medikamenten das Eintreten von Herzinfarkt oder Schlaganfall oder die Notwendigkeit einer operativen Behandlung der koronaren Herzkrankheit nicht verhindert. Deshalb werden weitere Therapien gesucht, welche die Arteriosklerose zu verhindern vermögen.

## Metabolisches Syndrom

Auf dem Weg dorthin konzentrieren sich etliche Forschungslaboratorien einschliesslich des Institutes für Klinische Chemie der Universität Zürich auf den Stoffwechsel der High-Density-Lipoproteine (HDL) und die Verstärkung des Transportes von Cholesterin aus Zellen der Arterienwand zur Leber. Zahlreiche epidemiologische und klinische Studien zeigten einen umgekehrt proportionalen Zusammenhang zwischen der Blutkonzentration des HDL-Cholesterins und dem Risiko der koronaren Herzkrankheit. Ein niedriges HDL-Cholesterin stellt ebenfalls ein grosses Risiko für weitere Herzinfarkte bei Patienten mit bereits manifester koronarer Herzkrankheit dar. Männer mit einem HDL-Cholesterinspiegel von weniger als 1 Millimol pro Liter (Häufigkeit bei Mitteleuropäern zirka 20 Prozent) haben ein mindestens doppelt so hohes Herzinfarkt-Risiko wie Männer mit einem höheren HDL-Cholesterinspiegel. In erster Linie durch das erhöhte Herzinfarkt-Risiko verkürzt ein niedriger HDL-Cholesterin-Spiegel die Lebenserwartung.

Das Vorhandensein weiterer Faktoren – erhöhte Konzentrationen von Glukose oder Triglyzeriden im Blut, erhöhter Blutdruck oder ein stammbetontes Übergewicht – potenziert das mit dem niedrigen HDL-Cholesterin assoziierte Risiko einer koronaren Herzkrankheit. Wenn drei dieser Merkmale vorliegen, sprechen neue Empfehlungen zur Verhütung von Herz-Kreislauf-Erkrankungen von einem Metabolischen Syndrom. Diese Risikokonstellation für Herzinfarkt und Diabetes mellitus wird in vielen Ländern der Welt durch das immer häufiger auftretende Übergewicht und die häufiger werdende westliche Ernährungs- und Lebensweise zu einem zunehmenden Gesundheitsproblem.

In Deutschland erfüllen inzwischen mehr als ein Viertel der Frauen und Männer jenseits des

---

Dr. Arnold von Eckardstein ist ordentlicher Professor für Klinische Chemie an der Universität Zürich.



der Leber hergestellten Fetten). Schliesslich werden Cholesterin und Phospholipide der HDL entweder durch das Enzym CETP auf LDL übertragen oder mit Hilfe des Rezeptors SR-B1 in die Leber oder in Steroidhormon produzierende Organe (Nebenniere, Hoden, Eierstock) aufgenommen.

Die Schlüsselrolle von ApoA-I und ABCA1 für die Bildung von HDL ist durch den absoluten HDL-Mangel von Patienten veranschaulicht, die durch Genmutationen diese für den HDL-Stoffwechsel zentralen Eiweisse nicht bilden können. Viele dieser Patienten erkranken frühzeitig an einer koronaren Herzkrankheit. In genetischen Tiermodellen wird durch die Hochregulation von ApoA-I oder ABCA1 die Konzentration des HDL-Cholesterins erhöht und die Arteriosklerose vermindert.

Indizien unter anderem aus unserem Labor weisen darauf hin, dass die Aktivität dieser Gene bei Patienten mit Metabolischem Syndrom, Diabetes mellitus und Übergewicht vermindert ist. Auch deswegen werden intensiv Medikamente gesucht, welche die Aktivität der Gene für ApoA-I oder ABCA1 erhöhen. Erste klinische Experimente unter anderem aus der Abteilung für Kardiologie des Universitätsspitals Zürich weisen darauf hin, dass die Infusion von künstlichen, HDL-ähnlichen und ApoA-I enthaltenden Partikeln die Gefässfunktion verbessern kann. Allerdings würde eine solche Behandlung nur kurzfristig, das heisst in akuten Situationen wie dem Herzinfarkt einsetzbar sein. Für eine lebenslange Therapie, wie sie für die Prävention erforderlich ist, müsste die ApoA-I-Produktion medikamentös stimuliert werden.

#### **Einflussreiche Geschlechtshormone**

Patienten mit einem erblichen Mangel von CETP oder unter Behandlung mit CETP-hemmenden Medikamenten haben sehr hohe Konzentrationen von HDL-Cholesterin. Ob diese Strategie der CETP-Hemmung hilft, Arteriosklerose zu verhüten, muss in klinischen Langzeitstudien bewiesen werden. Zwischen Männern und Frauen bestehen übrigens deutliche Unterschiede von 0,3 bis 0,4 Millimol pro Liter HDL-Cholesterin, was zu einem erheblichen Teil auf die hemmende Wirkung des weiblichen Geschlechtshormons Estradiol und die fördernde Wirkung des männlichen Geschlechtshormons Testosteron auf die Aktivität des SR-B1-Gens zurückzuführen ist.

Ob dies zum unterschiedlichen Herzinfarkt-Risiko von Männern und Frauen beiträgt, muss allerdings bezweifelt werden, da in genetischen

Tiermodellen die Überexpression des SR-B1-Gens trotz reduzierter HDL-Cholesterin-Konzentration die Arteriosklerose vermindert und die Entfernung des SR-B1-Gens die Arteriosklerose trotz hohen HDL-Cholesterins verstärkt. Auf den ersten Blick paradoxerweise könnten SR-B1-stimulierende Substanzen somit trotz ihrer HDL-senkenden Effekte vor Arteriosklerose schützen.

Die meisten Schutzfunktionen von HDL müssen nicht im Blutkreislauf, sondern in der Arterienwand vermittelt werden. Die Arterienwand ist vom Blutkreislauf durch Endothelzellen getrennt. Derzeit ist nicht bekannt, wie HDL oder ihre Vorläufer diese Barriere überwinden, ob durch sie hindurch oder an ihnen vorbei. Vorläufige Forschungsergebnisse des Institutes für Klinische Chemie weisen darauf hin, dass Endothelzellen aktiv ApoA-I aufnehmen und es anschliessend abgeben (Transzytose). Wir suchen die dafür zuständigen Transporteiweisse. Sie könnten neben der Produktion von HDL-Vorläufern in der Leber weitere limitierende Faktoren für die Verfügbarkeit von HDL darstellen, welche für die Entstehung und das Fortschreiten der Arteriosklerose wichtig sind.

#### **Therapeutischer Nutzen**

Ein verbessertes Verständnis der Regulation des HDL-Stoffwechsels soll also helfen, neue Medikamente für die Behandlung und Verhütung von Herzinfarkt und Schlaganfall zu entwickeln. Die therapeutische Modifikation des HDL-Stoffwechsels ist aber möglicherweise nicht nur für die Prävention und Behandlung der Arteriosklerose von Interesse. HDL haben etliche Funktionen, welche anderweitig therapeutisch genutzt werden können. HDL binden bakterielle Gifte, sodass unter anderem eine frühere Arbeitsgruppe des Schweizer Roten Kreuzes die Idee verfolgt, künstliche HDL für die Behandlung systemischer bakterieller Infektionen (Sepsis) einzusetzen.

Ein niedriger HDL-Cholesterin-Spiegel erhöht das Risiko, später an einem Diabetes mellitus zu erkranken, sodass HDL möglicherweise Moleküle enthalten, welche Leben und Funktion von Insulin produzierenden Beta-Zellen der Bauchspeicheldrüse erhalten. HDL scheinen notwendig, damit Spermien Eizellen befruchten können. Zumindest in genetischen Mausmodellen führt die Inaktivierung von einigen Schlüsselgenen des HDL-Stoffwechsels zur männlichen Unfruchtbarkeit, sodass die Modulation dieser Gene oder der Einsatz von HDL für die Behandlung der Unfruchtbarkeit von Interesse sein könnten.

