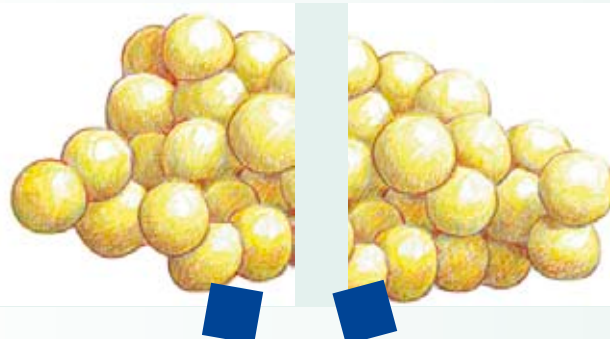


Themenheft

# ■ Fettstoffwechsel und Arteriosklerose



# Ihr Labor vor Ort in einem starken Verbund



Der LADR-Verbund ist einer der größten und leistungsstärksten Zusammenschlüsse medizinischer Laboratorien Europas. In Deutschland arbeiten heute 11 Laborarztpraxen und medizinische Versorgungszentren zusammen.

Ein Team hochmotivierter Experten der medizinischen Labordiagnostik steht Ihnen im LADR-Verbund zur Verfügung. Mit über 30 Laborgemeinschaften werden mehr als 15.000 niedergelassene Ärzte versorgt. Fast 200 Krankenhäuser vertrauen Ihre Analytik den LADR-Laboratorien an.

## Inhaltsverzeichnis

<b>Fettstoffwechselstörungen und Arteriosklerose</b>	<b>4</b>
Risikofaktoren der Arteriosklerose	4
<b>Laboruntersuchungen</b>	<b>5</b>
<b>Physiologie des Fettstoffwechsels</b>	<b>5</b>
Lipoproteine	5
Cholesterin	6
Triglyceride	6
Apolipoproteine	6
Lipolytische Enzyme	6
<b>Pathogenität der Lipoproteine</b>	<b>7</b>
<b>Epidemiologie und Arterioskleroserisiko</b>	<b>7</b>
Berechnung des kardiovaskulären Risikos (PROCAM-Score)	8
Risikoklassifizierung	9
<b>Definition und Einteilung der Hyperlipoproteinämien</b>	<b>10</b>
<b>Äthiologie der Hyperlipoproteinämien</b>	<b>10</b>
Reaktiv-physiologische Hyperlipoproteinämien	10
Sekundär-symptomatische Hyperlipoproteinämien	10
Familiäre Hypercholesterinämie	11
Familiäre kombinierte (gemischte) Hyperlipidämie	11
Familiäre Hypertriglyceridämie	12
Familiäre Dysbetalipoproteinämie (Typ III-Hyperlipoproteinämie)	12
Chylomikronämie-Syndrom	12
Familiäre Hypoalphalipoproteinämie	12
<b>Klinische Symptomatik der Hyperlipoproteinämien</b>	<b>12</b>
Arteriosklerose und Folgeerkrankungen	12
Pankreatitis	12
Xanthome	13
Fettleber	13
<b>Therapie der Hyperlipoproteinämien</b>	<b>13</b>
<b>Therapiestufen</b>	<b>14</b>
Stufe 1 - Basistherapie	14
Stufe 2 - Diättherapie	14
Stufe 3 - Sport	14
Stufe 4 - Lipidsenkende Medikamente	14
<b>Lipoprotein (a)</b>	<b>16</b>
<b>Homocystein</b>	<b>17</b>
Ursachen der Hyperhomocysteinämie	18
Präanalytik	19
Therapie	19
<b>Hochsensitives C-reaktives Protein</b>	<b>19</b>

## Fettstoffwechselstörungen und Arteriosklerose

Fettstoffwechselstörungen gehören zu den wichtigsten Risikofaktoren für die Arteriosklerose (Synonym: Atherosklerose). Die Arteriosklerose ist die wichtigste und häufigste krankhafte Veränderung der Arterien mit Verhärtung, Verdickung, Elastizitätsverlust und Lumeneinengung. Sie verläuft während Jahrzehnten inapparent bis zu einem fortgeschrittenen Stadium, in dem die ersten klinischen Manifestationen auftreten. Dabei handelt es sich meistens um eine Angina pectoris, einen Herzinfarkt oder den plötzlichen Herztod. Die Akutgeschehen haben als Ursache eine Koronarthrombose, die gewöhnlich von der Ruptur einer dazugehörigen atheromatösen Plaque herrührt.

Die Instabilität der Plaque korreliert mit ihrem Gehalt an Lipiden. Daher gehören Fettstoffwechselstörungen zu den wichtigsten Risikofaktoren für die Arteriosklerose. Neue Untersuchungen machen auch eine entzündlich-infektiöse Genese der Arteriosklerose wahrscheinlich – unter anderem wurde eine persistierende Chlamydia pneumoniae-Infektion als Ursache diskutiert. Entsprechend wurde ein das C-reaktive Protein als weiterer Risikofaktor für die Arteriosklerose nachgewiesen.

In den industrialisierten Ländern beträgt der Anteil der Todesfälle durch Herz-Kreislaufkrankheiten an der Gesamtheit aller Todesfälle fast 40%. Herz-Kreislaufkrankheiten sind eine der wichtigsten Ursachen von Arbeitsunfähigkeit und verfrühtem Tod.

### Risikofaktoren der Arteriosklerose

#### 1. Unbeeinflussbare Risikofaktoren

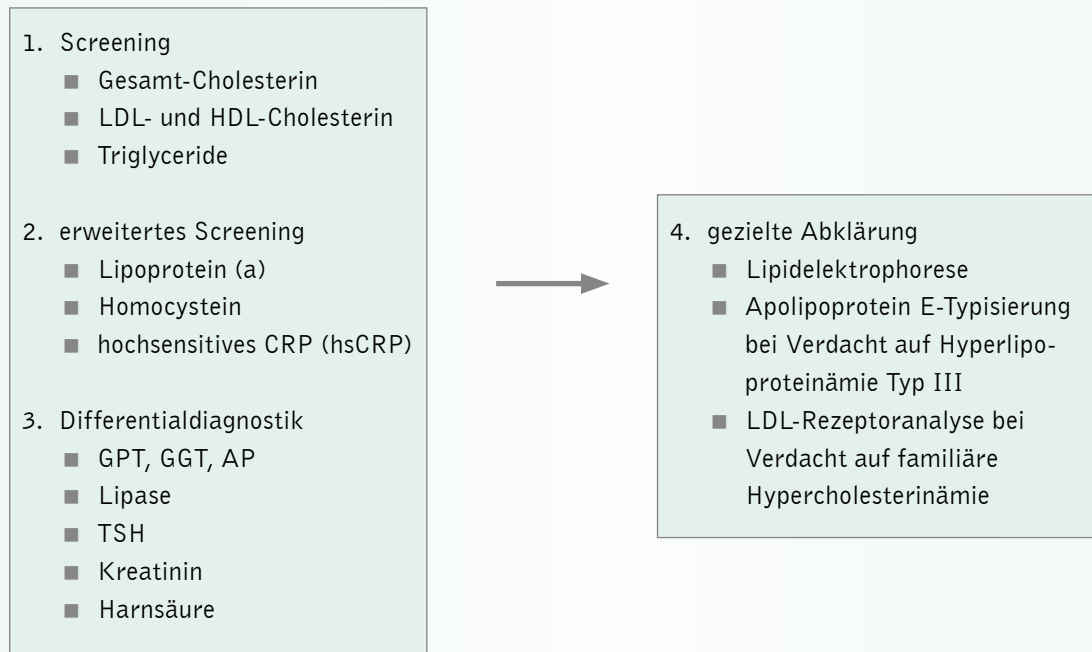
- Familiäre Disposition (Infarkte in der Familienanamnese)
- Lebensalter
- Männliches Geschlecht

#### 2. Beeinflussbare Risikofaktoren

- Risikofaktoren 1. Ordnung
  - Fettstoffwechselstörungen
  - Bluthochdruck
  - Diabetes mellitus und Metabolisches Syndrom
  - Zigarettenrauchen
  
- Risikofaktoren 2. Ordnung
  - Erhöhtes hochsensitives CRP ( $> 3$  mg/L)
  - Hyperhomocysteinämie ( $> 12$   $\mu$ mol/L)
  - Erhöhtes Lipoprotein(a) ( $> 30$  mg/dL)
  - Hyperfibrinogenämie ( $> 300$  mg/dL)
  - Bewegungsmangel
  - Psychosoziale Risikofaktoren: Negativer Stress, niedriger sozialer Status u.a.

## Laboruntersuchungen

Zur Abklärung von Fettstoffwechselstörungen und anderen Ursachen der Arteriosklerose sind folgende Laboruntersuchungen sinnvoll:



## Physiologie des Fettstoffwechsels

### Lipoproteine

Die Lipoproteine des Plasmas bestehen aus Lipiden (Cholesterin, Triglyceride, Phospholipide) und Apolipoproteinen. Nach ihren Dichteklassen unterscheidet man Chylomikronen, VLDL (*very low density lipoproteins*), LDL (*low density lipoproteins*) und HDL (*high density lipoproteins*). Aufgrund ihrer unterschiedlichen Ladungen kann man sie in der Lipidelektrophorese auftrennen.

Während Chylomikronen im Nüchternserum nicht vorkommen, beträgt der Anteil der VLDL etwa 10 %, der Anteil der LDL etwa 70 % und der der HDL etwa 20 %.

Dichteklassen	Elektrophorese	Hauptfunktionen
Chylomikronen	keine Wanderung im elektrischen Feld	Transportvehikel für exogene Triglyceride
VLDL	prä- $\beta$ -Lipoproteine	Transportvehikel für endogene Triglyceride, Vorläufer der LDL
LDL	$\beta$ -Lipoproteine	Endprodukt der VLDL, Transportvehikel für Cholesterin zu den extrahepatischen Zellen, Regulator der zellulären Cholesterinhomöostase
HDL	$\alpha$ -Lipoproteine	Transportvehikel für Cholesterin zur Leber, Regulator der zellulären Cholesterinhomöostase und Lipolyse

## **Cholesterin**

Cholesterin wird im Körper ubiquitär synthetisiert und ist ein essenzieller Bestandteil von Zellmembranen und Lipoproteinen sowie ein Vorläufer für die Synthese der Steroidhormone und der Gallensäuren. Im Gegensatz zu den ebenfalls endogen synthetisierten Triglyceriden und Phospholipiden kann der Sterolring des Cholesterinmoleküls nicht mehr abgebaut werden. Es ist daher erforderlich, das peripher synthetisierte oder im Darm resorbierte Cholesterin zur Leber zu transportieren, wo es zum Teil in Gallensäuren umgewandelt wird, zum anderen Teil unverändert über die Galle, die als Emulsionsmittel dient, in den Darm ausgeschieden wird.

Cholesterin wird im Plasma wegen seiner geringen Wasserlöslichkeit ausschließlich als Komplex mit Apolipoproteinen transportiert. Der Hauptteil von Cholesterin wird in der LDL-Fraktion transportiert, der Rest in der HDL- und VLDL-Fraktion und nur wenig in den Chylomikronen.

## **Triglyceride**

Die in der Natur vorkommenden Fette bestehen vorwiegend aus Triglyceriden, auch Neutralfette genannt. Die Triglyceride sind Ester von Glycerin mit 3 Fettsäureresten, wobei im menschlichen Depotfett vor allem die geradzahligen, unverzweigten Monocarbonsäuren mit 18 oder 16 Kohlenstoffatomen mit oder ohne Doppelbindungen, insbesondere Ölsäure und Palmitinsäure, vorkommen.

Die Triglyceride sind somit ein Gemisch verschiedener Triacylglycerine. Analog zum Cholesterin werden auch die Triglyceride im Plasma wegen ihrer schweren Löslichkeit in wässrigem Milieu an Apolipoproteine gebunden transportiert. Triglyceridreiche Lipoproteine sind die Chylomikronen (exogene, mit der Nahrung aufgenommene Triglyceride) und die VLDL.

## **Apolipoproteine**

Apolipoproteine sind Eiweiße, die eine wichtige Rolle als Transportproteine von Lipiden, als Rezeptorbindungsproteine und als Aktivatoren von lipolytischen Enzymen spielen.

## **Lipolytische Enzyme**

Die lipolytischen Enzyme haben eine Funktion als „*clearing factors*“ und stellen über die Hydrolyse von triglyceridreichen Fettpartikeln und HDL die Versorgung der Gewebe mit freien Fettsäuren sicher.

Die Lipoproteinlipase ist auf den Endotheloberflächen extrahepatischer Kapillaren lokalisiert und hydrolysiert die Triglyceride in Chylomikronen und VLDL. Der Abbau von Chylomikronen und VLDL ist eine Voraussetzung für die Entfernung dieser Partikel aus der Zirkulation. Die Lipoproteinlipase kann aber auch als Ligand wirken und die Bindung von triglyceridreichen Lipoproteinen an ihre Rezeptoren und die Internalisierung in die Zellen ermöglichen.

Die hepatischen Triglyceridlipasen sind eine Enzymgruppe mit Triglyceridlipase-, Monoglyceridlipase- und Phospholipaseaktivität. Sie finden sich auf den Kapillarendothelien von Leberzellen und bauen triglyceridreiche Lipoproteine und HDL-Partikel ab.

Die Lecithin-Cholesterin-Acyltransferase (LCAT) wird in der Leber synthetisiert. Die im humanen Serum vorhandenen Cholesterinester werden zu etwa 90 % durch die Wirkung dieses Enzyms gebildet. LCAT spielt eine zentrale Rolle im Metabolismus der Lipoproteine, besonders im HDL- Stoffwechsel.

## Pathogenität der Lipoproteine

Den LDL wird eine besonders hohe Atherogenität angelastet. Auch die IDL (*intermediary density lipoproteins*), die beim Hyperlipidämie-Typ III in der Elektrophorese als breite  $\beta$ -Bande zwischen den prä- $\beta$ - und  $\beta$ -Lipoproteinen nachweisbar sind, haben eine hohe Atherogenität. IDL sind Katabolisierungsprodukte der VLDL (*VLDL-Remnants*) und Vorläufer der LDL.

Lipoprotein (a) ist strukturell mit LDL verwandt und besitzt ebenfalls eine hohe Atherogenität. Es ist ein eigenständiges Lipoprotein, und seine Erhöhung im Plasma gilt als unabhängiger Risikofaktor der Arteriosklerose.

Die Atherogenität der VLDL ist nur gering.

Die HDL ermöglichen und beschleunigen den Abtransport von Cholesterin aus Zellen und aus Gefäßwänden und führen das Cholesterin der Leber zu. Sie wirken damit in vieler Hinsicht funktionell den LDL entgegen. Erhöhte HDL-Cholesterinwerte bedeuten einen relativen Schutz in Bezug auf das Arterioskleroserisiko. Deshalb sollte bei der Bewertung der Atherogenität des LDL-Cholesterins das HDL-Cholesterin mit berücksichtigt werden. Cholesterinerhöhungen, die vorwiegend auf erhöhten HDL-Cholesterinwerten ( $> 65$  mg/dL) beruhen und besonders bei Frauen vorkommen, stellen kein Arterioskleroserisiko dar und sind nicht behandlungsbedürftig.

Die ausgeprägtesten Risikoerhöhungen für die Arteriosklerose finden sich bei extremen LDL- und IDL-Cholesterinerhöhungen sowie bei extremen HDL-Cholesterinverminderungen.

Ausgeprägte Hypertriglyceridämien können eine Pankreatitis auslösen. Bei reiner Chylomikronämie sind schon Triglyceridwerte von 800 mg/dL bedenklich, bei reiner VLDL-Erhöhung muss ab 2.000 mg/dL mit einer Pankreatitis gerechnet werden.

## Epidemiologie und Arterioskleroserisiko

Herzinfarkt und Schlaganfall sind für etwa die Hälfte aller Todesfälle in Deutschland verantwortlich, rufen darüber hinaus chronische Behinderungen hervor und tragen damit erheblich zu den Kosten im Gesundheitswesen bei. Der Prävention kommt darum eine besondere Bedeutung zu.

In der Altersgruppe über 40 Jahren haben über 50 % der Bevölkerung in den westlichen Industrieländern Cholesterinwerte über 200 mg/dL (5,2 mmol/L). Außerdem sind ernährungs- und lebensstilbedingte Hypertriglyceridämien über 200 mg/L (2,3 mmol/L) häufig. Beim Erwachsenen gehört die Suche nach einer Hyperlipoproteinämie zum Routineprogramm der Vorsorge kardiovaskulärer Risikofaktoren. Bei Kindern sollte die Cholesterinkonzentration gemessen werden, wenn deren Eltern oder Verwandte ersten Grades vor dem 60. Lebensjahr Herz-Kreislaufkrankheiten aufweisen oder einer der Eltern an familiärer Hyperlipidämie leidet oder einen Cholesterinwert von mehr als 300 mg/dL (7,8 mmol/L) aufweist.

Generell kommt die koronare Herzkrankheit selten bei Cholesterinwerten unter 160 mg/dL (4,1 mmol/L). Mit 200 mg/dL (5,2 mmol/L) ist ein Schwellenwert erreicht, jenseits dessen das Krankheitsrisiko zuerst mäßig und ab 260 mg/dL (6,7 mmol/L) stark ansteigt.

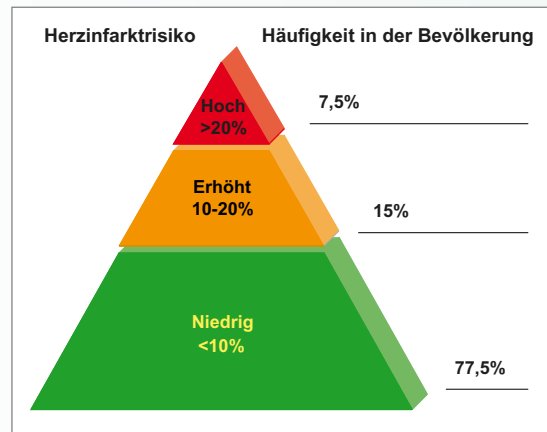
Während für das *Screening* die alleinige Bestimmung des Gesamtcholesterins genügt, sollte zur Beurteilung von Werten über 200 mg/dL (5,2 mmol/L) die LDL- und HDL-Cholesterinkonzentration mit bestimmt werden.

Hypertriglyceridämien führen vor allem dann zu einem erhöhten Arterioskleroserisiko, wenn gleichzeitig das LDL-Cholesterin erhöht ist.

## Berechnung des kardiovaskulären Risikos (PROCAM-Score)

Ergebnisse der PROCAM-Studie zeigen, dass 7,5 % der männlichen arbeitenden Bevölkerung trotz fehlender Symptome ein über 20 %iges Risiko haben, innerhalb von 10 Jahren einen Herzinfarkt zu erleiden (Abb. 1). Von der Möglichkeit, frühzeitig das Herzinfarktrisiko zu bestimmen und gezielte Therapiemaßnahmen einzuleiten, können insbesondere diese Patienten profitieren.

Die Bedeutung eines einzelnen Risikofaktors für kardiovaskuläre Erkrankungen hängt wesentlich von der Ausprägung weiterer Risikofaktoren ab. Mit den Ergebnissen der PROCAM-Studie wurde ein Score entwickelt, der es erlaubt, anhand weniger Messwerte und klinischer Angaben das individuelle kardiovaskuläre Risiko zu berechnen. Die Risikostratifizierung mit dem PROCAM-Score ermöglicht eine Therapie, die sich am Globalrisiko des Patienten ausrichtet. Für die Berechnung des Herzinfarktrisikos werden lediglich die Ergebnisse von vier Laboranalysen benötigt: Blutzucker, HDL-, LDL-Cholesterin und Triglyceride. Darüber hinaus gehen Geschlecht, Alter, systolischer Blutdruck, Antihypertonikaeinnahme, Raucherstatus, Diabetes mellitus und die familiäre Belastung in die Berechnung mit ein.

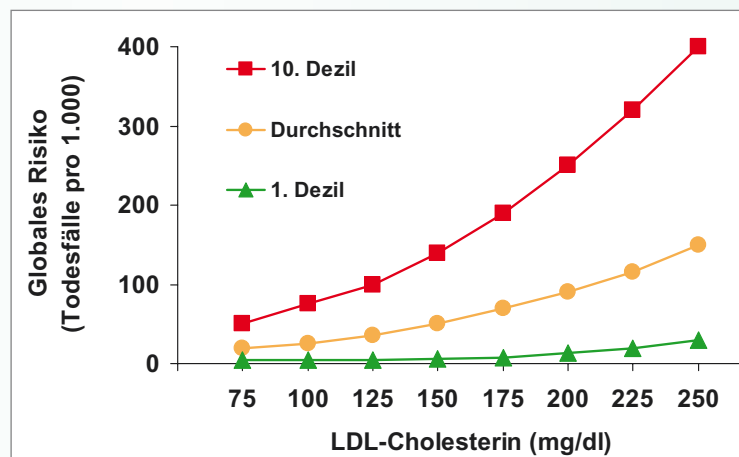


Laboruntersuchungen: Blutzucker, HDL- und LDL-Cholesterin, Triglyceride

**Material ■ 1 mL Serum**

Der PROCAM-Score erlaubt es, das kardiovaskuläre Globalrisiko eines Patienten unter gleichzeitiger Berücksichtigung verschiedener Risikofaktoren zu ermitteln. So zeigt sich, dass beispielsweise ein erhöhtes LDL-Cholesterin bei Patienten mit einem niedrigen Globalrisiko von untergeordneter Bedeutung ist (Abbildung 2; 1. Dezil der Risikoverteilung = niedriges Risiko, nur geringer Anstieg des Risikos mit zunehmendem LDL-Cholesterin), während der gleiche Anstieg des LDL-Cholesterins bei Patienten mit einem hohen Globalrisiko von großer Bedeutung ist (Abb. 2; 10. Dezil der Risikoverteilung = hohes Risiko, starker Anstieg des Risikos mit zunehmendem LDL-Cholesterin).

Therapeutische Maßnahmen sind grundsätzlich nur dann sinnvoll, wenn sich hierdurch das Risiko merklich reduzieren lässt. Anhand des Globalrisikos kann daher differenziert werden, ob eine medikamentöse Therapie erfolgversprechend ist (Abb 2).



## Risikoklassifizierung

Nach der „*International Task Force for Prevention of Coronary Heart Disease*“ und der „*International Atherosclerosis Society*“ lässt sich dieses Risiko gemessen an der Wahrscheinlichkeit für einen Herzinfarkt innerhalb der folgenden 10 Jahre in drei Kategorien einteilen. Die Einteilung erfolgt in niedrig (< 10 %), erhöht (10-20 %) und hoch (> 20 %).

### Niedriges Risiko

Das Risiko für einen Herzinfarkt ist niedrig und sollte durch die Einhaltung protektiver Lebensgewohnheiten niedrig gehalten werden. Hierzu gehören neben dem Verzicht auf Rauchen eine ausgewogene Ernährung (z. B. Mittelmeerkost) mit Vermeidung bzw. Abbau von Übergewicht sowie ausreichende körperliche Aktivität. Gezielte therapeutische Maßnahmen sind nur dann erforderlich, wenn einzelne behandelbare Risikofaktoren vorliegen. Eine Überprüfung des Risikos sollte mindestens alle 5 Jahre erfolgen.

### Erhöhtes Risiko

Das Risiko für einen Herzinfarkt ist erhöht, lässt sich aber in der Regel durch eine Veränderung der Lebensgewohnheiten vermindern. Hierzu gehören neben dem Verzicht auf Rauchen eine ausgewogene Ernährung (z. B. Mittelmeerkost) mit Vermeidung bzw. Abbau von Übergewicht sowie ausreichende körperliche Aktivität. Gezielte therapeutische Maßnahmen sind nur erforderlich, wenn einzelne behandelbare Risikofaktoren vorliegen. Eine Überprüfung des Risikos sollte mindestens alle 2 Jahre erfolgen.

### Hohes und sehr hohes Risiko

Das Risiko für einen Herzinfarkt ist hoch. Eine gezielte Behandlung der vorliegenden Risikofaktoren ist erforderlich, auch wenn noch keine Anzeichen einer Herz- oder Gefäßerkrankung erkennbar sind. Das Risiko sollte außerdem durch eine Veränderung der Lebensgewohnheiten verringert werden. Hierzu gehören neben dem Verzicht auf Rauchen eine ausgewogene Ernährung (z. B. Mittelmeerkost) mit Vermeidung bzw. Abbau von Übergewicht sowie ausreichende körperliche Aktivität. Eine Überprüfung des Risikos sollte alle 3-6 Monate erfolgen.

Bei Vorliegen eines oder mehrerer der folgenden, als schwerwiegend zu betrachtenden Risikofaktoren kann eine medikamentöse Therapie unabhängig vom berechneten Risiko gerechtfertigt sein: dauerhafter starker Zigarettenkonsum; LDL-Cholesterin > 190 mg/dL oder Blutdruck >140/90 mmHg nach therapeutischer Lebensstiländerung; Body-Mass-Index  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup> bei Vorliegen weiterer Risikofaktoren.

Aktuelle Therapieempfehlungen sind im „Handbuch zur Prävention koronarer Herzerkrankungen“ zusammengefasst (zu beziehen über [www.chd-taskforce.de](http://www.chd-taskforce.de)).

**Weitere Informationen können Sie bei unserem Dienstleister Intermed Service anfordern.**

- PROCAM-Broschüre (Art.-Nr. 112286)
- Herzinfarkt-Vorsorge-Pass (Art.-Nr. 112284)
- Einverständnismformular mit Durchschlag (Art.-Nr. 112285)

**freecall: 0800 0850-113 • freefax: 0800 0850-114**

## Definition und Einteilung der Hyperlipoproteinämien

Eine Hyperlipidämie liegt vor, wenn die Triglyceridkonzentration oder die Cholesterinkonzentration im Nüchternserum über 200 mg/dL liegen. Sind beide erhöht, spricht man von einer kombinierten Hyperlipidämie.

Die von Fredrickson für die Phänotypisierung der familiären Hyperlipoproteinämien verwendete Typeneinteilung gehört heute nicht mehr zur Standarddiagnostik der Fettstoffwechselstörungen. Es handelt sich um die Beschreibung des Lipoproteinmusters in der Lipidelektrophorese, die nur bei speziellen Fragestellungen (z. B. seltene familiäre Hyperlipämie) eingesetzt wird.

Einteilung der Hyperlipoproteinämie						
Typ	I	Ia	Ib	III	IV	V
Vermehrung	Chylomikronen	LDL	LDL + VLDL	IDL	VLDL	VLDL + Chylomikronen
Cholesterin	n	↑↑	↑	↑	n - ↑	n - ↑
Triglyceride	↑↑	n	↑	↑	↑	↑↑
Serum	lipämisch	klar	trüb bis lipämisch			
Rahmschicht oben	ja + klarer Unterstand	nein	nein	nein	nein	ja + trüber Unterstand
Prävalenz	sehr selten	häufig	häufig	seltener	häufig	selten

Bei der Typisierung wird die HDL-Cholesterinkonzentrationen nicht mit einbezogen. Zur Beurteilung der Atherogenität reicht deshalb der Hyperlipoprotein-Typ nach Fredrickson nicht aus. Der Typ kann im Verlauf der Erkrankung oder während der Behandlung wechseln.

## Ätiologie der Hyperlipoproteinämien

### Reaktiv-physiologische Hyperlipoproteinämien

Ein großer Anteil der Fettstoffwechselstörungen wird durch ungünstige Ernährung und ungünstigen Lebensstil induziert. Hypertriglyceridämien können z. B. nach hohem Alkoholkonsum sowie unter kalorien- und zuckerreicher Ernährung entstehen, Hypercholesterinämien dagegen z. B. unter fett- und cholesterinreicher Ernährung (tierische Fette, Eier).

### Sekundär-symptomatische Hyperlipoproteinämien

Häufig treten Fettstoffwechselstörungen auch im Gefolge anderer Erkrankungen auf oder werden durch Medikamente induziert.

Ursachen von Hypertriglyceridämien sind z. B. unzureichend eingestellter Diabetes mellitus, metabolisches Syndrom, Adipositas, Schwangerschaft, Alkoholismus, Niereninsuffizienz mit Hämodialyse, Hepatitis, Medikamente wie Cortisonpräparate, Thiaziddiuretika, Kontrazeptiva und Betarezeptorenblocker.

Ursachen von Hypercholesterinämien sind z. B. nephrotisches Syndrom, Hypothyreose, Cholestase, Diabetes mellitus, Schwangerschaft und Medikamente wie Cortisonpräparate und Ciclosporin.

## Familiäre Hypercholesterinämien

Familiären Hypercholesterinämien liegen genetische Ursachen zugrunde.

### 1. Polygene Hypercholesterinämie

- „common“ Hypercholesterinämie: Ungeklärte Molekulargenetik.  
Durch Zusammenwirken endogener (Erbanlage) und exogener Faktoren (Ernährung, Übergewicht, Alkohol) manifestiert sich die häufigste Form der Hypercholesterinämie mit Cholesterinwerten zwischen 250 - 400 mg/dL und mehrfach erhöhtem Risiko für die koronare Herzerkrankung.

### 2. Monogene Hypercholesterinämien

- Familiäre Hypercholesterinämie: Autosomal dominanter Erbgang.  
Die Leber, die aus Cholesterin Gallensäuren herstellt, verfügt über 70 % aller LDL-Rezeptoren (LDL = Transportvehikel für Cholesterin). Von der Dichte der LDL-Rezeptoren an der Oberfläche der Leberzellen hängt die Fähigkeit der Leber ab, LDL-Cholesterin aus dem Blut zu eliminieren. Bei heterozygoten Merkmalsträgern der familiären Hypercholesterinämie besteht ein Mangel, bei homozygoten ein Fehlen der LDL-Rezeptoren, oder es findet sich nur eine minimale Rezeptoraktivität.

Heterozygote Merkmalsträger (Häufigkeit ca. 1 : 500) haben LDL-Cholesterinspiegel zwischen 300 - 500 mg/dL und erleiden unbehandelt häufig im mittleren Lebensalter Herzinfarkte. Die Manifestation der koronaren Herzkrankheit tritt bei Frauen etwa 7-10 Jahre später auf.

Homozygote Merkmalsträger (Häufigkeit ca. 1 : 1 Millionen) haben LDL-Cholesterinspiegel zwischen 500 - 1200 mg/dL und zeigen häufig bereits im Kindes- oder Jugendalter Manifestationen der koronaren Herzkrankheit.

- Familiär defektes Apolipoprotein B 100: Autosomal dominanter Erbgang.  
Bisher sind fast nur heterozygote Formen bekannt (Häufigkeit ca. 1 : 600). Da das Apolipoprotein B 100 der Ligand des LDL-Rezeptors ist, finden sich sehr hohe LDL-Cholesterinwerte zwischen 350 - 450 mg/dL. Das Arterioskleroserisiko ist vergleichbar mit dem der familiären Hypercholesterinämie.
- Apolipoprotein E-Varianten  
Patienten mit dem Epsilon 4-Allel des Apolipoproteins E und dem Phänotyp E3/4 oder E4/4 weisen eine verminderte LDL-Rezeptoraktivität und dadurch eine mäßige LDL-Cholesterinerhöhung auf. Unbehandelt besitzen sie ein erhöhtes Arterioskleroserisiko. Träger des Apolipoproteins E 4 weisen ein erhöhtes Risiko für die Alzheimersche Erkrankung auf (heterozygote Merkmalsträger haben ein 3-fach und homozygote ein 8-fach erhöhtes Risiko).

## Familiäre kombinierte (gemischte) Hyperlipidämie

Autosomal dominant vererbte Erkrankung (Häufigkeit ca. 1 : 100), molekulargenetisch noch unvollständig abgeklärt. Cholesterinwerte zwischen 200 - 350 mg/dL und Triglyceridwerte zwischen 200 - 400 mg/dL. Das Arterioskleroserisiko steigt mit der Höhe des LDL-Cholesterinwertes.

## **Familiäre Hypertriglyceridämie**

Bis zu 5 % aller Frauen haben eine Genmutation für das Enzym Lipoproteinlipase mit erhöhtem Arterioskleroserisiko. Die Erkrankung ist molekulargenetisch wahrscheinlich uneinheitlich. Gelegentlich tritt sie im Rahmen eines metabolischen Syndroms auf. Das HDL-Cholesterin ist vermindert, und die Triglyceride sind zwischen 200 bis über 1.000 mg/dL erhöht; bei hohen Triglyceridkonzentrationen besteht Pankreatitisgefahr.

## **Familiäre Dysbetalipoproteinämie (Typ III-Hyperlipoproteinämie)**

Obwohl die genetische Variante (Apolipoprotein Phänotyp E 2/2 = Apo E 2-Homozygotie) mit 1 : 100 relativ häufig ist, manifestiert sich die Stoffwechselstörung nur selten (1 : 5.000 bis 1 : 10.000). Die Cholesterinwerte liegen zwischen 300 und 800 mg/dL, die Triglyceride zwischen 400 bis über 1000 mg/dL. Bei hohen Werten sind gelbe Handlinienxanthome charakteristisch; die Patienten leiden unter vorzeitiger Arteriosklerose.

## **Chylomikronämie-Syndrom**

Chylomikronen sind gelegentlich im Rahmen einer ausgeprägten Hypertriglyceridämie und bei der seltenen familiären Typ V-Hyperlipoproteinämie nachweisbar. Bei der sehr seltenen fettinduzierten Typ I-Hyperlipoproteinämie findet sich ein Lipoproteinlipasemangel oder Apolipoprotein C II-Mangel.

## **Familiäre Hypoalphalipoproteinämien**

HDL-Cholesterinerniedrigung unter 35 mg/dL. Ein hoher Anteil der Patienten mit koronarer Herzkrankung zeigt HDL-Cholesterinverminderungen, die jedoch nicht nur hereditär sind. Sekundäre HDL-Verminderungen finden sich u. a. bei Adipositas, Hypertriglyceridämien, Zigarettenkonsum und unter Anabolika.

# **Klinische Symptomatik der Hyperlipoproteinämien**

## **Arteriosklerose mit Folgeerkrankungen**

- koronare Herzkrankheit (KHK) und Herzinfarkt
- periphere arterielle Verschlusskrankheit (AVK)
- arterielle Verschlusskrankheit der Hirnarterien und Schlaganfall

## **Pankreatitis**

Ausgeprägte Hypertriglyceridämien können eine Pankreatitis auslösen. Bei reiner Chylomikronämie sind schon Triglyceridwerte von 800 mg/dL bedenklich, bei reiner VLDL-Erhöhung muss ab 2.000 mg/dL mit einer Pankreatitis gerechnet werden.

## Xanthome

Sehnenxanthome (Achilles- und Fingerstrecksehnen) und planare Xanthome (Zwischenfingerfalten), tuberöse Xanthome (Knie, Ellbogen), Xanthelasma (Augenlider) kommen bei Hypercholesterinämie und weniger ausgeprägt bei der Typ III-Hyperlipidämie vor. Eruptive Xanthome (Gesäß, Unterarmstreckseiten) kommen bei ausgeprägter Hypertriglyceridämie vor, und Handlinienxanthome bei der Typ III-Hyperlipidämie.

## Fettleber

Bei Hypertriglyceridämie kommt es zur Verfettung des Leberparenchyms.

## Therapie der Hyperlipoproteinämien

Ziele der Therapie von Fettstoffwechselstörungen sind:

1. die Primärprävention der Arteriosklerose bei fehlenden Risikofaktoren
2. die Primärprävention der Arteriosklerose bei Vorliegen von Risikofaktoren
3. die Sekundärprävention bei bereits bestehender Arteriosklerose mit oder ohne koronarer Herzerkrankung.

Entsprechend der unterschiedlichen Therapieziele wird das Erreichen folgender Triglycerid- und Cholesterinwerte angestrebt:

Therapieziel			
Parameter	1. Ziel	2. Ziel	3. Ziel
Triglyceride (mg/dL)	< 150	< 150	< 150
Cholesterin (mg/dL)	< 250	< 200	< 180
LDL-Cholesterin (mg/dL)	< 160	< 130	< 100
HDL-Cholesterin (mg/dL)	> 40	> 40	> 40
LDL-Cholesterin/HDL-Cholesterin	< 4	< 3	< 2

Weitere Therapieziele sind die Vermeidung einer Pankreatitis; die Verhinderung von Xanthomen und Leberverfettungen; sowie die Verbesserung der Hämorrhheologie insbesondere bei extremen Hypertriglyceridämien.

## Therapiestufen

### Stufe 1 - Basistherapie

Grundlage der therapeutischen Bemühungen sind zunächst die Verbesserung der Ernährungsgewohnheiten und des Lebensstils sowie die Beseitigung auslösender Ursachen bei sekundären Stoffwechselstörungen (z. B. optimale Einstellung eines Diabetes mellitus, Behandlung einer Hypothyreose, Gewichtsnormalisierung, Alkoholkarenz). Zusätzliche Risikofaktoren der Atherosklerose (z. B. Hypertonie, Zigarettenrauchen, Hyperhomocystinämie, körperliche Inaktivität) sollten ausgeschlossen bzw. behandelt werden.

### Stufe 2 - Diättherapie

Eine Cholesterinsenkende Diät beinhaltet eine Fettreduktion (auf 25 - 35 % der Gesamtkalorien), einen Fettaustausch (gesättigte tierische Fette reduzieren (< 7 % der Gesamtkalorien), pflanzliche Fette mit ungesättigten Fettsäuren bevorzugen). Sie soll ballaststoffreich (20 - 30 g pro Tag) und Cholesterin- arm (< 200 mg/d) sein. Unabhängig vom Hyperlipoproteinämietyp empfiehlt sich ein regelmäßiger Konsum von Seefischen (z. B. 1 - 2 mal pro Woche) mit hohem Gehalt an Omega 3-Fettsäuren.

Eine konsequente Diät senkt den LDL-Cholesterinwert um etwa 20 - 60 mg/dL, und die Wirkung von Lipidsenkern ist unter der Diät besser.

Eine Triglyceridsenkende Diät beinhaltet Alkoholkarenz, eine Fettreduktion (< 30 % der Gesamtkalorien), einen Fettaustausch (pflanzliche Linol- oder Ölsäurereiche Fette bevorzugen, Seefischkonsum), und das Meiden von Mono- und Disacchariden (komplexe Kohlenhydrate einsetzen). Die Anzahl der Mahlzeiten sollte auf 5 erhöht werden. Bei schlechter Ansprechbarkeit und ausgeprägter Triglyceriderhöhung werden regelmäßige kalorienarme Tage empfohlen.

Bei Chylomikronämie, die bei Hyperlipoproteinämie Typ I (sehr selten) und Typ V (selten) oder passager bei entgleister schwerer Hypertriglyceridämie gefunden wird, soll zusätzlich die Fettzufuhr maximal eingeschränkt werden (unter 10 % der Gesamtkalorien). Bei Pankreatitis müssen mehrere Fastentage eingelegt werden, und bei häufig wiederkehrender extremer Hypertriglyceridämie regelmäßig streng kalorienarme Tage z. B. einmal pro Woche.

### Stufe 3 - Sport

Ein regelmäßiges Ausdauertraining führt zu einer zusätzlichen LDL-Cholesterinsenkung, HDL-Cholesterinerhöhung und Triglyceridsenkung. Eine Normalisierung des Körpergewichts durch Diät und Sport bessert die meisten Fettstoffwechselstörungen erheblich.

### Stufe 4 - Lipidsenkende Medikamente

#### 1. Statine = Cholesterinsyntheseenzymhemmer (CSE-Hemmer)

Die Statine hemmen das Schlüsselenzym der Cholesterinsynthese, die Hydroxymethylglutarylcoenzym A-Reduktase. Dadurch sinkt die Cholesterinkonzentration in den Leberzellen ab, die daraufhin vermehrt LDL-Rezeptoren an ihrer Oberfläche exprimieren und verstärkt LDL-Cholesterin aus dem Blut aufnehmen. Die LDL-Cholesterinkonzentration kann durch Statine um 20 - 60 % gesenkt werden. Zusätzlich haben die Statine eine entzündungshemmende und arterioskleroseprotektive Wirkung.

Statine sind die wirksamsten LDL-Cholesterin senkenden Medikamente. Durch langfristige LDL-Cholesterinsenkung erreicht man eine Verminderung des Herzinfarkttrisikos um ca. 30 % und der Gesamtmortalität um ca. 25 % (sowohl bei der Primärprävention wie auch bei der Sekundärprävention von Patienten mit koronarer Herzerkrankung). Bei optimaler LDL-Cholesterin-Absenkung kann es vor allem bei jüngeren Patienten auch zu teilweiser Rückbildung arteriosklerotischer Plaques und generell zur Umwandlung von instabilen (Gefahr der Plaqueruptur) zu stabilen Plaques kommen.

Statine senken nicht nur das LDL-Cholesterin, sondern auch moderat die VLDL-Triglyceride, auch leichte HDL-Cholesterinanstiege (5 - 10 %) sind häufig. Rosuvastatin (Crestor®) ist z. Zt. das am stärksten wirksame Statin, danach folgt Atorvastatin (Sortis®). Weitere Statine sind Fluvastatin (Cranoc®, Local®), Lovastatin (Mevinacor®), Pravastatin (Pravasin®, Liprevil®) und Simvastatin (Zocor®, Denan®).

Die wichtigsten Nebenwirkungen sind gelegentlich gastrointestinale Störungen, Transaminasanstiege und eine Myopathie mit Muskelschwäche und/oder Muskelschmerzen (CK-Anstieg); ein extremer CK-Anstieg wird bei der sehr seltenen lebensbedrohlichen Rhabdomyolyse beobachtet. Die regelmäßige Kontrolle der CK und der Transaminasen wird empfohlen.

Da Statine über Enzyme der Cytochrom-P450-Gruppe abgebaut werden, kommt es zu Arzneimittelinteraktionen mit Medikamenten, die dem gleichen Abbauweg unterliegen. Das Risiko für Rhabdomyolyse wird z. B. bei gleichzeitiger Einnahme von Ciclosporin, Fibraten, Nikotinaten und Erythromycin erhöht.

Kontraindikationen sind Lebererkrankungen, Muskelerkrankungen, Schwangerschaft und Stillzeit. Kinder sollen keine Statine erhalten. Eine Kombination von Statinen mit Fibraten ist kontraindiziert, empfehlenswert ist dagegen bei schweren Stoffwechselstörungen oder bei dosisabhängigen Nebenwirkungen die Kombination von Statinen mit Ionenaustauscherharzen und/oder dem Cholesterinabsorptionshemmer Ezetimibe (Ezetrol®).

Mit Statinen ist eine maximale Senkung des LDL-Cholesterins von 60 % möglich, in Kombination mit Anionenaustauschern oder Cholesterinabsorptionshemmern sind auch mehr als 60 % erreichbar.

## 2. Anionenaustauscherharze

Nicht resorbierbare, basische Anionenaustauscherharze binden im Dünndarm Gallensäuren und entziehen sie dem enterohepatischen Kreislauf. Dadurch werden die LDL-Rezeptoren in der Leber stimuliert, wodurch es zum Absinken des LDL-Cholesterins kommt. Eine Senkung der koronaren Morbidität und Letalität konnte belegt werden. Verfügbare Präparate sind Colestyramin (z. B. Quantalan®) und Colestipol (Cholestabyl®, Colestid®). Häufig sind gastrointestinale Nebenwirkungen mit Völlegefühl, Aufstoßen, Obstipation und verminderte Resorption fettlöslicher Vitamine (A, D, E, K), die nur bei hoher Dosierung der Anionenaustauscherharze parenteral substituiert werden sollten. Anionenaustauscherharze werden überwiegend in Kombination mit Statinen eingesetzt. Da Arzneimittel mit Säuregruppen an Austauschharze gebunden werden, müssen diese Substanzen entweder 3 Stunden vor oder frühestens 4 Stunden nach der Einnahme der Austauschharze eingenommen werden. Hierzu gehören z. B. Aspirin, einige Statine, Thyroxin, Coumarine, Digitalispräparate und Vitamin C. Mit Anionenaustauschern ist eine maximale Senkung des LDL-Cholesterins von 30 % möglich.

### 3. Cholesterinabsorptionshemmer

Die bisher verfügbare Substanz ist Ezetimibe (Ezetrol®), das auch mit Statinen kombiniert werden kann. Die Standarddosis beträgt 10 mg/Tag, und die maximale Senkung des LDL-Cholesterins 20 %.

### 4. Fibrate = Clofibrinsäurederivate

Fibrate haben eine komplexe Wirkungsweise, unter anderem wird der Abbau triglyceridreicher Lipoproteine gesteigert. Die Fibrateinnahme führt zur Senkung von VLDL- und LDL-Cholesterin und zum Anstieg des HDL-Cholesterins (15 - 25 %). Häufig eingesetzte Präparate sind Bezafibrat (z. B. Cedur®), Fenofibrat (z. B. Lipanthyl®) und Gemfibrozil (Gevilon®). Nebenwirkungen sind gelegentlich gastrointestinale Störungen, Transaminasenanstieg, Haarausfall, Potenzstörungen, Myopathie mit Muskelschmerzen und CK-Anstieg, sehr selten Rhabdomyolyse sowie ein erhöhtes Risiko einer Gallensteinbildung. Die Wirkung von Sulfonylharnstoffen und Antikoagulanzen vom Cumarintyp wird verstärkt. Kontraindikationen sind Niereninsuffizienz, Lebererkrankungen, Cholelithiasis, Gravidität, Stillzeit und die Einnahme von Statinen. Mit Fibraten ist eine maximale Senkung des LDL-Cholesterins von 20 % möglich.

### 5. Nikotinsäure (Niacinpräparate)

Nach den Leitlinien der deutschen Gesellschaft für Kardiologie wird für Patienten mit KHK ein HDL-Cholesterin von über 40 mg/dL gefordert. Nikotinsäurederivate heben HDL-Cholesterin um 15 - 35 % an, und bei Kombinationen mit Fibraten oder Statinen ließen sich Steigerungen bis zu 40 % erreichen. Empfohlen werden Retardtabletten (Niaspan™); durch die verzögerte Freisetzung kommt es kaum noch zu Lebertoxizität, und Flush-Episoden werden um 80 % vermindert.

### 6. Extrakorporale LDL-Elimination (LDL-Apherese)

Die Elimination von LDL aus dem Plasma ist bei schwerer familiärer Hypercholesterinämie mit unzureichender medikamentöser LDL-Senkung sinnvoll, sie wird einmal wöchentlich durchgeführt. Eine maximale Senkung des LDL-Cholesterins von 80 % ist möglich.

### 7. Medikamentöse Therapie bei Hypertriglyceridämie

Sie ist nur bei exzessiven Fällen mit Fibraten sinnvoll. Bei schwerer Lipämieinduzierter Pankreatitis ist der sofortige Plasmaaustausch indiziert.

## **Lipoprotein (a)**

Lipoprotein (a) (Lp(a)) ist ein eigenständiges Lipoprotein und strukturell mit LDL verwandt. Neben einem cholesterinreichen Kern enthalten LDL und Lp(a) das Apolipoprotein B100. Zusätzlich enthält Lp(a) das Apolipoprotein (a), das dem Plasminogen sehr ähnlich ist. Lp(a) besitzt eine hohe Atherogenität und ist ein unabhängiger Risikofaktor für die koronare Herzerkrankung. Mehrere Hypothesen werden diskutiert:

- Lp(a) bindet spezifisch an Fibrin-Plasminogenrezeptoren der Endothelzellen und anderer Zellen und tritt dabei mit Plasminogen und TPA (*tissue plasminogen activator*) in Konkurrenz.
- Lp(a) steigert die Expression des Plasminogen-Aktivator-Inhibitors 1 (PAI-1).

Die Mechanismen bewirken eine Hemmung der Fibrinolyse. Es entsteht weniger Plasmin und TGF- $\beta$  (*transforming growth factor*  $\beta$ ), der als Inhibitor der Proliferation glatter Muskelzellen gilt (diese Proliferation ist eine der Hauptursachen für die Arteriosklerose). Daneben kann Lp(a) wie LDL oxidiert werden und die Umwandlung von Makrophagen in Schaumzellen bewirken.

Die Plasmakonzentrationen unterliegen starken individuellen Schwankungen im Bereich von unter 1 mg/dL bis über 100 mg/dL (Median = 7 mg/dL, Mittelwert = 13 mg/dL). Das Risiko koronarer Gefäßerkrankungen verdoppelt sich bei Lp(a)-Werten über 30 mg/dL; dies betrifft über 10 % unserer Bevölkerung. Im Gegensatz zu LDL korrelieren Lp(a)-Werte weder mit Alter oder Geschlecht noch mit Ernährungsgewohnheiten, sie werden kaum von Lipidsenkern beeinflusst. Bei Hyperthyreose liegen die Lp(a)-Konzentrationen um ca. 3 mg/dL niedriger als bei Euthyreose, bei Hypothyreose um 3 mg/dL höher.

Lp(a)-Erhöhungen sind besonders bei gleichzeitigen LDL-Cholesterinerhöhungen zu beachten – dann ist eine stärkere LDL-Cholesterinsenkung indiziert. Patienten mit Lp(a)-Werten über 30 mg/dL haben ein 2-fach erhöhtes Atheroskleroserisiko, wenn LDL normal ist und ein 5-fach erhöhtes, wenn LDL erhöht ist.

Chronisches Nierenversagen führt zu etwa 3-fach höheren Lp(a)-Werten im Vergleich zu Gesunden, in 60 % findet man Werte über 30 mg/dL mit entsprechend erhöhtem Arterioskleroserisiko.

### Therapie

Eine Diät mit ungesättigten Fettsäuren aus Fisch kann Lp(a) senken. Im Unterschied zu LDL wird Lp(a) aber kaum durch cholesterinarme Nahrung beeinflusst. Mit Nicotinsäure ist eine Senkung des Lp(a) um bis zu 25 % möglich. In einzelnen Fällen war auch die Kombination von Statinen mit Ezetimib in vergleichbarem Ausmaß erfolgreich.

## Homocystein

Homocystein ist eine toxische Aminosäure, die in der Nahrung nicht vorkommt und im Organismus aus Methionin gebildet wird, das für zahlreiche Stoffwechselwege von essentieller Bedeutung ist. Die Remethylierung des Homocysteins zu Methionin erfolgt in allen Geweben durch die Methyltetrahydrofolathomocysteinmethyltransferase (HMT), die Vitamin B<sub>12</sub>, Folsäure- und Vitamin B<sub>2</sub>-abhängig ist. Das für die Transferase benötigte Methyltetrahydrofolat steht bei einem genetischen Defekt der Methyltetrahydrofolatreduktase (MTHFR) nicht ausreichend zur Verfügung und führt zur milden Hyperhomocysteinämie. Der Abbau des Homocysteins zum Cystein über Cystathionin erfolgt durch die Cystathioninsynthase (CS) und Cystathioninlyase, die beide Vitamin B<sub>6</sub>-abhängig sind. Beim seltenen homozygoten Cystathioninsynthasedefekt kommt es zu stark erhöhten Konzentrationen des Homocystein im Plasma. Folgen des Enzymdefekts sind Arteriosklerose und Thrombosen schon im jugendlichen Alter.

Bei Vitaminmangel (B<sub>6</sub>, B<sub>12</sub> und Folsäure) kommt es zu mäßig erhöhten Homocysteinkonzentrationen. Besonders im Alter sind latente (intrazelluläre) Vitaminmangelzustände häufig und können über erhöhte Homocysteinkonzentrationen die Arteriosklerose begünstigen.

Bei Gesunden findet sich Homocystein nur in sehr niedrigen Konzentrationen im Blut, in etwa 0,5 % ist es erhöht. In der deutschen Bevölkerung kommt die milde Form der Hyperhomocysteinämie in 5 - 7 % vor. 25 - 50 % der Patienten mit Schlaganfall, peripherer arterieller Verschlusskrankheit, Herzinfarkt und chronischer Niereninsuffizienz haben erhöhte Werte.

Homocystein gilt als eigenständiger Risikofaktor für die Arteriosklerose. Das Risiko für koronare Herzerkrankungen erhöht sich bei jedem Anstieg des Homocysteins um  $4 \mu\text{mol/L}$  um den Faktor 1,32. Das Herzinfarkt- und Schlaganfallrisiko steigt bei Werten über  $16 \mu\text{mol/L}$  auf das 3,2-fache.

Auch die ungeborenen Kinder von Schwangeren mit Hyperhomocysteinämie sind gefährdet: Spina bifida, Plazentainfarkte und vorzeitige Plazentalösung treten gehäuft auf.

Folgende Pathomechanismen werden diskutiert:

- Homocystein stimuliert die Proliferation glatter Muskelzellen in der Gefäßwand, wirkt toxisch auf Kollagene der *Elastica interna* und führt zur Verdickung der Basalmembran.
- Homocystein fördert schon in Konzentrationen ab  $8 \mu\text{mol/L}$  die Anbindung von Lipoprotein(a) an Fibrin.
- Homocystein reichert sich in den LDL an und katalysiert die Entstehung des atherogenen Oxysterins aus Cholesterin.
- Homocystein besitzt prooxidative Eigenschaften und wirkt in höheren Konzentrationen direkt toxisch auf das Endothel und führt zur Thrombozytenaggregation.

## Ursachen der Hyperhomocysteinämie

### 1. Homocystinurie (1: 60.000 bis 1: 2.000.000)

(meist stark erhöhte Homocysteinkonzentration)

- Cystathioninsynthesedefekt
  - heterozygot (1 : 300, Werte  $20 - 40 \mu\text{mol/L}$ )
  - homozygot (1 : 200.000, Werte  $300 - 500 \mu\text{mol/L}$ ; mentale Retardierung, Skelettdeformitäten, Thrombosen, Arteriosklerose ab 18 Jahren)
- Methylentetrahydrofolatreduktase (MTHFR)-Defekt (bisher 24 Mutationen)
  - heterozygot (50 %ige Enzymaktivität, Werte  $15 - 100 \mu\text{mol/L}$ )
  - homozygot (niedrigere Werte als bei Cystathioninsynthesedefekt) Thrombosen, Arteriosklerose schon als Jugendliche, schlechte Prognose, da keine Therapie möglich

### 2. Hyperhomocysteinämie

(milde Form der Hyperhomocysteinämie  $13 - 25 \mu\text{mol/L}$ ; mittlere Formen bis  $100 \mu\text{mol/L}$ )

#### a) Nichtgenetische Ursachen

- Langzeittherapie mit  $\text{H}_2$ -Blockern (Vitamin  $\text{B}_{12}$ -Mangel)
- Therapie mit Theophyllin, Isoniazid, Cycloserin, Hydralazin, Penicillamin, Procarbazin (Vitamin  $\text{B}_6$ -Mangel)
- Therapie mit Methotrexat, Phenytoin, Phenobarbital, Carbamazepin, Primidon, Valproinsäure (Folsäuremangel)
- Rauchen (Vitamin  $\text{B}_6$ -Mangel)
- Malabsorption, Kachexie
- Niereninsuffizienz (Homocysteinwerte bis  $70 \mu\text{mol/L}$ )
- Hypothyreose

#### b) Genetische Ursachen

Sonderfall thermolabile MTHFR-Variante verursacht bei 5 - 15 % der kanadischen Bevölkerung vor allem bei gleichzeitigem Folsäuremangel Arteriosklerose

## Präanalytik

Für die Homocysteinbestimmung muss das Serum oder Plasma innerhalb von 60 Minuten nach Blutabnahme von den Erythrozyten getrennt werden, da Homocystein aus den Erythrozyten freigesetzt wird.

## Therapie

Die primäre Prävention wird bei Homocysteinwerten über 14  $\mu\text{mol/L}$  empfohlen, die sekundäre Prävention bei bereits bestehender Arteriosklerose schon ab 11  $\mu\text{mol/L}$ . Eingesetzt werden Vitaminkombinationspräparate mit B<sub>6</sub>, B<sub>12</sub> und Folsäure (z. B. Medivitan 8 Injektionen in 4 Wochen, alle 6 Monate wiederholt) oder Einzelpräparate mit 10 mg B<sub>6</sub> + 400  $\mu\text{g}$  B<sub>12</sub> + 1 mg Folsäure täglich).

Beachte: Bei gleichzeitiger perniziöser Anämie kann das Vitamin B<sub>12</sub> aufgrund des *Intrinsic-Factor*-Mangels nicht resorbiert werden (dann bleibt nur die Vitamin B<sub>12</sub>-Injektion). Leicht erhöhte Homocysteinspiegel normalisieren meist unter Vitamintherapie. Eine Kontrolle des Homocysteinspiegels empfiehlt sich nach 6 - 8 Wochen.

## Hochsensitives CRP

Das C-reaktive Protein (CRP) ist als Akutphaseprotein ein unspezifischer Marker entzündlicher Reaktionen. Bei Gesunden ist die CRP-Konzentration im Serum gering, sie kann aber bei aktiven entzündlichen Prozessen drastisch ansteigen. Neuere Arbeiten zeigen, dass entzündliche Prozesse auch eine entscheidende Rolle bei der Arteriosklerose spielen. Da die Mechanismen noch nicht bekannt sind, kann CRP als Surrogatmarker der der Arteriosklerose zugrundeliegenden Entzündung betrachtet werden. Die hierbei relevanten CRP-Konzentrationen liegen weit unter dem in der klinischen Routine für CRP üblicherweise angenommenen *Cut-off*-Wert von 5 mg/L. Die exakte Bestimmung in diesem niedrigen Bereich erfordert den Einsatz eines neuen hoch sensitiven Tests (hsCRP) mit einer unteren Nachweisgrenze von 0,2 mg/L. Aktuelle Studien weisen CRP als einen unabhängigen Risikofaktor für die Entwicklung von Schlaganfall, Herzinfarkt und anderer arterieller Verschlusskrankheiten aus.

### Ermittlung des kardiovaskulären Risikos bei Gesunden:

Bei einem wiederholt über 3 mg/L erhöhten Wert sind zunächst Änderungen des Lebensstils zu empfehlen. Eine erhöhte CRP-Konzentration im Serum aufgrund anderer Ursachen wie entzündlicher Prozesse, Infektionen, maligner Erkrankungen und medikamentöser Therapien (postmenopausale Hormonersatztherapie, Einnahme von Aspirin und Pravastatin, nicht-steroidalen antiinflammatorischen Medikamenten sowie Corticosteroiden) muss dabei ausgeschlossen werden. Werte oberhalb von 5 mg/L sind daher für das Risikoscreening nicht verwertbar. Nur bei wiederholt gemessenen erhöhten CRP-Werten und nach Ausschluss konkurrierender Ursachen ist die gemessene CRP-Konzentration für eine Risikoermittlung geeignet.



## Fachlaboratorien der LADR

- **Baden-Baden**    LADR GmbH  
Medizinisches Versorgungszentrum Baden-Baden  
Ärztliche Leitung: Dr. med. Renate Röck, Dr. med. Dietmar Löbel  
Lange Straße 65, 76530 Baden-Baden  
Telefon 07221 2117-0, Telefax 07221 2117-77
  
- **Berlin**    Praxis für Laboratoriumsmedizin  
Priv.-Doz. Dr. med. habil. Dr. rer. nat. Dietger Mathias  
Alt-Moabit 91 a, 10559 Berlin  
Telefon: 030 48526-100, Telefax: 030 48526-275
  
- **Braunschweig /  
Salzgitter**    Praxis für Laboratoriumsmedizin Peter R. John  
Campestraße 7, 38102 Braunschweig  
Telefon 0531 22088-0, Telefax 0531 22088-88
  
- **Bremen**    LADR GmbH  
Medizinisches Versorgungszentrum Bremen  
Ärztliche Leitung: Prof. Dr. med. Mariam Klouche,  
Prof. Dr. med. Gregor Rothe, Dr. med. Martin Sandkamp  
Friedrich-Karl-Str. 22, 28205 Bremen  
Telefon: 0421 4307-300, Telefax: 0421 4307-199
  
- **Dortmund**    Praxis für Laboratoriumsmedizin Dr. med. Lothar Neef  
Rosental 23, 44135 Dortmund  
Telefon 0231 557212-0, Telefax 0231 557212-21
  
- **Geesthacht**    LADR GmbH  
Medizinisches Versorgungszentrum  
Dr. Kramer & Kollegen  
Ärztliche Leitung: Dr. med. Detlef Kramer,  
Dr. med. Olaf Bätz, Prof. Dr. med. Ralf Junker, Dr. med. Wolfgang Hell  
Lauenburger Straße 67, 21502 Geesthacht  
Telefon 04152 803-0, Telefax 04152 76731
  
- **Hannover**    LADR GmbH  
Medizinisches Versorgungszentrum Hannover  
Ärztliche Leitung: Dr. med. Madjid Emami, Dr. med. Norbert Sloot  
Scharnhorststraße 15, 30175 Hannover  
Telefon 0511 901361-1, Telefax 0511 901361-9
  
- **Köln**    Praxis für Laboratoriumsmedizin Dr. med. Christiane Boogen  
Hauptstraße 71-73, 50996 Köln  
Telefon 0221 935556-0, Telefax 0221 935556-99
  
- **Kyritz**    Medizinisches Laboratorium Dr. Manfred Haßfeld  
Perleberger Straße 31 a, 16866 Kyritz  
Telefon 033971 895-0, Telefax 033971 895-20
  
- **Plön**    Gemeinschaftspraxis für Laboratoriumsmedizin  
Dr. med. Annegret Krenz-Weinreich, Dr. med. Wigbert Schulze  
Krögen 6, 24306 Plön  
Telefon 04522 504-0, Telefax 04522 504-82
  
- **Rendsburg**    Praxis für Laboratoriumsmedizin Dr. med. Peter Wrigge  
Hollerstraße 47, 24782 Büdelsdorf  
Telefon 04331 708202-0, Telefax 04331 708202-2