

# Wissenschaft und Fortbildung

## Pathogenese der Atherosklerose\*

D. Seidel

Klinisch-Chemisches Laboratorium der Medizinischen Universitätsklinik, 6900 Heidelberg

### Zusammenfassung:

*In der Atherogenese erhält die ungezügelter Proliferation und Cholesterinspeicherung der glatten Muskelzelle der Gefäßwand die zentrale Bedeutung. Der allergrößte Teil des in den sogenannten Schaumzellen gespeicherten Cholesterins stammt von Plasmalipoproteinen, die im Plasmapool zirkulieren. Unterschiede in ihrer Lipid- aber noch entscheidender in ihrer Apoproteinzusammensetzung bedingen ein zum Teil gegensätzliches Verhalten der verschiedenen Plasmalipoproteinfraktionen in ihrer Interaktion und im Stoffaustausch mit den meisten Körpergeweben. Ein Regelmechanismus, der im Prozeß der Atherogenese von größter pathobiochemischer Bedeutung ist und dem zukünftig in der Diagnostik sowohl zur Abklärung des Risikos eines Patienten als auch bei der Suche nach einer wirksamen Therapie unsere besondere Aufmerksamkeit gelten wird.*

### Schlüsselwörter:

*Atherosklerose – Entwicklung der Atherosklerose – Risikofaktoren – Plasmalipide – Plasmalipoproteine – Mechanismus des Cholesterinstoffwechsels – Störungen des Cholesterinstoffwechsels.*

### Summary:

*The uncontrolled proliferation and cholesterol accumulation of the arterial smooth muscle cell plays a major role in atherogenesis. By far the major portion of cholesterol which is accumulated in the so called foam cell derives from circulating plasmalipoproteins. Differences in their lipid, but even more important in their apoprotein composition is the cause for a divergent behaviour of the various plasmalipoprotein fractions in their interaction and exchange with most tissues. These regulatory mechanisms are of great importance with regard to the process of atherogenesis. For future work it will be important to carefully focus these aspects in order to extend the diagnostic means for a better evaluation of the risk factors of atherosclerosis and to be successful in the search for a powerful therapy.*

### Key words:

*Atherosclerosis – Atherogenesis – Risk factors – Plasmalipids – Plasmalipoproteins – Mechanism of cholesterol metabolism – Disturbances of cholesterol metabolism.*

\* Auszüge eines anlässlich des Meraner Fortbildungskongresses 1977 gehaltenen Vortrages

## Einleitung:

Seit Lobstein vor fast 150 Jahren den Begriff der Arteriosklerose geprägt hat, gibt es wenige Krankheitsbilder, denen Kliniker und theoretische Mediziner stärker ihre Aufmerksamkeit gewidmet haben. Dies gilt im besonderen für die Zeit nach dem 2. Weltkrieg, in der es zu einem einer Epidemie vergleichbaren Anstieg cardio-vasculärer Todesfälle in allen modernen Industriestaaten kam. Die Frage nach der Ätiologie der Atherosklerose und die Suche nach einer wirksamen Prävention und Behandlung ist inzwischen nicht nur von klinischer Bedeutung, sondern muß auch gesundheitspolitisch die erste Priorität erhalten. Ohne Frage wurden in der Atheroskleroseforschung auf einigen Gebieten gerade in den letzten Jahren faszinierende neue und hoffnungsvolle Beobachtungen gemacht, die durchaus in der Lage sind, Licht auf den komplexen Prozeß der Atherogenese zu werfen. Es kann aber gar kein Zweifel darüber bestehen, daß es sich bei der Pathogenese der Atherosklerose um ein multifaktorielles Geschehen handelt. Durch epidemiologische, sowie experimentelle Untersuchungen wurden Risikofaktoren erkannt, die sich – wenn sie sich bei einem Individuum anhäufen – in ihrer Wirkung nicht nur addieren, sondern potenzieren.

## Mechanismen der Atherogenese: Die Risikofaktoren

Eine erste Beziehung zwischen Cholesterin und Atherosklerose stellte die Entdeckung von Windaus her, daß die atheromatösen Veränderungen in den Arterien hauptsächlich Cholesterin und dessen Ester enthalten. Heute, 65 Jahre später, wissen wir, daß dieses Cholesterin zum allergrößten Teil von den im Plasmapool zirkulierenden löslichen Lipoproteinen stammt und daß zu seiner Speicherung in der Arterienwand, also zur Entwicklung der Atherosklerose eine Proliferation der glatten Muskelzelle zur sogenannten Schaumzelle eine *conditio sine qua non* darstellt. Somit kommt 2 Geweben, 1. dem Endothel als der natürlichen Barriere zwischen den glatten Muskelzellen der Media und den Lipoproteinen des Plasmas und 2. den glatten Muskelzellen selbst auf der Suche nach den Mechanismen der Atherogenese die zentrale Bedeutung zu.

Die bekannten und gesicherten Risikofaktoren der Atherogenese, wie die Hypertonie, das starke Zigarettenrauchen, die Hypercholesterinämie, hohe Konzentrationen von Insulin, Endotoxin, Kohlenmonoxyd und anderen Toxinen, Vitamin-C-Mangel, bestimmte Antigen-Antikörperkomplexe usw., können durch ihr Einwirken auf die Endothelzellen deren Adhäsion an das

darunter liegende Bindegewebe (Lamina elastica) verändern und Zellen von der Oberfläche lösen, um somit den darunterliegenden glatten Muskelzellen einen Weg in die Intima zu bahnen. Diese werden nunmehr hier mit Blutplättchen in Berührung kommen können, von denen man heute durch *in vitro* Experimente sicher weiß, daß sie einen Faktor zur Proliferation der glatten Muskelzelle synthetisieren: ein basisches, hitzestabiles Protein, eine hormonähnliche Substanz mit einem Molekulargewicht von ca. 13000 Dalton. Eine ähnliche Wirkung schreibt man dem Insulin zu. Zusätzlich bewirkt das aus Plättchen freigesetzte Serotonin eine Kontraktion der glatten Gefäßmuskelzellen. Die Proliferation glatter Muskelzellen in der Intima, und die Abdeckung eines Intimadefektes durch Plättchen, zusammen mit einem Einwandern von Endothelzellen aus dem Randbezirk kann – wahrscheinlich in Abhängigkeit vom Ausmaß der Läsion und der Dauer der Schädigung – entweder als Heilungsprozeß ablaufen und zur Ausbildung einer neuen, intakten Intima führen, oder sich mit allen weiteren Konsequenzen, wie der Umwandlung der glatten Muskelzellen zu Schaumzellen und der Synthese von Elastin und Kollagen, zu einem „fibrösen Plaque“ entwickeln, der in Form von Kratern aufbrechen kann, in den es hineinbluten kann, über dem sich Thromben bilden können und der schließlich – durch zugrundegehende Schaumzellen mit der Entladung ihrer dann unlöslichen Lipide – verkalkt. Ein Ablauf, der in der „komplizierten Läsion“ endet, ein Prozeß, der – nun nicht mehr reversibel – zur Einengung der Arterie führt, mit entsprechender klinischer Konsequenz. Die ersten Phasen einer Lipidablagerung in der Intima, die sogenannten „Fettstreifen“ oder „fatty streaks“ gelten als reversibel und können sich bereits im Kindesalter von 10 Jahren zeigen. Es ist umstritten, und eher unwahrscheinlich, daß sie als Vorstufen der fibrösen Plaques in Betracht kommen. Ein fibröser Plaque, obgleich auch noch rückbildungsfähig, stellt sicher eine Vorstufe der komplizierten verkalkten Läsion dar.

## Die Bedeutung der Lipide für die Entwicklung der Atherosklerose: Die Plasmalipoproteine

Die sogenannte Lipidtheorie alter Prägung, mit der man versuchte, den einzelnen Lipidklassen isoliert ihren Krankheitswert zuzuschreiben, hat sich in vieler Hinsicht als zu einfach und ungenau herausgestellt. Eine häufig geübte Überinterpretation führte zur Anfälligkeit dieser Form der Lipidtheorie gegenüber den Kritikern, die ihrerseits aber in der Regel keine in sich geschlossenen Konzepte anbieten konnten. Eine Wende auf der Suche nach der Pathogenese der Atherosklerose brachte ohne Zweifel die Erkenntnis, daß die üblicherweise

gemessenen und verfolgten Gesamtkonzentrationen einzelner Plasmalipide (Plasmalipidglyzeride oder Plasmacholesterin) eine ungenügende oder keine Auskunft darüber geben können, in Form welcher Lipoproteinfraktionen diese Lipide im Plasma vorliegen und schon gar nicht darüber, welche metabolischen Defekte zu erhöhten Plasmalipiden und der Entwicklung einer frühzeitigen Atherosklerose führen können. Die Ergebnisse der genetischen sowie biochemischen Forschung der letzten Jahre auf diesem Gebiet zeigen in klarer Übereinstimmung und – wie ich glaube – eindeutig, daß die pathobiochemischen Zusammenhänge der Atherosklerose nur dann endgültig erkannt und therapeutisch erfolgreich angegangen werden können, wenn sich unsere Analytik auf definierte Lipoprotein-einheiten und deren Stoffwechselregulation konzentriert.

Vor nunmehr 25 Jahren haben die Arbeitsgruppen um Gofman und Schettler als erste darauf hingewiesen, daß es von größter Bedeutung ist, die metabolischen und strukturellen Eigenschaften jener Komplexe zu bewerten, in deren Form das Cholesterin und die Triglyzeride im Plasma transportiert werden, wenn man versucht, Plasmalipidkonzentrationen mit der Entwicklung von atherosklerotischen Gefäßkrankheiten zu korrelieren. Gofman zeigte als erster, daß bei Kaninchen unter einer atherogenen Diät die Hypercholesterinämie parallel läuft mit der Bildung von Plasmalipoproteinen höherer Flotationswerte. Später beschrieben dann verschiedene Autoren, daß die Lipoproteine der Dichteklasse  $d$  1,019 g/ml unter cholesterinreicher Ernährung eine Lipid- und Apoproteinkomposition zeigen, die sich deutlich von Kontrollen unterscheidet, und daß die Cholesterineinlagerung perfundierter Rattensorten nicht nur abhängig ist von der Zeitdauer einer Perfusion, sondern in hohem Maße von der Art des verwendeten Transportvehikels des Plasmacholesterins, dem Apoproteinanteil. Durch die rasante Weiterentwicklung und Verfeinerung chemischer, physikochemischer sowie biochemischer Techniken konnten in den letzten Jahren großartige Erfolge in der Charakterisierung der verschiedenen Plasmalipoproteine errungen werden, die eine hoffnungsvolle Grundlage für eine molekulare Betrachtungsweise dieser Forschungsrichtung bieten.

### Stoffwechsel der Plasmalipoproteine: Die Bedeutung der Apoproteine

Unterschiede in der Natur und der Konzentration der einzelnen Protein- und Lipidkomponenten eines Lipoproteins bedingen eine unterschiedliche metabolische Beziehung zwischen einer Lipidfraktion und den am Lipidstoffwechsel beteiligten Organen und erhalten

somit eine unterschiedliche Wertigkeit bezüglich der Entwicklung der Atherosklerose.

Basierend auf der Identifizierung der Apoproteine unterscheidet man bisher im wesentlichen 3 Hauptfamilien, die sich allerdings weiter untergruppieren lassen:

1. Das Lipoprotein-A (LP-A) findet sich zum größten Teil in der HDL-Fraktion und  $\alpha$ -Lipoproteinbande;
2. das Lipoprotein-B (LP-B) als Hauptbestandteil der LDL-Klasse mit  $\beta$ -Mobilität und
3. das Lipoprotein-C (LP-C), das sich als „reine“ Familie wohl nur in der HDL-Fraktion findet.

Die Apoproteine D und E finden sich im gesamten Dichtebereich, also in der VLDL, LDL sowie HDL-Fraktion. Die VLDL und Chylomikronen stellen bezüglich ihrer Apoproteinkomposition heterogene Makrokomplexe dar, die ein Molekulargewicht bis zu mehreren Millionen Daltons zeigen können. Es gehört ohne Frage zu den hervorzuhebenden Erfolgen der Lipoproteinforschung, daß es ihr in den letzten Jahren gelungen ist, diese Apoproteine durch die Kombination aufwendiger physikochemischer Verfahren in reiner Form zu isolieren und sie somit der weiteren biochemischen und physikochemischen Analytik zugänglich zu machen. Von allen Apoproteinen (Apo-AI, Apo-AII, Apo-B, Apo-CI, Apo-CII, Apo-CIII, Apo-D und Apo-E) kennen wir heute die Aminosäurezusammensetzung, ihre Kohlenhydratanteile, von einigen die Primärstruktur. Die Molekulargewichte dieser Apoproteine reichen von 7 – 30000 Dalton. Genaue Angaben fehlen bisher lediglich für das Apo-B aufgrund seiner schweren Löslichkeit im delipidierten Zustand.

Wir wissen heute, daß es zwischen den einzelnen Lipoproteinfraktionen zu einem steten Austausch sowohl ihrer Protein- wie ihrer Lipidkomponenten im Plasma kommt, und daß alle Lipoproteinfraktionen Regelmechanismen unterliegen, die eng miteinander verknüpft sind. Der größte Teil dieses überaus dynamischen und sowohl von der Nahrungsaufnahme wie von der Tageszeit abhängigen Stoffwechsels der Plasmalipoproteine geschieht im Plasmapool selbst. Man kann davon ausgehen, daß im wesentlichen 2 Organe zur Bildung von Lipoproteinen befähigt sind. 1. Die Mukosa der Darmwand, die in Abhängigkeit von der Nahrungsaufnahme vor allen Dingen Chylomikronen, aber nicht nur Chylomikronen, an das Plasma liefert und 2. die Leber, die unter normalen Bedingungen den überwiegenden Anteil der VLDL und HDL an den Plasmapool abgibt. Durch ein Heparin-aktivierbares und freisetzbare Lipasesystem kommt es im Plasmapool zu einer Hydrolyse der triglyzeridreichen Chylomikronen und VLDL, die über einen stufenweisen Abbau in der Bildung der  $\beta$ -Lipoproteine endet. Während dieses stufenweisen Abbaus, an dem vor allen Dingen eine

Apoprotein C-I aktivierbare und eine Apoprotein C-III-aktivierbare Lipoproteinlipase beteiligt ist – neben der sogenannten hepatischen Triglyzeridlipase – wird der größte Teil des Apoprotein C der abgebauten Lipoproteinfraktionen freigesetzt und in die HDL-Dichteklasse transferiert. Die ursprüngliche Annahme, daß das HDL als Akzeptor für das Apo-C notwendig sei, scheint aufgrund neuerer Befunde nicht mehr haltbar. Im Abbau des Lipidanteils der HDL-Fraktion nimmt die Lecithin:Cholesterin-Acetyltransferase, das LCAT-Enzym, die zentrale Rolle ein, indem es – aktiviert durch Apo-A und Apo-D – unter Verwendung einer Fettsäure des Lecithins die Cholesterinveresterung reguliert und damit die Weitergabe des Cholesterins an Gewebe ermöglicht. Die Leber ist wahrscheinlich das wichtigste Organ im Abbau der Plasmalipoproteine, wengleich auch das extrahepatische Gewebe in der Lage ist, diese zu metabolisieren; ein Stoffwechselweg, der von größter biochemischer und pathobiochemischer Bedeutung ist.

### Mechanismen der intrazellulären Cholesterinspeicherung

Durch die Pionierarbeit von Goldstein und Brown, die als erste Fibroblastenkulturen zum Studium des Lipoproteinstoffwechsels verwendeten, ist heute gesichert, daß es zwischen den Cholesterin-transportierenden Lipoproteinen und bestimmten Organen zu einer eindeutigen und durch den Proteinanteil gesteuerten Wechselwirkung kommt. An Kulturen menschlicher Fibroblasten konnten diese Autoren zeigen, daß die zelluläre Cholesterinsynthese unter normalen Verhältnissen durch – gegen Apo-B gerichtete – Rezeptoren entscheidend reguliert wird. Hierbei werden Apo-B-tragende Lipoproteine, also vor allen Dingen LDL und VLDL, durch einen spezifischen Rezeptor über den Proteinanteil gebunden und in Form von endozytotischen Vesikeln in die Zelle aufgenommen. Der Apoproteinanteil wird durch lysosomale Enzyme zu Aminosäuren hydrolysiert, die von den Zellen abgegeben werden. Die aus den Lipoproteinen nunmehr freigesetzten Cholesterinester werden durch eine saure lysosomale Cholesterinesterhydrolyse gespalten und das freie Cholesterin kann nunmehr zu den Mikrosomen gelangen, wo es die EMG-CoA-Reduktase und damit die zelluläre Cholesterinsynthese hemmt. Das freie Cholesterin aktiviert die Azyl-CoA-Cholesteryl-Azyl-Transferase, durch die es verestert und in der Zelle gespeichert werden kann. Prostaglandin E<sub>2</sub>-inhibiert die intrazelluläre Cholesterinveresterung, ein wünschenswerter Mechanismus, aber auch ein Befund, der bei der Anwendung von Aspirin als Therapeutikum bei Coronarpatienten bedacht werden sollte. Die Aktivität des Apo-B-Rezeptors kann sich selbst durch einen feedback-Mechanismus regulieren. Bei einer Verarmung an zellulärem Choleste-

rin kommt es im Falle von Fibroblasten zu einer vermehrten Apo-B-Rezeptorbildung an der Zelloberfläche und umgekehrt führt die Cholesterinanreicherung zu einer Verminderung der Rezeptoren. Mit diesem Mechanismus schützt sich die Zelle selbst vor einer Überflutung an – von außen angebotenen und Apo-B-transportiertem – Cholesterin.

Während – wie dargestellt – die Cholesterinzufuhr zur Zelle an die Aufnahme und den Abbau von Apo-B-tragenden Lipoproteinen niedriger Dichte gebunden ist, spricht vieles dafür, daß Lipoproteine hoher Dichte, charakterisiert vor allen Dingen durch Apo-AI und AII, eine dem Apo-B entgegengesetzte Wirkung ausüben, d.h., den Entzug von zellulärem Cholesterin fördern. Dies konnte in eindrucksvoller Weise an Gewebekulturen glatter Muskelzellen und dem Zusatz definierter Lipoproteineinheiten dargestellt werden. Während Lipoproteine niedriger Dichte nach einem Wachstum der Kulturen in 10%igem fetalem Kalbsserum zu nahezu einer Verdoppelung des zellulären Cholesterins führen, vermindert das Hinzufügen von Apo-HDL in Verbindung mit Phospholipiden den zellulären Cholesteringehalt auf nahezu 50%. Darüber hinaus können hohe Konzentrationen an HDL eine Hemmung der Apo-B-Rezeptor:Apo-B-Interaktion an glatten Muskelzellen bewirken, und damit den Influx von Plasmacholesterin in die Zelle inhibieren. Obwohl die meisten Zellen von Säugern über die zur Bildung des Cholesterins erforderliche Enzymausstattung verfügen, zeigen sich zwischen einzelnen Geweben Unterschiede hinsichtlich der Geschwindigkeit und Regulation dieser Synthese.

In einer erst kürzlich erschienenen Arbeit der Gruppe um Bierman aus Seattle wurde z.B. gezeigt, daß zwar die Bindung und Aufnahme von LDL über Apo-B-Rezeptoren an der glatten Muskelzelle qualitativ der der Fibroblasten vergleichbar ist, daß aber in der glatten Muskelzelle der negative Feedback, der zur Reduktion der Rezeptoren bei hoher LDL-Aufnahme in Fibroblasten führt, fehlt oder sehr stark verlangsamt abläuft: ein eindeutiges Argument und eine gute Erklärung für die nahezu selektive Entartung und Lipidspeicherung dieses Gewebes bei der Hyperlipoproteinämie vom Typ II und ein sicherer Stein im Aufbau unseres Verständnisses um die Atherogenese.

### Störung des Cholesterinstoffwechsels bei Patienten mit primärer Hypercholesterinämie (Typ II Hyperlipoproteinämie)

Bei Patienten mit familiärer Hyperlipoproteinämie vom Typ II sind im Falle von Heterozygoten die LDL-

Rezeptoren auf die Hälfte des Normalen vermindert, im Falle von Homozygoten fehlen diese völlig. Die Zellen sind daher nicht ausreichend oder überhaupt nicht in der Lage, LDL zu binden, aufzunehmen und zu metabolisieren, um damit die Aktivität ihrer eigenen HMG-CoA-Reduktase zu hemmen. Es fehlt diesen Patienten offenbar das für die Synthese des Apo-B-Rezeptors notwendige Gen. Während heterozygote Typ II Patienten im Vergleich zu Gesunden etwa die doppelte LDL-Konzentration benötigen, um eine normale Protein-Bindung, einen normalen LDL-Abbau und eine normale Inhibierung der HMG-CoA-Reduktase zu erreichen, zeigen die Fibroblasten homozygoter Patienten weder eine LDL-Bindung, noch einen LDL-Abbau, noch eine Inhibierung der HMG-CoA-Reduktase, auch dann nicht, wenn die LDL-Konzentrationen extreme Höhen erreichen. Der intrazelluläre Cholesterinstoffwechsel der Fibroblasten ist demnach bei homozygoten Patienten aufs schwerste gestört, während er sich bei den heterozygoten Patienten normal reguliert, allerdings auf einem doppelt so hohen Niveau, wie es Gesunde benötigen.

### Der mögliche Einfluß einer Dyslipoproteinämie auf das Auftreten der Atherosklerose bei Patienten ohne Hyperlipämie

Obgleich heute kein Zweifel mehr darüber besteht, daß einige der primären und sekundären Formen von Hyperlipoproteinämie zu schweren vasculären Veränderungen führen, ist ebenso sicher, daß eine sich frühzeitig entwickelnde Atherosklerose nicht notwendigerweise mit einer Nüchternhyperlipoproteinämie eines üblichen Musters gepaart sein muß und daß sich frühzeitig atherosklerotische Veränderungen nicht selten bei Patienten mit völlig normalen Nüchterncholesterin- und Nüchtertriglyzeridwerten im Plasma finden. Hieraus nun zu folgern, daß also den Plasmalipoproteinen keine besondere Rolle in der Atherogenese zugeschrieben werden muß, wäre sicher falsch und am heutigen Wissensstand gehörig vorbeigedacht. Es ergibt sich hieraus vielmehr die Frage; ob die herkömmliche Lipidanalytik der Nüchternphase ausreichend ist, um die volle Information bezüglich der Rolle der Lipoproteine im atherosklerotischen Geschehen zu erhalten und bei therapeutischen Schritten das richtige Korrelat der Kontrolle zu bilden. Ich möchte diese Frage eindeutig mit Nein beantworten.

Von wie großer Bedeutung neben der Analyse der Postprandialphase allein die Beurteilung der Frage ist,

ob das Cholesterin in Form von HDL oder Lipoproteinen niedriger Dichte transportiert wird, sei hier nur kurz anhand einiger klinischer Studien dargestellt, die unter diesem Aspekt durchgeführt wurden.

Als erster wies Gofman vor nahezu 30 Jahren darauf hin, daß eine Erhöhung der HDL-Fraktion eine negative Korrelation zu dem frühzeitigen Auftreten atherosklerotischer Gefäßveränderungen zeigt. Glueck wies 1975 in einer Arbeit, in der eine genetisch bedingte Form einer Hyperalphalipoproteinämie dargestellt wurde, darauf hin, daß in solchen Familien die Hypercholesterinämie auftritt bei normalem LDL-Gehalt des Plasmas. Von 235 verwandten Mitgliedern aus 18 betroffenen Familien waren trotz ausgeprägter Hypercholesterinämie nur 3 an den Folgen cardiovasculärer Erklärung verstorben.

In einer jetzt erschienenen Arbeit konnte der gleiche Autor zeigen, daß Nachkommen von über 80jährigen ein HDL/LDL-Verhältnis zeigen, das im Schnitt um einen Faktor 2 höher liegt als bei altersgleichen Kontrollen. Umgekehrt fand Miller bei Patienten mit coronarer Herzerkrankung aber normalen Plasmacholesterinwerten Konzentrationserniedrigungen der HDL. Unterstützt werden solche Befunde durch die bekannte Tatsache, daß Frauen im menstruierenden Alter ein weit niedrigeres Risiko einer frühzeitigen Atherosklerose tragen als Männer, bei im Schnitt um etwa 30% höheren HDL-Konzentrationen.

Daß die Verteilung des Cholesterins über die Lipoproteinfraktionen manipulierbar ist, zeigt sich durch eine Arbeit von Wood, in der demonstriert wird, daß sich bei Langstreckenläufern im Vergleich zu Kontrollen eine signifikant höhere HDL-Konzentration einstellt.

### Schlußbetrachtung: Therapeutische Möglichkeiten

Ziel der Abklärung der Pathophysiologie einer Erkrankung wird es stets sein, eine möglichst kausale und damit effektive Therapie zu entwickeln. Die Arzneimittelforschung auf dem Gebiet der Atherosklerose hat dies bisher nicht mit befriedigender Gründlichkeit getan, was sich in den insgesamt sehr unbefriedigenden Therapieerfolgen gezeigt hat. Es bietet sich aber nunmehr — wie ich glaube — eine sehr reelle Chance, auf molekularer und zellulärer Ebene neue Wege zu beschreiten, Wege, die allerdings das volle Engagement und eine eindeutige Bejahung der Grundlagenforschung verlangen. Auf der Stufe des Endothels wird es sich lohnen, verstärkt die Haftfähigkeit an der Basalmembran zu betrachten. Auf der Stufe der glatten Muskelzelle scheint es zumindest theoretisch nicht mehr unmöglich,

die Apoprotein:Rezeptor-Interaktion durch chemische Modifikationen des einen oder anderen in der gewünschten Richtung zu beeinflussen, oder Substanzen zu entwickeln, die kompetitiv in diese Regelmechanismen eingreifen; Ansätze in dieser Richtung gibt es bereits. Ähnliches gilt für die Beeinflussung der lysosomalen und mitochondrialen Enzyme, z. B. durch Prostaglandine oder für den Versuch der Neutralisation des Proliferationsfaktors der Blutplättchen, ebenso wie für den Versuch einer selektiven Eliminierung von LDL, um nur einige Möglichkeiten zu nennen.

Der Erfolg aller zukünftigen Bemühungen zur Bewältigung des Problems Atherosklerose wird von der Bereitschaft abhängen, sich von der zu lange praktizierten – und im weitesten Sinne „oberflächlichen“ – Betrachtungsweise abzuwenden. Es gilt heute, die komplizierten biochemischen, klinischen und epidemiologischen Befunde der letzten Jahre kritisch zu interpretieren und nicht, wie bedauerlicherweise immer wieder geschehen, in den Fehler zu verfallen, durch einseitige Betrachtungsweisen oder willkürliche Behauptungen den Fortschritt auf diesem, für uns alle so brennenden Gebiet zu stören. Der sichere Beweis, daß die Atherosklerose auch reversibel sein kann, sollte viele von uns bestärken, auf den vorgegebenen Bahnen noch intensiver als bisher weiterzuarbeiten.

## Schrifttum:

- BIERMAN, E. L., ALBERS, J. J.:  
Lipoprotein uptake by cultured human arterial smooth muscle cells.  
*Biochim. Biophys. Acta* **388** (1975) 198–202.
- BIERMAN, E. L., ALBERS, J. J.:  
Regulation of low density lipoprotein receptor activity by cultured human arterial smooth muscle cells.  
*Biochim. Biophys. Acta* **488** (1977) 152–160.
- BROWN, M. S., FAUST, J. R., GOLDSTEIN, J. L.:  
Role of the low density lipoprotein receptor in regulating the content of free and esterified cholesterol in human fibroblasts.  
*J. Clin. Invest.* **55** (1975) 783–793.
- GOLDSTEIN, J. L., BROWN, M. S.:  
Binding and degradation of low density lipoproteins by cultured human fibroblasts: Comparison of cells from a normal subject and from a patient with homocystinuria familial hypercholesterolemia.  
*J. Biol. Chem.* **249** (1975) 5153–5162.
- ROSS, R., GLOMSET, J. A.:  
The pathogenesis of Atherosclerosis.  
*N. E. J. of Medicine* **295** (1975) 369–377.
- SEIDEL, D.:  
Biochemie und Regulation des Lipid- und Lipoproteinstoffwechsels.  
*Arzt + Auto, Juli-Heft* (1977) 2–9.
- STEIN, O., VANDERHOEK, J., STEIN, Y.:  
Cholesterol content and sterol synthesis in human skin fibroblasts and rat aortic smooth muscle cells exposed to lipoprotein depleted serum and high density apolipoprotein/phospholipid mixtures.  
*Biochim. Biophys. Acta* **431** (1976) 347–358.

## Anschrift des Verfassers

Prof. Dr. Dietrich Seidel  
Klinisch-Chemisches Laboratorium  
der Med. Universitätsklinik  
6900 Heidelberg

