Journal für
Kardiologie
Austrian Journal of Cardiology
Österreichische Zeitschrift für Herz-Kreislauferkrankungen

Erhöhter oxidativer Streß bei Patienten mit instabiler Angina pectoris

Bodlaj G, Gharehgozloo A
Hofmann J, Huber K, Kostner K
Maurer G

Journal für Kardiologie - Austrian Journal of Cardiology 1998; 5 (6) 279-286

Homepage:
www.kup.at/kardiologie
Online-Datenbank
mit Autoren-
und Stichwortsuche

ÖKG Österreichische Kardiologische Gesellschaft
Offizielles Partnerjournal der ÖKG

EUROPEAN SOCIETY OF CARDIOLOGY®
Member of the ESC-Editor's Club

Offizielles Organ des Österreichischen Herzfonds

ACVC Association for Acute CardioVascular Care
In Kooperation mit der ACVC

Indexed in ESCI part of Web of Science
Indexed in EMBASE

Krause & Pachernegg GmbH • Verlag für Medizin und Wirtschaft • A-3003 Gablitz
P.b.b. 02Z031105M, Verlagsort: 3003 Gablitz, Linzerstraße 177A/21 Preis: EUR 10,–

Journal für
Kardiologie

e-Abo kostenlos

Datenschutz:

Ihre Daten unterliegen dem Datenschutzgesetz und werden nicht an Dritte weitergegeben. Die Daten werden vom Verlag ausschließlich für den Versand der PDF-Files des Journals für Kardiologie und eventueller weiterer Informationen das Journal betreffend genutzt.

Lieferung:

Die Lieferung umfasst die jeweils aktuelle Ausgabe des Journals für Kardiologie. Sie werden per E-Mail informiert, durch Klick auf den gesendeten Link erhalten Sie die komplette Ausgabe als PDF (Umfang ca. 5–10 MB). Außerhalb dieses Angebots ist keine Lieferung möglich.

Abbestellen:

Das Gratis-Online-Abonnement kann jederzeit per Mausklick wieder abbestellt werden. In jeder Benachrichtigung finden Sie die Information, wie das Abo abbestellt werden kann.

Das e-Journal
Journal für Kardiologie

- ✔ steht als PDF-Datei (ca. 5–10 MB) stets internetunabhängig zur Verfügung
- ✔ kann bei geringem Platzaufwand gespeichert werden
- ✔ ist jederzeit abrufbar
- ✔ bietet einen direkten, ortsunabhängigen Zugriff
- ✔ ist funktionsfähig auf Tablets, iPads und den meisten marktüblichen e-Book-Readern
- ✔ ist leicht im Volltext durchsuchbar
- ✔ umfasst neben Texten und Bildern ggf. auch eingebettete Videosequenzen.

www.kup.at/kardiologie

G. Bodlaj, J. Hofmann, A. Gharehgozloo, G. Maurer, K. Huber, K. Kostner

ERHÖHTER OXIDATIVER STRESS BEI PATIENTEN MIT INSTABILER ANGINA PECTORIS

Summary

Unstable angina pectoris often leads to acute myocardial infarction. Since lipid peroxidation is thought to be causally related to chronic and acute events in atherosclerosis and coronary artery disease, we measured lipid peroxidation products and alpha-tocopherol in 100 patients with coronary artery disease and compared them to a control group. 50 consecutive patients with stable angina pectoris (SAP) and 50 consecutive patients with unstable angina pectoris (UAP) were studied and compared to 100 clinically healthy individuals. In addition to conventional lipid and lipoprotein analysis, lipid peroxidation products were measured as hydroperoxides and thiobarbituric acid reactive substances (TBARS). Conjugated dienes were measured in the patient group only. Since alpha-tocopherol is one of the main antioxidants, it was also measured. As expected, patients had significantly higher cholesterol, triglyceride, LDL-C and Lp(a) values and lower HDL-C values than controls. When patients were divided into groups with SAP and UAP respectively, peroxides and TBARS were significantly higher in the latter group as compared to patients with SAP and to controls. Conjugated dienes were also significantly higher in patients with UAP as compared to patients with SAP. Total plasma alpha-tocopherol was comparable in all three groups, whereas the alpha-tocopherol content per LDL particle was lowest in patients with UAP, followed by patients with SAP and then controls.

It is concluded that lipid peroxidation parameters are increased in patients with UAP and discriminate SAP from UAP patients.

ZUSAMMENFASSUNG

Die instabile Angina pectoris führt oft zum akuten Myokardinfarkt. Da die Lipid-Peroxidation im Verdacht steht, chronische und akute Ereignisse der Atherosklerose und der koronaren Herzkrankheit zu fördern, untersuchten wir die Lipid-Peroxidations-Parameter und alpha-Tocopherol-Spiegel bei 100 KHK-Patienten und verglichen sie mit denen einer entprechenden Kontrollgruppe. 50 konsekutive Patienten mit stabiler Angina pectoris (SAP) und 50 konsekutive Patienten mit instabiler Angina pectoris (IAP) wurden untersucht und mit 100 klinisch gesunden Personen verglichen. Zusätzlich zur herkömmlichen Lipid- und Lipoprotein-Analyse wurden die Lipid-Peroxidations-Produkte als Hydroperoxide und Thiobarbituric acid reactive substances (TBARS) gemessen. Die konjugierten Diene wurden nur bei den Patienten bestimmt. Da alpha-Tocopherol eines der wichtigsten Antioxidantien ist, wurde es ebenfalls quantifiziert. Wie erwartet hatten die Patienten wesentlich höhere Cholesterin-, Triglyzerid-, LDL-C- und Lp(a)-Spiegel und niedrigere HDL-C-Spiegel als die Kontrollgruppe. Als die Patienten in Gruppen mit stabiler und instabiler Angina pectoris geteilt wurden, waren Peroxide und TBARS in der letzteren Gruppe wesentlich höher als bei den anderen Patienten und der Kontrollgruppe. Auch konjugierte Diene waren eindeutig höher bei den Patienten mit instabiler Angina pectoris. Der alpha-Tocopherol-Gesamtspiegel war in allen 3 Gruppen vergleichbar, aber der alpha-Tocopherol-Gehalt pro LDL-Partikel war bei den Patienten mit IAP am niedrigsten, gefolgt von denen mit SAP und der Kontrollgruppe.

Wir schließen daraus, daß die Lipid-Peroxidations-Parameter bei Patienten mit IAP erhöht sind und SAP-Patienten von IAP-Patienten unterscheiden.

EINLEITUNG

Instabile Angina pectoris und akuter Myokardinfarkt sind Manifestationen akuter koronarer Syndrome [1–3]. Die zugrundeliegenden pathophysiologischen Mechanismen der IAP sind multifaktoriell und schließen sowohl Plaque-Ruptur mit konsekutiver Thrombusbildung als auch Vasospasmen ein [4]. Es gibt vermehrt Anzeichen dafür, daß oxidativ veränderte Lipoproteine eine Schlüsselrolle in der Pathogenese der Atherosklerose spielen und daß Antioxidantien diese durch Hemmung der Lipid-Peroxidation verhindern können [5–9]. Die Rolle der LDL in der Pathogenese der Atherosklerose ist aus in-vitro-Studien bekannt, die gezeigt haben, daß oxidiertes LDL durch den Makrophagen-Scavenger-Rezeptor aufgenommen wird und die Expression von chemotaktischen Faktoren für Makrophagen, Adhäsionsmolekülen und Zytokinen am Endothel fördert [10–13]. Es gibt mehrere Hinweise darauf, daß oxidiertes LDL auch in vivo vorkommt und sich in atherosklerotischen Läsionen ansammelt [14, 15]. Weiters herrscht die Meinung, daß das oxidierte

LDL der arteriellen Intima zum Großteil aus LDL-Partikeln stammt, die innerhalb der Gefäßwand modifiziert wurden [16], da oxidiertes LDL unmittelbar nach intravenöser Injektion aus dem Plasma verschwindet [17].

Andere Studien deuten darauf hin, daß bis zu 10 % der LDL oxidiert werden können, sodaß eine meßbare Menge entsteht [18, 19]. Solche oxidierten LDL-Partikel können im entzündeten Gewebe entstehen [20].

Die instabile Angina pectoris (IAP) entsteht hauptsächlich durch instabile atherosklerotische Plaques [21]. Die Frage, warum die IAP wesentlich häufiger zu Komplikationen führt als die SAP, ist zur Zeit Gegenstand eingehender wissenschaftlicher Forschung.

In dieser Studie verglichen wir die Lipid-Peroxidations-Parameter von Patienten mit SAP und IAP mit denen einer Kontrollgruppe und zeigen, daß einige dieser Parameter IAP-Patienten von SAP-Patienten und der Kontrollgruppe unterscheiden.

Patienten und Kontrollgruppe

Fünfzig konsekutive Patienten mit SAP und ebensoviele mit IAP aus dem Bereich Wien und Niederösterreich, die zur Koronarangiographie an unserer Abteilung aufgenommen wurden, wurden in diese Studie eingeschlossen. Alle Patienten, die zur Koronarangiographie oder -angioplastie aufgrund typischer klinischer Indikationen, Beurteilung einer stabilen Belastungsangina oder instabilen Angina (Klassifikation entsprechend den CCS-Kriterien) überwiesen wurden, erfüllten die Voraussetzungen zur Teilnahme an dieser Studie. Ausschlußkriterien waren: (1) Vorangegangene Angioplastie oder Bypass-Operation; (2) Progression zum Myokardinfarkt (Enzymanstieg auf das 2-fache des Normwertes oder das Neuauftreten von Q-Zacken oder beides); (3) Myokardinfarkt innerhalb von 12 Wochen nach Eintritt in die Studie; (4) klinisch bedeutsame Herzklappenerkrankung, schwere Reizleitungsstörungen, entzündliche Erkrankungen, Herzversagen oder Arrhythmien; und (5) Alter über 75 Jahren.

Fünfzig Patienten hatten eine stabile belastungsabhängige Angina mit gleichbleibenden Symptomen in den vorangegangenen drei Monaten, weitere fünfzig Patienten hatten entweder eine instabile Angina, definiert als neu aufgetretene Angina, Ruheangina (n = 31) oder deutliche Verschlechterung einer präexistenten chronisch-stabilen Angina (n = 19).

Von den 100 Patienten hatten 31 eine Eingefäßerkrankung, 33 eine Zweigefäßerkrankung und 36 eine Drei- oder Mehrgefäßerkrankung. 24 Patienten bekamen eine lipidsenkende Therapie mit Lovastatin 20–40 mg/d, Bezafibrat 400 mg/d oder Gemfibrozil 500 mg/d. 92 Patienten erhielten Aspirin (100 mg/d), 32 einen Kalziumantagonisten, 54 einen ACE-Hemmer, 55 einen ß-Blocker und 97 Nitrate.

Die Kontrollgruppe bestand aus 100 klinisch gesunden Individuen, die an einer Gesundenuntersuchung teilnahmen. Sie wurden eingeteilt nach Alter, Geschlecht und sozioökonomischem Status, wiesen keine Anzeichen einer koronaren Herzkrankheit auf und wurden einem Belastungstest unterzogen. Nur Personen mit einem negativen Belastungstest wurden in die Studie aufgenommen. Abgesehen von Schmerzmitteln, die gelegentlich genommen wurden, nahmen sie keine Medikamente. Alle Studienteilnehmer gaben ihre Einwilligung zu dieser Studie, die den Grundsätzen der Deklaration von Helsinki (Br Med J 1964) entspricht.

Sammeln der Proben: Blut wurde am Morgen – nach einer 12-stündigen Nahrungskarenz – vor der Koronarangiographie abgenommen und sofort zur Analyse der Lipide, Lipoproteine und Routineparameter in das Zentrallabor gebracht.

Methodik

Malondialdehyd-Bestimmung mit Thiobarbitursäure

Die Messung der TBARS basiert auf der Reaktion von Malondialdehyd, einem sekundären Spaltprodukt der Lipid-Hydroperoxide, mit Thiobarbitursäure. Der Versuch wurde wie beschrieben durchgeführt [22]. Das Plasma wurde mit 2 Maßeinheiten Trichlorazetat versetzt, um die Proteine zu denaturieren. Nach der Zentrifugation wurde der Überstand mit einer entsprechenden Menge 0,67 %-iger Thiobarbitursäure für 10 Minuten

in kochendem Wasser gemischt und die Absorption nach dem Abkühlen bei 532 nm gemessen. Die Konzentration der MDA wurde aus e = 153.000 M^{-1} cm^{-1} errechnet. Diese Messungen wurden wiederholt.

alpha-Tocopherol-Bestimmung im menschlichen Plasma

Die Neutralfett-Fraktion (200 µl), einschließlich alpha-Tocopherol, wurde in einem biphasischen Extraktionssystem, bestehend aus 200 µl Äthanol, 200 µl H_2O und 200 µl Hexan, extrahiert. Die obere organische Schicht, die alpha-Tocopherol enthält, wurde mittels Hochdruck-Flüssigkeits-Chromatographie analysiert, wobei eine ExSil 100 20 x 0,46 cm Kieselerde-Säule (mobile Phase: Hexan/1 % Äthanol, 1 ml/min) und Fluoreszenz-Detektion (Hitachi, E: 295 nm/Em: 390 nm) verwendet wurden [23]. Alpha-Tocopherol wurde schließlich durch Amplituden-Vergleich mit externen Standardlösungen bekannter Konzentration quantifiziert.

Bestimmung der Lipid-Hydroperoxide

Die Lipid-Hydroperoxide wurden mit einer bereits beschriebenen Methode bestimmt [24], wobei Substanzen der Firma Kamya verwendet wurden. Der Versuch basiert auf der Reaktion von Lipid-Hydroperoxiden mit einem Derivat von Methylenblau in Anwesenheit von Hämoglobin, wobei freies Methylenblau entsteht. Der kolorimetrische Versuch wurde entsprechend den Empfehlungen des Herstellers durchgeführt. 20 µl Serum wurden mit 200 µl von Reagens 1 (es enthält Askorbat-Oxidase), gemischt und 5 min bei 30 °C in Stickstoff inkubiert. 400 µl von Reagens 2 (es enthält ein Derivat von Methylenblau und Hämoglobin als Katalysator) wurden anschließend zu den Proben hinzugefügt und für mindestens 10 min bei 30 °C inkubiert. Die Menge an freiem Methylenblau, das durch Peroxide entstanden ist, wurde photometrisch bei 675 nm bestimmt, wobei Cumene-Hydroperoxid (50 nmol/ml) als Standard verwendet wurde. Die Messungen wurden wiederholt.

Bestimmung konjugierter Diene im Plasma

Die Peroxidation mehrfach ungesättigter Fettsäuren führt zur Bildung eines konjugierten Dien-Systems mit einem charakteristischen Absorptionsmaximum bei 234 nm. Die konjugierten Diene wurden wie vorher beschrieben bestimmt [25]. Plasma (100 µl) wurde mit 1 ml Wasser und 3 ml Chloroform:Methanol (2:1, v/v) 2 min lang gut geschüttelt und anschließend für 5 min bei 2000 rpm zentrifugiert. Die untere organische Schicht wurde entfernt und in Stickstoff getrocknet. Der trockene Rest wurde in 1 ml Hexan gelöst und die Absorption in einem Hitachi Doppelstrahl-Spektrophotometer bei 234 nm gemessen. Alle Messungen wurden wiederholt. Die bei der 234 nm-Absorption geschätzten Konzentrationen wurden mittels Molar-Absorptivität von 2,8 x 10^4 M^{-1} cm^{-1} errechnet.

Bestimmung von Lipiden und Lipoproteinen

Cholesterin und Triglyzeride wurden mit Produkten der Firma Boehringer Mannheim enzymatisch gemessen, HDL-C vom Überstand mit Polyethylenglykol (Reagens A von Immuno A.G., Wien) nach Präzipitation. LDL-C wurde mit der Friedewald-Gleichung errechnet und Lp(a) mit einem Sandwich-Test im DELFIA-System (LKB-Pharmacia) bestimmt, wie vorher beschrieben [26].

Statistische Auswertung

Zur Daten-Analyse verwendeten wir das Statistik-Paket für Sozialwissenschaften (SPSS/MAc+). Für die Serumlipide wurden Mittelwerte ± SEM errechnet und mittels Einweg-Varianz-Test (ANOVA) analysiert. Ein Student's t-Test wurde angewandt, um signifikante Unterschiede von kontinuierlichen Variablen unter den Gruppen abzuschätzen.

RESULTATE

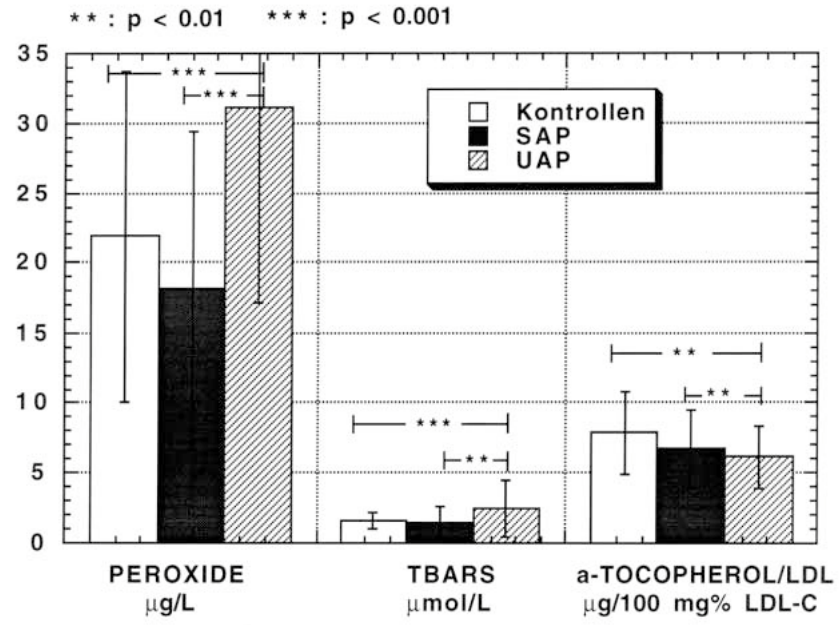
Tabelle 1 zeigt die demographischen Daten der untersuchten KHK-Patienten und der Kontrollgruppe. Es fanden sich keine Unterschiede bezüglich Alter, Geschlecht, Rauch- und Trinkgewohnheiten. Wie erwartet hatten die KHK-Patienten höhere Cholesterin-, Triglyzerid- und LDL-C-Spiegel und niedrigere HDL-C-Spiegel als die Kontrollgruppe (Tab. 2). All diese Unterschiede waren statistisch hoch signifikant ($p < 0,001$) (Tab. 2).

Das Lipoprotein (a) {Lp(a)} war bei den KHK-Patienten ebenfalls signifikant höher (Mittelwert 32 mg/dl; Medianwert 18 mg/dl) als bei der Kontrollgruppe (Mittelwert 16 mg/dl; Medianwert 12 mg/dl). Die IAP-Patienten ten-

Tabelle 1: Demographische Daten der KHK-Patienten und der Kontrollgruppe

	KHK-Patienten	Kontrollgruppe	Signifikanz
Anzahl (m/w)	100 (69/331)	100 (74/26)	n. s.
Alter	63 ± 11	58 ± 16	n. s.
Body Mass Index (BMI)	24,2 ± 3,3	23,1 ± 3,5	n. s.
Hypertonie	35	5	p < 0,001
Familienanamnese	52	11	p < 0,001
Diabetes mellitus	11	0	p < 0,001
Raucher	31	37	n. s.
Alkoholkonsum	< 20 g/d	< 20 g/d	n. s.

Abbildung 1: Peroxide, TBARS und α-Tocopherol/LDL bei Patienten und Kontrollgruppe



dierten zu höheren Triglyzerid- und Cholesterin-Spiegeln, beim Vergleich mit den SAP-Patienten war aber kein signifikanter Unterschied feststellbar.

Weil es keinen Einzelparameter gibt, der auf den oxidativen Zustand der Plasmalipoproteine rückschließen läßt, und es noch nicht ganz klar ist, welchem Lipid-Peroxidations-Parameter die größte klinische Bedeutung zukommt, entschieden wir uns, die TBARS (Malondialdehyd), Peroxide und alpha-Tocopherol-Spiegel bei den KHK-Patienten und der Kontrollgruppe und zusätzlich die konjugierten Diene bei den Patienten zu bestimmen.

Die Durchschnittskonzentration der Lipid-Peroxide bei allen KHK-Patienten war 25,2 µg/l und im Vergleich dazu 21,9 µg/l bei der Kontrollgruppe. Dieser mit ANOVA ermittelte Unterschied war nicht signifikant (p = 0,07). Im Gegensatz dazu waren die Lipid-Peroxide bei den IAP-Patienten verglichen mit den SAP-Patienten oder der Kontrollgruppe signifikant höher (31,2 gg. 18,1 µg/l, p < 0,001) bzw. (21,9 µg/l, p < 0,001).

Wir untersuchten auch die Konzentration der TBARS bei den KHK-Patienten und der Kontrollgruppe, wobei die Patienten signifikant höhere Plasma-Spiegel aufwiesen (2,0 gg. 1,6 µg/l, p < 0,02) als die Kontrollgruppe und die IAP-Patienten höhere als die SAP-Patienten (2,5 gg. 1,5 nmol/ml, p < 0,01). Es fand sich aber kein signifikanter Unterschied zwischen den SAP-Patienten und der Kontrollgruppe (1,5 gg. 1,6 nmol/ml). Konjugierte Diene wurden nur bei den Patienten bestimmt, wobei wir wieder signifikant höhere Werte bei den IAP-Patienten fanden (13,4 gg. 8,9 ng/ml, p < 0,001) verglichen mit den SAP-Patienten.

Da alpha-Tocopherol ein sehr wichtiges Antioxidans im Plasma zu sein scheint, wurde es anschließend bei den Patienten und der Kontrollgruppe bestimmt. Beim Vergleich der KHK-Patienten mit der Kontrollgruppe fand sich kein signifikanter Unterschied (9,5 gg. 9,7 µg/ml), weiters waren auch die alpha-Tocopherol-Spiegel bei IAP- und SAP-Patienten vergleichbar (9,1 gg. 9,9 µg/ml). Da alpha-Tocopherol hauptsächlich durch Lipoproteine wie LDL transportiert wird, ist der alpha-Tocopherol-Gehalt pro LDL-Partikel aussagekräftiger. Als schließlich der alpha-Tocopherol-Gehalt unserer Proben pro LDL-C gemessen wurde, zeigte sich ein signifikanter Unterschied zwischen KHK-Patienten und der Kontrollgruppe (6,4 gg. 7,8 µg/100 mg % LDL-C, p < 0,01), außerdem hatten die IAP-Patienten hier signifikant

Tabelle 2: Lipid- und Lipoproteinkonzentrationen und Oxidationsparameter von KHK-Patienten und der Kontrollgruppe. Die Werte für Lipide und Lipoproteine sind Mittelwerte ± SA, nur für das Lp(a) ist der Medianwert gegeben.

		Chol (mg/dl)	TG (mg/dl)	LDL-C (mg/dl)	HDL-C (mg/dl)	Lp (a) (mg/dl)	Perox (u g/l)	TBARS (u mol/l)	alpha-Tocopherol (u g/ml)	alpha-Toc/LDL (u g/100 mg % LDL-C)
Kontrollgr.	n = 100	189 ± 43	106 ± 54	124 ± 34	47 ± 15	12	21,9 ± 11,9	1,6 ± 0,6	9,7 ± 3,7	7,8 ± 3,0
KHK	n = 100	217 ± 46	192 ± 91	148 ± 40	35 ± 14	18	25,2 ± 12,7	2,0 ± 1,5	9,5 ± 3,6	6,4 ± 2,6
SAP	n = 50	214 ± 42	190 ± 95	144 ± 39	34 ± 12	18	18,1 ± 11,4	1,5 ± 1,1	9,9 ± 4,1	6,7 ± 2,8
IAP	n = 50	219 ± 51	201 ± 87	150 ± 42	32 ± 14	17	31,2 ± 14,0	2,5 ± 2,0	9,1 ± 3,3	6,1 ± 2,2
p	Kon gg. SAP	p < 0,001	p < 0,001	p < 0,001	p < 0,001	p < 0,001	n. s.	n. s.	n. s.	p < 0,01
p	Kon gg. IAP	p < 0,001	p < 0,001	p < 0,001	p < 0,001	p < 0,001	p < 0,001	p < 0,001	n. s.	p < 0,01
p	SAP gg. IAP	n. s.	n. s.	n. s.	n. s.	n. s.	p < 0,001	p < 0,01	n. s.	p < 0,01
p	Kon gg. SAP	p < 0,001	p < 0,001	p < 0,001	p < 0,001	p < 0,001	n. s.	p = 0,02	n. s.	p < 0,01

Kon.: Kontrollgruppe; KHK: SAP + IAP; SAP: Stabile Angina pectoris; IAP: Instabile Angina pectoris; SA: Standardabweichung

niedrigere alpha-Tocopherol-Spiegel als die SAP-Patienten (6,1 gg. 6,7 µg alpha-T/100 mg % LDL-C, p < 0,01). Es fand sich auch ein signifikanter Unterschied der alpha-Tocopherol-Spiegel pro LDL-Partikel zwischen der Kontrollgruppe und den SAP-Patienten (7,8 gg. 6,7 µg alpha-T/100 mg % LDL-C, p < 0,01).

Diskussion

In mehreren Studien wurde über erhöhte Konzentrationen des C-reaktiven Proteins (CRP) als sensitiven Entzündungsmarker bei IAP-Patienten berichtet [27–29]. Einige experimentelle Untersuchungen zeigen, daß eine Ischämiedauer bis zu 15 Minuten mit anschließender Reperfusion eine Kaskade entzündungsfördernder Reaktionen in Gang setzt, von denen man weiß, daß sie sowohl zur Entstehung freier Radikaler durch oxidative Prozesse führen [30], als auch das Komplementsystem aktivieren [31], die Adhärenz neutrophiler Granulozyten an das Koronarendothel begünstigen [32] wie auch die Leukozyten-vermittelte Myokardschädigung [33] und die Produktion von Zytokinen [34, 35] inklusive IL-6 und IL-1, welche die Hauptfaktoren für die Synthese der Akut-Phasen-Proteine sind [36]. All diese Ereignisse stehen im Verdacht, die Oxidation der Plasma-Lipoproteine direkt oder indirekt zu fördern. Da die instabile Angina ein komplexes Krankheitsbild darstellt, dessen pathophysiologische Mechanismen noch nicht restlos geklärt sind, untersuchten wir einige Parameter der Lipoprotein-Oxidation in einem Kollektiv von KHK-Patienten mit SAP und IAP und verglichen sie mit einer Kontrollgruppe.

Interessanterweise gab es bei den Lipid-Hydroperoxiden keinen signifikanten Unterschied zwischen den Patienten und der Kontrollgruppe. Innerhalb der Patientengruppe aber waren die Hydroperoxide bei den IAP-Patienten signifikant höher als bei den SAP-Patienten oder der Kontrollgruppe. Da es leider keinen Einzelparameter für den oxidativen Status in einer Person gibt, bestimmten wir zusätzlich die TBARS und konjugierten Diene, von denen bereits berichtet wurde, daß sie ein Maß für die Lipoprotein-Oxidation in vivo sind. Die TBARS entstehen im Rahmen der Oxidation von mehrfach ungesättigten Fettsäuren, können sich aber in späteren Stadien der Lipid-Peroxidation wieder verringern. Die TBARS waren bei den IAP-Patienten signifikant höher als bei den SAP-Patienten und der Kontrollgruppe.

Die konjugierten Diene waren ebenfalls bei den IAP-Patienten signifikant höher.

Da alpha-Tocopherol ein wichtiges fettlösliches Antioxidans ist, untersuchten wir die alpha-Tocopherol-Spiegel bei den Patienten und der Kontrollgruppe. Der Gesamt-alpha-Tocopherol-Spiegel war bei allen Gruppen vergleichbar. Als wir aber die alpha-Tocopherol-Menge pro LDL-Partikel errechneten, fanden wir bei den KHK-Patienten signifikant niedrigere Konzentrationen

im Vergleich zur Kontrollgruppe. Auch die SAP-Patienten hatten signifikant niedrigere alpha-Tocopherol-Spiegel pro LDL-Partikel, die zwischen denen der IAP-Patienten und denen der Kontrollgruppe lagen. Dieber-Rotheneder et al. [37] zeigten eindeutig, daß der alpha-Tocopherol-Gehalt pro LDL und nicht der Gesamt-Plasmaspiegel mit der Oxidationsempfindlichkeit des LDL korreliert. Das hängt wahrscheinlich mit der Tatsache zusammen, daß sich alpha-Tocopherol im Plasma in alle Lipoproteine und eine lipidfreie Fraktion aufteilt. Frei et al. entdeckten auch, daß die Oxidationsempfindlichkeit des LDL negativ mit dem alpha-Tocopherol-Gehalt pro Partikel korreliert [38]. Wenn man die entzündlichen Vorgänge bei IAP-Patienten bedenkt, weisen unsere Daten auf erhöhten oxidativen Streß und möglicherweise auch erhöhten Verbrauch an antioxidativen Vitaminen in dieser Patientengruppe hin. Da die alpha-Tocopherol-Gesamtplasmaspiegel sich nicht von denen der Kontrollgruppe unterschieden, schien es unwahrscheinlich, daß die alpha-Tocopherol-Zufuhr bei dieser Patientengruppe vermindert war.

Aufgrund unserer Ergebnisse ist es uns nicht möglich, zu sagen, ob die erhöhten Oxidationsparameter Ursache oder Folge der instabilen Angina waren. Interessant ist vor allem, daß oxidiertes LDL die endothelabhängige Gefäßdilatation rasch beeinträchtigt. Die Ursache dafür könnte in einer verminderten Synthese bzw. einem verstärkten Abbau des Endothelium-derived-relaxing-factors (EDRF), in der Bildung von Peroxinitriten oder einer Stimulation der Endothelin-Produktion liegen [39].

Low-molecular-weight-Heparin und Aspirin konnten die Komplikationsrate sowohl in der Kurz- als auch in der Langzeittherapie von IAP-Patienten vermindern [40].

Eine randomisierte kontrollierte Studie (CHAOS) hat jüngst gezeigt, daß eine Behandlung mit alpha-Tocopherol die Häufigkeit eines nicht-tödlichen Myokardinfarkts erheblich reduzieren kann [41].

In dieser Studie berichten wir das erste Mal darüber, daß die Lipid-Peroxidationsprodukte bei Patienten mit instabiler Angina erhöht sind und daß diese Patienten einen relativen Mangel an alpha-Tocopherol pro LDL-Partikel haben. Weitere Studien werden zeigen, ob es sinnvoll ist, antioxidative Substanzen wie alpha-Tocopherol bei der instabilen Angina zur herkömmlichen Therapie hinzuzufügen.

Literatur

1. Kimbris D, Iskandrian A, Saras H. Rapid progression of coronary stenosis in patients with unstable angina pectoris selected from coronary angioplasty. Cath Cardiovasc Diag 1984; 10: 101–14.

2. Betriu A, Heras M, Cohen M, Fuster V. Unstable angina: outcome according to clinical presentation. J Am Coll Cardiol 1992; 19: 1659–63.

3. Kaski JC, Chester MR, Chen L, Katritis D. Rapid angiographic progression of coronary artery disease in patients with angina pectoris. Circulation 1995; 92: 2058–65.

4. Fuster V, Badimon L, Badimon J, Chesebro J. The pathogenesis of coronary artery disease and the acute coronary syndroms. N Engl J Med 1992; 326: 242–50.

5. Haberland ME, Fogelman AM. The role of altered lipoproteins in the pathogenesis of atherosclerosis. Am Heart J 1987; 113: 573–9.

6. Steinbrecher UP. Oxidatively modified lipoproteins. Curr Opin Lipid 1990; 1: 411–7.

7. Witzum JL, Steinberg D. Role of oxidized low density lipoproteins in atherogenesis. J Clin Invest 1991; 88: 1785–92.

8. Frei B. Reactive oxygen species and antioxidant vitamins: mechanisms of action. Am J Med 1994; 97: 5S–13S.

9. Niki E. Antioxidants in relation to lipid peroxidation. Chem Phys Lipids 1987; 44: 227–53.

10. Henriksen T, Mahoney EM, Steinberg D. Enhanced macrophage degradation of low density lipoprotein previously incubated with cultured endothelial cells: recognition by receptors for acetylated low density lipoproteins. Proc Natl Acad Sci 1981; 78: 6499–503.

11. Cushing SD, Berliner JA, Valente AJ, Territo MC, Navab M, Parhami F, Gerrity R, Schwartz CJ, Fogelman AM. Minimally modified low density lipoprotein induces monocyte chemotactic protein 1 in human endothelial cells and smooth muscle cells. Proc Natl Acad Sci 1990; 87: 5134–8.

12. Berliner JA, Territo MC, Sevanian A, Ramin S, Kim JA, Bamshad B, Esterson M, Fogelman AM. Minimally modified low density lipoprotein stimulates monocyte endothelial interactions. J Clin Invest 1990; 85: 1260–6.

13. Rajavashisth TB, Andalibi A, Territo MC, Berliner JA, Navab M, Fogelman AM, Lusis AJ. Induction of endothelial cell expression of granulocyte and macrophage colony-stimulating factors by modified low density lipoproteins. Nature 1990; 344: 254–7.

14. Palinski W, Rosenfeld ME, Yla-Hertulla S, Gurtner GC, Socher SA, Butler SW, Parthasarathny S, Carew TE, Steinberg D, Witzum JL. Low density lipoprotein undergoes oxidative modification in vivo. Proc Natl Acad Sci 1989; 86: 1372–6.

15. Yla-Hertulla S, Palinski W, Rosenfeld ME, Parthasarathny S, Carew TE, Butler S, Witzum JL, Steinberg D. Evidence for the presence of oxidatively modified low

Cand. med. Gerd Bodlaj

Geboren 1972 in Linz. Seit Oktober 1991 Medizinstudium an der Universität Wien. Seit 1996 Mitarbeiter der Arbeitsgruppe „Fettstoffwechselstörungen und Atherosklerose" von Herrn Dr. K. Kostner, Abteilung für Kardiologie, AKH-Wien.

Korrespondenzadresse:
Dr. Karam Kostner
Universitätsklinik für Innere Medizin II, Abteilung für Kardiologie
1090 Wien, Währinger Gürtel 18–20

density lipoprotein in atherosclerotic lesions of rabbit and man. J Clin Invest 1989; 84: 1086–95.

16. Steinberg D, Parthasarathny S, Carew TE, Khoo JC, Witzum JL. Beyond Cholesterol: modifications of low density lipoprotein that increase its atherogenicity. N Engl J Med 1989; 320: 915–24.

17. Nagelkerke JF, Havekes L, Van Hinsberg VW, Van Berkel TJ. In vivo catabolism of biologically modified LDL. Arteriosclerosis 1984; 4: 256–64.

18. Avogaro P, Bittolo Bon GB, Cazzolato G. Presence of modified low density lipoprotein in humans. Arteriosclerosis 1988; 8: 79–87.

19. Hodis HN, Kramsch DM, Avogaro P, Bittolo Bon G, Cazzolato G, Hwang J, Peterson H, Sevanian H. Biochemical and cytotoxic characteristics of an in vivo circulating oxidized LDL. J Lipid Res 1994; 35: 669–77.

20. Raymond TL, Reynolds SA, Swanson JA. In vitro incubation of low density lipoproteins with inflammatory cells causes enhanced degradation by macrophages in culture. Inflammation 1987; 11: 335–44.

21. Bugiardini R, Pozzatti A, Borghi A. Angiographic morphology in unstable angina and its relation to transient myocardial ischemia and hospital outcome. Am J Cardiol 1991; 67: 460–4.

22. Esterbauer H, Cheeseman KH. Determination of aldehydic lipid peroxidation products: malonaldehyde and 4-hydroxynonenal. Meth Enzymol 1990; 186: 407.

23. Rhys Williams AT. Simultaneous determination of serum Vitamin A and E by HPLC with fluorescence detection. J Chromatography 1985; 341: 198.

24. Tateishi T, Yoshimine N, Kuzuya F. Serum lipid peroxide measured by a new colorimetric method. Exp Ger 1987; 22: 103–5.

25. Chajes V, Sattler W, Stultschnig M, Kostner G. Photometric evaluation of lipid peroxidation products in human plasma and copper oxidized low density lipoproteins: correlation of different oxidation parameters. Atherosclerosis 1996; 121: 193–203.

26. Kostner KM, Maurer G, Huber K, Stefenelli T, Dieplinger H, Steyrer E, Kostner GM. Urinary excretion of apo(a) fragments: Role in apo(a) catabolism. Arterioscl Thromb Vasc Biol 1996; 16: 905–11.

27. Berk BC, Weintraub WS, Alexander RW. Elevation of C-reactive protein in active coronary artery disease. Am J Cardiol 1990; 65: 168–72.

28. Juhan-Vague I, Alessi MC, Joly P, Thirion X, Vague P, Declerk PJ, Serradimigni A, Collen D. Plasma plasminogen activator inhibitor 1 in angina pectoris: influence of plasma insulin and acute phase response. Arteriosclerosis 1989; 9: 362–7.

29. Liuzzo G, Biasucci LM, Gallimore JR, Grillo RL, Rebuzzi AG, Pepys MB, Maseri A. Prognostic value of C-reactive protein and serum amyloid a protein in severe unstable angina. N Engl J Med 1994; 331: 417–24.

30. Engler RL. Free radical and granulocyte mediated injury during myocardial ischemia and reperfusion. Am J Cardiol 1989; 63: 19E–23E.

31. Dreyer WJ, Michael LH, Nguyen T, Smith CW, Anderson DC, Entman ML, Rossen RD. Kinetics of c5a release in cardiac lymph of dogs experiencing coronary artery ischemia reperfusion injury. Circ Res 1992; 71: 1518–24.

32. Kukielka GL, Hawkins HK, Michael LH, Manning AM, Youker K, Lane C, Entman ML, Smith CW, Anderson DC. Regulation of intracellular adhesion molecule 1 (ICAM-1) in ischemic and reperfused canine myocardium. J Clin Invest 1993; 92: 1504–16.

33. Hansen. Role of neutrophils in myocardial ischemia and reperfusion. Circulation 1995; 91: 1872–85.

34. Kukielka GL, Youker KA, Hawkins HK, Perrard JL, Michael LH, Ballantyne CM, Smith CW, Entman ML. Regulation of ICAM-1 and IL-6 in myocardial ischemia: effect of reperfusion. Ann N Y Acad Sci 1994; 723: 258–70.

35. Takihara KY, Ihara Y, Ogata A, Yoshizaki K, Azuma J, Kishimoto T. Hypoxic stress induces cardiac myocyte derived interleukin-6. Circulation 1995; 91: 1520–24.

36. Dinarello CA. Interleukin 1 and its biologically related cytokines. Adv Immunol 1989; 44: 153–205.

37. Dieber-Rotheneder M, Puhl H, Waeg G, Striegl G, Esterbauer H. Effect of oral supplementation with alpha tocopherol on the vitamin E content of human LDL and resistance to oxidation. J Lipid Res 1991; 21: 1325–32.

38. Frei B, Gaziano JM. Content of antioxidants preformed hydroperoxides and cholesterol as predictors of the susceptibility of human LDL to metal ion dependent and independent oxidation. J Lipid Res 1993; 34: 2135–45.

39. Neunteufl I, Kostner K et al. Unpublished results.

40. FRISC study group. Low molecular weight heparin (Fragmin) during instability in coronary artery disease. Lancet 1996; 347: 561–8.

41. Stephens NG, Parsons A, Schofield PM, Kelly F, Cheeseman K, Mitchinson MJ. Randomised controlled trial in patients with coronary disease: Cambridge Heart Antioxidant Study (CHAOS). Lancet 1996; 347: 781–6.

Eingegangen am 17.12.97.
Angenommen nach Review am 07.05.98.

Mitteilungen aus der Redaktion

Besuchen Sie unsere Rubrik

☑ Medizintechnik-Produkte

Neues CRT-D Implantat
Intica 7 HF-T QP von Biotronik

Artis pheno
Siemens Healthcare Diagnostics GmbH

Philips Azurion:
Innovative Bildgebungslösung

Aspirator 3
Labotect GmbH

InControl 1050
Labotect GmbH

e-Journal-Abo

Beziehen Sie die elektronischen Ausgaben dieser Zeitschrift hier.

Die Lieferung umfasst 4–5 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Unsere e-Journale stehen als PDF-Datei zur Verfügung und sind auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

☑ Bestellung e-Journal-Abo

Haftungsausschluss

Die in unseren Webseiten publizierten Informationen richten sich **ausschließlich an geprüfte und autorisierte medizinische Berufsgruppen** und entbinden nicht von der ärztlichen Sorgfaltspflicht sowie von einer ausführlichen Patientenaufklärung über therapeutische Optionen und deren Wirkungen bzw. Nebenwirkungen. Die entsprechenden Angaben werden von den Autoren mit der größten Sorgfalt recherchiert und zusammengestellt. Die angegebenen Dosierungen sind im Einzelfall anhand der Fachinformationen zu überprüfen. Weder die Autoren, noch die tragenden Gesellschaften noch der Verlag übernehmen irgendwelche Haftungsansprüche.

Bitte beachten Sie auch diese Seiten:

Impressum **Disclaimers & Copyright** **Datenschutzerklärung**