

1. Einleitung

Kardiovaskuläre Krankheiten infolge Arteriosklerose gehören in den westlichen Industrienationen zu den häufigsten Todesursachen [Marques-Vidal, Ferrieres, Metzger et al., 1997]. Durch zahlreiche epidemiologische und klinische Studien konnten verschiedene Risikofaktoren identifiziert werden, deren verstärkte oder verminderte Ausprägung das Arterioskleroserisiko beeinflussen. Zu den wichtigsten kardiovaskulären Risikofaktoren gehören Störungen im Lipidstoffwechsel. Erhöhte Cholesterinkonzentrationen finden sich nach den Ergebnissen des Bundes-Gesundheitssurveys 1998 bei bis zu 40% der deutschen Bevölkerung [Thefeld, 2000]. Wesentlich seltener ist die Erhöhung des Lipoprotein(a)-Wertes (Lp(a)). Lp(a) wurde 1963 erstmalig von dem Norweger Kare Berg beschrieben [Berg, 1963]. Die Höhe des Lp(a)-Spiegels ist zum größten Teil genetisch determiniert.

Die physiologische Rolle des Lp(a) ist bis heute unklar. Interessant ist, dass Personen, die eine sehr geringe bzw. nicht nachweisbare Lp(a)-Konzentration aufweisen, keine Mangelerscheinungen zu haben scheinen [Utermann, 1989]. Obwohl unser Verständnis in Bezug auf die pathophysiologischen Mechanismen des Lp(a) noch lückenhaft ist, gilt ein erhöhter Lp(a)-Spiegel bzw. die sog. Hyperlipoproteinämie(a) als unabhängiger Risikofaktor für die Entwicklung einer frühzeitigen Arteriosklerose [Bostom, Cupples, Jenner et al., 1996; Cremer, Nagel, Labrot et al., 1997; Dahlen & Stenlund, 1997; Luc, Bard, Arveiler et al., 2002]. Darüber hinaus wird seit vielen Jahren die negative Bedeutung von Lp(a) für das endotheliale fibrinolytische System beschrieben [Gonzalez-Gronow, Edelberg & Pizzo, 1989]. Auch konnte in verschiedenen Studien nachgewiesen werden, dass Lp(a) die endothelabhängige Vasodilatationsfähigkeit und damit die koronare Vasomotion beeinträchtigt [Tsurumi, Nagashima, Ichikawa et al., 1995; Schachinger, Halle, Minners et al., 1997; Ioka, Tasaki, Yashiro et al., 2002; Wu, Berglund, Dimayuga et al., 2004]. Gerade der negative Einfluss auf die Fibrinolyse, der auf die Strukturhomologie des Apolipoprotein(a) zu Plasminogen zurückgeführt wird, stellt in Kombination mit der arteriosklerotischen Wirkung das eigentliche Risiko für atherothrombotische Komplikationen im kardiovaskulären System dar.

Anhand von Studiendaten zum relativen Risiko für eine koronare Herzkrankheit (KHK) wurde für das Lipoprotein(a) der Schwellenwert, ab dem ein signifikant erhöhtes Arterioskleroserisiko besteht, bei 30 mg/dl ermittelt [Bostom, Cupples, Jenner et al., 1996; Marcovina, Koschinsky, Albers et al., 2003].

Häufig manifestiert sich bei Personen mit deutlich erhöhten Lp(a)-Werten eine kardiovaskuläre Erkrankung vor dem 40. Lebensjahr. Die betroffenen Personen fallen zunächst oder zufällig durch ein vaskuläres Ereignis wie z.B. einen Myokardinfarkt auf. Erst im Rahmen der ätiologischen Zuordnung wird die Diagnose der Hyperlipoproteinämie(a) gestellt. Erfolgt weiterhin keine adäquate Behandlung, so ist die kardiovaskuläre Folgeerkrankung oft durch eine rasche Progredienz des Krankheitsverlaufes und letztendlich durch eine frühzeitige sowie erhöhte Morbidität und Mortalität gekennzeichnet [Craig, Neveux, Palomaki et al., 1998; Danesh, Collins & Peto, 2000; Ariyo, Thach & Tracy, 2003; Tsimikas, Brilakis, Miller et al., 2005]. In der Berliner Altersstudie (BASE), einer Untersuchung einer deutschen Großstadtbevölkerung an 70- bis 103-jährigen, wurden kaum noch Personen mit erhöhten Lp(a)-Serumspiegeln gefunden [Steinhagen-Thiessen & Borchelt, 1996]. Dies ist als Folge selektiver Mortalität zu werten.

Es gibt wenige Ansätze, erhöhte Lp(a)-Spiegel im Serum zu senken. Eine spezielle Ernährungsumstellung oder sportliche Betätigung führen zu keiner Reduktion [Mackinnon, Hubinger & Lepre, 1997]. Auch medikamentöse Therapieversuche waren bislang wenig erfolgreich. Lediglich für Nikotinsäure werden klinisch relevante Wirkungen auf Lp(a) beschrieben. Einschränkend muss betont werden, dass die Wirkung von Nikotinsäure nur für normale und leicht erhöhte Lp(a)-Spiegel belegt ist [Carlson, Hamsten & Asplund, 1989; Goldberg, Alagona, Capuzzi et al., 2000], die Nebenwirkungsrate relativ hoch ist und Endpunktstudien bislang fehlen.

Die einzige Möglichkeit einer effektiven und signifikanten Absenkung des Lp(a) bietet die Lipidapherese [Armstrong, Schleef, Thiery et al., 1989; Ritter, Richter & Schwandt, 1990; Ullrich, Lackner & Schmitz, 1997; Straube & Kingreen, 1998]. Sie fand primär Anwendung in der Behandlung von Patienten mit homozygoter familiärer Hypercholesterinämie und Patienten mit schweren therapierefraktären Formen der heterozygoten familiären Hypercholesterinämie. Die auf der Reaktion mit Apo B basierenden Verfahren sowie die im Rahmen dieser Studie angewandte Lipidfiltration führen alle zu einer effektiven Absenkung des Lp(a), die je nach Therapieverfahren bei bis zu 75% liegt [Bosch, Lennertz, Schenzle et al., 2002; Julius, Metzler, Pietzsch et al., 2002; Tasaki, Yamashita, Saito et al., 2006]. Nach mehreren Therapien in wöchentlichen Abständen wird ein Absenken des Lp(a)-Spiegels unter den Ausgangswert vor der ersten Lipidapherese erreicht, sodass sich ein neues Gleichgewicht einstellt und über den akuten Effekt hinaus auch ein Langzeiteffekt zu erzielen ist.

Bei Patienten mit Hypercholesterinämie und KHK konnte nachgewiesen werden, dass es durch intensive Cholesterinsenkung zu einer Verbesserung der endothelabhängigen Vasodilatationsfähigkeit kommt [Anderson, Meredith, Yeung et al., 1995; O'Driscoll, Green & Taylor, 1997; Huggins, Pasternak, Alpert et al., 1998; Dupuis, Tardif, Cernacek et al., 1999]. Lange Zeit war jedoch unklar, wie schnell sich durch die Cholesterinsenkung die Einschränkung der koronaren Vasodilatationskapazität bzw. die Endotheldysfunktion und damit die koronare Vasomotion verbessern lassen. Mehrere Studienergebnisse nach medikamentöser Senkung des Low Density Lipoprotein-Cholesterins (LDL-Cholesterin) zeigten, dass hierfür mindestens Tage bis Wochen benötigt werden [Mostaza, Gomez, Gallardo et al., 2000].

Unter Berücksichtigung dieser Studienergebnisse wurden auch Untersuchungen zum Einfluss der Lipidapherese auf die koronare Vasomotion durchgeführt. Tamai et al. konnten durch Flussmessungen am Unterarm eine Verbesserung der endothelabhängigen Vasodilatation direkt nach der LDL-Apherese nachweisen [Tamai, Matsuoka, Itabe et al., 1997]. Die Studienergebnisse von Mellwig et al. 1998 und 2003 zeigten bei Patienten mit KHK und Hypercholesterinämie eine durch Positronen-Emissions-Tomographie (PET) nachgewiesene signifikante Verbesserung des myokardialen Blutflusses, der koronaren Flussreserve und des minimalen koronaren Widerstandes unter Dipyridamolstimulation innerhalb von 18 Stunden nach der Lipidapherese [Mellwig, Baller, Gleichmann et al., 1998; Mellwig, Baller, Schmidt et al., 2003].

Inwieweit auch eine Entfernung von Lp(a) aus dem Plasma mittels Lipidapherese zu einer Verbesserung der koronaren Vasomotion führt und in welchem Zeitraum dies möglich ist, bleibt bislang weitgehend unklar. Es gibt nur Einzelfallberichte und Studien mit geringer Fallzahl, die bei Patienten mit Hyperlipoproteinämie(a) und KHK die Effektivität der Lipidapherese für Langzeiteffekte nachweisen bzw. mit denen die klinischen Folgen einer Lp(a)-Reduktion beurteilt werden können [Daida, Lee, Kanoh et al., 1994; Straube & Kingreen, 1998; Ullrich, Lackner & Schmitz, 1998; Geiss, Parhofer, Donner et al., 1999]. Dies liegt einerseits am erheblichen Aufwand und den hohen Kosten des Verfahrens, das prospektive Untersuchungen an einem größeren Kollektiv über längere Zeiträume bisher nicht ermöglichte. Andererseits gibt es bislang auch keine Richtlinien des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) zur Indikation der Lipidapherese bei Hyperlipoproteinämie(a) [Bundesanzeiger, 2007]; deshalb wird die Therapie derzeit nur im Rahmen von Einzelfallentscheidungen bewilligt.

Das primäre Ziel der vorliegenden Pilotstudie war, die These einer Verbesserung der koronaren Vasomotion über Veränderungen der myokardialen Perfusion und kardialen Funktion nach einer einmaligen Lipidapherese bei Patienten mit Hyperlipoproteinämie(a) und KHK zu überprüfen und durch kurzzeitiges Follow-up zu verschiedenen Messzeitpunkten nach der Lipidapherese im Verlauf zu beurteilen.

Hierfür wurde die kardiale Magnetresonanztomographie eingesetzt, mit der es möglich ist, die myokardiale Perfusion in Ruhe sowie unter Belastung zu bestimmen. Sekundäre Ziele bestanden in der Überprüfung der Sicherheit und Verträglichkeit der angewandten Methoden sowie in der Beurteilung der Veränderungen der Lipidwerte sowie rheologischer Parameter nach der Lipidapherese.