

Teil 1

Atherosklerose

Entstehung

In der Pathologie wird Arteriosklerose als Sammelbegriff für eine Gruppe von Erkrankungen der arteriellen Blutgefäße verwendet, deren wichtigster und im klinischen Alltag am häufigsten anzutreffender Vertreter die Atherosklerose ist. Die Arteriosklerose ist also eine Krankheitsgruppe und die Atherosklerose nur ein Vertreter dieser Gruppe.

Bei der Atherosklerose lagern sich Blutfette in die Gefäßwand ein und führen dort zu chronischen Entzündungsprozessen mit der Folge der Verdickung der Gefäßwand. Diese Verdickung der Gefäßwand kann das Gefäß einengen oder sogar komplett verschließen. Ob es sich bei der Atherosklerose wirklich nur um eine degenerative Gefäßerkrankung handelt, die durch Riskofaktoren verursacht wird, oder ob nicht doch eine entzündliche Ursache hinzukommt, wird in der Literatur kontrovers diskutiert.

Verlauf

Die Arteriosklerose beginnt meist schleichend und verläuft oft über lange Jahre hinweg klinisch asymptomatisch. An den Gefäßwänden kommt es zunächst zu einer Funktionsstörung, die man auch als endotheliale Dysfunktion bezeichnet. Morphologische Veränderungen treten erst später hinzu. Das klassische Bild der fortgeschrittenen Atherosklerose ist die atherosklerotische Plaque. Plaques können vereinzelt vorliegen oder konfluieren und schrittweise das Gefäßlumen einengen. Kommt es zu hochgradigen Einengungen der Gefäße oder zu Verschlüssen, dann resultiert meist eine Funktionseinschränkung oder ein Infarkt. Nicht immer ist es aber die Plaque, die das Gefäß am stärksten einengt, die zu einem Infarkt führt. Manchmal können auch Plaques, die das Gefäß nur wenig einengen, akut aufbrechen und einen Gefäßverschluss erzeugen. Man nennt diese Plaques vulnerable Plaques. Eine weitere Gefahr der Atherosklerose liegt darin, dass sie aufgrund der verminderten Elastizität der Arterien das Einreißen der Intima begünstigt. Man spricht dann von einer Dissektion.

endotheliale Dysfunktion

Als endotheliale Dysfunktion wird eine Funktionsstörung des Endothels bezeichnet, die sich in einer Störung der Regulation der Gefäßweite, der Gefäßpermeabilität und der adhäsiven Eigenschaften gegenüber den Blutzellen manifestiert. Sie stellt eine frühe Form der Atherosklerose dar. Als Ursache der endothelialen Dysfunktion wird ein Mangel an gelöstem Stickstoffmonoxid (NO) angesehen, der durch eine Störung der NO-Synthese ausgelöst wird.

atherosklerotische Plaque

Unter einer atherosklerotischen Plaque versteht man kleine, fleckförmige entzündliche Veränderungen der Blutgefäße, die im Rahmen einer Atherosklerose auftreten und unter anderem Cholesterin und Kalzium enthalten (Abb.1 und 2). Das gesunde Endothel produziert Substanzen, die eine Anlagerung von Blutzellen bzw. Thrombozyten verhindern.

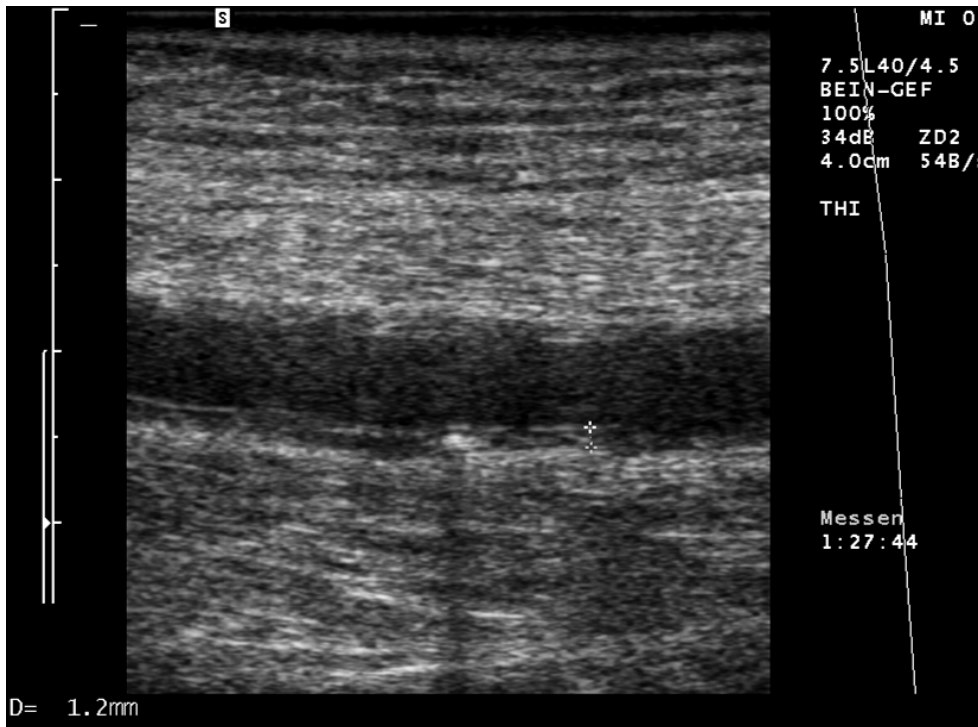


Abb. 1: Sonographie der Arteria femoralis mit verdicktem Intima-Media-Komplex und eingelagerter Verkalkung als Frühform der Atherosklerose

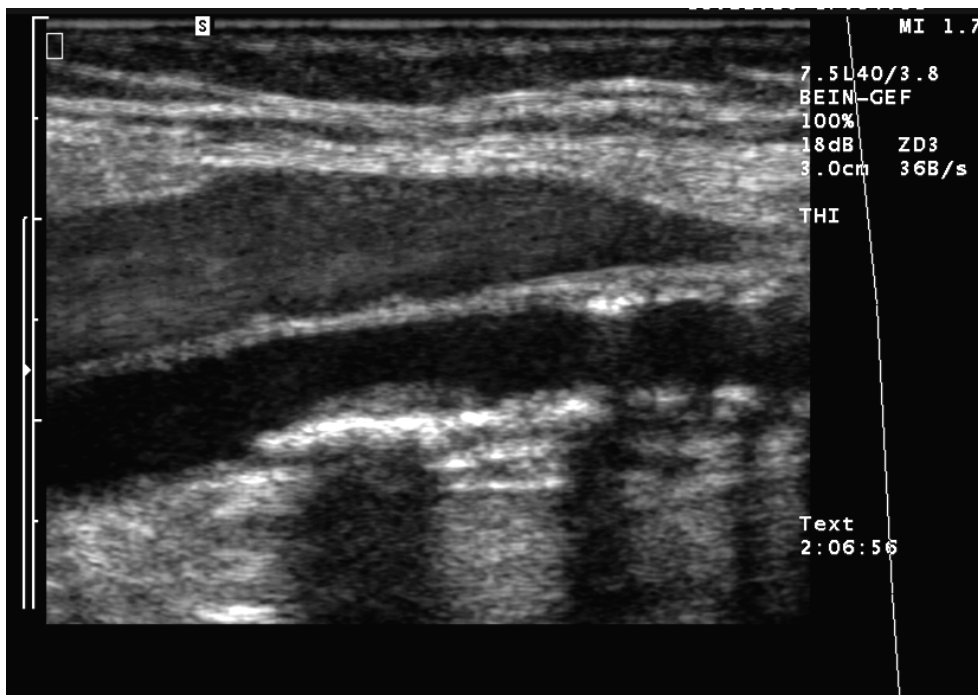


Abb. 2: Sonographie der Arteria femoralis mit stark verkalkten, in das Gefäßlumen ragenden Plaques mit aufgelagerten echoarmen Anteilen im Sinne einer fortgeschrittenen Atherosklerose.

Krankheitsbilder der Atherosklerose

Koronare Herzkrankheit

Die koronare Herzkrankheit, kurz KHK, ist eine chronische Erkrankung des Herzens, die durch atherosklerotische Veränderungen der Koronararterien ausgelöst wird (Abb. 3). Diese Veränderungen führen zu einer zunehmenden Stenosierung der betroffenen Arterien, die man als Koronarstenose bezeichnet. Die Koronarstenose zieht wiederum Durchblutungsstörungen des Herzmuskels nach sich. Die durch die Atherosklerose verursachten Erkrankungen sind die derzeit häufigsten Todesursachen bei Männern ab dem 40. und bei Frauen ab dem 50. Lebensjahr. Die Todesrate am akuten Herzinfarkt hat zwar durch die Möglichkeiten der modernen Kardiologie abgenommen, die Sterblichkeit als Folge chronischer Durchblutungsstörungen des Herzens aber zugenommen. Es gibt von Land zu Land große Unterschiede in der Häufigkeit des Auftretens der koronaren Herzkrankheit und der durch sie verursachten Todesfälle.

Nach dem Ausmaß der atherosklerotischen Veränderungen lässt sich die koronare Herzkrankheit in eine Ein-, Zwei-, Dreifäßerkrankung oder Hauptstammstenose einteilen. Eine koronare Herzkrankheit kann klinisch stumm verlaufen, d.h. ein Konorargefäß verschließt sich und ein Teil des Herzmuskels stirbt ab, ohne dass der Patient von dem akuten Geschehen etwas merkt. Die Diagnose wird dann nur zufällig gestellt oder wenn bei abgestorbenem Herzmuskel der Patient über eine Herzinsuffizienz klinisch auffällig wird. In den meisten Fällen macht sich eine koronare Herzkrankheit jedoch durch eine Reihe typischer Symptome bemerkbar, die in Zusammenhang mit dem Vorliegen von kardiovaskulären Risikofaktoren häufig schon klinisch eine Diagnose ermöglichen. Dazu gehören die Angina pectoris in ihren verschiedenen Ausprägungen mit stechendem Schmerz in der Brust, Druckgefühl oder Brennen hinter dem Brustbein, mit Angstgefühl und Schweißausbruch. Die Symptome der KHK können spontan ohne erkennbare Ursache oder belastungsabhängig auftreten. Typische Auslöser sind die körperliche Belastung, eine Kälteexposition, umfangreiche Mahlzeiten oder psychische Belastungen.

Diagnostik

Mit Hilfe eines EKGs kann eine Minderdurchblutung des Herzens in Ruhe oder unter Belastung durch Veränderungen des Elektrokardiogramms anzeigen. Allerdings ist die Sensitivität und Spezifität nur gering. Die Echokardiographie und Stress-Echokardiographie-Untersuchungen können Wandbewegungsstörungen der linken Herzkammer als Folge einer bereits in Ruhe bestehenden oder erst unter Belastung auftretenden Durchblutungsstörung des Herzens aufdecken. Weitere Untersuchungsmethoden zur Entdeckung einer Minderdurchblutung des Herzmuskels sind die Myokardszintigraphie und die Magnetresonanztomographie. Auch diese Untersuchungen können in Ruhe und unter Belastung durchgeführt werden. Die Computertomographie des Herzens dient hauptsächlich dem Nachweis oder Ausschluss von Kalkablagerungen im Bereich der Herzkranzgefäße. Die Hauptbedeutung dieser Methode liegt derzeit in ihrem hohen negativ prädiktiven Wert. Dies bedeutet eine hohe Sicherheit für einen Patienten, bei dem die Untersuchung keinen Kalk oder alters-, und geschlechtsbezogene niedrige Werte anzeigt. Wird durch diese nichtinvasiven Untersuchungsmethoden der Verdacht auf eine koronare Herzkrankheit wahrscheinlich oder kann diese nicht sicher

ausgeschlossen werden, folgt die invasive Untersuchung der Herzkranzarterien, die Koronarangiographie.



Abb. 3: hochgradige Stenose der rechten Koronararterie.

Arteria Carotis

Die Atherosklerose der extracraniellen Arteria carotis ist für etwa 25% aller Schlaganfälle verantwortlich und hat daher eine große Bedeutung für invalidisierende Schlaganfälle in der erwachsenen Bevölkerung. Die früheste sichtbare Veränderung der Atherosklerose der Arteria carotis stellt die Verdickung der Intima-Media dar, die mit hoher Auflösung im Ultraschall sichtbar ist. Sie wird als ein Marker der frühen subklinischen Atherosklerose angesehen, die mit vaskulären Ereignissen wie Schlaganfall und koronarer Herzkrankheit korreliert. Die Verdickung der Intima-Media hat eine prädiktive Bedeutung für das Auftreten von kardiovaskulären Ereignissen. Atherosklerotische Plaques in der Karotis sind mit der Embolisation von aufgelagertem thrombotischem Material assoziiert (Abb. 4). Es wird angenommen, dass das Risiko einer Embolisation sowohl mit dem Grad der Stenosierung als auch der Komplexität des Karotisplaques zunimmt. Das jährliche Risiko eines Schlaganfalls bei Patienten mit asymptomatischer Karotisstenose mit einem Stenosegrad zwischen 50 und 99% liegt bei 1,0 - 3,3%. Patienten mit einer symptomatischen Karotisstenose und bereits stattgehabtem Schlaganfall haben ein jährliches wiederkehrendes Schlaganfallrisiko zwischen 10 und 43%. Es sollte jedoch betont werden, dass die meisten dieser Angaben aus Studien vor der Einführung einer medikamentösen Sekundärprävention stammen und heute sicher niedriger liegen.

Diagnostik

Die Ultraschalluntersuchung ist die Standarduntersuchung der ersten Wahl zum Nachweis und zur Einschätzung des Stenosegrades der Atherosklerose in der Arteria carotis. Zusätzlich erlaubt sie die Beurteilung der Ausdehnung und der Komplexität der Plaques.

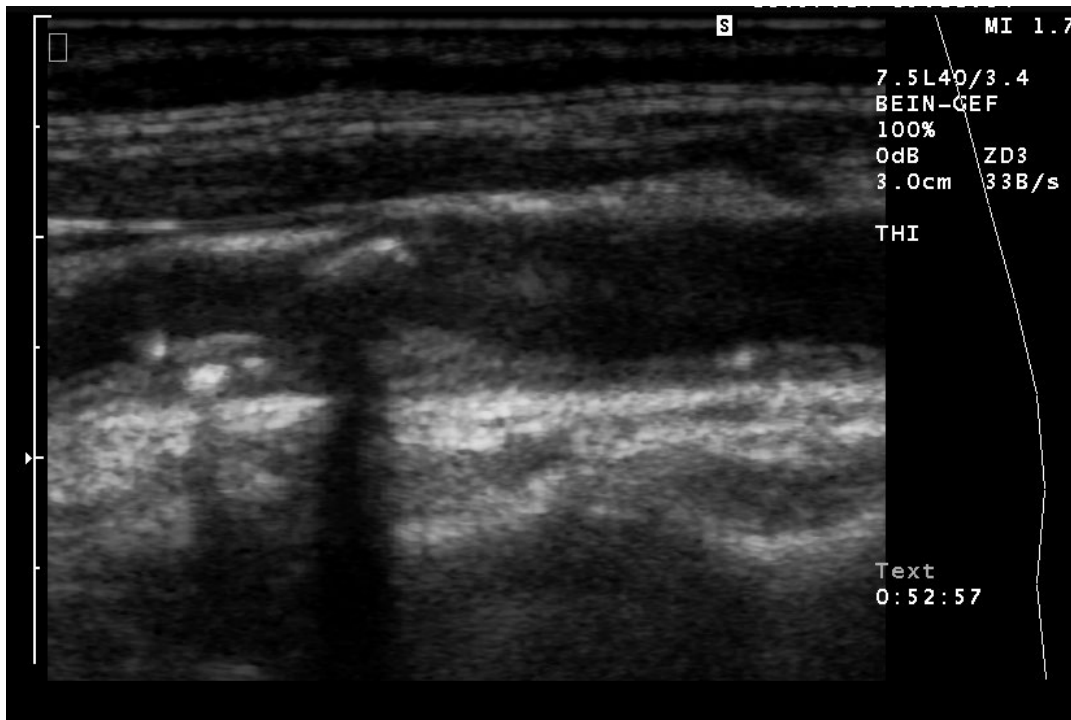


Abb. 4: Sonographie der linken Arteria Carotis mit fortgeschrittener Atherosklerose mit teils echodichten und teils echoarmen Plaques am Abgang der Arteria carotis interna

Thorax- und Bauchaorta

Atherosklerotische Veränderungen der thorakalen aufsteigenden Aorta und des Aortenbogens sind eine wichtige Quelle von spontanen zerebralen und peripheren Thromboembolien und stellen eine gefährliche Emboliequelle während diagnostischer und therapeutischer operativer oder endovaskulärer Eingriffe dar. Die transösophageale Echokardiographie ist eines der leistungsstärksten Untersuchungsverfahren, um mobile und komplexe Plaques im Aortenbogen und der absteigenden thorakalen Aorta darzustellen.

Aortenaneurysmen gelten bisher als eine besondere Form der Atherosklerose, weil diese Störung fast immer mit schweren atherosklerotischen Schäden der Aortenwand assoziiert ist und weil Aortenaneurysmen viele der Risikofaktoren der obstruktiven Atherosklerose teilen. Diese herkömmliche Sichtweise wurde jedoch in den letzten Jahren in Frage gestellt: Grundlagen- und klinische Forschungsstudien weisen darauf hin, dass Aortenaneurysmen durch pathophysiologische Mechanismen entstehen, die sich von diejenigen, die zur obstruktiven Atherosklerose führen, unterscheiden.

Nierenarterien

Eine hämodynamisch bedeutsame Nierenarterienstenose ist mit einer Hypoperfusion des Nierenparenchyms assoziiert und induziert eine Reihe von physiologischen Reaktionen. Dazu gehört die Hochregulation des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems mit der Folge einer Flüssigkeitsretention, einer reduzierten Natriurese und einer Vasokonstriktion. Dies führt klinisch zu einer arteriellen Hypertonie und Nierenfunktionsstörung.

Diagnostik

Die zunehmende Verwendung von diagnostischen Verfahren wie Ultraschall, Angio-Computertomographie und Magnetresonanz führt dazu, dass in der älteren Bevölkerung mit einer diffusen Atherosklerose häufig Nierenarterienstenosen nachgewiesen werden, deren klinische Bedeutung umstritten ist (Abb. 5).



Abb. 5: MR-Angiographie einer hochgradigen Stenose der linken Nierenarterie

Viszeralarterien

Die Prävalenz der akuten und chronischen mesenterialen Ischämie ist gering, aber ihre klinische Relevanz ist hoch, da Ischämien in diesem Gefäßgebiet besonders oft fatal verlaufen. Die mesenteriale Ischämie kann durch eine Arteriosklerose oder eine arterielle Embolie oder Thrombose verursacht werden. Seltener Ursachen sind eine fibromuskuläre Dysplasie, eine arterielle Infektion oder Aneurysmen und Dissektionen. Die akute mesenteriale Ischämie ist oft eine Folge eines kardioembolischen Ereignisses oder tritt im Zusammenhang mit operativen oder endovaskulären Verfahren auf. Patienten mit einer akuten mesenterialen Ischämie klagen Bauchschmerzen, die in keinem Verhältnis zu physikalischen Befunden stehen und von einer Leukozytose und Laktatazidose begleitet sind. Sie haben häufig eine Herz-Kreislauf-Erkrankung in der Anamnese.

Diagnostik

Eine Computertomographie ist das Mittel der Wahl, um den Verschluss der proximalen Darmarterie und ihre Folgen wie die intestinale Wandverdickung, die Distension der Darmschlingen, die intrabdominelle Flüssigkeitsansammlung oder die bereits eingetretene Perforation zu identifizieren.

Die chronische Darmischämie betrifft überwiegend ältere Frauen. Die Patienten beklagen oft postprandiale Bauchschmerzen, die häufig mit einem Gewichtsverlust assoziiert sind. Da die typischen postprandialen Beschwerden auch fehlen können, ist die Diagnose im Einzelfall schwierig zu stellen.

Obwohl oft die Sonographie als erste bildgebende Methode eingesetzt wird, ist auch hier die Computertomographie indiziert. Die Sensitivität und Spezifität der Computertomographie für den Nachweis einer mesenterialen Ischämie werden mit 90% angegeben.

Arterien der unteren Extremität

Die periphere arterielle Verschlusskrankheit (PAVK) ist der Terminus für das klinische Beschwerdebild, welches durch Stenosen und/oder Verschlüsse in den Becken-Beinarterien beginnend in der infrarenalen Bauchaorta verursacht wird (Abb. 6). Neben der Arteriosklerose als der weitaus häufigsten Ursache der PAVK, müssen Embolien, entzündliche Gefäßerkrankungen wie die Thrombangitis obliterans (Morbus Winiwarter-Buerger), unfallbedingte Gefäßschäden oder Dissektionen als Ursache der PAVK berücksichtigt werden.

Einer der wesentlichen Aspekte der PAVK ist ihre prognostische Bedeutung für kardiovaskuläre Ereignisse. Die Prävalenz der PAVK ist besonders bei Menschen im Alter von 65 Jahren und älter hoch. Die Lebenserwartung eines Patienten mit einer schweren Claudicatio liegt unter 80% nach 5 Jahren und weitere 20% der Patienten erleiden ein nicht-tödliches kardiovaskuläres Ereignis. Patienten mit nur geringen Symptomen oder einer asymptomatischen PAVK haben ebenfalls ein signifikant erhöhtes Risiko, an kardio- oder zerebrovaskulären Komplikationen zu sterben.

Claudicatio

Die schlechte allgemeine Prognose dieser Patienten steht im Gegensatz zum relativ gutartigen Verlauf der lokalen Symptome. Nur etwa 25% der Patienten mit einer Claudicatio erleben eine Verschlechterung der Symptome ihrer PAVK und 2 - 6% erfahren innerhalb von 5 Jahren eine Amputation des betroffenen Beins. Dabei ist die chronisch kritische Extremitätenischämie als besondere Form der PAVK herauszustellen, da sie mit einer insgesamt schlechten Prognose in Bezug auf das Überleben und den Verlust der Extremität verbunden ist.

Chronisch kritische Extremitätenischämie

Die chronisch kritische Extremitätenischämie ist klinisch definiert durch das Vorhandensein von Ruheschmerz und/oder einer Gangrän, die auf eine PAVK zurückzuführen sind. Als Grenzwert für die periphere Perfusion wird ein Knöchelarteriendruck ≤ 50 mmHg angesehen. Die chronisch kritische Extremitätenischämie kann sich langsam entwickeln oder mit akutem Beginn einer sich verschlechternden multisegmentalen Atherothrombose verbunden sein.

Akuten Extremitätenischämie

Die chronisch kritische Extremitätenischämie ist immer von der akuten Extremitätenischämie zu unterscheiden, da die Ursachen und die Behandlung anders sind. Die akute Extremitätenischämie ist meist Folge einer akuten arteriellen Embolie und ist charakterisiert durch einen akuten Beginn der Symptome und der Abwesenheit einer vorbestehenden Claudicatio.

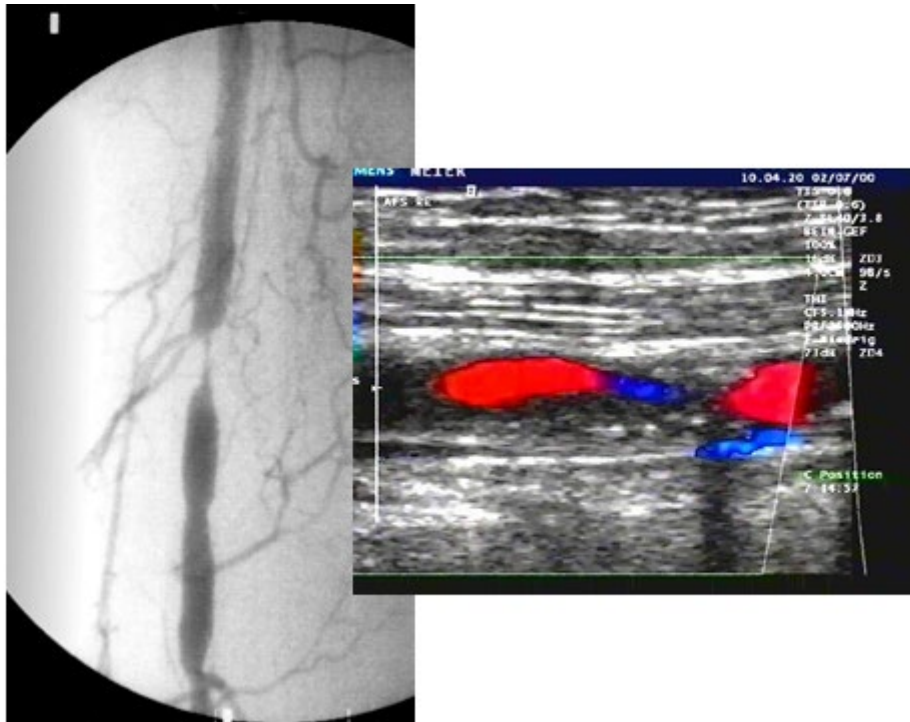


Abb. 6: Die Bilder zeigen eine hochgradige Stenose der Arteria femoralis superficialis im farbkodierten Ultraschall (rechts) und in der digitalen Subtraktionsangiographie (links)

Literatur

1. Gallino A, Aboyans V, Diehm C, Cosentino F, Stricker H, Falk E, Schouten O, Lekakis J, Amann-Vesti B, Siclari F, Poredos P, Novo S, Brodmann M, Schulte KL, Vlachopoulos C, De Caterina R, Libby P, Baumgartner I; European Society of Cardiology Working Group on Peripheral Circulation. Non-coronary atherosclerosis. *Eur Heart J.* 2014;35:1112-1119.
2. European Stroke Organisation, Tendera M, Aboyans V, Bartelink ML, Baumgartner I, Clément D, Collet JP, Cremonesi A, De Carlo M, Erbel R, Fowkes FG, Heras M, Kownator S, Minar E, Ostergren J, Poldermans D, Rimbau V, Roffi M, Röther J, Sievert H, van Sambeek M, Zeller T; ESC Committee for Practice Guidelines. ESC Guidelines on the diagnosis and treatment of peripheral artery diseases: Document covering atherosclerotic disease of extracranial carotid and vertebral, mesenteric, renal, upper and lower extremity arteries: the Task Force on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Artery Diseases of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J.* 2011;32:2851-906.
3. Aboyans V, Ricco JB, Bartelink MEL, Björck M, Brodmann M, Cohnert T, Collet JP, Czerny M, De Carlo M, Debus S, Espinola-Klein C, Kahan T, Kownator S, Mazzolai L, Naylor AR, Roffi M, Röther J, Sprynger M, Tendera M, Tepe G, Venermo M, Vlachopoulos C, Desormais I; ESC Scientific Document Group. 2017 ESC Guidelines on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases, in collaboration with the European Society for Vascular Surgery (ESVS): Document covering atherosclerotic disease of extracranial carotid and vertebral, mesenteric, renal, upper and lower extremity arteries. Endorsed by: the European Stroke Organization (ESO) The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Society for Vascular Surgery (ESVS). *Eur Heart J.* 2017. doi: 10.1093/eurheartj/ehx095.

Teil 2

Risikofaktoren der Atherosklerose

Der wichtigste Risikofaktor für die Entwicklung der Atherosklerose ist das Alter. Auch bei Menschen ohne weitere Risikofaktoren steigt mit dem Alter die Wahrscheinlichkeit, eine Atherosklerose zu entwickeln. Natürlich gibt es alte und sehr alte Menschen, die keinen Herzinfarkt, Schlaganfall oder andere klinische Manifestationen der Atherosklerose aufweisen. Obduktionsbefunde zeigen aber, dass atherosklerotische Plaques bereits bei Kindern mit Risikofaktoren vorliegen können und deren Häufigkeit mit dem Alter zunimmt. Die individuelle und genetisch determinierte Neigung atherosklerotische Plaques zu entwickeln, wird durch eine Vielzahl von Risikofaktoren beschleunigt.

Rauchen

Der Zusammenhang zwischen Rauchen und Atherosklerose ist seit mehr als 100 Jahren bekannt. Die Diagnose einer Atherosklerose wird bei Rauchern etwa 10 Jahre eher gestellt als bei Nichtrauchern. Rauchen ist eine der Hauptursachen für die vorzeitige Entwicklung von atherosklerotischen Erkrankungen und dem vorzeitigen Tod sowohl in industrialisierten als auch in sich entwickelnden Ländern. Die pathogenetischen Mechanismen umfassen die Aktivierung des Gerinnungssystems, die Aktivierung von Thrombozyten und von Entzündungswegen sowie die Oxidation von LDL-Cholesterin und die Erhöhungen der Hämoglobinspiegel, des Fibrinogens und der Leukozyten. Darüber hinaus induziert Rauchen eine endotheliale Dysfunktion. Ein striktes Rauchverbot könnte die Häufigkeit von Myokardinfarkten bei Männern um 60% und bei Frauen um 75% senken. Daten aus der Studie der British Doctors legen nahe, dass jede Zigarette die Lebenserwartung um 28 Minuten verkürzt. Es besteht eine dosisabhängige Wirkung auf Morbidität und Mortalität. Auch die Schwere der Atherosklerose scheint mit der Anzahl der gerauchten Zigaretten zuzunehmen.

Literatur

Ezzati M, Van der Hoorn S, Rodgers A, et al., the Comparative Risk Assessment Collaborating Group. Estimates of global and regional potential health gains from reducing multiple major risk factors. *Lancet* 2003;362:271–80.

Bartecchi CE, MacKenzie TD, Schrier RW. The human costs of tobacco use (first of two parts). *N Engl J Med* 1994;330:907–12.

Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, et al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet* 2004;364:937–52.

Ambrose JA, Barua RS. The pathophysiology of cigarette smoking and cardiovascular disease. An update. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:1731–1737.

Meisinger C, Baumert J, Khuseyinova N, et al. Plasma oxidized low-density lipoprotein, a strong predictor for acute coronary heart disease events in apparently healthy, middle- aged men from the general population. *Circulation* 2005;112:651–657.

Löwel H, Meisinger C, Heier M, et al. The population-based acute myocardial infarction (AMI) registry of the MONICA/ KORA study region of Augsburg. *Gesundheitswesen* 2005; 67:31–37.

Gohlke H, Yusuf S. Quantitating loss of life by smoking a single cigarette. *Clin Res Cardiol* 2007;96:522–3.

Fettleibigkeit

Übergewicht ist ein mäßig starker Risikofaktor für eine koronare Herzerkrankung und Tod durch kardiovaskuläre Erkrankungen. Zum Teil wird der Effekt durch die mit der Adipositas assoziierten Risikofaktoren wie Bluthochdruck, Diabetes, und Dyslipidämie vermittelt. Zusätzliche davon unabhängige Mechanismen sind die lokale Aktivierung des Renin-Angiotensin-Systems, erhöhte Entzündungsparameter und ein erhöhter chronischer oxidativer Stress. Die Adipositas führt zu verringerter Bioverfügbarkeit von Stickstoffmonoxid, einem erhöhten Gefäßtonus mit Versteifung der Arterien und einem erhöhten Pulsdruck. Die Gewichtszunahme im Erwachsenenalter ist auch ein starker und unabhängiger Risikofaktor für einen vorzeitigen Tod. Eine Adipositas ist ein unabhängiger Prädiktor für die Entwicklung einer Atherosklerose und verkürzt die Lebenserwartung. Die Betrachtung nur der koronaren, nur der tödlichen und nur der ersten Ereignisse unterschätzen den Einfluss der Fettleibigkeit auf den Verlauf des Lebens stark. Ein 40-jähriger kaukasischer Mann mit einem BMI von >30 hat einen Verlust an Lebenserwartung von 5,8 Jahren.

Literatur

Murphy NF, MacIntyre K, Stewart S, et al. Long-term cardiovascular consequences of obesity: 20-year follow-up of more than 15 000 middle-aged men and women (the Renfrew-Paisley-Study). *Eur Heart J* 2006;27:96–106.

Fontaine KR, Redden DT, Wang C, et al. Years of life lost due to obesity. *JAMA* 2003;289:187–93.

McGill HC Jr, McMahan CA, Herderick EE, et al. Obesity accelerates the progression of coronary atherosclerosis in young men. *Circulation* 2002;105:2712–8.

Mora S, Yanek LR, Moy TF, et al. Interaction of body mass index and Framingham Risk Score in predicting incident coronary disease in families. *Circulation* 2005;111:1871–6.

Peeters A, Barendregt JJ, Willekens F, et al. Obesity in adulthood and its consequences for life expectancy: a life-table analysis. *Ann Intern Med* 2003;138:24–32.

Blutzuckererkrankung (Diabetes mellitus)

Herz-Kreislauf-Erkrankungen sind die häufigste Ursache für Morbidität und Mortalität bei Menschen mit Diabetes mellitus. Eine gute Kontrolle des Blutdrucks und eine Senkung der Cholesterinwerte mit Statinen reduzieren das Risiko von kardiovaskulären Ereignissen. Die intensive Kontrolle des Blutzuckers reduziert die Gesamtzahl der makrovaskulären Ereignisse (Tod aus kardiovaskulären Ursachen, nicht tödlicher Myokardinfarkt, nicht tödlicher Schlaganfall) und große mikrovaskuläre Ereignisse (neu oder Nephropathie oder Retinopathie).

Der typische Patient mit Typ-2-Diabetes hat mehrere kardiovaskuläre Risikofaktoren, von denen jeder in Übereinstimmung mit bestehenden Richtlinien behandelt werden sollte. Die UKPDS (UK Prospective Diabetes Study Group) untersuchte die Wirkung einer intensiveren metabolischen Kontrolle auf das Risiko der Entwicklung einer koronaren Herzerkrankung und anderen kardiovaskulären Folgen. Die Studie zeigte eine 16%ige Risikoreduktion für Myokardinfarkte, die aber statistisch nicht signifikant war. Der durchschnittliche HbA1c in der Intensivgruppe betrug 7,0% (53 mmol / mol). Bei übergewichtigen Patienten, die mit Metformin behandelt wurden, wurde eine signifikante Verringerung des Risikos von Myokardinfarkten beobachtet.

Der SGLT2-Inhibitor Empagliflozin, der den Blutzucker durch eine gesteigerte Glukose-Ausscheidung über die Niere senkt, ist das erste „neuere“ orale Antidiabetikum, das in einer größeren Studie die Herz-Kreislauf-Sterblichkeit gesenkt hat. Dabei fiel die langfristige Senkung des HbA_{1c}-Werts eher gering aus. Der Vorteil von Empagliflozin beruhte jedoch nicht, wie man angesichts der hohen Herzinfarktsterblichkeit von Diabetikern vermuten könnte, auf einer Reduktion der Herzinfarkttrate. Die Zahl der nicht-tödlichen Herzinfarkte wurde durch Empagliflozin nicht signifikant gesenkt. Auch bei den Schlaganfällen wurde kein signifikanter Unterschied registriert. Empagliflozin senkte jedoch deutlich die Zahl der Hospitalisierungen, die wegen einer Verschlechterung einer chronischen Herzinsuffizienz notwendig wurden.

Literatur

Patel A, MacMahon S, Chalmers J et al. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008; 358:2560–2572.

Duckworth W, Abraira C, Moritz T, Reda D, Emanuele N, Reaven PD, Zieve FJ, Marks J, Davis SN, Hayward R, Warren SR, Goldman S, McCarren M, Vitek ME, Henderson WG, Huang GD. Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2009;360:129–139.

Gerstein HC, Miller ME, Byington RP, Goff DC Jr, Bigger JT, Buse JB, Cushman WC, Genuth S, Ismail-Beigi F, Grimm RH Jr, Probstfield JL, Simons-Morton DG, Friedewald WT. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;358:2545–2559.

Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S, Mattheus M, Devins T, Johansen OE, Woerle HJ, Broedl UC, Inzucchi SE; EMPA-REG OUTCOME Investigators. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *NEJM*. 2015;373:2117-2128.

Arterielle Hypertonie

In einer Reihe von epidemiologischen Studien wurde ein erhöhter arterieller Blutdruck als Risikofaktor für eine koronare Herzerkrankung, Herzinsuffizienz, zerebrovaskuläres Ereignis, Nierenversagen und für Vorhofflimmern identifiziert. Andere Studien mit mehr als 1 Millionen Personen haben nachgewiesen, dass das Risiko an einer koronaren Herzerkrankung oder Schlaganfall zu versterben, ab einem systolischen Blutdruck von 115 mmHg und einem diastolischen Blutdruck von 75 mmHg progressiv und linear ansteigt. In einigen Studien wurde eine hohe Pulsamplitude (systolischer minus diastolischer Druck) als ein besserer Prädiktor für kardiovaskuläre Ergebnisse beschrieben als der individuelle systolisch oder diastolische Blutdruck. Er soll danach auch Patienten mit einem besonders hohen Risiko identifizieren. Allerdings war in einer der größten Meta-Analyse unter Einschluss von 61 Studien (70% davon wurden in Europa) die Pulsamplitude weniger prädiktiv als der systolische bzw. diastolische Blutdruck. Menschen mit einem erhöhtem Blutdruck haben häufiger auch andere Risikofaktoren für kardiovaskuläre Erkrankungen wie einen Diabetes mellitus oder eine Dyslipidämie. Da diese Risikofaktoren interagieren, ist das Gesamtrisiko von hypertensiven Patienten auch bei nur leicht bis mäßig erhöhtem Blutdruck erhöht.

Literatur

Wattigney WA, Mensah GA, Croft JB. Increasing trends in hospitalization for atrial fibrillation in the United States, 1985 through 1999: implications for primary prevention. *Circulation* 2003;108:711–716.

Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, Peto R, Collins R. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet* 2002;360:1903–1913.

Franklin SS, Larson MG, Khan SA, Wong ND, Leip EP, Kannel WB, Levy D. Does the relation of blood pressure to coronary heart disease risk change with aging? The Framingham Heart Study. *Circulation* 2001;103:1245–1249.

Benetos A, Zureik M, Morcet J, Thomas F, Bean K, Safar M, Ducimetiere P, Guize L. A decrease in diastolic blood pressure combined with an increase in systolic blood pressure is associated with a higher cardiovascular mortality in men. *J Am Coll Cardiol* 2000;35:673–680.

Fettstoffwechselstörung

Eine Vielzahl von epidemiologischen Studien sowie Interventionsstudien haben die entscheidende Rolle der Fettstoffwechselstörung, insbesondere der Hypercholesterinämie, für die Entwicklung einer Atherosklerose herausgestellt. In vielen Studien konnte nachgewiesen werden, dass eine Reduktion des LDL-Cholesterins das Risiko, eine kardiovaskuläre Erkrankung zu entwickeln, reduziert. Meta-Analysen dieser Studien zeigen eine klare Dosisabhängigkeit dieser Beziehung. Jede Reduktion des LDL-Cholesterins um 1,0 mmol/L reduziert das Risiko der kardiovaskulären Mortalität und eines nicht tödlichen Herzinfarkts um 20–25%. So ist eine Senkung des LDL-Cholesterins auf $\leq 1,8$ mmol/l (~ 70 mg/dl) bei Patienten mit einer kardiovaskulären Erkrankung mit dem geringsten Risiko für ein erneutes Ereignis verbunden. Das Lipoprotein (a) ist ein LDL an das ein zusätzliches Lipoprotein namens Apolipoprotein (a) gebunden ist. Hohe Konzentrationen von Lp (a) sind mit einem erhöhten Risiko für eine koronare Herzerkrankung und andere ischämische Erkrankungen wie den Schlaganfall verbunden.

Die Senkung des LDL-Cholesterins soll in der Primärprävention durch eine Gewichtsreduktion und körperliche Aktivität erfolgen. In der Sekundärprävention und bei Menschen mit sehr hohem Risiko in der Primärprävention reicht die damit verbundene Senkung des LDLs nicht aus. Hier sind Statine Arzneimittel der ersten Wahl anzusehen.

Für die Patienten bei denen mit Statinen keine ausreichende LDL-Senkung erreicht werden kann, stehen Ezetemib, Bempedoinsäure und heute monoklonale Antikörper gegen PCSK9 (proprotein convertase subtilisin/kexin type 9) als neue Therapieoption zur Verfügung, die eine deutliche zusätzliche LDL-Senkung ermöglichen.

Literatur

Reiner Z, Catapano AL, De Backer G et al. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). *Eur Heart J* 2011;32:1769–1818.

Baigent C, Blackwell L, Emberson J, Holland LE, Reith C, Bhalra N, Peto R, Barnes EH, Keech A, Simes J, Collins R. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. *Lancet* 2010;376:1670–1681.

Colhoun HM, Betteridge DJ, Durrington PN, Hitman GA, Neil HA, Livingstone SJ, Thomason MJ, Mackness MI, Charlton-Menys V, Fuller JH. Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS): multicentre randomized placebo-controlled trial. *Lancet* 2004;364:685–696

Hambrecht R, Walther C, Mobius-Winkler S, Gielen S, Linke A, Conradi K, Erbs S, Kluge R, Kendziorra K, Sabri O, Sick P, Schuler G. Percutaneous coronary angioplasty compared with exercise

training in patients with stable coronary artery disease: a randomized trial. *Circulation* 2004;109:1371–1378.

Nissen SE, Nicholls SJ, Sipahi I, Libby P, Raichlen JS, Ballantyne CM, Davignon J, Erbel R, Fruchart JC, Tardif JC, Schoenhagen P, Crowe T, Cain V, Wolski K, Goormastic M, Tuzcu EM. Effect of very high-intensity statin therapy on regression of coronary atherosclerosis: the ASTEROID trial. *JAMA* 2006;295: 1556–1565.

Ernährung

Eine hyperkalorische Ernährung und ihre ungünstige Zusammensetzung sind wichtige Risikofaktoren für die Entwicklung der Atherosklerose. Eine mediterrane Ernährung hat sich als vorbildliche Diät für ein gesundes Leben etabliert. Sie enthält Gemüse, Hülsenfrüchte, Früchte, Nüsse, Vollkornprodukte, Fisch, ungesättigte Fettsäuren und geringe Mengen Alkohol und Fleisch. Viele dieser Vorteile teilt die mediterrane Küche mit der asiatischen Küche. Dazu gehören insbesondere wenig Fleisch, viel Gemüse und Fisch (Mitrou 2007).

Literatur

Mitrou PN, Kipnis V, Thiébaud AC, Reedy J, Subar AF, Wirfält E, Flood A, Mouw T, Hollenbeck AR, Leitzmann MF, Schatzkin A. Mediterranean dietary pattern and prediction of all-cause mortality in a US population: results from the NIH-AARP Diet and Health Study. *Arch Intern Med.* 2007;167:2461-2468.

Schroeder N, Park YH, Kang MS, Kim Y, Ha GK, Kim HR, Yates AA, Caballero B. A randomized trial on the effects of 2010 Dietary Guidelines for Americans and Korean diet patterns on cardiovascular risk factors in overweight and obese adults. *J Acad Nutr Diet.* 2015;115:1083-1092.

Teil 3

Prävention der Atherosklerose

Von verschiedenen Fachgesellschaften sind Empfehlungen zur Primär- und Sekundärprävention der Atherosklerose herausgegeben worden, die im Wesentlichen die gleichen Inhalte haben. Die Empfehlungsgrade sind für die Primärprävention immer geringer als für die Sekundärprävention, so dass wir im Weiteren diese nicht unterscheiden wollen.

Insgesamt steht die Verbesserung der kardiovaskulären Risikofaktoren durch Lebensstiländerungen im Vordergrund. Nur dort wo dies nicht ausreicht, kommen Medikamente zum Einsatz. Die Intensität dieser Maßnahmen hängt vom individuellen Risiko, eine Atherosklerose zu entwickeln, ebenso ab, wie vom Ausmaß einer schon vorhandenen Atherosklerose. Keine dieser Empfehlung ist für sich alleine mehr wert als die andere. Sie sind als Gesamtpaket zu verstehen, das vom Arzt angesprochen und vom Patienten umgesetzt werden soll. Die folgenden Empfehlungen sind angelehnt an die Empfehlungen der AHA /ACCF (Smith 2011) und zum Teil nach neueren Empfehlungen modifiziert. Sie stellen einen Leitfaden dar, den jeder Arzt mit seinem Patienten besprechen sollte.

Intervention	Empfehlungen
Rauchen Ziel: Vollständiges Einstellen und kein Passivrauchen	Klasse I <ol style="list-style-type: none"> 1. Die Patienten sollten bei jedem Arztbesuch nach dem Tabakkonsum gefragt werden. <i>(Evidenzgrad: B)</i> 1. Jedem Tabakkonsumenten sollte bei jedem Besuch empfohlen werden, aufzuhören. <i>(Evidenzstärke: A)</i> 2. Die Bereitschaft des Tabakkonsumenten, aufzuhören, sollte bei jedem Besuch bewertet werden. <i>(Evidenzstärke: C)</i> 3. Die Patienten sollten durch Beratung und die Entwicklung eines Ausstiegsplans (Pharmakotherapie und / oder Überweisung zu einem Raucherentwöhnungsprogramm) unterstützt werden. <i>(Evidenzstärke: A)</i> 4. Vereinbarungen für die langfristige Begleitung sollen getroffen werden. <i>(Evidenzstärke: C)</i>
Blutdruck: Ziel: $\leq 140 / 90$ mm Hg	Klasse I <ol style="list-style-type: none"> 1. Alle Patienten sollten hinsichtlich der Notwendigkeit einer Änderung des Lebensstils beraten werden: Gewichtskontrolle; erhöhte physische Aktivität; moderater Alkoholkonsum; Natriumreduktion, Betonung auf erhöhten Verbrauch von frischem Obst, Gemüse und fettarme Milchprodukte. <i>(Evidenzgrad: B)</i> 2. Patienten mit einem Blutdruck von $\geq 140/90$ mmHg sollten mit blutdrucksenkenden Medikamenten behandelt werden, um den Zielblutdruck zu erreichen. <i>(Evidenzstärke: A)</i>
Lipid-Management Ziel: LDL-C von <100 mg/dl; für Patienten mit sehr hohem Risiko LDL-C <70 mg/dL;	Klasse I <ol style="list-style-type: none"> 1. Bei allen Patienten sollte ein Lipidprofil erstellt werden und bei hospitalisierten Patienten sollte vor der Entlassung eine lipidsenkende Therapie empfohlen werden. <i>(Evidenzgrad: B)</i> 2. Änderungen des Lebensstils einschließlich täglicher körperlicher Aktivität und Gewichtskontrolle werden dringend für alle Patienten empfohlen. <i>(Evidenzgrad: B)</i> 3. Die diätetische Therapie für alle Patienten sollte eine reduzierte Aufnahme von gesättigten Fetten (bis zu 7% der Gesamtkalorien), Transfettsäuren (bis zu 1% der Gesamtkalorien) und Cholesterin (bis zu 200 mg / Tag) umfassen. <i>(Evidenzgrad: B)</i> 4. Wenn keine Kontraindikationen vorliegen, sollten zusätzlich zu Änderungen des therapeutischen Lebensstils eine Statintherapie verschrieben werden. <i>(Evidenzstärke: A)</i> 5. Es sollte eine adäquate Statindosis verwendet werden, die LDL-C auf <100 mg/dL bzw. <70 mg/dL reduziert. <i>(Evidenzstärke: C)</i> <p>Wenn die Behandlung mit einem Statin in hohen Dosen und höchster Dosis nicht ausreicht, soll die Kombination mit Ezetimib oder einem PCSK9-Hemmer erwogen werden.</p>
Körperliche Aktivität Ziel: Mindestens 30 Minuten, 7 Tage pro Woche (Minimum 5 Tage pro Woche)	Klasse I <ol style="list-style-type: none"> 1. Bei allen Patienten sollte der Arzt 30 bis 60 Minuten aerober Aktivität moderater Intensität empfehlen (z.B. als zügiges Gehen) mindestens 5 Tage und vorzugsweise 7 Tage pro Woche, ergänzt durch eine tägliche Zunahme Lifestyle-Aktivitäten (z.B. Gehpausen bei der Arbeit, Gartenarbeit, Hausarbeit) zur Verbesserung der kardiorespiratorischen Leistung. <i>(Evidenzgrad: B)</i> 2. Für alle Patienten wird eine Risikobewertung mit Anamnese

	<p>und / oder einem Belastungstest empfohlen, um den Patienten leiten und Aktivität verordnen zu können. (<i>Evidenzgrad: B</i>)</p> <p>3. Der Arzt sollte die Patienten auffordern, über Symptome im Zusammenhang mit der Aktivität zu berichten. (<i>Evidenzstärke: C</i>)</p>
<p>Gewicht Ziel: Body Mass Index: 18,5 to 24,9 kg / m² Taillenumfang: Frauen <35 Zoll (<89 cm), Männer <40 Zoll (<102 cm)</p>	<p>Klasse I</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Body Mass Index und / oder Taillenumfang sollte bei jedem Besuch beurteilt werden und der Arzt sollte regelmäßig gewichtsregulierende Maßnahmen durch eine angemessene Balance zwischen physikalischer Aktivität und Kalorienaufnahme mit dem Patienten besprechen, um die Ziele zu erreichen (<i>Evidenzgrad: B</i>) 2. Wenn der Taillenumfang (horizontal gemessen am Darmbeinkamm) bei Frauen ≥35 cm (≥ 89 cm) und bei Männern ≥40 Zoll (≥102 cm) beträgt, sollten therapeutische Lebensstilinterventionen verstärkt werden. (<i>Evidenzgrad: B</i>) 3. Das anfängliche Ziel sollte eine Gewichtsreduktion um ca. 5% bis 10% des Ausgangsgewichts sein. Bei Erfolg kann, falls notwendig, eine weitere Gewichtsreduktion angestrebt werden. (<i>Evidenzstärke: C</i>)
<p>Typ 2 Diabetes mellitus Management</p>	<p>Hinweis: Die folgenden Empfehlungen beziehen sich auf die Prävention kardiovaskulärer Komplikationen.</p> <p>Klasse I</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Die Versorgung des Diabetes mellitus sollte mit dem Hausarzt und / oder Endokrinologen des Patienten abgestimmt werden. (<i>Evidenzstärke: C</i>) 2. Änderungen des Lebensstils einschließlich täglicher körperlicher Aktivität, Gewichtskontrolle, Blutdruckkontrolle und Lipidmanagement sollte allen Patienten mit Diabetes empfohlen werden. (<i>Evidenzstärke: B</i>) <p>Klasse IIa</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Metformin ist eine wirksame First-Line-Pharmakotherapie und kann nützlich sein, wenn nicht kontraindiziert. (<i>Evidenzstärke: A</i>) 2. Es ist sinnvoll, die Intensität von blutzuckersenkenden Interventionen individuell dem individuellen Hypoglykämierisiko jedes einzelnen Patienten anzupassen. (<i>Evidenzstärke: C</i>) <p>Klasse IIb</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Die Einleitung pharmakotherapeutischer Maßnahmen zur Erreichung des Ziel-HbA1c kann sinnvoll sein. (<i>Evidenzstärke: A</i>) 2. Ein Ziel-HbA1c von 7% kann in Betracht gezogen werden. (<i>Evidenzstärke: C</i>) 3. Für Patienten mit schweren Hypoglykämien in der Anamnese, und mit begrenzter Lebensdauer, fortgeschrittenen mikrovaskulären oder makrovaskulären Komplikationen oder ausgedehnte Komorbiditäten oder solche, bei denen das Ziel trotz intensiver therapeutischer Interventionen schwer zu erreichen ist, können weniger strenge HbA1c-Ziele in Betracht gezogen werden. (<i>Evidenzstärke: C</i>)
<p>Thrombozyten-</p>	<p>Klasse I</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Aspirin 75-162 mg täglich wird bei allen Patienten mit

aggregationshemmer	<p>koronarer Herzkrankheit oder einer Atherosklerose anderer Arterien empfohlen, sofern nicht kontraindiziert. (<i>Evidenzstärke: A</i>)</p> <p>2. Clopidogrel 75 mg täglich wird als Alternative für Patienten empfohlen, die eine Intoleranz oder eine allergische Reaktion darauf haben. Aspirin. (<i>Evidenzgrad: B</i>)</p>
ACE Hemmer AT II Rezeptor-Blocker	<p>Klasse I</p> <p>1. ACE-Hemmer oder ATII Rezeptor-Blocker sollten bei allen Patienten mit einer linksventrikulären Ejektionsfraktion <40% gestartet und unbegrenzt fortgesetzt werden. Alle Patienten mit Bluthochdruck, Diabetes oder chronischer Nierenerkrankung sollten einen ACE-Hemmer oder ATII Rezeptor-Blocker einnehmen, sofern diese nicht kontraindiziert sind. (<i>Evidenzstärke: A</i>)</p> <p>Klasse IIa</p> <p>1. Es ist sinnvoll, auch bei allen anderen Patienten ACE-Hemmer oder ATII Rezeptor-Blocker zu verwenden. (<i>Evidenzgrad: B</i>)</p>

Literatur

Smith SC, Benjamin J, Bonow RO, Braun LT, Creager MA, Franklin BA, Gibbons RJ, Grundy SM, Hiratzka LF, Jones DW, Lloyd-Jones DM, Minissian M, Mosca L, Peterson ED, Sacco RL, Spertus J, Stein JH, Taubert KA. AHA/ACCF Secondary Prevention and Risk Reduction Therapy for Patients With Coronary and Other Atherosclerotic Vascular Disease: 2011 Update. JACC 2011;58:2432–46