

Gefäßchirurgie 2013 · 18:544–550  
 DOI 10.1007/s00772-013-1233-6  
 Online publiziert: 27. September 2013  
 © Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2013

E.S. Debus<sup>1</sup> · G. Torsello<sup>2</sup> · T. Schmitz-Rixen<sup>3</sup> · I. Flessenkämper<sup>4</sup> · M. Storck<sup>5</sup> · H. Wenk<sup>6</sup> · R.T. Grundmann<sup>7</sup>

<sup>1</sup> Klinik und Poliklinik für Gefäßmedizin, Gefäßchirurgie – Endovaskuläre Therapie – Angiologie, Deutsches Aortenzentrum Hamburg, Universitäres Herzzentrum GmbH, Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf

<sup>2</sup> Klinik für Vaskuläre und Endovaskuläre Chirurgie, UKM Münster

<sup>3</sup> Zentrum der Chirurgie, Klinik für Gefäß- und Endovascularchirurgie, Universitätsklinikum Frankfurt

<sup>4</sup> Klinik für Gefäßmedizin, Zertifiziertes Gefäßzentrum Berlin Südwest, HELIOS Kliniken, Berlin

<sup>5</sup> Abteilung Gefäß- und Thoraxchirurgie, Städtisches Klinikum Karlsruhe

<sup>6</sup> Zentrum für Gefäßmedizin, Klinikum Bremen-Nord

<sup>7</sup> Wissenschaftlicher Berater des Deutschen Instituts für Gefäßmedizinische Gesundheitsforschung gGmbH (DIGG) der DGG

## Ursachen und Risikofaktoren der Arteriosklerose

Der Begriff der Arteriosklerose fasst arterielle Gefäßerkrankungen zusammen, die durch fibröse Umbauprozesse in der Gefäßwand gekennzeichnet sind. Der Ausdruck wird häufig synonym für die Atherosklerose verwendet, stellt aber tatsächlich einen Oberbegriff dar, da neben der Atherosklerose die Mönckebergsche verkalkende Mediasklerose, die Arteriosklerose sowie andere Manifestationen der hypertonen Vaskulopathie zur Arteriosklerose gerechnet werden [1, 2]. Die Atherosklerose als häufigste Form der Arteriosklerose wird als chronische entzündliche Reaktion der Gefäßwand auf Dyslipidämie und Endothelstress gedeutet, mit entzündlicher Rekrutierung von Leukozyten und Aktivierung der ortsständigen Gefäßzellen und Expression proinflammatorischer Zytokine [3]. Der chronische entzündliche Prozess führt zur multifokalen Plaquebildung, er ist mehr oder weniger in sämtlichen derartigen Veränderungen des Gefäßbaums zu beobachten. Trotzdem bleiben die Mehrzahl der Plaques klinisch stumm, einige führen zur Obstruktion, Thrombose und Embolie und damit zu atherothrombotischen Ereignissen wie Herzinfarkt, Schlagan-

fall oder periphere arterielle Verschlusskrankheit (pAVK). Faktoren, die bei dem Entzündungsprozess eine Rolle spielen, haben Riccioni u. Sblendorio [4] in einer Übersicht dargestellt. Hierzu gehören T-Zellen und Makrophagen, Zytokine, Chemokine, Wachstumsfaktoren und Thrombozyten. Die veränderte Homöostase führt zur sog. Endotheldysfunktion – mit Modifikation der antihämostatischen Eigenschaften der Gefäßwand und Modifikation des Gefäßtonus sowie vermehrter Leukozytenadhäsion und erhöhter Endothelpermeabilität für das LDL-Cholesterin. In der vorliegenden Übersicht sollen Risikofaktoren, Epidemiologie und Manifestationen der Arteriosklerose aufgezeigt und Maßnahmen zur Prävention dargestellt werden.

### Entwicklungsstufen

Sary et al. [5, 6] haben für die *American Heart Association* (AHA) die morphologischen Veränderungen der Atherosklerose als häufigste Form der Arteriosklerose auf Basis histologischer und histochemischer Befunde in 6 Entwicklungsstufen klassifiziert. Dabei haben sie zwischen Vorstufen,

die keine klinischen Symptome verursachen (Typ-I- bis -III-Läsionen) und fortgeschrittenen Läsionen (Typ-IV bis -VI) unterschieden.

- Typ-I-Läsionen bestehen aus mikroskopisch und chemisch erkennbaren Lipidablagerungen in der Intima und den damit verbundenen Zellreaktionen. Diese sog. initialen Läsionen werden am häufigsten bei Kindern beobachtet, können aber auch bei Erwachsenen mit geringer Atherosklerose oder in Gefäßen, die für Ablagerungen resistent sind, gesehen werden. Die histologischen Veränderungen in der Intima sind minimal, es finden sich kleine isolierte Gruppen von Makrophagen, die Fetttropfen enthalten (Makrophagen-Schaumzellen).
- Typ-II-Läsionen sind charakterisiert durch makroskopisch sichtbare Fettstreifen, die als gelbliche Streifen, Flecken oder Punkte auf der intimalen Oberfläche der Arterien gefunden werden („fatty streaks“). Fettstreifen färben sich mit Sudan III oder IV rot an, weshalb sie auch als sudanophile Läsionen benannt wurden. Mikrosko-

pisch sind Typ-II-Läsionen eindeutig definiert als Typ-I-Läsionen. Sie bestehen zunächst aus Makrophagen-Schaumzellen, die in benachbarten Schichten angeordnet sind. Die intimalen glatten Muskelzellen enthalten jetzt auch Fetttröpfchen. T-Lymphozyten lassen sich in Typ-II-Läsionen ebenfalls identifizieren, aber nicht so häufig wie Makrophagen. Die Lipide finden sich meist in den Zellen, der extrazelluläre Raum enthält nur kleine Mengen dünn verteilter Lipide. Die Lipide bestehen primär aus Cholesterinestern (77%), Cholesterin und Phospholipiden. Bei Kindern sind generell Typ-II-Läsionen die einzigen makroskopisch erkennbaren Veränderungen in den Arterien. Desweiteren wird bei Typ-II-Läsionen zwischen progressionsanfälligen und progressionsresistenten Veränderungen unterschieden, wobei sich progressionsanfällige Läsionen durch die Anwesenheit glatter Muskelzellen, überschüssige extrazelluläre Matrix und adaptive Verdickungen auszeichnen. Das Stadium der Fettstreifenbildung ist noch mit entsprechender Diät reversibel.

- Typ-III-Läsionen werden auch als intermediäre Läsionen bezeichnet, weil sie ein Übergangsstadium zwischen den rückbildungsfähigen Fettstreifen und dem Atherom (Typ-IV-Läsion) repräsentieren [2]. Eine weitere Bezeichnung ist Präatherom. Histologisch sind Typ-III-Läsionen durch mikroskopisch sichtbare extrazelluläre Fetttröpfchen und Partikel definiert. Diese bilden Haufen zwischen den Schichten glatter Muskelzellen der im Allgemeinen an gleicher Stelle vorhandenen adaptiven Intimaverdickung.
- Typ-IV-Läsionen (Atherome) stellen eine dichte Anhäufung extrazellulärer Lipide in einer ausgedehnten aber gut definierten Region der Intima dar. Die Lipidanhäufung wird als Lipidkern bezeichnet. Als fortgeschrittene Läsionen gelten Atherome deshalb, weil hier zum ersten Mal in dieser Klassifikation die Intimastruktur aufgelöst wird. Die gewöhnlichen glatten Muskelzellen und die interzel-

luläre Matrix werden zerstreut, zwischen Lipidkern und Endotheloberfläche enthält die Intima Makrophagen und glatte Muskelzellen mit Einschluss von Fetttröpfchen. Der Lipidkern entsteht durch Vergrößerung und Zusammenfließen der einzelnen, extrazellulären Lipidanhäufungen, die die Typ-III-Läsionen charakterisieren. Es wird vermutet, dass die Lipidzunahme auf dem kontinuierlichen Einstrom von Plasma beruht. Der Lipidkern verdickt die Arterienwand zunächst exzentrisch und muss deshalb nicht zwangsläufig das Lumen des Gefäßes einengen, sondern führt dann zu einem größeren externen Gefäßumfang. Trotzdem haben Typ-IV-Läsionen hohe klinische Relevanz. Da die Region zwischen Lipidkern und Endotheloberfläche Proteoglykane und Makrophagen-Schaumzellen und nur vereinzelt glatte Muskelzellen und wenig Kollagen enthält, ist sie für Fissuren anfällig (Typ-VI-Läsion). Die Peripherie von fortgeschrittenen Typ-IV-Läsionen kann rupturieren, da Makrophagen im Allgemeinen reichlich vorhanden sind.

- Typ-V-Läsionen sind gekennzeichnet durch die Bildung von prominentem neuem fibrösem Bindegewebe, das vor allem aus Kollagen und glatten Muskelzellen besteht. Wenn es sich dabei um die Kappe über einem Lipidkern handelt, wird diese Läsion auch als Fibroatherom bezeichnet. Beim Auftreten dieser Veränderungen werden die Gefäße unterschiedlich eingengt, generell mehr als bei den Typ-IV-Läsionen. Auch diese Läsionen sind klinisch deshalb von Bedeutung, weil sie Fissuren, Hämatome und/oder Thromben bilden können (Typ-VI-Läsion).
- Typ-VI-Läsionen oder komplexe Läsionen sind folglich Typ-IV- und Typ-V-Läsionen, bei denen es zu einer der genannten Komplikationen gekommen ist. Stary et al. [6] haben hier noch weiter zwischen Typ-VIa- (Ruptur der Oberfläche), Typ-VIb- (Hämatom oder Blutung) und Typ-VIc-Läsionen (Thrombose) differenziert. Es sind dies die Läsionen, die für Morbidität und Mortalität der Athe-

rosklerose verantwortlich zeichnen. So spielt die Ruptur einer Läsion mit konsekutiver intraluminärer Thrombose eine wesentliche Rolle in der Pathogenese des akuten instabilen Koronarsyndroms, Oberflächenrupturen im Bereich der Karotisbifurkation führen zu Embolien oder Thrombosen mit transienten ischämischen Attacken. Bei komplizierten Läsionen kann das Gefäßlumen so stenotisch sein, dass es zu einem spontanen Verschluss der Arterie kommt, mit daraus resultierendem Herzinfarkt oder Schlaganfall.

## Risikofaktoren

Eine globale Einsicht in die Risikofaktoren für die Progression einer Atherosklerose bietet die *Tromsø-Studie*. In dieser Feldstudie wurden bei 1307 Männern und 1436 Frauen Ultraschallmessungen an der rechten A. carotis vorgenommen und die Untersuchungen 13 Jahre später wiederholt [7]. Erfasst wurden Intima-Media-Dicke und Plaque-Gesamtfläche. Alter, männliches Geschlecht, Gesamtcholesterin, erniedrigtes HDL-Cholesterin, hoher systolischer Blutdruck, hoher Body-Mass-Index (BMI) und Rauchen erwiesen sich als Risikofaktoren für das Fortschreiten der Atherosklerose. Auf den Zuwachs der Plaque-Gesamtfläche wirkten sich speziell Alter, Gesamtcholesterin, systolischer Blutdruck und Rauchen aus, während nur das Gesamtcholesterin ein Fortschreiten der Intima-Media-Stärke voraussagte. Aus der Tatsache, dass der systolische Blutdruck zur Plaque-Gesamtfläche, nicht aber zur Intima-Media-Dicke zu korrelieren war, schlossen die Autoren, dass Plaque und Intima-Media-Stärke unterschiedliche Phänotypen der Atherosklerose darstellen – mit unterschiedlicher Beziehung zu den kardiovaskulären Risikofaktoren.

Eine weitere prospektive Kohortenstudie, die die Intima-Media-Dicke sowie die Plaquebildung (mit einem Score) in der A. carotis mittels Ultraschallmessungen erfasste, stellt die *Rotterdam-Studie* dar [8]. In dieser Untersuchung ließen sich anhand von 3409 Teilnehmern (Alter >55 Jahre) speziell das Alter, Rauchen, Gesamtcholesterin und systolischer Blut-

druck bzw. Hypertension zum Fortschreiten einer extrakoronaren Atherosklerose korrelieren. Das Geschlecht war hingegen ein sehr schwacher Einflussfaktor.

Den genannten Risikofaktoren einer Arteriosklerose entsprechen die Risikofaktoren eines Herzinfarkts. Die *INTERHEART-Studie*, eine Fall-Kontroll-Studie, analysierte mithilfe der Daten aus 262 Zentren in 52 Ländern potenziell beeinflussbare Risikofaktoren eines Herzinfarkts [9]. Eingeschlossen wurden insgesamt 12.461 Fälle und 14.637 Kontrollen. Wesentliche Ursachen waren abnormer Lipidstatus, Rauchen, Hypertension, Diabetes, abdominale Adipositas und psychosoziale Faktoren, wobei ein kumulativer Effekt zu beobachten war. Rauchen, Hypertension und Diabetes mellitus kombiniert erhöhten im Vergleich zu Personen ohne diese Faktoren das Risiko eines Herzinfarkts um den Faktor (Odds Ratio, OR) 13,01 und machten bereits etwa die Hälfte aller Risiken aus.

## Rauchen

Es ist zwar allgemein akzeptiert, dass Rauchen einen Risikofaktor für Herzinfarkt oder Schlaganfall darstellt, trotzdem liegen nur relativ wenige Studien vor, die dem Zusammenhang zwischen Rauchen und Atherosklerose direkt nachgegangen sind. Zu ihnen gehört die *Cardiovascular Health Study*, die bei 5116 älteren Erwachsenen einen direkten Bezug zwischen Atherosklerose und gegenwärtigem Rauchen, früherem Rauchen und Nicht-Rauchen anhand von Ultraschallmessungen an der A. carotis aufzeigen konnte. Je stärker das Rauchverhalten, desto dicker war bei den Probanden die Wand von Aa. carotis interna und communis und desto ausgeprägter war der Grad der Stenosierung dieser Gefäße [10].

» Je stärker das Rauchverhalten, desto ausgeprägter ist der Grad der Stenosierung

Die *Atherosclerosis Risk in Communities Study* [11], die an insgesamt 12.953 Personen zwischen 45 und 65 Jahren diese Frage ebenfalls auf Basis der Karotis-Intima-Media-Dickenbestimmung pro-

Gefäßchirurgie 2013 · 18:544–550 DOI 10.1007/s00772-013-1233-6  
© Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2013

E.S. Debus · G. Torsello · T. Schmitz-Rixen · I. Flessenkämper · M. Storck · H. Wenk · R.T. Grundmann

## Ursachen und Risikofaktoren der Arteriosklerose

### Zusammenfassung

**Hintergrund.** Die unter dem Begriff der Arteriosklerose zusammengefassten arteriellen Gefäßkrankungen sind durch fibröse Umbauprozesse in der Gefäßwand gekennzeichnet.

**Ziel der Arbeit.** In der vorliegenden Übersicht sollen die Risikofaktoren, die Epidemiologie und die Manifestationen der Arteriosklerose dargestellt werden.

**Material und Methode.** Grundlage der Übersicht ist einer Literaturrecherche, die wichtige Studien zur Arteriosklerose einschließt.

**Ergebnisse.** Die Atherosklerose ist die am häufigsten vorkommende Form der Arteriosklerose. Das Gewicht der Atherosklerose für das Gesundheitssystem machen folgende Zahlen deutlich: In der Altersgruppe der ab 65-Jährigen liegt bei uns die Erkrankungshäufigkeit der Frauen an koronarer Herzkrankheit (KHK) bei 18%, die der Männer bei 28%. Die Sterblichkeit wegen KHK wurde für das Jahr 2004 mit 80,57 auf 100.000 Frauen und 149,21 auf 100.000 Männer berechnet. Nach der Gesundheitsberichterstattung des

Bundes waren 1998 ca. 3 Mio. Menschen in Deutschland von der peripheren arteriellen Verschlusskrankheit (pAVK) betroffen.

**Schlussfolgerung.** Die Prävalenz der Atherosklerose hat im letzten Jahrzehnt dramatisch zugenommen, in Ländern mit hohem Einkommen (wie bei uns) um 13,1%. Was die Risikofaktoren einer pAVK angeht, so hat in Ländern mit hohem Einkommen das Rauchen den höchsten Einfluss auf die Entwicklung der Erkrankung, die Hypercholesterinämie relativ gesehen den geringsten. Im Gegensatz zur pAVK muss nach Daten aus dem UK davon ausgegangen werden, dass die Inzidenz des Bauchaaortenaneurysmas (BAA) eher rückläufig ist. Danach hat die altersadjustierte Sterblichkeit des BAA in England und Wales zwischen 1997 und 2009 von 40,4 auf 25,7 pro 100.000 Einwohner abgenommen.

### Schlüsselwörter

Arteriosklerose · Atherosklerose · Prävalenz · Epidemiologie · Risikofaktoren

## Causes and risk factors of arteriosclerosis

### Abstract

**Background.** The arterial vascular diseases grouped under the term arteriosclerosis are characterized by fibrous changes in the blood vessel walls.

**Aim of the study.** This article reviews the epidemiology and manifestations of arteriosclerosis, as well as the risk factors associated with developing the disease.

**Materials and methods.** The current article is a literature-based review that considers important studies relating to arteriosclerosis.

**Results.** Atherosclerosis is the most common form of arteriosclerosis. The relevance of atherosclerosis for the health care system is highlighted by the following figures: in Germany, the prevalence of coronary heart disease (CHD) amongst the population aged 65 years and older is measured at 18% for women and at 28% for men. In 2004, CHD mortality rates were calculated to be 80.57 per 100,000 women and 149.21 per 100,000 men. According to the 1998 Feder-

al Health Monitoring Report, about 3 million people in Germany were affected by peripheral artery occlusive disease (PAOD).

**Conclusion.** The prevalence of atherosclerosis has increased dramatically during the last decade. In high-income countries like Germany, this increase is estimated at 13.1%. As for the risk factors associated with PAOD, smoking has the greatest influence on disease development in high-income countries and in relative terms, hypercholesterolemia the least. In contrast to PAOD, data from the UK suggest that the incidence of abdominal aortic aneurysm (AAA) is on the decline. Correspondingly, the age-adjusted AAA mortality rate in England and Wales decreased from 40.4 per 100,000 inhabitants in 1997 to 25.7 per 100,000 in 2009.

### Keywords

Arteriosclerosis · Atherosclerosis · Prevalence · Epidemiology · Risk factors

spektiv überprüfte, konnte des Weiteren nachweisen, dass auch passives Rauchen sich schädlich auswirkt und Atherosklerose fördert. In beiden Studien waren diese

Ergebnisse auch noch nach Adjustierung anderer Risikofaktoren (wie Diabetes, Hypertension, LDL-Cholesterin) zu beobachten. Die *Atherosclerosis Risk in Com-*

munities Study ist noch einen Schritt weiter gegangen und hat die Progression der Atherosklerose erfasst, indem das Kollektiv ungefähr 3 Jahre später mittels Karotis-Ultraschallmessungen nachuntersucht wurde [12]. Der Zusammenhang zwischen Rauchen und Atherosklerose konnte bestätigt werden. Die mittlere Progressionsrate der Intima-Media-Dicke betrug für gegenwärtige Raucher 43,0 µm verglichen mit 28,7 µm bei denjenigen, die nie geraucht hatten. Die Autoren folgerten, dass Rauchen (auch passives) mit der Progression der Atherosklerose assoziiert ist – und dies besonders bei Patienten mit weiteren Risikofaktoren wie Diabetes und Hypertension.

## LDL- und HDL-Cholesterin

Zu den Risikofaktoren einer Atherosklerose werden hohe Gesamtcholesterin-, hohe LDL-Cholesterin-, niedrige HDL-Cholesterin- sowie hohe Triglyceridspiegel im Blut gerechnet [13]. Laut einem Bericht der *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) sollen im Jahr 2009 in den USA 76% der Bevölkerung im Alter von 18 Jahren oder älter hinsichtlich hoher Cholesterinwerte gescreent worden sein. Hohe Werte wurden bei jedem Dritten (35%) entdeckt [14]. In einer Studie mit 6093 Probanden wurde der Zusammenhang zwischen LDL-Cholesterin-Serumspiegeln und Grad der Atherosklerose überprüft. Dabei wurde die Intensität der Kalzifikation der Koronararterien mittels CT erfasst und als Maß für die koronare Atherosklerose gewählt [15]. Die LDL-Cholesterinwerte ließen sich zu dem Ausmaß der Arterienverkalkung korrelieren, Patienten mit einem LDL-Wert über 160 mg/dl wiesen ein relativ um 62% erhöhtes Risiko für das Auftreten eines kalzifizierten Plaque auf. An demselben Patientenkollektiv wurde auch die Beziehung zwischen HDL-Cholesterin und Atherosklerose gemessen [16]. Probanden mit einem HDL-Cholesterinspiegel unter 40 mg/dl zeigten eine wesentlich ausgeprägtere Koronararterienkalzifikation als Probanden mit höheren Werten, höhere HDL-Werte waren mit einer Risikoreduktion verbunden. Dabei war die umgekehrte Beziehung zwischen Höhe der HDL-Cholesterinwerte und Intensität der Arte-

rienverkalkung unabhängig von der Höhe der LDL-Werte zu beobachten.

Bereits früher waren in der *Healthy Women Study* [17], die prämenopausale Risikofaktoren mit dem späteren postmenopausalen Verlauf korrelierte, ähnliche Feststellungen mittels CT-Untersuchungen getroffen worden. 71% der Frauen mit einem prämenopausalen LDL-Cholesterinspiegel <100 mg/dl wiesen 8 Jahre nach der Menopause keine Koronararterienverkalkung auf, verglichen mit nur 20% der Frauen mit einem prämenopausalen LDL-Cholesterin >160 mg/dl. Bei prämenopausalem HDL-Cholesterin <45 mg/dl wurden 32% der Frauen ohne Koronararterienverkalkung befundet, verglichen mit 77% ohne Koronararterienverkalkung bei einem prämenopausalen HDL-Cholesterin >60 mg/dl. Rauchen verstärkte das Risiko, eine Koronararterienverkalkung zu erleiden, in dieser Studie additiv.

Da das atherogene Risiko bei Betrachtung allein des LDL-Cholesterinwerts unterschätzt wird, ist es üblich, bei Triglyceridwerten über 200 mg/dl neben den LDL-Cholesterinwerten die Non-HDL-Cholesterinwerte zu bestimmen. Sie ergeben sich aus Subtraktion des HDL-Cholesterinwerts vom Gesamtcholesterin. Orakzai et al. [18] haben bei 1611 symptomfreien Probanden, mittleres Alter 53 Jahre, 67% Männer, neben Triglyceriden, LDL- und HDL-Cholesterinwerten auch die Non-HDL-Cholesterinwerte zum Grad der Koronararterienverkalkung korreliert (wiederum mittels CT-Untersuchung). Mit Anstieg der Werte der Lipidvariablen nahm auch der Grad der Arterienverkalkung zu. Dabei war in einer multivariaten Analyse das Non-HDL-Cholesterin am stärksten mit einer Atherosklerose assoziiert. Dies bestätigt die klinische Beobachtung einer großen Metaanalyse von 38.153 Patienten unter Statintherapie [19]. Dort war das Non-HDL-Cholesterin stärker mit dem Risiko schwerer kardiovaskulärer Ereignisse verbunden als LDL-Cholesterin oder Apolipoprotein B. Auch die deutsche *Heinz Nixdorf Recall Study* (3956 Probanden, 52% Frauen, Alter 45 bis 75 Jahre) korrelierte den Verkalkungsgrad der Koronararterien zum Lipidprofil. In dieser Studie zeigte unter allen Lipoproteinen das Apolipoprotein B die beste Asso-

ziation mit dem Grad der Arterienverkalkung, genauer noch als z. B. das Verhältnis von LDL-Cholesterin zu HDL-Cholesterin [20]. Ob demnach neben HDL- und LDL-Cholesterin auch Apolipoprotein B zur Risikoabschätzung der Atherosklerose bestimmt werden sollte, wäre die Frage. Die Autoren der *Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study* [21] haben dies eindeutig verneint. In diese Untersuchung gingen 9026 Patienten mit Adipositas, metabolischem Syndrom oder Diabetes ein, über 10 Jahre wurde die Rate unerwünschter kardialer Ereignisse erfasst. Apolipoprotein A und B lieferten bezüglich des koronaren Risikos keine prognostische Information, die über die von Non-HDL-Cholesterin und HDL-Cholesterin hinausging.

## Triglyceride

Hokanson u. Austin [22] konnten mit einer Metaanalyse von 17 Studien (46.413 Männer/10.864 Frauen) eindeutig belegen, dass hohe Plasmatriglyceridspiegel bei Männern mit einem relativ um 30% und bei Frauen um 75% erhöhten Risiko für unerwünschte kardiovaskuläre Ereignisse einhergehen. Adjustiert für HDL-Cholesterin und andere Risikofaktoren war dieses Risiko zwar geringer, blieb aber mit einer relativen Erhöhung von 14% (Männer) bzw. 37% (Frauen) immer noch im statistischen Signifikanzbereich. Eine weitere Metaanalyse von insgesamt 10.158 koronaren Herzerkrankungsergebnissen bei 262.525 Patienten bestätigte die Beziehung zwischen hohen Triglyceridspiegeln und dem Risiko der koronaren Herzkrankheit [23]. Nichtsdestoweniger ist ein direkter atherogener Effekt der Triglyceride bisher nicht belegt [24]. Triglyceride stellen lediglich einen wichtigen Biomarker für ein kardiovaskuläres Risiko dar, aufgrund ihrer Assoziation mit atherogenen Lipoproteinrestpartikeln und Apolipoprotein C 3, einem proinflammatorischen, proatherogenen Protein, das in allen Klassen der Lipoproteine gefunden wird (Übersicht in [24]).

## Diabetes mellitus

Bei Insulinmangel (z. B. Typ-1-Diabetes mellitus), aber auch bei Insulinresis-

tenz (z. B. Adipositas) sind die vasodilatatorischen und antioxidativen Wirkungen von Insulin reduziert, womit das Arterioskleroserisiko bei Diabetes erklärt werden kann. Insulin wirkt modulierend auf die Freisetzung von Vasodilatoren wie NO und Prostaglandine aus dem vaskulären Endothel, nimmt Einfluss auf das sympathische Nervensystem und bewahrt die glatten Muskelzellen der Gefäße vor apoptoseinduziertem oxidativem Stress [25, 26].

### » Insulinmangel oder Insulinresistenz reduzieren die vasodilatatorische und antioxidative Wirkung von Insulin

Bonora et al. [27] bestimmten in einer randomisierten Studie bei 58 Nichtdiabetikern sowie bei 56 Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 die Intima-Media-Dicke der A. carotis mittels Ultraschall. Die Intima-Media-Dicke war bei den Diabetikern signifikant verstärkt, unabhängig von anderen Risikofaktoren wie Rauchen, Dyslipidämie oder Hypertension. Zu einem analogen Ergebnis kamen Frost et al. [28], die bereits im ersten Jahr nach Diagnosestellung bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 im Vergleich zu den Kontrollen eine verstärkte subklinische Arteriosklerose feststellten, ebenfalls anhand von Intima-Media-Dickenbestimmungen an der A. carotis communis. Adäquate Beobachtungen wurden auch bei Typ-1-Diabetes mellitus gemacht – und zwar bereits bei Jugendlichen. Faienza et al. [26] sahen bei Kindern mit Typ-1-Diabetes mellitus und bei stark Übergewichtigen eine höhere Karotis-Intima-Media-Dicke als bei gesunden Kontrollen.

Die Tatsache, dass Patienten mit Diabetes verstärkt arteriosklerosegefährdet sind, wurde auch durch Untersuchungen der *Framingham-Studie* bestätigt. Meigs et al. [29] berichteten 325 Probanden, bei denen die Koronararterienkalzifikation mittels CT bestimmt wurde. Im Vergleich zu Probanden mit normaler Glukosetoleranz zeigten Patienten mit beeinträchtigter Glukosetoleranz eine verstärkte koronare Verkalkung, wobei das Ausmaß der Kalzifikation von dem Grad der Glukosetoleranz abhängig war. Am ausgepräg-

testen waren die Veränderungen bei bereits diagnostiziertem Typ-2-Diabetes mellitus, geringer bei Patienten mit Diabetes mellitus, entdeckt durch den oralen Glukose-Toleranz-Test, und am geringsten bei Probanden mit beeinträchtigtem Nüchternblutzucker.

### Adipositas

De Michele et al. [30] untersuchten die Beziehung von Intima-Media-Dicke sowie Querschnittsfläche der A. carotis communis zum Übergewicht bei 310 Frauen mittleren Alters. Es ließ sich eine ansteigende Korrelation zwischen Normalgewicht, Übergewicht und Adipositas (BMI >30 kg/m<sup>2</sup>) und Intima-Media-Dicke aufzeigen, gleichzeitig wurde bei adipösen Frauen eine größere Querschnittsfläche des Gefäßes beobachtet. Die Autoren schlossen daraus, dass Adipositas mit einer präklinischen Atherosklerose assoziiert ist, zumal die genannte Korrelation in einer multivariaten Analyse unabhängig von Alter, Blutdruck, Dyslipidämie und Nüchternblutzucker nachzuweisen war. Die Beziehung zwischen Intima-Media-Dicke der Karotis und Adipositas ließ sich auch bei jüngeren Frauen ohne kardiovaskuläre Erkrankungen demonstrieren [31]. Darüber hinaus konnte diese Korrelation nicht nur an der Intima-Media-Dicke, sondern zusätzlich am Verkalkungsgrad der Koronararterien festgemacht werden [32]. Eine weitere Untersuchung bestätigte den Zusammenhang zwischen Adipositas und Karotis-Intima-Media-Dicke bei 100 Probanden, die niemals geraucht hatten, keine vaskulären Krankheitserscheinungen zeigten und normale LDL-Cholesterin- und Blutzuckerwerte sowie normalen Blutdruck aufwiesen [33]. Auch eine Assoziation zwischen Hüft- und Taillenumfang als Maß für die Adipositas und Fortschreiten der Arteriosklerose ließ sich anhand von Karotis-Intima-Media-Dicken-Bestimmungen demonstrieren [34].

### Hypertonie

Die Hypertonie induziert eine scherkraftabhängige Störung und Verletzung des Endothels mit nachfolgender Proliferation vaskulärer Zellen. Sie beeinflusst die

Membraneigenschaften von Lymphozyten, Thrombozyten, Makrophagen, Erythrozyten und Endothelzellen. Dies führt zur Beeinflussung der Elektrolyt-Transport-Systeme, der Ionenkanäle und Pumpen für Natrium, Kalium und Kalzium dieser Zellen und zu intrazellulär erhöhter Kalziumkonzentration bei hohem Blutdruck. Die Synthese von Kollagen, Elastin, Fibronektinen und Proteinglykanen in der Gefäßwand wird stimuliert als Ausdruck einer strukturellen Anpassung der Gefäßwand an den erhöhten Druck. Die Hypertonie gilt folglich als ein wesentlicher und etablierter Risikofaktor für die Arteriosklerose [35].

Trotzdem geht eine klinisch erfolgreiche antihypertensive Behandlung nicht unbedingt mit einem Rückgang von arteriosklerotischen Gefäßveränderungen einher. In der randomisierten *CAMELOT-Studie* z. B. führte eine Amlodipin-Behandlung über 24 Monate im Vergleich zu Placebo zu einer Reduzierung koronarer ischämischer Ereignisse, der klinische Nutzen ließ sich jedoch nicht mit einer messbaren Verbesserung des koronaren Gefäßlumens erklären [36]. Die gleiche Feststellung wurde in der sog. *PART-2-Studie* gemacht, die die blutdrucksenkende Wirkung von Ramipril gegen Placebo nachweisen konnte [37]. In dieser prospektiven Untersuchung unterschieden sich beide Gruppen nicht hinsichtlich der Wandstärke der A. carotis communis oder im Karotis-Plaque-Score. Die Autoren folgerten denn auch, dass der positive Effekt der blutdrucksenkenden ACE-Hemmer hinsichtlich größerer unerwünschter koronarer Ereignisse nicht mit einer Reduzierung arteriosklerotischer Veränderungen gleichzusetzen sei. Der klinische Nutzen dieser Therapie könne auch anders, z. B. mit der Reduzierung einer Linksherzhypertrophie oder Umkehr der endothelialen Dysfunktion erklärt werden. Andererseits ließ sich aber in der ebenfalls randomisierten *SECURE-Studie* mithilfe von Ultraschallmessungen die Wirksamkeit von Ramipril nicht nur auf den Blutdruck, sondern auch auf die Intima-Media-Dicke der Karotis belegen [38].

Möglicherweise sind Arteriosklerose und Hypertonus unabhängige Risikofaktoren für ein unerwünschtes koronares Ereignis. Dies besagt jedenfalls eine

CT-Untersuchungsreihe der Koronararterien auf eine subklinische Atherosklerose bei insgesamt 44.052 symptomfreien Personen, von denen etwa ein Drittel Hypertoniker waren. In einem mittleren Nachbeobachtungszeitraum von 5,6 Jahren kam es zu 901 Todesfällen (2%), wobei die niedrigste Rate an Zwischenfällen (1,6/1000 Personenjahre) bei Personen ohne Koronararterienverkalkung und ohne Hypertension gesehen wurde, die höchste Ereignisrate bei Hypertension und Verkalkung (9,8/1000 Personenjahre). Mit zunehmendem Verkalkungsgrad der Koronararterien nahm die Sterblichkeit jeglicher Ursache zu, wobei das Risiko bei Nicht-Hypertonikern geringer als bei Hypertonikern war [39].

## Fazit für die Praxis

- Die Atherosklerose stellt die häufigste Form der Arteriosklerose dar und wird als chronische entzündliche Reaktion der Gefäßwand auf Dyslipidämie und Endothelstress gedeutet.
- Alter, männliches Geschlecht, Gesamtcholesterin, erniedrigtes HDL-Cholesterin, hoher systolischer Blutdruck, hoher BMI, Diabetes mellitus und Rauchen haben sich als wesentliche Risikofaktoren für das Fortschreiten der Atherosklerose erwiesen.
- Zu den durch Atherosklerose verursachten Krankheitsbildern gehören die KHK, die Arteriosklerose der Halsschlagader und der hirnersorgenden Arterien mit konsekutivem Schlaganfall oder transitorischen ischämischen Attacken sowie die pAVK einschließlich dem Bauchortenaneurysma.
- Insgesamt knapp 7% der Frauen und knapp 10% der Männer berichten in Deutschland, dass bei ihnen eine KHK diagnostiziert wurde.

## Korrespondenzadresse



**Prof. Dr. E.S. Debus**  
Klinik und Poliklinik für  
Gefäßmedizin, Gefäßchirurgie  
– Endovaskuläre Therapie –  
Angiologie,  
Deutsches Aortenzentrum  
Hamburg, Universitäres  
Herzzentrum GmbH  
Universitätsklinikum Hamburg-  
Eppendorf  
Martinistr. 52  
20246 Hamburg  
s.debus@uke.de

## Einhaltung der ethischen Richtlinien

**Interessenkonflikt.** E.S. Debus, G. Torsello, T. Schmitz-Rixen, I. Flessenkämper, M. Storck, H. Wenk und R.T. Grundmann geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Dieser Beitrag beinhaltet keine Studien an Menschen oder Tieren.

## Literatur

1. Manolopoulos K (2004) Kollagen 1 Alpha 1 Sp1 Polymorphismus, koronare Herzkrankheit und Myokardinfarkt bei Patienten mit und ohne Diabetes mellitus Typ 2. Inaugural-Dissertation zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin, Medizinische Fakultät der Ruhr-Universität Bochum
2. Weichel P (2007) Topographie von Caveolae und Caveolin-1, -2, und -3 im Herz- und Skelettmuskel von Ratten. Inaugural-Dissertation zur Erlangung des doctor medicinae dentium der Medizinischen Fakultät der Westfälischen Wilhelms- Universität Münster
3. Libby P (2002) Inflammation in atherosclerosis. *Nature* 420(6917):868–874
4. Riccioni G, Sblendorio V (2012) Atherosclerosis: from biology to pharmacological treatment. *J Geriatr Cardiol* 9:305–317
5. Sary HC, Chandler AB, Glagov S et al (1994) A definition of initial, fatty streak, and intermediate lesions of atherosclerosis. A report from the Committee on Vascular Lesions of the Council on Arteriosclerosis, American Heart Association. *Arterioscler Thromb* 14:840–856
6. Sary HC, Chandler AB, Dinsmore RE et al (1995) A definition of advanced types of atherosclerotic lesions and a histological classification of atherosclerosis. A report from the Committee on Vascular Lesions of the Council on Arteriosclerosis, American Heart Association. *Circulation* 92:1355–1374
7. Herder M, Johnsen SH, Arntzen KA et al (2012) Risk factors for progression of carotid intima-media thickness and total plaque area: a 13-year follow-up study: the Tromsø study. *Stroke* 43:1818–1823
8. Meer IM van der, Iglesias del Sol A, Hak AE et al (2003) Risk factors for progression of atherosclerosis measured at multiple sites in the arterial tree: the Rotterdam study. *Stroke* 34:2374–2379

9. Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S et al (2004) Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet* 364(9438):937–952
10. Tell GS, Polak JF, Ward BJ et al (1994) Relation of smoking with carotid artery wall thickness and stenosis in older adults. The cardiovascular health study. The Cardiovascular Health Study (CHS) Collaborative Research Group. *Circulation* 90:2905–2908
11. Howard G, Burke GL, Szklo M et al (1994) Active and passive smoking are associated with increased carotid wall thickness. The atherosclerosis risk in communities study. *Arch Intern Med* 154:1277–1282
12. Howard G, Wagenknecht LE, Burke GL et al (1998) Cigarette smoking and progression of atherosclerosis: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *JAMA* 279:119–124
13. McCullough PA (2005) Effect of lipid modification on progression of coronary calcification. *J Am Soc Nephrol* 16(Suppl 2):S115–S119
14. Centers for Disease Control and Prevention (CDC) (2012) Prevalence of cholesterol screening and high blood cholesterol among adults – United States, 2005, 2007, and 2009. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 61:697–702
15. Allison MA, Wright M, Tiefenbrun J (2003) The predictive power of low-density lipoprotein cholesterol for coronary calcification. *Int J Cardiol* 90:281–289
16. Allison MA, Wright CM (2004) A comparison of HDL and LDL cholesterol for prevalent coronary calcification. *Int J Cardiol* 95:55–60
17. Kuller LH, Matthews KA, Sutton-Tyrrell K et al (1999) Coronary and aortic calcification among women 8 years after menopause and their premenopausal risk factors: the healthy women study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 19:2189–2198
18. Orakzai SH, Nasir K, Blaha M et al (2009) Non-HDL cholesterol is strongly associated with coronary artery calcification in asymptomatic individuals. *Atherosclerosis* 202:289–295
19. Boekholdt SM, Arsenault BJ, Mora S et al (2012) Association of LDL cholesterol, non-HDL cholesterol, and apolipoprotein B levels with risk of cardiovascular events among patients treated with statins: a meta-analysis. *JAMA* 307:1302–1309
20. Erbel R, Lehmann N, Churzidse S et al (2013) Gender-specific association of coronary artery calcium and lipoprotein parameters: the Heinz Nixdorf Recall study. *Atherosclerosis* 229:531–540
21. Ndumele CE, Matsushita K, Astor B et al (2012) Apolipoproteins do not add prognostic information beyond lipoprotein cholesterol measures among individuals with obesity and insulin resistance syndromes: the ARIC study. *Eur J Prev Cardiol* (Epub ahead of print)
22. Hokanson JE, Austin MA (1996) Plasma triglyceride level is a risk factor for cardiovascular disease independent of high-density lipoprotein cholesterol level: a meta-analysis of population-based prospective studies. *J Cardiovasc Risk* 3:213–219
23. Sarwar N, Danesh J, Eiriksdottir G et al (2007) Triglycerides and the risk of coronary heart disease: 10,158 incident cases among 262,525 participants in 29 Western prospective studies. *Circulation* 115:450–458
24. Talayero BG, Sacks FM (2011) The role of triglycerides in atherosclerosis. *Curr Cardiol Rep* 13:544–552

25. Muniyappa R, Quon MJ (2007) Insulin action and insulin resistance in vascular endothelium. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 10:523–530
26. Faienza MF, Acquafredda A, Tesse R et al (2013) Risk factors for subclinical atherosclerosis in diabetic and obese children. *Int J Med Sci* 10:338–343
27. Bonora E, Tessari R, Micciolo R et al (1997) Intimal-medial thickness of the carotid artery in nondiabetic and NIDDM patients. Relationship with insulin resistance. *Diabetes Care* 20:627–631
28. Frost D, Fröhlich B, Beischer W (2000) Subklinische Arteriosklerose bei neudiagnostiziertem Typ-2-Diabetes mellitus. *Dtsch Med Wochenschr* 125:648–654
29. Meigs JB, Larson MG, D'Agostino RB et al (2002) Coronary artery calcification in type 2 diabetes and insulin resistance: the Framingham offspring study. *Diabetes Care* 25:1313–1319
30. De Michele M, Panico S, Iannuzzi A et al (2002) Association of obesity and central fat distribution with carotid artery wall thickening in middle-aged women. *Stroke* 33:2923–2928
31. Lo J, Dolan SE, Kanter JR et al (2006) Effects of obesity, body composition, and adiponectin on carotid intima-media thickness in healthy women. *J Clin Endocrinol Metab* 91:1677–1682
32. Burke GL, Bertoni AG, Shea S et al (2008) The impact of obesity on cardiovascular disease risk factors and subclinical vascular disease: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *Arch Intern Med* 168:928–935
33. Maher V, O'Dowd M, Carey M et al (2009) Association of central obesity with early carotid intima-media thickening is independent of that from other risk factors. *Int J Obes (Lond)* 33:136–143
34. Hassinen M, Lakka TA, Komulainen P et al (2007) Association of waist and hip circumference with 12-year progression of carotid intima-media thickness in elderly women. *Int J Obes (Lond)* 31:1406–1411
35. Seidel D (1993) Risikofaktoren der Arteriosklerose. Unterschiedliche Profile- unterschiedliche Mechanismen? *Z Kardiol* 82(Suppl 5):33–37
36. Brenner SJ, Ivanc TB, Poliszczuk R et al (2006) Anti-hypertensive therapy and regression of coronary artery disease: insights from the Comparison of Amlodipine versus Enalapril to Limit Occurrences of Thrombosis (CAMELOT) and Norvasc for Regression of Manifest Atherosclerotic Lesions by Intravascular Sonographic Evaluation (NORMALISE) trials. *Am Heart J* 152:1059–1063
37. MacMahon S, Sharpe N, Gamble G et al (2000) Randomized, placebo-controlled trial of the angiotensin-converting enzyme inhibitor, ramipril, in patients with coronary or other occlusive arterial disease. PART-2 Collaborative Research Group. Prevention of atherosclerosis with Ramipril. *J Am Coll Cardiol* 36:438–443
38. Lonn E, Yusuf S, Dzavik V et al (2001) Effects of ramipril and vitamin E on atherosclerosis: the study to evaluate carotid ultrasound changes in patients treated with ramipril and vitamin E (SECURE). *Circulation* 103:919–925
39. Graham G, Blaha MJ, Budoff MJ et al (2012) Impact of coronary artery calcification on all-cause mortality in individuals with and without hypertension. *Atherosclerosis* 225:432–437

**Marc Däumler**  
**Social Media für Praxis und Alltag**

Ein praktischer Leitfaden für Einsteiger  
 Berlin: MWV Medizinisch Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft 2013, 1. Auflage, 175 S., (ISBN 978-3954660032), 14.00 EUR

Mit Facebook, Twitter und Xing können Ärzte neue Patienten gewinnen, das Image ihrer Klinik oder Praxis pflegen und so gezielt zum Erfolg eines Unternehmens beitragen. Doch viele trauen sich an Facebook und Co. noch nicht ran. Sei es aufgrund ungeklärter Fragen bezüglich Datensicherheit und Privatsphäre oder weil schlicht das Know-how im Umgang mit Sozialen Netzwerken fehlt. Und genau hier setzt das Buch *Social Media für Praxis und Alltag* an.

Welche Möglichkeiten Social Media für eine Praxis oder eine Klinik bieten, wie man Twitter oder Facebook im Alltag schnell realisiert und wie Xing individuell einsetzbar ist, erklärt der Autor Marc Däumler, langjähriger PR-Berater für Ärzte und Kliniken. Im praktischen Kitteltaschenformat führt er in einfachen Schritten für Schritt Anleitungen Anfänger und auch Skeptiker verständlich an die neuen Medien heran. Locker und verständlich formuliert widmet der Autor je ein Drittel seines Buches den Themen Facebook und Twitter, im dritten Teil schneidet er Themen wie Xing, YouTube oder Flickr an. Mit vielen Bildern und durch klare Hervorhebung der wichtigsten Fakten kann der Leser danach in 45 min. seinen eigenen Facebook-Account einrichten. Und bereits nach 20 min. kann er mit seinen Patienten twittern – oder sich über aktuelle Nachrichten aus der Gesundheitspolitik unter <https://twitter.com/aerztezeitung> und der Medizin unter <https://twitter.com/SpringerMedizin> informieren.

*I. Wolff (Heidelberg)*

**L. Jaeger**  
**Patientenrechtegesetz**

Kommentar zu §§ 630a bis 630h BGB  
 Verlag Versicherungswirtschaft 2013, 1. Auflage, 206 S., (ISBN 978-3899527490), 39.00 EUR

Prima vista mag es überraschen, dass nur wenige Tage nach dem Inkrafttreten des Gesetzes zur Verbesserung der Rechte von Patientinnen und Patienten (Patientenrechtegesetz) vom 26.02.2013 bereits ein Kommentar zu diesem Gesetzeswerk erscheint. Der Vorsitzende Richter am OLG i.R. Lothar Jaeger, Köln, hat als einer der Ersten einen Kommentar zu diesen im Bürgerlichen Gesetzbuch aufgenommenen Regelungen vorgelegt. Beschäftigt man sich mit dem Gesetz näher, überrascht allerdings das von ihm an den Tag gelegte Tempo nicht. Hat doch der Gesetzgeber, wie dies der Autor zutreffend in seiner elf Seiten umfassenden und zu recht sehr kritischen Einleitung darstellt, nichts Neues geschaffen. Letztlich wurde versucht, eine in vielen Jahren durch die Rechtsprechung geschaffene, ausgewogene Materie des Arzthaftungsrechts in wenigen Vorschriften zusammenzufassen, ohne dass inhaltlich irgendetwas Wesentliches neu geregelt worden wäre. Anhand der einzelnen Vorschriften erläutert der Autor fachkundig und auch für juristische Laien äußerst verständlich überblicksmäßig das Arzthaftungsrecht. Besonders hervorzuheben ist sein erfolgreiches Bemühen, dem neuen Gesetz auch ein aktuelles Gesicht in Form neuerer Rechtsprechung und Literatur zu geben. Die Aufteilung der Kommentierung zu den einzelnen Vorschriften ist sehr übersichtlich und leicht nachzuvollziehen. Der sehr verständlich geschriebene Text stellt prägnant die Grundsätze des Arzthaftungsrechts dar. Praxisnahe Fälle mit entsprechenden Fundstellen runden das Bild ab. Der Kommentar ist nicht nur wegen seines Formates gleichermaßen für die Taschen in Arztkitteln als auch Juristenroben geeignet und zu empfehlen.

*H. Fenger (Münster)*