

Prof. Dr. med. Paul Cullen

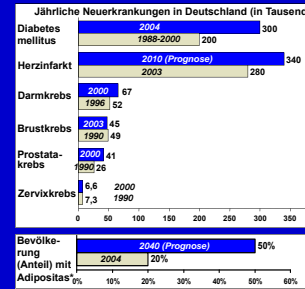
Medizinisches Versorgungszentrum  
für Laboratoriumsmedizin, Mikrobiologie,  
Hygiene und Umweltmedizin  
Dr. Loer, Prof. Cullen und Kollegen  
Halenweg 11  
D-48155 Münster  
Tel.: 0251 60916-0  
Fax: 0251 60916-164  
E-Mail: [info@mvz.uni-muenster.de](mailto:info@mvz.uni-muenster.de)  
[www.mvz.uni-muenster.de](http://www.mvz.uni-muenster.de)



**Weltweit**  
Kardiovaskuläre Erkrankungen haben  
Infektionskrankheiten zum ersten mal in  
Menschheitsgeschichte verdrängt und sind nun  
Todesursache Nr. 1

**EU**  
Jeden Tag sterben annähernd 4.500 Europäer an  
einem Herzinfarkt oder Schlaganfall, d.h.  
durchschnittlich 1 Todesfall alle 20 Sekunden

Inzidenz der durch Prävention beeinflussbaren Erkrankungen

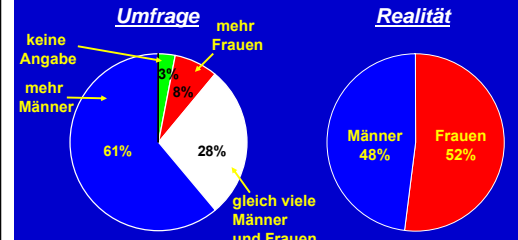


Felix Burda Stiftung  
Booz/Allen/Hamilton

\*Adipositas: BMI ≥ 30 kg/m²

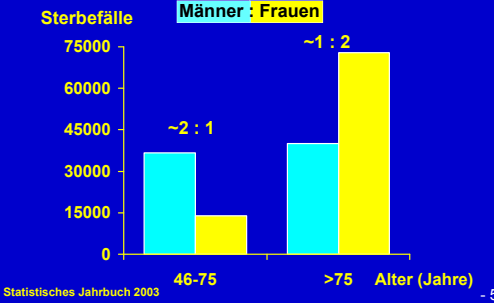
Sterbefälle durch Herzinfarkt

Sterben Ihrer Meinung nach an einem Herzinfarkt mehr Männer,  
mehr Frauen oder gleich viel Männer und Frauen?



Emnid-Umfrage 09/04: 531 Frauen im Alter von 45-75 Jahren

Tödliche Herzinfarkte in Deutschland (2001)



Statistisches Jahrbuch 2003

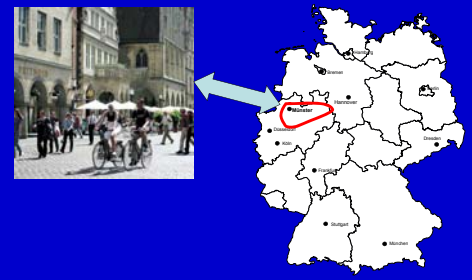
Notwendigkeit für eine präventive Kardiologie

- Ein Drittel aller Fälle von plötzlichem Herztod oder akutem Herzinfarkt treten bei bisher asymptomatischen Personen auf.
- Die Letalität innerhalb 4 Wochen nach Myokardinfarkt beträgt annähernd 50%; der Prozentsatz blieb weitgehend unverändert innerhalb der letzten 10 Jahre (MONICA).

KHK: Warum Primärprevention?



PROCAM



Die PROCAM-Studie

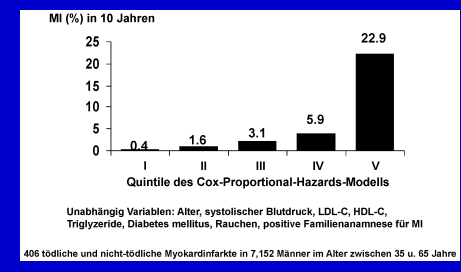
Ergebnisse bei Personen mit einem  
Nachbeobachtungsintervall von 10 Jahren

Alter	Männer		Frauen	
	35-65	45-65	35-65	45-65
Teilnehmer	7152	2334		
Nichttödlicher Herzinfarkt und koronare (KHK) Todesfälle	406	40		
Zerebrovasculäre Ereignisse (ZVE)	65	15		
andere Todesfälle (außer KHK und ZVE)	295	58		
Todesfälle durch Krebs	160	39		

Ranking der Risikofaktoren

- |                           | R       |
|---------------------------|---------|
| 1. Alter                  | 0.2418  |
| 2. LDL-Cholesterin        | 0.1935  |
| 3. Rauchen                | 0.1552  |
| 4. HDL-Cholesterin        | -0.1003 |
| 5. Systolischer Blutdruck | 0.0975  |
| 6. Diabetes mellitus      | 0.0781  |
| 7. Familiäre Belastung    | 0.0477  |
| 8. Triglyzeride           | 0.0426  |

PROCAM-Algorithmus



406 tödliche und nicht-tödliche Myokardinfarkte in 7.152 Männer im Alter zwischen 35 u. 65 Jahren

PROCAM Score

Punkte	Punkte	Punkte
Alter (Jahren)	Diabetiker	LDL-Cholesterin (mmol/L)
35-39: 0	Nein: 0	< 2,6: 0
40-45: 6	Ja: 5	2,6-3,4: 5
46-50: 11		3,4-4,2: 9
51-55: 16	Systolischer Blutdruck (mmHg)	4,2-5,0: 13
56-60: 20	< 120: 0	> 5,0: 18
61-65: 23	120-139: 2	Triglyzeride (mmol/L)
Positive Familienanamnese	140-159: 4	< 1,15: 0
Nein: 0	160-189: 7	1,15-1,72: 2
Ja: 4	> 189: 10	1,73-2,3: 3
Zigarettenraucher	HDL-Cholesterin (mmol/L)	> 2,3: 4
Nein: 0	< 0,9: 10	
Ja: 8	0,9-1,15: 7	
	1,15-1,4: 4	
	> 1,4: 0	

Assmann, Cullen, Schulte  
Circulation, 2002; 105:310

PROCAM Risiko-Score:  
10-Jahres Daten

Punktzahl	10-Jahres Risiko (%)	Punktzahl	10-Jahres Risiko (%)
20	<1	42	7,4
21	1,1	43	8,0
22	1,2	44	8,8
23	1,3	45	10,2
24	1,4	46	10,5
25	1,6	47	10,7
26	1,7	48	12,8
27	1,8	49	13,2
29	2,3	50	15,5
30	2,4	51	16,8
31	2,6	52	17,5
32	2,9	53	19,6
33	3,3	54	21,7
34	3,5	55	22,2
35	4,0	56	23,8
36	4,2	57	25,1
37	4,8	58	28,0
38	5,1	59	29,4
39	5,7	60	30,0
40	6,1		
41	7,0		

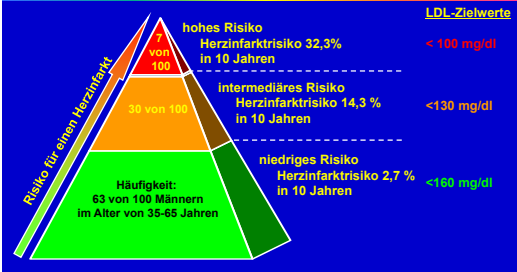
Assmann G, Cullen P, Schulte H. Circulation 2002; 105:310-315

Meta-Analyse: 14 Statin-Studien bei 90.056 Personen

- Die Absenkung des LDL-C mit Statinen um 1mmol/l (39mg/dl) führt unabhängig vom LDL-C vor Behandlung zu einer Reduktion
- der Gesamtmortalität um 12%,
  - der koronaren Mortalität um 19%,
  - Koronarer Ereignisse (nicht tödlicher Herzinfarkt oder Koronartod) um 23%,
  - der Inzidenzrate des Schlaganfalls um 17%.

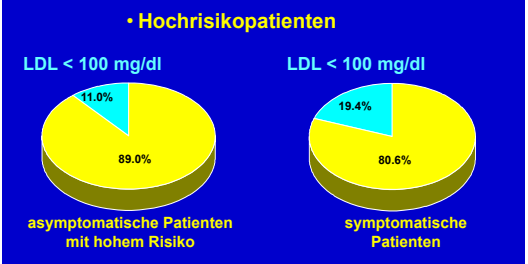
Balgent G, Keech A, Kearney PM, et al., Lancet 2005; 366:1267-1278

Herzinfarktrisiko bei Männern ohne Herzbeschwerden  
und LDL-Cholesterin-Zielwerte



Zahlen berechnet mit dem PROCAM Algorithmus

LDL-Zielwerte werden nicht erreicht



Daten von 4401 niedergelassenen Ärzten, erhoben bei 52.588 Personen im Alter von 35-65 Jahren in den Jahren 2001/2002

## LDL-Zielwerte werden nicht erreicht

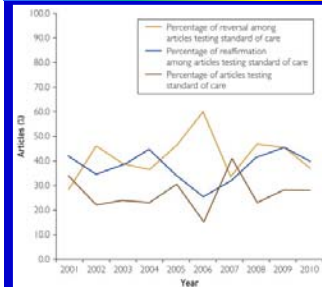
### Risiken einer Statin-Therapie

- Myositis bis zur Myopathie (neuer Test auf Polymorphismus im *Solute carrier organic anion transporter family member 1B1 (SCL01B1)*-Gen; C-Allel-Träger zeigen erhöhte Statinkonzentrationen)
- Brustkrebs bei Frauen\*
- Andere Krebsarten
- Neuropathie
- Störungen des Gedächtnisses und der Konzentration
- Generalisierte Schmerzen
- Depression und Reizbarkeit

McDougall et al. Cancer Epidemiology Biomarkers and Prevention, published online July 5, 2015

- 17 -

## „Standard“-Behandlungen werden oft gewechselt



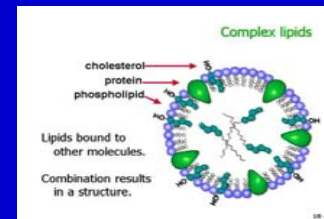
Prasad V. et al. A Decade of Reversal: Analysis of 146 Contradicted Medical Practices. *Mayo Clin Proc* 2013; 88:790-798  
Periode 2001 - 2010

- \*Antibiose bei Frauen mit Diabetes und asymptomatischer Bakteriurie
- \*Hoch-Dosis Chemotherapie + Stammzelltransplantation bei hochrisiko-Brustkrebs
- \*Dichte Matratzenüberzüge bei Asthma und Rhinitis
- \*Intensivwertige Glukosesenkung bei Diabetes mellitus
- \*Revaskularisation vs. Medikamente bei Nierenarterienstenose

- 18 -

## Was sind Lipoproteine?

Lipoproteine sind Komplexe aus Eiweiß und Lipiden



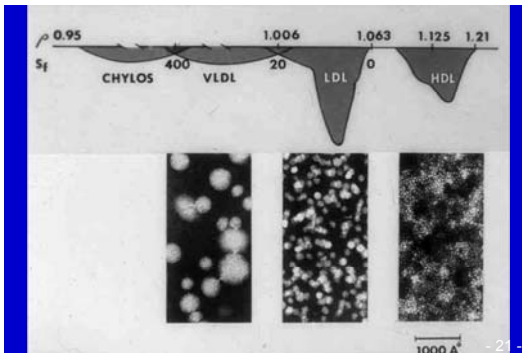
- 19 -

## Was machen Lipoproteine?

Transport fettlöslicher Verbindungen:

- Energie (Triglyzeride)
- Zellbaustoffe (Phospholipide, Cholesterin)
- Fettlösliche Vitamine (A, D, K, E)
- Vorstufen:
  - Hormone
  - Eicosanoide
  - Gallensäure

- 20 -



- 21 -

## Funktionen der Apolipoproteine

- Bilden die Membranstruktur der Lipoproteine
- Transportieren Lipide und steuern den Austausch von Lipiden zwischen den Lipoproteinen
- Aktivieren/inhibieren Enzyme
- Molekulares Adressensystem: steuern Andocken der Lipoproteine an Zielorgane/-zellen

- 22 -

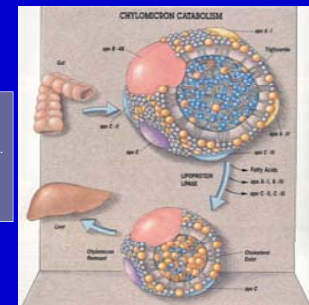
## Lipoproteinstoffwechsel

- **Exogener Weg:** Chylomikronen transportieren Nahrungsfette aus dem Magendarmtrakt zur Leber
- **Endogener Weg:** Transport von Fetten, die in der Leber gebildet werden
- **HDL-Stoffwechsel:** Transfer von Cholesterinestern und Apolipoproteinen, reverser Cholesterintransport

- 23 -

## Chylomikronen-Stoffwechsel

Langkettige Fettsäure werden im Dünndarm zu Triglyceriden verestert und in Chylomikronen verpackt. Diese enthalten ApoB48 und treten via den Ductus thoracicus in den portalen Kreislauf ein.



Cholesterol and Atherosclerosis, Grundy

- 24 -

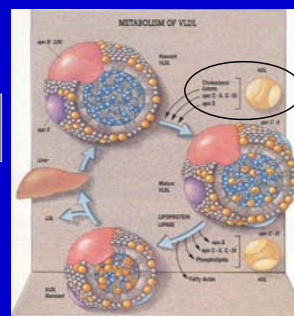
## Lipoproteinstoffwechsel

- **Exogener Weg:** Chylomikronen transportieren Nahrungsfette aus dem Magendarmtrakt zur Leber
- **Endogener Weg:** Transport von Fetten, die in der Leber gebildet werden
- **HDL-Stoffwechsel:** Transfer von Cholesterinestern und Apolipoproteinen, reverser Cholesterintransport

- 25 -

## VLDL-Stoffwechsel

Apo C, Apo E sowie Cholesterinester werden vom HDL im Kreislauf aufgenommen

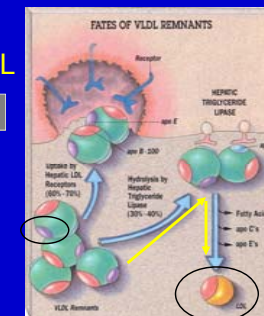


Cholesterol and Atherosclerosis, Grundy

- 26 -

## Umwandlung von VLDL zu LDL

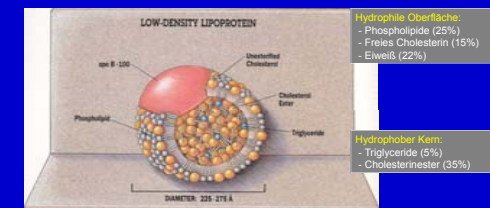
Die hepatische Lipase wandelt IDL zu LDL um



Cholesterol and Atherosclerosis, Grundy

- 27 -

## LDL: cholesterinreich

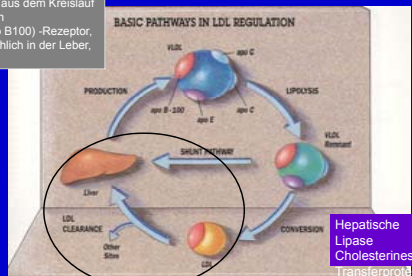


Cholesterol and Atherosclerosis, Grundy

- 28 -

## LDL-Stoffwechsel

LDL wird aus dem Kreislauf durch den LDL (Apo B100)-Rezeptor, hauptsächlich in der Leber, entfernt



Hepatische Lipase  
Cholesterinester  
Transferprotein

Cholesterol and Atherosclerosis, Grundy

- 29 -

## Lipoproteinstoffwechsel

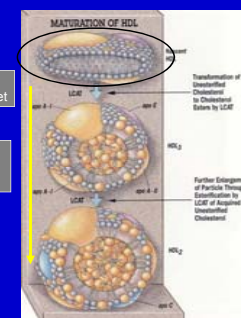
- **Exogener Weg:** Chylomikronen transportieren Nahrungsfette aus dem Magendarmtrakt zur Leber
- **Endogener Weg:** Transport von Fetten, die in der Leber gebildet werden
- **HDL-Stoffwechsel:** Transfer von Cholesterinestern und Apolipoproteinen, reverser Cholesterintransport

- 30 -

## HDL-Reifung

HDL wird in diskoider Form von der Leber und vom Darm gebildet

Durch Aufnahme von Cholesterin, das von LCAT verestert wird, reift HDL zur Kugelform

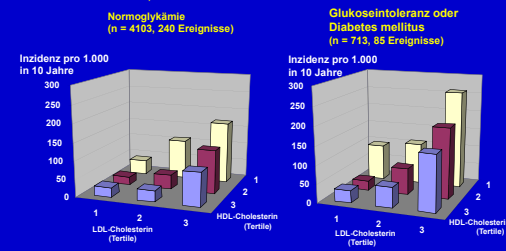


Cholesterol and Atherosclerosis, Grundy

- 31 -

## PROCAM

Inzidenz von Myokardinfarkten in Abhängigkeit von HDL-Cholesterin, LDL-Cholesterin und Glukosestoffwechselstatus



- 32 -