

## 2. Theoretische Grundlagen

### 2.1 Arteriosklerose

Die WHO definiert die Arteriosklerose als eine „(...) variable Kombination von Veränderungen der Arterienintima, bestehend aus herdförmigen Ansammlungen von Lipiden, komplexen Kohlenhydraten, Blut und Blutbestandteilen, Bindegewebe und Kalziumablagerungen, verbunden mit Veränderungen der Media in großen und mittleren elastischen und muskulären Arterien“ [World Health Organisation, 1958].

Ausgangspunkt der Atherogenese ist die geschädigte Funktion des Gefäßendothels, welche die Einwanderung von Monozyten in die Gefäßwand begünstigt. Nach der Einwanderung in die Gefäßwand wandeln sie sich zu Makrophagen und diese zu Schaumzellen um und bilden zusammen mit Lymphozyten die sog. „fatty streaks“; diese sind sichtbare und leicht gewölbte Ablagerungen an den Innenwänden der Arterien, die durch die Akkumulation von mit Lipiden angereicherten Makrophagen innerhalb der Arterienwände entstehen und makroskopisch sichtbar sind [Stary, 1994]. Fortgesetzte Zellmigration und Wachstumsreize für die glatten Muskelzellen führen zur Bildung fortgeschrittener Läsionen und fibröser Plaques. Die Plaques wachsen schließlich in das Gefäßlumen hinein und führen durch die Unebenheit der Oberfläche und später durch die Gefäßstenose zu einer Veränderung und Behinderung des Blutflusses. Wird das Gefäßendothel an einer Stelle aufgebrochen und das thrombogene subintimale Gewebe freigelegt, entsteht ein kleiner Thrombus. Dieser wird meist langsam in den Plaque integriert. Es kann aber auch durch weitere Thrombusapposition auf dem Gefäßdefekt zu einer raschen Zunahme der Stenose bis hin zum Verschluss des Gefäßes kommen. Der Thrombus kann durch das körpereigene Fibrinolyse-System auch wieder beseitigt werden [Ross, 1993], bevor es zu einem Infarkt des abhängigen Gewebes kommt.

Es gibt eine Vielzahl an Faktoren, welche arteriosklerotische Prozesse auslösen und den Verlauf der Atherosklerose beeinflussen. Als sog. Risikofaktoren gelten heute arterielle Hypertonie, Hyperlipidämie, Diabetes mellitus, Nikotinkonsum und Alter [Kannel, 1983]; aber auch die Lebensweise, kalorien- und fettreiche Ernährung, Bewegungsmangel, Stress sowie genetische und konstitutionelle Faktoren spielen eine wesentliche Rolle [The pooling project research group, 1978].

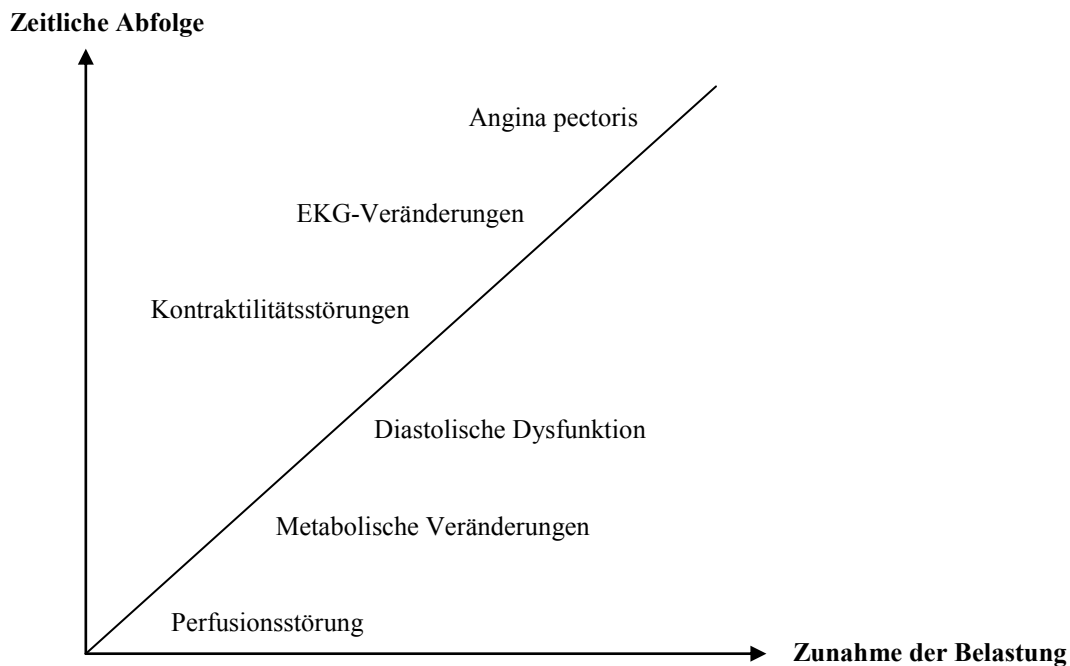
Die arteriosklerotischen Veränderungen der großen Gefäße verursachen verschiedene klinische Krankheiten wie koronare Herzkrankheit, periphere arterielle Verschlusskrankheit und zerebrovaskuläre Erkrankungen.

### 2.2 Koronare Herzkrankheit

Die KHK gehört in den westlichen Industrieländern seit vielen Jahren zu den häufigsten Ursachen von Morbidität und Mortalität. Nach Angaben des Statistischen Bundesamtes verstarben in Deutschland im Jahr 2004 152.659 Personen an einer chronisch ischämischen Herzkrankheit; das waren 11,1% der gestorbenen Frauen und 9,3% der verstorbenen Männer [Schelhase & Rübenach, 2006]. Auch die Prävalenz für ischämische Herzkrankheiten hat in den letzten Jahren stark zugenommen; sie liegt bei der erwachsenen Bevölkerung, bezogen auf 1 Jahr, bei 5%; die Lebenszeitprävalenz für die KHK beträgt dagegen bei Männern 30%, bei Frauen 15% [Herold, 2003].

Die KHK ist die Manifestation der Arteriosklerose an den epikardialen Koronargefäßen, die den Herzmuskel mit Sauerstoff versorgen. Hierbei besteht eine akute oder chronische Störung der Herzfunktion infolge eines Missverhältnisses zwischen Sauerstoffangebot und Sauerstoffbedarf des Myokards. Bis zu einer Lumeneinengung von ca. 50% bleibt der maximale Blutfluss bei Belastung weitgehend konstant. Bei einer > 80%-igen Stenose eines epikardialen Koronargefäßes kann es dann unter körperlicher oder medikamentös induzierter Belastung über eine Steigerung des myokardialen Sauerstoffverbrauches zu einer Myokardischämie kommen. Bei einer Stenose > 90-95% resultiert in der Regel trotz maximaler Dilatation der Widerstandsgefäße eine Ruheischämie. Symptome und zeitlicher Verlauf der KHK können sehr unterschiedlich sein und von asymptomatischen Verlaufsformen bis hin zum Auftreten akuter Ereignisse wie einem Myokardinfarkt reichen. Der zeitliche Ablauf der pathophysiologischen Vorgänge im Rahmen einer belastungsinduzierten myokardialen Perfusionsstörung wird als sog. Ischämiekaskade bezeichnet [Nixdorff, Mohr-Kahaly, Wagner et al., 1997] und ist in Abbildung 1 graphisch dargestellt.

Abb. 1: vereinfachte Darstellung der Ischämiekaskade



Die Ischämie beginnt mit einer Perfusionsheterogenität zwischen Subendo- und Subepikard; nachfolgend entstehen metabolische Veränderungen, gefolgt von einer diastolischen Dysfunktion und regionalen Kontraktilitätsstörungen (Wandbewegungsstörungen); erst später treten EKG-Veränderungen sowie Angina pectoris auf.

Die Myokardischämie kann sich subjektiv in Form einer Angina pectoris manifestieren oder objektiv im Elektrokardiogramm durch ST-Streckenveränderungen, bei der (Doppler)-Echokardiographie durch eine verschlechterte regionale oder globale Herzfunktion oder bei der Magnetresonanztomographie (MRT), Single-Photon-Emissions-Computer-Tomographie (SPECT) und Positronen-Emissions-Tomographie (PET) durch eine eingeschränkte Perfusion nachgewiesen werden. Da die Reduktion der myokardialen Perfusion am Anfang der Ischämiekaskade steht, erscheint es wünschenswert, diese als Ursache von funktionellen Veränderungen frühzeitig zu erfassen. Die kardiale Magnetresonanztomographie konnte sich bei der Diagnostik der KHK als nichtinvasives und risikoarmes Verfahren in den letzten Jahren auch außerhalb experimenteller Anwendungen etablieren [Pennel, Sechtem, Higgins et al., 2004]. Auf die Besonderheiten und Vorteile der Magnetresonanztomographie wird in Kapitel 2.6 detaillierter eingegangen.

### 2.3 Regulation der arteriellen Koronarperfusion

Das Herz wird von der rechten und linken Koronararterie mit Blut versorgt. Die Koronararterien entspringen kurz oberhalb der Aortenklappe aus der Aorta ascendens. Im Verlauf durch das epikardiale Fettgewebe teilt sich die linke Koronararterie in den Ramus interventricularis anterior und den Ramus circumflexus auf. Für die Beurteilung der KHK werden die rechte Koronararterie sowie die beiden Äste der linken Koronararterie jeweils als einzelnes Gefäß betrachtet. Daraus ergibt sich die Nomenklatur der koronaren Ein-, Zwei- und Dreigefäßerkrankung. Die drei großen epikardialen Gefäße verzweigen sich in Gefäße mit kontinuierlich abnehmenden Durchmessern, die z.T. senkrecht durch das Myokard zum Endokard hin verlaufen. Im Myokard kommt es zu weiteren asymmetrischen Teilungen der Gefäße mit Ausbildung eines bis zum Endokard reichenden Gefäßbaumes. Die kleinsten Einheiten der Gefäße, die Arteriolen, besitzen einen Durchmesser von weniger als 100 µm, sind durch große Strömungswiderstände und kleine Kapazitäten gekennzeichnet und stellen aufgrund ihrer geringen Weite den größten Teil des Widerstandes im koronaren Gefäßbaum dar; sie werden daher als arterioläre Widerstandsgefäße bezeichnet. Durch eine stark entwickelte Muskelschicht sind sie zu einer relativ großen Variation ihres Lumens befähigt und können so je nach myokardialem Bedarf durch Veränderungen der Gefäßweite bzw. des Strömungswiderstandes eine adäquate Perfusion und Sauerstoffversorgung sicherstellen [Marcus, Chilian, Kanatsuka et al., 1990]. Den Arteriolen schließen sich eng vernetzte Endstrombahnen, die sog. Kapillaren an, die durch eine große Querschnittsoberfläche und geringe Fließgeschwindigkeit optimale Bedingungen für den Gas- und Stoffaustausch mit den Geweben bieten. Eine optimale Sauerstoffversorgung wird durch Anpassung des koronaren Blutflusses ermöglicht. Eine ausreichende Sauerstoffversorgung des Herzens ist gewährleistet, wenn das Sauerstoffangebot dem Sauerstoffverbrauch entspricht. Da die Sauerstoffextraktion aus dem Blut bereits in Ruhe nahezu ausgeschöpft ist, kann ein steigender Sauerstoffbedarf unter Belastungen wie Herzfrequenzanstieg, Nachlaststeigerung oder Kontraktilitätszunahme nicht durch eine vermehrte Sauerstoffextraktion, sondern nur durch eine Steigerung der Perfusion bis auf das 5-fache gedeckt werden [Feigl, 1983]. Die gesteigerte Perfusion wird durch eine Dilatation der Koronargefäße ermöglicht. Die Perfusion der Koronarien erfolgt während der Diastole. Das Subendokard ist 5-25% höher als das Subepikard perfundiert, sodass ein Durchblutungsgefälle vom Subendokard zum Subepikard hin besteht [Austin, Aldea, Coggins et al., 1990]. Hierfür werden eine vermehrte diastolische Vasodilatation [Klocke, 1976] sowie ein durch die Mikroarchitektur bedingter geringerer Gefäßwiderstand verantwortlich gemacht [Chilian, 1991].

Der Durchblutungsgradient wird auch durch die Entfaltung systolisch stärker komprimierter Gefäße im Subendokard erklärt, die sich im Subepikard aufgrund der niedrigeren Wanddrücke nur in geringerem Ausmaß findet [Goto, Flynn, Doucette et al., 1991].

Die Perfusion des Herzens steht unter dem Einfluss vieler Faktoren, deren physiologische Bedeutung in den einzelnen Abschnitten des Koronarsystems beträchtlich variieren kann, zum Teil aber auch noch nicht hinreichend geklärt ist. Für metabolische, myogene, neurohumorale und v.a. endothelvermittelte Faktoren ist eine Beteiligung an Regulationsmechanismen des Gefäßtonus bzw. der Durchblutung nachgewiesen [Jones, Kuo, Davis et al., 1995].

Als Mediatoren der metabolischen Steuerung der Koronarperfusion werden Änderungen des lokalen Sauerstoff- und Kohlendioxidpartialdruckes, der Elektrolytzusammensetzung, aber auch eine Beteiligung von Adenosin, Adenosinphosphat und anderen Faktoren diskutiert. Besteht ein erhöhter Sauerstoffbedarf des Herzens, kommt es zur Ausschüttung körpereigener Metabolite, die durch Diffusion in die Gefäßwand gelangen und zur Gefäßerweiterung führen. In distalen Gefäßabschnitten wie den Arteriolen lässt sich die größte Auswirkung der metabolischen Kontrolle beobachten, da hier die höchste Sensitivität gegenüber gewebeeigenen Überträgerstoffen besteht. Die Gefäßweite insbesondere der Kapillaren, die keine muskulären Wandelemente besitzen, ist von dem jeweils wirksamen transmuralen Druck, d.h. von der Differenz des kapillären Blutdrucks und des äußeren Gewebedruckes abhängig. Bei dieser sog. myogenen Regulation führt eine Erhöhung des transmuralen Drucks zu einer Vasokonstriktion, während eine Verminderung in einer Vasodilatation resultiert. Die Weite der Arteriolen wird auch neural über das vegetative Nervensystem gesteuert. Das sympathische Nervensystem kann über  $\alpha$ - und  $\beta$ -Rezeptoren insbesondere den Tonus epikardialer Leitungs- und kleinerer Widerstandsgefäße beeinflussen. Infolge der unterschiedlichen Verteilung der Rezeptoren kommt es nach Erregung der  $\alpha$ -Rezeptoren zu einer Vasokonstriktion größerer Gefäße, gleichzeitig über die  $\beta$ -Rezeptoren zu einer Vasodilatation kleinerer Gefäße. Dank dieser Regulation ist auch während sympathischer Stimulation eine ausreichende subendokardiale Perfusion vorhanden. Der während der Systole eingeschränkten Durchblutung subendokardialer Bereiche kann durch eine rezeptorvermittelte Vasokonstriktion der epikardialen Leitungsgefäße entgegengewirkt werden [Huang & Feigl, 1988]. Auch humorale Faktoren wie z.B. Vasopressin und Angiotensin II tragen zur Regulation des koronaren Gefäßtonus bei.

Da aber hohe Plasmaspiegel erforderlich sind, um direkte Effekte an den Koronargefäßen zu erzielen, ist die physiologische Relevanz dieser Substanzen bzgl. der Regulation der Koronarperfusion eher gering.

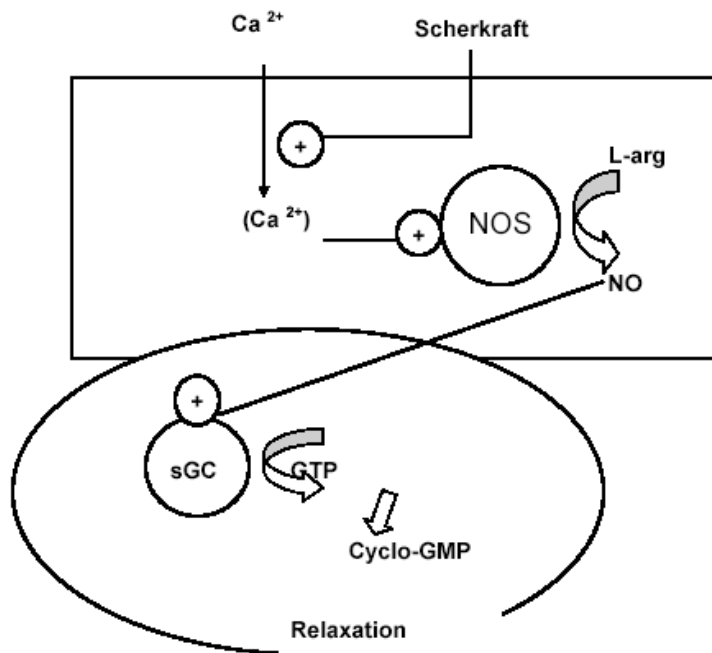
Eine neurohumorale Steuerung des Kapillardurchmessers ist wenig wahrscheinlich, da glatte Muskulatur an den Kapillaren nicht vorhanden ist. Die entscheidende Rolle bei der Regulation des koronaren Blutflusses und der Kontrolle des vaskulären Tonus kommt hierbei dem Gefäßendothel über die Synthese einer Vielzahl vasoaktiver Mediatoren zu. Die Funktionen des Endothels werden daher nachfolgend dargestellt.

### 2.3.1 Endothelabhängige Vasodilatation/endotheliale Dysfunktion

Das Endothel ist eine einschichtige, die Innenwand der Gefäße auskleidende Zellschicht, der als Grenzschicht zwischen dem strömendem Blut und der Gefäßwand vielfältige Funktionen zukommen. So reguliert das Endothel durch die Freisetzung vasoaktiver Substanzen den lokalen Gefäßtonus, die Adhäsivität für Leukozyten und Thrombozyten und die Proliferation glatter Muskelzellen [Vane, Änggard & Botting, 1990; Moncada & Higgs, 1993]. Auf verschiedene physikalische und chemische Einflüsse hin werden vom Endothel vasoaktive Substanzen freigesetzt, welche in die Gefäßwand abgegeben werden und dort ihre Wirkung entfalten. Ein wichtiger Mediator dieser Funktionen ist der sog. EDRF (endothelium-derived relaxing factor), welcher 1980 entdeckt [Furchgott & Zawadzki, 1980] und später als Stickstoffmonoxid (NO) identifiziert wurde [Palmer, Ferrige & Moncada, 1987]. Die NO-Synthese der Endothelzellen erfolgt aus der Aminosäure L-Arginin, wobei die Reaktion durch die endotheliale NO-Synthase (e-NOS) katalysiert wird [Palmer, Ashton & Moncada, 1988]. Eine abluminale Freisetzung von NO führt über eine Aktivierung der Guanylatzyklase und Bildung von zyklischem Guanosinmonophosphat (cGMP) zu einer Relaxation glatter Gefäßmuskelzellen. Vom Endothel werden noch weitere Substanzen wie Prostazyklin, Endothelin und ein nicht näher identifizierter hyperpolarisierender Faktor (endothelium derived hyperpolarisation factor = EDHF) gebildet [Feletou & Vanhoutte, 1988], die bei der Steuerung der Gefäßfunktion eine Rolle spielen.

Die endothelabhängige Vasodilatation erfolgt sowohl durch eine basale als auch durch eine stimulierte Freisetzung von NO. Letztere ist bei einer mechanischen Stimulation des Endothels durch Scherkräfte des vorbeiströmenden Blutes z.B. im Rahmen einer Hyperämie bei körperlicher Belastung möglich; sie wird als flussvermittelte Vasodilatation bezeichnet [Rubanyi, Romero & Vanhoutte, 1986]. In Abbildung 2 ist das Prinzip der endothelabhängigen, flussvermittelten Vasodilatation schematisch dargestellt.

Abb. 2: Endothelabhängige, flussvermittelte Vasodilatation



Scherstress am Endothel bewirkt einen erhöhten Einstrom von Calcium; der Anstieg der intrazellulären Calciumkonzentration führt zur Stimulation der NO-Synthase. Nach Diffusion in die Gefäßmuskulatur löst NO durch Stimulation der Guanylatcyclase über erhöhte GMP-Spiegel die Relaxation der Muskelzelle [Moncada & Higgs, 1993].

GTP: Guanosintriphosphat; Cyclo-GMP: zyklisches Guanosinmonophosphat; L-arg: L-Arginin; sGC: lösliche Guanylatcyclase; NO: Stickstoffmonoxid; NOS: NO-Synthase;  $Ca^{2+}$ : Calcium-Kationen

Zum anderen kann es auch durch eine Reihe von Substanzen wie Acetylcholin, Bradykinin, Substanz P, Serotonin oder Adenosindiphosphat über Rezeptoren zur NO-Bildung und damit zur sog. rezeptorvermittelten Vasodilatation kommen [Moncada, Palmer & Higgs, 1991]. Allerdings ist die vasodilatierende Wirkung von Substanzen wie Serotonin und Acetylcholin an das Vorhandensein eines intakten Endothels gebunden. Bei einer endothelialen Schädigung kommt es hingegen über eine direkte Wirkung auf die glatte Muskulatur zu einer Vasokonstriktion. Angesichts der vielfältigen Aufgaben des Endothels wird deutlich, welche Folgen aus einer gestörten Endothelfunktion resultieren können. Eine Beeinträchtigung der normalen Endothelfunktionen wird als endotheliale Dysfunktion bezeichnet. Sie geht als initiiierendes Ereignis morphologisch nachweisbaren arteriosklerotischen Veränderungen voraus. Die Entstehung arteriosklerotischer Läsionen im Rahmen der endothelialen Dysfunktion wird über verschiedene Mechanismen gefördert.

Hierzu gehören eine erhöhte Durchlässigkeit der Gefäßwand für Lipoproteine, Monozyten und Makrophagen mit resultierender Akkumulation in der Gefäßwand, eine Hyperadhäsivität für Thrombozyten sowie eine verstärkte Migration und Proliferation glatter Muskelzellen [Ross, 1993]. Charakteristisch für die endotheliale Dysfunktion ist die Einschränkung der endothelabhängigen Vasodilatation bzw. die Unfähigkeit der Gefäße, auf die endogene NO-Freisetzung mit einer Dilatation zu reagieren. Schlüsselfaktor ist eine verminderte Bioverfügbarkeit von NO. Dieser können als Ursachen eine verminderte NO-Synthese z.B. durch eine verminderte Expression der eNOS, aber auch Störungen der rezeptorvermittelten NO-Freisetzung bzw. der Signalübertragung vom Rezeptor ins Zellinnere oder eine Inaktivierung bzw. ein vermehrter Abbau von NO durch Sauerstoffradikale zugrunde liegen [Drexler & Hornig, 1999].

Eine Reihe kardiovaskulärer Risikofaktoren wie Hypercholesterinämie, Diabetes mellitus, Rauchen, arterieller Hypertonus, aber auch erhöhtes Lp(a) führen über eine verminderte NO-Bioaktivität zu einer gestörten endothelabhängigen Vasodilatation [Vita, Treasure, Nabel et al., 1990; Zeiher, Drexler, Saurbier et al., 1993; Schächinger, Halle, Minners et al., 1997; Wu, Berglund, Dimayuga et al., 2004]. So kann es bei einer endothelialen Dysfunktion der koronaren Widerstandsgefäße auch ohne Nachweis sichtbarer arteriosklerotischer Prozesse oder auch bei nur geringen bis mittelgradigen Koronarläsionen der epikardialen Gefäße zu einer Beeinträchtigung der Myokardperfusion mit Ischämie kommen, wenn z.B. bei Stress oder körperlicher Belastung die endothelabhängige Vasodilatation aufgehoben ist oder eine paradoxe Vasokonstriktion auftritt [Zeiher, Krause, Schächinger et al., 1995].

Die Messung der Endothelfunktion in vivo kann invasiv oder nichtinvasiv erfolgen. Im Koronarsystem wird sie meist mit dem sog. Acetylcholintest invasiv bestimmt. Dabei werden nach intrakoronarer Gabe von Acetylcholin in steigender Dosierung Änderungen des Gefäßdurchmessers mit quantitativer Angiographie gemessen. Angesichts der Invasivität sowie des Aufwandes der Methode sollte sie nur bei solchen Patienten durchgeführt werden, bei denen eine Indikation zur Koronarangiographie besteht. Mittels Venenverschluss-Plethysmographie werden Blutflusssteigerungen am Unterarm auf verschiedene vasoaktive Medikamente nach Kanülierung der A. brachialis ermittelt. Die Methode ist semi-invasiv und reflektiert die Funktion der Widerstandsgefäße. Für die Messung der peripheren Endothelfunktion eignet sich die sog. Brachialismethode, bei der die flussvermittelte Vasodilatation (flow-mediated vasodilation, FMD) nach Hyperämie nichtinvasiv mittels hochauflösendem Ultraschall beurteilt wird.



Die Methode ist nicht invasiv, hat aber den Nachteil, dass eine systemische Arterie stellvertretend für das Koronarsystem untersucht wird. Einige Studien konnten allerdings zeigen, dass die flussvermittelte Dilatation der A. brachialis relativ gut mit funktionellen und morphologischen Veränderungen der Koronarien korreliert [Anderson, Uehata, Gerhard et al., 1995]. Bei der Interpretation eines FMD-Wertes muss aber berücksichtigt werden, dass es verschiedene Faktoren gibt, die die flussvermittelte Vasodilatation beeinflussen können. Hierzu gehören u.a. der Gefäßdurchmesser, Alter und Geschlecht der Person [Celermajer, Sorensen, Gooch et al., 1992; Celermajer, Sorensen, Spiegelhalter et al., 1994], eine vasoaktive Begleitmedikation, entzündliche Prozesse sowie auch Änderungen in der Ausprägung der kardiovaskulären Risikofaktoren. Zudem fehlen bislang eine Standardisierung sowie eindeutig definierte Normwerte.

## 2.4 Lipoprotein (a)

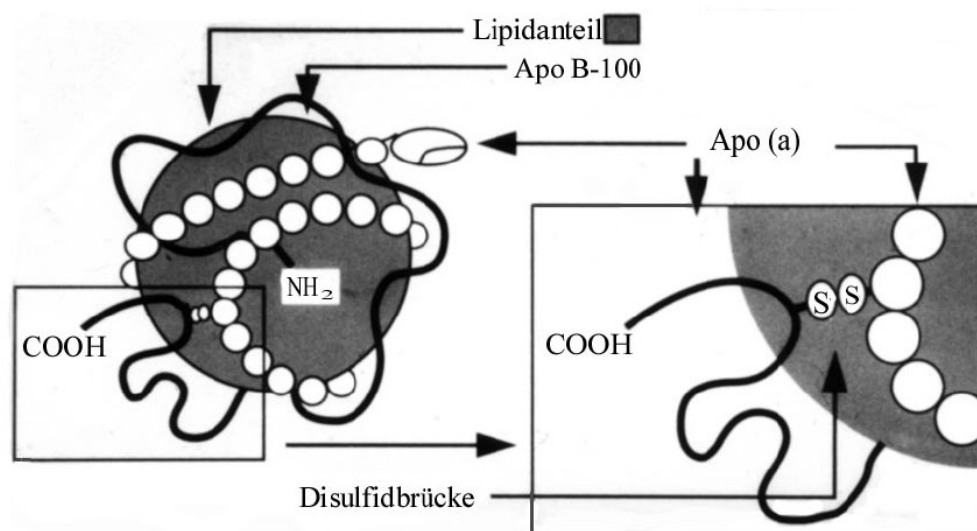
### 2.4.1 Struktur und Genetik

Strukturell ist Lp(a) dem LDL-Cholesterin sehr ähnlich. Wie alle Lipoproteine setzt es sich aus einem Lipid- und einem Proteinanteil zusammen. Den nicht polaren Lipidkern bilden vor allem Triglyceride und Cholesterinester. An der Oberfläche befinden sich polare Phospholipide und nicht verestertes Cholesterin. Jene oberflächlichen, wasserlöslichen Lipide sind mit amphiphilen Proteinen assoziiert. Diese Proteine werden Apolipoproteine (Apo) genannt. Apolipoproteine interagieren mit Zelloberflächenrezeptoren und spielen eine zentrale Rolle für die rezeptorvermittelte zelluläre Lipoproteinaufnahme. Darüber hinaus dienen sie der Stabilisierung des Partikels und fungieren als Kofaktoren für Enzyme. Lp(a) enthält zwei Apolipoproteine: Apolipoprotein B 100 (Apo B 100) und das Lp(a)-spezifische Apolipoprotein(a) (Apo(a)). Beide sind über eine Disulfidbrücke miteinander verknüpft [Fless, ZumMallen & Scanu, 1986]. Apo(a) weist eine hohe Homologie zu Plasminogen auf, dem Schlüssel-Proenzym der fibrinolytischen Kaskade [Eaton, Fless, Kohr et al., 1987; Kratzin, Armstrong, Niehaus et al., 1987]. Plasminogen besteht aus einem N-terminalen Anfang mit 76 Aminosäuren, an den sich fünf verschiedene sog. „Kringel“ (Kringel I-V) anschließen. Diese „Kringel“-Domänen sind in drei Schleifen konfigurierte Proteinketten. Ein Kringel besteht aus 78-80 Aminosäuren. An den Kringel Nr. V schließt sich eine Proteaseregion an, die nach Aktivierung zu Plasmin fibrinolytisch wirksam wird. Beim Apo(a) schließt sich an den N-terminalen Anfang eine Struktur an, die hochhomolog zu Kringel IV des Plasminogens ist.

Die Sequenz endet mit einem Kringel, der eine große Homologie zu Kringel V des Plasminogens besitzt, gefolgt von einer Serinproteaseregion, die zu einem großen Anteil mit der des Plasminogens übereinstimmt. Die Kringel IV-Homologen des Apo(a) können in 10 Typen unterschieden werden, wovon der Kringel IV-Typ 2 innerhalb des Apo(a)-Moleküls in sehr variabler Anzahl (3 - > 40) identischer Kopien vorliegen kann [Marcovina, Koschinsky, Albers et al., 2003]. Die Kringel I, II und III von Plasminogen fehlen bei Apo(a). Im Gegensatz zu Plasminogen kann Apo(a) nicht durch Tissue Plasminogen Activator (tPA), Urokinase oder Streptokinase in eine aktive Protease umgewandelt werden [Salonen, Jauhiainen, Zardi et al., 1989].

In Abbildung 3 ist ein Lipoprotein(a)-Molekül schematisch dargestellt. Der Aufbau einer Kringelstruktur ist aus Abbildung 4 ersichtlich.

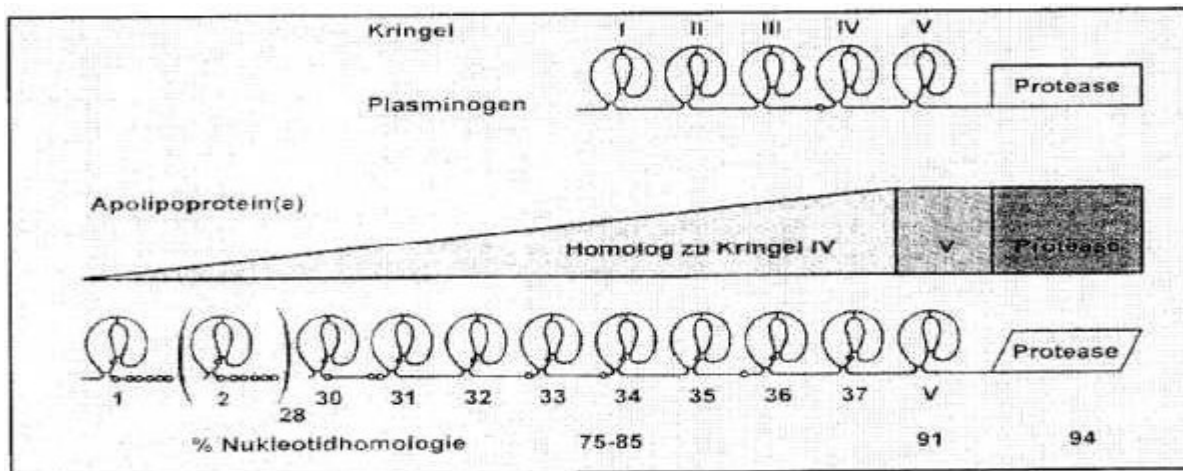
Abb. 3: Schematische Darstellung der Lipoprotein(a)-Struktur



Das Apo B 100 des LDL und das Lp(a)-spezifische Apo(a) sind über eine Disulfidbrücke (S-S) miteinander verbunden; NH<sub>2</sub>: Amino-Gruppe; COOH: Carboxyl-Gruppe

[Martini, 2001]

Abb. 4: Schematischer Aufbau einer Kringelstruktur



Apo(a) enthält neben einer inaktiven Proteasedomäne eine Kringel-Struktur, die dem Kringel V des Plasminogens entspricht sowie eine unterschiedliche Anzahl von Kringel-Strukturen, die dem Kringel IV von Plasminogen entsprechen. Die Anzahl dieser Kringel IV-Strukturen bedingt verschiedene Isoformen [Helmhold, 1995].

1987 gelang es Utermann et al. zum ersten Mal, 6 Apo(a)-Isoformen im Serum darzustellen. Inzwischen sind sogar über 30 verschiedene Isoformen nachgewiesen [Utermann, Menzel, Kraft et al., 1987]. Bei einer einzelnen Person findet man jedoch nur ein oder zwei Isoformen. Die verschiedenen Apo(a)-Isoformen unterscheiden sich in ihrem relativen Molekulargewicht bzw. in ihrer Länge durch die unterschiedliche Anzahl der Kringel IV-Strukturen. Der Längenpolymorphismus des Gens und damit die Größe des Apo(a)-Proteins haben eine direkte Auswirkung auf die Lp(a)-Konzentration; hier besteht eine starke inverse Korrelation, d.h. Personen mit niedermolekularem Apo(a) haben eine hohe Lp(a)-Plasmakonzentration und umgekehrt [Gavish, Azrolan & Breslow, 1989]. Mit Hilfe molekulargenetischer Methoden kann die Anzahl der Kringel IV-Wiederholungen in jedem Apo(a)-Allel genau bestimmt werden. Durch vergleichende Analysen der Apo(a)-Allelfrequenzen bei Patienten mit KHK und Kontrollen konnte gezeigt werden, dass bei Patienten mit KHK vermehrt Apo(a)-Allele mit einer geringeren Anzahl von Kringel IV-Wiederholungen ( $< 23$ ) zu finden sind, dagegen jene mit einer hohen Anzahl von Kringel IV-Wiederholungen häufiger bei gesunden Personen vorkommen [Kraft, Lingenhel, Köchl et al., 1996].

### 2.4.2 Epidemiologie

In der europäischen Bevölkerung findet sich eine linksschiefe, aber kontinuierliche Verteilung der Lp(a)-Serumkonzentrationen. Die Lp(a)-Konzentration variiert interindividuell zwischen  $< 0,5$  mg/dl bis  $> 400$  mg/dl, die meisten Personen weisen aber sehr niedrige Konzentrationen  $< 10$  mg/dl auf [Utermann, Menzel, Kraft et al., 1987; Kronenberg, Kronenberg, Kiechl et al., 1999]. Bei einem einzelnen Individuum ist der Wert sehr konstant, da er genetisch determiniert und kaum durch exogene Faktoren modulierbar ist. Zwischen verschiedenen Bevölkerungsgruppen gibt es jedoch erhebliche Unterschiede [Sandholzer, Hallmann, Saha et al., 1991]. Ein besonders hohes Risiko haben Personen, bei denen sowohl hohe LDL- als auch hohe Lp(a)-Konzentrationen vorliegen. Dies konnte in einer Studie bei Patienten mit familiärer Hypercholesterinämie nachgewiesen werden [Armstrong, Cremer, Eberle et al., 1986].

### 2.4.3 Metabolismus

Über den Stoffwechsel von Lp(a) ist wenig bekannt. Aus Untersuchungen bei lebertransplantierten Patienten konnte nachgewiesen werden, dass nur die Leber zur Apo(a)-Synthese befähigt ist [Kraft, Menzel, Hoppichler et al., 1989]. In metabolischen Umsatzstudien ließ sich nachweisen, dass die Syntheserate von Lp(a) sehr stark von der Plasmakonzentration und damit von der Apo(a)-Isoform abhängt. Daraus ergibt sich, dass die Plasmakonzentration überwiegend von der Syntheserate, kaum aber von der Rate des Katabolismus bestimmt wird [Krempler, Kostner, Bolzano et al., 1980]. Der genaue Abbauweg von Lp(a) ist unbekannt. Obwohl die Zusammensetzung von Lp(a) von LDL dominiert wird, scheint ein Abbau des Lp(a) über den LDL-Rezeptor keine wesentliche Rolle zu spielen. In den letzten Jahren wurden auch andere Mitglieder der LDL-Rezeptorfamilie (z.B. Very Low Density Lipoprotein-Rezeptor (VLDL-Rezeptor), Megalin-Gp330) genannt, die am Lp(a)-Abbau beteiligt sein könnten. Einige Ergebnisse weisen darauf hin, dass Lp(a) in der Niere durch Proteasen abgebaut wird; so können Teile der Apo(a)-Fragmente im Urin nachgewiesen werden [Mooser, Marcovina, White et al., 1996]. Zudem werden bei Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz oder nephrotischem Syndrom erhöhte Lp(a)-Konzentrationen beobachtet [Kronenberg, Trenkwalder, Dieplinger et al., 1996], sodass der Niere eine größere Rolle beim Lp(a)-Katabolismus zugeschrieben wird.

#### 2.4.4 Pathogenität

Der genaue Pathomechanismus von Lp(a) ist noch nicht hinreichend geklärt. Einige Studien konnten nachweisen, dass Lp(a) die fibrinolytische Aktivität senkt, indem Apo(a) aufgrund seiner Homologie mit Plasminogen um die Bindung an den Plasminogenrezeptor auf peripheren Blutzellen und endothelialen Gefäßzellen konkurriert und damit dessen Umwandlung zu Plasmin behindert [Gonzalez-Gronow, Edelberg & Pizzo, 1989]. Neben diesem thrombogenen wird dem Lp(a) auch ein atherogener Pathomechanismus zugeschrieben, bei dem Lp(a) mit Glycosaminoglykanen der Intima von Arterien interagiert. Wahrscheinlich kommt es infolge dieser Interaktion zur extrazellulären Anreicherung von Lp(a) in der Intima. Diese Vermutung bestätigen Studienergebnisse mit Nachweis von Apo(a) in atherosklerotischen Plaques sowie in resezierten Gefäßstücken nach Bypassoperationen [Rath, Niendorf, Reblin et al., 1989; Beisiegel, Niendorf, Wolf et al., 1990]. Durch die Hemmung der Plasminbildung kommt es auch zu einer geringeren Aktivierung von TGF- $\beta$  (transforming growthfactor-beta). Studien deuten darauf hin, dass TGF- $\beta$  eine Schlüsselrolle bei der Hemmung der Atherogenese einnimmt [Grainger, Kemp, Metcalfe et al., 1995] und die Genexpression der endothelialen NO-Synthase stimuliert [Inoue, Venema, Sayegh et al., 1995]. Aus der verminderten Expression der NO-Synthase resultiert eine Hemmung der rezeptor- und strömungsvermittelten endothelabhängigen Vasodilatation. Bei gestörter Integrität des Endothels kann es auch seine vermittelnde Funktion der bedarfsgerechten Anpassung der Gefäßweite nicht mehr ausüben, wodurch es zu einer Beeinträchtigung der myokardialen Durchblutung kommt.

In einer Studie von Tsurumi waren bei Patienten ohne sichtbare Koronarsklerose erhöhte Lp(a)-Konzentrationen mit einer Beeinträchtigung der rezeptorvermittelten endothelabhängigen Vasodilatation assoziiert, welche nach intrakoronarer Gabe von Acetylcholin bestimmt wurde [Tsurumi, Nagashima, Ichikawa et al., 1995]. Diese Ergebnisse wurden in einer Studie aus Deutschland bei 108 Personen mit normalen oder nur geringfügig stenosierten Koronararterien bestätigt [Schachinger, Halle, Minners et al., 1997]; auch hier zeigte sich eine inverse Korrelation zwischen Lp(a)-Konzentration und der vasomotorischen Antwort auf Acetylcholin, d.h. mit steigendem Lp(a)-Spiegel kam es zu einer Zunahme der Vasokonstriktion; ein signifikanter Zusammenhang zwischen Lp(a)-Konzentration und der flussvermittelten Vasodilatation ließ sich in dieser Studie allerdings nicht nachweisen.

Eine andere Studie aus Japan bestätigte eine inverse Korrelation zwischen Höhe der Lp(a)-Konzentration und Beeinträchtigung der rezeptorvermittelten endothelialen Vasodilatation bei Personen mit im Normbereich liegenden Cholesterin- und Blutzuckerwerten [Ioka, Tasaki, Yashiro et al., 2002]. In einer späteren Untersuchung an einer multiethnischen Kohorte, die auch keine begleitenden Risikofaktoren wie z.B. eine Hypercholesterinämie aufwies, fand sich dann auch zwischen der Lp(a)-Konzentration bzw. der Apo(a)-Größe und der dopplersonographisch an der A. brachialis gemessenen flussvermittelten Vasodilatation ein inverser Zusammenhang, d.h. Personen mit einer Lp(a)-Konzentration  $> 30$  mg/dl sowie  $< 22$  Kringel IV-Wiederholungen zeigten ein geringeres Ausmaß der flussvermittelten Vasodilatation gegenüber Personen mit normalen Lp(a)-Spiegeln bzw.  $> 22$  Kringel IV-Kopien [Wu, Berglund, Dimayuga et al., 2004].

Zusammengefasst kann festgehalten werden, dass Lp(a) eine pathogenetisch relevante funktionelle Verbindung zwischen Arteriosklerose, Thrombose und endothelialer Dysfunktion darstellt, die koronare Vasomotion beeinträchtigt und daher eigenständig und durch Verstärkung weiterer Risikofaktoren eine progrediente Gefäßerkrankung verursachen bzw. unterhalten kann [Enas, Chacko, Senthilkumar et al., 2006].

### 2.4.5 Lp(a) und koronare Herzkrankheit

Ein Zusammenhang zwischen Lp(a) und KHK wurde erstmalig 1974 von Dahlen beschrieben [Dahlen, 1974]. Kostner et al. berechneten bei Lp(a)-Spiegeln  $> 30$  mg/dl ein 1,75fach erhöhtes Risiko für das Auftreten eines Myokardinfarktes [Kostner, Avogaro, Cazzolato et al., 1981]. Armstrong et al. beschrieben ein 2,7fach höheres Risiko für die Manifestation einer koronaren Herzkrankheit bei Patienten mit Lp(a)-Plasmakonzentrationen  $> 30$  mg/dl im Vergleich zu Patienten mit einem Lp(a)  $< 5$  mg/dl [Armstrong, Cremer, Eberle et al., 1986]. Die Kombination von erhöhten Lp(a)-Plasmaspiegeln und erhöhtem LDL-Cholesterin steigert hierbei das Risiko auf das Sechsfache. In nachfolgenden Querschnitts- und retrospektiven Studien wurden signifikant höhere Lp(a)-Konzentrationen bei Patienten mit Myokardinfarkt oder angiographisch dokumentierter KHK im Vergleich zu Kontrollen gemessen [Genest, Jenner, McNamara et al., 1991]. Die Ergebnisse der Framingham-Offspring-Kohorte bei 2191 Männern zwischen 20 und 55 Jahren zeigten über einen medianen Beobachtungszeitraum von 15,4 Jahren einen deutlichen Zusammenhang von KHK und erhöhten Lp(a)-Konzentrationen [Bostom, Cupples, Jenner et al., 1996].

Die Beobachtung, dass Lp(a) das Risiko des erhöhten LDL-Cholesterins vervielfacht, ließ sich auch in einer Zehnjahresauswertung der GRIPS-Studie (Göttingen Risk, Incidence and Prevalence Study), einer prospektiven Kohortenstudie, bestätigen [Cremer, Nagel, Labrot et al., 1997]. Lp(a)-Plasmakonzentrationen konnten nach LDL-Cholesterin und positiver Familienanamnese als wichtigster Einflusswert für den letalen oder nichttödlichen Herzinfarkt identifiziert werden. In der PROCAM-Studie (Prospektive Cardiovasculäre Münster-Studie), einer großen Untersuchung aus Deutschland, wurde Lp(a) als Risikofaktor für kardiovaskuläre Erkrankungen beschrieben; es zeigte sich bei steigender Lp(a)-Konzentration ein signifikant erhöhtes Risiko für ein koronares Ereignis und betraf besonders Patienten mit hohem LDL-Cholesterin, niedrigem HDL-Cholesterin, arteriellem Hypertonus oder anderen Gründen für ein global erhöhtes Risiko für Herz-Kreislauf-Ereignisse [von Eckardstein, Schulte, Cullen et al., 2001]. Durch das Zusammentreffen von erhöhten Lp(a)-Serumspiegeln mit weiteren Risikofaktoren der Arteriosklerose wird somit das Risiko erheblich gesteigert. Eine Metaanalyse von Danesh aus dem Jahr 2001 beurteilt eine Analyse von 27 prospektiv angelegten Studien; bei 5436 Patienten mit KHK und einem mittleren Beobachtungszeitraum von 10 Jahren ließ sich eine klare Assoziation von Lp(a) und KHK nachweisen [Danesh, Collins & Peto, 2000]. Die Assoziation wurde als unabhängig beurteilt, da sich nur eine geringe Beeinflussung durch andere Risikofaktoren ergab. Personen mit Lp(a)-Konzentrationen im oberen Drittel über dem Basiswert hatten ein um ca. 70% erhöhtes koronares Risiko verglichen mit Personen mit einem Lp(a)-Spiegel im unteren Drittel.

In einigen Studien konnte belegt werden, dass der Apo(a)-Genotyp die Inzidenz der koronaren Herzkrankheit beeinflusst. So wurden bei Patienten mit KHK vermehrt ein niedermolekularer Genotyp bzw. Apo(a)-Isoformen mit einer geringen Anzahl an Kringel IV-Wiederholungen nachgewiesen [Kronenberg, Kronenberg, Kiechl et al., 1999].

In einigen anderen Studien konnte keine sichere Assoziation zwischen Lp(a) und KHK demonstriert werden [Ridker, Hennekens & Stampfer, 1993; Alftan, Pekkanen, Jauhiainen et al., 1994]. Angesichts der widersprüchlichen Studienergebnisse erfolgte eine kritische Auseinandersetzung in Bezug auf Methodik, Analyseverfahren und andere Faktoren. Zum einen wurde Lp(a) in einigen Studien aus gefrorenen Proben analysiert; hierbei sind jedoch aufgrund der Instabilität des Lipoproteins Fehleranalysen häufig [Kronenberg, Trenkwalder, Dieplinger et al., 1996]. Wurde Lp(a) allerdings aus frischen Serumproben bestimmt, war der Zusammenhang zwischen Lp(a) und KHK positiv (PROCAM, Framingham).

Ferner wurden in einigen Studien lipidsenkende Medikamente verabreicht oder Patienten mit Arteriosklerose ausgeschlossen, sodass die Studienergebnisse vielfältig beeinflusst gewesen sein könnten. Darüber hinaus mangelt es bis heute an einer Standardisierung von Labormethoden, die eine Vergleichbarkeit von Studienergebnissen ermöglichen würden. Zusammenfassend belegen neuere Daten inklusive Metaanalysen bzw. Studien mit Analysen aus frischem Serum und prospektivem Studiendesign die positive Korrelation von Lp(a) mit kardiovaskulären Ereignissen, wobei höhere Lp(a)-Spiegel mit einem erhöhten Risiko verbunden sind [Craig, Neveux, Palomaki et al., 1998; Danesh, Collins & Peto, 2000; Ariyo, Thach & Tracy, 2003; Tsimikas, Brilakis, Miller et al., 2005] .

### 2.4.6 Lp(a) - Therapeutische Optionen

Die therapeutischen Möglichkeiten zur Absenkung erhöhter Lp(a)-Konzentrationen sind begrenzt. Körperliche Aktivität sowie diätetische Maßnahmen führen zu keiner Senkung des Lp(a)-Spiegels. Auf die medikamentöse Therapie und die Lipidapherese wird nachfolgend eingegangen.

#### 2.4.6.1 Medikamentöse Therapie

Durch die klassischen cholesterinsenkenden Medikamente wie CSE-Hemmer (Cholesterin-Synthese-Hemmer), Fibrate und auch Cholestyramin ist keine Senkung des Lp(a)-Spiegels möglich. Lediglich für Nikotinsäure wurde in mehreren Therapiestudien eine deutliche und reproduzierbare Absenkung des Lp(a) beschrieben. Carlson und Mitarbeiter zeigten 1989, dass sich durch eine Therapie mit 4 g Nikotinsäure pro Tag eine durchschnittliche Absenkung von 38% erzielen lässt [Carlson, Hamsten & Asplund, 1989]. Goldberg und Mitarbeiter führten im Jahr 2000 eine multizentrische Studie zur Überprüfung der Sicherheit und Effektivität von Niaspan durch. Erst bei einer Dosierung von 2000 bzw. 3000 mg pro Tag kam es zu einer signifikanten Reduktion um 24 bzw. 26% [Goldberg, Alagona, Capuzzi et al., 2000]. Allerdings wurden in diesen Studien keine Patienten mit deutlich erhöhten Lp(a)-Spiegeln untersucht ( $Lp(a) < 50 \text{ mg/dl}$ ), sodass für dieses Kollektiv das Ausmaß der möglichen Lp(a)-Reduktion nicht bekannt ist. Therapiebegrenzend war zudem bislang das vermehrte Auftreten von Nebenwirkungen wie z.B. einer Flushsymptomatik insbesondere bei höheren Dosierungen, die aber zur Erzielung einer signifikanten Lp(a)-Reduktion benötigt werden. Aus diesem Grund liegen bisher noch keine Endpunktstudien vor.



Auch für andere Medikamente und Substanzen wie z.B. Östrogene ist ein senkender Einfluss auf die Lp(a)-Konzentration beschrieben. Die Anwendung dieser Substanzen ist allerdings mit erheblichen Nebenwirkungen verbunden, die es nicht erlauben, diese Präparate therapeutisch einzusetzen.

#### 2.4.6.2 Lipidapherese

##### 2.4.6.2.1 Grundlagen

Die Lipidapherese stellt eine effektive, aber auch aufwändige und kostenintensive Methode dar, Plasmakonzentrationen des Lp(a) abzusenken; die erreichbare Lp(a)-Absenkung liegt hierbei je nach Verfahren und Behandlungsparametern zwischen 40-75% [Bosch, Lennertz, Schenzle et al., 2002; Julius, Metzler, Pietzsch et al., 2002]. Aufgrund der Wiederanstiegskinetik, die der des LDL-Cholesterins ähnelt, ist in der Regel eine wöchentliche Therapie erforderlich [Armstrong, Schuff-Werner, Eisenhauer et al., 1994]. Leitlinien für die Indikation bzw. Initiierung der Lipidapherese bei Personen mit Hyperlipoproteinämie(a) liegen derzeit nicht vor. Es wurde vorgeschlagen, die Indikation für eine Lipidapherese zu stellen, wenn Lp(a) > 60 mg/dl sowie LDL-Cholesterin ohne oder mit Therapie < 100 mg/dl liegen, alle anderen modifizierbaren kardiovaskulären Risikofaktoren therapiert sind und die kardiovaskuläre Krankheit dennoch progredient verläuft [Bosch, Braun, Fassbinder et al., 2002]. Diese Kriterien treffen nur auf wenige Patienten zu. Grundsätzlich handelt es sich um eine Ultima Ratio-Entscheidung bei einer kleinen Patientengruppe mit therapierefraktärem Verlauf.

Für die Senkung des Lp(a)-Spiegels kommen verschiedene Aphereseverfahren zum Einsatz:

##### *HELP (Heparininduzierte Extrakorporale LDL Präzipitation)-Apherese:*

Nach extrakorporaler Trennung der Blutzellen vom Blutplasma mit Hilfe eines Filters wird das Blutplasma mit einem Heparin-/Azetatpuffer auf einen pH-Wert von 5,12 angesäuert, wodurch an Heparin gebundenes LDL-Cholesterin, Lp(a) und Fibrinogen ausfallen. Die so entstandenen Präzipitate werden durch entsprechende Filter aus der Plasmastrombahn entfernt. Dann wird das Heparin über einen Adsorber eliminiert und der pH-Wert durch eine Bicarbonatdialyse wieder in den physiologischen Bereich angehoben, bevor das gereinigte Plasma zusammen mit den zellulären Bestandteilen dem Patienten zurückgegeben wird [Armstrong, Schuff-Werner, Eisenhauer et al., 1994].

### *Vollblut-LDL-Apherese (Dali-System):*

Bei der Dali-Apherese werden LDL-Cholesterin und Lp(a) direkt aus dem Vollblut entfernt, weshalb keine Plasmatrennung erforderlich ist. Das Blut wird nach der Entnahme über einen mit Polyacrylsäure beschichteten Adsorber geleitet, an dessen negativ geladener Oberfläche die positiv geladenen LDL- und Lp(a)-Partikel adsorbiert werden. Die anderen Blutbestandteile durchlaufen den Adsorber weitgehend unbeeinflusst.

### *Immunadsorptions-Apherese:*

Bei der LDL-Apherese durch Immunadsorption werden Lipoproteine niedriger Dichte extrakorporal durch Bindung an polyklonale Schafantikörper, die gegen Apolipoprotein B-100 gerichtet sind, aus dem Plasma eliminiert. Für die Entfernung von Lp(a) wurde eine spezifische, Antikörper gegen Apo(a) enthaltende Säule entwickelt („Lipopak“). Die Immunadsorptions-Apherese gilt als spezifischste Methode zur Lp(a)-Senkung [Pokrovsky, Sussekov, Afanasieva et al., 1994].

### *Dextransulfat-Apherese:*

Bei diesem Therapieverfahren beruht die Elimination der Lipoproteine auf der Bindung von positiv geladenem ApoB 100 des Lp(a) und des LDL-Cholesterins an die negativ geladene Oberfläche von zellulosegebundenen Dextransulfatmolekülen.

### *Lipidfiltration:*

Die Lipidfiltration wurde in Japan von Agishi und Mitarbeitern als sog. Membran-Differential-Filtration (MDF) als erste Methode entwickelt, um die Nachteile des Plasmaaustauschs zu vermeiden [Agishi, Kaneko, Hasuo et al., 1980]. Durch Verwendung eines gröbenselektiven Filters können Lipoproteine mit einem großen Moleküldurchmesser wie LDL-Cholesterin und Lp(a) durch Filtration aus dem Plasma entfernt werden. Bei der Lipidfiltration wie auch bei der HELP-Apherese können zusätzlich hämorrheologisch relevante Plasmaproteine wie z.B. Fibrinogen eliminiert werden [Julius, Siegert & Gromeier, 2000; Klingel, Fassbender, Fassbender et al., 2003].

#### 2.4.6.2.2 Verbesserung der koronaren Vasomotion

Für Patienten mit Hypercholesterinämie und KHK konnte in einigen Studien ein positiver Einfluss der Lipidapherese auf die endothelabhängige Vasodilatation belegt werden [Tamai, Matsuoka, Itabe et al., 1997].

Mellwig et al. konnten zeigen, dass eine einmalige Lipidapherese eine Verbesserung des maximalen myokardialen Blutflusses nach Applikation von Dipyridamol bei Patienten mit Hypercholesterinämie bewirkt [Mellwig, Baller, Gleichmann et al., 1998]. Die Beeinflussung der Endothelfunktion lässt auch eine Beeinflussung der myokardialen Funktion erwarten.

Bis heute fehlen kontrollierte Studien, die den Einfluss der Lipidapherese auf die Regression arteriosklerotischer Veränderungen und damit auf die Verbesserung der koronaren Vasomotion bei Patienten mit Hyperlipoproteinämie(a) und KHK nachweisen würden. Beobachtungsstudien weisen jedoch auf diesen positiven Effekt hin. So konnte durch die Behandlung mittels Lipidfiltration sowohl die Stabilisierung als auch die Reduktion koronarangiographisch nachweisbarer stenosierender arteriosklerotischer Läsionen beobachtet werden [Geiss, Parhofer, Donner et al., 1999]. Ulrich und Mitarbeiter konnten in einem Beobachtungszeitraum von 2 Jahren an drei Fallbeispielen von Patienten mit fortgeschrittener KHK, die mit Immunadsorptionsverfahren behandelt wurden, einen positiven Verlauf der koronaren Herzkrankheit mit angiographisch dokumentierter Verbesserung bzw. Stillstand der koronaren Progression zeigen [Ullrich, Lackner & Schmitz, 1998]. Ähnliche Ergebnisse erzielten auch Straube und Kingreen bei der Behandlung eines Patienten mit schwerer KHK und deutlich erhöhtem Lp(a)-Spiegel. Im Rahmen einer über 2 Jahre durchgeführten Apherese nach dem Prinzip der Immunadsorption konnte ein Rückgang des Stenosegrades um über 50% erzielt und das Voranschreiten der koronaren Herzkrankheit verhindert werden [Straube & Kingreen, 1998]. Daida et al. untersuchten an 66 Patienten mit KHK die Hypothese, ob erhöhte Lp(a)-Plasmaspiegel mit einer erhöhten Inzidenz von Restenosen nach koronarer Angioplastie verbunden sind [Daida, Lee, Kanoh et al., 1994]. Hierfür wurde jeweils zwei Tage vor und fünf Tage nach einer PTCA (Perkutane transluminale coronare Angioplastie) eine Dextransulfat-Apherese durchgeführt. 39 dieser Patienten nahmen zusätzlich 10 mg Pravastatin und 1500 mg Niacin täglich ein. In der Kontrollgruppe befanden sich 137 Patienten, die keine medikamentöse lipidsenkende Therapie erhielten. Die Studie konnte nachweisen, dass die Restenoserate bei Patienten mit erreichter Reduktion der Lp(a)-Konzentration > 50% signifikant niedriger lag als bei Patienten mit einer Reduktion < 50%. Dieses Ergebnis zeigte sich v.a in der Gruppe der mit Pravastatin und Niacin behandelten Patienten.

### 2.4.6.2.3 Verbesserung der Hämorrheologie

Auch hämorrheologische Parameter bzw. Veränderungen spielen in der multifaktoriellen Genese der Arteriosklerose eine wichtige Rolle, indem sie einen Prädiktor für frühe arteriosklerotische Veränderungen darstellen können [Resch, Ernst, Matrai et al., 1991].

Die Makro- und Mikrozirkulation des Blutes wird v.a. von drei Faktoren bestimmt: der kardialen Pumpfunktion, der durch nervale, endokrine, myogene und lokal metabolische Impulse gesteuerten Vasomotorik [Moncada, Palmer & Higgs, 1991] sowie dem Fließverhalten des Blutes, welches u.a. von den Fließbedingungen abhängig ist [Pfafferot & Volger, 1983]. Die Fließeigenschaften werden insbesondere durch die rheologischen Parameter Hämatokrit und Plasmaviskosität sowie ihre Hauptdeterminante Fibrinogen bestimmt.

Erstmalig konnte 1984 in der sog. Göteborg-Studie nachgewiesen werden, dass eine Erhöhung hämorrheologisch wichtiger Plasmaproteine wie Fibrinogen ein vermehrtes Risiko für das Auftreten arteriosklerotischer Krankheiten darstellt [Wilhelmsen, Svärdsudd, Korsan-Bengtson et al., 1984]. Bei erhöhter Fibrinogenkonzentration zeigte sich ein gesteigertes Risiko für einen Herzinfarkt oder Schlaganfall. In den Folgejahren wurden hohe Fibrinogenkonzentrationen als kardiovaskulärer Risikofaktor weiter gesichert [Ernst & Resch, 1993]. Auch die Plasmaviskosität konnte in mehreren prospektiven Studien als unabhängiger Risikofaktor für kardiovaskuläre Krankheiten bestätigt werden [Sweetnam, Thomas, Yarnell et al., 1996]. Hierbei ließ sich zudem ein statistischer Zusammenhang zwischen Plasmaviskosität und dem Schweregrad einer koronaren Herzkrankheit nachweisen [Junker, Heinrich, Ulbrich et al., 1998]. Eine leichte Verbesserung des hämorrheologischen Profils mit Reduktion der Fibrinogenkonzentration kann durch Medikamente wie z.B. Fibrate oder auch durch Änderungen der Lebensführung wie ausreichende körperliche Betätigung und Einstellung des Rauchens erzielt werden. Die stärkste Verbesserung der hämorrheologischen Parameter gelingt aber mit apparativen Verfahren wie der Lipidfiltration oder HELP-Apherese. Dies ist auf die deutliche Reduktion der Plasmaviskosität durch die erhebliche LDL-Cholesterin- und Fibrinogensenkung zurückzuführen [Schuff-Werner, Schütz, Seyde et al., 1989; Hummelsheim, Borberg, Brunner et al., 1995; Julius, Siebert & Gromeier, 2000]. Jaeger et al. konnten nachweisen, dass die gleichzeitige Entfernung atherogener Plasmabestandteile wie Lp(a) und Fibrinogen sowohl einen sofortigen als auch langfristigen Einfluss auf die myokardiale und periphere Perfusion ausübt, indem myokardialer Blutfluss, koronare Flussreserve und cerebrale CO<sub>2</sub>-Reaktivität zunehmen [Jaeger, 2001].

## 2.5 Apolipoproteine

Apolipoproteine sind der funktionell wichtige Bestandteil aller Lipoproteine. Sie bilden den amphiphilen Protein-Anteil, der gemeinsam mit Phospholipiden an der Außenseite der Lipoproteine lokalisiert ist. Apolipoproteine werden insbesondere in der Leber und im Dünndarm produziert, d.h. in Geweben, die Lipoproteine synthetisieren. Ein Lipoprotein enthält meist eine Reihe verschiedener Apolipoproteine in unterschiedlichen Anteilen. Die Hauptaufgaben der Apolipoproteine bestehen in der Stabilisierung der Partikelstruktur und dem gerichteten Transport von Lipiden. Sie binden an Membranrezeptoren auf den Zielzellen, steuern so die Aufnahme der Lipide in die Zielzellen und wirken zusätzlich über die Beeinflussung von Enzymaktivitäten auf den Lipoproteinstoffwechsel. Bislang sind mindestens 20 nicht identische Apolipoproteine bekannt; sie werden in 13 Klassen (A-M, a) eingeteilt. Im Folgenden finden die Apolipoproteine Erwähnung, die für die vorliegende Arbeit relevant sind bzw. laborchemisch bestimmt wurden.

### 2.5.1 Apolipoprotein(a)

Apo(a) ist der charakteristische Baustein des Lp(a). Es zeigt eine hohe Homologie zu Plasminogen. Während Plasminogen neben seiner Proteasedomäne 5 Kringel-Strukturen enthält, finden sich beim Apo(a) zwei Arten von Kringel-Motiven. Eine ist mit dem Kringel V des Plasminogens identisch, die andere liegt in vielfachen Kopien vor und entspricht dem Kringel IV von Plasminogen. Über den Aufbau von Apo(a), die Apo(a)-Isoformen bzw. den Apo(a)-Größenpolymorphismus wurde bereits in Kapitel 2.4.1 näher berichtet.

### 2.5.2 Apolipoprotein B

Das Apolipoprotein B liegt in Lp(a) und auch in Very Low Density Lipoprotein (VLDL), Intermediate Density Lipoprotein (IDL) und LDL als Apo B 100, in den Chylomikronen dagegen als Apo B 48 vor. Apo B 100 und Apo B 48 sind Produkte des gleichen Gens. Apo B 48 wird nur in der Dünndarmmukosa synthetisiert; als obligater Bestandteil der Chylomikronen, über welche die intestinale Lipidresorption erfolgt, führt ein nicht intaktes Apo B 48 zur Fettmalabsorption [Kane & Havel, 1989]. Im Gegensatz zu dem in der Leber synthetisierten Apo B 100 ist es nicht in der Lage, an den LDL-Rezeptor zu binden. Durch die Interaktion zwischen Apo B 100 und dem LDL-Rezeptor erfolgt die Aufnahme von LDL-Cholesterin in die Leberzellen und andere Gewebe [Young, 1990]. Apo B 100 ist in äquimolarem Verhältnis in LDL enthalten, d.h. jedes LDL-Partikel enthält exakt ein Apo B 100-Molekül.

Ein fehlendes oder nicht voll funktionstüchtiges Apo B 100 hat erhebliche Folgen für den Cholesterinstoffwechsel und kann wegen der reduzierten hepatischen Elimination über den LDL-Rezeptor zu unterschiedlich schwer ausgeprägten Hypercholesterinämien führen. Die Bestimmung des Apo B-Wertes bietet theoretisch gegenüber der Bestimmung des Cholesterinspiegels den Vorteil, dass ein hoher Anteil an kleinen, dichten LDL-Partikeln sich nicht in einer Verminderung des Messwertes zeigt, da die Zahl der LDL-Partikel und nicht ihr Gehalt an Cholesterin bestimmt wird; allerdings gibt es bislang keine epidemiologisch abgesicherten Zielwerte für Apo B.

### 2.5.3 Apolipoprotein E

Apolipoprotein E (ApoE) wird v.a. in der Leber, aber auch in einigen anderen Geweben gebildet. Es fungiert als Ligand des LDL-Rezeptors und bekommt eine zentrale Rolle im Lipidstoffwechsel, indem es die Entfernung von ApoE-haltigen Lipoproteinen (VLDL, Chylomikronen, IDL) aus dem Plasma kontrolliert und damit die Homöostase von Triglyceriden und Cholesterin bestimmt. Durch einen genetischen Polymorphismus kommen beim Menschen, neben seltenen Mutationen, hauptsächlich drei Isoformen vor. Die co-dominante Vererbung der drei verschiedenen Allele  $\epsilon_2$ ,  $\epsilon_3$  und  $\epsilon_4$  ergibt sechs unterschiedliche Genotypen, drei homozygote (E2/2, E3/3 und E4/4) und drei heterozygote (E2/3, E2/4 und E3/4). Strukturell unterscheiden sich die drei Isoformen durch einen Cystein-Arginin-Austausch an Position 112 bzw. 158 [Weisgraber, Rall & Mahley, 1981].

In der Normalbevölkerung kommt die ApoE3-Isoform mit einer Allelfrequenz von 0,70-0,85 am häufigsten vor, gefolgt von ApoE4 mit einer Allelfrequenz von 0,12-0,18 und ApoE2 mit einer Allelfrequenz von 0,03-0,12 [Zannis, Breslow, Utermann et al., 1982]. Der Genotyp E3/3 findet sich in der deutschen Normalbevölkerung zu 63,8% und der Genotyp E3/4 zu 21,3% [Luley & Wieland, 2000]. In zahlreichen Studien wurden Unterschiede im Einfluss der ApoE-Isoformen auf die Serumlipidwerte untersucht. Im Vergleich zu ApoE3, das so gut wie immer mit einer Normolipidämie assoziiert ist, sind die Serumkonzentrationen von Gesamtcholesterin, LDL-Cholesterin und Apo B bei Vorliegen von ApoE4 erhöht, bei Vorliegen von ApoE2 erniedrigt [Sing & Davignon, 1985]. Diese Tatsache ist darauf zurückzuführen, dass ApoE4 eine höhere und ApoE2 eine niedrigere Affinität zum LDL-Rezeptor verglichen mit ApoE3 besitzt.

Die Lipoproteine werden demzufolge bei  $\epsilon 4$ -Trägern wesentlich schneller aus dem Plasma entfernt, was zu einer Herunterregulation des hepatischen LDL-Rezeptors führt und in einem Anstieg des LDL-Cholesterinspiegels resultieren kann. Der Zusammenhang zwischen den verschiedenen Isoformen des ApoE und der koronaren Herzkrankheit wurde in den letzten Jahren bzw. Jahrzehnten vielfach untersucht. Eine Metaanalyse, die 48 relevante Studien im Zeitraum 1966-2004 zusammenfassend bewertete, kam zu dem Schluss, dass das  $\epsilon 4$ -Allel mit einer signifikanten Erhöhung des kardiovaskulären Risikos einhergeht [Song, Stampfer & Liu, 2004].

## 2.6 Magnetresonanztomographie

### 2.6.1 Physikalische Grundlagen

Die Magnetresonanztomographie (MRT), auch Kernspintomographie genannt, beruht auf dem physikalischen Effekt der kernmagnetischen Resonanz, welcher bereits 1946 von Bloch und Purcell in Festkörpern entdeckt [Bloch, 1946; Purcell, Torrey & Pound, 1946], aber erst 1973 von Lauterbur für die bildgebende Diagnostik nutzbar gemacht wurde [Lauterbur, 1973]. Seit 1980 sind die ersten klinischen MRT-Geräte im Einsatz.

Dem Kernspinphänomen liegt die Tatsache zugrunde, dass Atomkerne mit einer ungeraden Anzahl von Protonen, wie z.B. Wasserstoff, durch elektromagnetische Impulse angeregt werden können. Alle Kerne mit der gleichen Protonenzahl werden durch die gleiche Radiofrequenz spezifisch angeregt; die Frequenz, bei der die magnetische Resonanz erzeugt und erfasst werden kann, wird auch Resonanz- bzw. Larmorfrequenz genannt und ist von der angelegten Feldstärke abhängig. In einem magnetischen Feld richten sich die Spins der Atomkerne parallel oder antiparallel zu den Feldlinien aus. Die Atomkerne werden durch die Larmorfrequenz einem höheren Energiezustand mit einem phasenkohärenten „Shift“ des Spins gegen die Feldlinien zugeführt und kehren mit dem Ende des Radioimpulses in der Relaxation in den parallelen oder antiparallelen Ruhezustand zurück. Bei diesem Vorgang wird die aufgenommene Energie in Form eines elektromagnetischen Impulses frei, der zur Bilderzeugung verwendet wird. Die Koordinaten des zu untersuchenden Volumens sind frequenzkodiert. Indem magnetische Feldgradienten in X-, Y- und Z-Richtung über das bestehende Magnetfeld gelegt werden, ist jede Position innerhalb des Volumens über eine spezifische Larmorfrequenz eindeutig definiert, da diese von der Feldstärke abhängig ist [Laubenberger & Laubenberger, 1994]. Anhand der Frequenz der im Relaxationsprozess emittierten elektromagnetischen Strahlung lässt sich ihr Ursprungsort identifizieren.

Die mathematische Operation, die die einzelnen Frequenzkomponenten des Radioimpulses ermittelt, ist die Fourier-Analyse [Ernst, 1992].

### 2.6.2 Kardiale Ischämiediagnostik mittels Magnetresonanztomographie: Gadolinium-DTPA First Pass-Perfusion

Bei der Diagnostik der koronaren Herzkrankheit ist es entscheidend, krankhafte Veränderungen des Myokards so früh wie möglich aufzudecken, um irreversible Schädigungen minimieren oder verhindern zu können. Da die Reduktion der myokardialen Perfusion am Anfang der Ischämiekaskade steht, erscheint es wünschenswert, diese als Ursache von funktionellen Veränderungen frühzeitig zu erfassen. Mit der kardialen Magnetresonanztomographie können Veränderungen der endo- und epikardialen Perfusion mittels Untersuchung der First Pass-Perfusion zuverlässig bestimmt werden.

MRT-Perfusionsuntersuchungen des Myokards sind inzwischen gut etabliert [Schwitter, Nanz, Kneifel et al., 2001; Muehling, Wilke, Panse et al., 2003; Giang, Nanz, Coulden et al., 2004; Muehling, Jerosch-Herold, Panse et al., 2004].

Bei der MRT-First Pass-Perfusion kann die pathologische Myokardperfusion unter Stressbedingungen anhand der ersten Kreislaufpassage („First Pass“) eines Kontrastmittelbolus durch die Herzhöhlen und das linksventrikuläre Myokard nachgewiesen werden. Als Kontrastmittel wird Gadolinium-Chelat, ein natürlich vorkommendes Element aus der Gruppe der Lanthanoide, gekoppelt an Diethyltrentriaminpentaacetat verwendet (Gd-DTPA); aufgrund seiner hydrophilen Eigenschaften, seiner elektrischen Ladung und seines Molekulargewichtes verteilt es sich überwiegend extrazellulär, also im interstitiellen und intravasalen Raum [Weinmann, Brasch, Press et al., 1984]. Die First Pass-Untersuchung wird in Ruhe sowie unter pharmakologischer Vasodilatation mittels Adenosin oder Dipyridamol durchgeführt, da im Frühstadium der koronaren Herzkrankheit eine Stenose nur unter Stressbedingungen detektiert werden kann. Adenosin induziert in nichtstenotischen Koronararterien eine Vasodilatation und bewirkt so in diesen Provinzen eine starke Widerstandserniedrigung mit Steigerung der Perfusion. Poststenotische Gefäßabschnitte sind bereits prädilatiert; eine weitere Vasodilatation durch Adenosin führt somit zu keiner Steigerung des Blutflusses im betroffenen Myokardabschnitt (sog. „steal-Effekt“).



Die First Pass-Perfusion mittels MRT ist sowohl qualitativ-visuell [Kramer, Miller, Helber et al., 2000; Sensky, Samani, Reek et al., 2002] als auch semiquantitativ [Al-Saadi, Nagel, Gross et al., 2000; Muehling, Jerosch-Herold, Nábauer et al., 2003; Muehling, Wilke & Panse, 2003] und quantitativ [Jerosch-Herold & Wilke, 1997; Penzkofer, Wintersperger, Smekal et al., 1997] auswertbar.

#### 2.6.2.1 Qualitative Beurteilung der myokardialen Perfusion

Eine qualitativ-visuelle Information über die Myokardperfusion leitet sich aus der Signaländerung des Myokards bei der ersten myokardialen Passage des Kontrastmittels ab. Dabei flutet das Kontrastmittel in einem poststenotischen Segment langsamer und geringer an und hat entsprechend eine verringerte und verzögerte Signalintensitätssteigerung zur Folge (geringerer SI max = maximaler Signalintensitätsanstieg) als in Myokardabschnitten ohne Stenosierung der zuführenden Koronararterie. Eine induzierbare Ischämie ist hierbei als eine regionale Signalhypointensität während der Adenosinbelastung definiert, die sich in der Ruheperfusion nicht nachweisen lässt. Obwohl die qualitativ-visuelle Beurteilung der myokardialen Perfusion durch die Subjektivität der Beurteilung einer größeren Inter- und Intrauntersucher-Variabilität unterliegt, hat sie sich in der klinischen Routine als praktikable Auswertemethode etabliert.

#### 2.6.2.2 Semiquantitative Beurteilung der myokardialen Perfusion

Bei der semiquantitativen Beurteilung der Perfusion können durch Berechnung von Signalintensitäts-Zeit-Kurven Aussagen über relative Perfusionsunterschiede zwischen Subendo- und Subepikard gemacht werden. Verschiedene Parameter wie z.B. die maximale Signalintensität (SI) oder die maximale Steigung der Signalintensität (Up-slope) werden hierbei für die Beurteilung der regionalen Perfusion verwendet [Huber, Schweyer, Bauner et al., 2007]. In minderperfundierten Arealen imponieren eine geringere Steigung des Up-slopes sowie ggfs. eine niedrigere maximale Signalintensität bzw. ein geringerer AUC-Wert (AUC: area under the curve) [Crnac, Schmidt, Theissen et al., 1997].

Bei der semiquantitativen Analyse können selbst minimale Veränderungen der Ruheperfusion erfasst werden, wie Taylor et al. in einer Studie an Patienten nach perkutaner Koronarintervention (PCI) bei KHK zeigte [Taylor, Al-Saadi, Abdel-Aty et al., 2006].

### 2.6.2.3 Quantitative Beurteilung der myokardialen Perfusion

Für die voll-quantitative Bestimmung des myokardialen Blutflusses (in ml/g/min) ist ein umfangreiches Postprocessing nötig. Neben der First Pass-Perfusion unter Ruhe- sowie Stressbedingungen wird eine SI-Kurve für die Region im Zentrum des linken Ventrikels gebildet, welche als arterielle Eingangsfunktion (sog. arterielles Input) dient. Sie beschreibt also die Einwaschkinetik des Kontrastmittels aus dem intravasalen Raum ins Myokard [Muehling, Jerosch-Herold, Näbauer et al., 2003]. Sie wird angesichts variierender hämodynamischer Konditionen und Eigenschaften der Kontrastmittelinjektion für die rein quantitative Analyse der Gewebe-Signalkurven benötigt [Jerosch-Herold & Wilke, 1997]. Mit dem Up-slope des arteriellen Inputs können die Up-slope-Werte der SI-Gewebekurven normalisiert werden (Fermi-modellgestützte Dekonvolution) [Jerosch-Herold & Wilke, 1998]. Allerdings stehen diese quantitativen Messungen noch nicht für die Routineanwendung zur Verfügung.

### 2.6.2.4 Myokardiale Perfusionsreserve

Bei der semiquantitativen und quantitativen Beurteilung der myokardialen Perfusion wird zunehmend auch die myokardiale Perfusionsreserve, die als Verhältnis des hyperämischen zum basalen myokardialen Blutfluss definiert wird, bestimmt [Schmitt, Mohrs, Petersen et al., 2002]. Mit ihr lässt sich eine Aussage über die funktionelle Signifikanz einer Koronararterienläsion treffen [Jerosch-Herold & Wilke, 1998]. Die myokardiale Perfusionsreserve kann anhand eines Index der SI-Gewebekurven in Ruhe sowie unter hyperämischen Bedingungen bestimmt werden [Al-Saadi, Nagel, Gross et al., 2000]. Der myokardiale Perfusionsreserveindex (MPRI) wird dann als Verhältnis der normalisierten hyperämischen Up-slopes zu den Ruhe-Up-Slopes berechnet (Muehling, Wilke, Panse et al., 2003). Diese Annäherung bezieht sich auf den frühen linearen Anteil des SI-Kurvenanstiegs, da hier ein definiertes Verhältnis zwischen Signalintensität und Kontrastmittelkonzentration besteht und somit Rückschlüsse auf den myokardialen Blutfluss ermöglicht [Earls, Ho, Foo et al., 2002].

### 2.6.3 Physiologische Unterschiede der endokardialen und epikardialen Perfusion

Bestehende histologische und elektrophysiologische Unterschiede zwischen Endokard und Epikard wurden schon 1976 beschrieben [Klocke, 1976].

Im Folgejahr wurde im Rahmen tierexperimenteller Studien erstmalig ein transmuraler Perfusionsgradient bestimmt [Bache, McHale & Greenfield, 1977]. Aus MR-Perfusionsstudien ist bekannt, dass in Ruhe die endokardiale Perfusion höher ist als die epikardiale Perfusion; die endokardiale Hälfte des Myokards wird hierbei ca. 15-30% besser durchblutet als die epikardiale Hälfte [Schwitter, Nanz, Kneifel et al., 2001; Panting, Gatehouse, Yang et al., 2002; Muehling, Jerosch-Herold, Panse et al., 2004;]. Daraus lässt sich das endo-/epikardiale Blutflussverhältnis, die sog. Endo-Epi-Ratio (EER) bzw. der transmurale Perfusionsgradient bilden, der im Normalfall  $> 1:1$  liegt. Die subendokardialen Anteile des Myokards reagieren aufgrund ihrer höheren Kapillardichte empfindlicher auf Veränderungen der Mikrozirkulation [Sabbah, Marzilli & Stein, 1981].

Hierbei resultiert infolge der Perfusionsumverteilung vom Subendokard zum Subepikard eine Abnahme der EER. Muehling und Mitarbeiter differenzierten mittels Kardio-MRT mit dem EER-Ansatz gesunde Kontrollpatienten sowie Patienten nach Herztransplantation mit und ohne Transplantatvaskulopathie [Muehling, Wilke, Panse et al., 2003]. Es zeigten sich keine Unterschiede zwischen der endo- und epikardialen Perfusion „gesunder“ Transplantationspatienten und der einer gesunden Kontrollgruppe. Bei Transplantationspatienten, die eine Myokardhypertrophie, regionale Wandbewegungsstörung und/oder vorherige Abstoßungsreaktion aufwiesen, zeigte sich das Verhältnis von endokardialer zu epikardialer Perfusion (die EER) signifikant kleiner als in der Gruppe der „gesunden“ Transplantationspatienten oder der Kontrollgruppe.

#### 2.6.4 Stellenwert der kardialen Magnetresonanztomographie

In den letzten Jahren wird die Magnetresonanztomographie zunehmend in der kardiologischen Diagnostik angewendet. Dies ist u.a. auf Fortschritte in der Hard- und Software zurückzuführen, so z.B. auf die Einführung schneller Gradientensysteme und die Entwicklung ultraschneller Sequenzen, mit denen die Bildakquisitionszeiten entscheidend verkürzt werden konnten. Die Magnetresonanztomographie lässt sich dank der multimodalen Eigenschaften der Methode für die meisten Indikationen in der Kardiologie nutzen [Pennel, Sechtem, Higgins et al., 2004].

So sind Aussagen zur Anatomie und Morphologie, kardialen Funktion, zu Fehlbildungen der Koronarien, eine Quantifizierung von Herzklappenfehlern sowie Detektion entzündlicher Myokarderkrankungen und tumoröser Raumforderungen möglich.

Einen großen Stellenwert nimmt die Ischämie- und Vitalitätsdiagnostik ein, mit der eine sichere Beurteilung der myokardialen Perfusion und/oder Kontraktilität unter Stressbedingungen möglich ist [Pennell, Sechtem, Higgins et al., 2004]. Durch die Möglichkeit der Bildakquisition in beliebiger räumlicher Orientierung und fehlende Limitationen durch Sichtfenster (reduzierte Schallpenetration bei der Echokardiographie bei thorakal/sternal voroperierten Patienten, Problem der Echokardiographie bei Lungenerkrankungen, atypischen Herzlagen, Adipositas u.a.) oder eine fehlende Belastbarkeit der Patienten (Problem der Ergometrie) bietet sie hier einen methodischen Vorteil. Weitere Vorteile der MRT-Perfusionsuntersuchung mit Adenosin liegen in der hohen Sicherheit für den Patienten und einem geringeren Zeitaufwand verglichen mit der Dobutaminstressbelastung [Ali Raza, Reeves & Movahed, 2001]. Zudem bietet die kardiale Magnetresonanztomographie gegenüber nuklearmedizinischen Verfahren den Vorteil einer höheren zeitlichen und örtlichen Auflösung (ca. 2x2 mm versus 7x7mm) [Schwitter, Nanz, Kneifel et al., 2001] sowie gegenüber der Herzkatheterdiagnostik der fehlenden Strahlenbelastung und Invasivität. Limitationen der kardialen Magnetresonanztomographie liegen v.a. in Ausschlusskriterien, die bei bestimmten Patienten z.B. mit implantierten Herzschrittmachern keine Magnetresonanztomographie erlauben. Gefäßclips, Stents oder andere metallische Materialien können je nach Materialbeschaffenheit und Position im Körper eine Kontraindikation darstellen und zudem durch metallbedingte Bildartefakte die Aussagekraft der Untersuchung einschränken.