

2 Die Pathogenese atherosklerotischer Gefäßkrankheiten

2.1 Die periphere arterielle Verschlusskrankheit

In 95% der Fälle wird die PAVK durch arteriosklerotische Gefäßwandveränderungen verursacht. Aus noch nicht geklärter Ursache kommt es zur Zunahme der Media- und Intimadicke als Folge von Flüssigkeits- und Fetteinlagerungen, Makrophageneinwanderungen und Muskelzellproliferation. Über das Stadium der arteriosklerotischen Plaque kommt es durch fortschreitenden Umbau der Arterienwand zu Gefäßstenosen. Neben genetischen Einflüssen konnten in zahlreichen Studien kardiovaskuläre Risikofaktoren identifiziert werden, welche die Manifestation und Progression der Gefäßveränderungen beeinflussen. Dazu zählen Alter und Geschlecht, Diabetes mellitus, Hypertonus, Rauchen, Hyperlipidämie, Hyperhomocysteinämie und Hyperfibrinogenämie.

2.2 Bedeutung der Risikofaktoren für Manifestation und Progression

2.2.1 Diabetes mellitus, gestörte Glukosetoleranz und metabolisches Syndrom

Große epidemiologische Studien (Kannel et al., 1985, Fowkes et al., 1992, Widmer et al., 1991) konnten zeigen, dass die PAVK - Prävalenz bei Diabetikern doppelt so hoch ist wie bei Nichtdiabetikern. Dabei soll die genetisch determinierte Insulinresistenz eine Schlüsselrolle spielen, denn sie führt zum Hyperinsulinismus, welcher auch für die Entstehung der arteriellen Hypertonie verantwortlich gemacht wird. In Tierexperimenten konnte gezeigt werden, dass Insulin die Sympathikusaktivität steigert und die renale Rückresorption von Natrium erhöht. Außerdem ist ein proliferativer Effekt auf die glatten Muskelzellen der Gefäßwände beobachtet worden. Inwieweit diese Mechanismen beim Menschen zur Entwicklung eines Hypertonus beitragen, ist noch nicht bekannt. Sicher ist, dass die Insulinresistenz die Zahl der freien Fettsäuren im Blut erhöht, da die antilipolytische Aktivität des Insulins herabgesetzt wird. Durch das vermehrte Angebot steigert die Leber die Synthese von Lipoproteinen. Insbesondere die als besonders atherogen geltende LDL-Fraktion ist davon betroffen. Eine vor allem androide Adipositas, charakterisiert durch eine Taille – Hüft – Relation $> 0,9$ bei Männern bzw. $0,85$ bei Frauen, und körperliche Inaktivität begünstigen die Insulinresistenz (Reaven et al., 1988). Die Syntropie der genannten Bausteine einschließlich einer Mikroalbuminurie von über $20 \mu\text{g}$ pro Minute wird als metabolisches Syndrom bezeichnet und ist oft mit kardiovaskulären Komplikationen verknüpft. Diesen Zu-

sammenhang konnte unlängst B. Isomaa et al. (2001) in der ersten großen Langzeitbeobachtungsstudie von Patienten mit metabolischem Syndrom zeigen. Eingeschlossen waren 3606 Frauen und Männer im Alter von 35 - 70 Jahren aus Westfinland. Eine koronare Herzkrankheit trat bei Patienten mit metabolischem Syndrom innerhalb des 6,9 Jahre umfassenden Beobachtungszeitraumes dreimal häufiger, ein Myokardinfarkt 2,6 mal häufiger und ein Schlaganfall 2,3 mal häufiger auf als bei Patienten ohne metabolisches Syndrom. Folgende Abbildung fasst die Komponenten des metabolischen Syndroms zusammen.

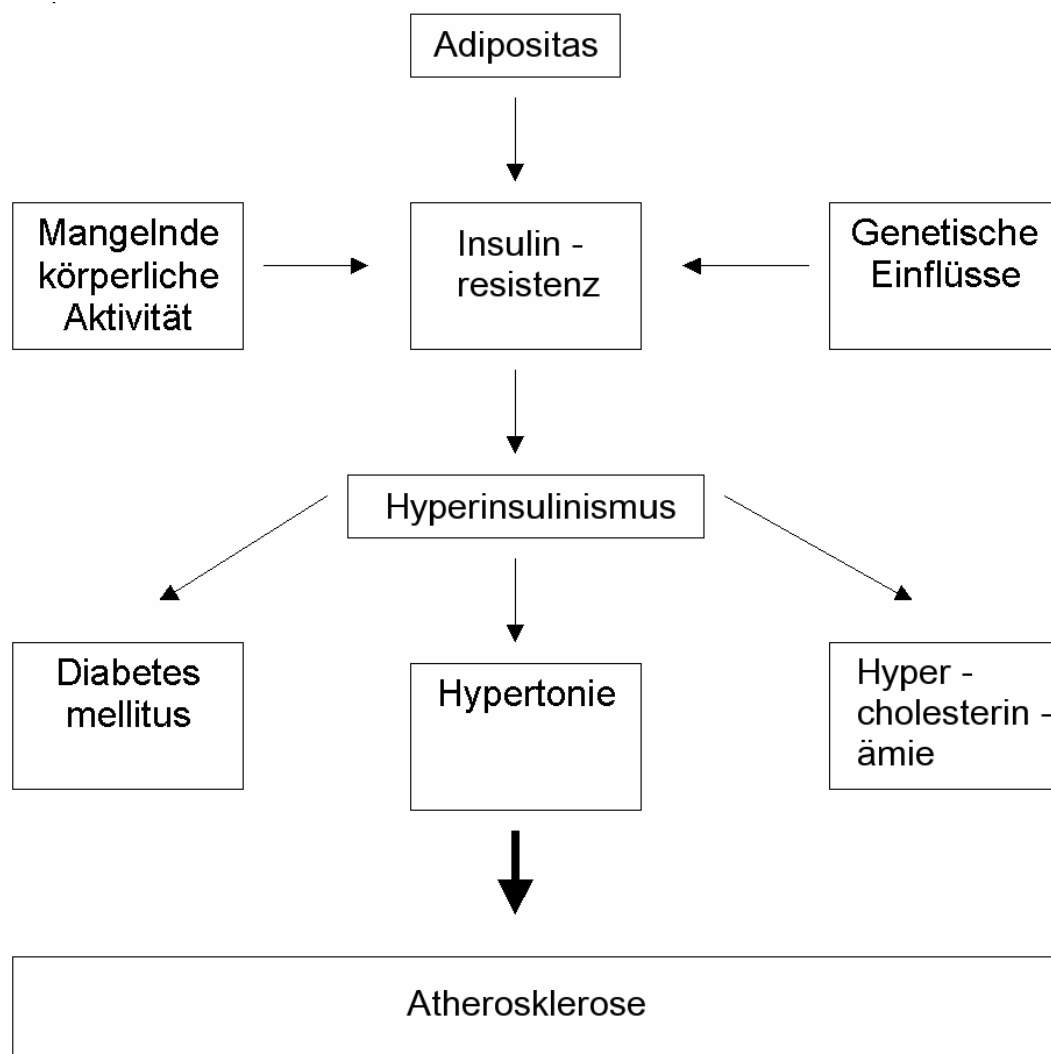


Abb. 3

Komponenten des metabolischen Syndroms (in Anlehnung an Reaven et al., 1988)

2.2.2 Rauchen als atherogener Risikofaktor

Raucher haben ein ungefähr zwei - bis dreifach höheres Risiko, an einer PAVK zu erkranken als Nichtraucher. Einige Untersuchungen zeigen sogar noch höhere Zahlen und sprechen von einem siebenfach höheren Risiko (Cole et al., 1993). 76% der PAVK - Patienten sind Raucher. Die Erkrankung manifestiert sich bei ihnen bereits im jüngeren Lebensalter. Auch die Schwere der Erkrankung, das Progressionsrisiko sowie die zu erwartende Amputationsrate stehen in direkt proportionaler Beziehung zur Anzahl der gerauchten Zigaretten. Zigarettenrauch führt neben der chronischen Gefäßschädigung auch zu einer unmittelbaren Vasokonstriktion und somit zu einer nachweisbaren Verschlechterung der lokalen Durchblutung. In der Framinghamstudie (Kannel et al., 1970) konnte nachgewiesen werden, dass der Zusammenhang zwischen PAVK und Rauchen enger ist, als der zwischen KHK und Rauchen.

2.2.3 Hyperlipoproteinämie

Ebenfalls in der Framinghamstudie (Kannel et al., 1970) konnte gezeigt werden, dass ein Cholesterolspiegel größer 7 mmol/l mit einer Verdopplung der Inzidenz der vaskulären Claudicatio intermittens einhergeht. Kannel et al. (1985) beschrieben, dass insbesondere das Verhältnis von LDL zu HDL eine entscheidende Rolle spielt.

Demnach haben die HDL- Partikel einen protektiven Effekt, eine hohe LDL- Fraktion hingegen gilt als Progressionsfaktor der Atherosklerose. Beschrieben ist, dass die Erhöhung der LDL- Konzentration im Blut zu einer Störung der Endothelfunktion mit vermehrter Migration von Monozyten und T- Lymphozyten in den Endothelialraum führt. Die Monozyten wandeln sich in Makrophagen um. Über den Scavenger-Rezeptor nehmen Makrophagen und glatte Muskelzellen oxidierte LDL- Partikel auf. Über die Bildung von fettreichen Schaumzellen entstehen fibroproliferative, lipid- und zellreiche atherosklerotische Plaques. Ein weiteres Lipoprotein, das Lp (a), gilt heute als unabhängiger Risikofaktor der Atherosklerose. In der GRIPS- Studie (Cremer et al., 1997) wird Lp (a) als bedeutender Risikofaktor für die Atheroskleroseentstehung herausgestellt. Von der Struktur ist das Lp (a) sowohl Lipoprotein als auch Gerinnungsfaktor. Es wird ebenfalls über den Scavenger-Rezeptor der Makrophagen aufgenommen und führt zur Schaumzellbildung. Sein Apolipoprotein (a) ist dem Plasminogen homolog und kann es kompetitiv aus der Bindungsstelle am Fibrin verdrängen. Die Auflösung von Gerinnseln wird dadurch negativ beeinflusst. Weiterhin wurde beschrieben, dass Lp (a) die Freisetzung von Plasminogen – Aktivator – Inhibi-

tor fördert. Eine medikamentöse oder diätetische Beeinflussung der Lp (a)- Konzentration ist derzeit nicht möglich (Jaeger et al., 2001).

2.2.4 Hyperhomozysteinämie

Unbestritten spielt auch die Hyperhomozysteinämie als unabhängiger Risikofaktor eine wichtige Rolle in der Entwicklung atherosklerotischer Gefäßerkrankungen. Eine milde Hyperhomozysteinämie ist bei 5 - 7% der Allgemeinbevölkerung zu finden, jedoch bei 20 - 50% der Patienten mit atherosklerotischen Gefäßerkrankungen. Eine Metaanalyse der vorhandenen Studien hat ergeben, dass das relative Risiko für Patienten mit einer Hyperhomozysteinämie an einer koronaren Herzkrankheit zu erkranken um das 1,8-fache erhöht ist, bei zerebrovaskulären Erkrankungen beträgt die Risikosteigerung das 2,5-fache und bei der PAVK sogar das 6,8-fache (Boushey et al., 1995).

Weiterhin wurde ein dosisabhängiger Zusammenhang gezeigt: Eine Zunahme der Plasma-homozysteinKonzentration um 5 µmol/l erhöht das Risiko für eine koronare Herzkrankheit in gleichem Maße wie die Erhöhung des Cholesterinspiegels um 0,52 mmol/l (Boushey et al., 1995). Die pathophysiologischen Mechanismen, die der atherogenen Wirkung der Hyperhomozysteinämie zugrunde liegen, sind sehr komplex. Homozystein führt zu einer direkten Endothelschädigung durch verschiedene Mechanismen: Die NO-abhängige Vasodilatation wird vermindert. Durch Aktivierung von Gerinnungsfaktoren, insbesondere Faktor 5 und Reduzierung der Aktivität des Protein C, wird die Gerinnungsaktivität gesteigert. Glatte Muskelzellen werden zur Proliferation angeregt, und die Aggregation von Thrombozyten nimmt zu. Darüber hinaus wird vermutet, dass Homozystein die Plasmalipoproteine, insbesondere die LDL-Fraktion, erhöht. Homozystein führt zu einer Oxidierung der LDL-Fraktion, welche in der Folge nicht mehr über den LDL-Rezeptor abgebaut werden kann und deshalb vermehrt von Makrophagen aufgenommen wird. In der Folge entstehen atherogene Schaumzellen (Weiss et al., 1999).

Ursächlich liegt der Hyperhomozysteinämie neben seltenen genetischen Enzymdefekten der alimentär bedingte Mangel der Vitamine Folsäure, Vitamin B6 und B12 zugrunde. Eine therapeutische Intervention kann durch die Zufuhr dieser Vitamine erfolgen, wobei die Substitution der Folsäure am wirkungsvollsten ist (Weiss et al., 1999).

2.2.5 Hyperfibrinogenämie

Fibrinogen beeinflusst die Plättchenaggregation, erhöht die Blutviskosität und ist an der Proliferation der glatten Muskelzellen der Gefäßwände beteiligt. Bereits in frühesten atherosklerotischen Läsionen, besonders aber in komplizierten Plaques, ist es in hoher Konzentration nachzuweisen. Wie zahlreiche Studien bewiesen, gilt es als unabhängiger Risikofaktor für den Myokardinfarkt, Schlaganfall und die PAVK (Hughson et al., 1978, Kannel et al., 1987, Kannel et al., 1992). Genetische Faktoren, Rauchen, Hypertonie, Hyperlipoproteinämie, mangelnde körperliche Aktivität führen zur Erhöhung des Fibrinogenspiegels. Fibrinogen ist außerdem ein Akute – Phase – Protein und somit bei akuten und chronischen Entzündungsprozessen erhöht. Ob Fibrinogen ursächlich an der Atherosklerose beteiligt ist oder nur die Endstrecke des vielleicht entzündlichen Prozesses bildet, ist unklar und Gegenstand der aktuellen Forschung.

2.2.6 Arterieller Hypertonus

Die Beziehung zwischen PAVK und Hypertonus ist vielschichtig. Zum einen konnte unter anderem in der Framinghamstudie (Kannel et al., 1970) gezeigt werden, dass der arterielle Bluthochdruck das Fortschreiten der Atherosklerose begünstigt. Zum anderen wird eine latente PAVK häufig erst nach einer medikamentösen Blutdrucksenkung manifest. Ein höherer Perfusionsdruck verbessert die hämodynamische Kompensation bei fortgeschrittener PAVK, was in der symptomatischen Therapie der kritischen Extremitätenischämie zu berücksichtigen ist.

Liegen bei einem Patienten gleichzeitig mehrere Risikofaktoren vor, ergibt sich ein multiplikativer Effekt. Das vaskuläre Risiko erhöht sich auf ein vielfaches (Da Silva A et al., 1979, Murabito 1997).

Die pathogenetische Bedeutung neu identifizierter Risikofaktoren der Atherosklerose, wie z.B. systemischer Entzündungsmarker, von Infektionen mit vasotropen Bakterien (Chlamydien) oder die Rolle genetische Risikofaktoren sind gegenwärtig Gegenstand der Forschung.

In der Atherosklerose-Prävention gelten ein moderater Alkoholkonsum sowie regelmäßige körperliche Aktivität als vasoprotektive antiatherosklerotische Maßnahmen (Carmargo et al., 1993, Housley et al., 1993).