

Den drohenden Herztod erkennen – und vermeiden



Prof. Dr. Stanislav Oravec, Lipidologe der Medizinischen Universität Bratislava

Die Bestimmung eines pathogenen Lipoproteinprofils macht ständig Fortschritte. Wurde vor 30 Jahren noch das Gesamtcholesterin bewertet, später das LDL, dann der Quotient aus HDL und LDL, so verlangen Lipidologen heute die Analyse der sieben LDL-Subfraktionen. Denn nur ein kleinerer Teil des lange verteufelten LDL agiert als Motor der Atherosklerose. Diese kleinen, dichten LDL (die Subfraktionen 3–7), die gefährlichsten Partikel innerhalb der Blutfette, sind jetzt verlässlich nachweisbar; in Wien im Labor Dr. Dostal, in den Nachbarländern zumeist in Universitätskliniken.

Das Risiko ist individuell stark verschieden

LDL-Cholesterin ist die Mischung aus großen, leichten Lipoproteinen (Fraktion 1+2) und kleinen, dichten Partikeln (Fraktion 3–7). Die Fraktionen 1 und 2 überwiegen bei den meisten Menschen deutlich; dieser Anteil am Cholesterin ist wenig bis gar nicht atherogen! Die Subfraktionen 3–7 dagegen treiben mit hoher Aggressivität die Atherosklerose voran. Der Gesamtwert für „LDL-Cholesterin“ ist deshalb als Indikator fragwürdig.

Eine Dominanz der „small dense LDL“ (sdLDL) erhöht das Herzinfarktrisiko um das drei- bis siebenfache und zwar unabhängig von der Höhe des LDL-Cholesterins. Der konventionelle LDL-Wert kann erhöht sein, aber nicht zum Tod führen. Er kann andererseits auch in der Norm liegen oder sogar darunter, und trotzdem tödlich sein.

Deshalb ist es notwendig, mit der Analyse der LDL-Subfraktionen ein atherogenes Lipoproteinprofil von einem nicht-atherogenen zu unterscheiden. Patienten mit einem Überhang an sdLDL haben oft erbliche Fettstoffwechselstörungen. Diese erblichen Faktoren erklären den Überhang an den gefährlichen, kleinen, dichten LDL zu 40%. Daneben beeinflussen auch andere Faktoren die Relation der Subfraktionen 1+2 versus 3–7: Außer der Dyslipoproteinämie auch Rauchen, Hypertonie, Diabetes, Übergewicht, körperliche Aktivität, Alter, Geschlecht u.a.

Ein ausgeprägtes atherogenes Lipoproteinprofil ist charakterisierbar durch das Überwiegen der sdLDL, ein niedriges HDL und erhöhte Triglyceride. Der neue Risikofaktor der sdLDL ist zwi-

schenzeitlich so umfassend dokumentiert, dass er in den USA in das National Cholesterol Education Program aufgenommen wurde. Die individuelle Häufung der sdLDL lässt sich nämlich bei 30% der erwachsenen Männer, bei 5–10% der jungen Männer und weiblichen Teenager, sowie bei 15–25% der postmenopausalen Frauen nachweisen.

Verbesserungen im Lebensstil können bei einem Teil der Patienten das Risiko senken. Wir sehen beispielsweise, dass ein Zuviel an Kohlenhydraten zu einer erhöhten Triglycerid-Synthese führt. Wenn Bauern fette Schweine haben wollen, werden diese schließlich auch mit Erdäpfeln gefüttert, also mit Kohlenhydraten.

Neue Chancen für die Frühdiagnose

Der Befund eines ungünstigen Lipoproteinprofils mit einem Überwiegen der Subfraktionen 3–7 gibt dem Arzt und seinem Patienten eine zusätzliche Chance – selbst bei scheinbar normalen Cholesterinwerten. Ein Überwiegen der sdLDL zeigt schon jungen „gesunden“ Erwachsenen, dass sie gefährdet sind frühzeitig an Atherosklerose zu erkranken.

Bisher wachen die meisten Patienten mit 50 auf und versuchen dann, das eigene Leben neu zu organisieren. Mit der Überprüfung des Lipoproteinprofils könnten dieselben 20 Jahre früher erfahren, dass sie ein Risiko in sich tragen – und als Konsequenz der Frühdiagnose bewusst auf ihr empfindliches Gefäßsystem Rücksicht nehmen. Die Identifizierung der kleinen, dichten LDL ist eine große Hoffnung, frühzeitig kardiovaskuläre Erkrankun-



gen – Myokardinfarkt, Herztod oder Gehirnschlag – zu vermeiden und den Untergang der Gefäße durch Diabetes oder eingeschränkte Nierenfunktion um Jahre hinauszuschieben. Immerhin müssen in Österreich 29.000 jüngere Menschen (unter 45 Jahren) wegen diverser Kreislauf-Erkrankungen jährlich stationär aufgenommen werden. Mit dem exzessiv steigenden Übergewicht vieler junger Menschen wird auch die Gefahr auf einen frühen Myokardinfarkt oder einen Gehirn-Schlaganfall steigen.

Optimierung der Standardtherapie

Fettstoffwechselstörungen könnten in Zukunft durch Medikamente korrigiert werden, die lediglich die LDL-Fraktionen 3–7 mit ihrem atherogenen Risiko reduzieren, nicht aber die physiologischen Fraktionen 1 und 2, genauso wie das schützende HDL. Der größte Teil des Cholesterins ist nämlich lebensnotwendig, eine Quelle für die Reparatur der beschädigten Zellmembranen und eine unverzichtbare Vorstufe von Steroiden, Steroidhormonen, Vitamin D und der Gallensäuresynthese.

Diesem Ziel könnte schon heute Fenofibrat (Lipcor®, Lipsin retard®) oder Niacin-Vitamin B3 dienen. Zumindest bei Diabetikern konnte gezeigt werden, dass das Fibrat die small dense LDL-Partikel deutlich senkt, und darüber hinaus auch die VLDL-Remnants, welche die Arteriosklerose sonst zusätzlich promoten.

Über die Statine lässt sich heute sagen, dass sie alle LDL-Fraktionen (die großen, die mittleren und die kleinen) reduzieren. Doch ihre Wirkstärke auf einzelne LDL-Fraktionen variiert je nach Substanz. Aber noch relevanter als diese substanzspezifischen Unterschiede scheint die individuelle Antwort der Patienten zu sein. Wir beobachten, dass Statine bei einem Patienten besonders effektiv die sdLDL senken. Bei anderen Patienten jedoch wird die Reduktion des LDL vor allem durch Verminderung der Subfraktionen 1 und 2 erreicht, was Arzt und Patient in trügerischer Sicherheit wiegen lässt.

Deshalb ist eine Kontrolle der KHK-Therapie mit der Analyse der LDL-Subfraktionen zu empfehlen, um das individuelle Statin zu bestätigen oder auszutauschen. Statine, die oft gute Ergebnisse bringen, sind Fluvastatin

(Lescol®) und Atorvastatin (Sortis®), die bei einem erheblichen Teil der Patienten die sdLDL minimieren. Auch das neue Rosuvastatin (Crestor®) scheint nach ersten Studien die kleinen, dichten LDL stärker zu senken, als die größeren, leichten Partikel. Auch Omega-3-Fettsäuren reduzieren die sdLDL effektiv.

Hintergrundwissen für die Patienten

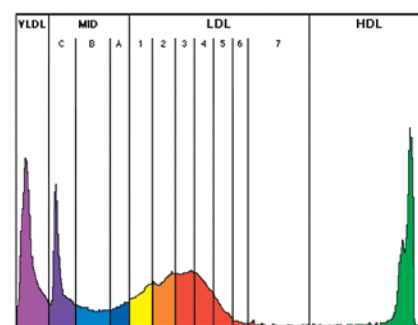
Gerade die zum Teil gut informierten KHK-Patienten sollten über neue Untersuchungsmethoden und den damit verbundenen Erkenntnisgewinn informiert sein: Eine Kontrolle des Lipoproteinprofils kann die Patienten erheblich entlasten, wenn sie erfahren, dass ihr Anteil an sdLDL nur gering ist. Sie wissen dann, dass ihr Risiko auf eine frühzeitige kardiovaskuläre Erkrankung oder an einen Myokardinfarkt relativ klein ist.

Oder sie erfahren, dass sie ein atherogenes Lipoproteinprofil aufweisen und deshalb alle Anstrengungen unternehmen sollten, um ihr genetisches Handicap durch einen konsequent gesunden Lebensstil auszugleichen.

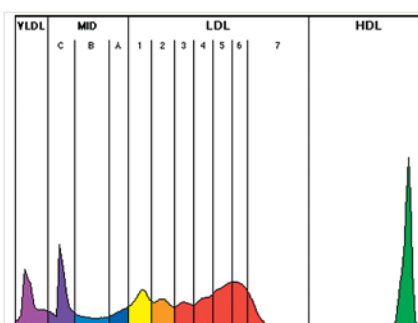
Interessierten Patienten kann der Hausarzt erklären, dass der LDL-Wert aus den übrigen Lipidwerten errechnet wird, mit der neuen Methode hingegen die Subfraktionen mit einer elektrophoretischen Methode bestimmt werden. Dabei korrelieren die Werte der sdLDL hoch mit dem Schweregrad der Entzündungsprozesse in den Arterien.

Im Vergleich mit größeren und leichteren LDL-Partikeln zeigen die sdLDL geringere Affinität zum LDL-Rezeptor. Der Abbau wird verlangsamt und die sdLDL-Partikel verbleiben länger im Blut und werden oxidiert.

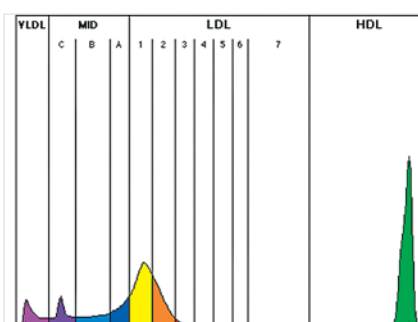
Die oxidierte sdLDL (oxLDL) können durch ihre geringe Größe leichter durch beschädigtes Endothel in den subendothelialen Raum gelangen. Dort werden sie durch den Scavenger-Rezeptor von Makrophagen bevorzugt aufgenommen. Es kommt zu Schaumzellbildung und nachhaltigen Entzündungen (Dank freigesetzter Entzündungszytokine), die die atherosklerotische Plaque vergrößern (stabile Angina pectoris), aber auch die fibrose Kappe des stabilen Plaques auflösen (instabile Angina pectoris). Die Folge kann ein akuter Myokardinfarkt oder ein plötzlicher Herztod sein.



Ein Bild der atherogenen kombinierten Hyperlipoproteinämie. Diese Lipidkonstellation ist mit dem Gefahr des kardiovaskulären Ereignisses (Myokardinfarkt, Gehirnschlag, periphere arterielle Verschlusskrankheit) eng assoziiert.



Ein Bild der atherogenen Normolipämie. Obwohl die untersuchte Person normales Cholesterin und Triglyceride hat, ist diese Lipidkonstellation mit dem Gefahr des kardiovaskulären Ereignisses (Myokardinfarkt, Gehirnschlag, periphere arterielle Verschlusskrankheit) eng verbunden. Nur die Lipoprint LDL-Analyse kann dieses Risiko entdecken.



Nichtatherogene Normolipämie, sie zeigt eine optimale Mengenverteilung der Lipoproteine im Serum der untersuchten Person.

*Prof. Dr. Stanislav Oravec
Lipidologe der Medizinischen
Universität Bratislava,
wissenschaftlicher Mitarbeiter im
Labor Dr. Dostal
Saarplatz 9, A-1190 Wien
Tel.: +43/1/368 24 72
Fax: +43/1/369 12 69
www.labor-dostal.at
oravec@labor-dostal.at*