

Aus der Medizinischen Klinik/Stoffwechsel-Centrum
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Effekte einer einmaligen Lipidapherese auf die
koronare Vasomotion bei Patienten mit
Hyperlipoproteinämie(a) und koronarer Herzkrankheit

zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Rahel Eckardt

aus Berlin

Gutachter: 1. Prof. Dr. med. E. Steinhagen-Thiessen
2. Prof. Dr. med. G. Baumann
3. Prof. Dr. med. R. Erbel

Datum der Promotion: 21.11.2008

meinen Eltern gewidmet

INHALTSVERZEICHNIS

1. EINLEITUNG	1
2. THEORETISCHE GRUNDLAGEN	5
2.1 ARTERIOSKLEROSE	5
2.2 KORONARE HERZKRANKHEIT	6
2.3 REGULATION DER ARTERIELLEN KORONARPERFUSION	8
2.3.1 Endothelabhängige Vasodilatation/endotheliale Dysfunktion	10
2.4 LIPOPROTEIN (A)	13
2.4.1 Struktur und Genetik	13
2.4.2 Epidemiologie	16
2.4.3 Metabolismus	16
2.4.4 Pathogenität	17
2.4.5 Lp(a) und koronare Herzkrankheit	18
2.4.6 Lp(a) - Therapeutische Optionen	20
2.4.6.1 Medikamentöse Therapie	20
2.4.6.2 Lipidapherese	21
2.4.6.2.1 Grundlagen	21
2.4.6.2.2 Verbesserung der koronaren Vasomotion	22
2.4.6.2.3 Verbesserung der Hämorrheologie	24
2.5 APOLIPOPROTEINE	25
2.5.1 Apolipoprotein(a)	25
2.5.2 Apolipoprotein B	25
2.5.3 Apolipoprotein E	26
2.6 MAGNETRESONANZTOMOGRAPHIE	27
2.6.1 Physikalische Grundlagen	27
2.6.2 Kardiale Ischämiediagnostik mittels Magnetresonanztomographie:	
Gadolinium-DTPA First Pass-Perfusion	28
2.6.2.1 Qualitative Beurteilung der myokardialen Perfusion	29
2.6.2.2 Semiquantitative Beurteilung der myokardialen Perfusion	29
2.6.2.3 Quantitative Beurteilung der myokardialen Perfusion	30
2.6.2.4 Myokardiale Perfusionsreserve	30
2.6.3 Physiologische Unterschiede der endokardialen und epikardialen Perfusion	30
2.6.4 Stellenwert der kardialen Magnetresonanztomographie	31
3. ZIEL DER ARBEIT	33

4. PATIENTEN, MATERIAL UND METHODEN	35
4.1 STUDIENDESIGN	35
4.2 PATIENTENKOLLEKTIV	35
4.2.1 Einschlusskriterien	36
4.2.2 Ausschlusskriterien	36
4.3 STUDIENABLAUF	37
4.3.1 Visite 1	37
4.3.2 Visite 2	37
4.3.3 Visite 3	38
4.3.4 Visite 4	38
4.4 UNTERSUCHUNGSVERFAHREN	39
4.4.1 Laborparameter	39
4.4.1.1 Laborparameter bei Visite V1	39
4.4.1.2 Laborparameter bei Visite V2, V3 und V4	40
4.4.2 Fahrradergometrie	42
4.4.3 Kardiale Magnetresonanztomographie (Kardio-MRT)	42
4.4.3.1 Untersuchungsvorbereitung	42
4.4.3.2 MR-Protokoll und Details der verwendeten Pulssequenzen	43
4.4.3.2.1 Localizer	43
4.4.3.2.2 Linksventrikuläre Funktion	43
4.4.3.2.3 First Pass-Perfusion	46
4.4.3.3 Postprocessing bzw. Bildanalyse	46
4.4.3.3.1 Berechnung der linksventrikulären Funktion	46
4.4.3.3.2 Semiquantifizierung der myokardialen First Pass-Perfusion	47
4.4.4 Lipidfiltration	50
4.5 STATISTISCHE BERECHNUNG	51
5. ERGEBNISSE	53
5.1 ALLGEMEINE CHARAKTERISIERUNG DES PATIENTENKOLLEKTIVS	53
5.2 MEDIKATION	53
5.2.1 Lipidsenkende Medikation	53
5.2.2 Kardiale Medikation	54
5.3 KORONARSTATUS DER PATIENTEN	54
5.4 HÄUFIGKEIT VON KORONARINTERVENTIONEN IN DER ANAMNESE	55
5.5 UNERWÜNSCHTE EREIGNISSE	56
5.5.1 Lipidfiltration	56

5.5.2 Kardiale Magnetresonanztomographie	56
5.6 VERÄNDERUNGEN DER LIPIDPARAMETER NACH EINMALIGER LIPIDFILTRATION	57
5.7 VERÄNDERUNGEN DER RHEOLOGISCHEN PARAMETER NACH EINMALIGER LIPIDFILTRATION	63
5.8 APOLIPOPROTEIN E-GENOTYPEN	66
5.9 APOLIPOPROTEIN(A)-ISOFORMEN	67
5.10 KARDIALE MAGNETRESONANZTOMOGRAPHIE	68
5.10.1 MR-Parameter der linksventrikulären Funktion	68
5.10.1.1 Linksventrikuläre Ejektionsfraktion (LVEF)	69
5.10.1.2 Linksventrikuläres enddiastolisches Volumen (LVEDV)	70
5.10.1.3 Cardiac Output (CO)	71
5.10.2 MR-Perfusionsparameter	72
5.10.2.1 Nativwerte der endo- und epikardialen Perfusion	72
5.10.2.2 Transmuraler Perfusionsgradient (Endo-/Epi-Ratio)	73
6. DISKUSSION	77
6.1 DISKUSSION DER ERGEBNISSE	78
6.1.1 Allgemeine Patientencharakteristika	78
6.1.2 Apolipoprotein(a)-Isoformen	79
6.1.3 Apolipoprotein E-Genotypisierung	79
6.1.4 Veränderungen durch eine einmalige Lipidfiltration	80
6.1.4.1 Lipidwerte und rheologische Parameter	80
6.1.4.2 Parameter der linksventrikulären Funktion	82
6.1.4.3 Endo- und epikardiale Perfusion	83
6.2 DISKUSSION DER EINGESETZTEN METHODEN	85
6.2.1 Lipidfiltration	85
6.2.2 Kardiale Magnetresonanztomographie	86
6.3 LIMITATIONEN DER STUDIE	88
6.4 SCHLUSSFOLGERUNG	90
6.5 AUSBLICK / PERSPEKTIVEN	90
7. ZUSAMMENFASSUNG	93
8. LITERATURVERZEICHNIS	97
9. ANHANG: DANKSAGUNG, LEBENS LAUF, ERKLÄRUNG AN EIDES STATT	113

ABBILDUNGSVERZEICHNIS

Abb. 1: Vereinfachte Darstellung der Ischämiekaskade	7
Abb. 2: Endothelabhängige, flussvermittelte Vasodilatation.....	11
Abb. 3: Schematische Darstellung der Lipoprotein(a)-Struktur	14
Abb. 4: Schematischer Aufbau einer Kringelstruktur.....	15
Abb. 5: MRT-Schnittbilder	43
Abb. 5a: Zweikammerblick.....	43
Abb. 5b: Vierkammerblick.....	43
Abb. 5c: Perfusion apikal.....	44
Abb. 5d: Perfusion midventrikulär	44
Abb. 5e: Perfusion basal.....	44
Abb. 6: Darstellung der subendo- und subepikardialen Hälfte der linksventrikulären Wand	47
Abb. 7: Myokardiale Segmentation	48
Abb. 8: Signalintensitäts-/Zeitkurven der myokardialen First Pass-Perfusion	48
Abb. 8a: Exemplarische Signalintensitäts-/Zeitkurve.....	48
Abb. 8b: Typische Signalintensitäts-/Zeitkurve für sechs Myokardsegmente.....	49
Abb. 9: Prinzip der Lipidfiltration.....	50
Abb. 10: Boxplot-Diagramm.....	57
Abb. 11: Veränderung des Lp(a) in der Untersuchungsgruppe	58
Abb. 12: Veränderung des Gesamtcholesterins in der Untersuchungsgruppe	59
Abb. 13: Veränderung des LDL-Cholesterins in der Untersuchungsgruppe	58
Abb. 14: Veränderung des HDL-Cholesterins in der Untersuchungsgruppe.....	60
Abb. 15: Veränderung der Triglyceride in der Untersuchungsgruppe.....	60
Abb. 16: Veränderung des Apo B in der Untersuchungsgruppe	61
Abb. 17: Veränderung des Fibrinogens in der Untersuchungsgruppe	64
Abb. 18: Veränderung der Plasmaviskosität in der Untersuchungsgruppe.....	64
Abb. 19: Veränderung des Hämatokrits in der Untersuchungsgruppe	65
Abb. 20: Veränderung der LVEF in der Untersuchungsgruppe	69
Abb. 21: Veränderung des LVEDV in der Untersuchungsgruppe.....	70
Abb. 22: Veränderung des CO in der Untersuchungsgruppe	71
Abb. 23: Veränderung der EER-Ruhe in der Untersuchungsgruppe	74
Abb. 24: Veränderung der EER-Stress in der Untersuchungsgruppe	75
Abb. 25: Veränderung der EER-Stress/EER-Ruhe in der Untersuchungsgruppe.....	75

TABELLENVERZEICHNIS

Tabelle 1: Studienablauf.....	37
Tabelle 2: Basischarakteristika zu Studienbeginn.....	53
Tabelle 3: Lipidsenkende Medikation in der Untersuchungs- und Kontrollgruppe.....	54
Tabelle 4: Kardiale Medikation in der Untersuchungs- und Kontrollgruppe	54
Tabelle 5 : Koronarstatus der Patienten	55
Tabelle 6: Koronarinterventionen in der Untersuchungs- und Kontrollgruppe	56
Tabelle 7: Lipidparameter im Visitenverlauf	57
Tabelle 8: Prozentuale Veränderungen der Lipidparameter in der Untersuchungsgruppe	62
Tabelle 9: Rheologische Parameter im Visitenverlauf.....	63
Tabelle 10: Prozentuale Veränderungen der rheologischen Parameter in der Untersuchungsgruppe.....	65
Tabelle 11: Häufigkeiten der ApoE-Genotypen in der Untersuchungs- und Kontrollgruppe .	66
Tabelle 12: Apolipoprotein E-Allelfrequenzen in der Untersuchungs- und Kontrollgruppe...	66
Tabelle 13: Apo(a)-Allele sowie -Genotypen	67
Tabelle 14: Linksventrikuläre Funktionsparameter im Visitenverlauf	68
Tabelle 15: Nativwerte der endo- und epikardialen Perfusion im Visitenverlauf.....	72
Tabelle 16: Endo- und epikardiales Perfusionsverhältnis (EER) im Visitenverlauf.....	74

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

ACE-Hemmer	Angiotensin-Converting-Enzym-Hemmer
ACVB-Op	Aortocoronare Venenbypass-Operation
ADP	Adenosinphosphat
ANOVA	analysis of variance
Apo(a)	Apolipoprotein(a)
Apo B	Apolipoprotein B
ApoE	Apolipoprotein E
AU	absolute upslope
au	arbitrary unit
AUC	area under curve
BMI	Body Mass Index
Ca ²⁺	Calcium-Kationen
c-GMP	cyclisches Guanosinmonophosphat
CO	Cardiac Output
CO ₂	Kohlendioxid
CRP	C-reaktives Protein
CSE-Hemmer	Cholesterin-Synthese-Enzym-Hemmer
dl	Deziliter
DNA	Desoxyribonukleinsäure
EAS	European Atherosclerosis Society
EDHF	endothelium-derived hyperpolarisation factor
EDRF	endothelium-derived relaxing factor
EER	Endo-Epi-Ratio
EER-R	EER-Ruhe
EER-S	EER-Stress
EKG	Elektrokardiogramm
e-NOS	endotheliale NO-Synthase
FA	Flip angle
FLASH	Fast Low Angle Shot
FMD	flow-mediated vasodilation
FOV	Field of view
g	Gramm

G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GCP	Good Clinical Practice
Gd-DTPA	Gadolinium-Diethyltetraaminpentaacetat
GRAPPA	generalized autocalibrating partially parallel acquisition
GRIPS-Studie	Göttingen Risk, Incidence and Prevalence-Studie
GTP	Guanosintriphosphat
h	Stunde
HDL	High Density Lipoprotein
HELP-Apherese	Heparininduzierte Extrakorporale LDL Präzipitation-Apherese
HF	Herzfrequenz
HMW	high molecular weight
IDL	Intermediate Density Lipoprotein
I.E.	Internationale Einheit
INR	International Normalized Ratio
kg	Kilogramm
KG	Körpergewicht
KHK	Koronare Herzkrankheit
HZV	Herz-Zeit-Volumen
L-arg	L-Arginin
LDL	Low Density Lipoprotein
LMW	low molecular weight
Lp(a)	Lipoprotein(a)
LV-Funktion	linksventrikuläre Funktion
LVEF	linksventrikuläre Ejektionsfraktion
LVEDV	linksventrikuläres enddiastolisches Volumen
LVESV	linksventrikuläres endsystolisches Volumen
LVM	linksventrikuläre Muskelmasse
MDF	Membran-Differential-Filtration
mg	Milligramm
ml	Milliliter
min	Minute
mmHg	Millimeter-Quecksilbersäule
mPa*sec	milli Pascale-Sekunde
MPRI	Myokardialer Perfusionsreserveindex

MRT	Magnetresonanztomographie
n	Anzahl von Patienten
NaCl	Natriumchlorid
nm	Nanometer
NO	Stickstoffmonoxid
PCI	perkutane coronare Intervention
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
PROCAM-Studie	Prospektive Cardiovasculäre Münster-Studie
PTCA	perkutane transluminäre Coronarangioplastie
PTT	partielle Thromboplastinzeit
Px	Pixel
ROI	Region of Interest
RV	rechter Ventrikel/rechtsventrikulär
SDS	Sodiumdodecylsulfat
sGC	soluble Guanylatcyclase
SI	Signalintensität
SPECT	Single-Photon-Emissions-Computer-Tomographie
SSFP-Sequenz	Steady-State Free Precission-Sequenz
SV	Schlagvolumen
t	time
TE	time echo
TGF- β	transforming growthfactor-beta
t-PA	tissue plasminogen activator
TR	time repetition
TZ	Thrombinzeit
μm	Mikrometer
VLDL	Very Low Density Lipoprotein
WHO	World Health Organization