

# Klinische Chemie und Laboratoriumsdiagnostik

## Vorlesung: Lipide und Arteriosklerose



Prof. Dr. med.  
Jerzy-Roch Nofer, MBA

Zentrale Einrichtung Labor  
– UKM Labor –  
Universitätsklinikum Münster  
Albert-Schweitzer-Campus 1  
48149 Münster

Tel.: 0251 83-47233

Fax: 0251 83-47225

[nofer@uni-muenster.de](mailto:nofer@uni-muenster.de)

[www.klichi.uni-muenster.de](http://www.klichi.uni-muenster.de)

QR Code / Link dieser Vorlesung:

[www.klichi.uni-muenster.de/folien2.pdf](http://www.klichi.uni-muenster.de/folien2.pdf)



Wintersemester 2022/23

# Arteriosklerose und Atherosklerose

## Arteriosklerose (Lobstein 1833)

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

*Lobstein JE. Classe seconde. Maladies des arteres. In : Traites d'Anatomie Pathologique. Tome second: Conetant l'anatomie patologique speciale. Levrault Paris 1833.*

## Atherosklerose (Marchand 1904)

- bezeichnet die die Arteriosklerose begleitenden Intimaverfettungen von Arterienwand

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

# **Anitschkow-Hypothese**

## **Cholesterinakkumulation als Ursache der Arteriosklerose**



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

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

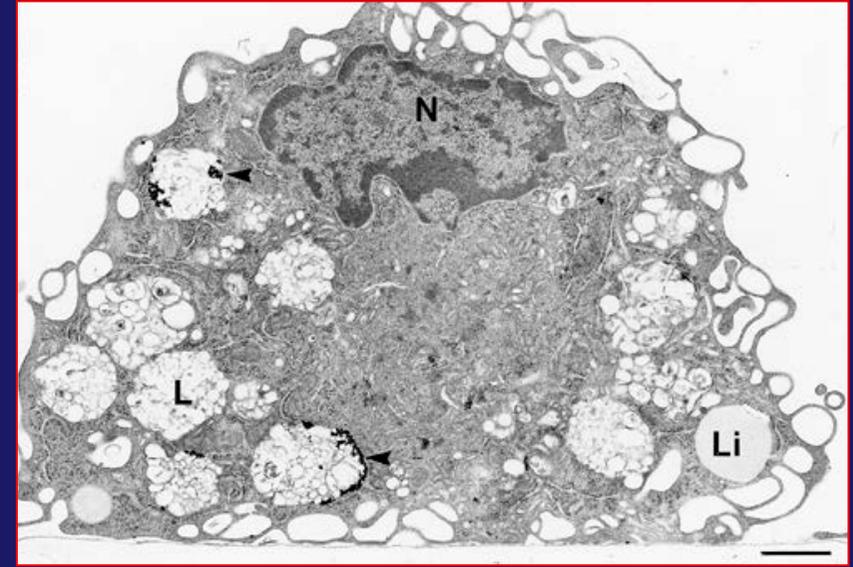
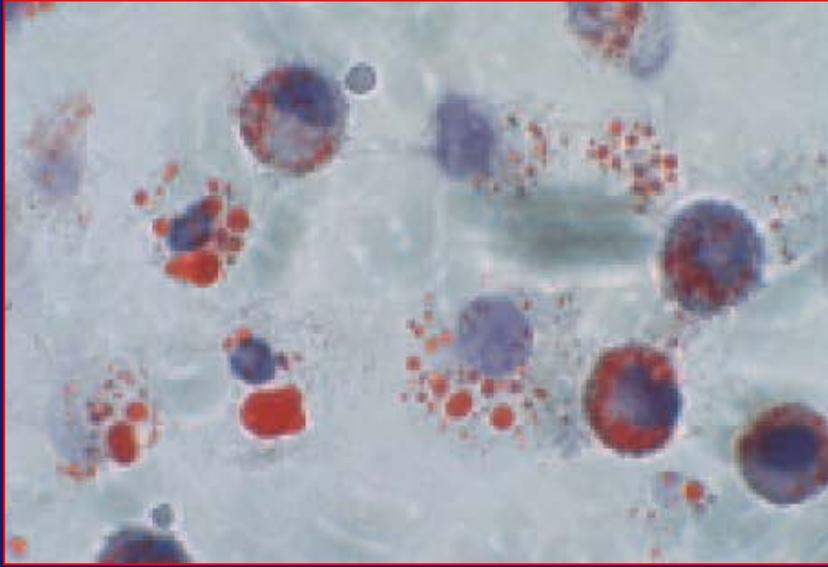
# Schaumzelle

## Cholesterin-Akkumulation in Makrophagen *in vivo* and *in vivo*

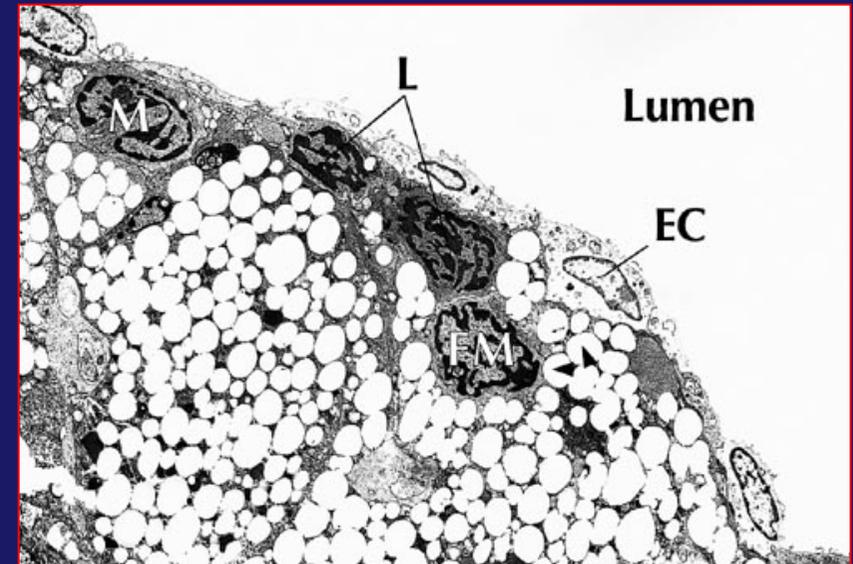
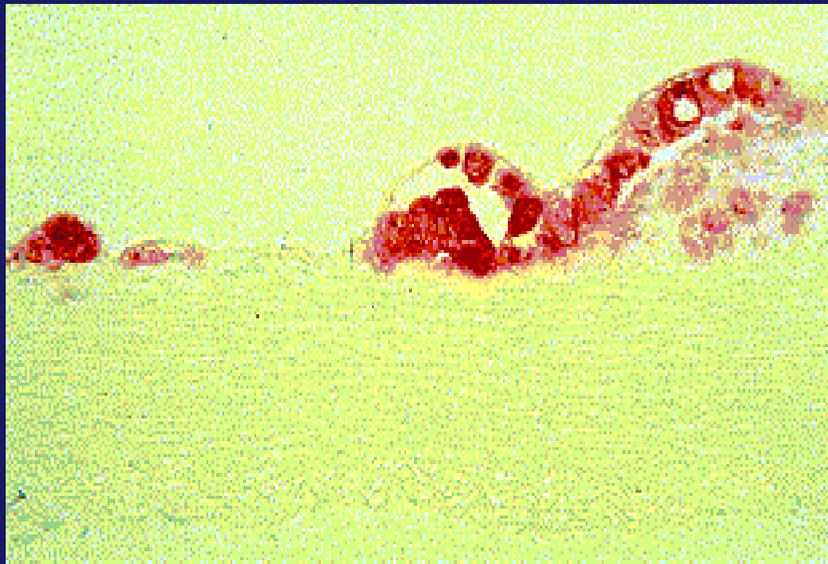
*Lichtmikroskopie*

*Elektronenmikroskopie*

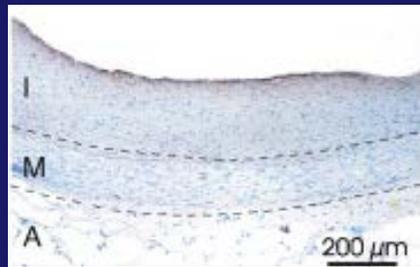
*In vitro*



*In vivo*

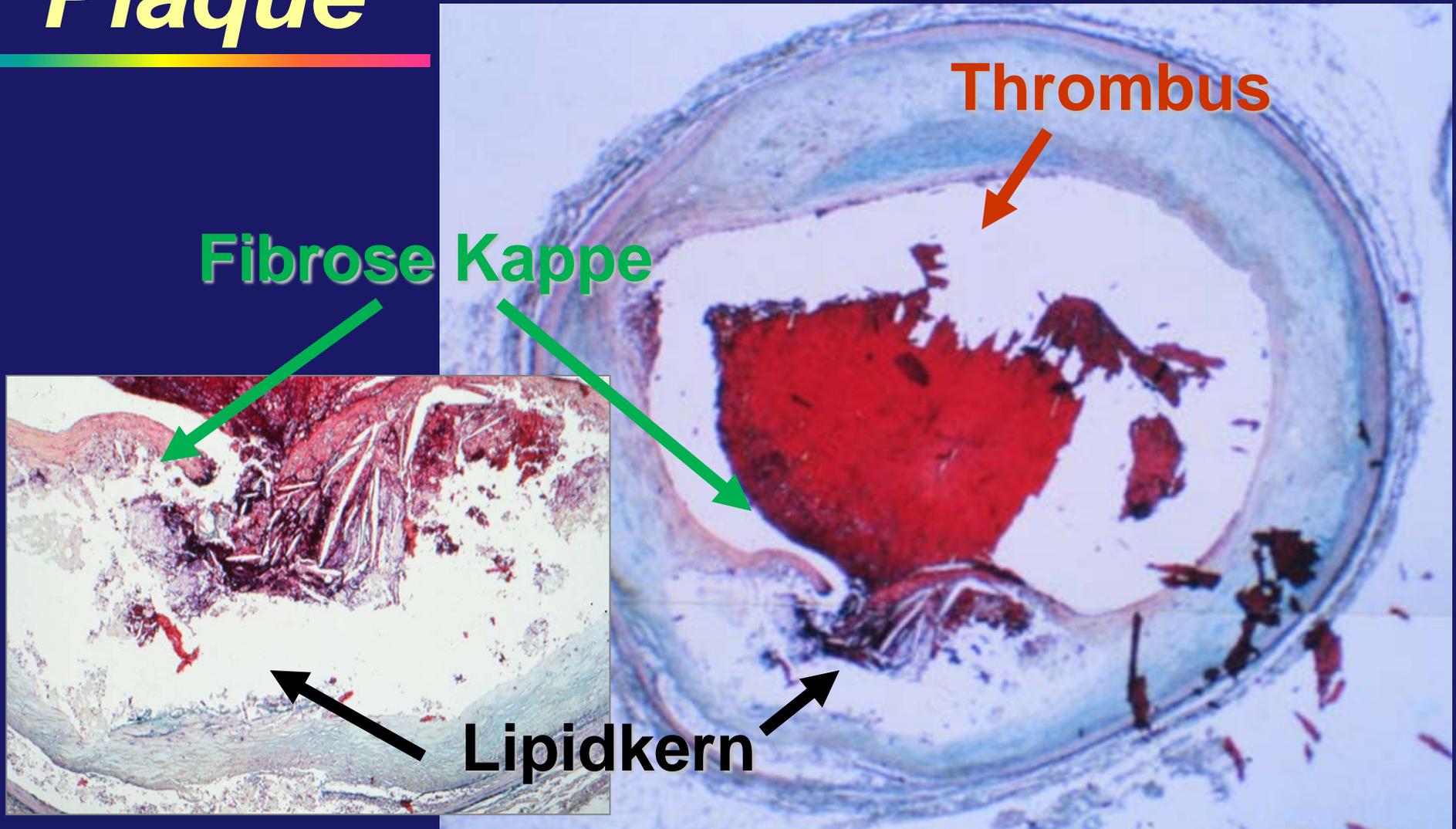


# Arteriosklerose - Pathologie

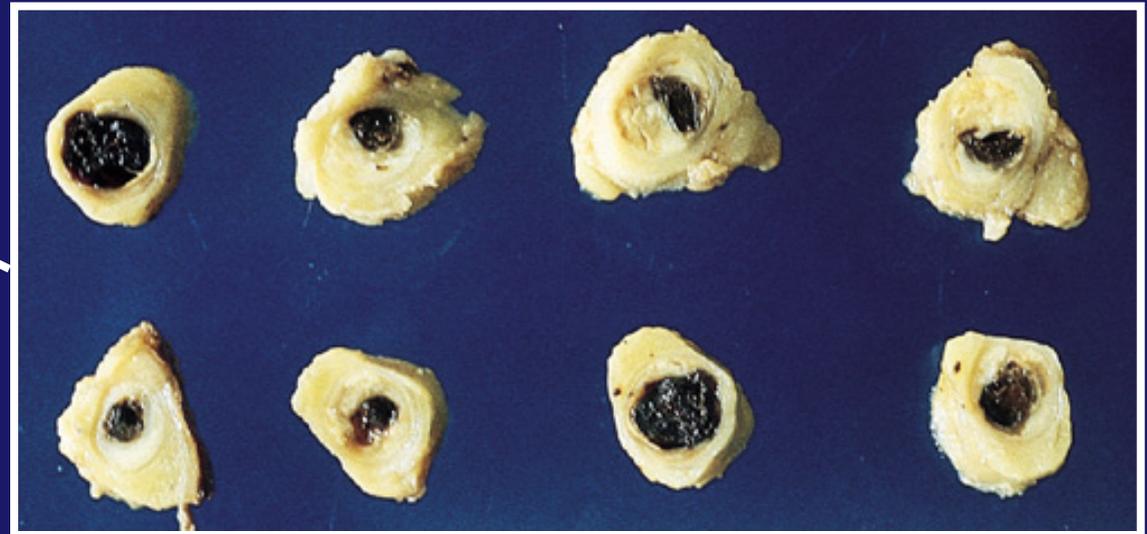
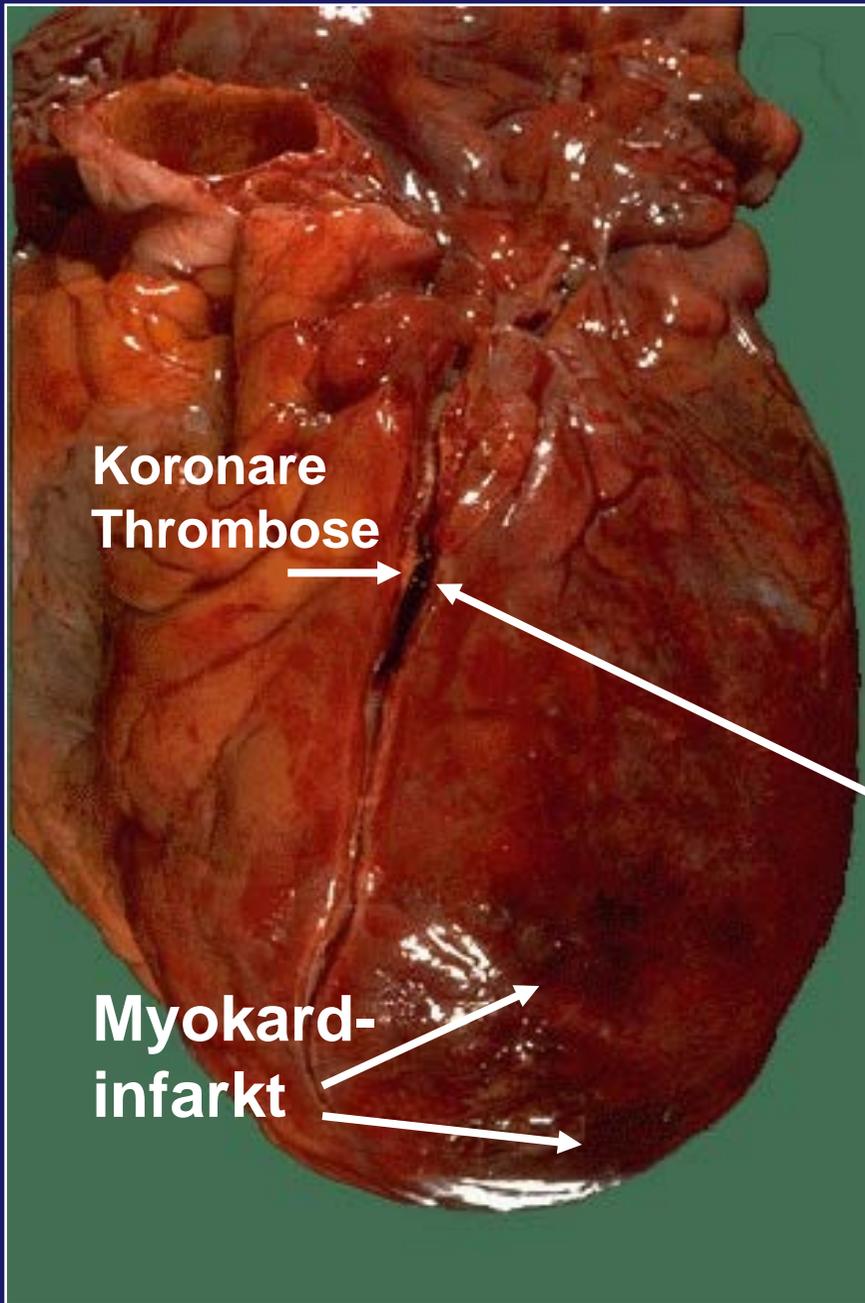


Nomenklatur Histologie	Progressionstufen	Wachstum	Beginn	Klinik	
Typ I Läsion – „initial“ Isolierte einzelne Schaumzellen	<pre> graph TD     I((I)) --&gt; II((II))     II --&gt; III((III))     III --&gt; IV((IV))     IV --&gt; V((V))     V --&gt; VI((VI))     VI --&gt; IV     VI --&gt; V                 </pre>	durch Lipidakku- mulierung	ab erster Dekade	ohne Symptome	
Typ II Läsion – „fatty streak“ Intrazelluläre Akkumulation von Cholesterin					
Typ III Läsion – „intermediär“ Typ II + einzelne extrazelluläre Cholesterinansammlungen			ab dritter Dekade		
Typ IV Läsion – „Atherom“ Typ II + extrazellulärer Lipidkern (Cholesterinkristalle)			durch Kollagen und glatte Muskel- zellen	ab vierter Dekade	mit oder ohne Symptome
Typ V Läsion – „Fibroatherom“ extrazellulärer Lipidkern + fibrotische Veränderungen (Akkumulation von Kollagen, Einwanderung und Proliferation von glatten Muskelzellen)					
Typ V Läsion – „kompliziert“ Ruptur des Atheroms Hämatom, Thrombus			durch Thrombose Hämor- rhagie		

# Rupturierte Plaque



# *Rupturierte Plaque Koronare Thrombose und Myokardinfarkt*



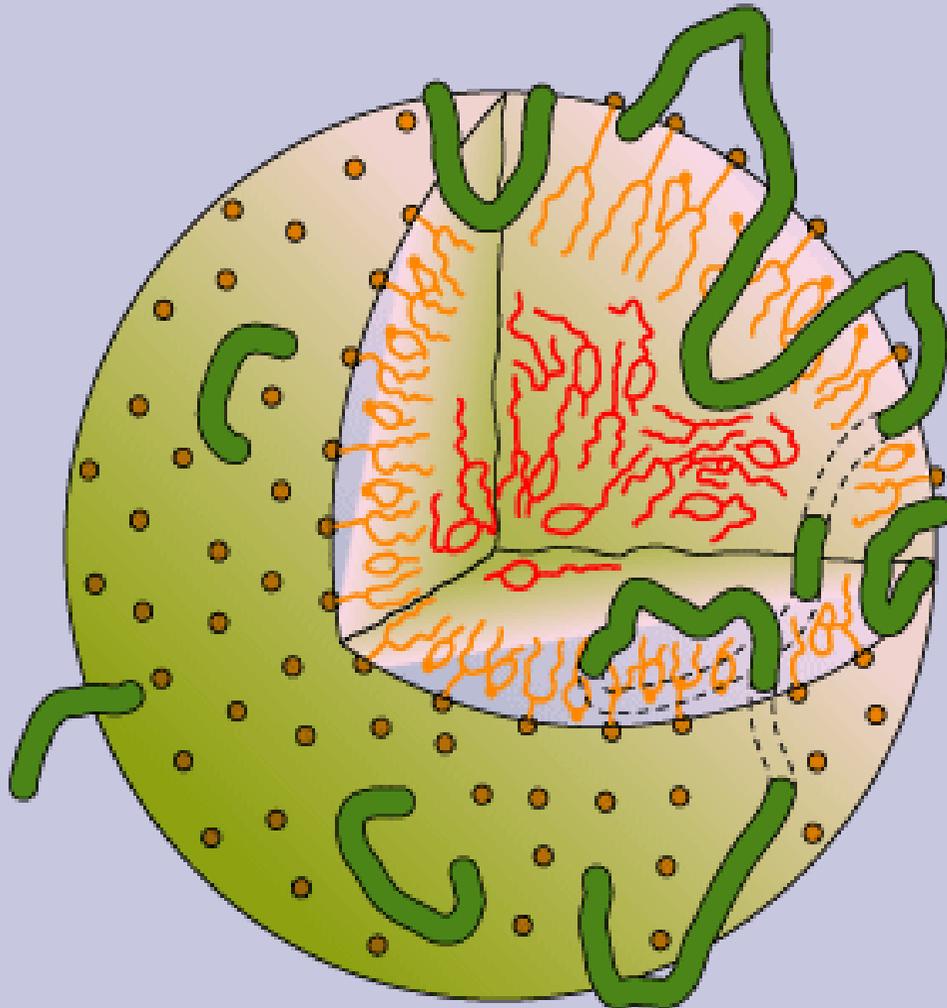
# *Pathogenese der Arteriosklerose*

## *Hauptfrage der letzten 100 Jahre*

---

**Welche Mechanismen liegen der Akkumulation des  
Cholesterins in Makrophagen zugrunde?**

# Struktur der Lipoproteine



## Oberfläche-Lipide

 **Freies Cholesterin**

 **Phospholipide**

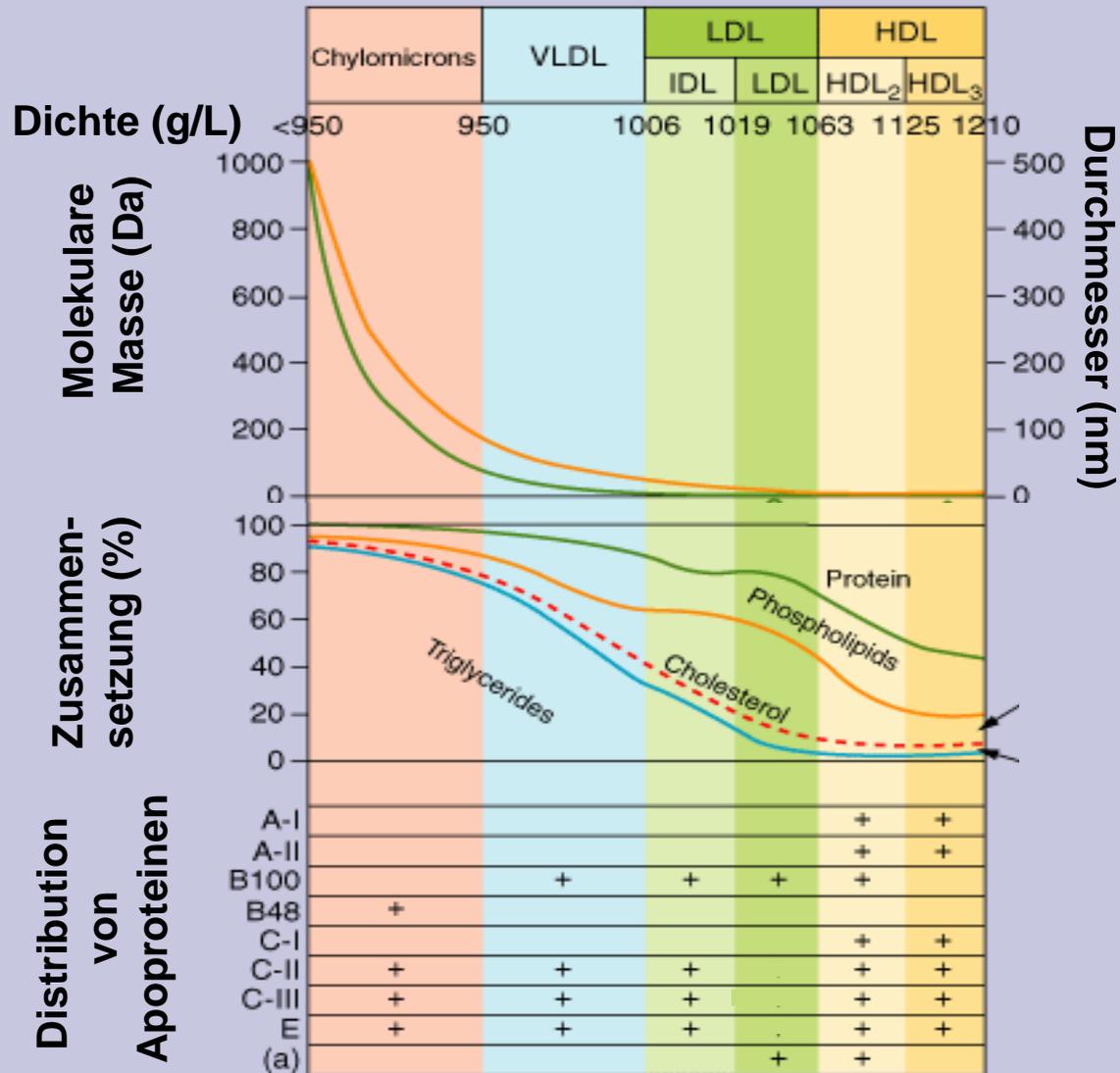
 **Proteine**  
(Apoproteine, Enzyme, sonstige)

## Kern-Lipide

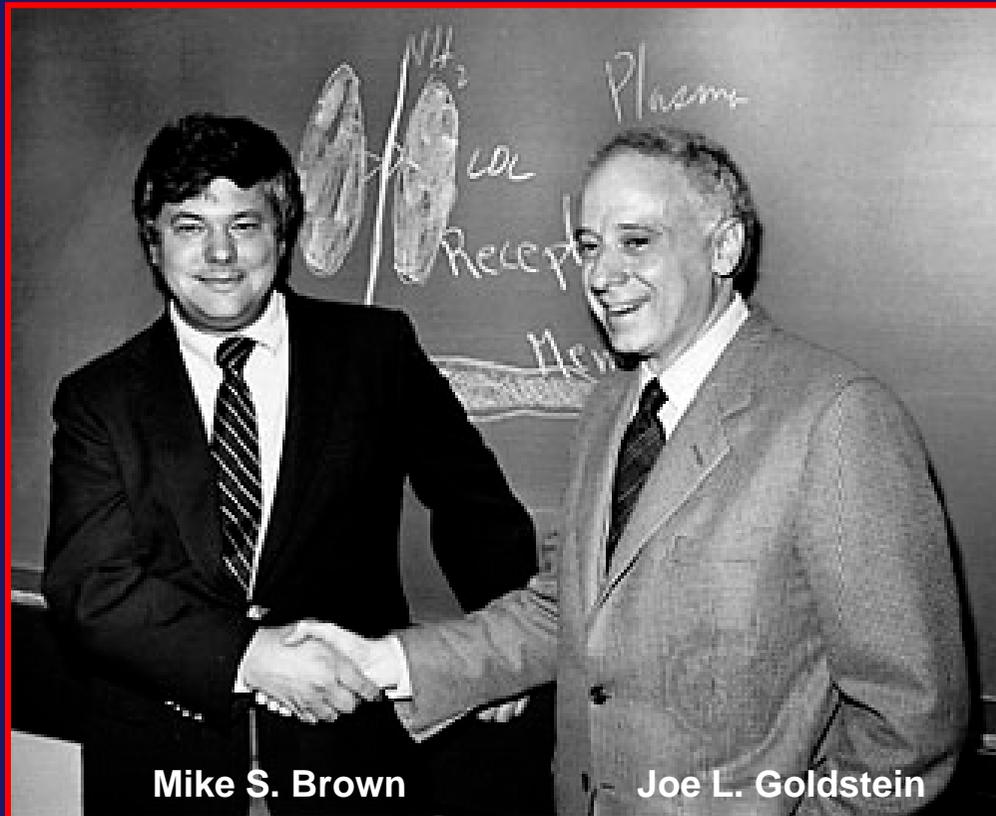
 **Cholesterinester**

 **Triglyzeride**

# Klassifikation von Lipoproteinen



# ***Familiäre Hypercholesterinämie***



**Mike S. Brown**

**Joe L. Goldstein**

## **Familiäre Hypercholesterinämie**

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

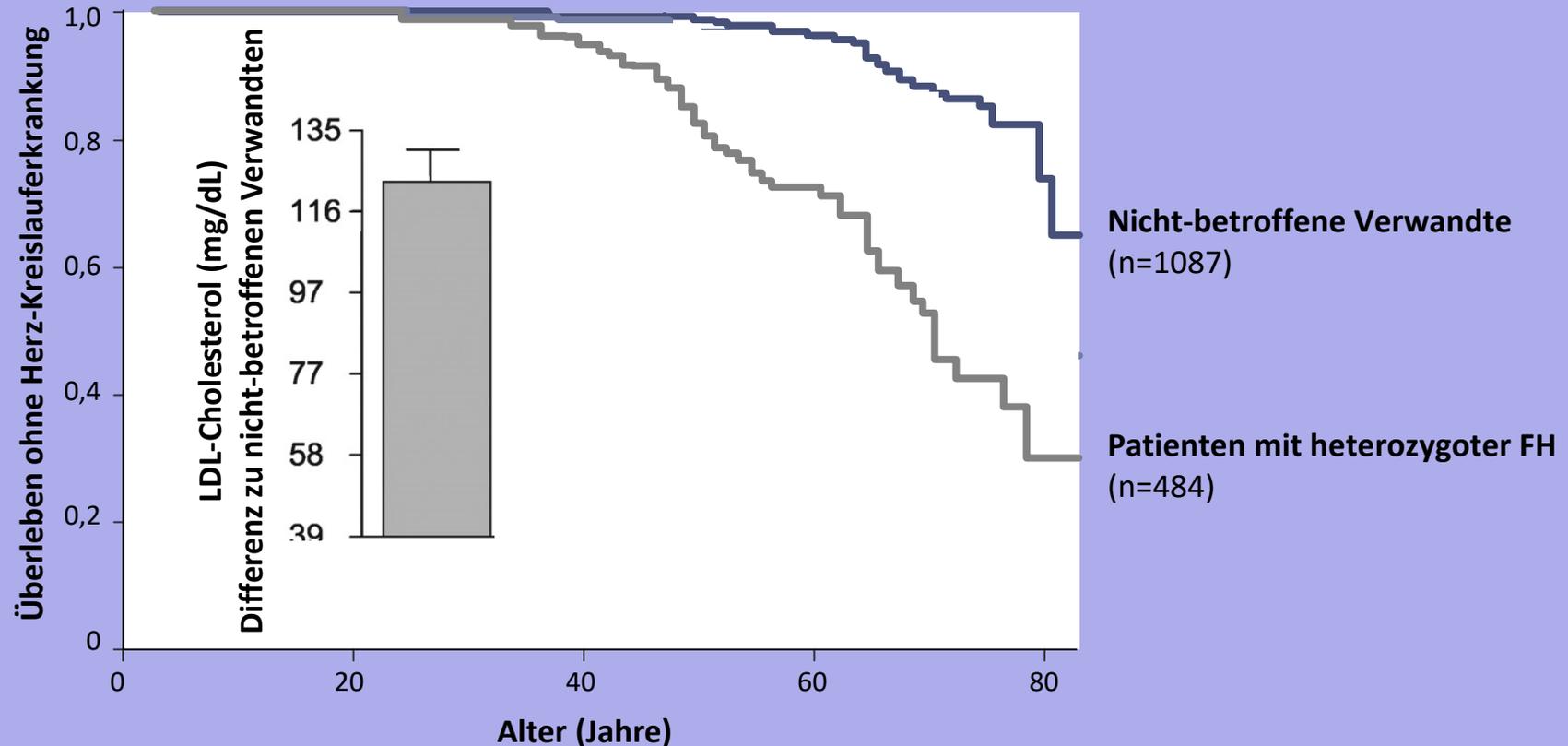


***Klinische  
Zeichen  
in FH***

---

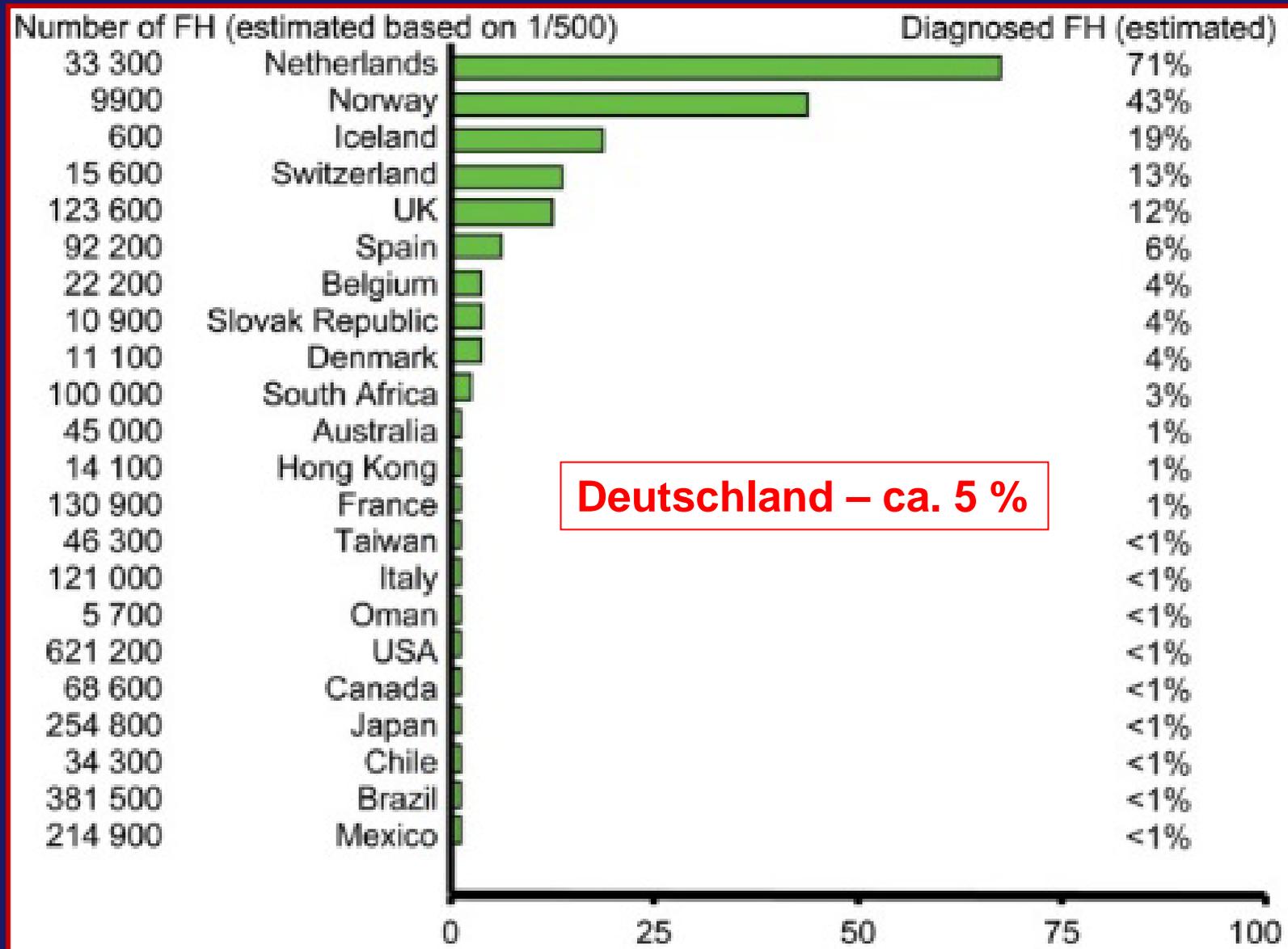
# Koronares Risiko bei familiärer Hypercholesterinämie (FH)

**FH Patienten erleiden früher und häufiger kardiovaskuläre Erkrankungen.**



# Familiäre Hypercholesterinämie (FH)

## Geschätzte Diagnoseraten in verschiedenen Länder



# Familiäre Hypercholesterinämie (FH) Diagnose

**LDL-Cholesterin > 190 mg/dl (4,9 mmol/l)**  
Kinder unter 16 Jahren: LDL-Cholesterin > 155 mg/dl (4,0 mmol/l)

+

## Positive Familienanamnese

Familienangehörige ersten Grades mit LDL-C > 190 mg/dl (4,9 mmol/l) oder vorzeitiger KHK (Frauen < 60 Jahre, Männer < 55 Jahre) oder mit Xanthomen

oder

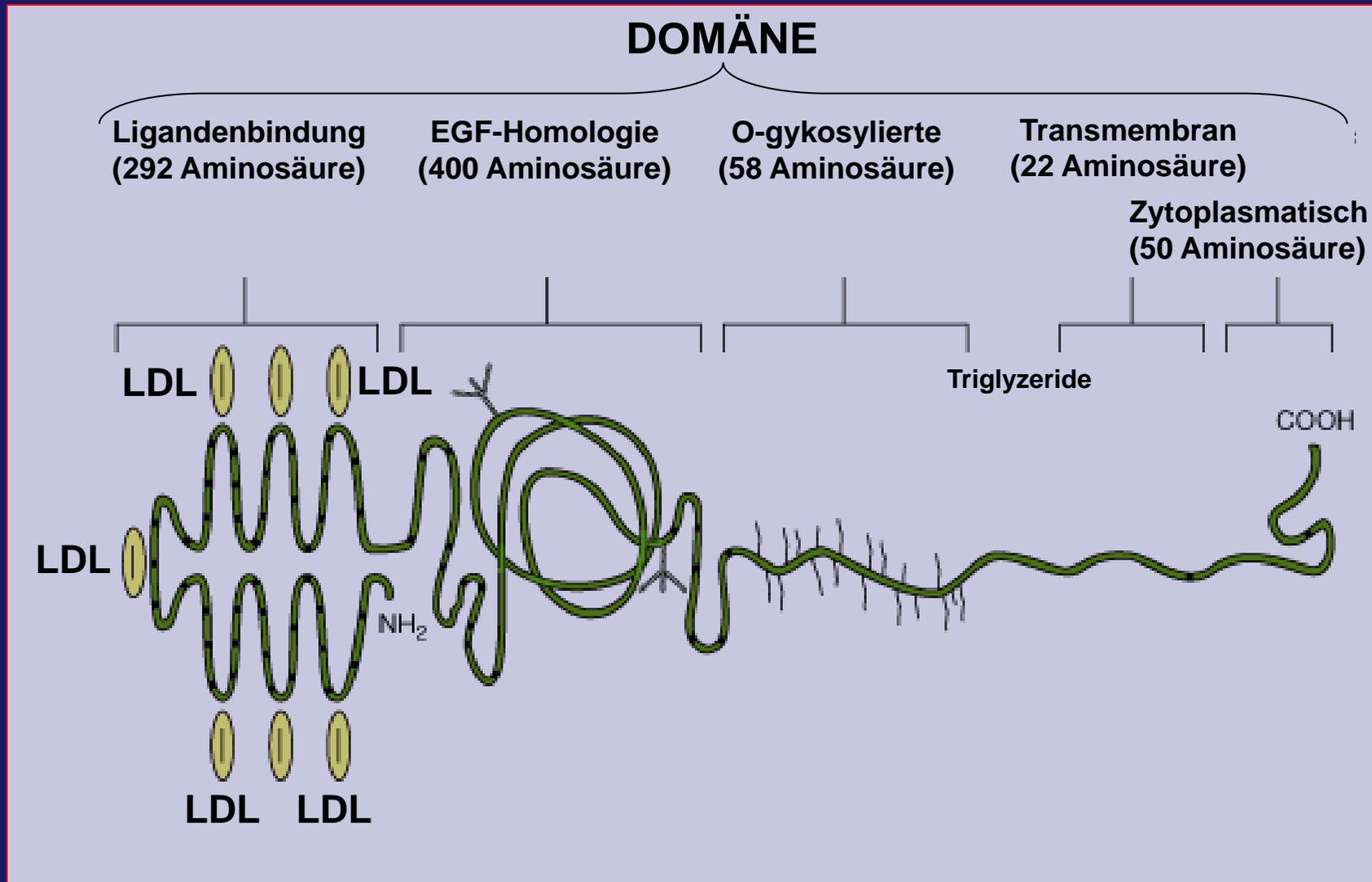
## Beim Index-Patienten

Nachweis von tendinösen Xanthomen oder Arcus corneae < 45 Jahre

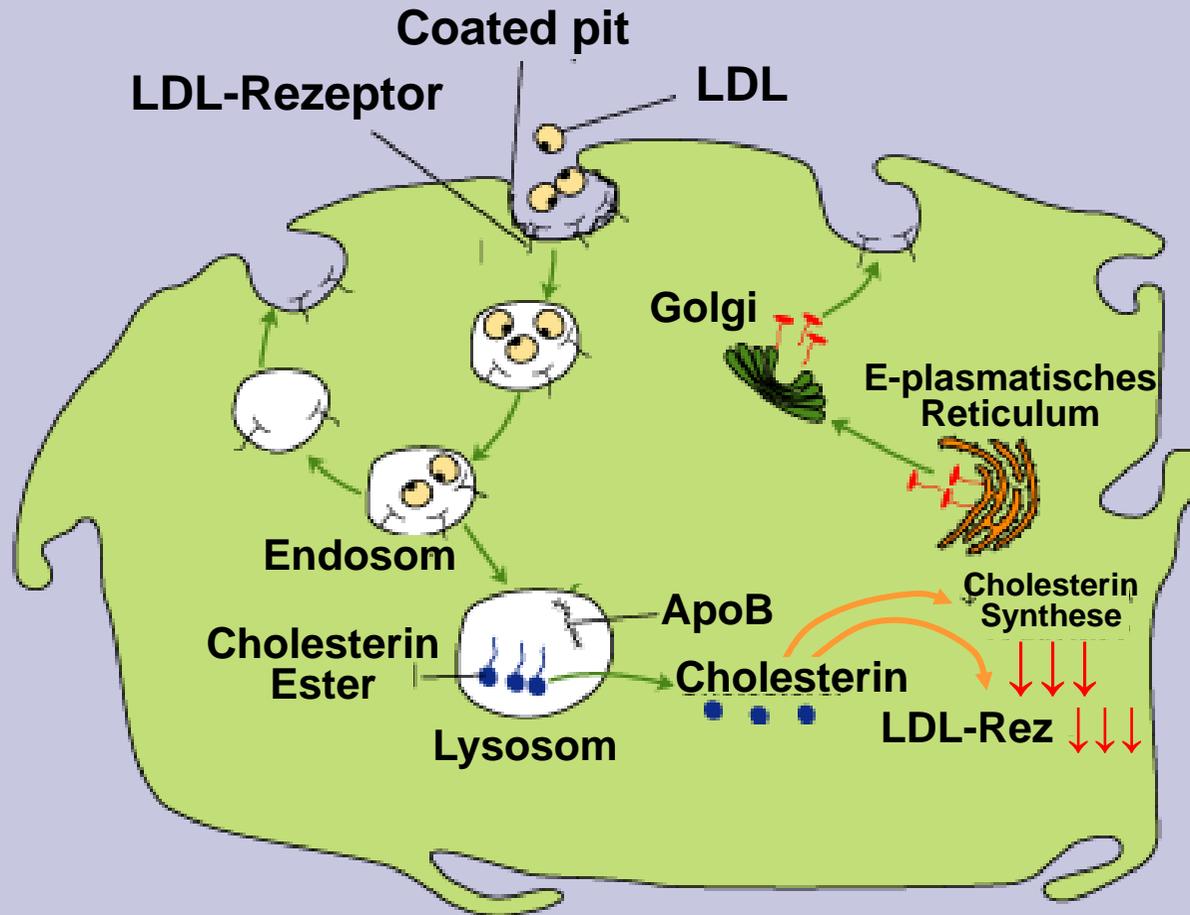
**Klinische Diagnose: familiäre Hypercholesterinämie**

**Genetische Diagnostik**  
Sequenzierung LDL-R, PCSK9

# Struktur des LDL-Rezeptors

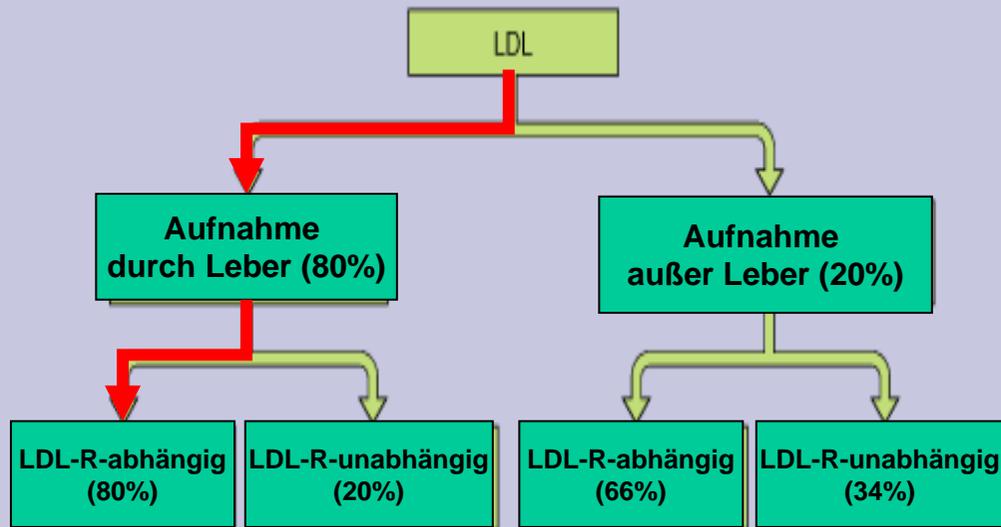


# Funktion des LDL-Rezeptors

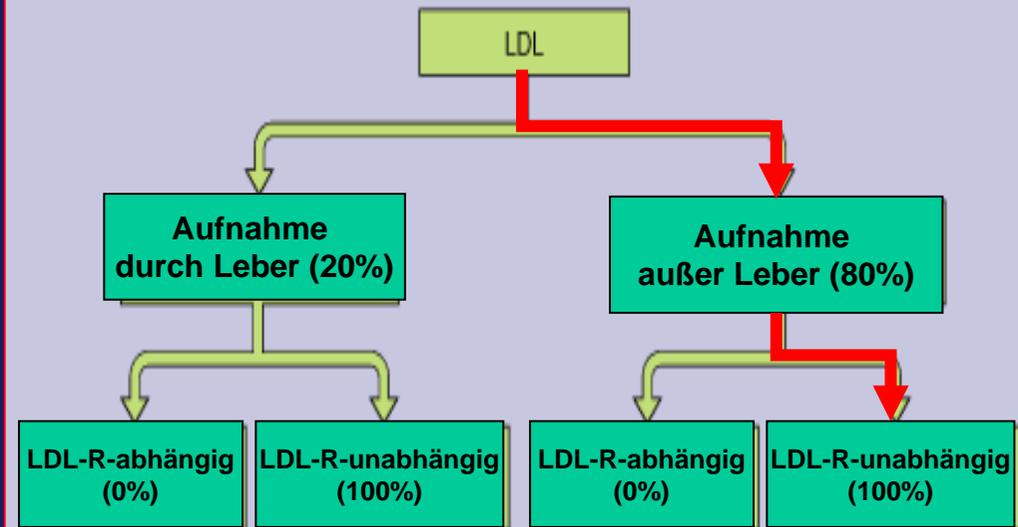


# Metabolismus des LDL-Cholesterins

## Normal

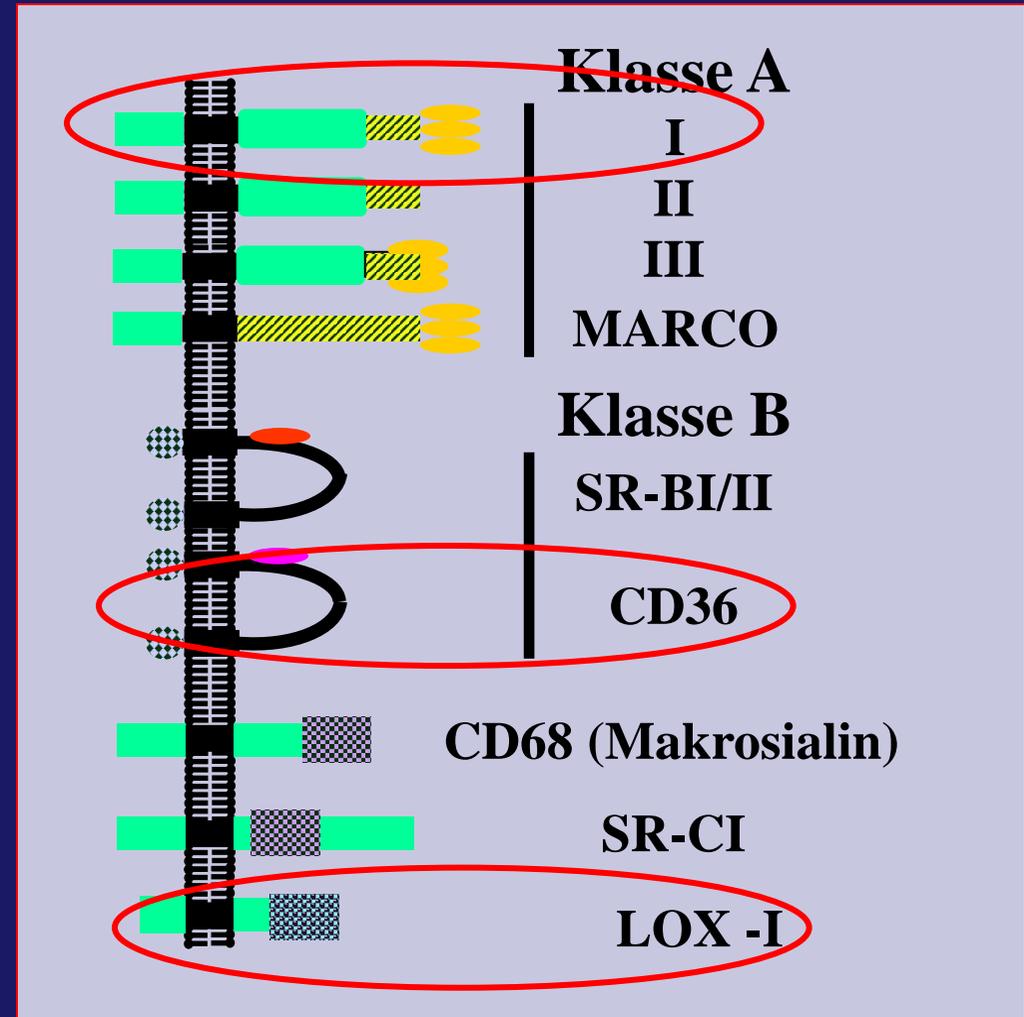
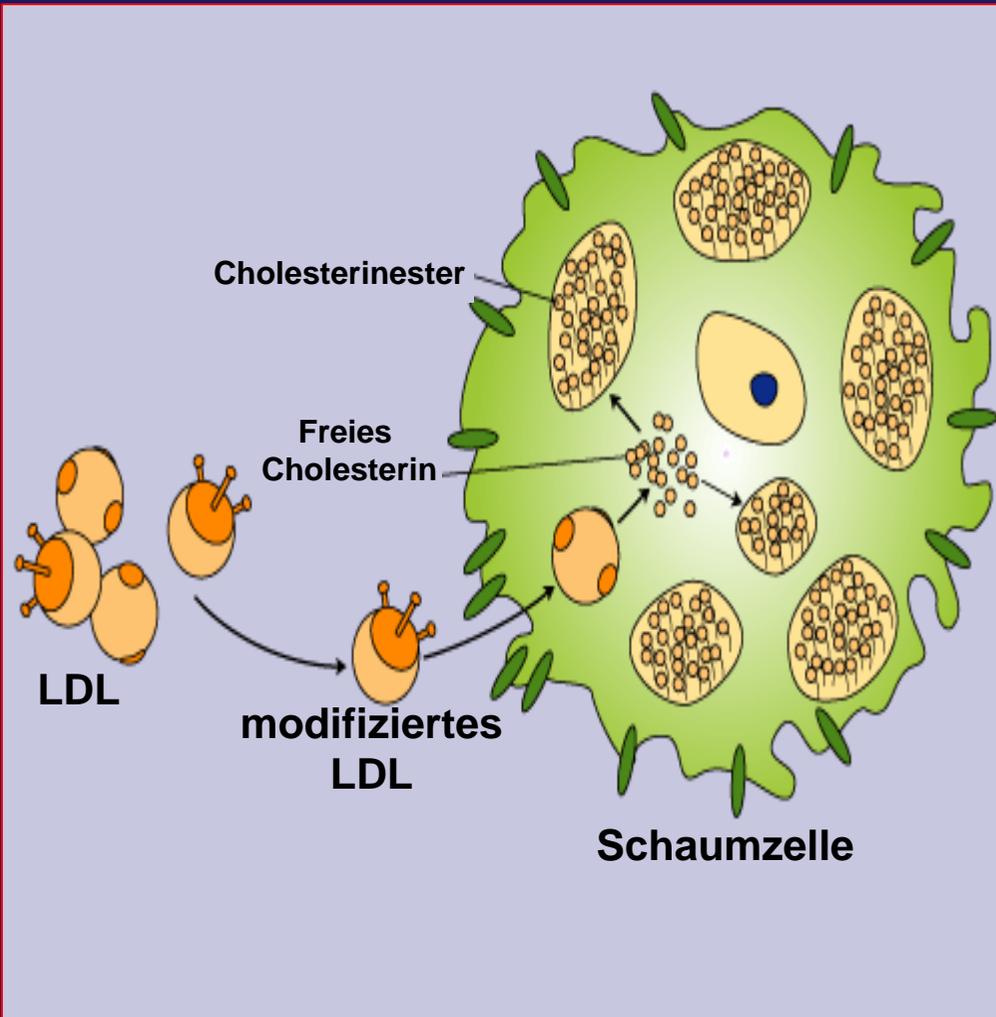


## Familiäre Hypercholesterinämie



# Cholesterinaufnahme in Makrophagen

## Rolle von Scavenger-Rezeptoren



Cystein-reich  
C-terminal



Kollagen-ähnlich

Fettsäure-azyliert



Immunogen



Muzin-ähnlich

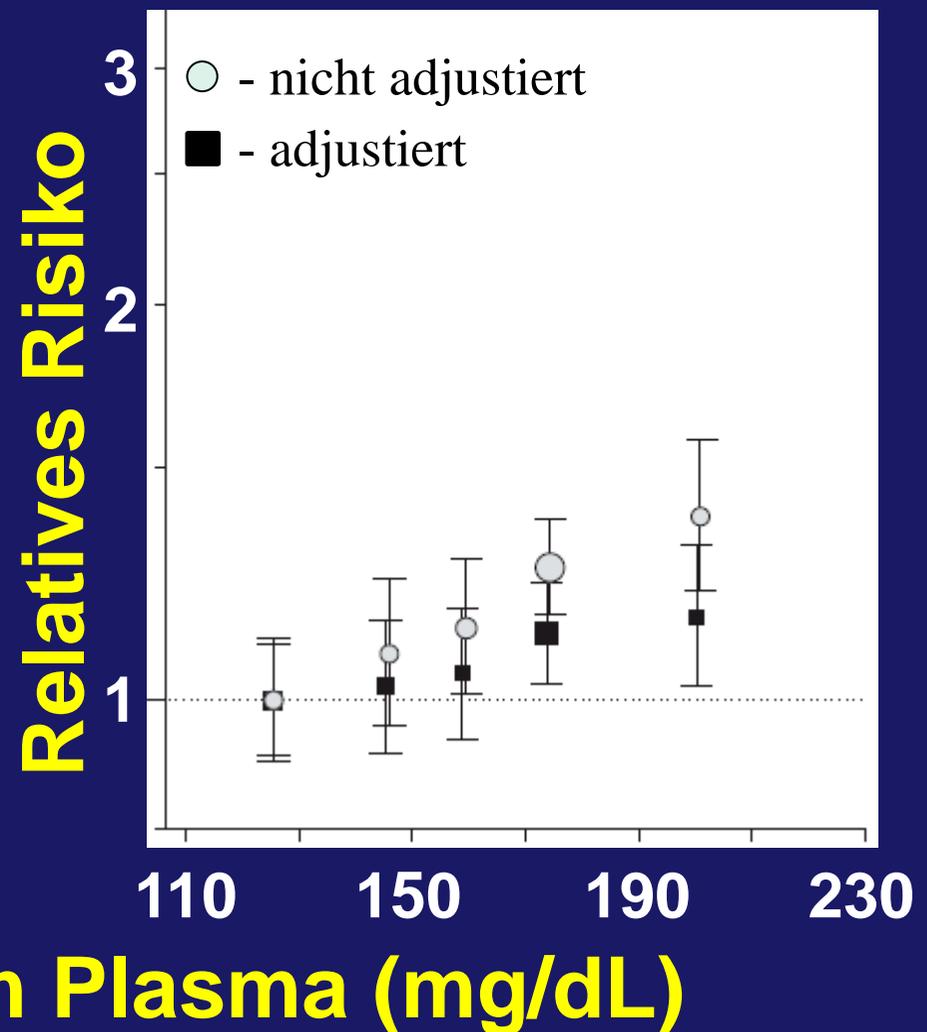
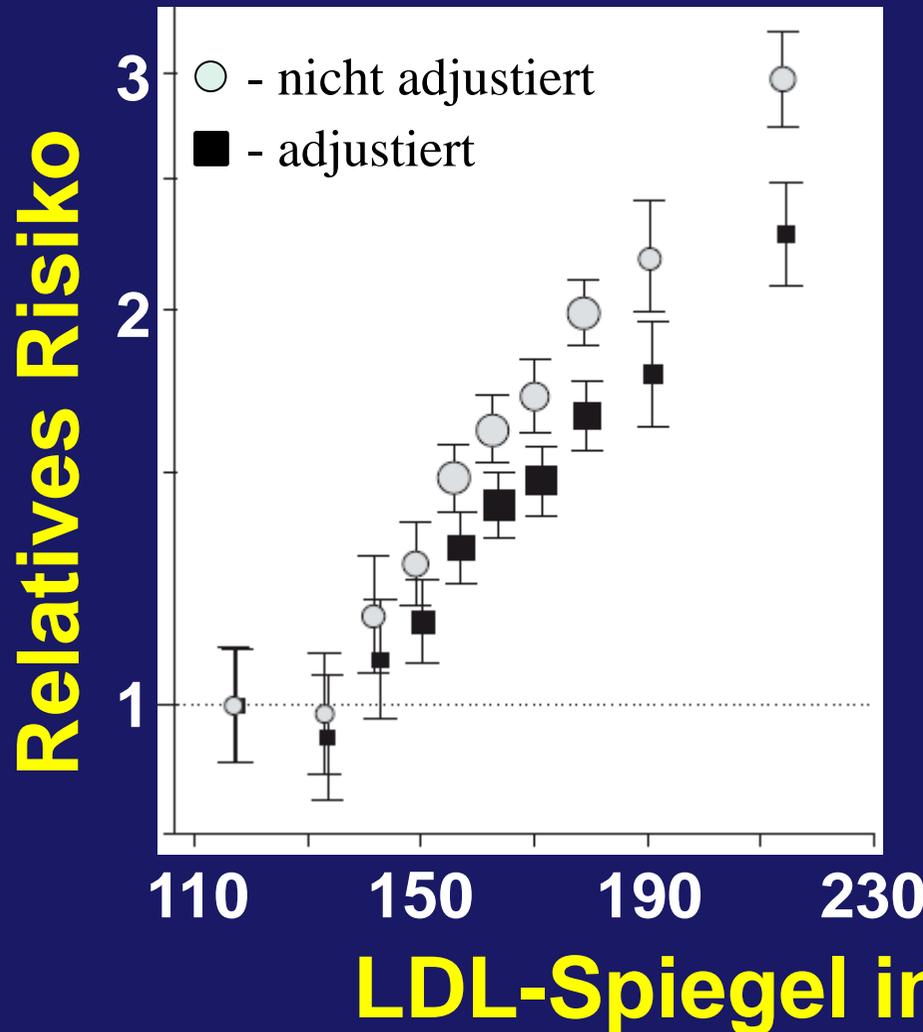
Lektin



# LDL-Cholesterin und KHK-Risiko

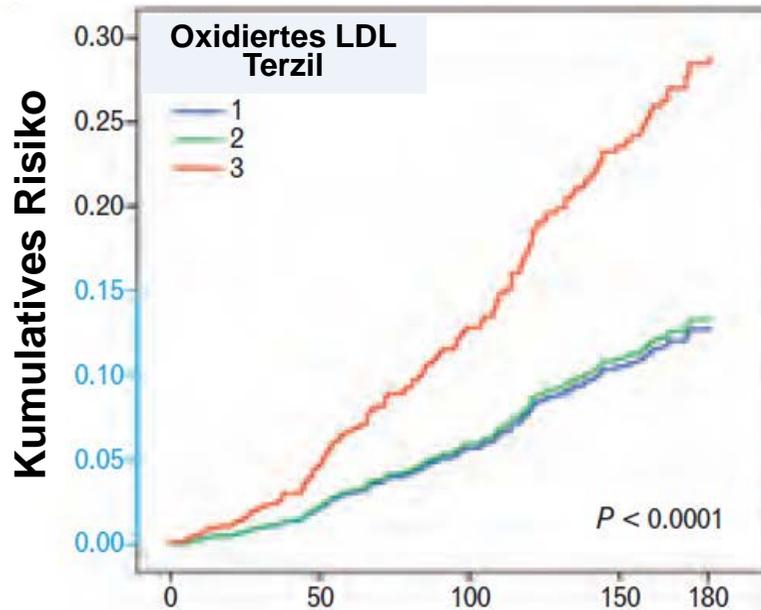
Koronare Herzkrankheit

Ischämische Schlaganfall



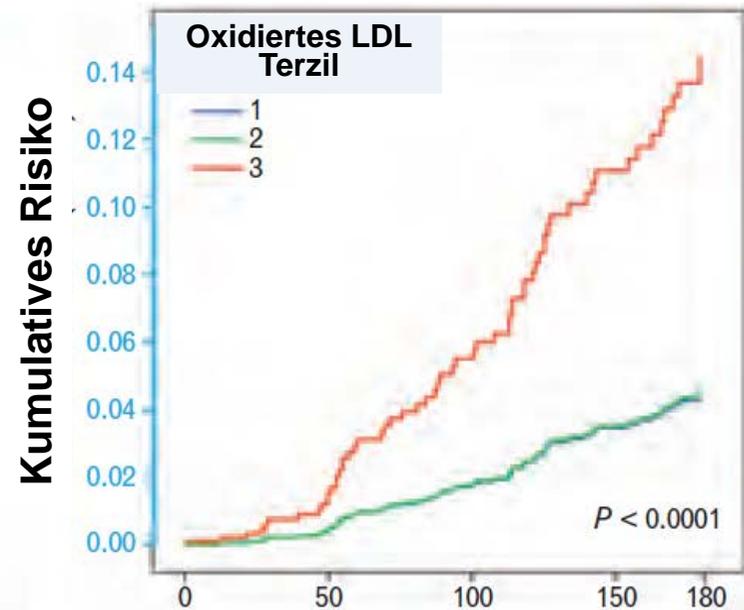
# Oxidiertes LDL und KHK-Risiko

## Herzinfarkt



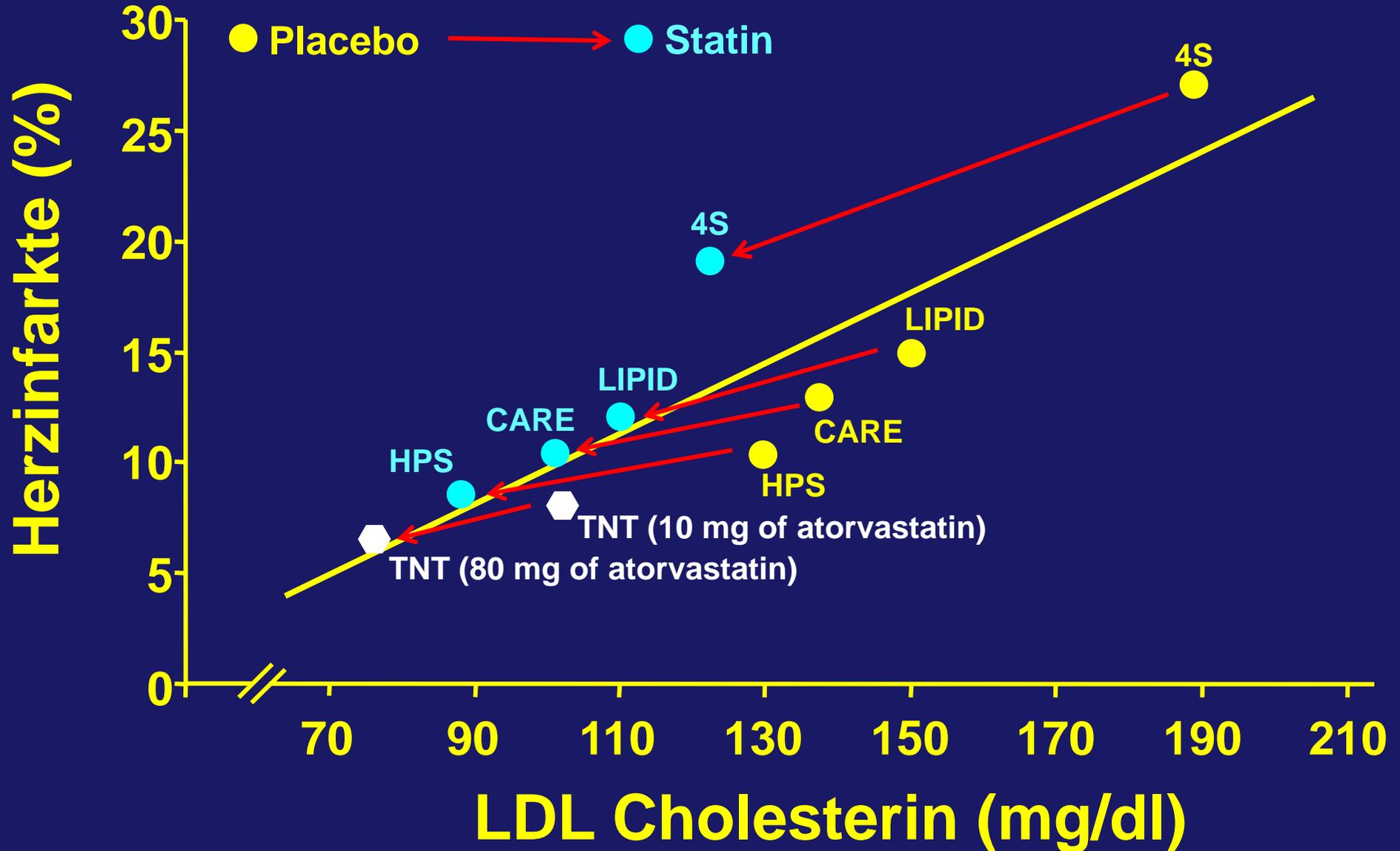
Beobachtungszeit  
(Monate)

## Schlaganfall



Beobachtungszeit  
(Monate)

# LDL-Cholesterin: „The Lower the Better“



# *Meta-Analyse: 14 Statin-Studien bei 90.056 Personen*

**Die Absenkung des LDL-C mit Statinen um 1 mmol/l (39mg/dl) führt zu einer Reduktion**

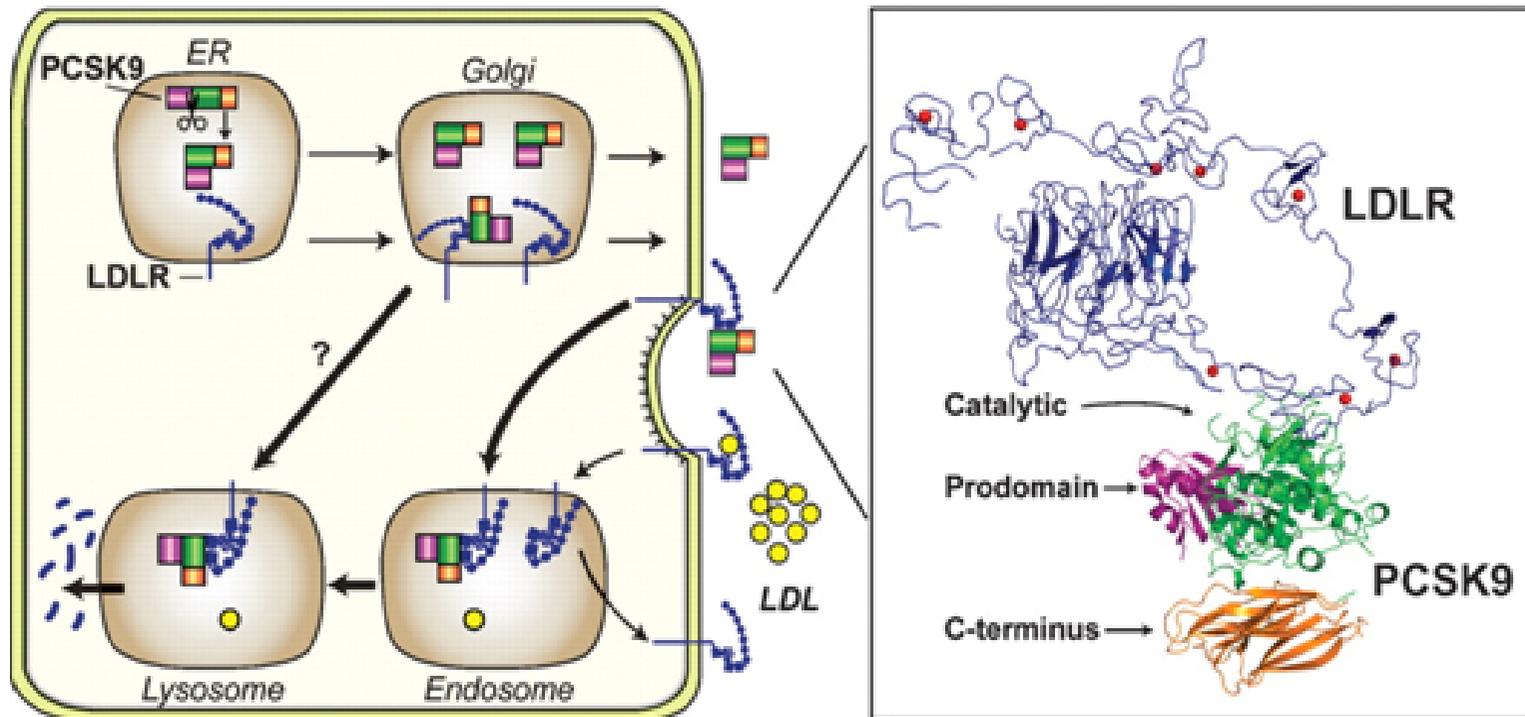
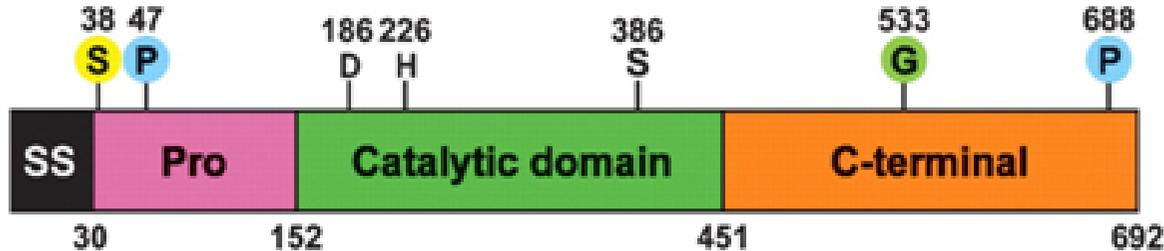
- der Gesamtmortalität um 12%,**
- der koronaren Mortalität um 19%,**
- Koronarer Ereignisse (nicht tödlicher Herzinfarkt oder Koronartod) um 23%,**
- der Inzidenzrate des Schlaganfalls um 17%.**

# *LDL-Zielwerte zur Prävention der Koronaren Herzkrankheit*

- Niedriges Risiko: LDL-Cholesterin < 115 mg/dL
- Mässig erhöhtes Risiko: LDL-Cholesterin < 100 mg/dL
- Hohes Risiko: LDL-Cholesterin < 70 mg/dL  
oder  
eine Reduktion um 50% von der Basislinie
- Sehr hohes Risiko: LDL-Cholesterin < 70 (55) mg/dL  
oder  
eine Reduktion um 50% von der Basislinie

*2019 Richtlinien der Europäische Kardiologischen Gesellschaft und der Europäischen Gesellschaft für Arterioskleroseforschung*

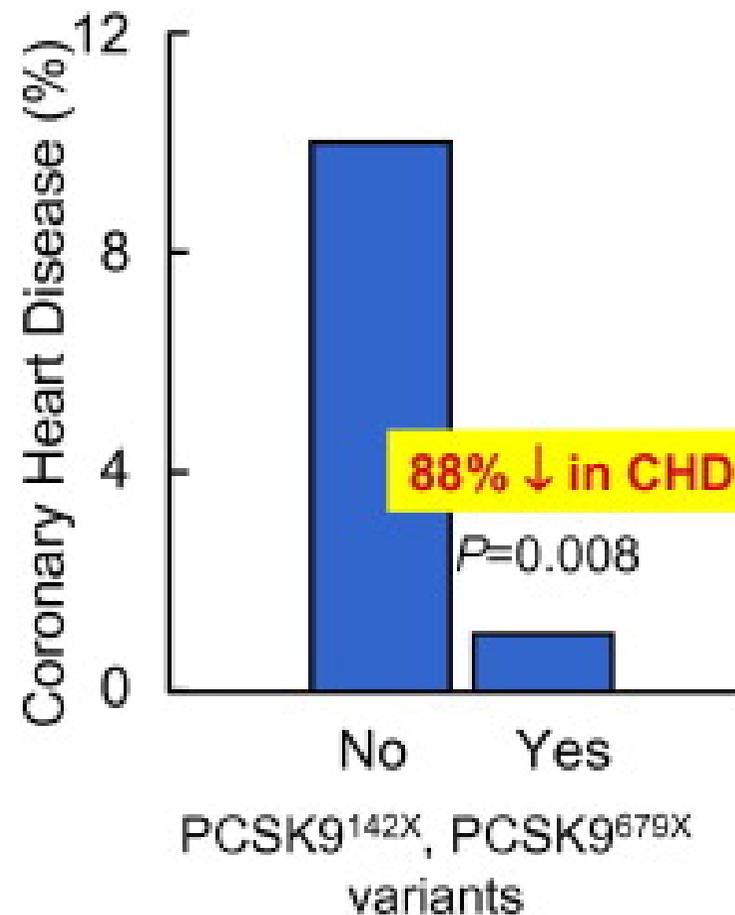
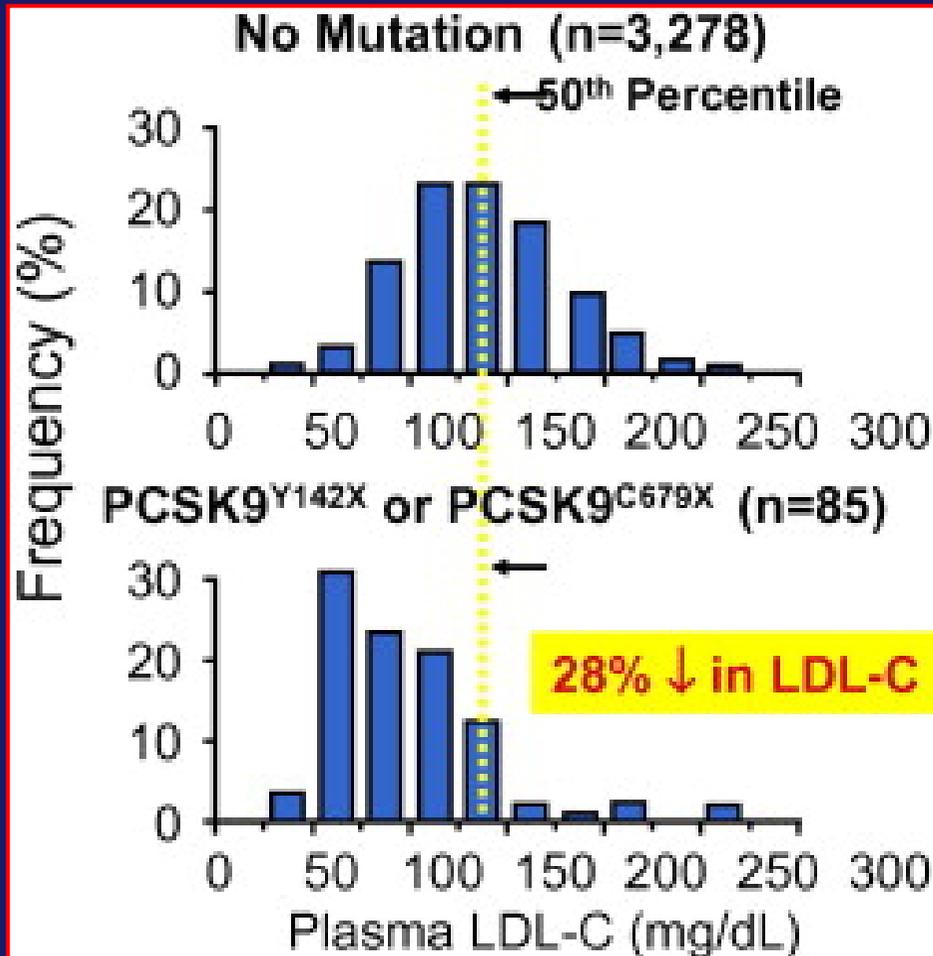
# Proprotein convertase subtilisin/kexin Typ 9 (PCSK9) Bedeutung für LDL-Metabolismus



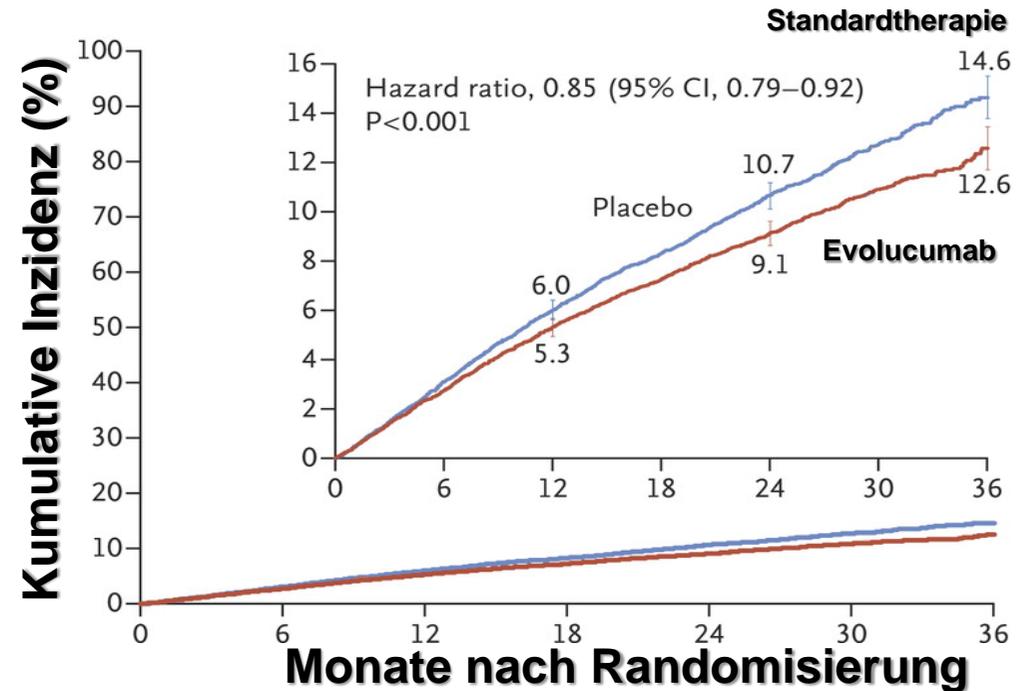
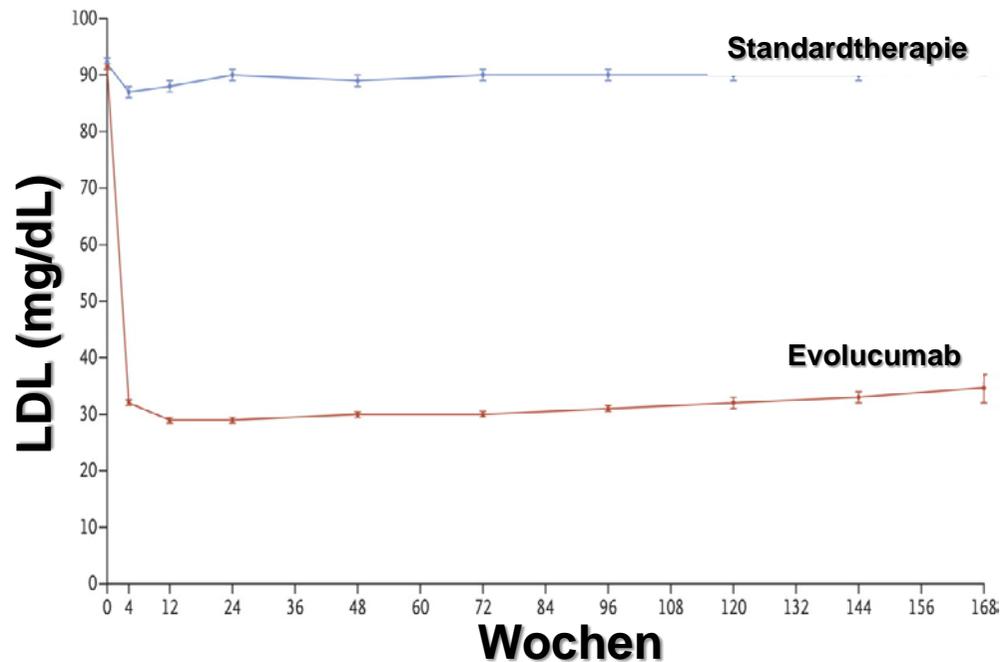
## PCSK9

„gain-of-function“  
Mutations

- Gesamt-Cholesterin > 500 mg/dL
- Triglyzeride < 200 mg/dL
- Anwesenheit von Xanthomas
- Erhöhtes Koronares Risiko
- Familiäre Hypercholesterinämie

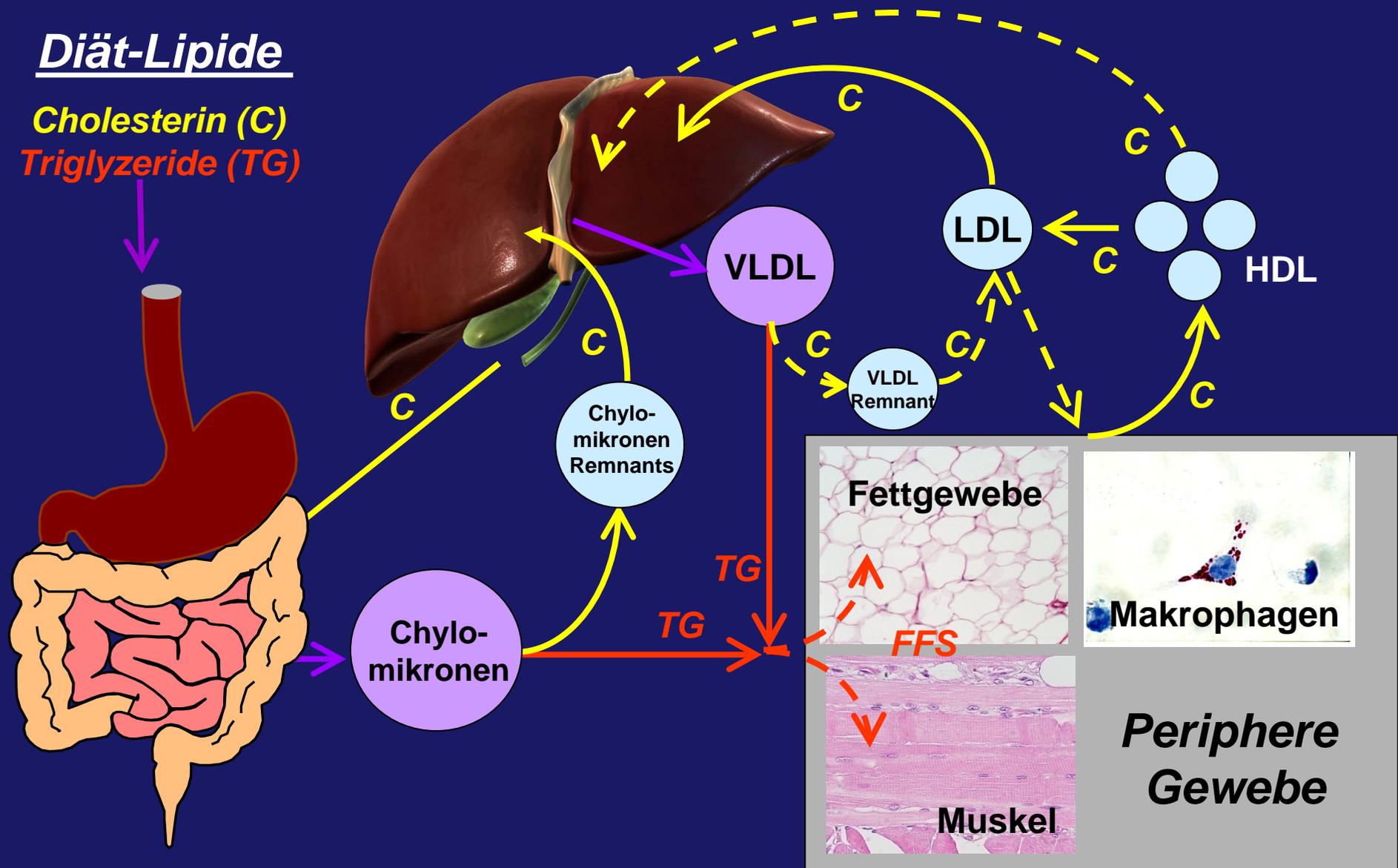


# PCSK9-Inhibitoren für die Behandlung von Hypercholesterinämie: FOURIER Trial

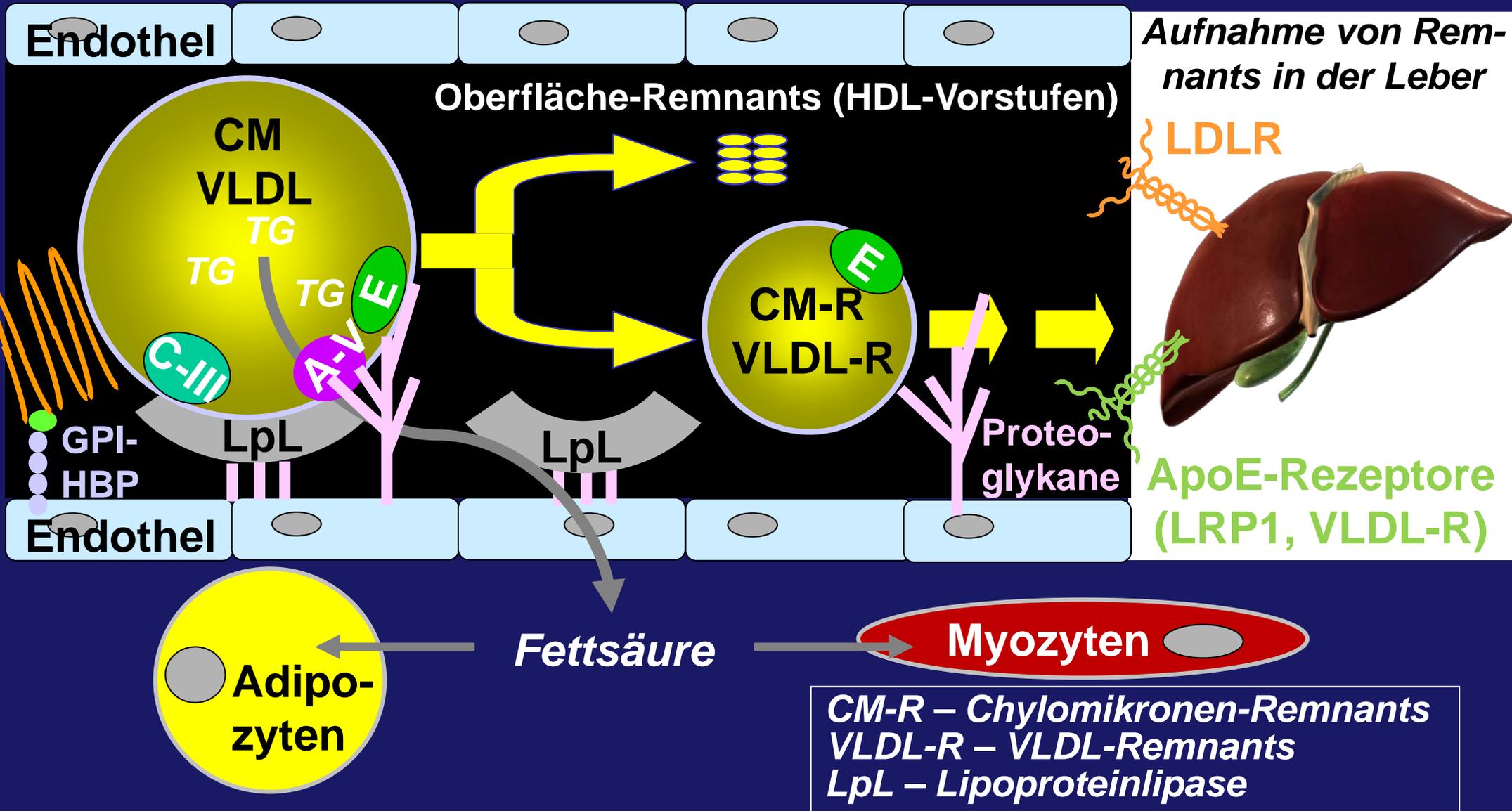


26.564 Patienten randomisiert 2:1 zu Standardtherapie (Statine oder Statine + Ezetimib) oder Evolocumab (humanisiertes Antikörper gegen PCSK9) und beobachtet über 36 Monate

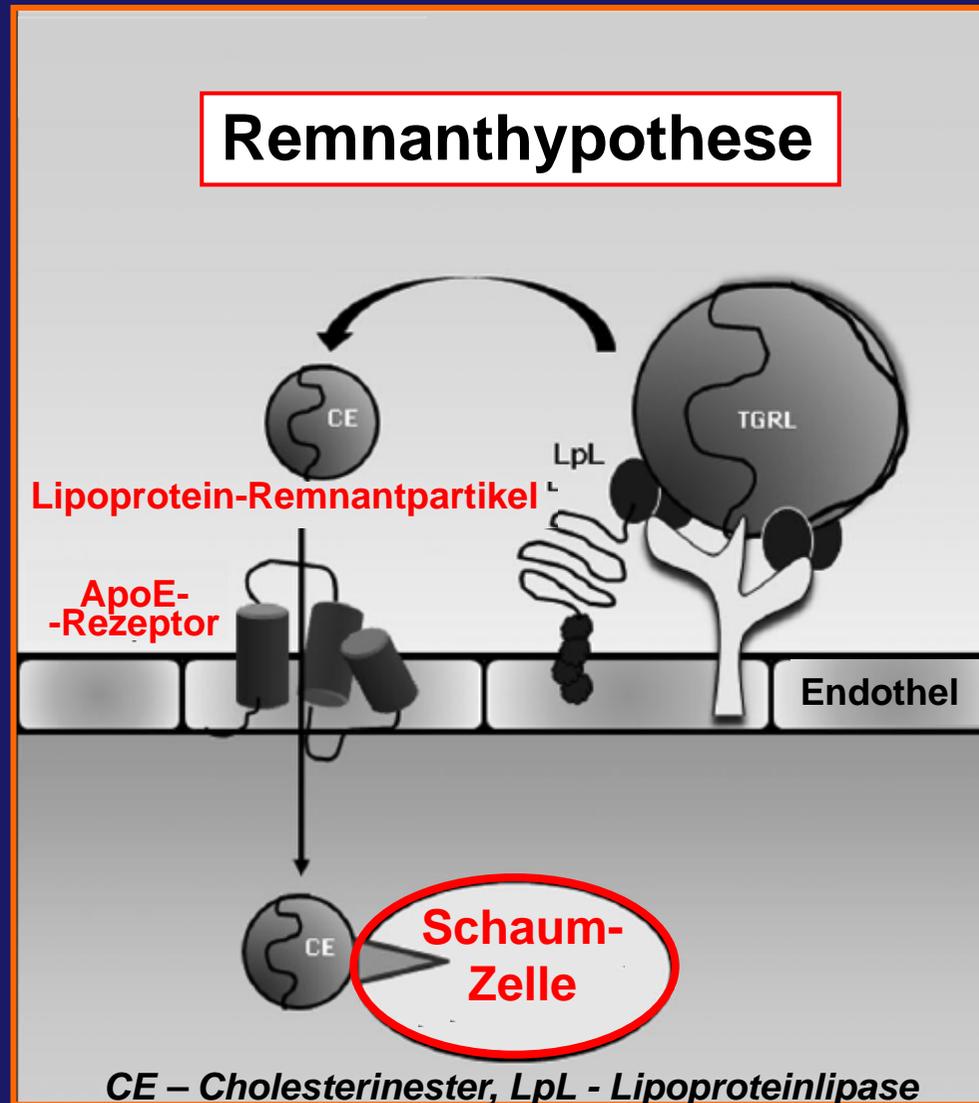
# Transport von Lipiden im Blut



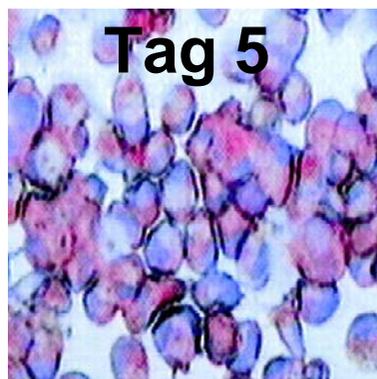
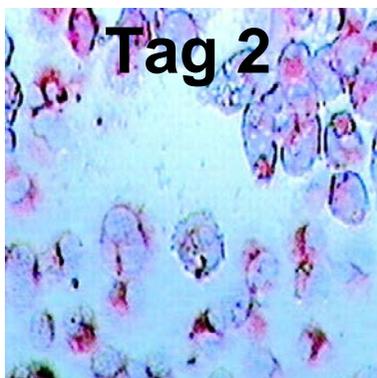
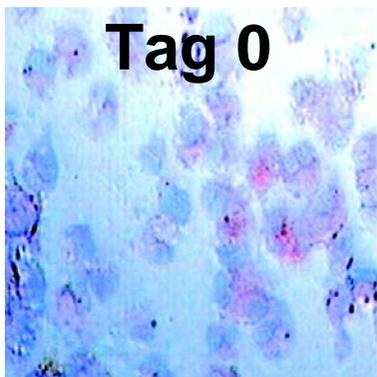
# Lipolyse von triglyzeridreichen Lipoproteinen



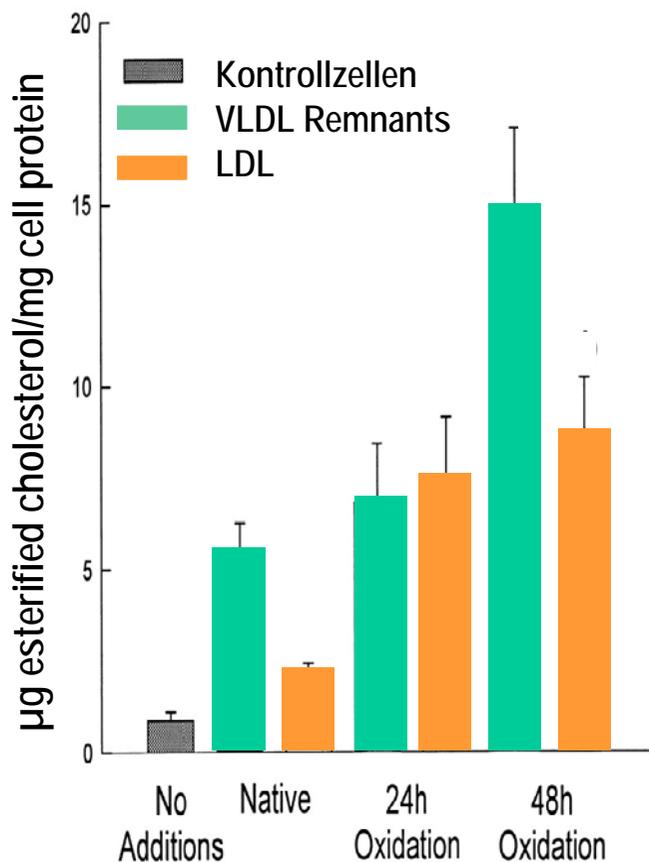
# Proatherogene Wirkung von Triglyzeriden Rolle von Lipoprotein-Remnants



# VLDL-Remnants sind proatherogen



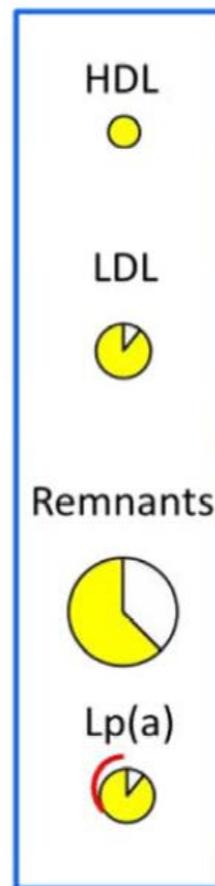
## Aufnahme von VLDL-Remnants in Makrophagen



## Nicht-nüchternes Lipidprofil

*“The good,  
the bad,  
and the ugly”*

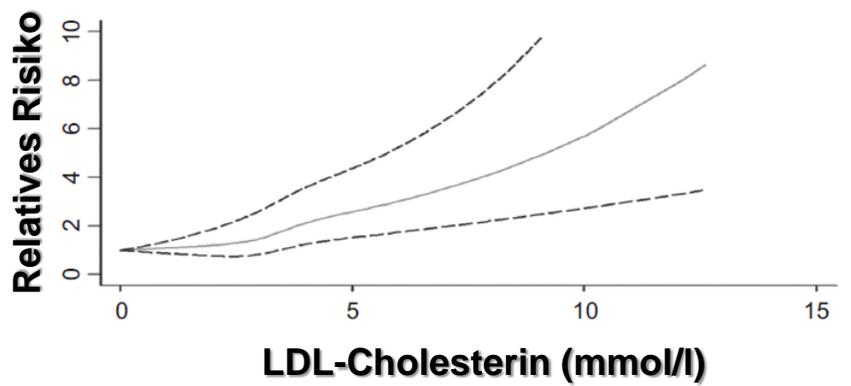
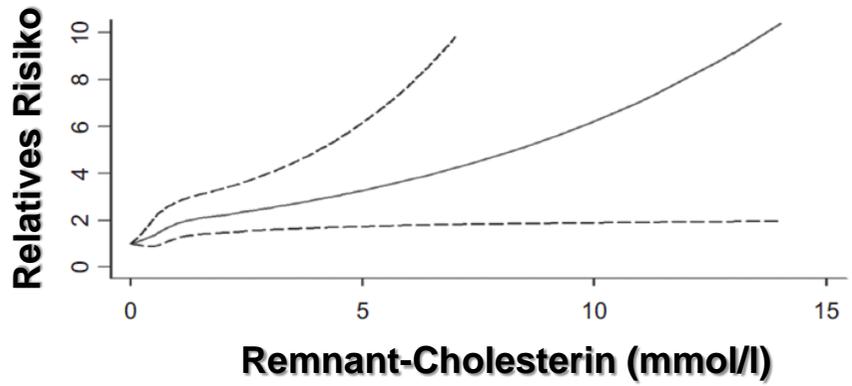
○ Triglycerides  
● Cholesterol



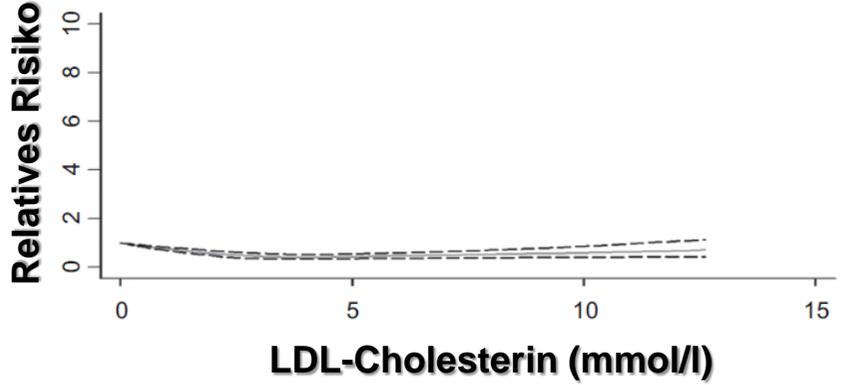
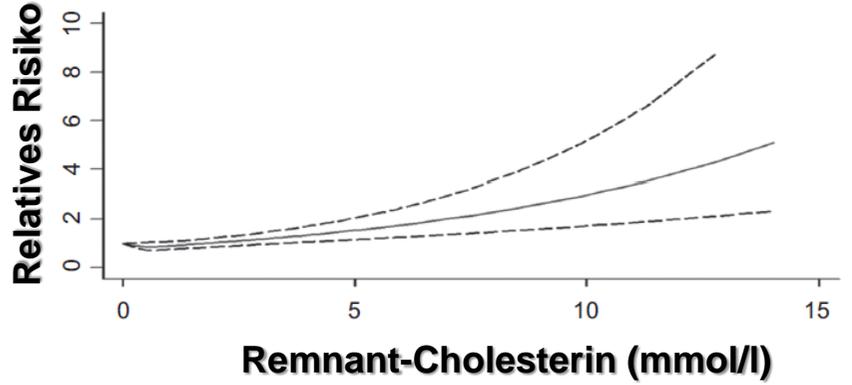
# Copenhagen Heart Study und Copenhagen General Population Study

Koronare und Gesamtmortalität in Abhängigkeit von Remnant-Cholesterin und LDL-Cholesterin

## Koronare Sterblichkeit



## Gesamtsterblichkeit



**Empfehlungen zur Laboruntersuchung des Lipidprofils**

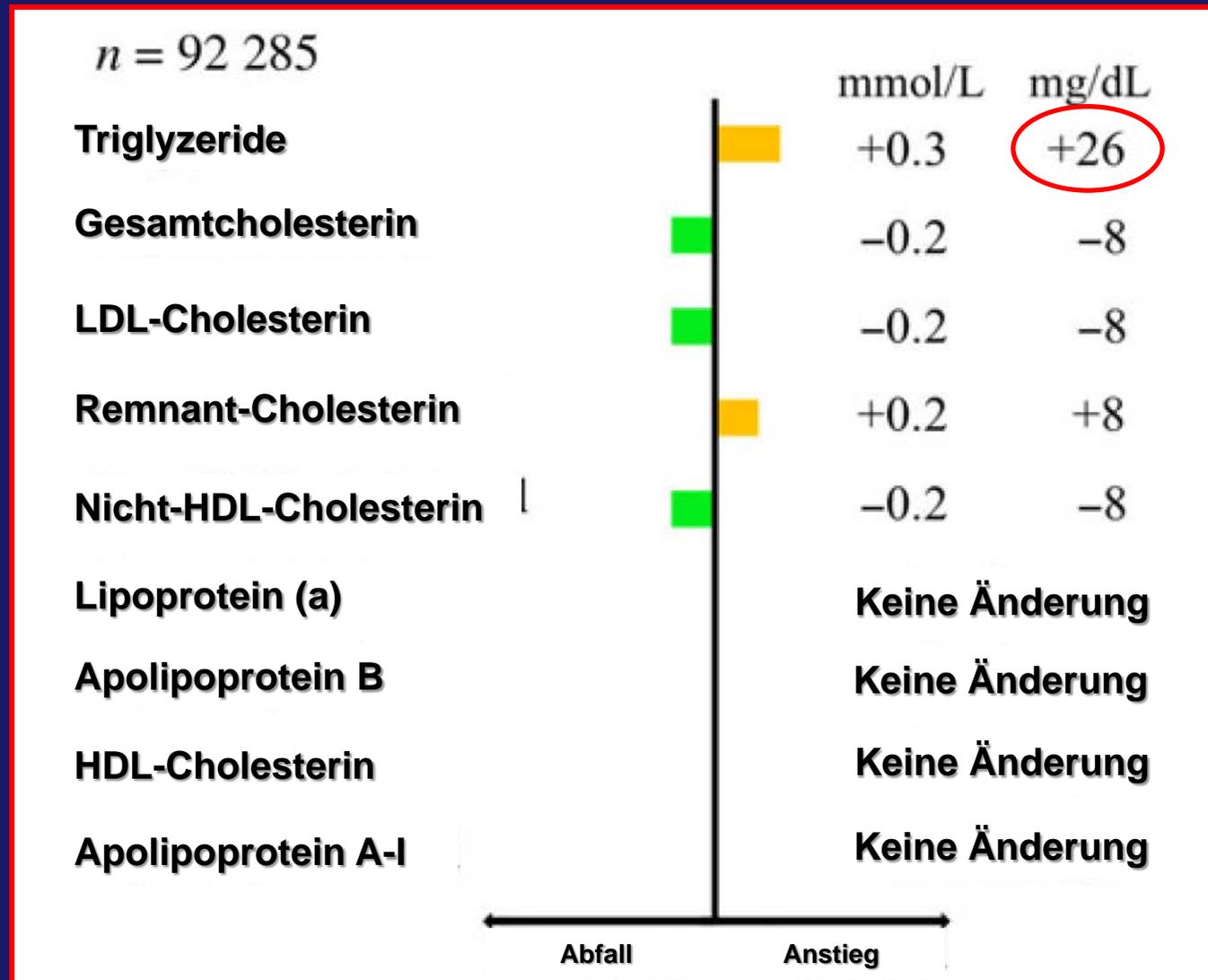
Die Untersuchung im Nicht-Nüchternzustand wird empfohlen:

- bei allen Patienten zur initialen Bestimmung des Lipidprofils
- zur Einschätzung des kardiovaskulären Risikos
- bei Patienten mit akuten kardiovaskulären Ereignissen
- bei Folgeuntersuchungen während der Therapie mit Cholesterinsenkern
- bei Kindern
- bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2
- bei Patienten im fortgeschrittenen Alter

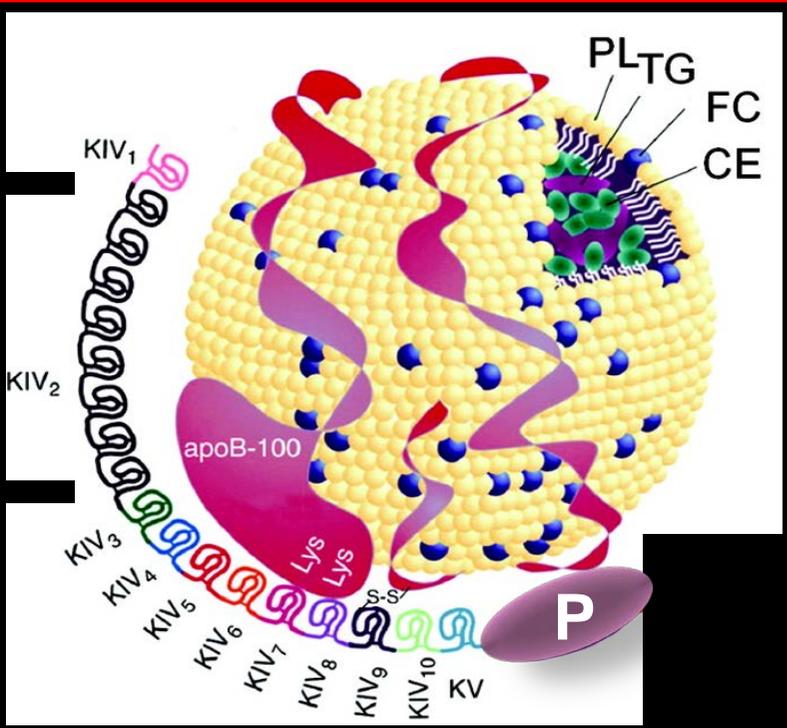
Die Untersuchung im Nüchternzustand wird empfohlen:

- wenn Triglyzeride im Nicht-Nüchternzustand über 400 mg/dL liegen
- bei Patienten mit bekannten (angeborenen) Hypertriglyzeridämien
- bei Durchführung von sonstigen Tests, bei denen Nüchternzustand erforderlich ist
- bei Initiierung einer Therapie, die zur Hypertriglyzeridämie führt
- bei Patienten nach akuter Pankreatitis

# Änderung der Plasmalipide nach einer gewöhnlichen Mahlzeit



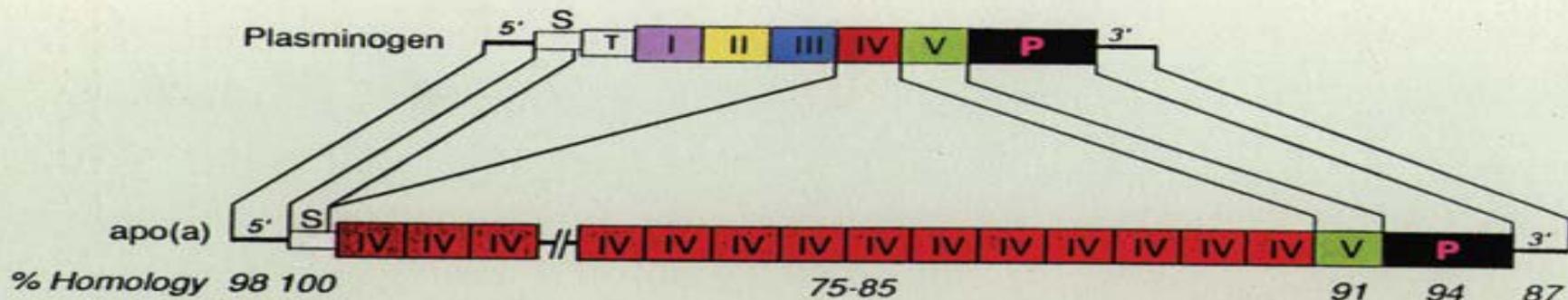
# Lipoprotein (a) - Struktur



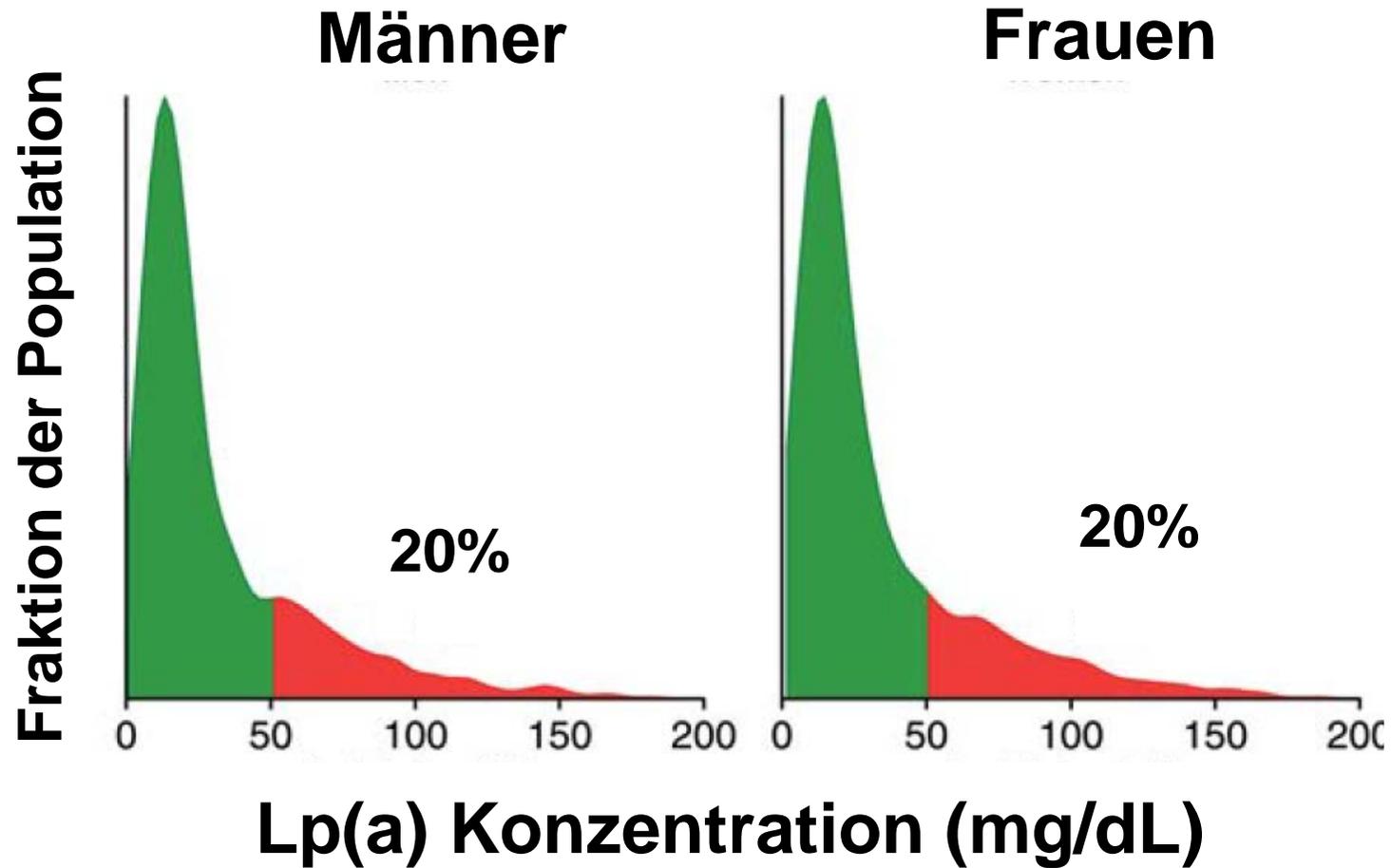
## Lipoprotein (a)

- Strukturelle Ähnlichkeit zum LDL: besteht aus einem LDL-Partikel mit ApoB-100
- Ein großes Polypeptid – Apolipoprotein (a) an ApoB durch eine S-S Brücke gekoppelt
- Beinhaltet 10 verschiedene Typen von sog. Kringel-Domänen: Typ 1 sowie Typen 3 bis 10 in jeweils einer Kopie vorhanden. Kringeldomäne K4 Typ 2 in mehreren Kopien vorhanden
- Beinhaltet eine Kringeldomäne K5 mit Homologie zum Plasminogen sowie eine Domäne mit Homologie zur Plasminprotease

## cDNA-Struktur von Apo (a) im Vergleich zum Plasminogen



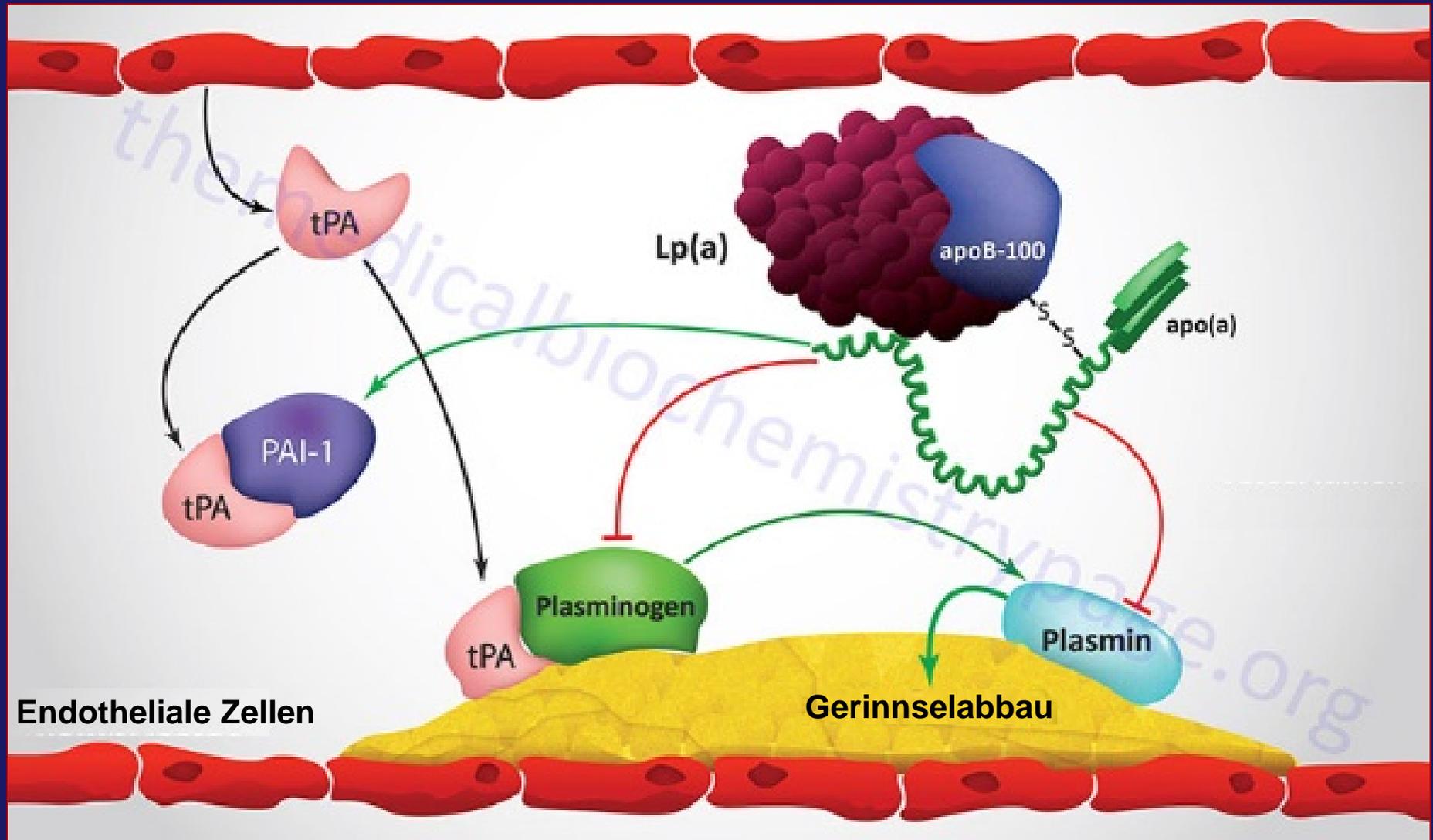
# Lipoprotein (a) - Konzentration



# Variabilität des Lipoprotein (a) im Plasma

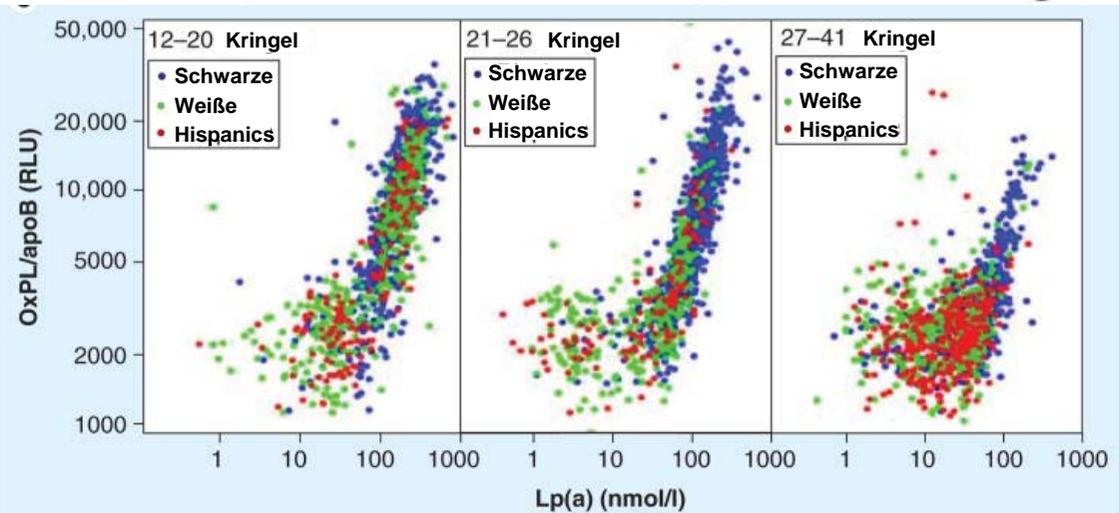
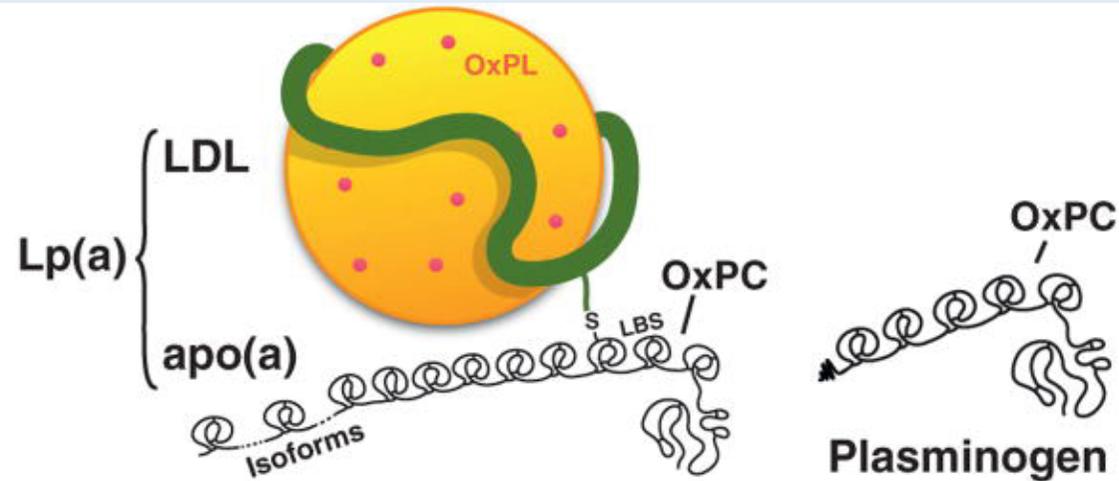
Faktor	Anstieg/ Senkung	Faktor	Anstieg/ Senkung
<b>Erkrankungen/Pathologische Faktoren</b>			
Akute Phase	↑ bis 2 x	Cholestase/PBC	↓ bis 90 %
CKD/Nephr. Synd.	↑ bis 3 x	Alkohol	↓ 20 – 50 %
<b>Hormone</b>			
Thyroxin	↓ 10 – 25 %	Tibolon	↓ bis 35 %
Schwangerschaft	↑ 2 - 3 x	Raloxifen	↓ bis 20 %
Östrogene	↓ bis 40 %	Testosteron	↓ 30 – 40 %
Tamoxifen	↓ bis 35 %	Anabolika	↓ 60 – 70 %
ACTH	↓ 30 – 40 %		
<b>Medikamente/Therapie</b>			
Niacin	↓ 30 – 35 %	L-Carnitine	↓ bis 20 %
Fibrate	↓ 15 – 20 %	ASS	↓ 10 – 20 %
Statine	variabel	LDL-Apherese	↓ bis 80 %

# Thrombogene Wirkung von Lipoprotein (a)



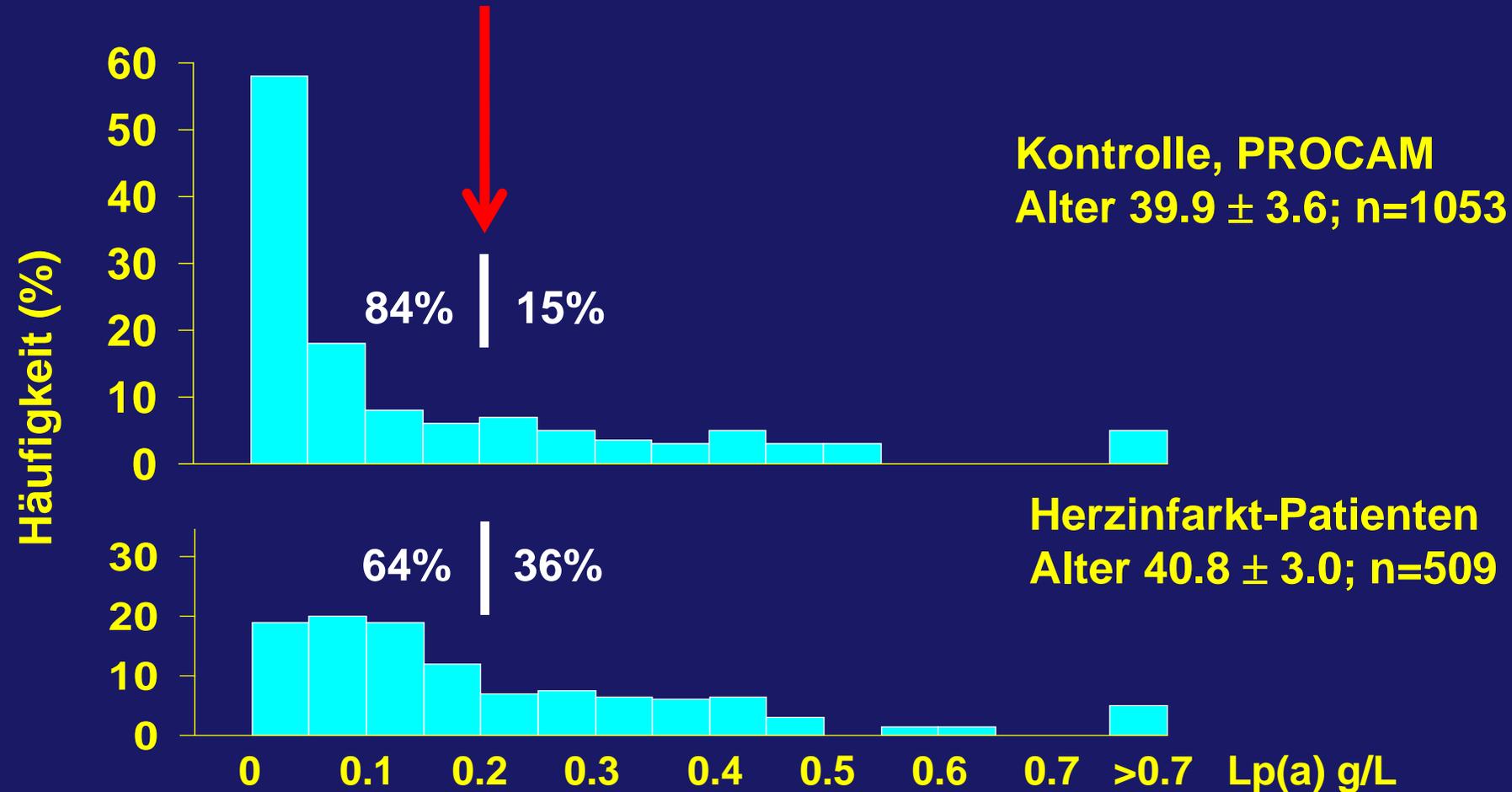
# Lipoprotein (a) bindet oxidierte (Phospho)lipide

Lp(a) und Plasminogen beinhalten OxPL



# PROCAM

## Verteilung von Lp(a) bei gesunden Probanden und Patienten mit Herzinfarkt

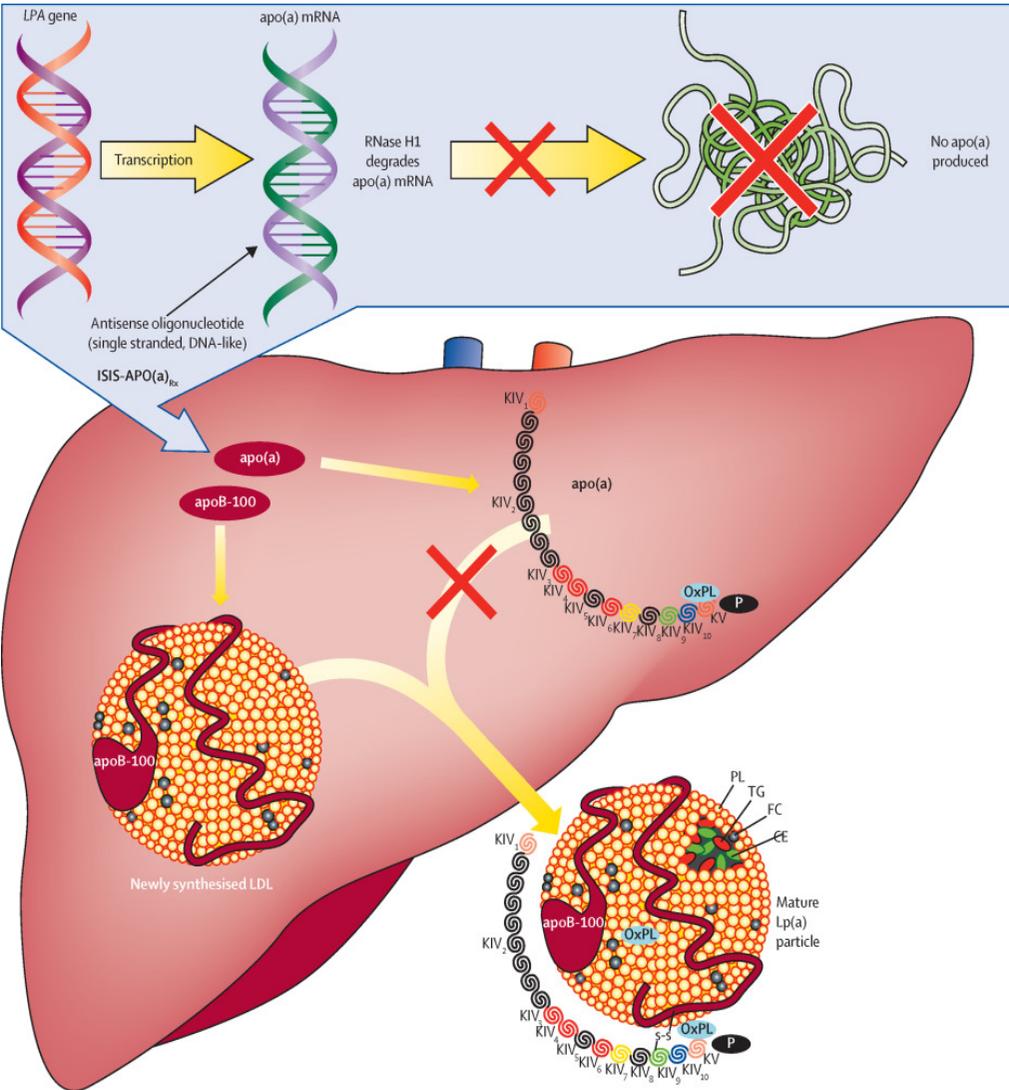


# Lipoprotein (a) – Wann und bei wem messen?

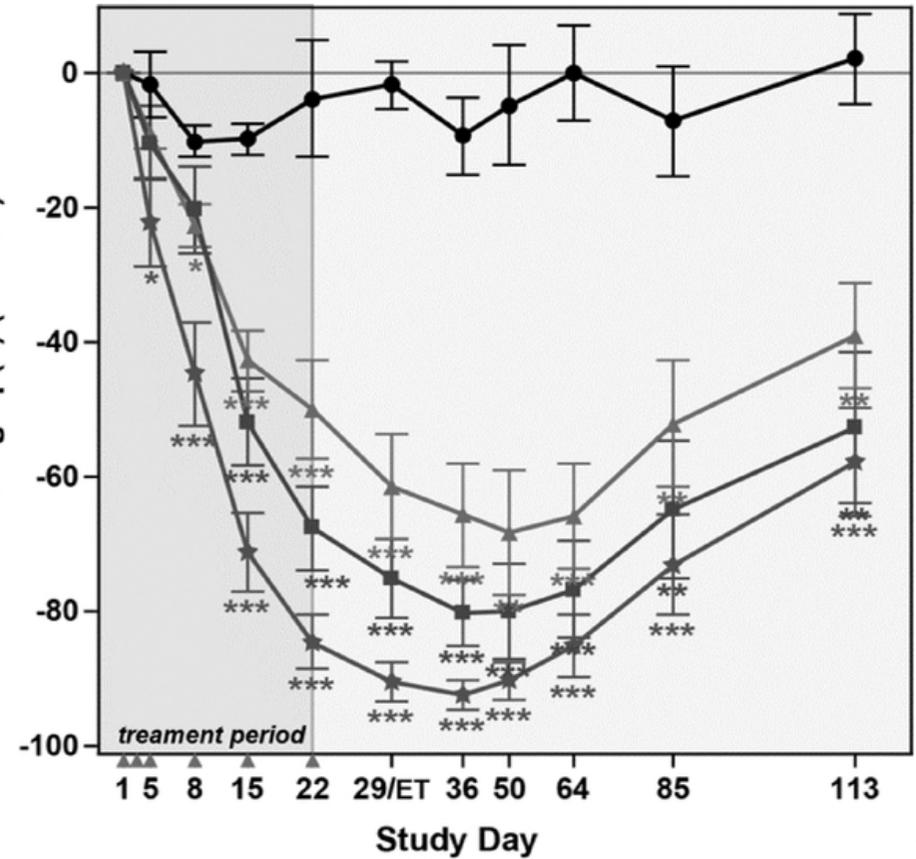
- Personen mit »intermediärem« kardiovaskulärem Risiko aufgrund gängiger Prognosemodelle (zum Beispiel PROCAM, SCORE)
- Individuen mit einer Familienanamnese vaskulärer Erkrankungen (besonders vorzeitiger Tod)
- Patienten mit persönlicher Anamnese einer vorzeitigen Herzerkrankung, oder einer peripheren Gefäßerkrankung und zwar unabhängig davon ob weitere Risikofaktoren vorliegen
- Patienten mit einer Restenosierung nach Koronarangioplastie, Implantation von vaskulären Stents oder bypasschirurgischen Eingriffen
- Individuen mit einer sonst nicht erklärbaren, aber raschen angiographisch nachweisbaren Progression, einer komplexen Morphologie der Läsion und einer totalen oder persistierenden Okklusion einer oder mehrerer Koronararterien
- Individuen mit linksatrialer Thrombusbildung
- Frauen mit wiederholten Aborten (Lp(a) ist womöglich ein Risikofaktor)

# Lipoprotein (a) – Senkung mit Pelacarsen

## Antisense-Nukleotide



Mean (+/- SEM) % Change from Baseline Fasting Lp(a) (nmol/L)



● Placebo  
 ■ AKCEA-APO(a)-LR<sub>x</sub> 20mg  
 ▲ AKCEA-APO(a)-LR<sub>x</sub> 10mg  
 ★ AKCEA-APO(a)-LR<sub>x</sub> 40mg

**Vielen Dank**