

S

SCHWEFEL

Der Mensch besteht zu 0.2 % aus Schwefel. Bei einem Körpergewicht von 70 kg entspricht das 140 g.

Schwefel wird zum Bleichen von Textilien, als Arzneimittel, zur Desinfektion oder zur Konservierung verwendet. Er ist Bestandteil des Schwarzpulvers und von Zündholzköpfen.

Die vielen Gesichter des guten Cholesterins

High Density Lipoproteine führen nicht nur überschüssiges Cholesterin ab, sondern schützen auch vor Krankheiten. Die facettenreichen Moleküle werden nun in einem grossen Projekt näher untersucht. Von Felix Würsten

Die Geschichte ist in jedem besseren Ratgeber nachzulesen: Wer von Arteriosklerose – im Volksmund auch Arterienverkalkung genannt – und in Folge davon vor einem Herzinfarkt verschont bleiben möchte, sollte auf eine ausgewogene Ernährung, kombiniert mit ausreichend Bewegung achten. Dadurch werden, so die gängige Lehrmeinung, die Cholesterinwerte im Blut derart beeinflusst, dass das Risiko von Herz-Kreislauf-Krankheiten markant vermindert wird. Dabei gehört es heute schon fast zum Allgemeinwissen, dass es nicht primär darum geht, den Gesamtgehalt an Cholesterin zu senken, sondern vor allem dafür zu sorgen, dass das Cholesterin in der richtigen

Form vorliegt. Die «schlechten» Low Density Lipoproteine, welche das Cholesterin von seinem Bildungsort in der Leber zu den Körperzellen bringen, gilt es zu vermeiden, die «guten» High Density Lipoproteine (HDL) hingegen, die überschüssiges Cholesterin von den Zellen wieder in die Leber zurückbefördern, zu steigern.

ger sind auch ihre Funktionen. Sie spielen nicht nur beim Fetttransport im Blut und bei Herz-Kreislauf-Krankheiten eine massgebliche Rolle, sondern auch bei Diabetes, Darmentzündungen und verschiedenen weiteren Krankheiten. Genau diese vielfältigen Aspekte werden nun am Zentrum für Integrative Humanphysiologie (ZIHP) im Rahmen eines interdisziplinären Forschungsprojektes untersucht, an dem sich mehrere Forschergruppen der Universität und des Universitätsspitals Zürich (USZ) beteiligen.

Lipoproteine bestehen im Kern aus fettähnlichen Substanzen – dazu gehört unter anderem auch das Cholesterin –, die von einer Hülle aus

gefäss einreisst, kann sich ein Blutgerinnsel bilden, welches das Gefäss plötzlich verschliesst und einen Herzinfarkt auslöst.

Ist bei einem Patienten der Cholesterinhaushalt in Schieflage geraten, versuchen die Ärzte, diesen mit Statinen wieder ins Lot zu bringen. Diese Medikamente senken den Gehalt an Low Density Lipoproteinen im Blut und reduzieren damit das Herzinfarkttrisiko um 30 bis 50 Prozent. «Das ist eine erfreulich hohe Zahl», meint Arnold von Eckardstein, Professor für medizinische Diagnostik am Institut für Klinische Chemie und Leiter des HDL-Projekts am ZIHP. «Aber sie bedeutet eben gleichzeitig auch, dass 50 bis 70 Prozent der Herzinfarkte mit dieser Massnahme nicht verhütet werden können.» Die «guten» HDL sind für die Forschung nun eine interessante Option, um diese Quote zu verbessern: Ein tiefer HDL-Gehalt ist ein Risikofaktor für Herzinfarkte, und zwar auch für diejenigen Patienten, bei denen die «bösen» Low Density Lipoproteine mit Statinen reduziert werden.

Erhöhtes Infarkttrisiko

Neue Therapiekonzepte setzen deshalb nicht nur bei den Low Density Lipoproteinen an, sondern versuchen auch den HDL-Gehalt anzuheben. Gegenwärtig befindet sich eine Reihe von Medikamenten in der Entwicklung, die diesen Wert bis um einen Faktor Zwei anheben könnten. Das erste Medikament dieser neuen Generation von Wirksubstanzen erlebte allerdings vor vier Jahren Schiffbruch: Es hatte bei den Probanden zwar den HDL-Gehalt erhöht; doch dies führte nicht zu einer Reduktion des Herzinfarkttrisikos, sondern zum gegenteiligen Effekt.

Ein unerwünschter Nebeneffekt dieses Medikaments war, dass es den Blutdruck erhöhte und damit auch einen bekannten Risikofaktor für Herzinfarkte verstärkte. Die grosse Frage ist nun: Ist dieser Nebeneffekt für den Fehlschlag verantwortlich – oder ist die Anhebung des HDL-Gehalts per se problematisch? Die Frage lasse sich auf Anhieb nicht so einfach beantworten, sagt von Eckardstein: «Mit den Messmethoden, die wir heute im Labor

«50 bis 70 Prozent der Herzinfarkte können mit herkömmlichen Massnahmen nicht verhindert werden.» Arnold von Eckardstein, Mediziner

Form vorliegt. Die «schlechten» Low Density Lipoproteine, welche das Cholesterin von seinem Bildungsort in der Leber zu den Körperzellen bringen, gilt es zu vermeiden, die «guten» High Density Lipoproteine (HDL) hingegen, die überschüssiges Cholesterin von den Zellen wieder in die Leber zurückbefördern, zu steigern.

Auch bei Diabetes wichtig

Wie so häufig ist die Realität etwas komplexer und die Rollenverteilung zwischen Gut und Böse nicht so klar verteilt. Zwar konnte in den letzten Jahren immer wieder bestätigt werden, dass ein hoher Gehalt an Low Density Lipoproteinen tatsächlich problematisch ist und ein Absenken dieses Faktors das Herzinfarkttrisiko reduziert. Doch auf der «guten» Seite, bei den HDL, sieht die Sache etwas weniger klar aus. Das hat einen einfachen Grund: HDL sind viel komplexer aufgebaut als Low Density Lipoproteine, dementsprechend vielschichti-

Proteinen und Phospholipiden umgeben sind. Auf diese Weise gelingt es dem Körper, das wasserabstossende Fett im Blutplasma zu transportieren. Dabei handelt es sich um einen lebenswichtigen Prozess, benötigen doch alle Zellen Cholesterin als zentralen Baustoff. Entscheidend für einen ausgeglichenen Stoffkreislauf ist, dass das überschüssige Cholesterin aus den Zellen mit Hilfe der HDL wieder in die Leber zurücktransportiert wird. Dort wird das Cholesterin entweder in Gallensäure umgewandelt oder direkt in den Darm ausgeschieden. Besonders wichtig ist ein ausgeglichener Haushalt bei den Zellen der Arterien. Transportieren die Low Density Lipoproteine mehr Cholesterin zu diesen Zellen als die HDL abführen, lagert sich das Cholesterin in bestimmten Zellen, den so genannten Makrophagen, ab. Die Arterienwand wird dadurch verdickt, die Blutzirkulation beeinträchtigt. Wenn eine solche verdickte Stelle bei einem Herzkranz-

routinemässig anwenden, schätzen wir eigentlich nur, wie viele HDL-Partikel im Blut vorhanden sind. Wie diese Partikel jedoch genau zusammengesetzt sind, wissen wir im Einzelfall nicht.»

Genau auf die Zusammensetzung kommt es jedoch an: Aufgrund von detaillierten Analysen weiss man inzwischen, dass die HDL über 80 verschiedene Proteine und mehrere hundert verschiedene fettähnliche Substanzen enthalten. Viele dieser Moleküle sind biologisch aktiv und erfüllen Funktionen, die weit über den eigentlichen Fetttransport hinausgehen. Aufgrund dieser Vielfalt geht von Eckardstein davon aus, dass nicht die Menge an HDL an sich entscheidend ist, sondern die Frage, aus welchen Substanzen sie konkret zusammengesetzt sind.

Regelrechter Teufelskreis

Wie genau Wirkung und Zusammensetzung zusammenhängen, untersuchen Kardiologen des USZ in Zusammenarbeit mit von Eckardsteins Arbeitsgruppe am Beispiel der Endothelzellen. Beim Endothel handelt es sich um die innerste dünne Schicht der Blutgefässe. Schon seit längerem weiss man, dass HDL die Regeneration und das Überleben dieser Zellen fördern. Die Forscher am USZ konnten nun zeigen, dass bei Diabetikern und Herzinfarktpatienten die HDL diese positive Wirkung verloren haben. Doch genau diesen Funktionsverlust lässt sich mit den standardmässigen Laboruntersuchungen nicht nachweisen. «Die ist nur mit sehr komplizierten Analysen möglich, die für den Klinikalltag völlig ungeeignet sind», erläutert von Eckardstein. «Schliesslich analysieren wir hier am USZ jedes Jahr rund 25 000 Blutproben auf den HDL-Gehalt.» Als Labormediziner träumt er davon, einen Marker zu finden, der allfällige Funktionsverluste einfach und zuverlässig nachweisen würde. Tatsächlich suchen die Forscher am USZ nach einem Proteinstreifen, das als diagnostischer Marker eingesetzt werden könnte.

HDL spielen nicht nur für den Herz-Kreislauf eine wichtige Rolle. Aufgrund von klinischen Studien weiss man, dass auch bei Diabetikern oder Patienten mit Nierenerkrankungen gewisse Funktionen der HDL beeinträchtigt sind. Bei Diabetespatienten beispielsweise hat man bereits vor Ausbruch der Krankheit verminderte HDL-Werte im Blut beobachtet. Möglicherweise ist auch

die Qualität bereits vor Ausbruch der Krankheit gestört. Dies ist deshalb von Bedeutung, weil die HDL die Insulinproduzierenden Betazellen in der Bauchspeicheldrüse schützen. Demnach könnte sich im Körper der Patienten ein regelrechter Teufelskreis abspielen: Die Insulinresistenz, die der Diabetes vorausgeht, führt zu einer Beeinträchtigung der HDL-Schutzfunktionen, und diese Beeinträchtigung wiederum ist dann mitverantwortlich, dass der Diabetes effektiv ausbricht.

Mit den Schutzfunktionen der HDL befasst sich auch ein anderes Teilprojekt, das die Arbeitsgruppe von von Eckardstein zusammen mit den experimentellen Herzchirurgen durchführt. Bei einer Arteriosklerose wird das überschüssige Cholesterin in den Makrophagen abgelagert, die sich hinter dem Endothel befinden. Wie die HDL durch die Endothelzellen hindurch zu diesen Zellen gelangen, um das überschüssige Cholesterin abzutransportieren, ist nach wie vor unklar. «Wir

Die Schutzfunktion der High Density Lipoproteine könnte für Diabetes oder Arteriosklerose von grosser Bedeutung sein.

haben keine klare Vorstellung, wie Proteine aus dem Blut in das Gewebe gelangen», meint von Eckardstein. Dieser Vorgang soll nun genauer untersucht werden. Bisher konnten die Forscher nur Versuche mit Zellkulturen durchführen. Doch weil ein dreidimensionales Blutgefäss viel komplizierter ist als eine zweidimensionale Zellkultur, wollen sie nun in einem nächsten Schritt den Transport an einem künstlichen Arterienmodell studieren, bevor sie dann die Zusammenhänge am lebenden Organismus untersuchen.

Stark vernetztes System

Das breit angelegte Projekt führt aber nicht nur Labormediziner, Kardiologen, Herzchirurgen und Diabetologen zusammen, sondern auch Gastroenterologen und Klinische Pharmakologen. So untersuchen die Forscher im Rahmen des ZIHP-Projekts auch die Rolle der HDL bei Morbus Crohn, einer chronischen Darmerkrankung, die immer wieder Entzündungen im Verdauungstrakt auslöst. Patienten mit dieser Krankheit haben häufig tiefe HDL-Werte. Die Frage ist nun, ob die Krankheit nicht nur die tiefen HDL-Werte

verursacht, sondern ob umgekehrt auch ein Manko an HDL das Ausbrechen von Krankheitsschüben begünstigt. Diese Untersuchungen sind noch aus einem anderen Grund relevant: HDL werden nämlich nicht nur in der Leber produziert, sondern zu rund 20 Prozent auch im Dünndarm. Die Darmerkrankung Morbus Crohn könnte also die HDL-Produktion empfindlich stören – und damit ebenfalls einen Teufelskreis auslösen.

Die vielfältigen Bereiche, welche im HDL-Projekt angesprochen werden – neben den bereits erwähnten Aspekten untersucht eine Gruppe von Physiologen, ob und wie die Sauerstoffversorgung den Cholesterinhaushalt in den Makrophagen reguliert –, machen klar, dass das in den Ratgeberbüchern verbreitete Cholesterin-Modell viel zu simpel ist. Die HDL werden durch ein stark vernetztes System reguliert, das viel komplexer ist als die Mediziner bisher dachten. Und es zeigt sich immer mehr, dass die HDL vielfälti-

ge Wirkungen entfalten und den Körper vor verschiedenen Erkrankungen schützen. «Die Schutzwirkung ist sicher weniger spezifisch als diejenige des Immunsystems», hält von Eckardstein fest, «doch sie ist vielleicht gerade wegen ihrer Breite bei chronischen Krankheiten wie Diabetes oder Arteriosklerose von grosser Bedeutung. Deshalb sind diese Lipoproteine nicht nur für Kardiologen, sondern auch für viele andere Forscher und Kliniker von Interesse.»

Diese vielfältigen Seiten der HDL haben inzwischen zu einer fruchtbaren Zusammenarbeit am USZ geführt. «Ich komme ursprünglich aus der klassischen Atherosklerose- und Cholesterinforschung», erzählt von Eckardstein. «Nun hat sich mein Tätigkeitsfeld nach und nach erweitert. Ich lerne in diesem Projekt sehr viel Neues über die Funktionsweise von anderen biologischen Systemen. HDL sind eine wunderbare Plattform, um andere Bereiche der Medizin kennen zu lernen.»

Kontakt: Prof. Arnold von Eckardstein,
arnold.voneckardstein@usz.ch

Al

ALUMINIUM

Der Mensch besteht zu 0.00009 % aus Aluminium. Bei einem Körpergewicht von 70 kg entspricht das 60 mg.

Aluminium ist leicht, weich und formbar. Es wird für Küchenfolien und Getränkedosen verwendet und kommt bei Fassadenelementen und Flugzeugbauteilen zum Einsatz.

