

# Atherogenese: Wechselspiel zwischen Cholesterin, Inflammation und Koagulation

Peter Fraunberger, Ying Wang, Frithjof J. Blessing, Dietrich Seidel, Autar K. Wali<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Institut für Klinische Chemie, Klinikum Großhadern der Ludwig-Maximilians-Universität München.

Eingang:  
12. Juli 2004;  
Annahme Revision:  
11. Januar 2005

## Zusammenfassung

Es ist heute gesichert, dass bei der Entstehung der Atherosklerose neben der Hypercholesterinämie proinflammatorische und prothrombotische Prozesse eine bedeutende Rolle spielen. Risikofaktoren der Atherosklerose wie z.B. Rauchen, arterielle Hypertonie, Diabetes und Nierenerkrankungen führen über eine Modifikation von Lipoproteinen zur lokalen Aktivierung der Entzündungskaskade in der Gefäßwand. Hierbei werden in vaskulären Zellen nach Translokation von nuklearem Faktor (NF-) $\kappa$ B vom Zytoplasma in den Kern die Expression von Adhäsionsmolekülen sowie die Freisetzung von proinflammatorischen Zytokinen, Wachstumsfaktoren und Mitogenen induziert. Hierdurch kommt es zunächst zum Zellwachstum und zur Zellproliferation sowie zur Ablagerung von Lipiden in der Gefäßwand. Unterstützt durch chemotakti-

sche und angiogenetische Faktoren entsteht die atherosklerotische Plaque. Viele der freigesetzten Mediatoren begünstigen jedoch eine lokale Aktivierung von Proteasen sowie auch prokoagulatorischen Mechanismen. Hieraus resultieren eine Destabilisierung der Plaque, Thrombenbildung und schließlich der Gefäßverschluss. Die inflammatorische Komponente der Atherosklerose spiegelt sich in der lokalen und systemischen Freisetzung vieler proinflammatorischer und prokoagulatorischer Proteine wider, die z.T. diagnostisch genutzt werden. Neben der Senkung des Cholesterins stellen daher antientzündliche und antikoagulatorische therapeutische Maßnahmen neue Konzepte der Atherosklerosetherapie dar. Hierzu gehören die pleiotropen Effekte der Statine sowie die extrakorporale Entfernung der entsprechenden Mediatoren.

## Schlüsselwörter:

Atherosklerose · Inflammation · Prokoagulation · Fibrinogen · CD40L · NF-kappaB

Herz 2005;30:723-32

DOI 10.1007/  
s00059-005-2658-9

## Atherogenesis: Interplay between Cholesterol, Inflammation and Coagulation

### Abstract

It is now generally accepted that, in addition to hypercholesterolemia, pro-inflammatory and procoagulatory factors play a major role in atherogenesis. Risk factors such as smoking, hypertension, diabetes and renal diseases alter lipoprotein profile and composition thus rendering them susceptible to modification. Modified lipoproteins induce local inflammation possibly due to activation of nuclear factor (NF-) $\kappa$ B and subsequent expression of adhesion molecules, release of pro-inflammatory cytokines, growth factors and mitogens, which are me-

diators for cell growth, proliferation and lipid deposition. Furthermore, activation of collagenases and proteases in combination with prothrombotic processes attenuate clot formation, plaque rupture and occlusion of vessels. Clinical as well as experimental studies suggest that elevated levels of pro-inflammatory markers may have a diagnostic potential. Thus, a therapeutic approach which modulates circulating cholesterol levels and improves pro-inflammatory and procoagulatory situation may prove beneficial as adjuvant therapy in atherosclerotic disease.

### Key Words:

Atherosclerosis · Inflammation · Clot formation · Fibrinogen · CD40L · NF-kappaB

### Atherosklerose und Lipide

Kardiovaskuläre Erkrankungen infolge von Atherosklerose sind eine wesentliche Ursache für Mortalität und Morbidität in westlichen Industrieländern. Erhöhte Cholesterinspiegel, insbesondere Low-Density-Lipoprotein-(LDL-)Cholesterinspiegel stellen hierfür einen wesentlichen Risikofaktor dar. In den vergangenen Jahrzehnten eröffnete sich durch diverse Medikamente zur Senkung des LDL-Cholesterins wie Fibrate, Nikotinsäurederivate und insbesondere Inhibitoren der Hydroxymethylglutaryl-Coenzym-A-(HMG-CoA)-Reductase (Statine) die Möglichkeit zur effizienten therapeutischen Intervention. In vielen Interventionsstudien konnte überzeugend gezeigt werden, dass die medikamentöse Senkung des Cholesterins zu einer Verminderung der koronaren Herzerkrankung (KHK) und darüber hinaus zu einer Senkung der Gesamtmortalität führt [22, 51, 55, 57, 62, 67]. Nicht nur bei Hochrisikopatienten (Vorliegen mehrerer Risikofaktoren oder bereits bestehende KHK) führt die Senkung des Plasmacholesterins zu einer signifikanten Reduktion der KHK-Mortalität, sondern auch Risikopatienten mit nur moderat erhöhten oder fast normalen Cholesterinspiegeln profitieren von einer Cholesterinsenkung im Sinne einer Reduktion klinischer Ereignisse [51]. Aus diesem Grund werden in aktuellen Leitlinien nationaler [24] und internationaler [54] Gesellschaften in der Primärprävention LDL-Cholesterinspiegel < 160 mg/dl, in Anwesenheit von Risikofaktoren < 130 mg/dl und in der Sekundärprävention LDL-Cholesterinspiegel < 100 mg/dl empfohlen. Als weitere Therapieindikationen werden erhöhte Triglyzeridspiegel und verminderte High-Density-Lipoprotein-(HDL-)Cholesterinspiegel angesehen.

Zirkulierende LDL-Cholesterinspiegel werden neben Hormonen, Alter, Geschlecht und Lebensstil vor allem durch die LDL-Rezeptor-Aktivität und andere genetische Vorgaben beeinflusst. Cholesterinspiegel > 240 mg/dl sind zumeist mit einem erhöhten KHK-Risiko assoziiert, die klinische Manifestation einer KHK kann jedoch im individuellen Fall erhebliche Unterschiede im zeitlichen Auftreten zeigen. So trat z.B. bei einem Zwillingsspaar mit familiärer Hypercholesterinämie und annähernd gleichen Cholesterinspiegeln ein tödlicher Herzinfarkt bei einem Zwilling im 10., bei dem anderen aber erst im 50. Lebensjahr auf [63]. Auch tierexperimentell konnte gezeigt werden, dass neben erhöhten Cholesterinspiegeln weitere Faktoren die „Atheroskleroseempfindlichkeit“ beeinflussen können. Durch künstliche Selektion von Kaninchen konnten atherosklerose-sensitive und -empfindliche Stämme gezüchtet werden, die sich bezüglich ihrer deutlich erhöhten Cholesterinspiegel nicht unterschieden [73]. Ursachen für eine unterschiedliche Empfindlichkeit von Gefäßen gegenüber einer Hyperlipidämie beim Menschen können bekannte oder noch unbekannte Faktoren sein, die die Entstehung von Gefäßerkrankungen auf dem Boden vorgegebener Cholesterinwerte begünstigen oder vor ihr schützen. Bekannte Risikofaktoren wie ein erhöhter Blutdruck, die diabetische Stoffwechsellaage, Nierenerkrankungen, ein erhöhtes Lipoprotein (a) [Lp(a)], ein vermindertes HDL-Cholesterin, ein erhöhtes Fibrinogen, Zigarettenrauchen und andere, besonders auch die familiäre Disposition zur Entstehung der KHK, sind in Abbildung 1 zusammengefasst. Alle der hier genannten Risikofaktoren sollten daher im Zusammenhang mit der Abschätzung des individuellen Risikos bei einer bestehenden Hypercholesterinämie beachtet werden.

Einige der komplexen pathogenetischen Mechanismen der Atherosklerose werden seit über 150 Jahren intensiv untersucht. Bereits im 19. Jahrhundert wurden zwei Hypothesen zur Entstehung der Atherogenese aufgestellt. Von Rokitsky [59] wies bereits 1852 auf eine Ablagerung von Fibrin mit nachfolgender bindegewebiger Organisation durch Fibroblasten und eine sekundäre Lipidablagerung im atherosklerotisch veränderten Gefäß hin. Zeitgleich, aber im Gegensatz hierzu wurde von Virchow [77] die Lipid-Hypothese postuliert, die eine Bindung von Lipiden an die Gefäßintima nach Gefäßverletzung als zentralen Mechanismus ansah. Windaus [81] konnte 1910 erstmals erhöhte Cholesterinkonzentrationen in atherosklerotischen Plaques nachweisen. Den Hinweis auf einen kausalen

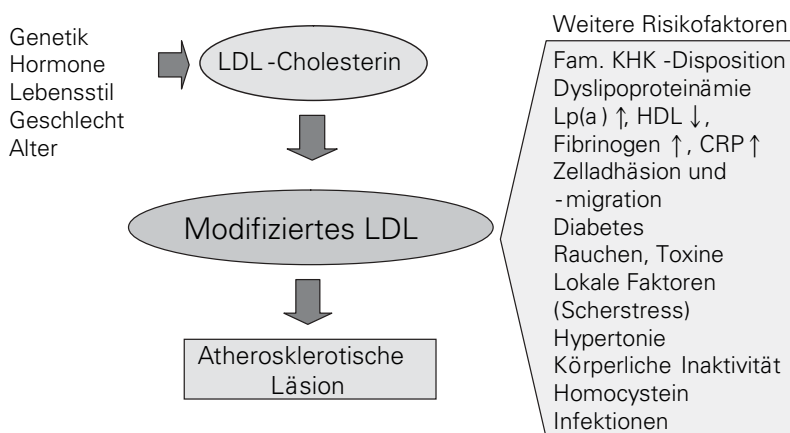


Abbildung 1. Schematische Darstellung der Ursachen der Atherosklerose.

Figure 1. Factors involved in atherosclerosis.

Zusammenhang zwischen Cholesterin und Atherosklerose erbrachten Anitschkow & Chalатов [2] durch Cholesterinfütterung von Kaninchen. Nachdem auch die klinische Bedeutung der Atherosklerose bei der KHK des Menschen 1939 von Müller [52] beschrieben worden war, konnten in den 70er Jahren des vergangenen Jahrhunderts die molekularbiologischen Grundlagen der familiären Hypercholesterinämie durch Goldstein & Brown [25] aufgeklärt werden. Aufbauend auf all diesen und vielen anderen Befunden formulierten Ross & Glomset 1976 die „response to injury“-Hypothese [60, 61]. Nach dieser Hypothese führen die Hyperlipidämie und Scherstress, z.B. bedingt durch eine Hypertonie, zu einer Verletzung des Gefäßendothels als erster Stufe der Atherogenese. Die Exposition von subendothelialeem Gewebe führt zur Adhäsion und Aktivierung von Thrombozyten. Es folgt eine massive Infiltration der Gefäßwand von Blutzellen, thrombozytären Mediatoren, Lipoproteinen und anderen Blutbestandteilen. Dies induziert eine fokale Proliferation glatter Muskelzellen, eine gesteigerte Synthese von Bindegewebe, aber auch Zelluntergang mit Lipidablagerung in der Gefäßwand. Lipide und nekrotische Zellen werden durch eingewanderte Makrophagen z.T. wieder abgeräumt. So kann es – vorausgesetzt die Endothelbarriere ist wiederhergestellt – zu einer Regression der atherosklerotischen Läsion bis hin zur Heilung kommen. Ein solcher Vorgang findet wahrscheinlich vielfältig im Organismus statt und lässt lediglich eine leicht verdickte Intima in Form von Narbengewebe zurück. Unter physiologischen Bedingungen herrscht zwischen Endothelschaden, Zellproliferation, Zelluntergang, Abtransport von Zelldebris und Reendothelialisierung ein Gleichgewicht. Erhöhte zirkulierende LDL-Cholesterin-Spiegel, insbesondere in Kombination mit anderen Risikofaktoren, führen jedoch zu einer chronisch anhaltenden Endothelschädigung und damit zu einer Verschiebung dieses Gleichgewichts. Aus den Fettstreifen („fatty streaks“) der Gefäßwand als erstes morphologisches Zeichen können bei Fortbestehen pathophysiologischer Verhältnisse typische atherosklerotische Plaques entstehen. In der Pathogenese dieses Geschehens spielen oxidierte und glykosylierte Lipoproteine, insbesondere LDL, eine zentrale Rolle (Abbildung 1). Die Modifikation von LDL wird hauptsächlich durch Zellen in der Gefäßwand selbst, aber auch durch chemische Modifikation, durch Aggregation bzw. durch Komplexbildung mit Proteoglykanen, Immunkomplexen und Enzymen vermittelt. Oxidiertes LDL kann auch selbst einen Endothelschaden verursachen.

Obwohl oxidiertes LDL als zentraler Initiator der Atherosklerose angesehen wird, weisen neuere experimentelle Arbeiten darauf hin, dass auch enzymatisch modifiziertes LDL bei der Entstehung atherosklerotischer Läsionen eine wesentliche Rolle spielen kann [6]. Sowohl Makrophagen als auch glatte Muskelzellen der Gefäßwand sind in der Lage, mit Hilfe der sog. Scavenger-Rezeptoren oxidiertes oder enzymatisch modifiziertes LDL aufzunehmen. Die Scavenger-Rezeptor-Aktivität unterliegt keinem negativen Feedbackmechanismus und kann daher zur Akkumulation von Cholesterinestern und schließlich zur Bildung von Schaumzellen in der Gefäßwand führen. Umgekehrt aber können sich insbesondere Makrophagen auch ihres Cholesterins mit Hilfe der sog. Transporterkaskade entledigen. Diesem Mechanismus kommt mit hoher Wahrscheinlichkeit im Abtransport von Lipiden aus der Gefäßwand und damit in der Regression der atherosklerotischen Plaques eine bedeutende Rolle zu [69]. Die Bedeutung der Scavenger-Rezeptoren in diesem Zusammenhang konnte in dem bereits erwähnten Kaninchenmodell mit unterschiedlicher Atheroskleroseempfindlichkeit eindeutig gezeigt werden. Erhöhte Scavenger-Rezeptor-Aktivität stellte hier einen Schutzfaktor gegenüber der Entstehung der Atherosklerose dar [72]. Eine chronische Stimulation durch erhöhte zirkulierende Lipoproteine überfordert diesen Mechanismus jedoch und führt zur Bildung von Schaumzellen. Die Ergebnisse sowohl der intensiven klinischen als auch der Grundlagenforschung, insbesondere in den letzten Jahrzehnten, haben wichtige Hinweise dafür geliefert, dass gerade das modifizierte LDL die Atherogenese begünstigt, wie es umgekehrt im Rahmen der akuten oder chronischen Inflammation vermehrt gebildet wird. Schon hieraus leitet sich eine Verknüpfung von Lipidstoffwechsel und Inflammation in der Atherogenese ab.

### Atherosklerose und Inflammation

Erstes nachweisbares Zeichen einer inflammatorischen Antwort des Körpers allgemein stellt die Aktivierung von Kernbindungsproteinen wie nuklearem Faktor (NF- $\kappa$ B, Aktivator-Protein-(AP)-1 und Early-Growth-Response-Gen-(Egr)-1 dar [13, 35], von denen insbesondere NF- $\kappa$ B eine zentrale Rolle spielt. Die nukleare, also aktive Form von NF- $\kappa$ B ist bereits in der Frühphase der Atherosklerose mittels spezifischer Antikörper in glatten Muskelzellen, Makrophagen und Endothelzellen atherosklerotischer Läsionen nachweisbar [11]. Darüber hinaus

konnten wir in Kooperation mit Brand et al. zeigen, dass insbesondere oxidiertes LDL die NF-κB-Expression in Monozyten moduliert [10]. NF-κB wird darüber hinaus durch viele systemische und auch lokale proatherogene Faktoren wie Fibrinogen, Thrombin, Homocystein, glykosylierte Endprodukte (AGE), proinflammatorische Zytokine und mikrobielle Keime beeinflusst, die selbst durch eine Vielzahl proinflammatorischer Prozesse induziert werden [15, 20, 26, 68]. Hierzu gehören die gesteigerte Expression von Adhäsionsmolekülen und die Synthese chemotaktisch, mitogen und proinflammatorisch wirkender Zytokine sowie von Wachstumsfaktoren (Tabelle 1).

Insbesondere Bestandteile oxidierter Lipoproteine, aber auch proinflammatorische Zytokine wie Tumor-Nekrose-Faktor (TNF) und Interleukin-(IL)-1 sind in der Lage, die Expression von Adhäsionsmolekülen in Endothelzellen der Gefäßwand zu steigern und eine vermehrte Anhaftung zirkulierender Leukozyten aus dem Blutstrom am Endothel zu bewirken [15, 16, 29, 41]. Stickstoffmonoxid (NO) und Superoxiddismutase stellen dagegen natürliche Schutzmechanismen dar, die die Expression solcher Adhäsionsmoleküle hemmen. Nichtlaminäre Strömungsverhältnisse führen zu einer verminderten Freisetzung von NO und Superoxiddismutase und begünstigen somit an typischen Prädispositionsstellen die Leukozytenadhäsion sowie nachfolgend die Entstehung und das Wachstum atherosklerotischer Plaques [19, 74].

Die Bindung und Aktivierung von Leukozyten an die Gefäßwand induzieren, ebenfalls ver-

mittelt über NF-κB, eine gesteigerte Synthese von chemotaktischen Mediatoren wie Monozyten-chemotaktischem Protein-(MCP)-1 und IL-8. Beides führt zur Leukozyteninvasion in die Gefäßwand und stellt gleichzeitig auch ein Signal für die weitere Anreicherung von Leukozyten dar [44]. Darüber hinaus ist MCP-1 gemeinsam mit Makrophagen-koloniestimulierendem Faktor (M-CSF) verantwortlich für die Differenzierung der Blutmonozyten in Makrophagen, die sich durch eine erhöhte Expression von Scavenger-Rezeptoren auszeichnen [9, 27]. Die gesteigerte Aufnahme modifizierter Lipoproteine über diese Rezeptoren führt schließlich zur Bildung von typischen atherosklerotischen Schaumzellen. Alternativ zu diesen Vorgängen wird in der Mainzer Hypothese die enzymatische Modifikation von LDL in der Gefäßwand mit nachfolgender Aktivierung von Komplement und einer Freisetzung von proinflammatorischen Zytokinen für die Entstehung von Schaumzellen verantwortlich gemacht [5]. Die Aktivierung von Komplement durch C-reaktives Protein (CRP) könnte hierbei zunächst, ähnlich wie die Expression von Scavenger-Rezeptoren, eine protektive Rolle spielen, da hierdurch enzymatisch modifiziertes LDL von Zellen aufgenommen und aus der Gefäßwand entfernt werden kann. Insbesondere die wiederholte, chronische Freisetzung von Entzündungsmediatoren wie IL-6, die erhöhte CRP-Konzentrationen in der Zirkulation zur Folge haben, führt zu einer ständigen Komplementaktivierung. Der hierdurch getriggerte lokale Entzündungsprozess begünstigt schließlich die Entstehung einer atherosklerotischen Plaque [6]. Unterstützt wird diese These durch neuere experimentelle Befunde, die zeigen, dass Plasmin sowie Matrixmetalloproteinasen (MMP), die sich in der atherosklerotischen Plaque finden lassen, LDL modifizieren können und dieses dann CRP-abhängig Komplement aktiviert [75].

Auch eingewanderte T-Lymphozyten stellen in der Intima ein Target für Antigene wie oxidiertes LDL, Hitzeschockproteine, bakterielle oder virale Antigene dar. Aktivierte T-Lymphozyten synthetisieren und sezernieren gemeinsam mit den Makrophagen eine Vielzahl von Mitogenen wie TNF, IL-1, IL-6, Plättchen-Wachstumsfaktor (PDGF), vaskulären endothelialen Wachstumsfaktor (VEGF) und basischen Fibroblastenwachstumsfaktor (bFGF), die den proliferativen Prozess mit einer gesteigerten Synthese von Bindegewebe und Matrixproteinen unterhalten [44].

Wachstumsfaktoren können ebenso wie modifizierte Lipoproteine, reaktive Sauerstoffspezies (ROS), proinflammatorische Zytokine und virale oder bakterielle Produkte auch die Zellvitali-

**Tabelle 1.** Rolle von nuklearem Faktor-(NF-)κB in der Atherosklerose (nach [15, 20]). bFGF: basischer Fibroblastenwachstumsfaktor; ICAM: interzelluläres Adhäsionsmolekül; IL: Interleukin; MCP: Monozyten-chemotaktisches Protein; PDGF: Plättchen-Wachstumsfaktor; TNF: Tumor-Nekrose-Faktor; VCAM: vaskuläres Adhäsionsmolekül.

**Table 1.** Role of nuclear factor (NF-)κB in atherosclerosis [15, 20]. bFGF: basic fibroblast growth factor; ICAM: intercellular adhesion molecule; IL: interleukin; MCP: monocyte chemoattractant protein; PDGF: platelet-derived growth factor; TNF: tumor necrosis factor; VCAM: vascular cell adhesion molecule.

Aktivatoren von NF-κB	Folgen der NF-κB-Aktivierung
a) Fibrinogen	a) Expression von Adhäsionsmolekülen (VCAM-1, ICAM-1, Selectine)
b) Thrombin	b) Aktivierung von Leukozyten
c) Homocystein	c) Freisetzung von chemotaktischen Faktoren (MCP-1, IL-8)
d) Komplementsystem	d) Synthese von proinflammatorischen Zytokinen: TNF, IL-1
e) Glykosylierte Endprodukte	e) Synthese von mitogenen und angiogenetischen Faktoren: TNF, IL-1, IL-6, PDGF, VEGF, bFGF
f) Angiotensin	f) Apoptoseresistenz
g) Oxidierte Lipoproteine	
h) Proinflammatorische Zytokine	
i) Wachstumsfaktoren	
j) Chlamydien, Viren, bakterielle Toxine	
k) Scherstress	

tät bis hin zum kontrollierten Zelltod durch die Aktivierung von Apoptosegenen beeinflussen [23]. Trotz der Vielzahl von proapoptotischen Mediatoren wurde für lipidbeladene Makrophagen eine Apoptoseresistenz durch Aktivierung sog. Antiapoptosegene beschrieben [42, 43]. Dies führt dazu, dass der nekrotische Lipidkern eines Atheroms neben extrazellulär gelagerten Lipiden auch lipidbeladene Schaumzellen aufweist. Durch angiogenetische Faktoren wie VEGF und bFGF kommt es in der atherosklerotischen Plaque zu einer Neovaskularisierung [12, 18, 56]. Mikroblutungen aus solchen besonders fragilen Gefäßen führen nicht nur zur Aktivierung von Thrombin mit nachfolgender Fibrinogenspaltung, sondern auch zur Freisetzung weiterer Wachstumsfaktoren wie PDGF und transformierendem Wachstumsfaktor-(TGF- $\beta$ ) aus Thrombozyten, was zusätzlich die Proliferation und Migration glatter Muskelzellen sowie die Einwanderung weiterer Blutzellen in die Gefäßwand begünstigt. Die Gesamtheit dieser Prozesse führt zu einer erheblichen Aufwölbung der Intima und damit zu einer Lumeneinschränkung des Gefäßes. Dies birgt, zusammen mit Veränderungen des Gefäßtonus und veränderten Strömungsverhältnissen, die Gefahr einer Abscheidung von Wandthromben und eines Verschlusses des betroffenen Gefäßbereichs. Wesentliche Faktoren, die am Ablauf der atherogenen Prozesse beteiligt sind, sind in Tabelle 2 zusammengefasst.

Oxidiertes LDL und proinflammatorische Zytokine bewirken auch eine Synthesesteigerung und Aktivierung von MMP, Kollagenasen und Gelatinasen, was zur Verletzung, Schwächung und Fissur der fibrösen Kappe einer Plaque mit der Gefahr einer Plaqueruptur und Zerstörung der Endotheloberfläche führt. Durch eine Plaqueruptur kommt Tissue-Faktor mit Gerinnungsfaktoren, insbesondere Faktor VII, in Kontakt, wodurch die plasmatische Gerinnungskaskade aktiviert wird, was schließlich zur Entstehung von Thromben führt [65]. Durch aktivierte Thrombozyten wird eine große Zahl prokoagulatorischer Mediatoren wie CD40-Ligand (CD40L), PDGF, Plättchenfaktor 4, TGF- $\beta$ , Thrombospondin und NO freigesetzt und pathogenetisch wirksam. So induziert beispielsweise die Bindung von CD40 an seine Liganden nicht nur die Expression von Tissue-Faktor, sondern auch von Adhäsionsmolekülen und Chemokinen [7, 32]. CD40 wird ebenso wie sein Ligand CD40L auf Thrombozyten, Endothelzellen und Makrophagen exprimiert [47]. Seine zentrale Rolle im Rahmen der Progression der Atherosklerose konnte durch Tierexperimente gezeigt werden. So führen die gene-

**Tabelle 2.** Atherogene Faktoren und Prozesse der koronaren Herzerkrankung. LDL: Low-Density-Lipoprotein; Lp(a): Lipoprotein (a); PDGF: Plättchen-Wachstumsfaktor; VLDL: Very-low-Density-Lipoprotein.

**Table 2.** Atherogenetic factors and processes in coronary heart disease. LDL: low-density lipoprotein; Lp(a): lipoprotein (a); PDGF: platelet derived growth factor; VLDL: very-low-density lipoprotein.

Atherogene Faktoren	Atherogene Prozesse
<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Lipoproteine                             <ul style="list-style-type: none"> <li>• LDL</li> <li>• VLDL</li> <li>• Lp(a)</li> </ul> </li> <li>2. Proinflammatorische Marker                             <ul style="list-style-type: none"> <li>• Adhäsionsmoleküle</li> <li>• Chemotaktische Mediatoren</li> <li>• Zytokine</li> <li>• Mitogene</li> </ul> </li> <li>3. Vasokonstriktive Mediatoren                             <ul style="list-style-type: none"> <li>• Endothelin</li> <li>• PDGF</li> <li>• Angiotensin</li> </ul> </li> <li>4. Prokoagulatorische Marker                             <ul style="list-style-type: none"> <li>• Fibrinogen</li> <li>• CD40</li> <li>• Tissue-Faktor</li> </ul> </li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Expression von Adhäsionsmolekülen, Migration und Aktivierung von Zellen in der Intima</li> <li>2. Gesteigerte Zellproliferation</li> <li>3. Synthese von Kollagen, elastischen Fasern, Proteoglykanen und anderen Matrixproteinen</li> <li>4. Zelluntergang</li> <li>5. Lipidablagerungen und Bildung von Schaumzellen in der Intima</li> <li>6. Aktivierung von Kollagenasen und Gerinnung</li> </ol>

tische Deletion von CD40L sowie die Behandlung mit spezifischen Antikörpern gegen CD40 zu einer signifikanten Reduktion atherosklerotischer Plaques nach Cholesterinfütterung [48, 49]. In klinischen Studien konnte gezeigt werden, dass sowohl eine cholesterinsenkende Therapie mit Statinen [66] als auch die antithrombotische Therapie mit Glykoprotein-IIb/IIIa-Antagonisten [31, 53] zu einer Senkung des CD40L führt. Die proatherogene Wirkung der CD40-Bindung beruht auf der Induktion humoraler Effektoren in mehreren vaskulären Zellen [64]; diese sind in Tabelle 3 zusammengefasst. Die zentrale proatherogene Bedeutung von CD40 ergibt sich also zum einen aus seiner proinflammatorischen und gerinnungsaktivierenden Wirkung, zum anderen durch seine plaquedestabilisierende Wirkung aufgrund der Proteasenaktivierung [64]. Ähnlich wie CD40 ist Fibrinogen nicht nur durch seine Schlüsselrolle in der Gerinnungskaskade und seine Spaltung zum Fibrin, sondern auch durch seine proinflammatorische Wirkung in der Atherogenese von zentraler Bedeutung. So vermittelt Fibrinogen die Bindung von Monozyten an das Endothel [39] und aktiviert NF- $\kappa$ B [68]. Insgesamt stellt also die Atherosklerose die Folge eines Wechselspiels zwischen der initialen Hypercholesterinämie, der Gerinnungsaktivierung und der inflammatorischen Antwort vaskulärer Zellen dar. Der Einfluss der Hypercholesterinämie auf die komplexen Verknüpfungen und Zusammenhänge von



**Tabelle 3.** CD40-CD40-Ligand-(CD40L)-induzierte Mediatoren in verschiedenen vaskulären Zellen. ICAM: interzelluläres Adhäsionsmolekül; IFN: Interferon; IL: Interleukin; MHC: Haupthistokompatibilitätskomplex; MMP: Matrixmetalloproteinasen; NO: Stickstoffmonoxid; TNF: Tumor-Nekrose-Faktor; VCAM: vaskuläres Adhäsionsmolekül.

**Table 3.** CD40-CD40 ligand-induced mediators in vascular cells. ICAM: intercellular adhesion molecule; IFN: interferon; IL: interleukin; MHC: major histocompatibility complex; MMP: matrix metalloproteinases; NO: nitric oxide; TNF: tumor necrosis factor; VCAM: vascular cell adhesion molecule.

Zelle	Endothelzellen	Makrophagen	Glatte Muskelzellen	T-Zellen
Mediatoren	E-Selectin	MHC-II	IL-6	IL-2
	VCAM-1	CD40	IL-8	IL-4
	ICAM-1	IL-6	IL-1β	IL-5
	IL-6	IL-8	MMP	IL-10
	IL-8	IL-1β		IFN-γ
	IL-1β	IL-12		MMP
	MMP	TNF		
		MMP		
		NO		

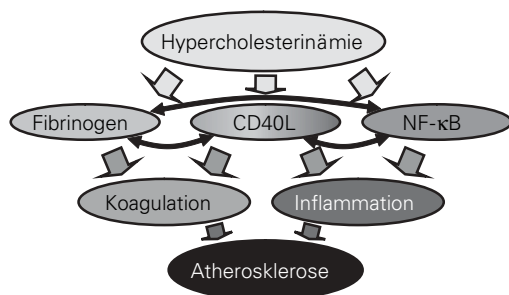
Gerinnung und Inflammation in der Atherogenese ist in Abbildung 2 vereinfacht wiedergegeben. Bei inflammatorischen Prozessen spielt das zentrale Kernbindungsprotein NF-κB eine essentielle Rolle, wohingegen Fibrinogen eine wesentliche prokoagulatorische Komponente darstellt. Die Brücke zwischen Inflammation und Koagulation wird u.a. durch CD40 geschlagen.

**Wirkung von Risikofaktoren**

Unter Berücksichtigung der proatherogenen Lipoproteine, der proinflammatorischen und prothrombogenen Komponenten sowie rheologischer Prozesse kann nunmehr die Wirkung einer ganzen Reihe von Risikofaktoren in der Progression der Atherosklerose besser verstanden werden. Nikotinabusus, erhöhte Homocysteinkonzentrationen, chronische Infekte, Nierenerkrankungen, der Diabetes mellitus ebenso wie immunsuppressive Therapien führen zur vermehrten Bildung von modifizierten Lipoproteinen [45]. Diese sind in der Lage,

**Abbildung 2.** Cholesterin in der Vernetzung über Fibrinogen, CD40L und NF-κB in der Atherogenese.

**Figure 2.** Interaction of cholesterol, fibrinogen, CD40L and NF-κB in atherogenesis.



NF-κB in Endothelzellen und Monozyten zu aktivieren, was zur Freisetzung einer Vielzahl von Mediatoren führt. Durch Bluthochdruck wird neben Scherstress Angiotensin als potenter Vasokonstriktor induziert. Zusammen mit den proinflammatorischen Zytokinen führt dies zu einer Endotheldysfunktion im Sinne einer Prokoagulation [44] und begünstigt somit die Atherogenese. Erhöhtes Homocystein im Plasma vermindert die Verfügbarkeit von NO, steigert die Modifikation von Apoprotein B und die Kollagensynthese [40]. Schließlich lassen sich jetzt die Zusammenhänge zwischen einer akuten oder chronischen Infektion mit der Atherogenese über eine Immunaktivierung plausibel erklären. In atherosklerotischen Läsionen konnten Herpesviren, Chlamydien, *Helicobacter* und eine Vielzahl periodontaler Mikroorganismen nachgewiesen werden, die alle durch Stimulation der direkten und humoralen Immunantwort zur Freisetzung von Mediatoren und zur Proliferation vaskulärer Zellen führen [37]. Der Nachweis mikrobieller Keime in der Plaque hatte eine ganze Reihe von Studien zur Folge, die die Bedeutung einer antibiotischen Therapie in der Behandlung der Atherosklerose im Rahmen der sekundären Prävention untersucht haben. Obwohl einige vorläufige Studien eine Reduktion inflammatorischer Marker und einen klinischen Nutzen nach einer antibiotischen Behandlung gezeigt haben, konnte in Langzeitbeobachtungen an größeren Kollektiven keine Verbesserung der kardialen Ereignisse und der Mortalität bestätigt werden [1]. Ursache hierfür könnte einerseits ein nicht optimales Studiendesign mit zu kurzer, zu geringer oder falsch gewählter Antibiotikatherapie sein. Andererseits lassen diese Studienergebnisse auch Zweifel an der infektiösen Genese der Atherosklerose aufkommen. Die Keimbeseidelung wäre dann nicht kausal, sondern nur als Epiphänomen anzusehen. Die Atherosklerose ist zwar eindeutig eine inflammatorische, möglicherweise jedoch keine infektiöse Erkrankung.

**Neuere inflammatorische Marker und Atheroskleroserisiko**

Durch die Einsicht in die zuvor aufgezeigten Prozesse und deren Verknüpfung in der Atherosklerose ergeben sich möglicherweise auch neue diagnostische Strategien. Allgemeine systemische Marker der Inflammation wie Serumamyloid-A (SAA), CRP, IL-6, Fibrinogen und Myeloperoxidase sind im Plasma von Patienten mit koronarer Gefäßerkrankung erhöht. Besonders CRP, IL-6 und Fibrinogen zeigen eine hohe Sensitivität und gute Korrelation zur Schwere der Gefäßerkrankung.

kung und eignen sich möglicherweise als guter Prädiktor von Herzinfarkten [4, 30, 34, 46, 58, 83]. So scheint die Kombination solcher Kenngrößen den prädiktiven Wert von LDL-Cholesterin zu erhöhen. Es ist allerdings nach wie vor notwendig, die bisherigen Beobachtungen speziell zum CRP und IL-6 durch weiterführende klinische Studien zu erklären, bevor sie in verbindliche Empfehlungen Eingang finden sollten [17, 71].

Neben proinflammatorischen Markern weisen auch der lösliche CD40L und Adhäsionsmoleküle erhöhte Werte bei Patienten mit Gefäßkrankungen auf [3, 21, 66]. Darüber hinaus hat der lösliche CD40L im Plasma einen prädiktiven Wert für das akute Koronarsyndrom bei Patienten mit Koronarsklerose [82] und für die Restenose nach Angioplastie [14]. Dies unterstützt die These, dass die hier diskutierten humoralen Faktoren an der Pathogenese und Progression der Atherosklerose beteiligt sind. In der therapeutischen Strategie der Atherosklerose verdienen u.E. somit neben der Lipidsenkung auch Strategien zur Beeinflussung der Inflammation, Gerinnung und Rheologie Aufmerksamkeit.

### Neue therapeutische Strategien

Die Therapie der Hypercholesterinämie mit HMG-CoA-Reductase-Hemmern (Statine) führt zu einer signifikanten Verringerung der koronaren Morbidität, der koronaren und der Gesamtmortalität [22, 51, 55, 57, 62, 67]. Die Senkung des Cholesterins durch Statine beruht auf einer Hemmung des Schlüsselenzyms der Cholesterinsynthese, der HMG-CoA-Reductase. Diese führt zu einer Senkung der hepatischen Cholesterinsynthese, in der Folge zu einer Steigerung der LDL-Rezeptor-Expression und damit zu einer Senkung des zirkulierenden LDL-Cholesterins [26, 38]. Einige der großen Interventionsstudien zeigten eine stärkere Senkung koronarer Ereignisse durch Statine, als sie durch die erreichte Cholesterinsenkung allein zu erwarten war [28]. Aus diesem Grund wurden für die Statine therapeutische Effekte unabhängig von der Cholesterinsenkung diskutiert und untersucht. Solche Effekte gelten als pleiotrop und sind in Tabelle 4 zusammengefasst [70].

Die Gemeinsamkeit dieser Statineffekte beruht wohl darauf, dass der Mevalonatstoffwechsel nicht nur Cholesterin synthetisiert, sondern auch sog. Isoprenoide. Hierbei handelt es sich um intermediäre Steroide, die im Mevalonatstoffwechsel entstehen und durch Bindung und Aktivierung von intrazellulären Signaltransduktoren Zellwachstum, Zellteilung und die Synthese von Mediatoren vermitteln. Neben der Senkung des zir-

**Tabelle 4.** Pleiotrope Effekte von Statinen auf Zellen der Gefäßwand [70]. AT: Angiotensin; COX: Cyclooxygenase; CRP: C-reaktives Protein; ET: Endothelin; IL: Interleukin; MCP: Monozyten-chemotaktisches Protein; MHC: Haupthistokompatibilitätskomplex; MMP: Matrixmetalloproteinase; NF: nuklearer Faktor; NOS: Stickoxidsynthase; PAI: Plasminogenaktivator-Inhibitor; PPAR: „peroxisome proliferator-activated receptor“; ROS: reaktive Sauerstoffspezies; t-PA: Gewebe-Plasminogenaktivator; TX: Thromboxan.

**Table 4.** Pleiotropic effects of statins on vascular cells [70]. AT: angiotensin; COX: cyclooxygenase; CRP: C-reactive protein; ET: endothelin; IL: interleukin; MCP: monocyte chemoattractant protein; MHC: major histocompatibility complex; MMP: matrix metalloproteinases; NF: nuclear factor; NOS: nitric oxide synthase; PAI: plasminogen activator inhibitor; PPAR: peroxisome proliferator-activated receptor; ROS: reactive oxygen species; t-PA: tissue plasminogen activator; TX: thromboxane.

Hemmung	Aktivierung
1. PAI-1	1. eNOS
2. ET-1	2. t-PA
3. ROS	3. PPAR
4. Proinflammatorische Zytokine (IL-1, IL-6, COX-2)	4. Apoptose von glatten Muskelzellen
5. MHC-Klasse-II-Antigen	5. Fibrinolyse
6. Migration und Proliferation von glatten Muskelzellen	
7. AT-I-Rezeptor	
8. Thrombozytenaktivität	
9. TXA2	
10. MMP	
11. Tissue-Faktor	
12. Induzierbare NOS	
13. MCP-1	
14. Leukozytenadhäsion an Endothelzellen	
15. Zirkulierende CRP-Spiegel	
16. Expression von Adhäsionsmolekülen	
17. NF-κB-Aktivierung	
18. Löslicher CD40L	

kulierenden Cholesterins führt eine Statintherapie daher beispielsweise auch zur Hemmung der Proliferation glatter Muskelzellen und zur Freisetzung von MCP-1, das eine wesentliche Rolle bei der Monozyteninvasion der Gefäßwand spielt. Dieser cholesterinunabhängige Effekt auf die proliferativen Prozesse der Gefäßwand konnte im Tiermodell besonders durch das Apo-E-Knockout-Mäuse-Modell gezeigt werden. In diesem Modell führte eine Simvastatingabe zur Verminderung der Atherosklerose, ohne die zirkulierenden Lipoproteinkonzentrationen wesentlich zu beeinflussen [69].

### Umfassender therapeutischer Ansatz der Atherosklerose

Obwohl heute > 90% aller Patienten mit Hypercholesterinämie durch Statine oder andere cholesterinsenkende Medikamente allein und in Kombination ausreichend behandelt werden können, bleiben 5–10% therapierefraktär. Für die Behandlung dieser Patientengruppe steht heute zusätzlich

die LDL-Apherese-Therapie zur extrakorporalen Entfernung von LDL-Cholesterin zur Verfügung. Unter den verschiedenen Systemen zeichnet sich die HELP-Apherese (heparininduzierte extrakorporale LDL/Fibrinogen-Präzipitation) besonders dadurch aus, dass sie im Unterschied zu den anderen Verfahren mit gleicher Effizienz zirkulierende Spiegel von LDL, Lp(a), Fibrinogen und CRP reduziert [33, 50, 79]. Kürzlich konnte von uns gezeigt werden, dass die HELP-Apherese zusätzlich wichtige prokoagulatorische und proinflammatorische Faktoren entfernt. Hierzu zählen insbesondere Fibrinogen, „high sensitive“ (HS-)CRP, Tissue-Faktor, CD40L, vaskuläres Adhäsionsmolekül-(VCAM)-1, E-Selectin, MCP-1 und lipopolysaccharidbindendes Protein (LBP) [80]. Die simultane Entfernung von proatherogenen Lipoproteinen, prothrombotischen und proinflammatorischen Markern durch das HELP-System hat sich als klinisch höchst wirksam in der Behandlung der anderweitig therapierefraktären Atherosklerose einschließlich der Behandlung der Transplantatvasculopathie [78] und der peripheren arteriellen Verschlusskrankheit [8] erwiesen. Neue weitergehende Studien sollen derzeit klären, inwieweit durch diese Behandlung auch eine Verbesserung primär inflammatorischer Erkrankungen wie Infektionen, Sepsis oder auch chronischer Entzündungen wie Rheuma erreicht werden kann.

#### Danksagung

Dr. med. Ying Wang wird finanziert durch die Deutsche Vereinte Gesellschaft für Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin.

#### Literatur

- Anderson JL, Muhlestein JB. Antibiotic trials for coronary heart disease. *Tex Heart Inst J* 2004;31:33–8.
- Anitschkow N, Chalator S. Über experimentelle Cholesterinsteatose und ihre Bedeutung für die Entstehung einiger pathologischer Prozesse. *Zentralbl Allg Pathol Anat* 1913;24:1–9.
- Aukrust P, Muller F, Ueland T, et al. Enhanced levels of soluble and membrane-bound CD40 ligand in patients with unstable angina. Possible reflection of T lymphocyte and platelet involvement in the pathogenesis of acute coronary syndromes. *Circulation* 1999;100:614–20.
- Bennet AM, Prince JA, Fei GZ, et al. Interleukin-6 serum levels and genotypes influence the risk for myocardial infarction. *Atherosclerosis* 2003;171:359–67.
- Bhakdi S, Lackner KJ, Han SR, et al. Beyond cholesterol: the enigma of atherosclerosis revisited. *Thromb Haemost* 2004;91:639–45.
- Bhakdi S, Torzewski M, Paprotka K, et al. Possible protective role for C-reactive protein in atherogenesis: complement activation by modified lipoproteins halts before detrimental terminal sequence. *Circulation* 2004;109:1870–6.
- Bhatt DL, Topol EJ. Scientific and therapeutic advances in antiplatelet therapy. *Nat Rev Drug Discov* 2003;2:15–28.
- Blessing F, Jaeger BX, Wang Y, et al. Heparin-mediated extracorporeal LDL precipitation treating peripheral arterial disease patients suffering from repeated postoperative bypass occlusion. *Thromb Res* 2005;115:39–43.
- Boring L, Gosling J, Cleary M, et al. Decreased lesion formation in CCR2<sup>-/-</sup> mice reveals a role for chemokines in the initiation of atherosclerosis. *Nature* 1998;394:894–7.
- Brand K, Eisele T, Kreusel U, et al. Dysregulation of monocytic nuclear factor-kappa B by oxidized low-density lipoprotein. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997;17:1901–9.
- Brand K, Page S, Walli AK, et al. Role of nuclear factor-kappa B in atherogenesis. *Exp Physiol* 1997;82:297–30.
- Brogi E, Winkles JA, Underwood R, et al. Distinct patterns of expression of fibroblast growth factors and their receptors in human atheroma and nonatherosclerotic arteries. Association of acidic FGF with plaque microvessels and macrophages. *J Clin Invest* 1993;92:2408–18.
- Christman JW, Lancaster LH, Blackwell TS. Nuclear factor kappa B: a pivotal role in the systemic inflammatory response syndrome and new target for therapy. *Intensive Care Med* 1998;24:1131–8.
- Cipollone F, Ferri C, Desideri G, et al. Preprocedural level of soluble CD40L is predictive of enhanced inflammatory response and restenosis after coronary angioplasty. *Circulation* 2003;108:2776–82.
- Collins T, Cybulsky MI. NF-kappaB: pivotal mediator or innocent bystander in atherogenesis? *J Clin Invest* 2001;107:255–64.
- Cybulsky MI, Gimbrone MA Jr. Endothelial expression of a mononuclear leukocyte adhesion molecule during atherogenesis. *Science* 1991;251:788–91.
- Danesh J, Wheeler JG, Hirschfield GM, et al. C-reactive protein and other circulating markers of inflammation in the prediction of coronary heart disease. *N Engl J Med* 2004;350:1387–97.
- De Boer OJ, van der Wal AC, Teeling P, et al. Leucocyte recruitment in rupture prone regions of lipid-rich plaques: a prominent role for neovascularization? *Cardiovasc Res* 1999;41:443–9.
- De Caterina R, Libby P, Peng HB, et al. Nitric oxide decreases cytokine-induced endothelial activation. Nitric oxide selectively reduces endothelial expression of adhesion molecules and proinflammatory cytokines. *J Clin Invest* 1995;96:60–8.
- De Martin R, Hoeth M, Hofer-Warbinek R, et al. The transcription factor NF-kappa B and the regulation of vascular cell function. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000;20:E83–8.
- Demerath E, Towne B, Blangero J, et al. The relationship of soluble ICAM-1, VCAM-1, P-selectin and E-selectin to cardiovascular disease risk factors in healthy men and women. *Ann Hum Biol* 2001;28:664–78.
- Downs JR, Clearfield M, Weis S, et al. Primary prevention of acute coronary events with lovastatin in men and women with average cholesterol levels: results of AFCAPS/TexCAPS. *Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study. JAMA* 1998;279:1615–22.
- Geng YJ, Libby P. Progression of atheroma: a struggle between death and procreation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2002;22:1370–80.
- Gohlke H, Kubler W, Mathes P, et al. Position paper on primary prevention of cardiovascular diseases. Current edition of 25 March 2003 by the governing body of the German Society of Cardiology – Heart- and Cardiovascular Research, revised by request of the governing body via the Prevention Project Group. *Z Kardiol* 2004;93:Suppl 2:43–5.
- Goldstein JL, Brown MS. Binding and degradation of low density lipoproteins by cultured human fibro-



- blasts. Comparison of cells from a normal subject and from a patient with homozygous familial hypercholesterolemia. *J Biol Chem* 1974;249:5153–62.
26. Goldstein JL, Brown MS. Progress in understanding the LDL receptor and HMG-CoA reductase, two membrane proteins that regulate the plasma cholesterol. *J Lipid Res* 1984;25:1450–61.
  27. Gu L, Okada Y, Clinton SK, et al. Absence of monocyte chemoattractant protein-1 reduces atherosclerosis in low density lipoprotein receptor-deficient mice. *Mol Cell* 1998;2:275–81.
  28. Gupta S. Does aggressive statin therapy offer improved cholesterol-independent benefits compared to conventional statin treatment? *Int J Cardiol* 2004; 96:131–9.
  29. Gurtner GC, Davis V, Li H, et al. Targeted disruption of the murine VCAM1 gene: essential role of VCAM-1 in chorioallantoic fusion and placentation. *Genes Dev* 1995;9:1–14.
  30. Haverkate F, Thompson SG, Pyke SD, et al. Production of C-reactive protein and risk of coronary events in stable and unstable angina. European Concerted Action on Thrombosis and Disabilities Angina Pectoris Study Group. *Lancet* 1997;349:462–6.
  31. Heeschen C, Dimmeler S, Hamm CW, et al., CAPTURE Study Investigators. Soluble CD40 ligand in acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2003;348:1104–11.
  32. Henn V, Slupsky JR, Grafe M, et al. CD40 ligand on activated platelets triggers an inflammatory reaction of endothelial cells. *Nature* 1998;391:591–4.
  33. Jaeger BR, Goehring P, Schirmer J, et al. Consistent lowering of clotting factors for the treatment of acute cardiovascular syndromes and hypercoagulability: a different pathophysiological approach. *Thromb Haemostasis* 2001; 81:252–9.
  34. Jaeger BR, Labarrere CA. Fibrinogen and atherothrombosis: vulnerable plaque or vulnerable patient? *Herz* 2003;28:530–8.
  35. Karin M, Liu Z, Zandi E. AP-1 function and regulation. *Curr Opin Cell Biol* 1997;9:240–6.
  36. Kaur J, Woodman RC, Kubas P. P38 MAPK: critical molecule in thrombin-induced NF-kappa B-dependent leukocyte recruitment. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2003;284:H1095–103.
  37. Khovidhunkit W, Kim MS, Memon RA, et al. Effects of infection and inflammation on lipid and lipoprotein metabolism: mechanisms and consequences to the host. *J Lipid Res* 2004;45:1169–96.
  38. Kita T, Brown MS, Goldstein JL. Feedback regulation of 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase in livers of mice treated with mevinolin, a competitive inhibitor of the reductase. *J Clin Invest* 1980;66:1094–100.
  39. Languino LR, Plescia J, Duperray A, et al. Fibrinogen mediates leukocyte adhesion to vascular endothelium through an ICAM-1-dependent pathway. *Cell* 1993; 73:1423–34.
  40. Lawrence de Koning AB, Werstuck GH, Zhou J, et al. Hyperhomocysteinemia and its role in the development of atherosclerosis. *Clin Biochem* 2003;36:431–41.
  41. Li H, Cybulsky MI, Gimbrone MA Jr, et al. An atherogenic diet rapidly induces VCAM-1, a cytokine-regulatable mononuclear leukocyte adhesion molecule, in rabbit aortic endothelium. *Arterioscler Thromb* 1993;13: 197–204.
  42. Liao HS, Kodama T, Geng YJ. Expression of class A scavenger receptor inhibits apoptosis of macrophages triggered by oxidized low density lipoprotein and oxygen. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2002;20:1968–75.
  43. Liao HS, Matsumoto A, Itakura H, et al. De novo expression of the class-A macrophage scavenger receptor conferring resistance to apoptosis in differentiated human THP-1 monocytic cells. *Cell Death Differ* 1999;6:245–55.
  44. Libby P. Inflammation in atherosclerosis. *Nature* 2002; 420:868–74.
  45. Libby P, Ridker PM, Maseri A. Inflammation and atherosclerosis. *Circulation* 2002;105:1135–43.
  46. Lindmark E, Diderholm E, Wallentin L, et al. Relationship between interleukin 6 and mortality in patients with unstable coronary artery disease: effects of an early invasive or noninvasive strategy. *JAMA* 2001; 286:2107–13.
  47. Lutgens E, Daemen MJ. CD40-CD40L interactions in atherosclerosis. *Trends Cardiovasc Med* 2002;12:27–32.
  48. Lutgens E, Gorelik L, Daemen MJ, et al. Requirement for CD154 in the progression of atherosclerosis. *Nat Med* 1999;5:1313–6.
  49. Mach F, Schonbeck U, Sukhova GK, et al. Reduction of atherosclerosis in mice by inhibition of CD40 signaling. *Nature* 1998;394:200–3.
  50. Moriarty PM, Gibson CA, Shih J, et al. C-reactive protein and other markers of inflammation among patients undergoing HELP LDL apheresis. *Atherosclerosis* 2001;158:495–8.
  51. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2002; 360:7–22.
  52. Müller C. Angina pectoris in hereditary xanthomatosis. *Arch Intern Med* 1939;64:675–700.
  53. Nannizzi-Alaimo L, Alves VL, Phillips DR. Inhibitory effects of glycoprotein IIb/IIIa antagonists and aspirin on the release of soluble CD40 ligand during platelet stimulation. *Circulation* 2003;107:1123–8.
  54. Pearson TA, Blair SN, Daniels SR, et al. AHA guidelines for primary prevention of cardiovascular disease and stroke: 2002 update. *Circulation* 2002;106:388–91.
  55. Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary heart disease and a broad range of initial cholesterol levels. The Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease (LIPID) Study Group. *N Engl J Med* 1998; 339:1349–57.
  56. Ramos MA, Kuzuya M, Esaki T, et al. Induction of macrophage VEGF in response to oxidized LDL and VEGF accumulation in human atherosclerotic lesions. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1998;18:1188–96.
  57. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet* 1994;344:1383–9.
  58. Ridker PM. High-sensitivity C-reactive protein, inflammation, and cardiovascular risk: from concept to clinical practice to clinical benefit. *Am Heart J* 2004;148:519–26.
  59. Rokitsky C von. A manual of pathological anatomy, vol 4. London: Sydenham Society, 1852:261.
  60. Ross R, Glomset JA. The pathogenesis of atherosclerosis (first of two parts). *N Engl J Med* 1976;295:369–77.
  61. Ross R, Glomset JA. The pathogenesis of atherosclerosis (second of two parts). *N Engl J Med* 1976;295:420–5.
  62. Sacks FM, Pfeffer MA, Moye LA, et al. The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. Cholesterol and Recurrent Events Trial Investigators. *N Engl J Med* 1996;335:1001–9.
  63. Scheuner MT. Genetic predisposition to coronary artery disease. *Curr Opin Cardiol* 2001;16:251–60.

64. Schonbeck U, Libby P. D40 signaling and plaque instability. *Circ Res* 2001;89:1092–103.
65. Selwyn AP. Prothrombotic and antithrombotic pathways in acute coronary syndromes. *Am J Cardiol* 2003;91:3H–11H.
66. Semb AG, van Wissen S, Ueland T, et al. Raised serum levels of soluble CD40 ligand in patients with familial hypercholesterolemia: downregulatory effect of statin therapy. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:275–9.
67. Shepherd J, Cobbe SM, Ford I, et al. Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. West of Scotland Coronary Prevention Study Group. *N Engl J Med* 1995;333:1301–7.
68. Sitrin RG, Pan PM, Srikanth S, et al. Fibrinogen activates NF-kappa B transcription factors in mononuclear phagocytes. *J Immunol* 1998;161:1462–70.
69. Sparrow CP, Burton CA, Hernandez M, et al. Simvastatin has anti-inflammatory and antiatherosclerotic activities independent of plasma cholesterol lowering. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2001;21:115–21.
70. Takemoto M, Liao JK. Pleiotropic effects of 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme a reductase inhibitors. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2001;21:1712–9.
71. Tall AR. C-reactive protein reassessed. *N Engl J Med* 2004;350:1450–2.
72. Teupser D, Stein O, Burkhardt R, et al. Scavenger receptor activity is increased in macrophages from rabbits with low atherosclerotic response: studies in normocholesterolemic high and low atherosclerotic response rabbits. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999;19:1299–305.
73. Thiery J, Teupser D, Walli AK, et al. Study of causes underlying the low atherosclerotic response to dietary hypercholesterolemia in a selected strain of rabbits. *Atherosclerosis* 1996;121:63–73.
74. Topper JN, Gimbrone MA Jr. Blood flow and vascular gene expression: fluid shear stress as a modulator of endothelial phenotype. *Mol Med Today* 1999;5:40–6.
75. Torzewski M, Suriyaphol P, Paprotka K, et al. Enzymatic modification of low-density lipoprotein in the arterial wall: a new role for plasmin and matrix metalloproteinases in atherogenesis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2004;24:2130–6.
76. Vainio S, Ikonen E. Macrophage cholesterol transport: a critical player in foam cell formation. *Ann Med* 2003;35:146–55.
77. Virchow R. Der atheromatöse Prozess der Arterien. *Wiener Med Wochenschr* 1856;6:809–27.
78. Wang Y, Blessing F, Walli AK, et al. Effects of heparin-mediated extracorporeal low-density lipoprotein precipitation beyond lowering proatherogenic lipoproteins – reduction of circulating proinflammatory and procoagulatory markers. *Atherosclerosis* 2004;175:145–50.
79. Wenke K, Meiser B, Thiery J, et al. Simvastatin initiated early after heart transplantation: 8-year prospective experience. *Circulation* 2003;107:93–7.
80. Wieland E, Schettler V, Armstrong VW. Highly effective reduction of C-reactive protein in patients with coronary heart disease by extracorporeal low density lipoprotein apheresis. *Atherosclerosis* 2002;162:187–91.
81. Windaus A. Über den Gehalt normaler und atheromatöser Aorten an Cholesterin und Cholesterinestern. *Z Physiol Chem* 1910;67:174–6.
82. Yan JC, Zhu J, Gao L, et al. The effect of elevated serum soluble CD40 ligand on the prognostic value in patients with acute coronary syndromes. *Clin Chim Acta* 2004;343:155–9.
83. Zebrack JS, Anderson JL, Maycock CA, et al., Intermountain Heart Collaborative (IHC) Study Group. Usefulness of high-sensitivity C-reactive protein in predicting long-term risk of death or acute myocardial infarction in patients with unstable or stable angina pectoris or acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2002;89:145–9.

**Korrespondenzanschrift**

Priv.-Doz. Dr. Peter  
 Fraunberger  
 Institut für Klinische Chemie  
 Klinikum Großhadern  
 der Ludwig-Maximilians-Universität München  
 Marchioninistraße 15  
 81366 München  
 Telefon (+49/89) 7095-3234,  
 Fax -8888  
 E-Mail: peter.fraunberger@med.uni-muenchen.de