

# Neue kardiovaskuläre Risikofaktoren (Risikomarker)

Koronare Herzkrankheit (KHK) und Schlaganfall gehören zu den häufigsten Ursachen für Morbidität und Mortalität. Entsprechend werden grosse Anstrengungen unternommen, Risikofaktoren für diese Krankheiten bereits in einem noch asymptomatischen Stadium zu erkennen und frühzeitig zu behandeln. Möglicherweise können neue kardiovaskuläre Risikomarker einen weiteren Informationsgewinn für die Primärprävention liefern. Der Stellenwert dieser neuen Laborparameter wird nachfolgend besprochen.



---

Walter F. Riesen

---

Verschiedene nationale und internationale Fachgremien haben Empfehlungen zur Identifikation von Personen herausgegeben, die noch frei von Krankheit, aber mit einem genügend hohen Risiko behaftet sind, um eine medikamentöse Intervention zu rechtfertigen (1–4). Zu den entsprechenden Risikofaktoren gehören LDL- und HDL-Cholesterin, arterieller Blutdruck, Rauchen, Diabetes mellitus, Alter, Geschlecht, positive Familienanamnese und die Triglyzeride. Anhand dieser konventionellen Risikofaktoren lässt sich das globale Risiko einer Person berechnen, innerhalb der nächsten zehn Jahre einen Herzinfarkt oder einen Schlaganfall zu erleiden oder an einem kardiovaskulären Ereignis zu sterben (5). Die entsprechenden prädiktiven Modelle haben indessen eine Treffsicherheit, die unter den Anforderungen liegt. Die diagnostische Sensitivität und Spezifität verschiedener Guidelines sind in der *Tabelle 1* wiedergegeben.

## **Risikoabschätzung bei asymptomatischen Probanden und Bedeutung neuer Risikofaktoren beziehungsweise neuer Biomarker**

Die Risikoabschätzung bei asymptomatischen Patienten führt zu einer Einteilung in ein niedriges 10-Jahresrisiko (< 10%), intermediäres Risiko (10–20%) und hohes Risiko (> 20%) und den entsprechenden therapeutischen Massnahmen (5) gemäss *Tabelle 2*.

Insbesondere in der Kategorie «Intermediäres Risiko» sind die zu treffenden Massnahmen unsicher. Hier können die neuen Risikofaktoren möglicherweise zu einem Wechsel in die Kategorie «Hohes Risiko» führen oder zum Entscheid, dass eine (medikamentöse) Therapie notwendig ist.

Aus den oben genannten Gründen wurden in den letzten Jahren neue Risikofaktoren, die mit einem erhöhten kardiovaskulären Risiko assoziiert sind, vorgeschlagen. Ihre ursächliche Rolle und ihr unabhängiger und quantitativer Beitrag zur Pathogenese kardiovas-

kulärer Krankheiten sind aber weniger gut belegt, als dies bei den konventionellen Risikofaktoren der Fall ist. Aus diesem Grund ist es richtiger, von Biomarkern für ein kardiovaskuläres Risiko (Risikomarker) zu sprechen als von kardiovaskulären Risikofaktoren.

Im Folgenden sollen neue kardiovaskuläre Biomarker und ihre Bedeutung zur Erfassung des kardiovaskulären Risikos besprochen werden.

## **Kriterien für neue kardiovaskuläre Risikomarker**

Bei der Evaluation neuer kardiovaskulärer Risikomarker sollten folgende Kriterien berücksichtigt werden:

- Vermittelt der neue Risikomarker zusätzliche und unabhängige Information über das Risiko oder die Prognose der Erkrankung?
- Macht der neue Risikomarker einen klinisch signifikanten Anteil der Krankheit aus?
- Weist der neue Risikomarker eine gute diagnostische Sensitivität und Spezifität sowie einen hohen prädiktiven Wert auf?

Tabelle 1: Sensitivität, Spezifität und prädiktive Werte der europäischen und internationalen Guidelines (3JE/ESC: Gemeinsame Empfehlungen der European Society for Cardiology und weiterer europäischer Fachgesellschaften, ITF/IAS: Empfehlungen der International Task Force for Prevention of Coronary Heart Disease und International Atherosclerosis Society) (1)

Parameter	3JE/ESC Europ. Niederrisiko-Regionen	ITF/IAS
Diagnostische Spezifität	88,4%	94,5%
Diagnostische Sensitivität	39,7%	35,7%
Positiver prädiktiver Wert	19,8%	32,0%
Negativer prädiktiver Wert	95,3%	95,3%
Diagnostische Effizienz	85,1%	90,5%

Tabelle 2: Ermittlung des Risikos entsprechend den Guidelines

Niedriges Risiko (< 10%)	Intermediäres Risiko (10–20%)	Hohes Risiko (> 20%)
Kein Hauptrisikofaktor Risiko gemäss PROCAM- Framingham-Score oder ESC-Guidelines niedrig ↓ 5-Jahre Follow-Up	1 Hauptrisikofaktor oder pos. Familienanamnese ↓ Weitere Untersuchungen zur Abklärung der Therapiebedürftigkeit (neue Risikofaktoren?)	KHK oder manifeste Atherosklerose ↓ Intensive Risikointervention

- Sind biologische Mechanismen zur Erklärung des erhöhten Risikos bekannt?
- Ist das Risiko modifizierbar?
- Ist die Bestimmung des Risikomarkers zuverlässig und richtig und die Methode für eine weitverbreitete Anwendung geeignet?

Die Frage, ob ein Risikomarker ursächlich mit der Krankheit zusammenhängen muss oder ob er auch dann klinisch nützlich sein kann, wenn dies nicht der Fall ist, der Marker jedoch zu einer Veränderung der Therapie führen kann, ist nicht endgültig entschieden. Diese Fragen sowie die Definition des Beitrags neuer Risikomarker zur Abschätzung des Risikos bedürfen noch weiterer Klärung.

## Neue kardiovaskuläre Risikomarker

Eine Übersicht über mögliche neue kardiovaskuläre Risikomarker ist in *Tabelle 3* wiedergegeben.

Risikomarker werden gewöhnlich in grossen epidemiologischen Studien, die eine Assoziation zwischen Biomarkern und klinischem Befund ergeben, identifiziert. In 15 grossen epidemiologischen Studien hat sich CRP als unabhängiger Prädiktor für ein kardio-

vaskuläres Ereignis in gesunden Probanden und auch als Risikomarker nach einem akuten koronaren Ereignis erwiesen (6). CRP, ein Inflammationsmarker, ist von besonderem Interesse, da Entzündungsprozesse in der gesamten Pathogenese der Atherosklerose – von der Bildung der «fatty streaks» bis zur Ruptur einer komplizierten Läsion – eine wichtige Rolle spielen. CRP stellt einen von mehreren neuen Inflammationsmarkern dar, der unabhängig vom Lipidprofil mit künftigen kardiovaskulären Ereignissen verknüpft ist. Zu diesen Biomarkern gehören auch das Serum Amyloid A (SAA) (7), das lösliche Zelladhäsionsmolekül 1 (VCAM-1) (8), das lösliche interzelluläre Adhäsionsmolekül 1 (ICAM-1) (9), die Lipoprotein-assoziierte Phospholipase A<sub>2</sub> (Lp-PLA<sub>2</sub>) (10) und das Monocyte Chemoattractant Protein-1 (MCP-1) (11). SAA scheint Lipoproteine in atherosklerotischen Läsionen zurückzuhalten und dadurch unmittelbar proatherosklerotische Eigenschaften zu haben (12).

Als Folge einer Anhäufung oxidierter LDL (Ox LDL) in der Arterienwand werden Monozyten aus der Zirkulation durch spezifische chemotaktische Moleküle wie MCP-1 angezogen. Diese haften an das Gefässendo-

thel über die Zelladhäsionsmoleküle VCAM-1 und ICAM. Die Expression dieser Zelladhäsionsmoleküle und Chemokine ist unter Kontrolle der inflammatorischen Zytokine, IL-6, IL-10 und TNF $\alpha$ , deren Konzentrationsänderungen mit akuten Koronarsyndromen assoziiert sind (13, 14).

Obschon diese Marker in prospektiven Studien mit einem erhöhten Risiko statistisch korrelieren, ist ihre Anwendung im Einzelfall in der Praxis noch umstritten (15). Die verschiedenen Guidelines empfehlen ihre routinemässige Anwendung jedenfalls bislang nicht.

Im Folgenden werden einige dieser Marker und ihre Bedeutung eingehender beschrieben.

## Adipokine: Mit Übergewicht und Insulin-Resistenz assoziierte Biomarker

Obschon die Mechanismen, die Übergewicht und kardiovaskuläre Krankheiten verbinden, noch nicht restlos aufgeklärt sind, wurden in der letzten Zeit neue molekulare Wege und Kenngrössen, die in dieser Pandemie eine Rolle spielen, entschlüsselt. Es hat sich dabei gezeigt, dass das Fettgewebe nicht nur als passiver Energiespeicher dient, sondern als aktiver Teilnehmer bei der Vermittlung von Gefässkomplikationen mitwirkt. Das Fettgewebe stellt ein aktives endokrines und parakrines Organ dar, das Adipokine ausscheidet und an diversen metabolischen Prozessen teilnimmt. Zu diesen Adipokinen gehört Adiponektin, das sowohl antiatherogene als auch antiinflammatorische Eigenschaften aufweist und einen protektiven Faktor gegen kardiovaskuläre Krankheiten darstellt. Adiponektin ist das am meisten produzierte Protein und scheint als zentrales Regulationsprotein in vielen physiologischen Stoffwechselwegen, die den Fettstoffwechsel und den Glukosestoffwechsel kontrollieren, zu wirken (16). Bei Übergewicht finden Störungen von Sekretion, Funktion und Gleichgewicht der Adipokine und damit von Adiponektin statt. Adiponektin-Konzentrationen sind paradoxerweise bei Übergewicht, Insulin-Resistenz, Diabetes, Hypertonie und koronarer Herzkrankheit erniedrigt (17). Adiponektin reagiert direkt in der Gefässwand und verzögert die Progression der Atherosklerose durch Inhibition der Adhäsionsmoleküle und der Bildung von Schaumzellen. Es ist also der Adiponektin-Mangel, der bei Übergewicht

Tabelle 3: Potenzielle neue kardiovaskuläre Risikomarker

Lipid-assoziierte Marker	Inflammatorische Marker	Hämostase/Thrombosemarker	Weitere Marker
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Small dense LDL</li> <li>• Lp(a)</li> <li>• Remnant Lipoproteine</li> <li>• Ox LDL</li> <li>• Lipoprotein-assoziierte Phospholipase A<sub>2</sub></li> <li>• Apolipoprotein E Genotyp</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• C-reaktives Protein (CRP)</li> <li>• Serum Amyloid A (SAA)</li> <li>• Zytokine (IL-6, IL-18)</li> <li>• Zelladhäsionsmoleküle (VCAM-1, ICAM-1)</li> <li>• Löslicher CD40 Ligand</li> <li>• Leukozytenzahl</li> <li>• MCP-1</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Fibrinogen</li> <li>• D-Dimer</li> <li>• Fibrinopeptide</li> <li>• Plasminogen Aktivator Inhibitor-1 (PAI-1)</li> <li>• Tissue Plasminogen Activator (TPA)</li> <li>• Faktor V, VII, VIII</li> <li>• Prothrombinfragment 1+2</li> <li>• Thrombozytenaggregation</li> <li>• Thrombozytenaktivität</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Homozystein</li> <li>• Asymmetric Dimethylarginine (ADMA)</li> <li>• Adiponektin</li> <li>• Cystatin C</li> <li>• ADMA</li> <li>• BNP, NT pro-BNP</li> <li>• Troponine</li> </ul>

entsteht, nicht seine Überproduktion, die einen kardiovaskulären Risikofaktor darstellt. In einer kürzlich veröffentlichten Studie ging Adiponektin mit einer um 44 Prozent niedrigeren Prävalenzwahrscheinlichkeit für koronare Herzkrankheit einher. Nach Korrektur für HDL-Cholesterin und Triglyzeride verschwand allerdings diese Assoziation (18). Die Verwendung von Adiponektin zur Risikostratifizierung scheint zum heutigen Zeitpunkt noch verfrüht (19).

### Asymmetrisches Dimethylarginin (ADMA)

Einen besonderen Risikomarker stellt das asymmetrische Dimethylarginin (ADMA) dar. ADMA ist ein endogener Inhibitor der wichtigsten Isoformen der NO-Synthase. Es hemmt so die Synthese von NO und kann dadurch die Endothelfunktion beeinträchtigen. ADMA spielt damit eine wichtige Rolle bei der Entstehung und Progression atherosklerotischer Gefässerkrankungen (*Abbildung*).

ADMA ist ein natürlich vorkommender Bestandteil des Blutes und entsteht als Abbauprodukt des Proteinumsatzes in allen Körperzellen. Erhöhte ADMA-Werte treten bei praktisch sämtlichen Ursachen und Folgen der Atherosklerose auf. Auch bei klinisch gesunden Personen mit kardiovaskulären Risikofaktoren können bereits vor dem Auftreten morphologischer Veränderungen in der Arterienwand erhöhte Konzentrationen von ADMA gemessen werden (20). ADMA könnte damit ein früher Marker der Atherosklerose sein, der bei asymptomatischen Probanden ein erhöhtes Risiko anzeigt, das mit konventionellen Risikofaktoren nicht sicher erkannt wird. In der Tat erwies sich ADMA in der multizentrischen CARDIAC-Studie (Coronary Artery

Risk Determination investigating the Influence of ADMA Concentration) (21) als unabhängiger Risikofaktor für koronare Herzkrankheit. Durch seine zentrale Rolle bei der Entstehung des Primäreignisses in der Pathogenese kardiovaskulärer Erkrankungen, nämlich der Schädigung des Endothels, könnte ADMA als eine Art «Übermarker» betrachtet werden. In der Tat werden erhöhte ADMA-Werte und beeinträchtigte Endothelfunktionen bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit und milder Hypercholesterinämie beobachtet (22).

### Lp-PLA<sub>2</sub>

Lp-PLA<sub>2</sub> (Lipoprotein associated Phospholipase A<sub>2</sub>) ist ein 45 Kilodalton grosses Enzym, das auch als Platelet-Activating Factor Acetylhydrolase (PAF-AH) bekannt ist und von Makrophagen und Lymphozyten produziert wird (23). Im Plasma zirkulieren mehr als zwei Drittel der Lp-PLA<sub>2</sub> an LDL gebunden, vorwiegend an die atherogenen Small-dense LDL-Partikel. Lp-PLA<sub>2</sub> wurde in atherosklerotischen Plaques nachgewiesen, und zwar vor allem in Makrophagen unstabiler, zur Ruptur neigender Läsionen (24). Mindestens vier verschiedene grosse Studien konnten eine unabhängige Assoziation zwischen Lp-PLA<sub>2</sub> und dem Risiko für zukünftige kardiovaskuläre Ereignisse zeigen, sogar bei Probanden in der Primärprävention (10, 25–27). Lp-PLA<sub>2</sub> eignet sich zwar nicht zur Risikostratifizierung kurz nach einem akuten Koronarsyndrom, nach 30 Tagen ist es aber – unabhängig von CRP und LDL-Cholesterin – mit einem erhöhten Risiko assoziiert (28).

### Homozystein

Homozystein, ein Marker der Endotheldysfunktion und des oxidativen

Stresses, hat sich in allen retrospektiven sowie in den meisten prospektiven Studien als unabhängiger Risikofaktor für kardiovaskuläre Ereignisse erwiesen. Die Risikozunahme, die von erhöhten Homozysteinwerten ausgeht, ist allerdings nicht in allen Studien konsistent. Der ultimative Beweis für die Relevanz eines Risikofaktors ist letztendlich der klinische Effekt, der unter seinem Einfluss erzielt werden kann. Mehrere Studien, die in der letzten Zeit erschienen sind, haben indes keinen klinischen Nutzen durch Senkung des Plasmahomozysteins ergeben (29–32). Der Nutzen der Homozysteinbestimmung zur Risikoerfassung scheint somit eher fragwürdig. Allerdings waren die Homozysteinwerte in den meisten Interventionsstudien nur wenig erhöht, sodass die notwendige Patientenzahl für ein statistisch positives Ergebnis möglicherweise nicht ausreichte (33).

### Cystatin C

Cystatin C wird von allen menschlichen Zellen gebildet; seine Konzentration im Blut ist unabhängig von Alter, Geschlecht und ethnischer Herkunft. Da es in den Nierenglomeruli frei filtriert wird, eignet sich das nur 13 Kilodalton kleine Eiweiss zur Bestimmung der Nierenfunktion. In einer prospektiven Beobachtungsstudie (34) waren erhöhte Werte von Cystatin C ein ungewöhnlich zuverlässiger Prädiktor für kardiovaskuläre Ereignisse und das Sterberisiko älterer Menschen. Teilnehmer mit hohen Cystatin-C-Werten hatten ein um 33 Prozent erhöhtes Risiko. Sie starben zu 42 Prozent häufiger an kardiovaskulären Erkrankungen und zu 26 Prozent häufiger an nichtkardiovaskulären Erkrankungen. Ihr Herzinsuffizienzrisiko war um 28 Prozent erhöht, das Risiko eines Herz-

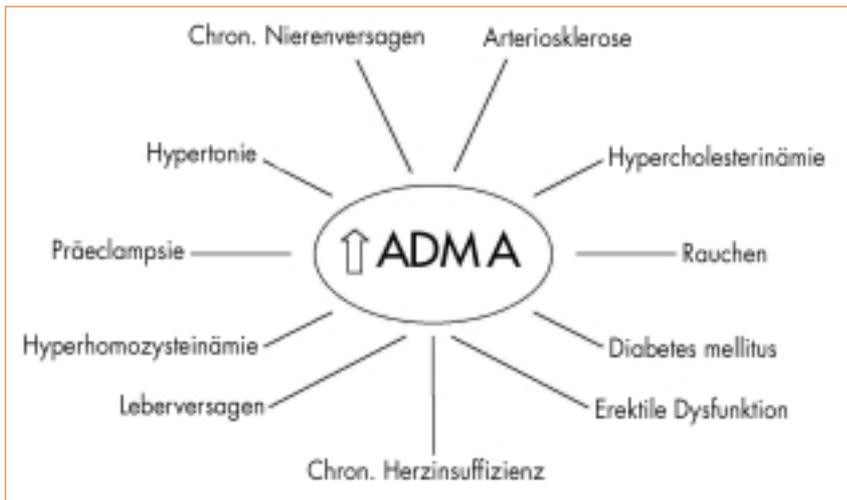


Abbildung: ADMA und Erkrankungen, die zu einer Erhöhung seiner Konzentration führen.

infarktes um 20 Prozent höher und das eines Schlaganfalls um 22 Prozent. Die Teilnehmer, die zu Beginn der Studie noch keine Niereninsuffizienz, wohl aber erhöhte Cystatin-C-Werte hatten (immerhin 39 Prozent der Kohorte), hatten ein vierfach erhöhtes Risiko, innerhalb von vier Jahren an einer Niereninsuffizienz zu erkranken. Die Bestimmung des Cystatin-C-Wertes ist deshalb nicht nur ein Marker für die «präklinische» Niereninsuffizienz, er zeigt darüber hinaus auch an, dass die Patienten ein allgemein erhöhtes Erkrankungs- und Sterberisiko haben. Allerdings kann die Kohortenstudie nicht klären, ob therapeutische Interventionen in dieser Phase den Verlauf der Erkrankung aufhalten können, sodass der regelmässigen Bestimmung des Cystatin-C-Wertes noch die eigentliche klinische Relevanz fehlt (35).

### Lipoprotein(a), Lp(a)

Erhöhte Plasmakonzentrationen von Lp(a) sind in mehreren Untersuchungen als Risikofaktor für koronare Herzkrankheit und Schlaganfall beschrieben worden. Die pathophysiologische und physiologische Rolle von Lp(a) ist aber noch immer nicht geklärt (36). Lp(a) weist eine komplexe Struktur auf, die aus einem Molekül LDL und einem kovalent gekoppelten Molekül Apo(a) besteht. Apo(a) enthält multiple Wiederholungen von sogenannten Kringle-Domänen, die auch im fibrinolytischen Proenzym Plasminogen vorkommen. Unterschiedliche Zahlen dieser Kringles führen zu einem Gröszenpolymorphismus, der mit der Plasmakonzentration und dem Auftreten der koronaren Herzkrankheit assoziiert ist (37). Apo(a) kann nicht wie

Plasminogen in ein aktives Enzym gespalten werden und ist deshalb potenziell thrombogen. Die strukturelle Ähnlichkeit mit LDL und Plasminogen lässt an eine Wirkung dieses Proteins in Atherosklerose- und Thromboseprozessen denken. Lp(a) ist ein Risikofaktor sowohl für atherothrombotische als auch thrombotische Ereignisse (38).

### Natriuretische Peptide (BNP, NT pro-BNP) und kardiale Troponine (c-TnT, c-TnI)

Diese Marker kommen erst im Endstadium des atherosklerotischen Prozesses zum Einsatz. Zwischen dem Spiegel von NT pro-BNP (N-terminal Pro-B-Type Natriuretische Peptide) und der Mortalität von Patienten mit akutem Koronarsyndrom besteht ein sehr enger Zusammenhang. NT pro-BNP ist aber auch ein zuverlässiger prognostischer Marker für Patienten mit chronischer stabiler KHK. NT pro-BNP liefert mehr prognostische Informationen als konventionelle Risikofaktoren, wie Alter und Geschlecht des Patienten, eine ischämische Herzerkrankung in der Familienanamnese, das Vorhandensein oder Fehlen eines Myokardinfarkts, von Angina, Bluthochdruck, Diabetes oder chronischer Herzinsuffizienz in der Eigenanamnese, die Kreatininclearance, der Body-Mass-Index, der Raucherstatus, die Plasmalipidspiegel, die LV-EF und das Vorhandensein beziehungsweise Fehlen einer klinisch relevanten KHK im Angiogramm (39). NT pro-BNP hat sich auch als wertvoller Zusatz zu den klinischen Daten und zum Belastungs-EKG bei der Vorhersage einer koronaren Herzkrankheit erwiesen (40).

Kardiale Troponine eignen sich nicht nur zum Nachweis oder Ausschluss eines akuten Myokardinfarkts, sondern auch zum Nachweis einer dauerhaften Myokardschädigung bei Patienten mit stabiler Herzinsuffizienz als Zeichen einer subklinisch progredienten Herzinsuffizienz (41).

Kardiale Troponine eignen sich nicht nur zum Nachweis oder Ausschluss eines akuten Myokardinfarkts, sondern auch zum Nachweis einer dauerhaften Myokardschädigung bei Patienten mit stabiler Herzinsuffizienz als Zeichen einer subklinisch progredienten Herzinsuffizienz (41).

### Pathophysiologische Rolle von Biomarkern in der Atherogenese

Zusammen mit den traditionellen Markern spielen die neuen Biomarker in verschiedenen Stadien der Pathogenese atherosklerotischer Erkrankungen eine Rolle. Die Bedeutung neuer Biomarker im Rahmen der Atherogenese ist in *Tabelle 4* wiedergegeben.

Die frühe Läsion ist gekennzeichnet durch eine entzündliche Reaktion als Antwort des Endothels auf eine Schädigung, die sich zunächst in der Einlagerung von Fett in Form sogenannter «fatty streaks» äussert. Entsprechend sind vor allem inflammatorische Biomarker und Zelladhäsionsmoleküle aber auch MCP-1 (11) von Bedeutung.

Aus den «fatty streaks» entstehen komplizierte Läsionen, die zu fibrösen Plaques führen. Diese Plaques können stabil sein, sie können aber auch instabil werden und rupturieren. Die Unterscheidung von stabilen und vulnerablen Plaques mithilfe von Biomarkern wäre im Hinblick auf Therapie und

Tabelle 4: Biomarker und Stadien der Atherogenese

Frühe Läsion	Vulnerable Plaque	Thrombose
MPO	MPO	sCD40L
Lp-PLA <sub>2</sub>	MMP1, MMP2, MMP9	vWF
S ICAM-1	SAA	Fibrinogen, D-Dimer
sVCAM-1	Lp-PLA <sub>2</sub>	Homozystein
IL-6	CRP	CRP
IL-10		
TNF $\alpha$		
MCP-1		
CRP		

Prognose äusserst hilfreich. Erhöhte CRP-Werte scheinen weniger mit der atherosklerotischen Gesamtlast als mit der Zusammensetzung, der Morphologie und der Stabilität der Plaques zusammenzuhängen (42). Die Ruptur der daraus entstehenden komplizierten Plaques liegt der Thrombose zugrunde, deren Folgen zur klinischen Manifestation führen. Hier sind vor allem Marker der Gerinnungsaktivierung von Bedeutung. Daneben hat sich sCD40L (löslicher CD40 Ligand) als ein nützlicher Indikator für die Prognose bei instabiler Angina pectoris gezeigt (43). sCD40L verstärkt die Aktivierung und Aggregation von Blutplättchen und beeinflusst plättchenabhängige inflammatorische und thrombotische Antworten, die zur Pathogenese der Atherothrombose beitragen (44). Zum Screening auf subklinische Atherosklerose scheint sCD40L dagegen ungeeignet zu sein (43).

## Pharmakologische Modulation von Biomarkern und ihre therapeutische Verwendung

Die pharmakologische Behandlung eines Risikomarkers kann letztlich den Nachweis seiner Bedeutung in der Pathogenese der Atherosklerose liefern. In dieser Hinsicht sind Informationen aus verschiedenen Studien zur Beeinflussung von Inflammationsmarkern vorhanden (46). Statine senken die Konzentration von CRP ohne signifikante Korrelation zur Senkung der LDL-Cholesterinwerte (45). Zudem zeigen Patienten mit tiefen CRP-Werten nach Statintherapie bessere klinische Ergebnisse als solche mit hohen CRP-Werten, unabhängig von der LDL-Cholesterinsenkung (46). Statine senken auch Lp-PLA<sub>2</sub> (47). Beobachtungsdaten und biologische Überlegungen deuten darauf hin, dass die pharmakologische Beeinflussung von MCP-1 und sCD40L zur Risikoreduktion kardiovaskulärer Ereignisse führen könnte (11, 48). Allerdings sind diesbezüglich noch prospektive klinische Studien notwendig.

## Zusammenfassung

Eine ganze Reihe verschiedener Biomarker weisen eine starke Vorhersagekraft für klinische Komplikationen atherosklerotischer Erkrankungen auf. In dieser Hinsicht sind vor allem die inflammatorischen Marker erwähnenswert.

Biomarker erlauben nicht nur wichtige diagnostische und prognostische Aussagen, sondern vermitteln auch einen Einblick in pathogenetische Mechanismen. Neben ihrem Nutzen bei der Identifikation von neuen Patienten mit einem erhöhten kardiovaskulären Risiko können sie auch bei der Überwachung der Wirksamkeit einer antiatherosklerotischen Behandlung und vielleicht inskünftig auch für die Entwicklung neuer pharmakologischer Instrumente für die Behandlung atherosklerotischer Erkrankungen nützlich sein. ■

### Korrespondenzadresse:

Prof. Dr. Dr. h.c. Walter F. Riesen  
Vorsteher der Institute für Klinische Chemie & Hämatologie und  
Klinische Mikrobiologie & Immunologie  
Kantonsspital  
9007 St. Gallen

### Literatur:

- Riesen WF, Darioli R, Nosedà G, Bertel O, Buser P: Empfehlungen zur Prävention der Atherosklerose. Schweiz. Ärztezeitung 2005; 86: 1355–61.
- International Atherosclerosis Society: Harmonized Guidelines on prevention of atherosclerotic cardiovascular diseases, full report. www.athero.org, April 30, 2003.
- Executive Summary of the Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III). JAMA 2001; 285: 2486–97.
- DeBacker G, Ambrosioni E, Borch-Johnson K, Brotons C, Cifkova R, Dallongville J et al. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. The Third Joint Task Force of European and other Societies on Cardiovascular Disease prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of eight societies and by invited experts) executive summary. Eur Heart J 2003; 24: 1601–1610.
- Assmann G, Cullen P, Schulte H: Simple scoring scheme for calculation of the risk of acute coronary events based on the 10-year follow-up of the prospective cardiovascular Münster (PROCAM) Study. Circulation 2002; 105: 310–315.
- Koenig W, Khuseynova N, Baumert J, et al.: Increased concentrations of C-reactive protein and IL-6 but not IL-18 are independently associated with incident coronary events in middle-aged men and women: results from the MONICA/KORA Augsburg case cohort study 1984–2002. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2006; 26: 2745–51.
- Johnson BD, Kip KE, Marroquin OC, et al.: Serum amyloid A as a predictor of coronary artery disease and cardiovascular outcome in women: the National Heart, Lung and Blood Institute-sponsored Women's Ischemia Syndrome Evaluation (WISE). Circulation 2004; 109: 726–32.
- Rallidis IS, Gika HI, Zolindaki MG, et al.: Usefulness of elevated levels of soluble vascular cell adhesion molecule-1 in predicting in-hospital prognosis in patients with unstable angina pectoris. Am J Cardiol 2003; 92: 1195–97.
- Jenny NS, Arnold AM, Kuller LH, et al.: Soluble intracellular adhesion molecule-1 is associated with cardiovascular disease risk and mortality in older adults. J Thromb Haemost 2006; 4: 107–113.
- Koenig W, Khuseynova N, Lowel H, et al.: Lipoprotein-associated phospholipase A<sub>2</sub> adds to risk prediction of incident coronary events by C-reactive protein in apparently healthy middle-aged men from the general population: results from the 14-year follow-up of a large cohort from southern Germany. Circulation 2004; 110: 1903–08.
- Hoogeveen RC, Morrison A, Boerwinkle E, et al.: MCP-1 level and risk for peripheral arterial disease and incident coronary heart disease: Atherosclerosis Risk in Communities. Atherosclerosis 2005; 183: 301–07.
- O'Brien KD, McDonald TO, Kunjathoor V, et al.: Serum amyloid A and lipoprotein retention in murine models of atherosclerosis. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2005; 25: 785–90.
- Ridker PM, Rifai N, Pfeffer M, et al.: Elevation of tumor necrosis factor-alpha and increased risk of recurrent coronary events after myocardial infarction. Circulation 2000; 101: 2149–53.
- Heeschen C, Dimmler S, Hamm CW, et al.: Serum level of the antiinflammatory cytokine interleukin-10 is an important prognostic determinant in patients with acute coronary syndromes. Circulation 2003; 107: 2109–14.
- Pearson TA, Mensah GA, Alexander RW, et al.: Markers of inflammation and cardiovascular disease: application to clinical and public health practice: A statement for healthcare professionals from the Centers for Disease Control and Prevention and the American Heart Association. Circulation 2003; 107: 499–511.
- Rabin KR, Kamari Y, Ayni I, et al.: Adiponectin: linking the metabolic syndrome to its cardiovascular consequences. Expert Rev Cardiovasc Ther 2005; 3: 465–71.
- Okamoto Y, Kihara S, Funahashi T, et al.: Adiponectin: a key adipocytokine in metabolic syndrome. Clin Sci (Lond) 2006; 110: 267–78.
- Laughlin GA, Barrett-Connor E, May S, et al.: Association of adiponectin with coronary heart disease and mortality. Am J Epidemiol, advanced publ November 13, 2006.
- Sattar N, Wannamethee G, Sarwar N, et al.: Adiponectin and coronary heart disease: prospective study and meta-analysis. Circulation 2006; 114: 623–9.
- Böger RH, Bode-Böger SM, Thiele, et al.: Asymmetric dimethylarginine: a novel risk factor for endothelial dysfunction. Its role in hypercholesterolemia. Circulation 1998; 98: 1842–47.
- Schulze F, Lenzen H, Hanefeld C, et al.: Asymmetric dimethylarginine is an independent risk factor for coronary heart disease: results from the multicenter Coronary Artery Risk Determination investigating the influence of ADMA Concentration (CARDIAC). Am Heart J 2006; 152: 493, e1–8.
- Maas R, Quitzau K, Schwedhelm E, et al.: Asymmetrical dimethylarginine (ADMA) and coronary endothelial function in patients with coronary artery disease and mild hypercholesterolemia. Atherosclerosis 2006, July epub.
- Asano K, Okamoto S, Fukunaga K, et al.: Cellular source(s) of platelet-activating factor acetylhydrolase activity in plasma. Biochem Biophys Res Commun 1999; 261: 511–14.
- Kolodgie FD, Burke AP, Taylor A, et al.: Lipoprotein-associated phospholipase A<sub>2</sub> is highly expressed in macrophages of coronary lesions prone to rupture. Circulation 2004; 110: suppl III: II-246–II-247.
- Packard CJ, O'Reilly DS, Caslake MJ, et al.: West of Scotland prevention Study Group. Lipo-

- protein-associated phospholipase A<sub>2</sub> as an independent predictor of coronary heart disease. *N Engl J Med* 2000; 343: 1148–55.
26. Ballantyne CM, Hoogeveen RC, Bang H, et al.: Lipoprotein-associated phospholipase A<sub>2</sub>, high sensitivity C-reactive protein and risk for incident coronary heart disease in middle-aged men and women in the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Circulation* 2004; 109: 837–42.
27. Oei HH, van der Meer IM, Hofman A, et al.: Lipoprotein-associated phospholipase A<sub>2</sub> activity is associated with risk of coronary heart disease and ischemic stroke: the Rotterdam Study. *Circulation* 2005; 111: 570–75.
28. O'Donoghue M, Morrow DA, Sabatine MS, et al.: Lipoprotein-associated phospholipase A<sub>2</sub> and its association with cardiovascular outcomes in patients with acute coronary syndromes in the PROVE-IT-TIMI 22 trial. *Circulation* 2006; 113: 1745–52.
29. Toole JF, Malinow MR, Chambless LE, et al.: Lowering homocysteine in patients with ischemic stroke to prevent recurrent stroke, myocardial infarction, and death: the Vitamin Intervention for Stroke Prevention (VISP) randomized controlled trial. *JAMA* 2004; 291: 565–75.
30. Bonas KH et al.: Homocysteine lowering and cardiovascular events after acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2006; 354: 1578–88.
31. Lonn F, Yusuf S, Arnold MJ, et al.: Homocysteine lowering with folic acid and B vitamins in vascular disease. *N Engl J Med* 2006; 354: 1567–77.
32. McMahon JA et al.: A controlled trial of homocysteine lowering and cognitive performance. *N Engl J Med* 2006; 354: 2764–2772.
33. Herrmann W: Significance of hyperhomocysteinemia. *Clin Lab* 2006; 52: 367–74.
34. Shlipak MG, Sarnak MJ, Katz R, et al.: Cystatin C and the risk of death and CV events among elderly patients. *N Engl J Med* 2005; 352: 2049–60.
35. Shlipak MG, Katz R, Sarnak MJ, et al.: Cystatin C and prognosis for cardiovascular and kidney outcomes in elderly persons without chronic kidney disease. *Annals of Internal Medicine* 2006; 145: 237–246.
36. Koschinsky ML: Lipoprotein(a) and atherosclerosis: new perspectives on the mechanism of action of an enigmatic lipoprotein. *Curr Atheroscler Rep* 2005; 7: 389–95.
37. Kronenberg F, Kronenberg MF, Kiechl S, et al.: Role of lipoprotein(a) phenotype in atherogenesis: prospective results from the Bruneck study. *Circulation* 1999; 100: 1154–60.
38. Emanuele E, Lusignani LS, Peros E, et al.: Lipoprotein(a)-associated atherothrombotic risk in hemodialysis patients. *Am J Nephrol* 2004; 24: 221–9.
39. Kragelund C, Gronning B, Kober L, et al.: N-terminal pro-B-type natriuretic peptide and long-term mortality in stable coronary heart disease. *N Engl J Med* 352 (2005) 666–675.
40. Wolber T, Maeder M, Rickli H, Riesen W, et al.: N-terminal pro-brain natriuretic peptide used for the prediction of coronary artery stenosis. *Am J Cardiol* 2006; 98: 764–7.
41. Perna ER, Macin SM, Cimbaro Canella JP, et al.: Ongoing myocardial injury in stable heart failure. Value of cardiac troponin T monitoring for high-risk patient identification. *Circulation* 2004; 110: 2376–82.
42. Khera A, de Lemos JA, Peshock RM, et al.: Relationship between C-reactive protein and subclinical atherosclerosis: the Dallas Heart Study. *Circulation* 2006; 113: 38–43.
43. de Lemos JA, Zirikli A, Schonbeck U, et al.: Associations between soluble CD40 ligand, atherosclerosis risk factors, and subclinical atherosclerosis: results from the Dallas Heart Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2005; 25: 2192–2196.
44. Chakrabarti S, Varghese S, Vitseva O, et al.: CD40 ligand influences platelet release of reactive oxygen intermediates. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2005; 25: 2428–2434.
45. Koenig W: Predicting risk and treatment benefit in atherosclerosis: the role of C-reactive protein. *Int J Cardiol* 2005; 98: 199–206.
46. Ridker PM, Cannon CP, Morrow D, et al.: C-reactive Protein levels and outcomes after statin therapy. *N Engl J Med* 2005; 352: 20–8.
47. Schaefer E J, McNamara JR, Asztalos BF, et al.: Effects of atorvastatin versus other statins on fasting and postprandial C-reactive protein and lipoprotein-associated phospholipase A<sub>2</sub> in patients with coronary heart disease versus control subjects. *Am J Cardiol* 2005; 95: 1025–32.
48. Kinlay S, Schwartz GG, Olsson AG, et al.: Effect of atorvastatin on risk of recurrent cardiovascular events after an acute coronary syndrome associated with high soluble CD40 ligand in the Myocardial Ischemia Reduction with Aggressive Cholesterol Lowering (MIRACL) Study. *Circulation* 2004; 110: 386–91.