

## 9.3. PATHOPHYSIOLOGIE DES LIPOPROTEINMETABOLISMUS

### 9.3.1. LIPOPROTEINE UND DEREN METABOLISMUS

Lipoproteine sind aus Lipiden und aus sog. *Apoproteinen* aufgebaute komplexe Partikel, die die wasserunlöslichen Fette im hydrophilen Plasma transportieren. Im Plasma sind alle fetthaltigen Substanzen in diesen Partikeln zu finden, mit Ausnahme der Stoffe, die an Albumin binden können. Von diesen sind die nicht-veresterten Fettsäuren (NEFA = non-esterified fatty acid) quantitativ die bedeutendsten, die häufig inkorrekt als „FFA“ (free fatty acid = freie Fettsäure) bezeichnet werden (**tatsächlich** zirkulieren sie nicht in ihrer freien Form, sondern an Albumin gebunden im Blut).

#### KOMPONENTEN DER LIPOPROTEINE

**Triglyceride (TG):** die 3 OH-Gruppen von einem Glycerinmolekül werden mit drei Fettsäuren verestert, diese können die folgenden sein:

- gesättigte Fettsäuren, in denen keine Doppelbindung in der aliphatischen Seitenkette zu finden ist (Palmitat, Stearat)
  - einfach-ungesättigte Fettsäuren (eine Doppelbindung) z.B.: Ölsäure
  - mehrfach-ungesättigte Fettsäuren, z.B.: Linolsäure(n-6/ω-6)\*, Eicosapentaensäure (EPA, n-3/ω-3)
- \* Die Fettsäuren werden anhand der Kettenlänge, sowie der Anzahl und Position der Doppelbindungen unterschieden. Die n/ω Nummer gibt die Position der ersten Doppelbindung, vom Kettenende aus gezählt, an. Die ω-6-Fettsäuren können über pflanzliche Nahrung, die ω-3-Fettsäuren gewöhnlich aus **Fischprodukten** aufgenommen werden. TG sind in den meisten Nahrungsfetten enthalten (Speck, Schmalz, Butter, pflanzliche Öle, Margarine). TG sind apolare Lipide, d.h. sie haben keine Ladung, sondern einen hydrophoben/lipophilen Charakter.

**Phospholipide (PL):** die 2 OH-Gruppen von einem Glycerinmolekül werden mit 2 Fettsäuren verestert (sog. *apolare Schwanzgruppe*), die dritte OH-Gruppe wird mit einem phosphathaltigen, negativ-geladenen Säurerest verestert (sog. *polare Kopfgruppe*). Dieser Säurerest kann z.B. Phosphorylcholin sein, **wie es auch** in einem der bekanntesten Phospholipide, dem Lecithin, zu finden ist. Die Phospholipide sind daher teils hydrophil (hydrophiles Kopfende), teils hydrophob (hydrophober Schwanz): so bilden sie in wässriger Umgebung Mizellen. In der Phospholipid-Doppelschicht der Zellmembran (lipid-bilayer) liegen die hydrophoben Enden (apolare Schwänze) einander gegenüber (innen), während die hydrophilen Enden (polare Köpfe) nach außen in die wässrige Umgebung des Intra-, bzw. Extrazellularraumes ragen.

In der aus einer Phospholipid-Monoschicht bestehenden Hülle (shell) an der Oberfläche der Lipoproteinpartikel sind die Köpfe der Moleküle nach außen gerichtet und berühren die wässrige Phase des Plasmas, während die nach innen gerichteten Schwänze der Moleküle die hydrophoben Lipide berühren, die den Kern des Lipoproteins (core) bilden.

**Cholesterin (Chol):** Kann nur von Tieren synthetisiert werden, deshalb kann es durch pflanzliche Nahrung nicht aufgenommen werden. Alle unsere Körperzellen können jedoch selbst aus Acetat Cholesterin herstellen. Die unveresterte Form von Cholesterin (polares, *freies Cholesterin: FC*) ist ein wichtiger Bestandteil der Zellmembran, wo es so eingelagert ist, dass es mit seiner freien OH-Gruppe in Richtung der Phospholipidköpfe und mit seinem apolaren Steranskelett in Richtung der Phospholipidschwänze weist. Die sog. „Lipid-Rafts“ (Lipid-basierte Membranmikrodomänen), die wie stabile Flöße in der Lipidmembran schwimmen, sind reich an Cholesterin. Cholesterin stabilisiert die Membran auf natürliche Weise und vermindert die Membranfluidität. An diesen Rafts können zahlreiche Membranproteine, z.B. Rezeptoren, verankert werden.

Die OH-Gruppe von Cholesterin kann mit Fettsäuren verestert werden, wobei das Cholesterin seine Polarität verliert (Cholesterinester: CE). Im Lipoproteinpartikel ist das freie Cholesterin in der Hülle zu finden, seine veresterte Form dagegen im Kern.

**Apoproteine:** Die Apoproteine sind oberflächliche Komponenten der Lipoproteine. Es gibt solche Apoproteine, die ausschließlich in einem bestimmten Lipoproteintyp zu finden sind, während andere Apoproteine Bestandteile mehrerer Typen (aber in unterschiedlicher Verteilung) sein können.

## LIPOPROTEINTYPEN, DIE VERTEILUNG UND DIE ROLLE DER LIPOPROTEINE

Die verschiedenen Lipoproteintypen werden an unterschiedlichen Orten gebildet und haben verschiedene Zusammensetzungen und Funktionen beim Lipidtransport. Das Chylomikron (Chy) und das Very-low-density-Lipoprotein (VLDL) sind an TG reiche Lipoproteine, während das Low-density-Lipoprotein (LDL) und das High-density-Lipoprotein (HDL) eher an Cholesterin reich sind.

	CHY	VLDL	IDL	LDL	HDL
<b>Protein (%)</b>	2	10	19	25	55
<b>TG (%)</b>	86	52	23	10	4
<b>Cholesterin (%)</b>	2	7	9	8	1
<b>CE (%)</b>	3	13	29	37	16
<b>Phospholipid (%)</b>	7	18	19	20	24
<b>Dichte (g/ml)</b>	0,95	0,96-1,006	1,006-1,019	1,019-1,063	1,063-1,21
<b>Hauptquelle</b>	Darm	Leber	von CHY+VLDL im Kreislauf	von VLDL im Kreislauf	Darm, Leber, von CHY+VLDL im Kreislauf
<b>Größe (nm)</b>	500	43	27	22	8
<b>Apoproteine</b>	B-48 E, A	(B100) E, A	(B-100) E	B-100	E, A

Es gibt **3 grundlegende Stoffwechselwege** im Lipoproteinmetabolismus: **exogener-, endogener Weg und reverser Cholesterintransport**. Diese verlaufen in gegenseitiger Abhängigkeit.

**1.:** Die aus der Nahrung im Darm absorbierten **exogenen** Lipide werden in Chylomikronen über die Lymphgefäße, bzw. den Ductus lymphaticus, in den Blutstrom transportiert. Im Blutkreislauf ist die an Endothelzellen gebundene Lipoproteinlipase (LPL) fähig, die Triglyceride aus den Chy zu Fettsäuren zu hydrolysieren und diese Fettsäuren in die Gewebe zu transportieren, wo sie verbrannt (Muskel) oder gespeichert (Fettgewebe) werden. Die LPL wird durch Apoprotein CII des Chy aktiviert. Mit der Abnahme des TG-Gehalts wird der Kern des Chy kleiner, und parallel dazu werden auch die oberflächlichen Komponenten teilweise abgespalten („shedding“): z.B. PL, ApoA I und andere Apoproteine, die später die Bestandteile der neu geformten HDL-Partikel (naszentes HDL, HDL-Vorläufer) werden. Gleichzeitig erfolgt ein

Lipidaustausch: Chy-Partikel transferieren TG im Austausch gegen CE zu den HDL-Partikeln. Der Austausch erfolgt über das Cholesterinester-Transferprotein (CETP oder Lipidtransportprotein) im Blutkreislauf. Als Folge der LPL-Wirkung und des Lipidaustausches wird die Lipidzusammensetzung im Chy verändert, so entstehen Chy-Partikel, die viel mehr CE und viel weniger TG enthalten als am Anfang. Diese Partikel werden als Chylomikronenremnants bezeichnet (Chy-Reste). Neben ApoB 48 enthalten die Partikel auch noch ApoE-Proteine. Das ist wichtig, weil der sog. **Remnant-Rezeptor** an der Membranoberfläche der Hepatozyten diese Apoproteine erkennen und die Aufnahme der Remnant-Lipoproteine in die Hepatozyten ermöglichen kann.

**2.:** Die in der Leber synthetisierten **endogenen** Fette werden von der Leber in VLDL-Partikel „verpackt“ und in den Blutstrom abgegeben, um den Bedarf der peripheren Gewebe zu decken. VLDL hat ein ähnliches Schicksal, wie die Chy: die LPL wird genauso durch sein oberflächliches ApoC II aktiviert, wodurch sein TG-Gehalt abnimmt. VLDL nimmt ebenso am Lipidaustausch teil und verliert durch den Shedding-Prozess bestimmte oberflächliche Komponenten. Als Resultat entsteht auch hier ein kleineres, an CE reiches und an TG armes Partikel, an dessen Oberfläche noch ApoE zu finden ist; deshalb ist dieses Partikel als Remnant zu betrachten und wird zum Teil über den Remnant-Rezeptor in die Leber aufgenommen. Dieses Partikel ist eigentlich ein IDL-Partikel, das während seines Metabolismus von allen Apoproteinen außer ApoB 100 befreit wird. Wegen des Fehlens von ApoE kann es vom Kreislauf über den Remnant-Rezeptor nicht eliminiert werden, sondern ausschließlich an den LDL-Rezeptor (LDL-R), der eine spezielle Domäne von ApoB 100 erkennen kann, gebunden und so in die peripheren Zellen und in die Leber aufgenommen werden.

Wenn das LDL-Partikel mit Hilfe seines Rezeptors über Endozytose in die Zelle aufgenommen wird, wird es in einem Lysosom „verdaut“, während der LDL-Rezeptor zurück zur Zellmembran gelangt (recycling). Während der Verdauung werden die CE hydrolysiert, und der FC-Gehalt in der Zelle steigt. Dies hat hauptsächlich 3 Konsequenzen bei der Regulation der zellulären Cholesterinhomöostase:

1. FC wird durch Acyl-CoA-Cholesterin-Acyltransferase (ACAT) in der Zelle verestert, weil die intrazelluläre Speicherung des Cholesterins in Form von CE erfolgt.
2. die LDL-Rezeptorzahl an der Zelloberfläche wird reduziert, d.h. die Gentranskription und die mRNA-Translation des LDL-R werden vermindert, da die Zelle schon ausreichend Cholestein enthält.
3. die intrazelluläre Cholesterinsynthese wird dadurch eingestellt, dass das Schrittmacherenzym der Synthese (HMG-CoA-Reduktase) vermindert produziert wird.

**3.** Im Verlauf vom **reversen Cholesterintransport** wird das von den peripheren Zellen stammende FC verestert und zur Leber transportiert. Dabei spielt das HDL die Hauptrolle, zu dessen Bildung die ApoA-I-Synthese in Leber und Darm, sowie die von VLDL und von den Chy abgespaltenen oberflächlichen Elemente (PL, Apoproteine und FC) beitragen (s. „shedding“). Das neu gebildete (naszente) HDL ist diskoid, scheibenförmig: apolare Lipide, die den Kern bilden würden, sind im HDL kaum zu finden. CE wird vom FC durch die Wirkung der im Kreislauf an das HDL gebundenen Lecithin-Cholesterin-Acyltransferase (LCAT) gebildet. Die Substrate von LCAT sind FC und Lecithin, ihre Produkte sind Lysolecithin und CE. Das andere apolare Lipid, das TG wird jedoch durch die Wirkung von CETP via Lipidaustausch zu den HDL-Partikeln transportiert. Simultan gelangt CE vom HDL in die VLDL/IDL- und Chy-

Partikel. Anschließend werden CE und TG zur Leber geliefert und entweder über den Remnant-Rezeptor oder über den Scavenger-Rezeptor vom HDL (SR-BI, „Reinigungs-Rezeptor“) oder über den LDL-Rezeptor aufgenommen.

Die Leber ist unser einziges Organ, das überschüssiges Cholesterin durch Ausscheidung in die Galle eliminieren und dadurch den Organismus vom Cholesterin befreien kann. Die Eliminierung erfolgt in Form von Gallensäuren oder Cholesterin. Beide unterliegen einer enterohepatischen Zirkulation, und die Ausscheidung wird durch die zur Leber zurückgelieferte Menge geregelt.

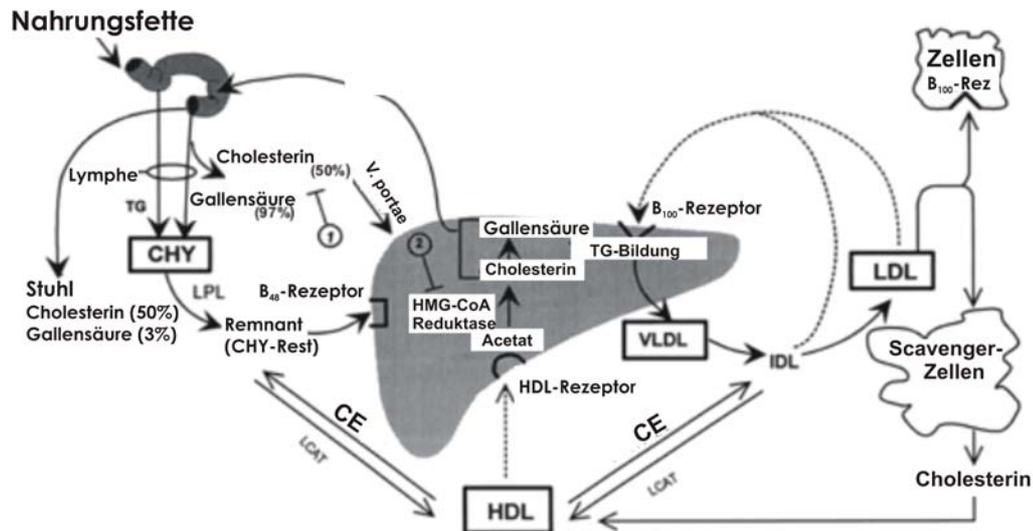


Abb. 9.27.: Exogener und endogener Lipoprotein-Stoffwechsel (der zentripetale und der zentrifugale Weg).

### 9.3.2. HYPERLIPIDÄMIEN

Hyperlipidämien (erhöhter Plasmawert von Lipoproteinen) sind nach **Frederickson** in 5 Haupttypen anhand der erhöhten Lipoproteinfraktion unterteilt und mit römischen Ziffern bezeichnet. Diese sog. phänotypische Klassifizierung wurde von WHO adoptiert, und ist heute noch im Gebrauch.

**Primäre Hyperlipidämien:** können als Defekte des Lipoproteinmetabolismus definiert werden, die bestimmte Schritte direkt betreffen und eine familiäre Anhäufung (vererbte Neigung) aufweisen. Genetischer Determinierung nach sind sie monogen oder polygen bedingt.

EINTEILUNG DER HYPERLIPOPROTEINÄMIEN NACH FREDERICKSON			
Phänotyp	beteiligte Lipoproteine	stark erhöhtes Lipid	leicht erhöhtes Lipid
I	Chy	TG	Chol
IIa	LDL ( $\beta$ )	Chol	
IIb	LDL ( $\beta$ ) + VLDL (Prä- $\beta$ )	Chol + TG	
III	IDL ( $\beta$ )	Chol + TG	
IV	VLDL (Prä- $\beta$ )	TG	Chol
V	VLDL (Prä- $\beta$ ) + Chy	TG	Chol

Die am häufigsten vorkommenden 2 Formen sind:

- a) - *Familiäre Hypercholesterinämie* (FH) mit Hyperlipoproteinämie Typ IIa beruht auf einem vererbten genetischen Defekt des LDL-Rezeptors. FH ist eine monogene Krankheit von kodominanter Vererbung, d.h. auch die Heterozygoten sind betroffen, aber die Erhöhung ihres Plasmacholesterinspiegels ist nicht so drastisch wie bei den Homozygoten. Die homozygote Form kommt in der Bevölkerung nur selten vor, aber die heterozygote Form erscheint mit einer Häufigkeit von 1:500. Während die Homozygoten bereits vor ihrem 10. oder 20. Lebensjahr aufgrund der frühzeitigen Entwicklung einer schweren Atherosklerose an koronarer Herzkrankheit leiden, ist dies bei den Heterozygoten "nur" im Erwachsenenalter typisch (ab dem 35. Lebensjahr). Bei den Homozygoten sind Cholesterinablagerungen an den Sehnen, Handflächen und sogar auf der Hornhaut in Form von sog. Xanthomen bzw. Arcus lipoides corneae schon früh zu beobachten. Bei den Heterozygoten können ebenfalls solche Veränderungen vorkommen, aber sie äußern sich erst später und fehlen oft ganz. LDL kann über seinen Rezeptor aus dem Kreislauf nicht entfernt werden, deshalb gelangt es in nicht spezifischer Weise ins Interstitium. Hier wird es modifiziert/oxidiert, dann nehmen Monozyten/Makrophagen durch ihre Scavenger-Rezeptoren das ox-LDL-Partikel (oxidativ modifiziertes LDL), das für sie einen chemotaktischen Reiz bewirkt, auf. Dabei werden die Phagozyten zu Schaumzellen, die später zerfallen, und das Cholesterin wird in der extrazellulären Matrix abgelagert. Das löst die Herausbildung der atherosklerotischen Plaque aus. Die Plaque bildet sich in der subendothelialen Schicht der Gefäßwand heraus, was von außen nicht bemerkbar ist, aber die Folgen sind ernst..
- b) - *Familiäre kombinierte Hyperlipidämie*: geht mit Hyperlipoproteinämie Typ IIb oder Typ V einher. Sie hat einen polygenen Erbgang, ihre Folgen sind aber genauso schwer wie bei den FH-Heterozygoten. Ihr Vorkommen ist in der Population ung. 1:300.

**Sekundäre Hyperlipidämien:** treten mit solchen Grunderkrankungen auf, bei denen nicht (nur) ein bestimmter Schritt des Lipoproteinmetabolismus betroffen ist und keine direkte genetische Determination nachzuweisen ist. Neben den Volkskrankheiten, die eine große Zahl der Bevölkerung betreffen, gehören auch selteneren Krankheiten zu diesen Grunderkrankungen, nach deren adäquater Behandlung auch die Lipoprotein-Stoffwechselstörung sich normalisieren kann.

Für die mit der Adipositas und mit dem begleitenden metabolischen Syndrom (und/oder Diabetes Typ 2) assoziierte Hyperlipidämie ist eine simultane Erhöhung vom Cholesterin- und TG-Spiegel typisch (Typ IV, V bzw. I). Bei der Erklärung dieser Erhöhung wird der wegen der Insulinresistenz auftretenden LPL-Aktivitätsverminderung und dem folgenden Mechanismus große Bedeutung beigemessen: infolge der Aktivierung der hormonsensitiven Lipase werden vermehrt freie Fettsäuren von der Peripherie in die Leber transportiert, dort werden sie zwar teils gespeichert (Steatosis hepatis), aber größtenteils in Form von VLDL in den Blutkreislauf sezerniert. Als Ergebnis werden die Lipidspiegel neben einer verminderten peripheren „Lipid-Clearance“ (= Lipidelimination aus dem Kreislauf) erhöht.

Die durch Alkoholabusus verursachte Hyperlipidämie betrifft vor allem die TG-Werte (Typ IV, V). Ethanol wird in der Leber durch dieselben Stoffwechselwege

oxidiert wie die Fettsäuren (mikrosomales Enzymsystem). Als Folge wird die Fettsäureoxidation gehemmt, was zur Einlagerung von Fett in die Leber (Steatosis, Fettleber) und zur gesteigerten TG/VLDL-Bildung führt.

Die bei Leberschädigung auftretende Hyperlipidämie (gewöhnlich Typ III) ist die Folge der verminderten Lipoprotein-Eliminierungsfähigkeit der Leber. Bei Cholestase wurde die Erscheinung einer ungewöhnlichen Lipoproteinfraktion (LP-X) beschrieben, in der Albumin und „gebundenes“ Cholesterin zu finden sind.

Beim nephrotischen Syndrom wird über Proteinurie eine bedeutende Menge von Albumin und AI-Apoprotein verloren. Auf den Mangel an ihnen antwortet die Leber mit einer erhöhten Proteinsynthese, wobei eine Überproduktion nicht nur von ApoA I, sondern von ApoB 100 auftritt. Dies hat eine erhöhte VLDL-Sekretion zur Folge. Der niedrige HDL-Spiegel zeigt aufgrund des chronischen ApoA-I-Verlustes sogar neben einem mäßig erhöhten LDL-Wert eine atherogene Konstellation. Beim chronischen Nierenversagen können neben der Proteinurie urämische Toxine durch LPL-Hemmung zur Herausbildung von Hyperlipidämie beitragen.

Bei chronischen entzündlichen Krankheiten (rheumatoide Arthritis, SLE, usw.) stimuliert der erhöhte Zytokinpiegel (IL-1 $\beta$ , TNF $\alpha$ , IL-6 usw.) einerseits die periphere Lipolyse, andererseits verursacht Insulinresistenz im Skelettmuskel und löst die Produktion der Akutphase-Proteine in der Leber aus (z.B.: CRP = C-reaktives Protein). Diese Proteine und die Zytokine rufen eine Gefäßendotheldysfunktion hervor und hemmen den ersten Schritt des reversen Cholesterintransports, bei dem das Cholesterin aus der Zelle ins HDL-Partikel gelangen würde. Es hat Hyperlipidämie und atherogenen Zustand zur Folge.

Hypothyreose führt infolge der Verminderung der LDL-Rezeptorzahl zur Hypercholesterinämie (Typ II, III, evt. IV). Mit Schilddrüsenhormonersatz kann die Störung schnell normalisiert werden.

Mit steigendem Alter ist in der Population eine Erhöhung des Lipidspiegels zu beobachten. Wegen der schützenden Wirkung von Östrogen ist das Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse bei prämenopausalen Frauen geringer: im Vergleich zu gleichaltrigen Männern haben sie einen höheren HDL- und einen niedrigeren Gesamtcholesterinspiegel. Das Progesteron verfügt jedoch über keine Schutzwirkung, deshalb kann Hyperlipidämie während der Schwangerschaft häufiger auftreten. Auch Kortikosteroide und anabolische Steroide können die TG- und Cholesterinspiegel erhöhen, ebenso wie die früher als Diuretika häufiger gebrauchten Thiazide. Die Betablocker (antihypertensive Medikamente) können den TG-Wert erhöhen.

Lipoprotein-a (Lp-a) enthält Apoprotein-a, das eine Variante von ApoB 100 ist. An ApoB 100 wird über eine Disulfidbrücke eine solche Proteinkette gebunden, die die enzymatische Wirkung vom Plasminogenaktivator hemmt. Deshalb verfügt Lp-a über eine antifibrinolytische und prothrombotische Wirkung.

## DIE ROLLE DER LIPIDE IM PROZESS DER ATHEROSKLEROSE

### 1. Endothelschädigung

#### Schädigende Faktoren:

- Bluthochdruck — große Scherkräfte, vor allem an Gefäßaufzweigungsstellen
- Erhöhte Serumlipoproteinspiegel (hauptsächlich LDL, VLDL+ niedriges HDL)
- Rauchen — gesteigerte Bildung von freien Sauerstoffradikalen (ROS = reactive oxygen species)
- Insulinresistenz — erhöhter Blutzuckerspiegel

### Folgen der Endothelschädigung:

*Unzureichende gefäßerweiternde Mechanismen:* ↓NO-Produktion, ↓PGI<sub>2</sub>, ↑Bildung von **Endothelin-1** (Et-1). Auch die Endothelinwirkung verändert sich. Das Endothelin kann an einem intakten Endothel wirkend die NO-Produktion erhöhen. Wenn das Et-1 jedoch an einem geschädigten Endothel (über einen anderen Rezeptormechanismus vermittelt) wirkt, wird seine direkte vasokonstriktorische Wirkung dominieren; auch die Proliferationsfähigkeit der vaskulären Glattmuskelzellen steigt (↑TXA<sub>2</sub>-Bildung).

*Adhäsionsmoleküle* erscheinen an der Endotheloberfläche: P-Selektin, E-Selektin (leukocyte rolling = Leukozytenrollen), **VCAM-1**, **ICAM-1** (Adhäsion, Migration).

*Die auf die Leukozyten chemotaktisch wirkenden Zytokine* werden im geschädigten Endothel produziert: Monozyten-chemotaktisches Protein-1 (MCP-1), Makrophagen-Kolonie-stimulierender Faktor (M-CSF). Diese lösen die Migration der an der Oberfläche angehefteten Monozyten in die Intima aus.

*Zytokine*, wie **TNF $\alpha$** , **IL-1 $\beta$** , **IL-6** werden produziert, die den Entzündungsprozess in Gang setzen.

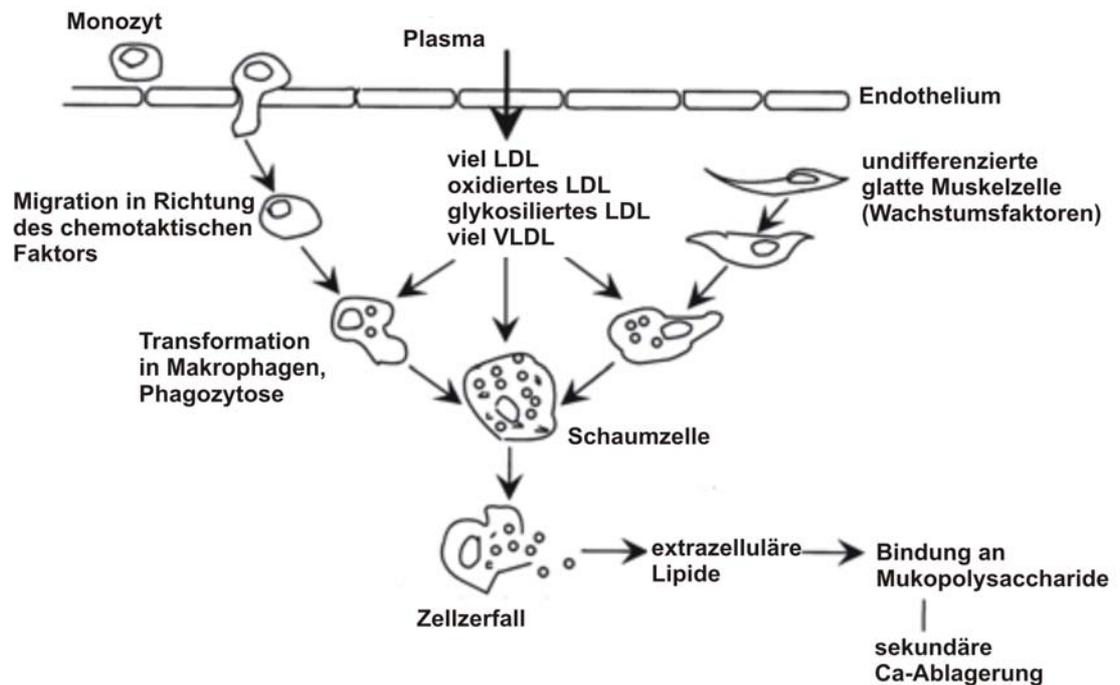


Abb. 9.28.: Die Rolle der Lipide im Prozess der Atherosklerose.

### Bildung von „Fettstreifen“ (Fatty streaks)

Viele LDL-Partikel wandern in die Gefäßwand. Hier binden sie sich an Fasern der extrazellulären Matrix, was die Verweildauer der lipidreichen Partikel an der Gefäßwand und das Risiko für chemische Modifikation (Oxidation, Acetylierung, Glykation) erhöht. Die modifizierten LDL-Partikel erzeugen weitere Endothelschädigung, und als chemotaktisch wirkende Faktoren lösen sie Rekrutierung und Aktivierung der Monozyten und deren Transformation in Makrophagen aus, die vermehrt Rezeptoren für die veränderten Lipoproteine exprimieren (Scavenger-Rezeptoren (SR)). Die modifizierten LDL-Partikel werden von den peripheren LDL-

Rezeptoren (LDL-R) nicht erkannt, sie können ausschließlich über SR aufgenommen werden. Mehrere Typen von SR sind bekannt, wie z.B.: SRA, SRB1, CD68, die vor allem an der Oberfläche der zu Makrophagen differenzierten Monozyten zu finden sind. Diese Rezeptoren funktionieren dem Konzentrationsgradienten entsprechend, ohne negativen Feedback-Mechanismus (d.h. im Gegensatz zur Aufnahme über LDL-Rezeptoren ist die Aufnahme über den Scavenger-Pathway unbegrenzt, die Expression von Scavenger-Rezeptoren wird nämlich durch den zellulären Cholesteringehalt nicht beeinflusst). Die Makrophagen können daher mit Cholesterinestern überladen werden und sich in **Schaumzellen** (foam cell) umwandeln. Früher glaubte man, dass die Bildung der Schaumzellen ein irreversibler Vorgang ist, und Lipidüberladung von Schaumzellen zum Zelltod und zur Freisetzung ihrer Lipide im Extrazellulärraum führt. Jedoch sind auch solche Faktoren vorhanden, die gegen den atherogenen Prozess wirken können.

Faktoren, welche die Hemmung der Atherombildung modulieren.

- **Das Enzym Paraoxonase** (befindet sich im HDL), und ist in der Lage, das minimal oxidierte LDL unschädlich zu machen, d.h. oxidierte Phospholipide vom LDL-Partikel durch Hydrolyse zu entfernen.

-Das durch **das ABCA1-Gen** (ATP-Binding Cassette A1) kodierte Protein (ATP-bindender Kassetten-A1-Transporter), das auch **Cholesterinefflux-regulierendes Protein** (**CERP** = cholesterol-efflux regulatory protein) genannt wird, ist für den Transport von FC aus den Makrophagen verantwortlich.. Dieses Cholesterin wird vom HDL aufgenommen und in durch LCAT-veresterter Form zurück zur Leber transportiert.

-Die Schaumzellen produzieren auch ApoE-Proteine, die bei der Entfernung von Lipoproteinen eventuell helfen können.

## 2. Entzündung - Entstehung der instabilen Plaque 1.

Die Entzündung wird von der *Endothelschädigung*, vom *modifizierten LDL*, von *aktivierten Makrophagen* und von wirkungsgemäß hierher gewanderten *Lymphozyten* ausgelöst und aufrechterhalten.

Die vom Endothel und von aktivierten Makrophagen gebildeten entzündlichen Zytokine TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6 rufen eine verstärkte Kaskade hervor, verstärken die SR-Expression an den Makrophagen und die Rekrutierung von weiteren Monozyten, die von diesen Zytokinen aktiviert werden.

Folgen der Entzündung:

Die *Makrophagen* produzieren neben den Zytokinen auch noch **ROS**, dadurch steigern sie die Geschwindigkeit der Endothel- und Gewebeschädigung und die der LDL-Modifikation. Auch lysosomale Enzyme können von Makrophagen freigesetzt werden, sie können die umgebenden Zellen beschädigen. Die LDL-Oxidation kann durch die in **Makrophagen** lokalisierte **Myeloperoxidase (MPO)** gesteigert werden.

## 3. Fibrose - Entstehung der instabilen Plaque 2.

Durch die Entzündungsprozesse (von Wachstumsfaktoren, z.B. **PDGF** (= platelet-derived growth factor = Plättchen-abgeleiteter Wachstumsfaktor), der nicht nur in den Thrombozyten, sondern auch im geschädigten Endothel und in den aktivierten Makrophagen produziert wird, + vom Zytokin Interferon- $\gamma$  (**INF $\gamma$** ) angeregt) werden die **vaskulären glatten Muskelzellen (aus der Media)** in die Intima gelockt und **aktiviert**. Sie wandeln sich in **Myofibroblasten** um, die eine hohe Proliferationsrate erfüllen und

Matrixproteine sowie diese Proteine spaltende Enzyme (Kollagenase, Elastase, Stromolysine) produzieren.

Die sich schnell teilenden Myofibroblasten und die von ihnen synthetisierte extrazelluläre Matrix führen zur Fibrose. In der Mitte der Plaque bilden die zerfallenen Schaumzellen und die aus denen freigesetzten Lipide einen weichen Lipidkern, der von einer dünnen, fibrösen „Kappe“ bedeckt ist. Unter dem Einfluss von Scherkräften im Gefäßlumen neigt diese Kappe „im Schulterbereich“ zum Aufreißen. Auf die Plaqueruptur wirken das Vorhandensein der aktivierten Makrophagen und die gesteigerte Aktivität der proteolytischen Enzyme der Matrix fördernd = instabile Plaque. Durch die Ruptur werden Stoffe aus der Plaque und Kollagenfasern der Gefäßwand freigesetzt, was eine Thrombose induziert. Der Thrombus kann einen vollständigen (z.B. AMI) oder einen partiellen und periodischen Gefäßverschluss hervorrufen (instabile Angina).

#### **4. Komplexe Plaque**

Wenn eine fortgeschrittene Fibrose mit Ca-Ablagerung in der Plaque vorliegt, neigt die Plaque zur Ruptur nicht mehr, eine oberflächliche Erosion (Usurierung) kann dagegen zur Thrombozytenadhäsion und zum partiellen oder vollständigen thrombotischen Gefäßverschluss führen. Aufgrund von chronischen, mehrfachen, aber kleinen Gefäßverschlüssen entsteht eine ischämische Herzkrankheit, die heute auch als ischämische Kardiomyopathie genannt wird.

#### BEHANDLUNGSPRINZIPIEN DER HYPERLIPIDÄMIEN

**1.: Diät:** - Optimalisierung der Kalorienzufuhr, Erreichen und Aufrechterhalten eines idealen Körpergewichtes (BMI 20-25)

- Gesamtfettaufnahme reduzieren (unter 30% der Kalorienzufuhr)
- den Anteil von mehrfach ungesättigten Fettsäuren steigern (Pflanzen-, Fischöle)
- die tägliche Cholesterinaufnahme unter 300 mg reduzieren (weniger Fleisch, Fett, Speck) (N.B.: 1 Hühnerei enthält ca. 300 mg Cholesterin!)
- Bevorzugung der Zufuhr von komplexen Kohlenhydraten, die reich an Diätfasern sind (Vollkornprodukte, pflanzliche Nahrung)

**2.: Körperliche Bewegung:** nicht nur zur Gewichtsabnahme, sondern sie wirkt an sich sehr vorteilhaft

**3.: Medikamentöse Therapie** wird benötigt, wenn die Zielwerte der Serumlipide trotz der Umstellung der Lebensgewohnheiten nicht erreicht werden. Bei Patienten mit keinen atherosklerotischen Risikofaktoren sollten der **Gesamtcholesterinspiegel unter 5,2 mM**, der **LDL-Cholesterinspiegel unter 3,0 mM**, der **HDL-Spiegel über 1,2 mM** gehalten werden. Wenn kardiovaskuläre Risikofaktoren vorliegen, gelten strengere Zielwerte.

Statine: hemmen das Enzym HMG-CoA-Reduktase, sind bei der Reduzierung des Cholesterinspiegels wirksam, da von der Leber mehr LDL aufgenommen wird. In den letzten 7-9 Jahren wurde nachgewiesen, dass die antiatherogene Wirkung der Statine größer ist, als es sich allein aus der Reduzierung des Cholesterinspiegels ergeben würde. Im Hintergrund können ihre zusätzlichen entzündungshemmenden Effekte stehen. Zu den möglichen Nebenwirkungen der Statine gehören die Leberfunktionsstörungen und die Rhabdomyolyse (besonders im Fall einer Arzneimittelinteraktion mit Fibraten).

Fibrate: wirken über den PPAR $\gamma$ -Rezeptor, senken vor allem die Triglycerid-Werte. Die Fibrate fördern die Fettsäureoxidation in der Leber, und die VLDL-„Clearance“ aus dem Plasma.

Anionenaustauscherharze: verhindern die enterohepatische Rezirkulation des Cholesterins und der Gallensäure, dadurch wird mehr LDL in die Leber aufgenommen und mehr Cholesterin wird mit der Galle sekretiert. Ihr Nachteil ist, dass sie auch z.B. die fettlöslichen Vitamine binden.

Nikotinsäurederivate: vermindern —die periphere Lipolyse hemmend— das Fettsäureangebot an die Leber, sowie die Fettsäuresynthese in der Leber, deshalb werden die VLDL-Synthese und -Exkretion verringert. Außerdem steigern sie die HDL-Bildung.

N-6 Fettsäuren: (Fisch) vermindern durch die Hemmung der VLDL Synthese die TG- und Cholesterinwerte.

Zukünftige Möglichkeiten: Steigerung der antioxidativen Wirkung von HDL (Paraoxonase). Pharmakologische Manipulation des Liver-X-Rezeptors (LXR) und Farnesoid-X-Rezeptors (FXR) der Leber. LXR bindet oxidierte Cholesterinderivate, FXR bindet Gallensäurederivate, beide fördern den reversen Cholesterintransport und die Cholesterinsekretion der Leber in die Galle.