Klinische Chemie und Laboratoriumsdiagnostik

Vorlesung: Arteriosklerose

Prof. Dr. med. Jerzy-Roch Nofer

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

QR Code / Link dieser Vorlesung:

www.klichi.uni-muenster.de/folien2

KliChi Folien

Sommersemester 2019

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

Nikolai N. Anitschkov (1885 – 1964)

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

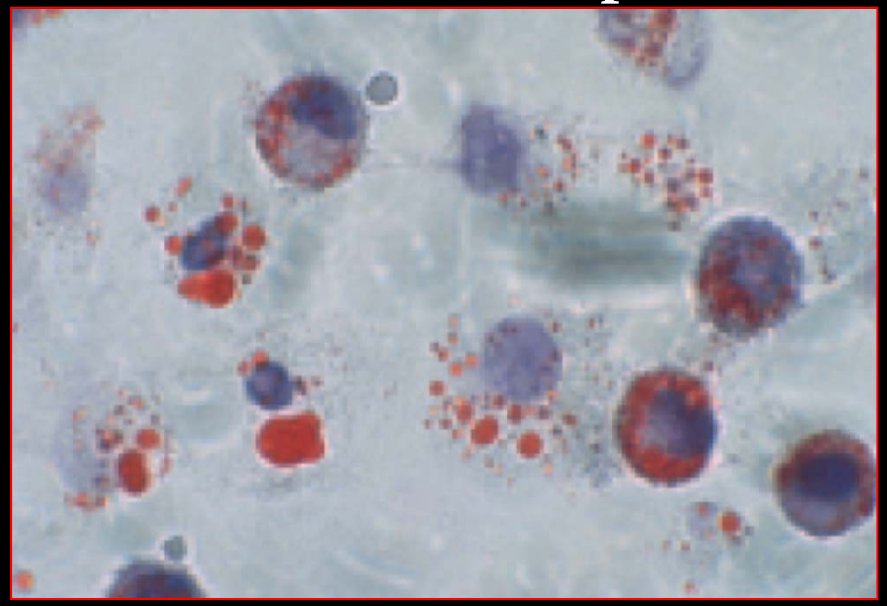
Anitschkow N, Chalatow S. „Über experimentelle Cholesterinsteatose und ihrer Bedeutung für die Entstehung einiger pathologischer Prozesse. Zentrbl. Allg. Pathol. Pathol. Anat. 1913;24:1-9

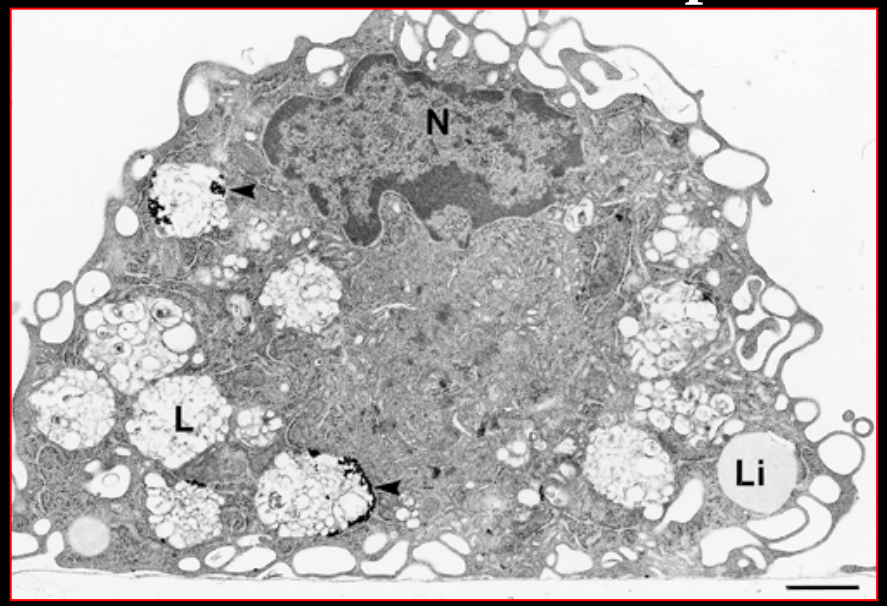
Schaumzelle

Cholesterin-Akkumulation in Makrophagen in vivo and in vivo

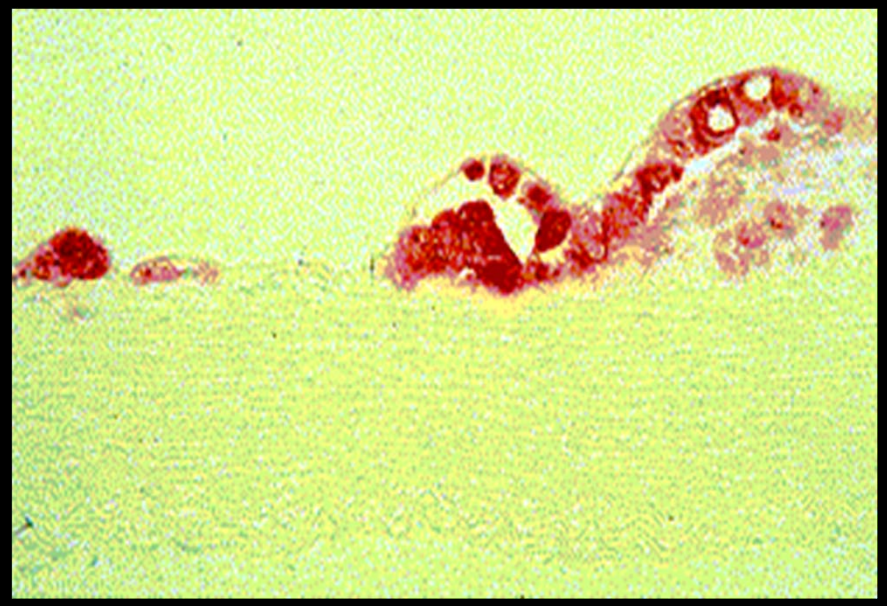
Lichtmikroskopie | *Elektronenmikroskopie*

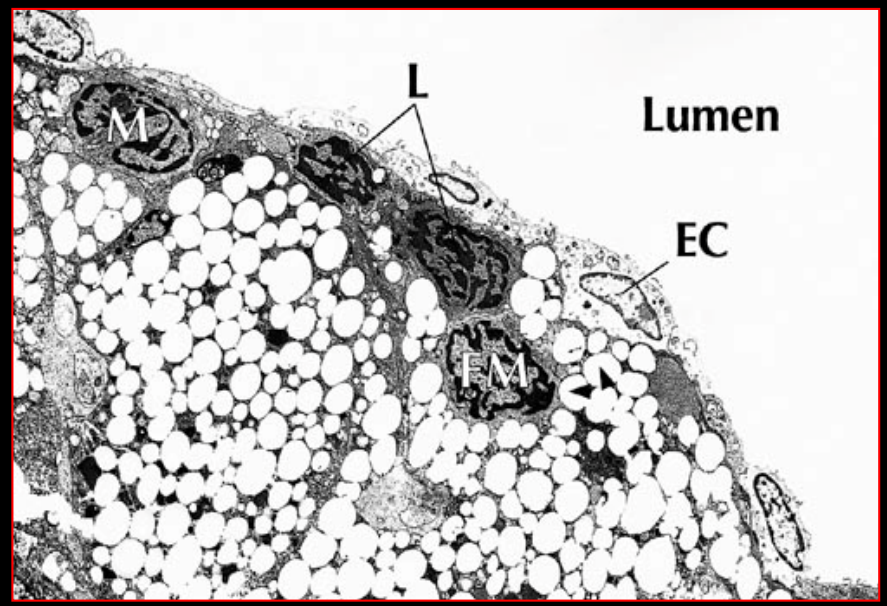
In vitro



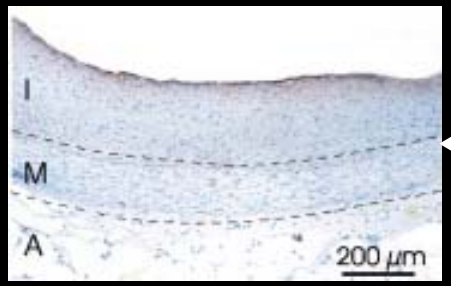


In vivo



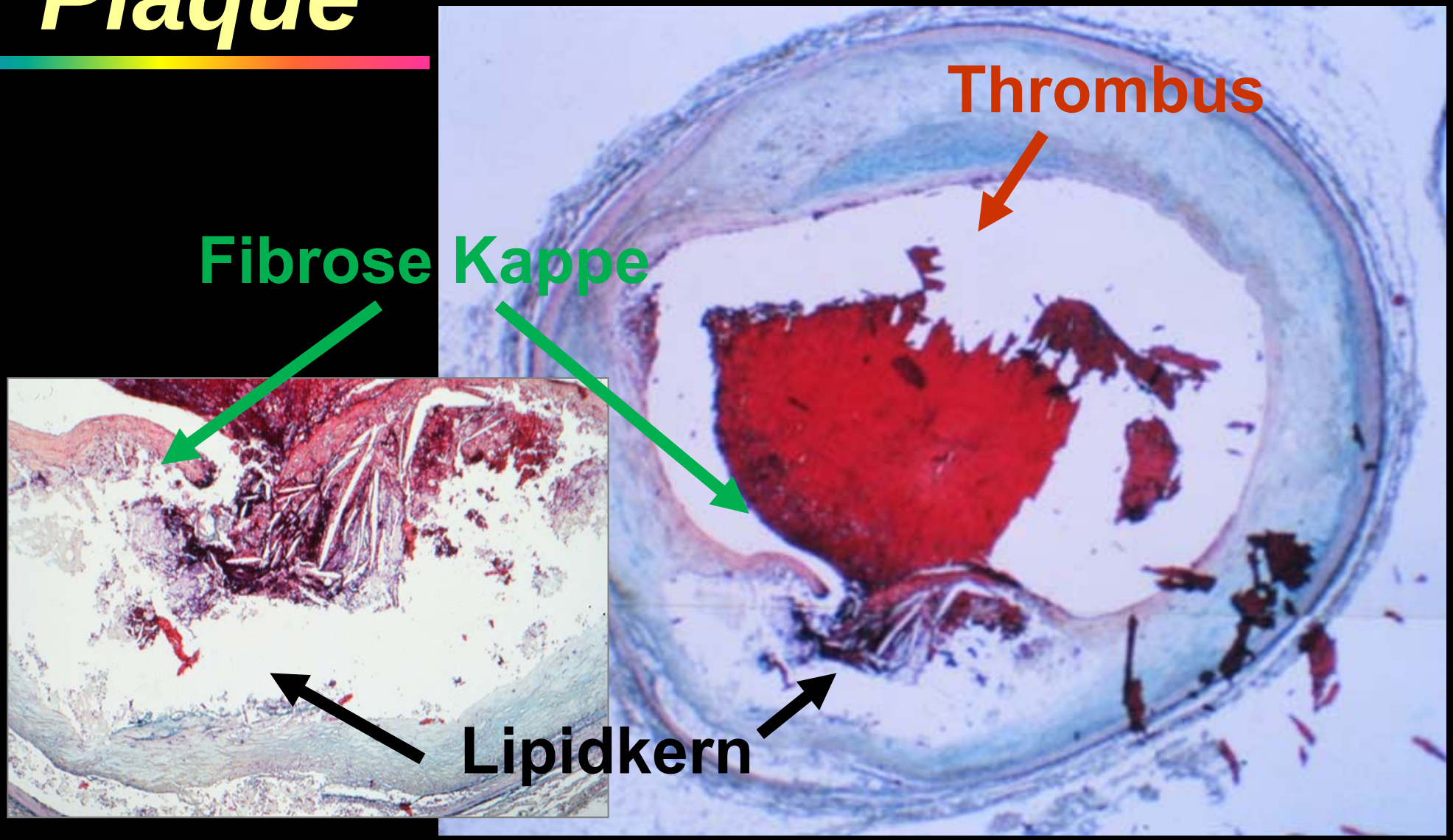


Arteriosklerose - Pathologie

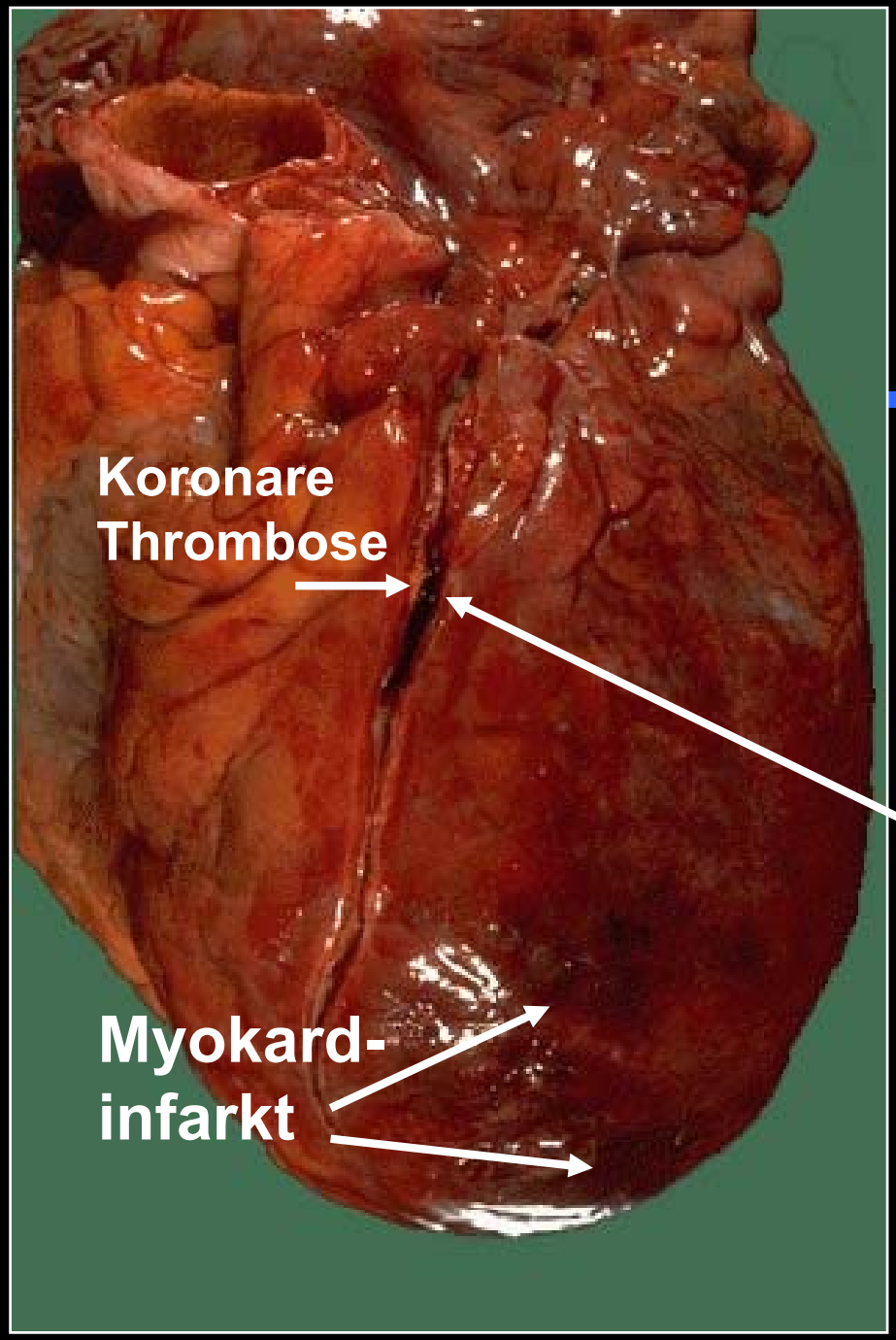


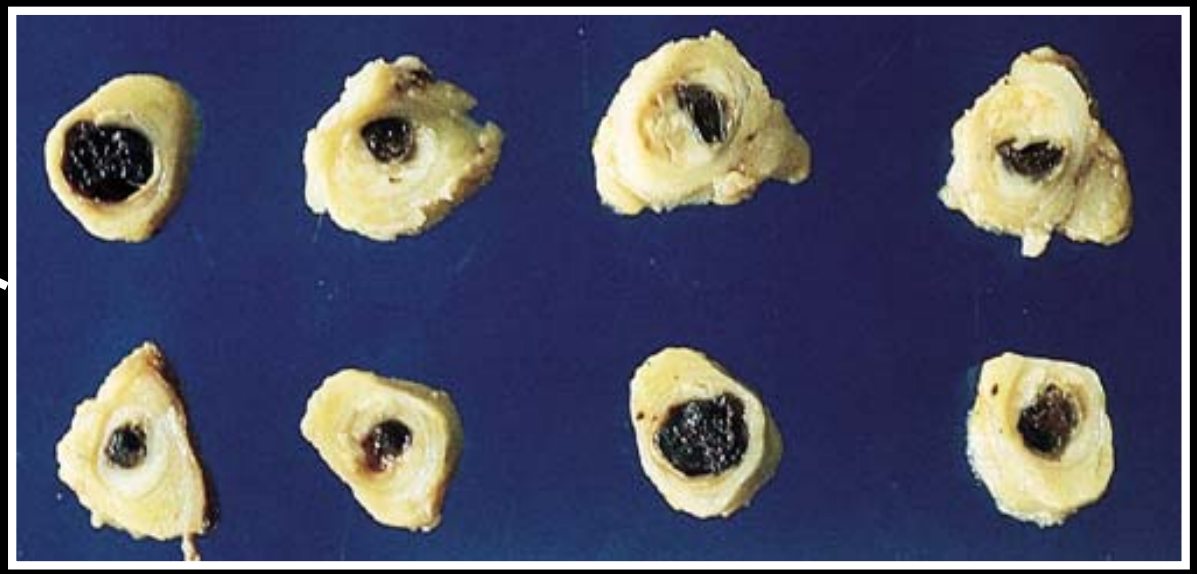
Nomenklatur Histologie	Progressionstufen	Wachs-tum	Beginn	Klinik
Typ I Läsion – „initial“ Isolierte einzelne Schaumzellen	I	durch Lipidakku-mulierung	ab erster Dekade	ohne Symptome
Typ II Läsion – „fatty streak“ Intrazelluläre Akkumulation von Cholesterin	II			
Typ III Läsion – „intermediär“ Typ II +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

Rupturierte Plaque



Rupturierte Plaque
Koronare Thrombose
und
Myokardinfarkt





Pathogenese der Arteriosklerose
Hauptfragen der letzten 100 Jahre

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

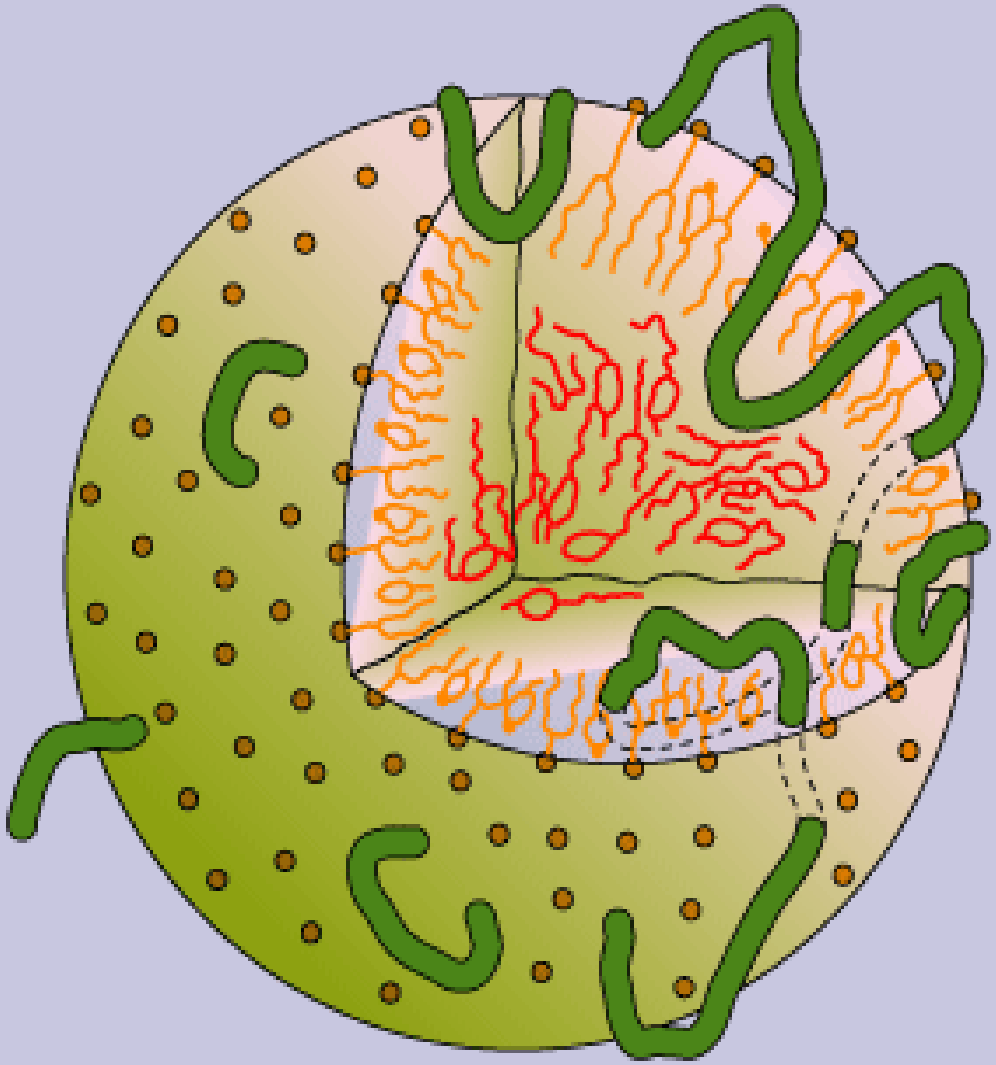
- **Woher stammen die Makrophagen der Arterienwand?**

Pathogenese der Arteriosklerose
Hauptfragen der letzten 100 Jahre

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

- **Woher stammen die Makrophagen der Arterienwand?**

Struktur der Lipoproteine



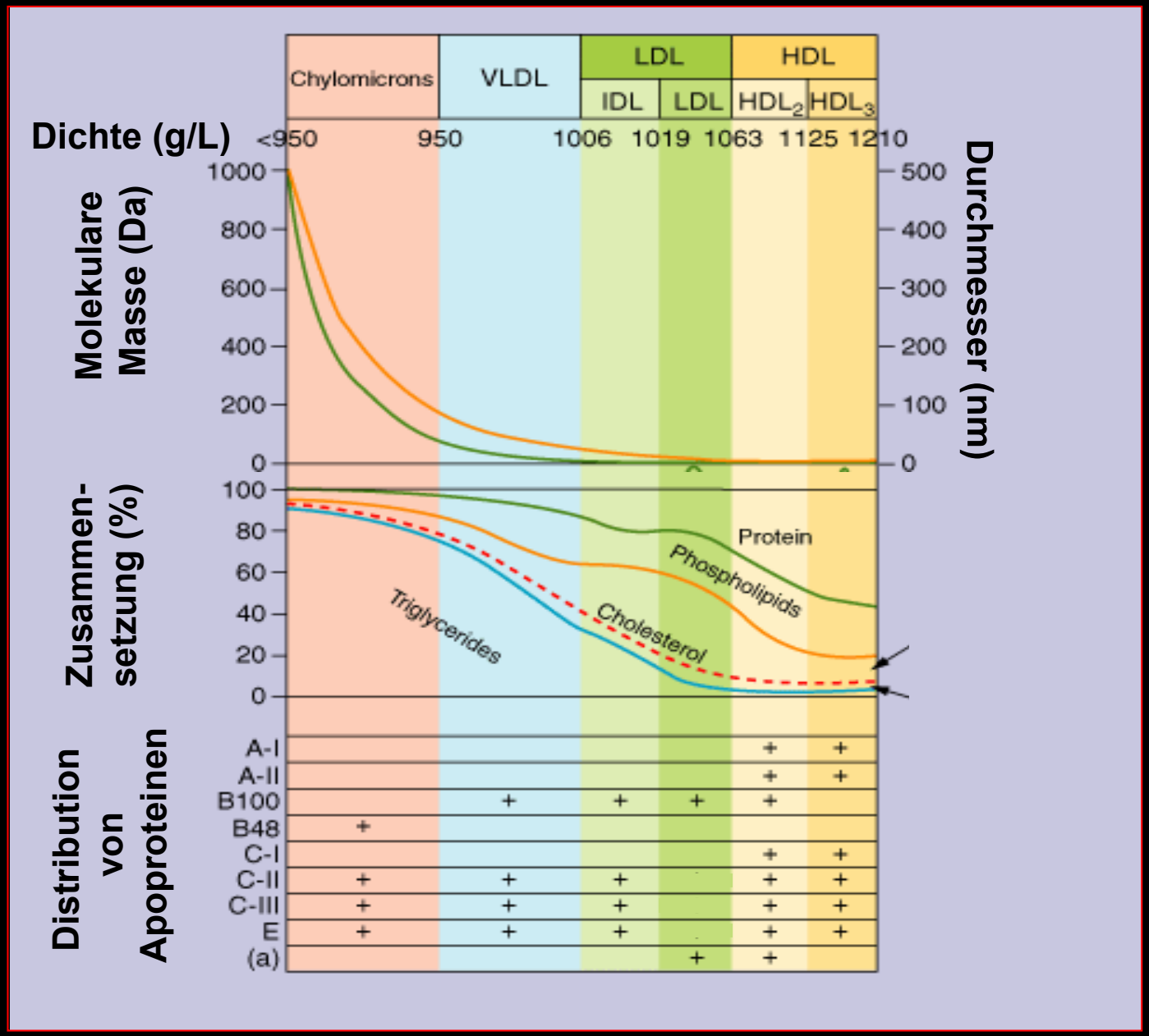
Oberfläche-Lipide

- Freies Cholesterin
- Phospholipide
- Proteine (Apoproteine, Enzyme, sonstige)

Kern-Lipide

- Cholesterinester
- Triglyzeride

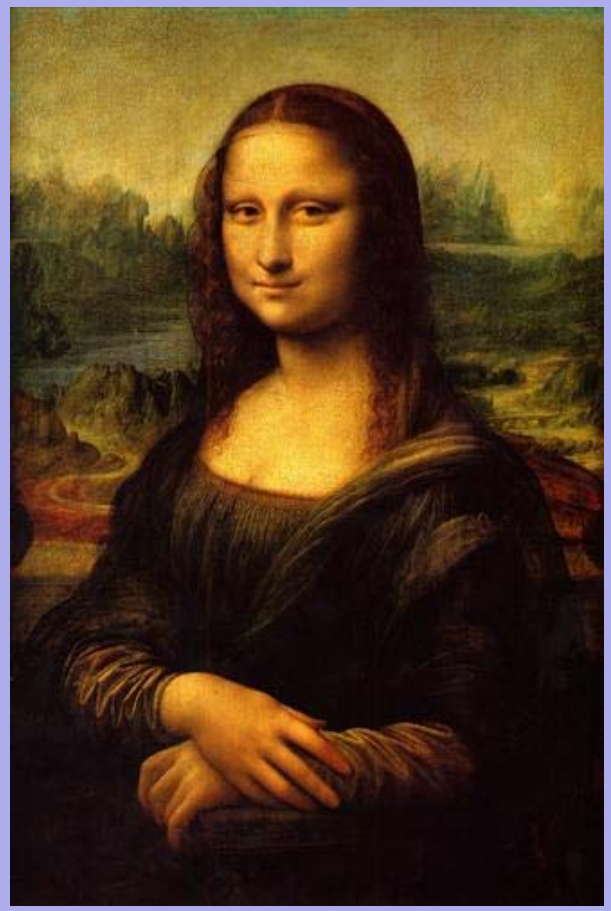
Klassifikation von Lipoproteinen



Familiäre Hypercholsterinämie

Familiäre Hypercholesterinämie

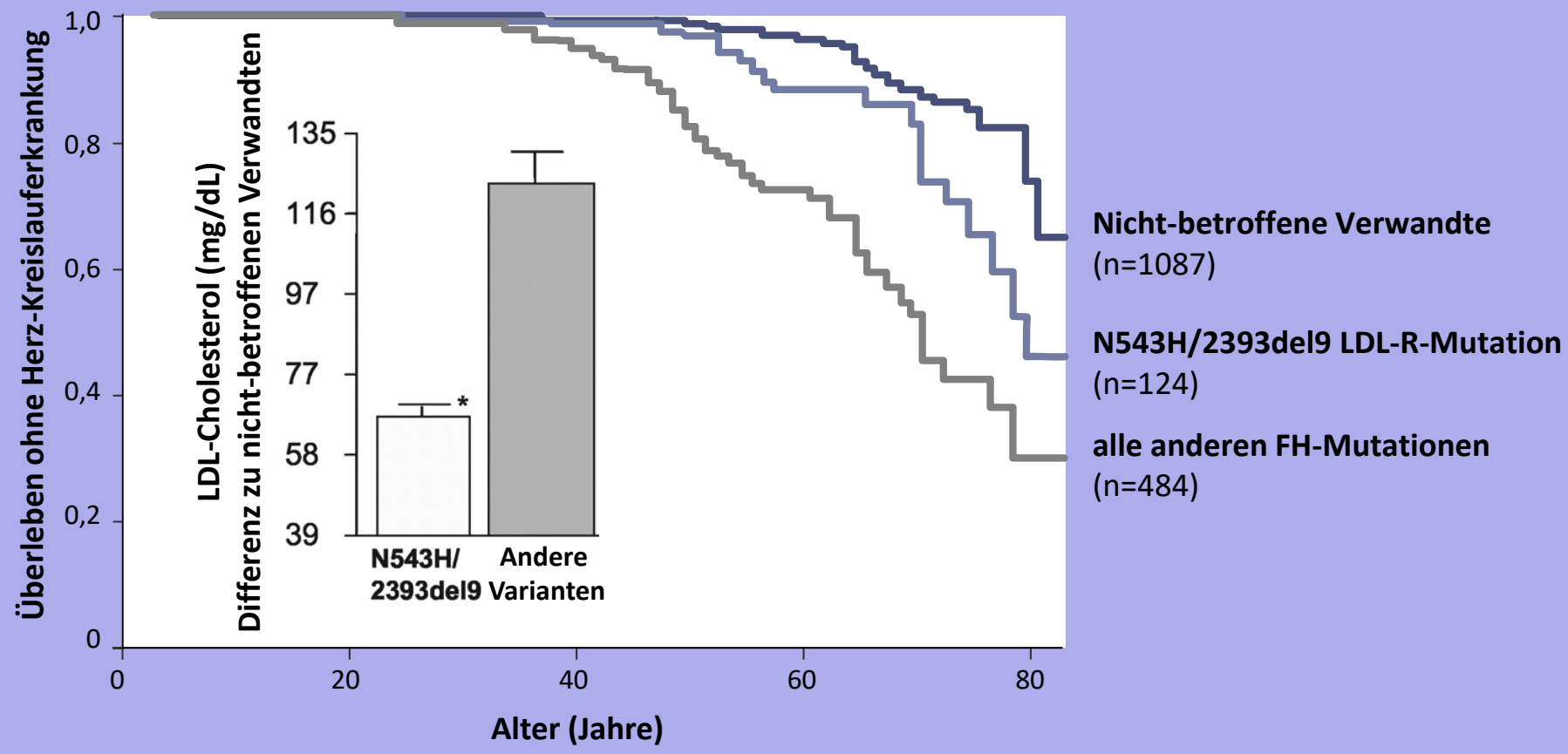
- Gesamt Cholesterin 700 – 1200 mg/dL
- erhöhtes LDL-Cholesterin
- Hautxanthome
- Sehnenxanthome
- Arcus lipoides
- Premature Arteriosklerose: Angina pectoris im frühen Kindesalter, Aortenstenose



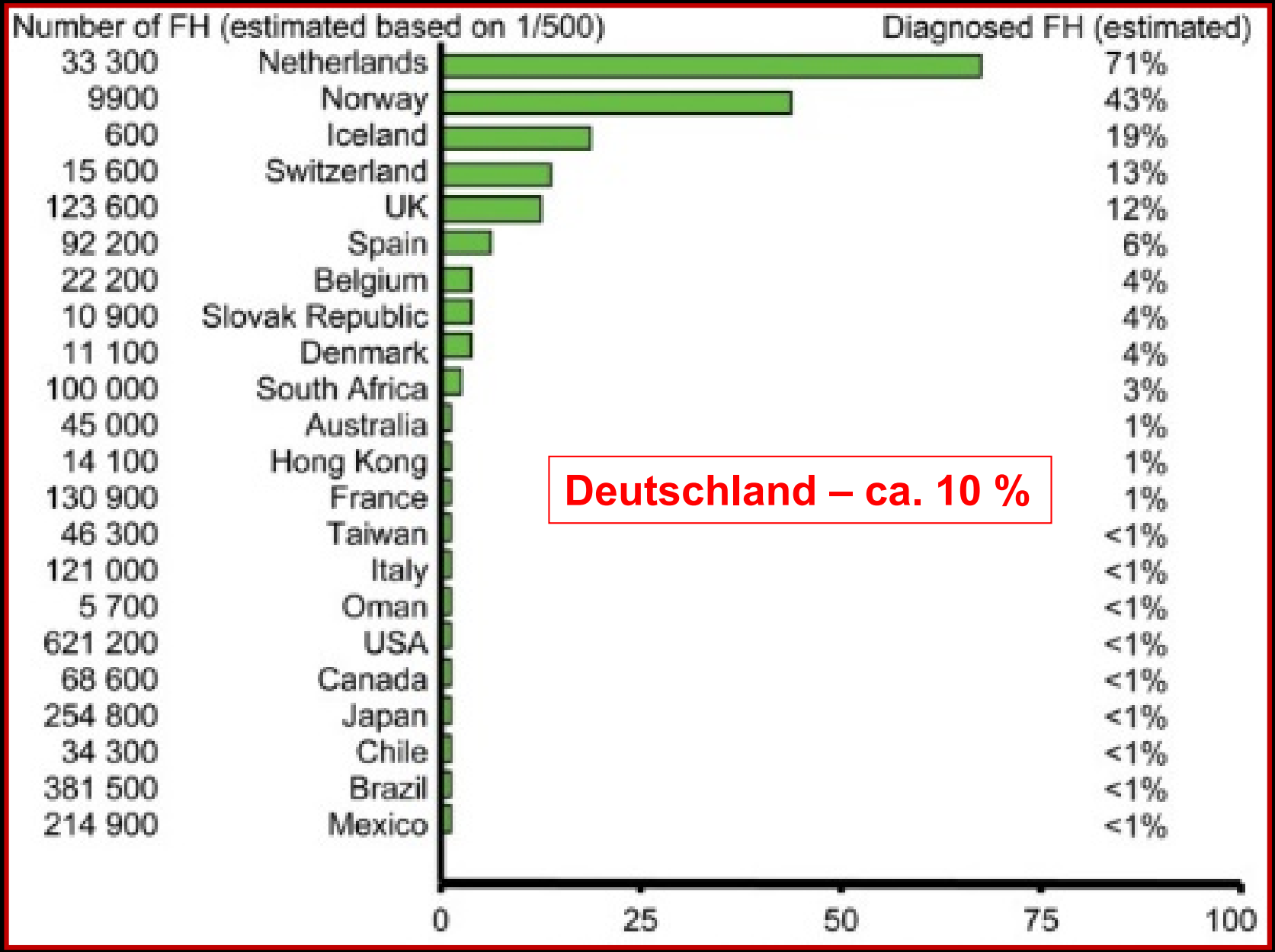
Klinische Zeichen in FH

Koronares Risiko bei familiärer Hypercholsterinämie (FH)

FH Patienten erleiden früher und häufiger kardiovaskuläre Erkrankungen.



Familiäre Hypercholsterinämie (FH)
Geschätzte Diagnoseraten in verschiedenen Länder



Familiäre Hypercholsterinämie (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

↓

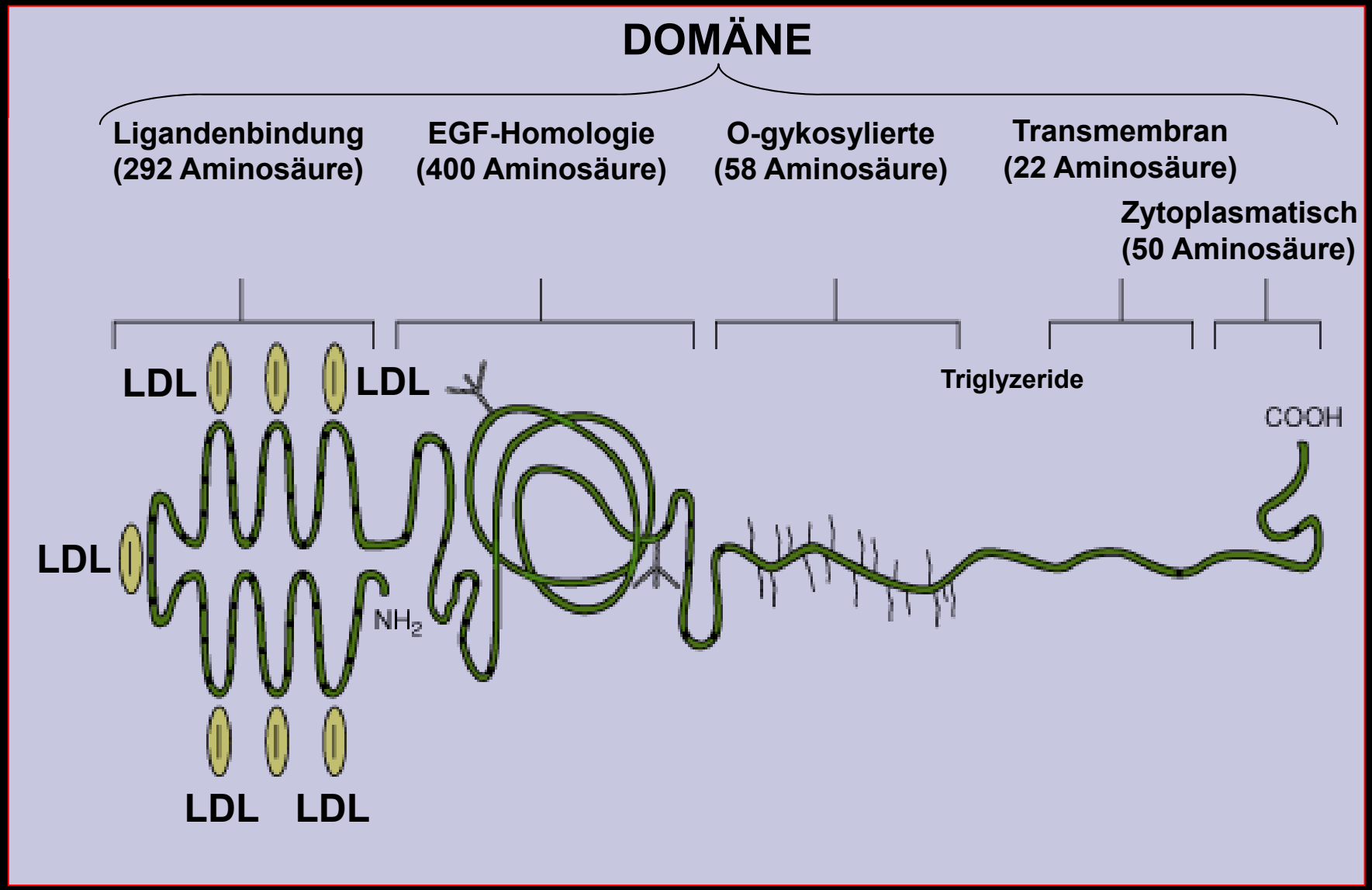
Klinische Diagnose: familiäre Hypercholesterinämie

↓

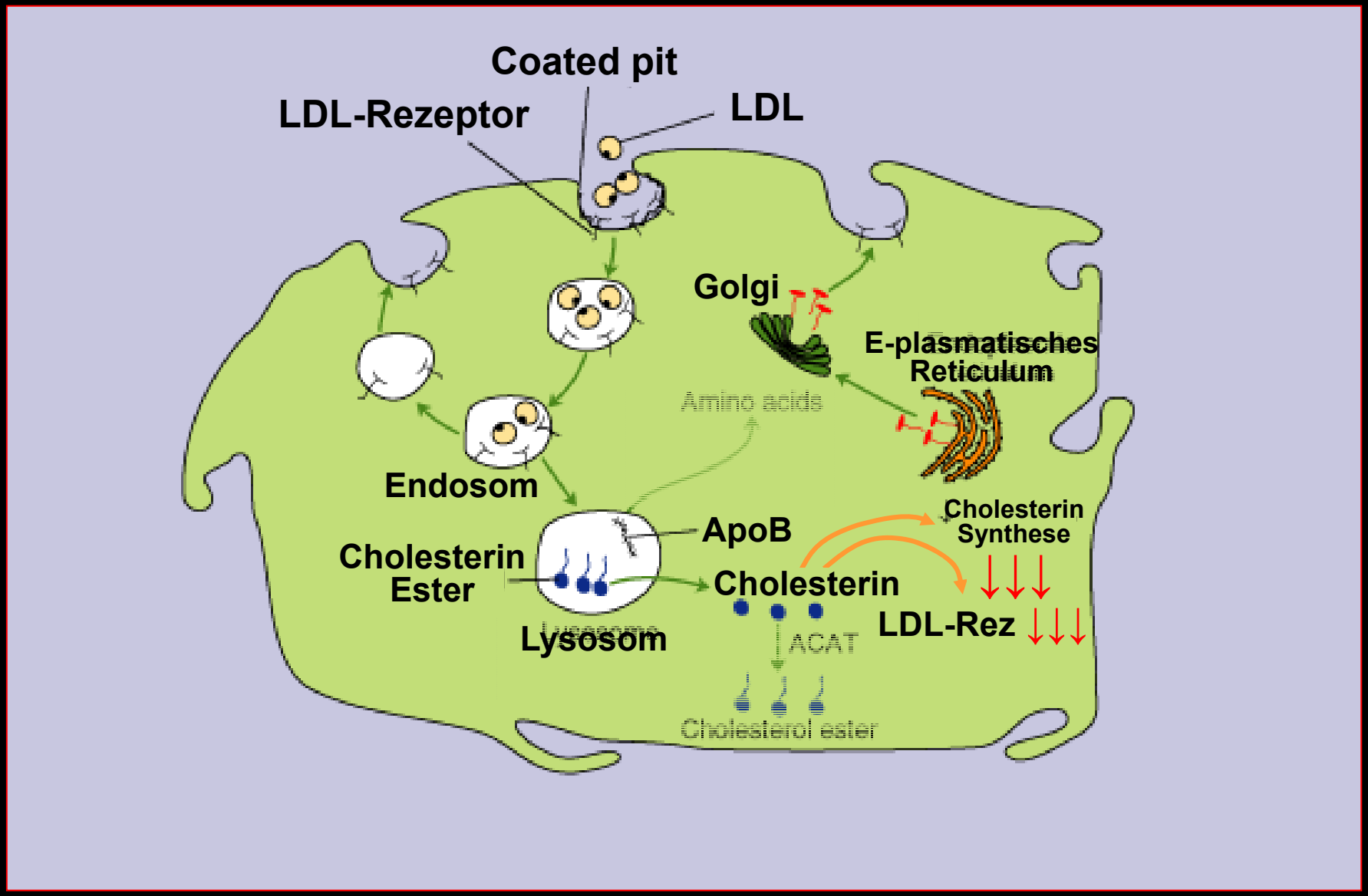
Genetische Diagnostik
Sequenzierung LDL-R, PCSK9

G. Klose et al., Deutsches Ärzteblatt 111, 523 (2014).

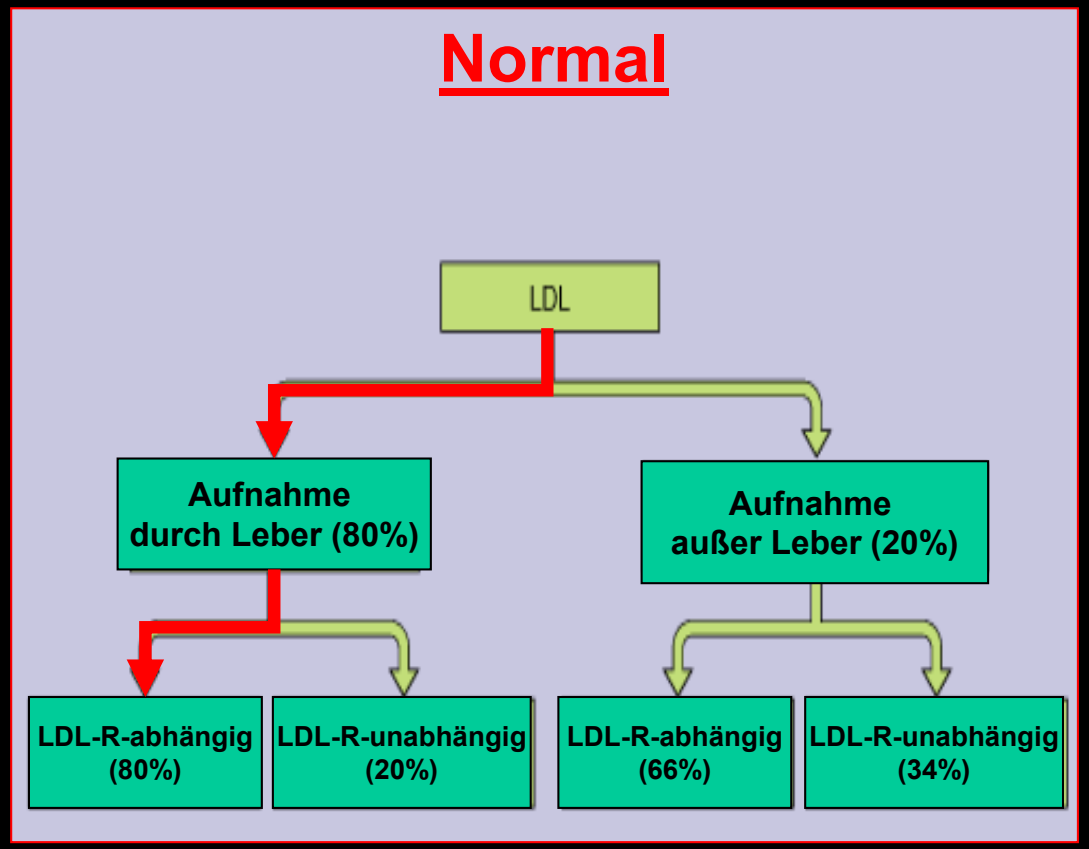
Struktur des LDL-Rezeptors

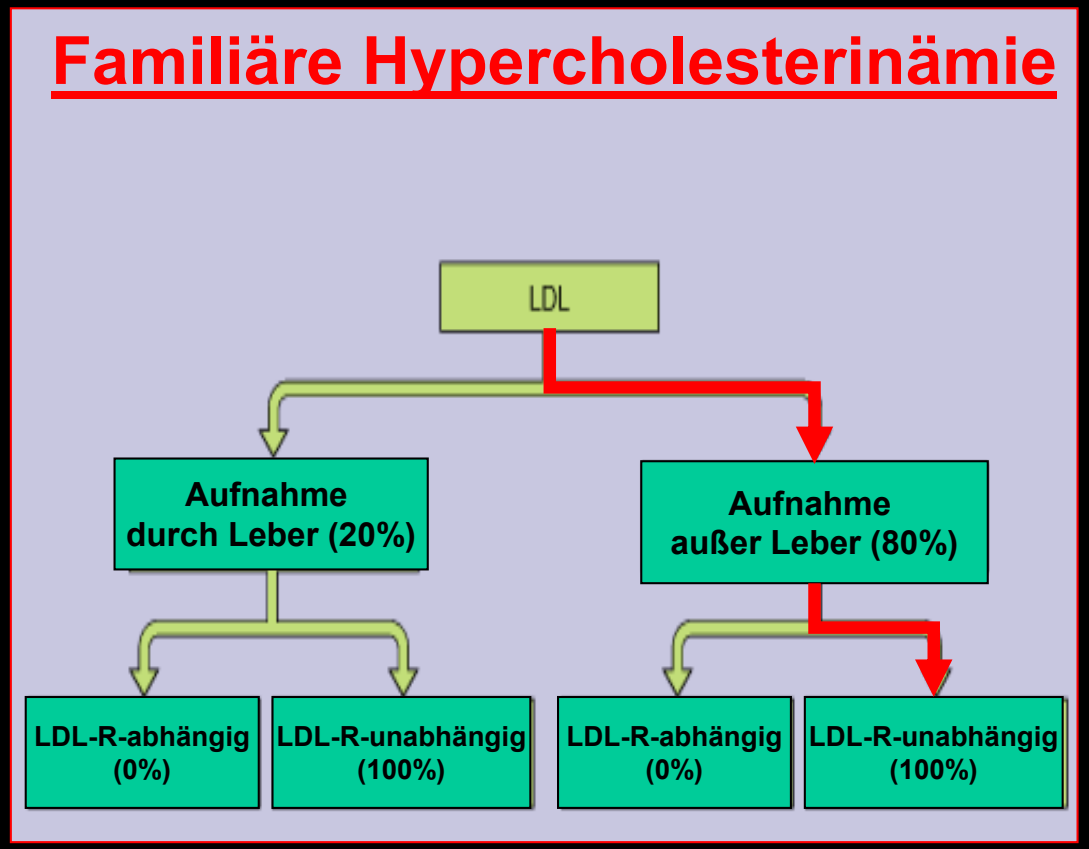


Funktion des LDL-Rezeptors

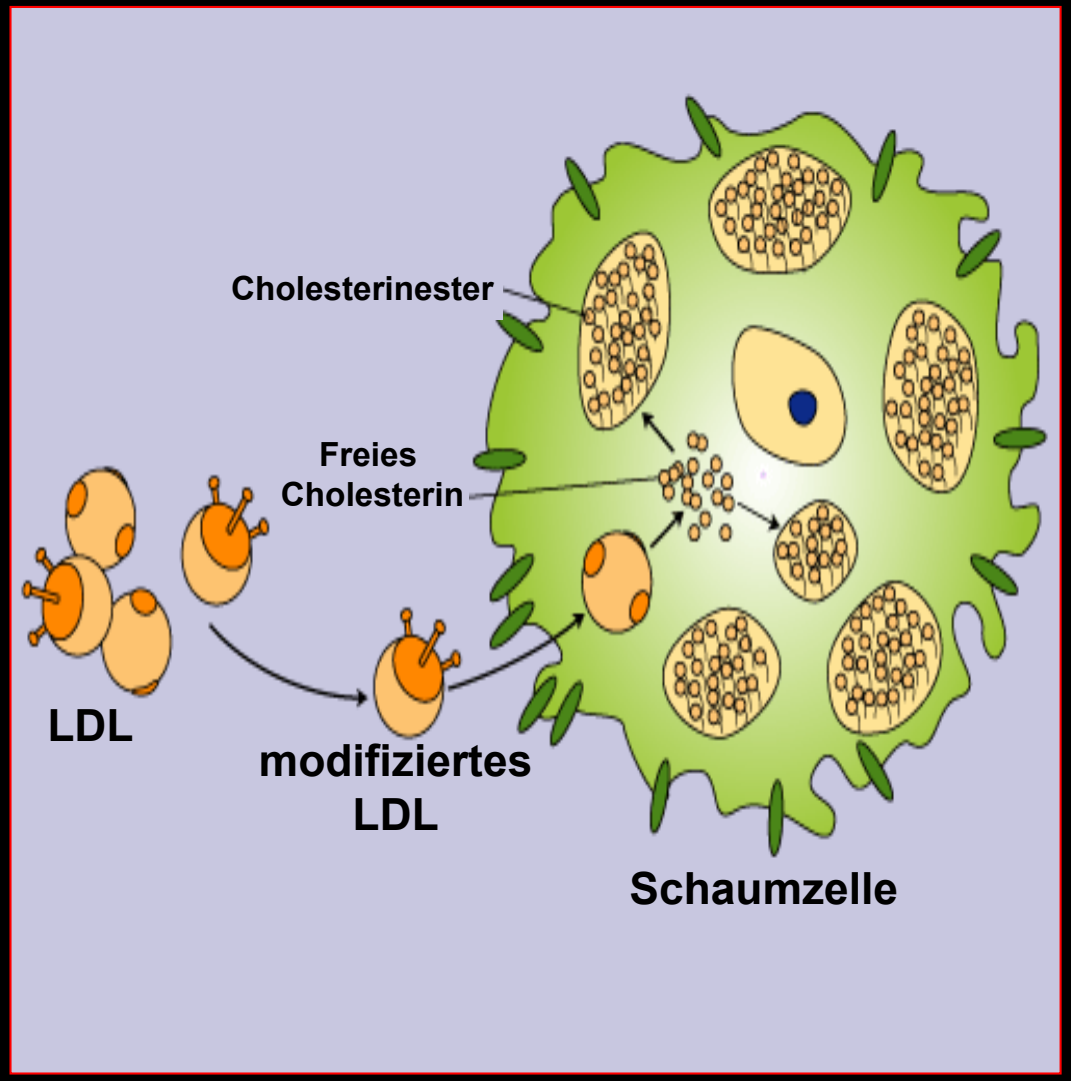


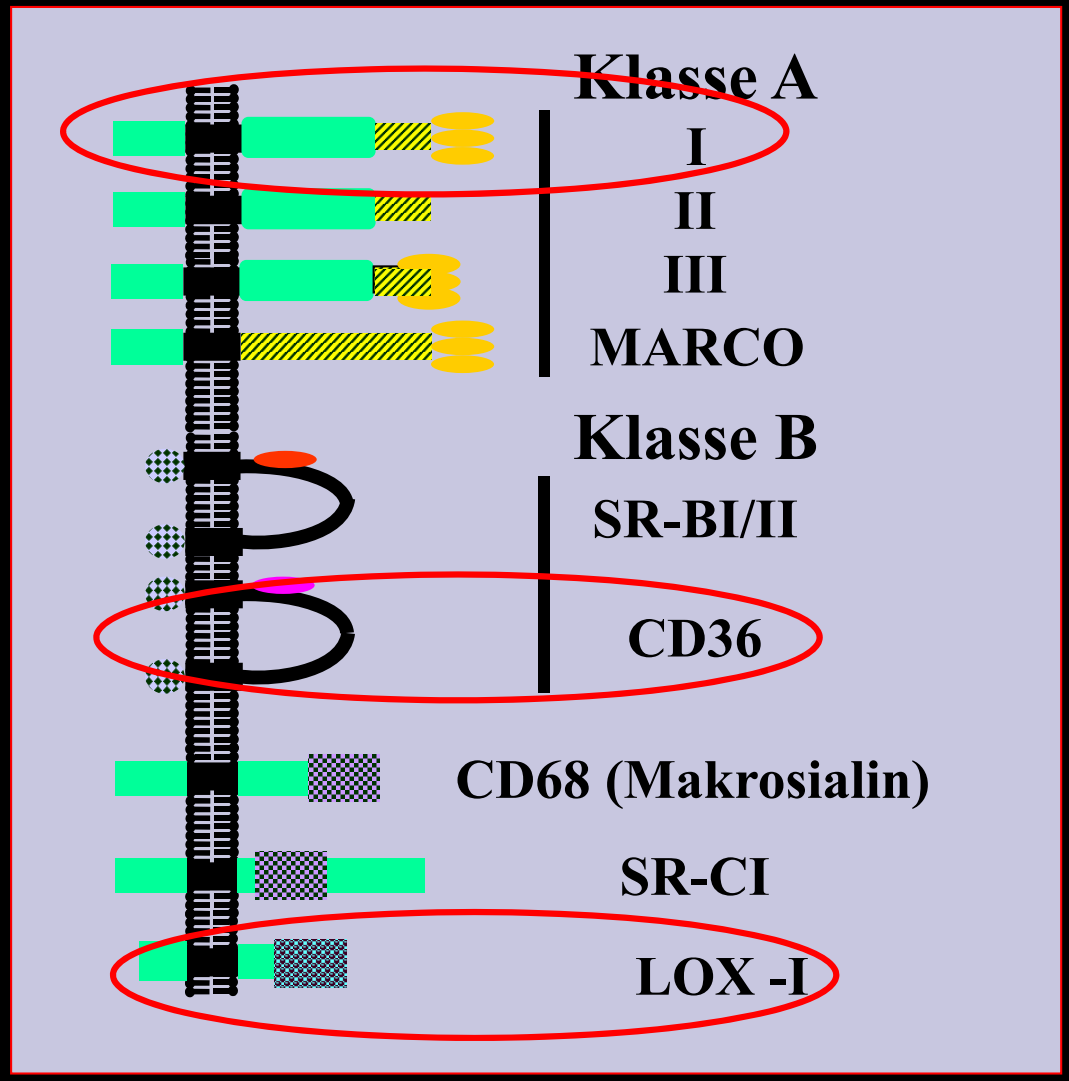
Metabolismus des LDL-Cholesterins





Cholesterinaufnahme in Makrophagen
Rolle von Scavenger-Receptoren





Cystein-reich C-terminal

Kollagen-ähnlich

Fettsäure-azyliert

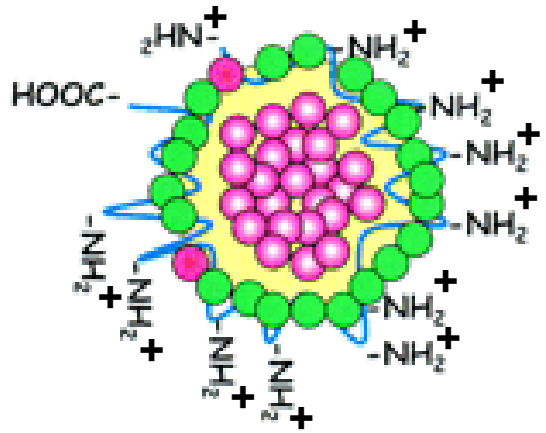
Immunogen

Muzin-ähnlich

Lektin

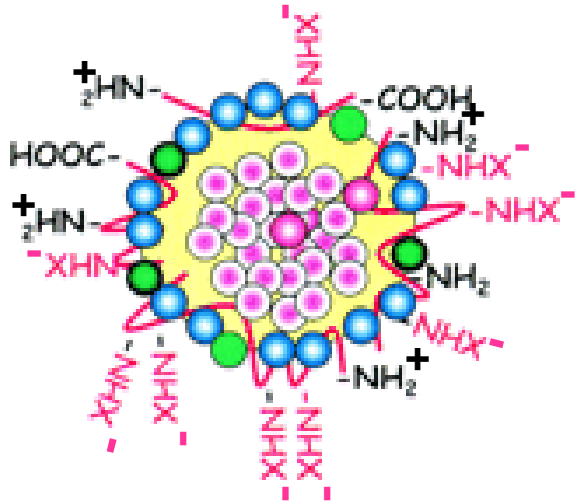
Modifikation von LDL

Natives LDL



Modifikation

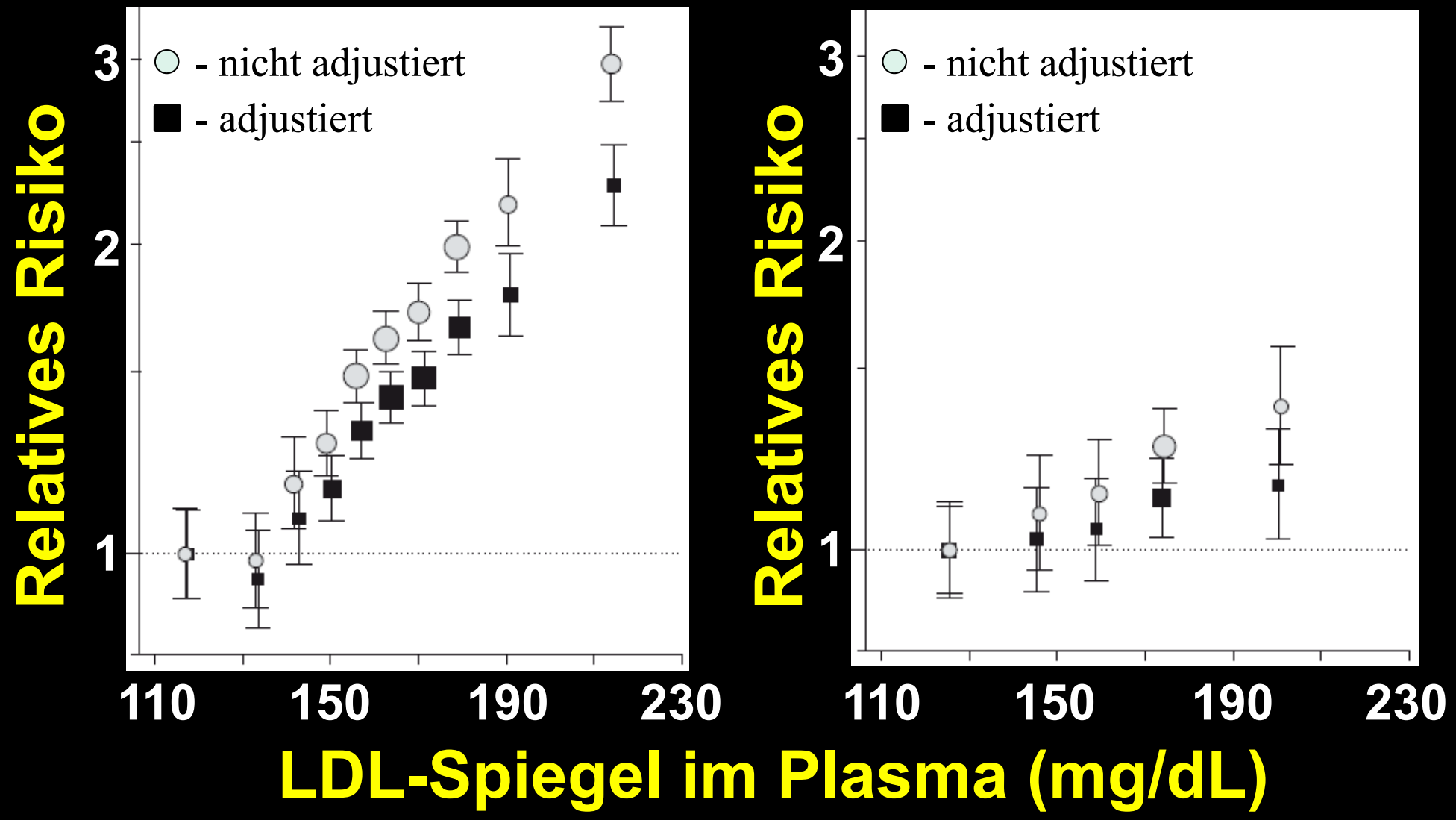
Modifiziertes LDL



Modifikation von LDL

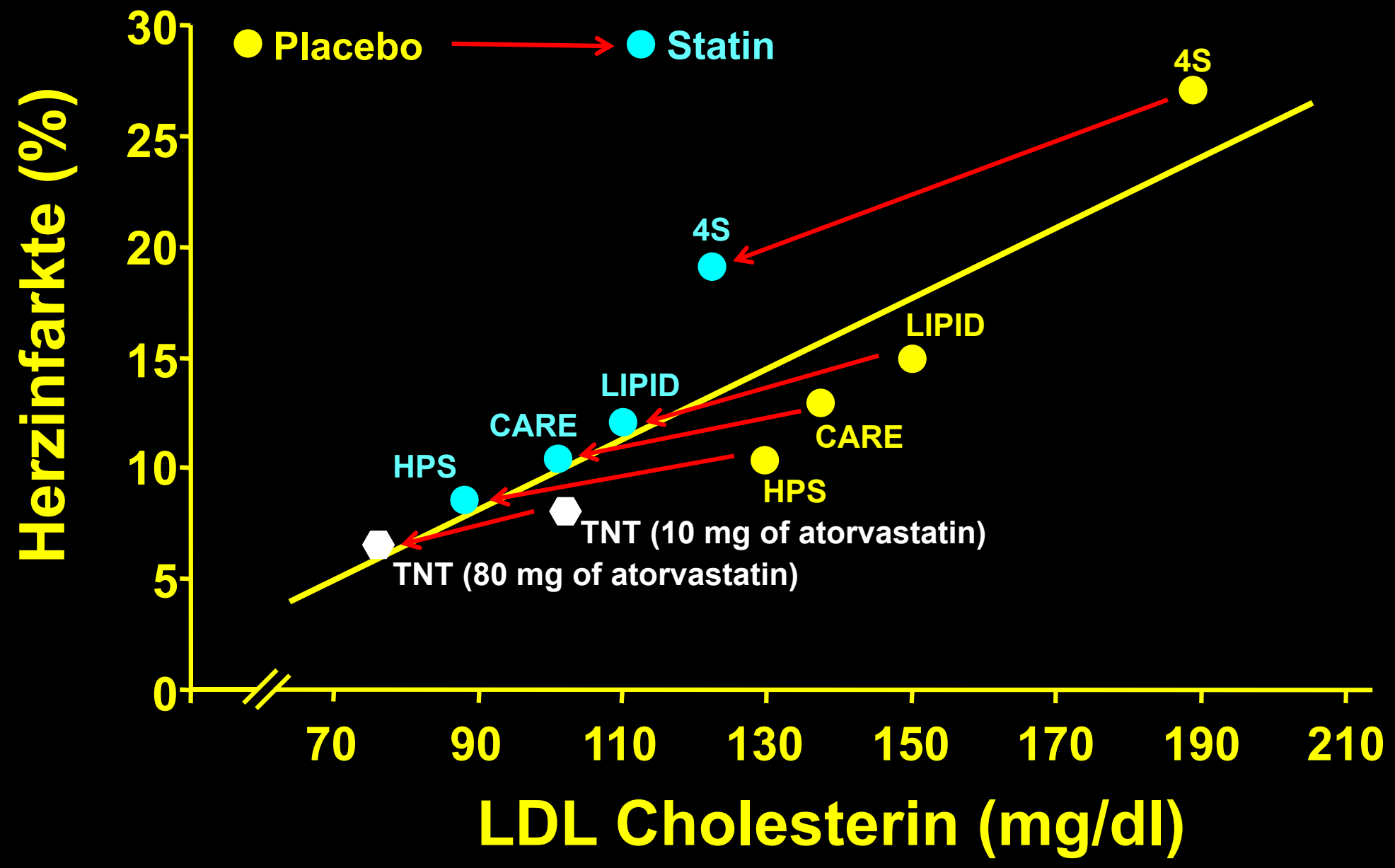
- Oxidation
- Glykosylierung
- Phospholipase A_2
- Sphingomyelinase
- Homocystein
- Carbon Disulfid

LDL-Cholesterin und KHK-Risiko



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

LDL-Cholesterin: „The Lower the Better“



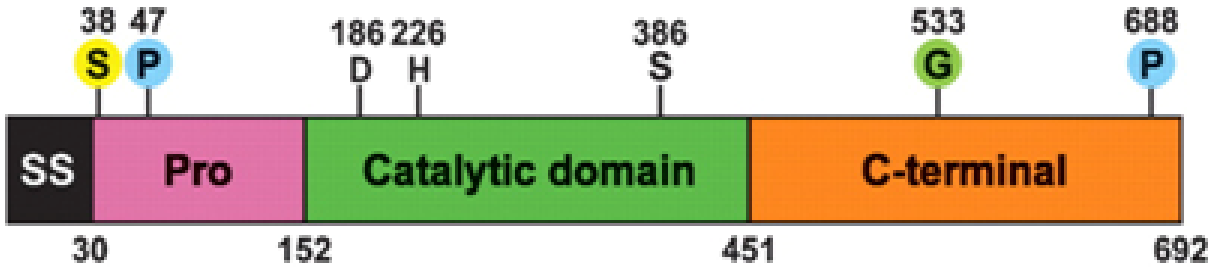
Meta-Analyse: 14 Statin-Studien bei 90.056 Personen

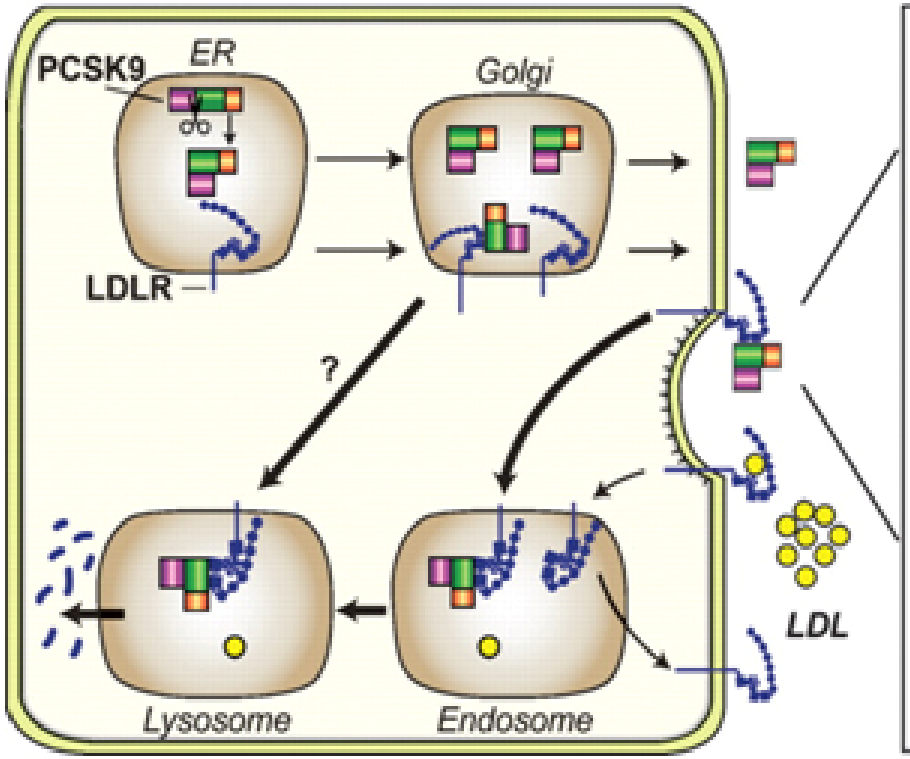
Die Absenkung des LDL-C mit Statinen um 1mmol/l (39mg/dl) führt zu einer Reduktion

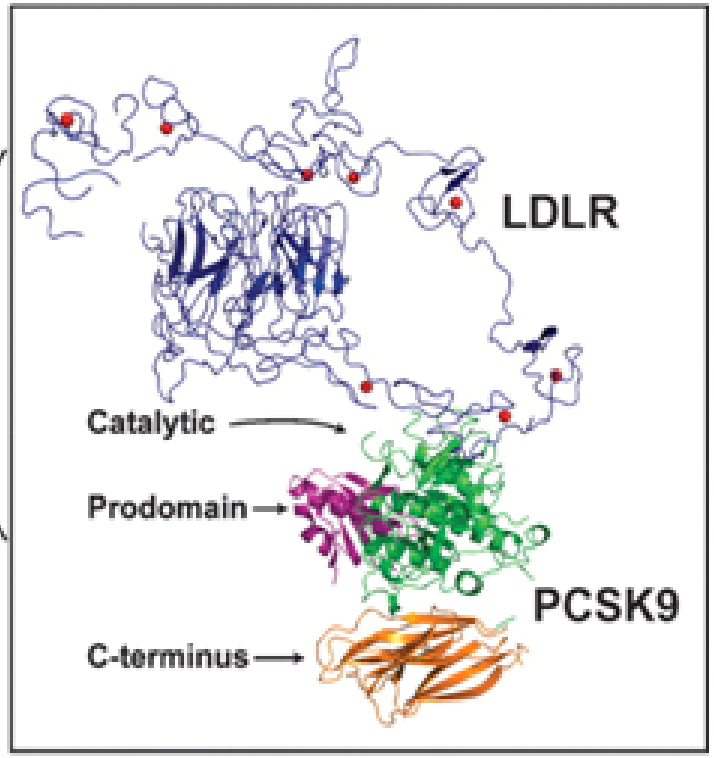
- **der Gesamtmortalität um 12%,**
- **der koronaren Mortalität um 19%,**
- **Koronarer Ereignisse (nicht tödlicher Herzinfarkt oder Koronartod) um 23%,**
- **der Inzidenzrate des Schlaganfalls um 17%.**

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

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





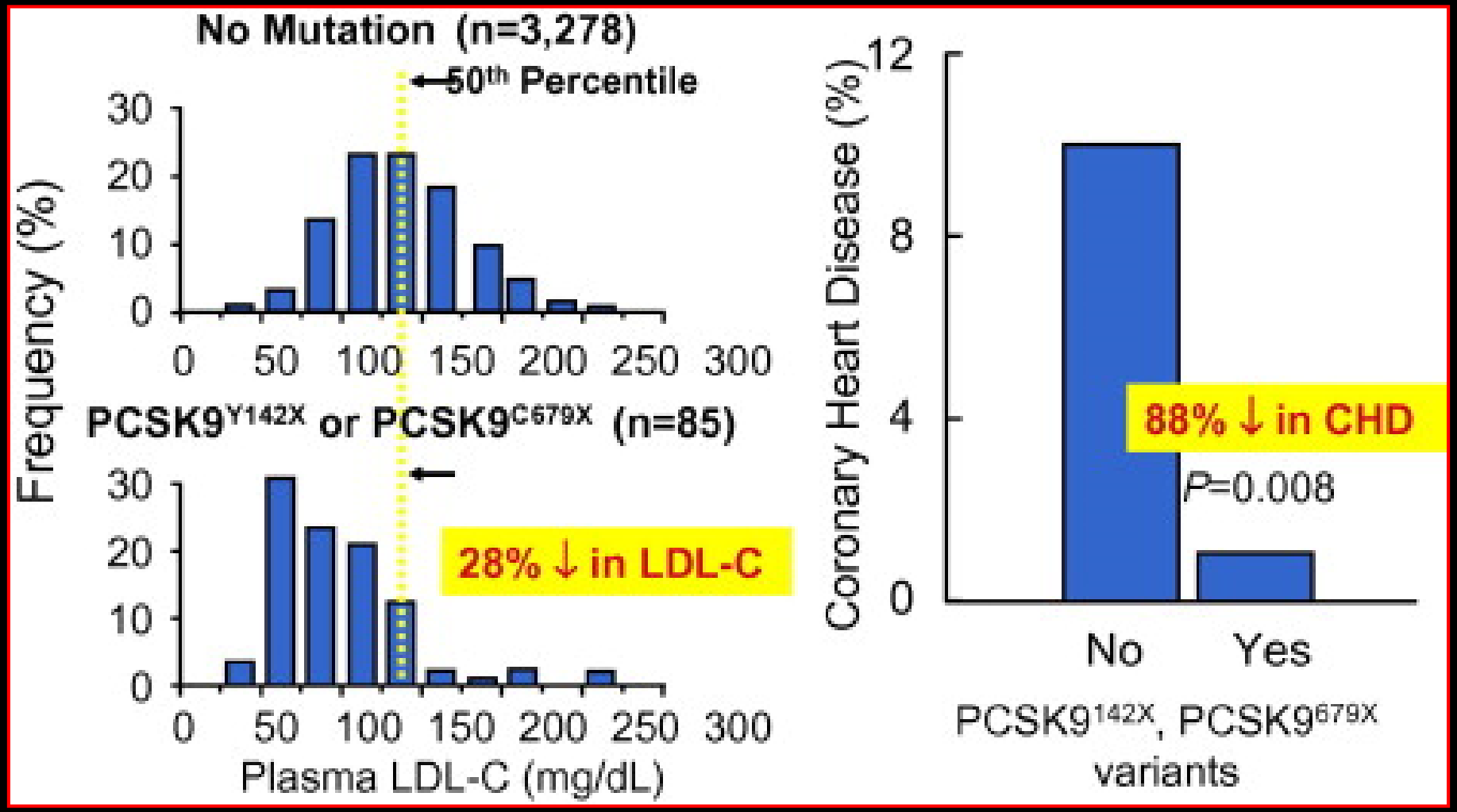


PCSK9

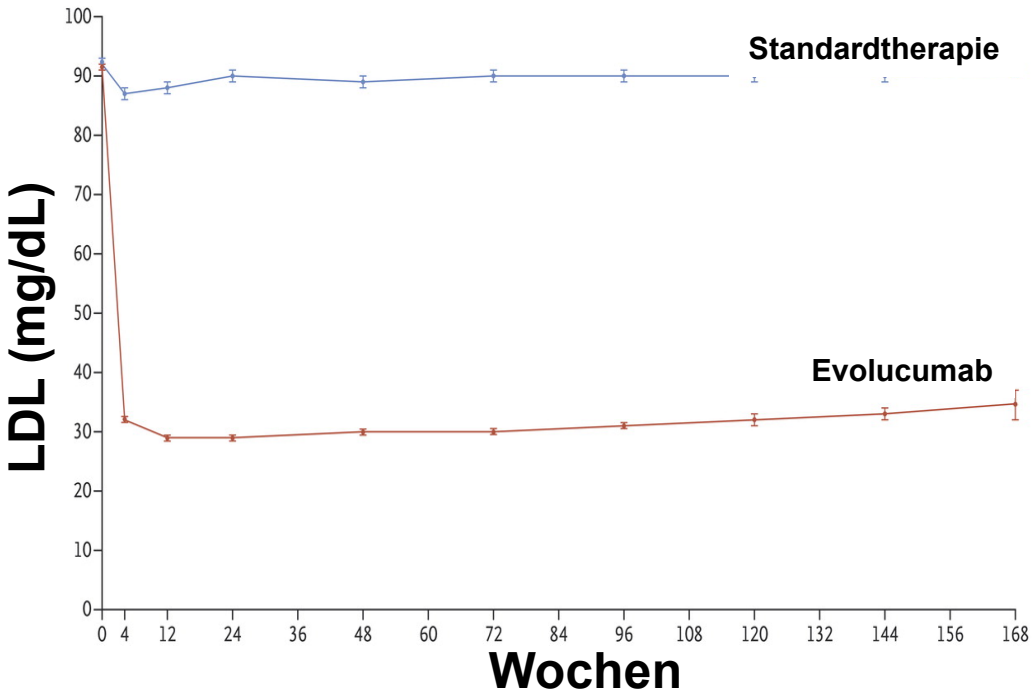
„gain-of-function“ Mutations

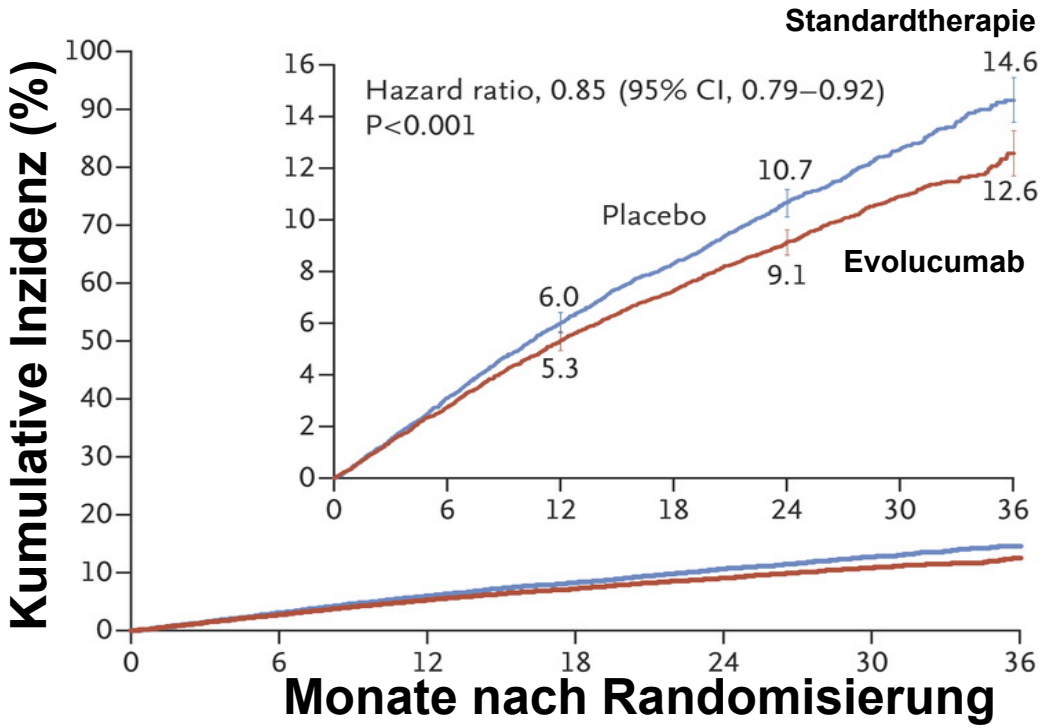
- **Gesamt-Cholesterin > 500 mg/dL**
- **Triglyzeride < 200 mg/dL**
- **Anwesenheit von Xanthomas**
- **Erhöhtes Koronares Risiko**
- **Familiäre Hyper-cholesterinämie**

PCSK9 „loss-of-function“ Mutationen senken LDL-C-Spiegel und schützen von KHK



PCSK9 Inhibitoren für die Behandlung von Hypercholesterinämie: FOURIER Trial

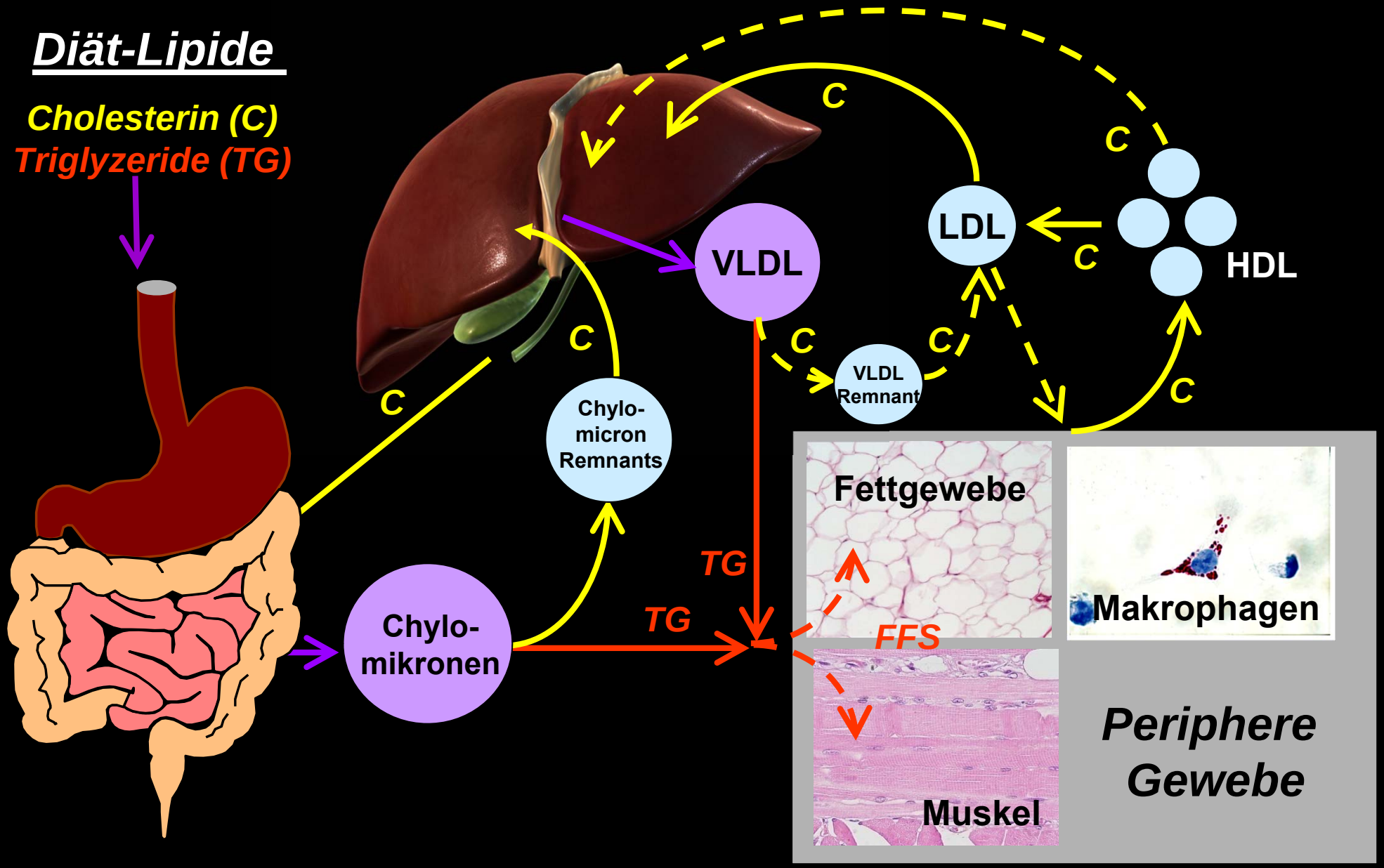




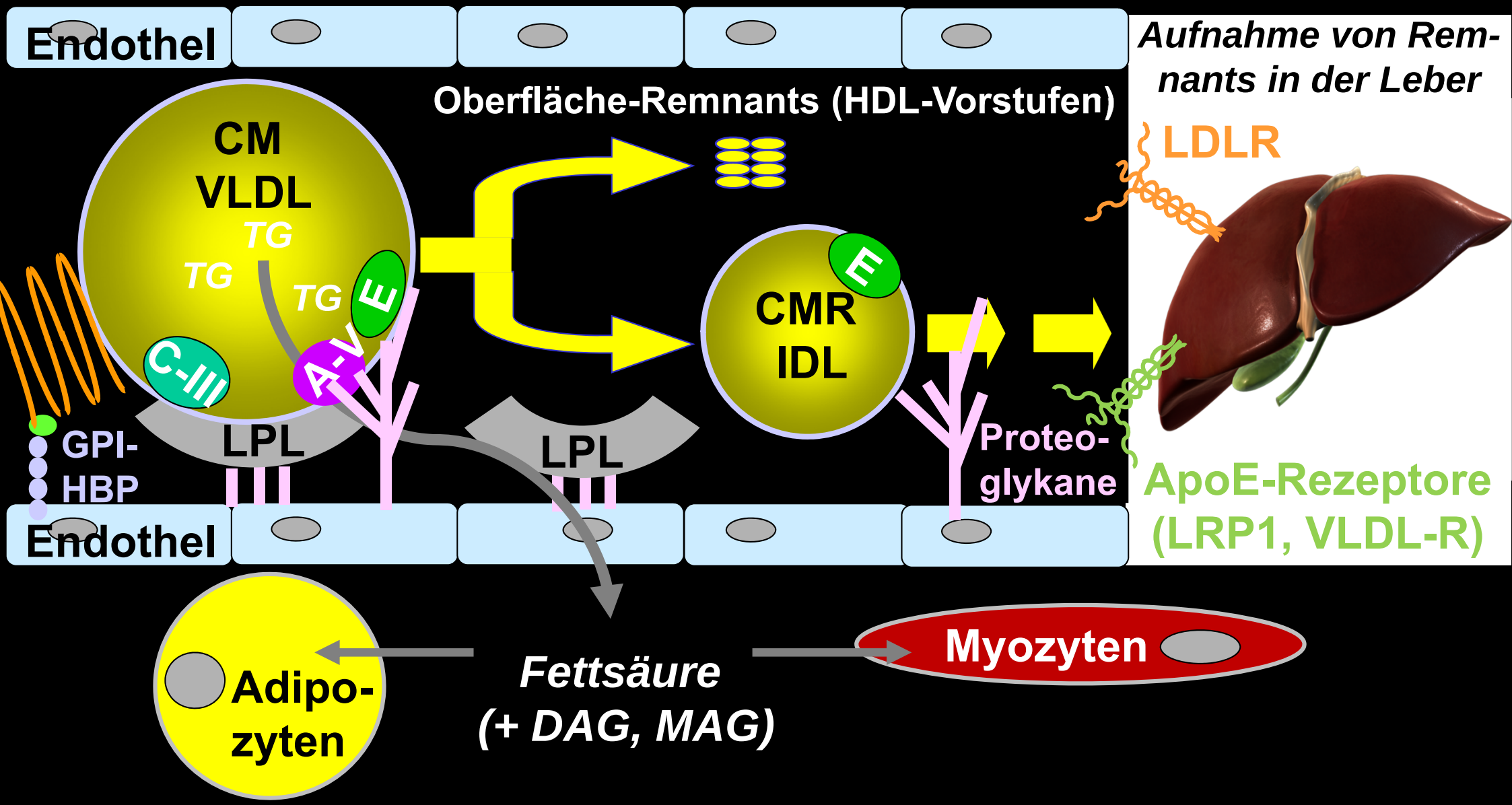
26.564 Patienten randomisiert 2:1 zu Standardtherapie (Statine oder Statine + Ezetimib) oder Evolucumab (humanisiertes Antikörper gegen PCSK9) und beobachtet über 36 Monate

Sabatine et al. N Engl J Med 2017;376:1713

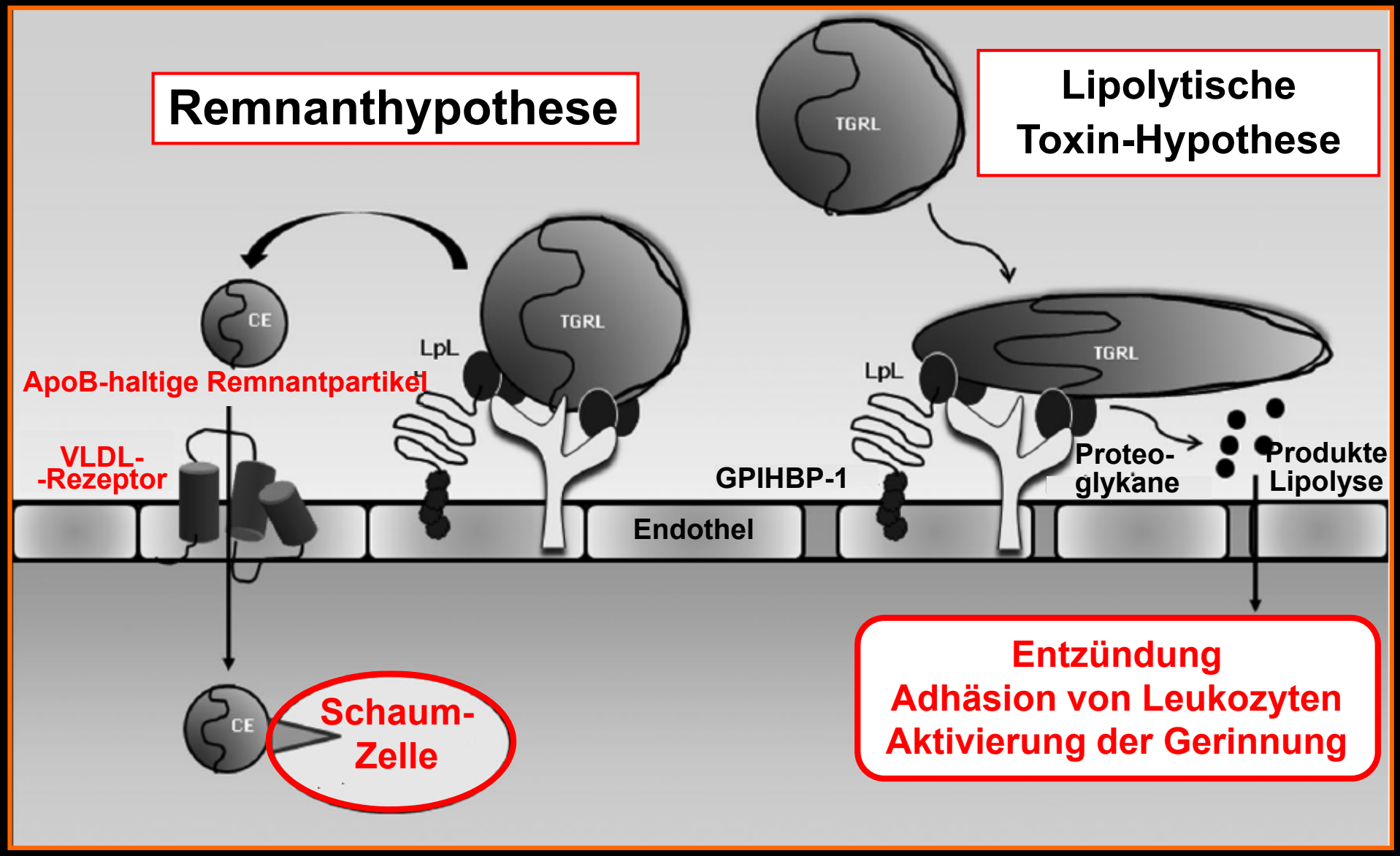
Transport von Lipiden im Blut



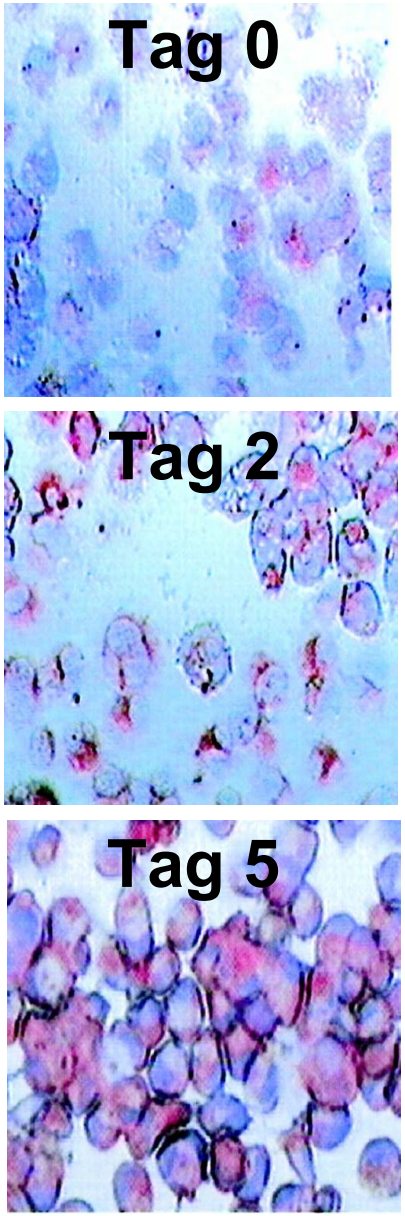
Lipolyse von triglyzeridreichen Lipoproteinen



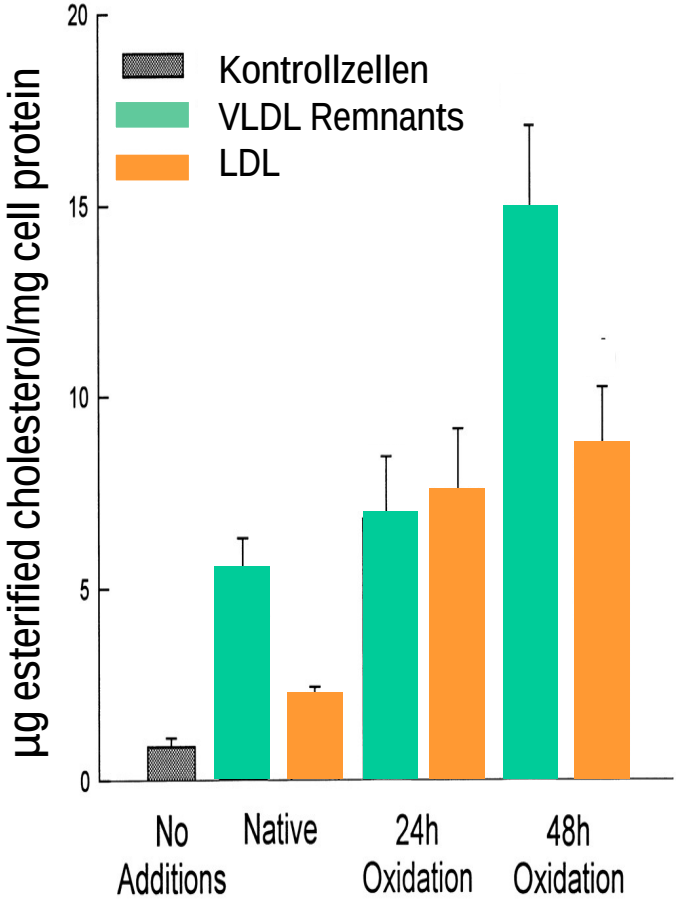
Pro-atherogene Wirkung von Triglyzeriden
Rolle von ApoB-haltigen Remnantpartikeln



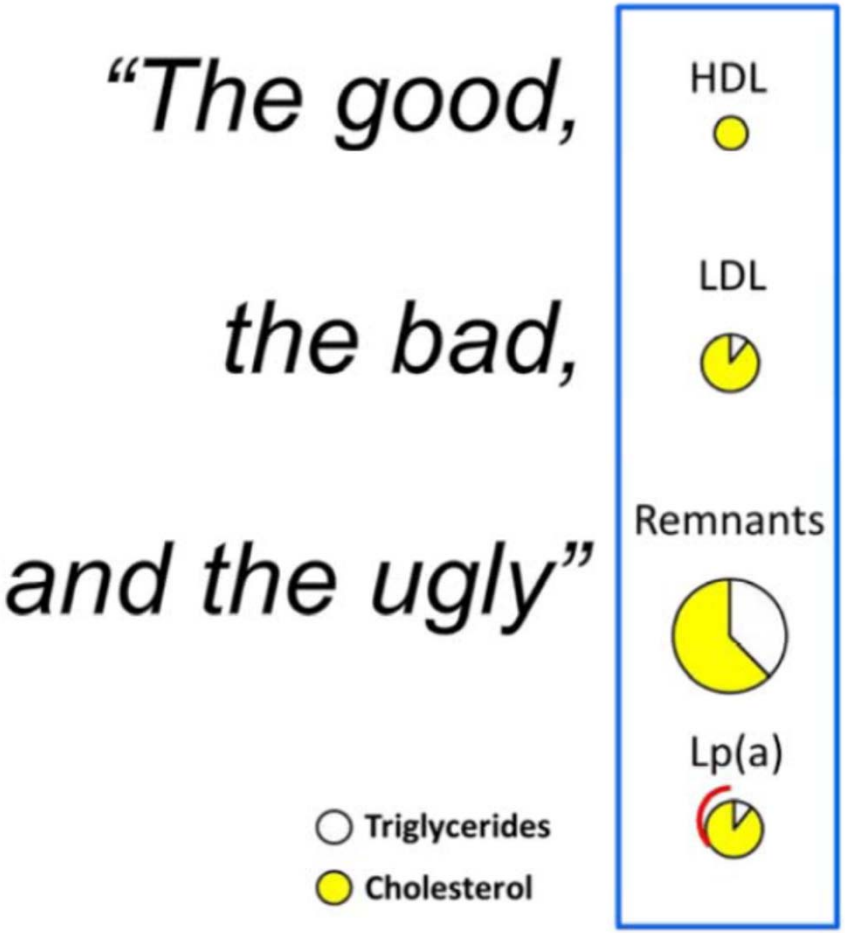
VLDL-Remnants sind pro-atherogen



Aufnahme von VLDL-Remnants in Makrophagen



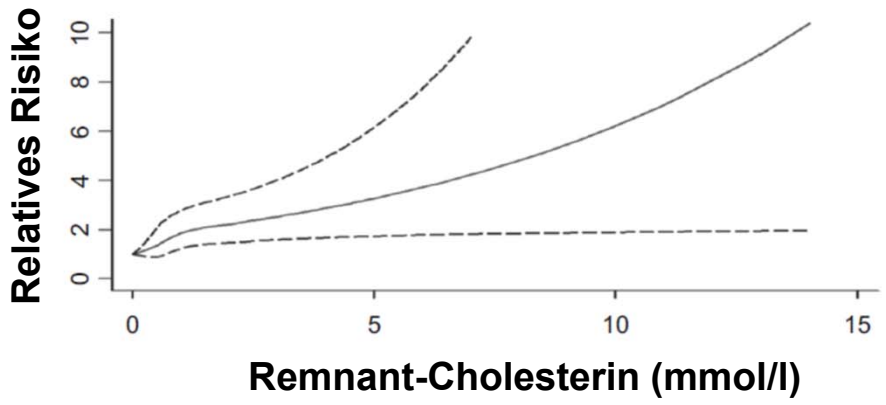
Nicht-nüchterndes Lipidprofil

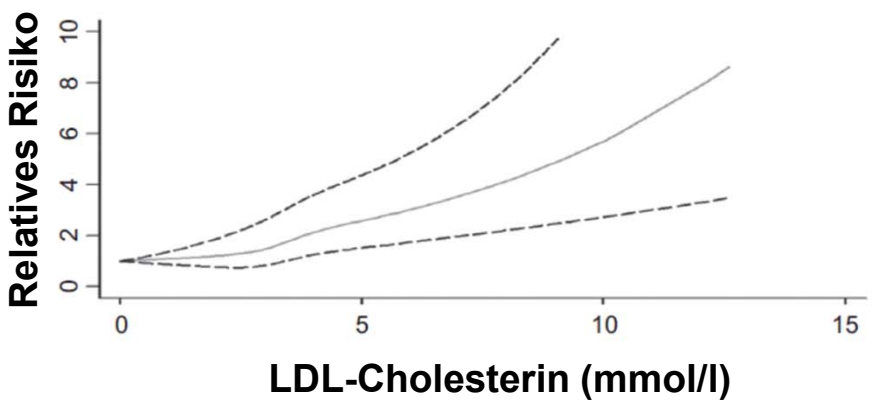


Copenhagen Heart Study und Copenhagen General Population Study

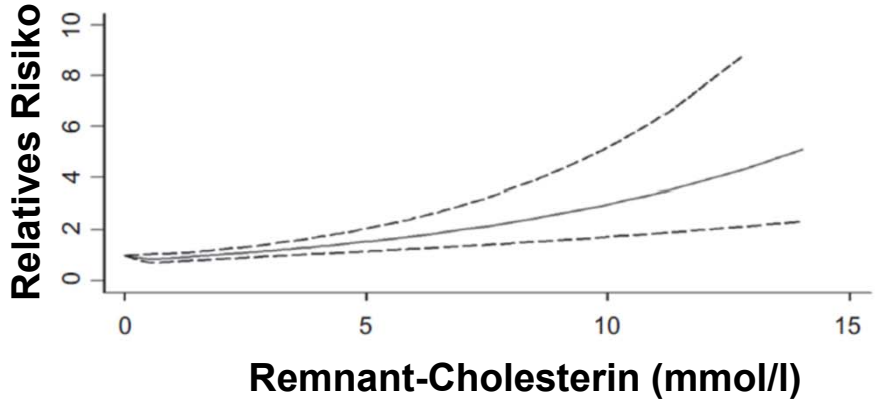
Koronare und Gesamtmortalität in Abhängigkeit von Remnant-Cholesterin und LDL-Cholesterin

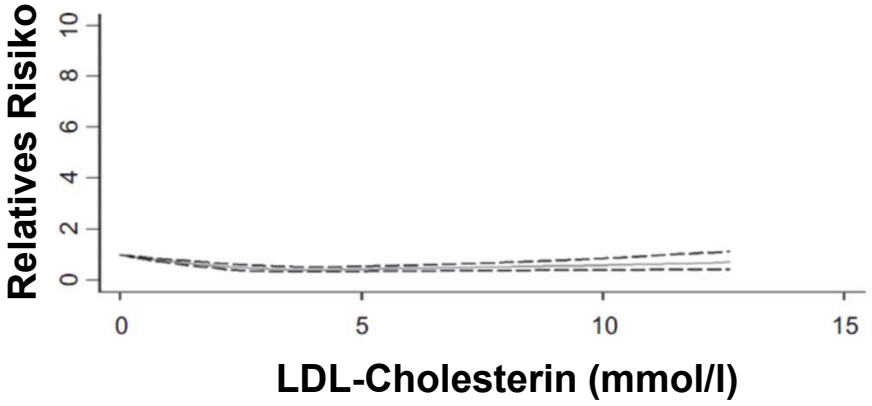
Koronare Sterblichkeit





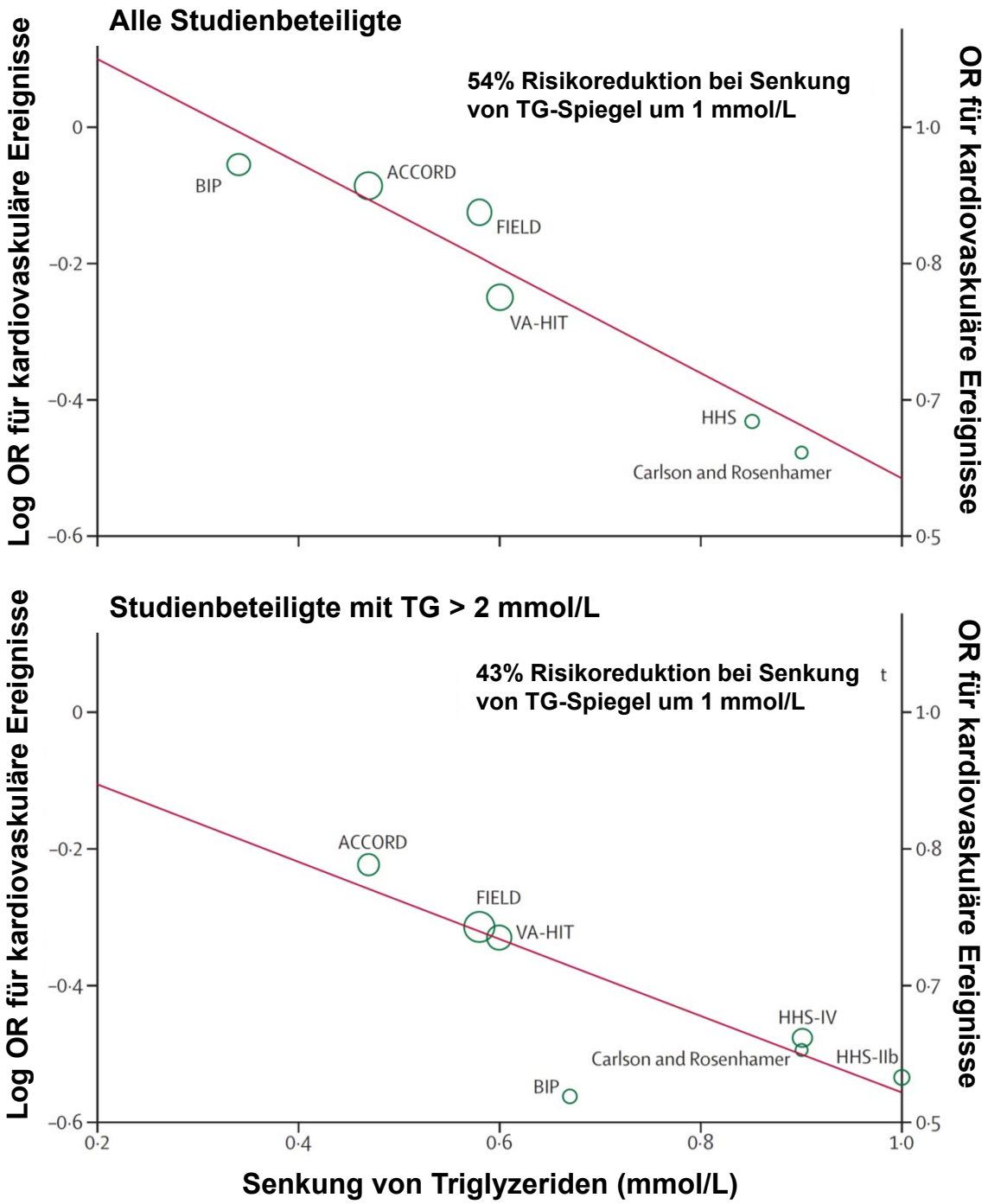
Gesamtsterblichkeit





Varbo A et al. *Clin Chem*. 2015;61:533–543

Senkung von Triglyzeriden im Plasma reduziert kardiovaskuläres Risiko



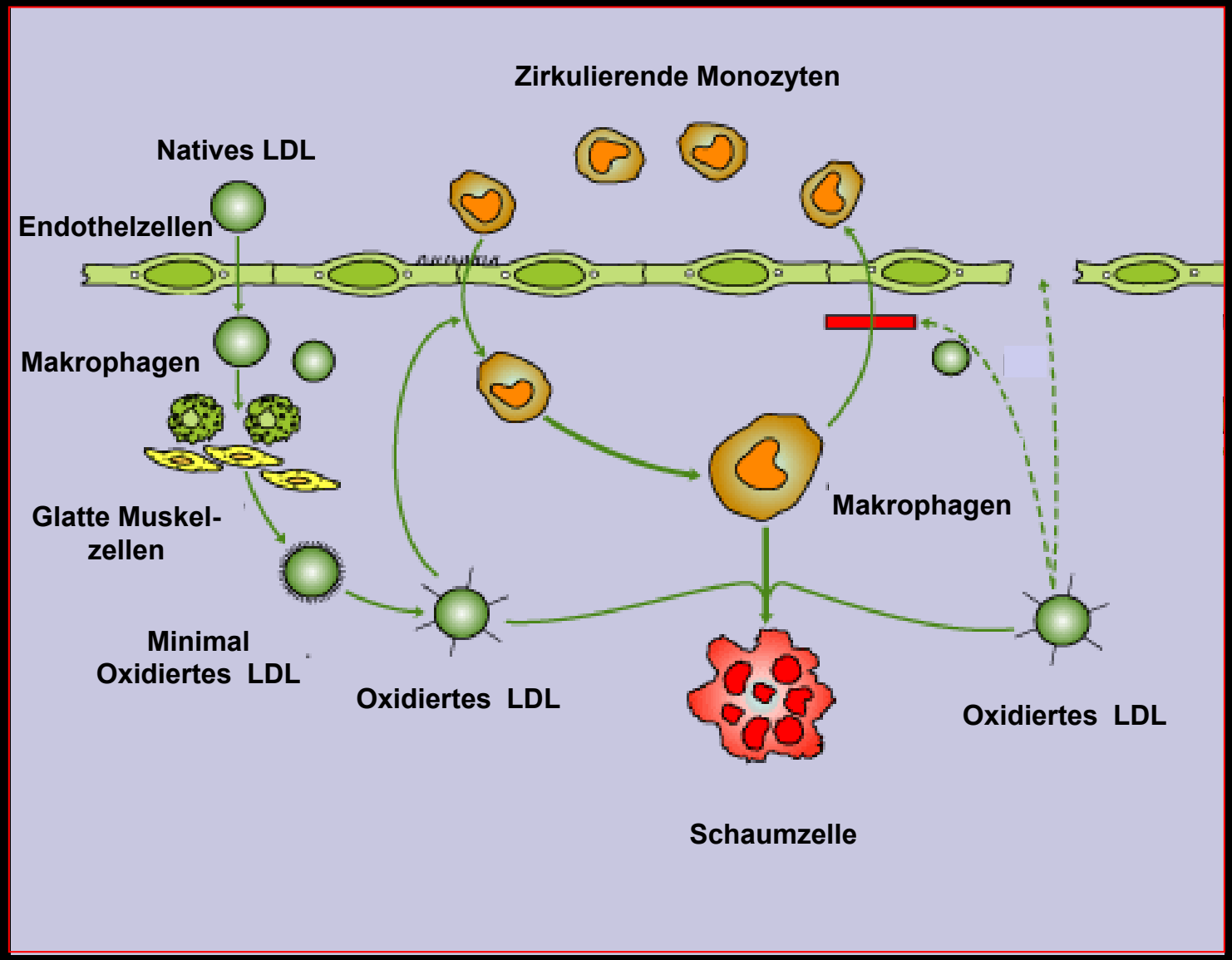
Metaanalyse von 6 Studien mit Fibraten und Niacin
Nordestgaard und Vrabo, Lancet 2014;384:626

Pathogenese der Arteriosklerose
Hauptfragen der letzten 100 Jahre

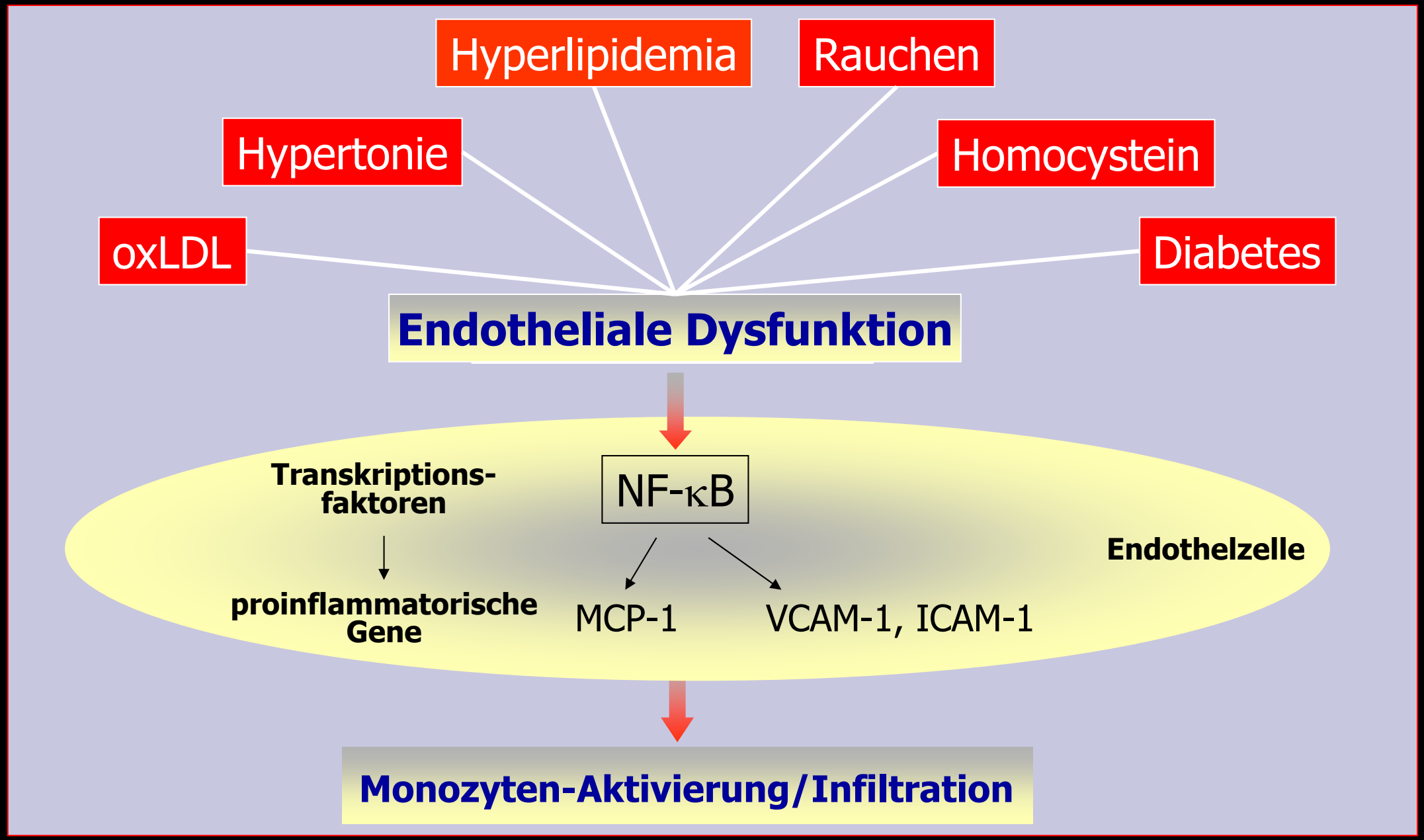
- Welche Mechanismen liegen der Akkumulation des Cholesterins in Makrophagen zugrunde

- **Woher stammen die Makrophagen der Arterienwand?**

LDL, Monozyten und Arteriosklerose



Aktivierung des Endothels



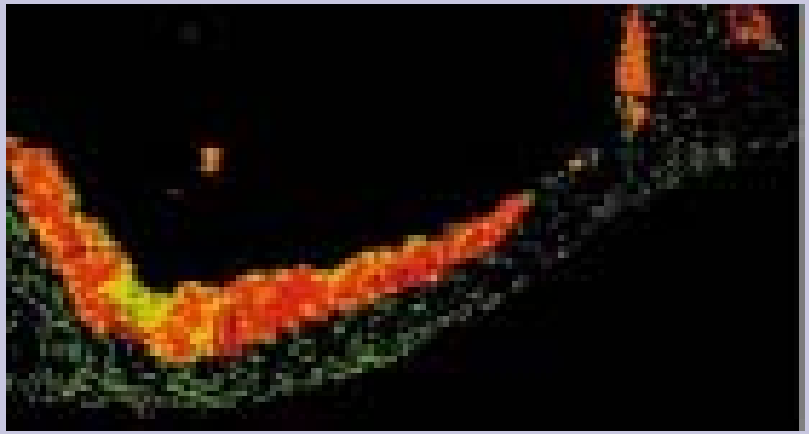
Chemotaxis von Monozyten und Arteriosklerose

Chemotaktische Faktoren

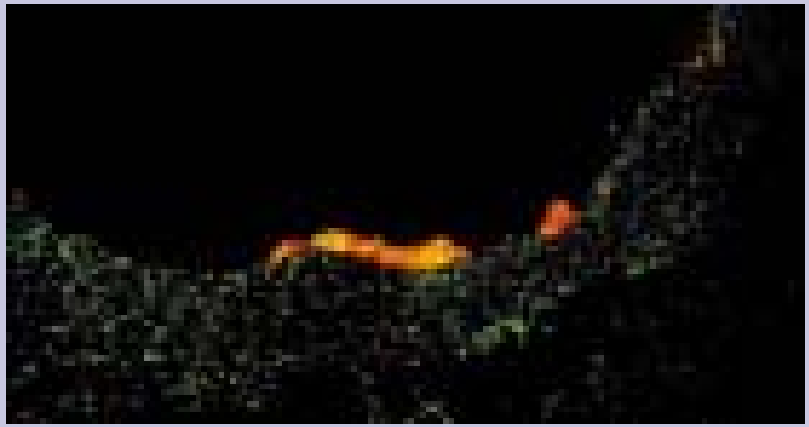
- Monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1)
- Interleukin 8 (IL-8)
- Andere Chemokine
- Komplement (C3a, C5a)
- Hydroperoxide (HPETE)
- Angiotensin-II

Monozyten-Migration

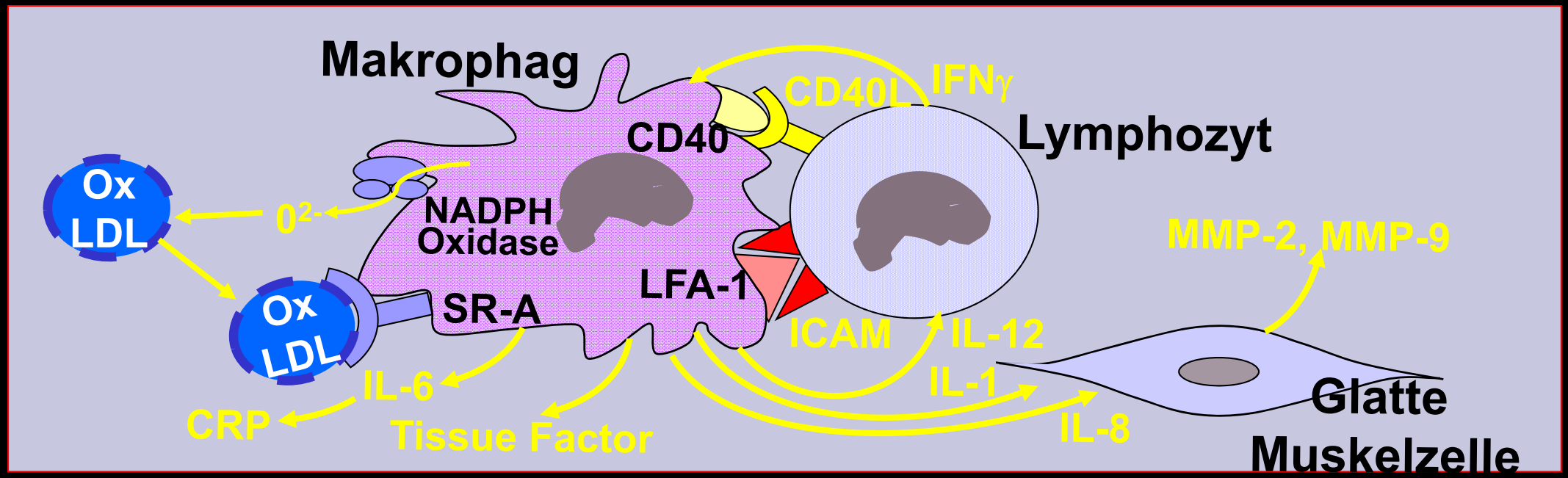
Wild-Typ Maus



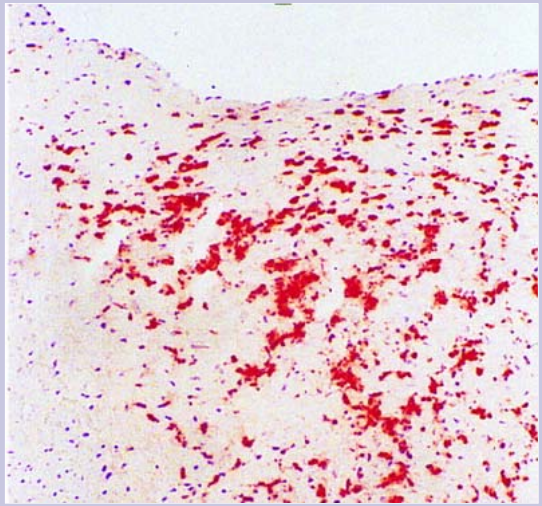
MCP-1-defiziente Maus



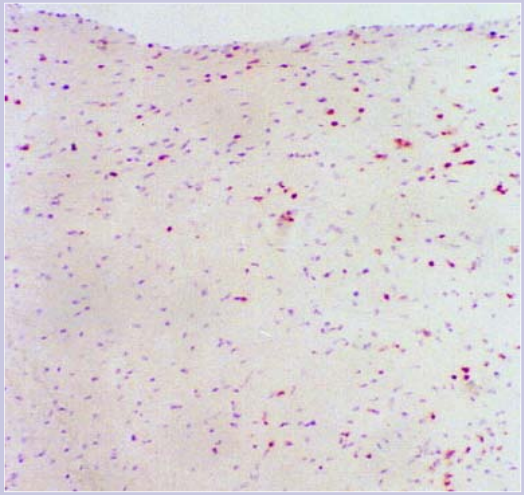
Aktivierung von Makrophagen und die Entzündung



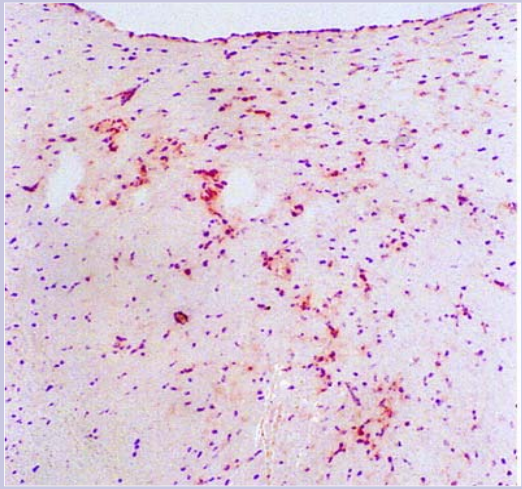
Makrophagen



Lymphozyten



Ox-LDL



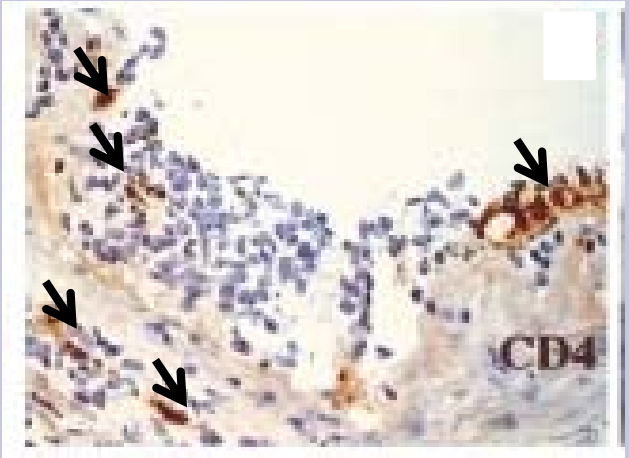
$CD4^+$ T-Zellen begünstigen die Entwicklung der Arteriosklerose in Tiermodellen (Maus)

$ApoE^{-/-}$ Maus
entwickelt Arteriosklerose

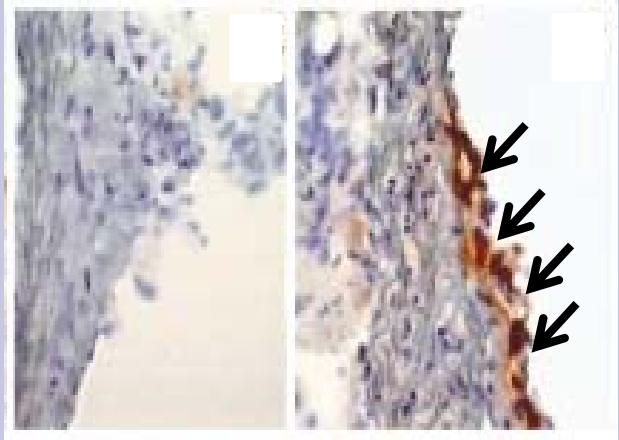
scid Maus
Ø T-Zellen Ø B-Zellen

scid Maus
+ adoptiver Transfer
von T-Zellen

CD4 T-Zellen in Läsionen

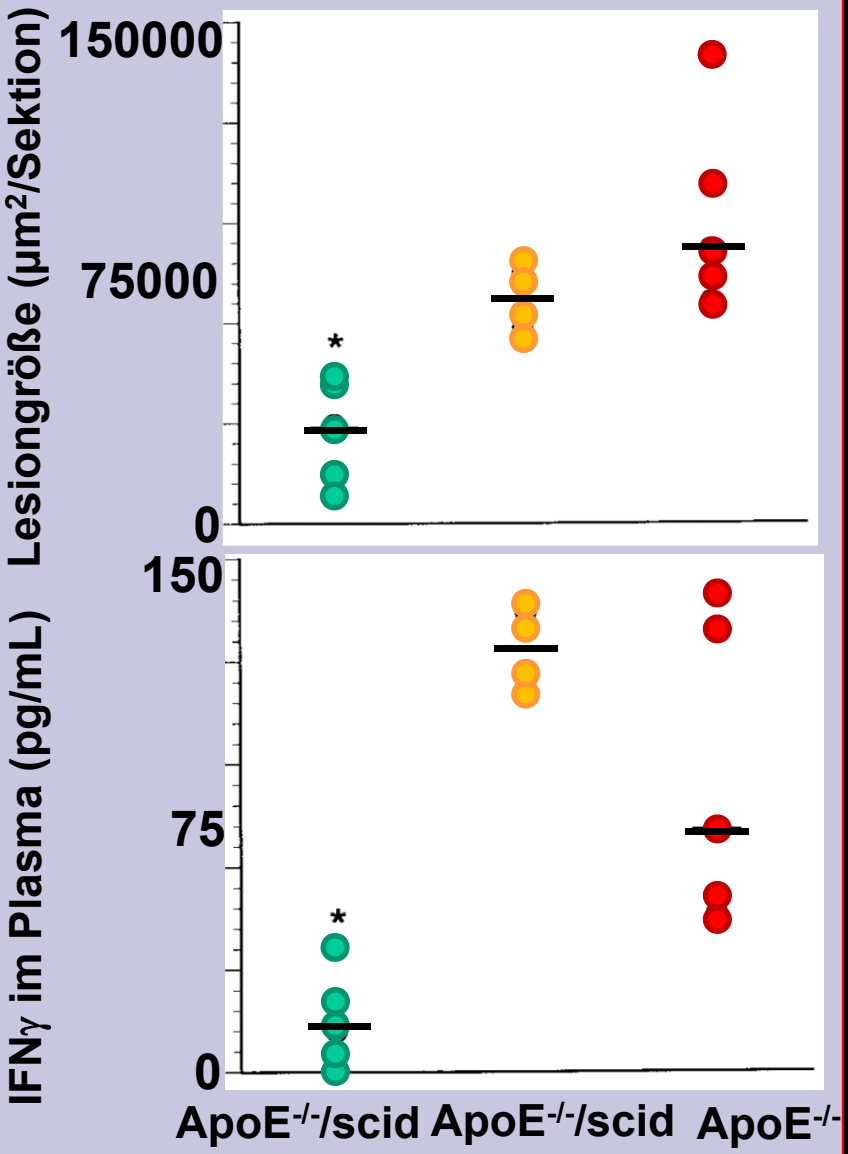


apoE-defizient



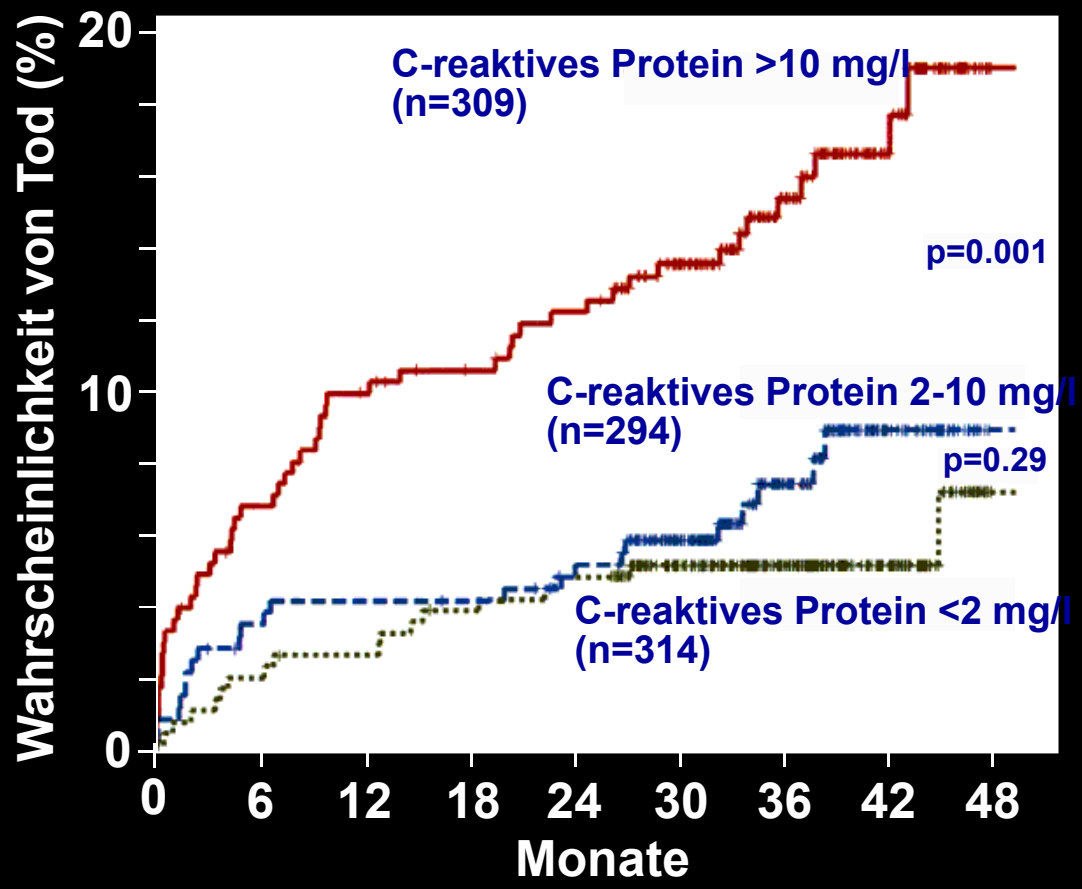
$apoE^{-/-}$/scid

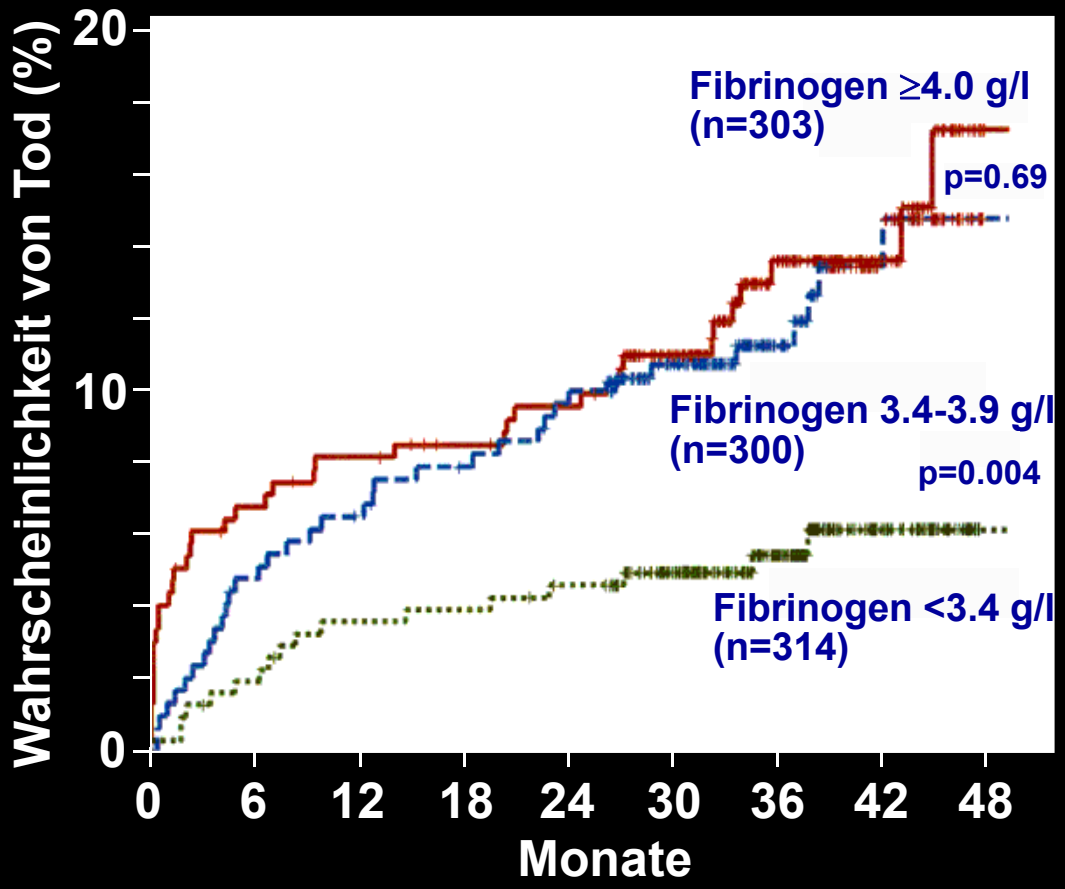
$apoE^{-/-}$/ scid +
+ CD4 T-Zellen



Diagnostische Marker: CRP und Fibrinogen bei Arteriosklerose

Einfluß auf Mortalität bei instabiler KHK:

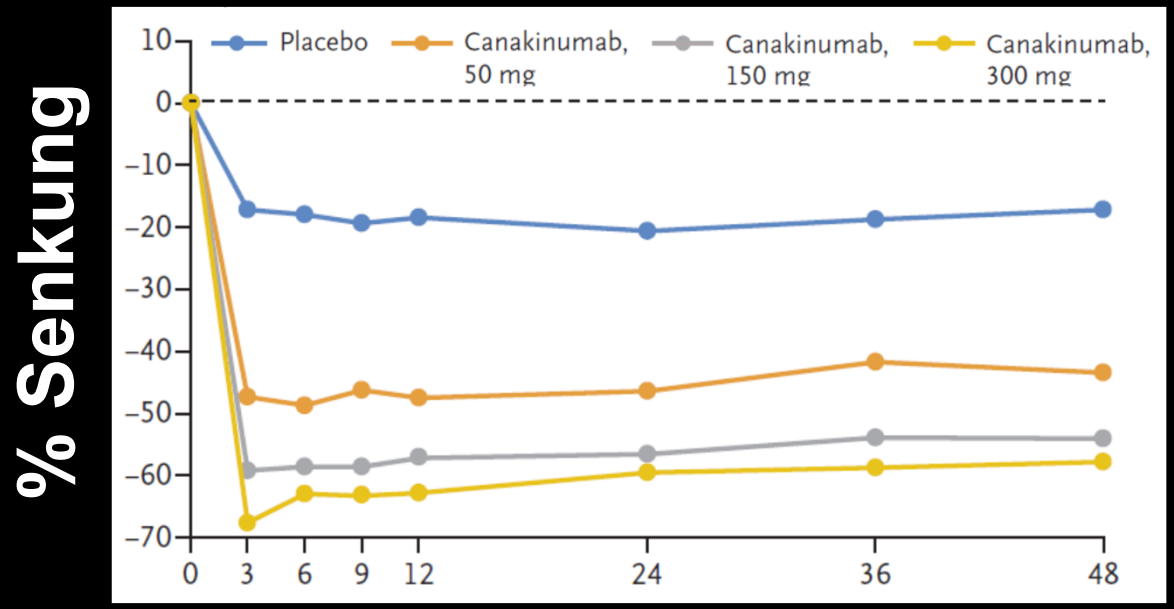




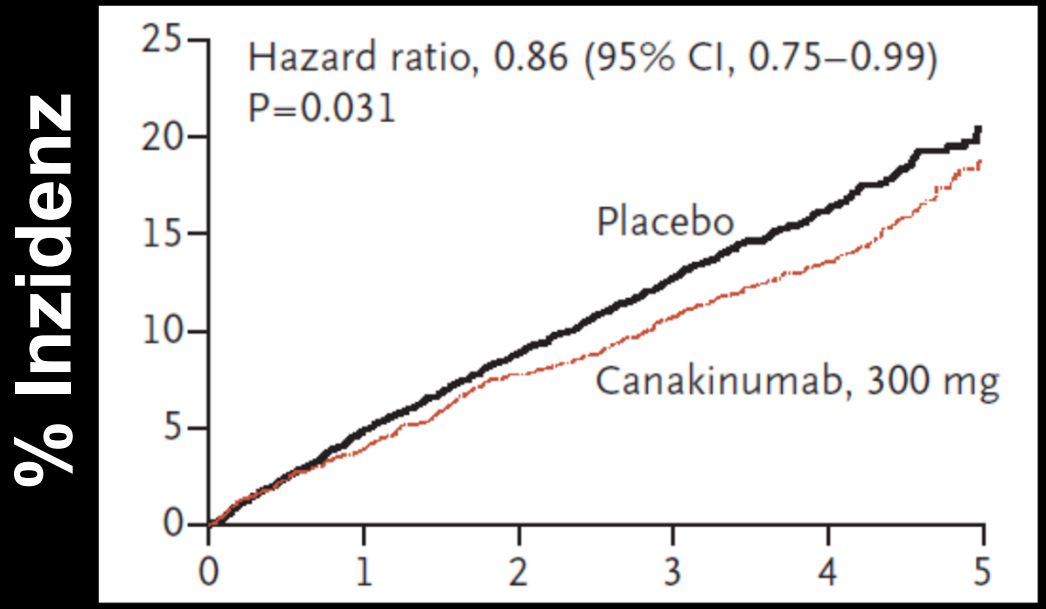
CRP und Koronare Herzkrankheit
CANTOS Study

LDL-Cholesterin ~ 82 mg/dL → NIEDRIG
hsCRP 0.2 mg/dL → ERHÖHT

CRP-Konzentration



Herzinfarkt oder Herztod



- *Randomisierte, doppelblinde Studie von Canakinumab (anti-IL1beta)*
- *Drei Dosen (50 mg, 150 mg, and 300 mg), subkutan, vierteljährlich*
- *10,061 Patienten mit Myokardinfarkt und CRP > 0.2 mg/dL*

Ridker et al. N Engl J Med 2017;377:1119-31

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. Bluthochdruck	ja	5. IL-1beta	nein
6. Diabetes mellitus	ja	6. Myeloperoxidase	nein
7. Familiäre Belastung	nein	7. PLA_2	nein
8. Triglyzeride	ja	8. Fetuin	nein
		9. Harnsäure	ja
		10. NT-proBNP	nein
		11. PAPP-A	nein
		12. CD40/CD40L	nein
		13. und vieles mehr	???