

Klinische Chemie & Hämatologie Vorlesung: Arteriosklerose

Prof. Dr. med. J.-R. Nofer, MBA

Centrum für Laboratoriumsmedizin
Universitätsklinikum Münster
Albert-Schweitzer-Campus 1
D-48149 Münster
Tel.: 0251 83-47228
Fax: 0251 83-47225
nofer@uni-muenster.de
www.klich.uni-muenster.de

Sommersemester '02/03

- 1 -

Arteriosklerose und Atherosklerose

Arteriosklerose (Lobstein 1833)

- charakterisiert die durch Alterung und hämodynamisch bedingten Veränderungen der Arterienwand, an erster Stelle die Kalkifizierung.

Lobstein JE. Classe seconde. Maladies des artères. In: Traité d'Anatomie Pathologique. Tome second: Constant l'anatomie pathologique speciale. Levrault Paris 1833.

Atherosklerose (Marchand 1904)

- bezeichnet die Arteriosklerose begleitenden Intimaverfaltungen von Arterienwand

Marchand F. Über Arteriosklerose (Athero-Sklerose). Verh. dtsch. Congr. inn. Med. 1904;21:23-59

- 2 -

Anitschkow-Hypothese Cholesterinakkumulation als Ursache der Arteriosklerose



Nikolai N. Anitschkov (1885 - 1964)

Cholesterinreiche Diät führt zur Akkumulation des Cholesterins in der Arterienwand und schließlich zur Arteriosklerose

Anitschkow N, Chalotow S. „Über experimentelle Cholesterinsteatose und ihrer Bedeutung für die Entstehung einiger pathologischer Prozesse. Zentrbl. Allg. Pathol. Pathol. Anat. 1913;24:1-9

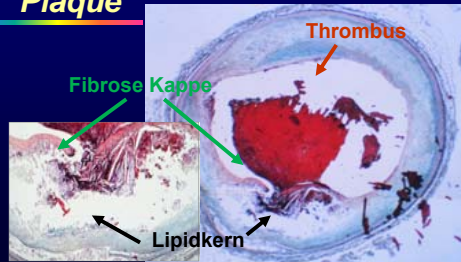
- 3 -

Arteriosklerose - Pathologie

Nomenklatur Histologie	Progressionsstufen	Wachstum	Beginn	Klinik
Typ I Läsion - „initial“ Isolierte, elastische Schaumzellen	I			
Typ II Läsion - „fatty streak“ Intraelastische Akkumulation von Cholesterin	II		ab erster Dekade	ohne Symptome
Typ III Läsion - „intermediär“ Typ II + erhöhte extrazelluläre Cholesterinansammlungen	III	durch Lipidakkumulation		
Typ IV Läsion - „Atherom“ Typ II + extrazelluläre Lipidkern (Cholesterinkristalle)	IV		ab dritter Dekade	
Typ V Läsion - „Fibratherom“ extrazelluläre Lipidkern + fibrinöse Veränderungen (Akkumulation von Kollagen, Einwanderung und Proliferation von glatten Muskelzellen)	V	durch Kollagen und glatte Muskelzellen	ab vierter Dekade	mit oder ohne Symptome
Typ VI Läsion - „Kamptiliert“ Ruptur des Atheroms (Hämatom, Thrombus)	VI	durch Thrombose Hämorrhagie		

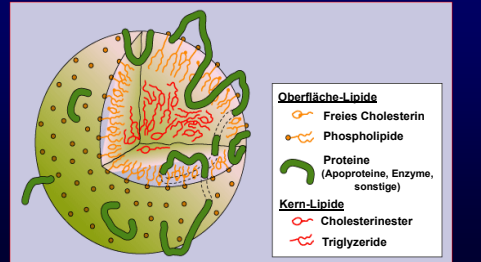
- 4 -

Rupturierte Plaque



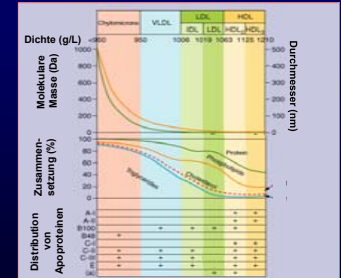
- 5 -

Struktur der Lipoproteine



- 6 -

Klassifikation von Lipoproteinen



- 7 -

Familiäre Hypercholesterinämie

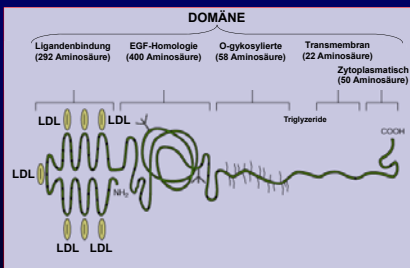


Familiäre Hypercholesterinämie

- Gesamt Cholesterin 700 - 1200 mg/dL
- erhöhtes LDL-Cholesterin
- Hautxanthome
- Sehnxanthome
- Arcus lipoides
- Premature Arteriosklerose: Angina pectoris im frühen Kindesalter, Aortenstenose

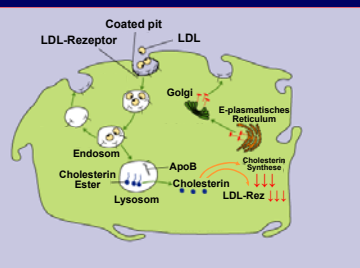
- 8 -

Struktur des LDL-Rezeptors



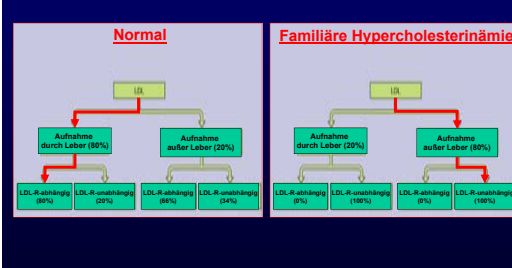
- 9 -

Funktion des LDL-Rezeptors



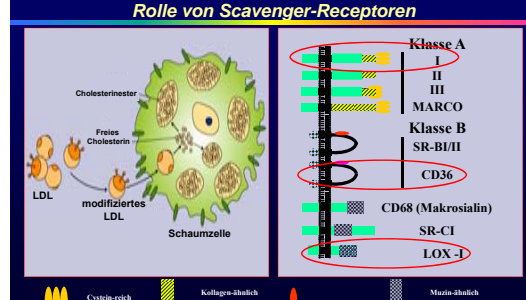
- 10 -

Metabolismus des LDL-Cholesterins



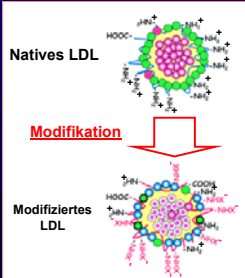
- 11 -

Cholesterinaufnahme in Makrophagen



- 12 -

Modifikation von LDL

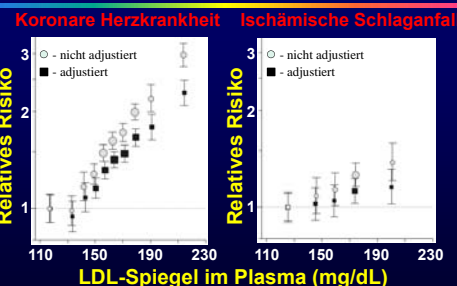


Modifikation von LDL

- Oxidation
- Glykosylierung
- Phospholipase A₂
- Sphingomyelinase
- Homocystein
- Carbon Disulfid

- 13 -

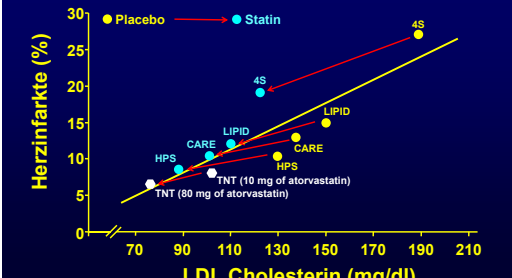
LDL-Cholesterin und KHK-Risiko



Metaanalyse : 68 Studien bei 302.430 Probanden; Danesh et al., JAMA 2009;302:1993

- 14 -

LDL-Cholesterin: „The Lower the Better“



- 15 -

Meta-Analyse: 14 Statin-Studien bei 90.056 Personen

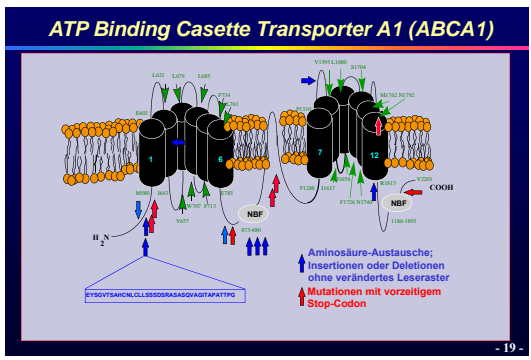
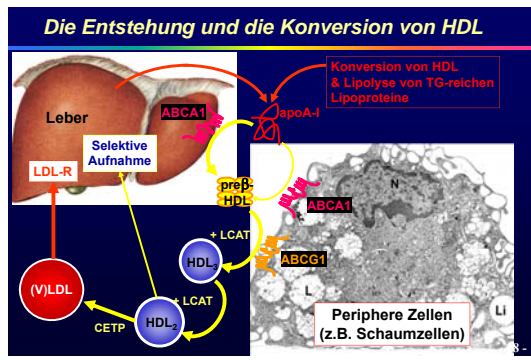
- Die Absenkung des LDL-C mit Statinen um 1mmol/l (39mg/dl) führt zu einer Reduktion
- der Gesamtmortalität um 12%,
 - der koronaren Mortalität um 19%,
 - Koronarer Ereignisse (nicht tödlicher Herzinfarkt oder Koronartod) um 23%,
 - der Inzidenzrate des Schlaganfalls um 17%.

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

- 16 -

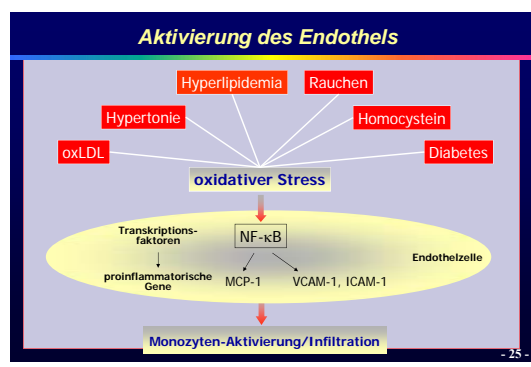
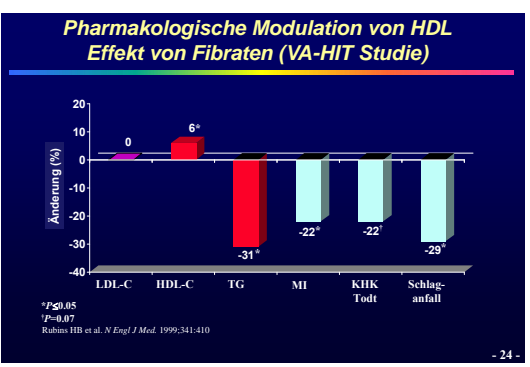
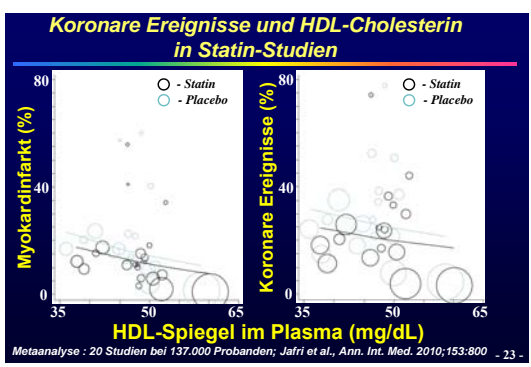
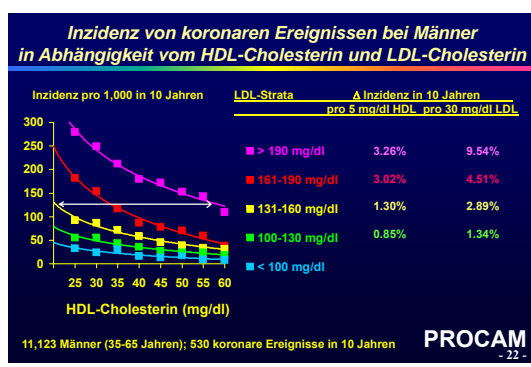
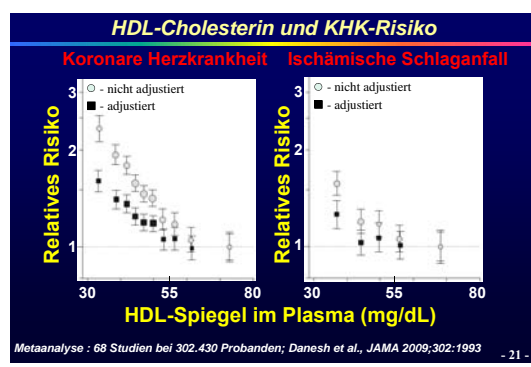
NCEP ATP III Richtlinien für Dyslipidämie

Risikofaktoren	Zielwert LDL-Cholesterin (mg/dL)	Zielwert Nicht-HDL-Cholesterin (mg/dL)
Niedriges Risiko < 2 Risikofaktoren	< 160	< 190
Mittleres Risiko > 2 Risikofaktoren	< 130	< 160
Mittelhohes Risiko > 2 Risikofaktoren + 10-20% KHK-Risiko	< 100	< 130
Hohes Risiko KHK, PAK, AAA > 50% Carotisstenose Diabetes mellitus Creatinin > 1.5 mg/dL > 20% KHK-Risiko > 10% KHK-Risiko + CRP > 2 mg/dL	< 100	< 130
Sehr hohes Risiko KHK und Diabetes mellitus Metabolisches Syndrom Akutes Koronarereignis	< 70	< 100



Familiäre An-α-Lipoproteinämie (Tangier-Krankheit)

- HDL-Mangel
- Bildung von Schaumzellen
- Vergrößerte Tonsillen
- Hepato-/Splenoepathie
- Periphere Neuropathie
- Thrombozytopenie and -pathie
- Premature KHK

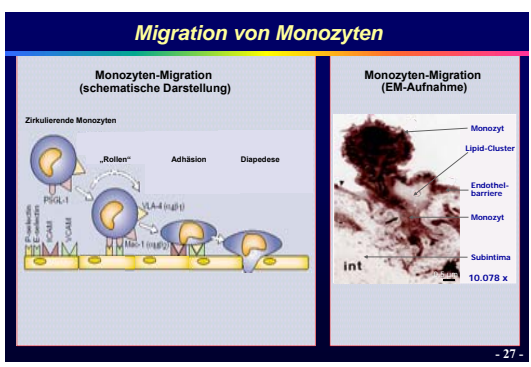


Chemotaxis von Monozyten und Arteriosklerose

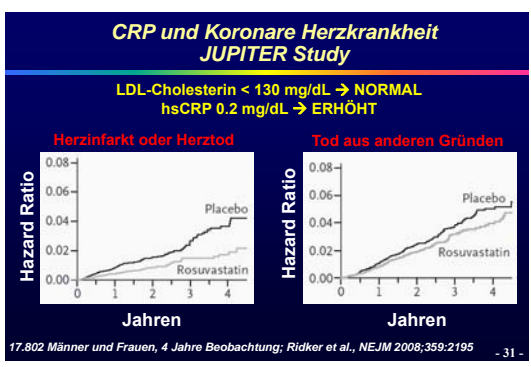
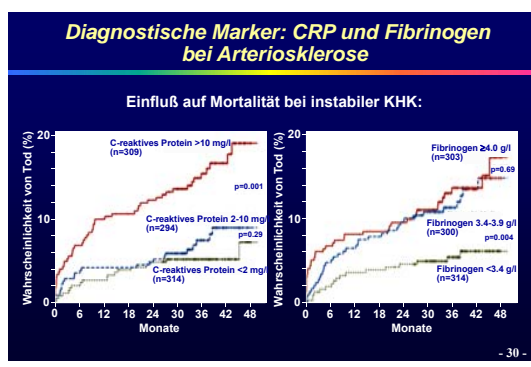
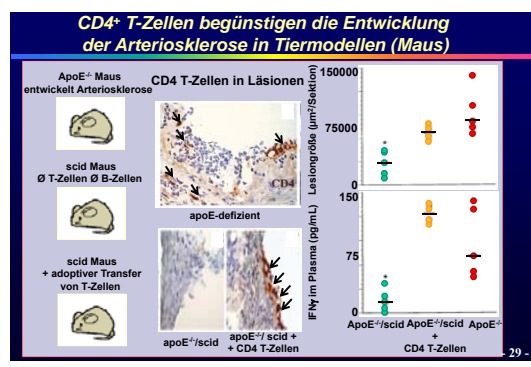
Chemotaktische Faktoren

- Monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1)
- Interleukin 8 (IL-8)
- Andere Chemokine
- Komplement (C3a, C5a)
- Hydroperoxide (HPETE)
- Angiotensin-II

Monozyten-Migration



Aktivierung von Makrophagen und die Entzündung



Risikofaktoren der Arteriosklerose

Klassische		Neue	
1. Alter	nein	1. CRP	?
2. LDL-Cholesterin	ja	2. SAA	?
3. Rauchen	ja	3. Fibrinogen	?
4. HDL-Cholesterin	ja	4. IL-6	nein
5. Blutdruck	ja	5. IL-1beta	nein
6. Diabetes mellitus	ja	6. Myeloperoxidase	nein
7. Familiäre Belastung	nein	7. CD40L	nein
8. Triglyzeride	ja	8. Fetuin	nein
		9. Harnsäure	ja
		10. NT-proBNP	nein
		11. PAPP-A	nein
		12. Endothelin	nein
		13. und vieles mehr	???