

5. Ergebnisse

5.1 Allgemeine Charakterisierung des Patientenkollektivs

Alle Patienten hatten gemäß den Einschlusskriterien eine KHK sowie eine Hyperlipoproteinämie(a) mit einer Lp(a)-Konzentration > 60 mg/dl. 20 der randomisierten 25 Patienten konnten die komplette Studie im Sinne des Studienprotokolles beenden (siehe Kapitel 4.3). Es wurden daher nur die Datensätze dieser 20 Patienten ausgewertet. In beiden Studiengruppen lag der Anteil der Männer deutlich über dem Anteil an Frauen (Untersuchungsgruppe 91,7% vs. 8,3%; Kontrollgruppe 75% vs. 25%).

Bezüglich Durchschnittsalter und mittlerem Body Mass Index (BMI) ergaben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen Untersuchungs- und Kontrollgruppe. Tabelle 2 gibt einen Überblick über die Basischarakteristika der beiden Gruppen zu Studienbeginn.

Tabelle 2: Basischarakteristika zu Studienbeginn

Merkmal	Untersuchungsgruppe [n=12]	Kontrollgruppe [n=8]
Anzahl Männer	11,0	6,0
Anzahl Frauen	1,0	2,0
Alter (MW ± SD)	50,8 ± 8,4 Jahre	53,1 ± 7,8 Jahre
BMI (MW ± SD)	26,5 ± 5,9 kg/m ²	26,3 ± 3,4 kg/m ²

Angaben als MW ± SD: Mittelwert ± Standardabweichung; BMI: Body Mass Index

5.2 Medikation

5.2.1 Lipidsenkende Medikation

Alle Patienten der Untersuchungs- und Kontrollgruppe erhielten eine medikamentöse lipidsenkende Medikation, wobei sich die Häufigkeit bzw. der prozentuale Anteil der verschiedenen Lipidsenker in der Untersuchungs- und Kontrollgruppe voneinander unterschieden. In der Untersuchungsgruppe waren alle Patienten entweder als Mono- oder als Kombinationstherapie mit einem Statin behandelt, 50% der Patienten erhielten eine Kombinationstherapie mit zwei oder drei Lipidsenkern (Statin plus Ezetimibe bzw. Niacin oder Statin plus Ezetimibe plus Niacin); in der Kontrollgruppe nahmen knapp zwei Drittel der Patienten ein Statin bzw. eine Kombinationstherapie (Statin plus Ezetimibe oder Niacin) ein. Kein Patient der Untersuchungsgruppe, dagegen 25% der Patienten in der Kontrollgruppe erhielten eine Monotherapie mit Ezetimibe. Die Häufigkeit der jeweiligen lipidsenkenden Medikation ist nachfolgend in Tabelle 3 dargestellt.

Tabelle 3: Lipidsenkende Medikation in der Untersuchungs- und Kontrollgruppe

Merkmal	Untersuchungsgruppe [n=12]		Kontrollgruppe [n=8]	
	Häufigkeit	Prozent	Häufigkeit	Prozent
Statin Monotherapie	6	50,0	0	0
Ezetimibe Monotherapie	0	0	2	25,0
Statin + Ezetimibe	4	33,3	4	50,0
Statin + Niacin	1	8,3	1	12,5
Statin + Ezetimibe + Niacin	1	8,3	0	0
Colestyramin	0	0	1	12,5

5.2.2 Kardiale Medikation

In Tabelle 4 ist die kardiale Begleitmedikation der Patienten in der Untersuchungs- und Kontrollgruppe angegeben. Alle Patienten nahmen eine Medikation mit Acetylsalicylsäure (ASS) und/oder Clopidogrel ein. In beiden Gruppen wurde als häufigste kardiale Substanzklasse ein β -Blocker, gefolgt von einem ACE-Hemmer eingenommen.

Tabelle 4: Kardiale Medikation * in der Untersuchungs- und Kontrollgruppe

Merkmal	Untersuchungsgruppe [n=12]		Kontrollgruppe [n=8]	
	Häufigkeit	Prozent	Häufigkeit	Prozent
ASS oder Clopidogrel	12	100,0	8	100,0
β -Blocker	8	66,6	7	87,5
ACE-Hemmer	7	58,3	5	62,5
AT1-Antagonist	2	16,6	1	12,5
Calciumantagonist	2	16,6	1	12,5
Nitrat	2	16,6	1	12,5
Diuretikum	2	16,6	2	25,0

* bei Werten >100% Mehrfachnennungen

5.3 Koronarstatus der Patienten

In der Untersuchungsgruppe zeigte sich mit 41,7% am häufigsten eine koronare Dreifäßerkrankung; eine koronare Zweifäßerkrankung wiesen 33,3%, eine koronare Einfäßerkrankung 25% der Patienten auf.

Bei den Patienten der Kontrollgruppe war eine koronare Zweigefäßerkrankung mit 62,5% knapp doppelt so häufig vertreten wie eine koronare Dreigefäßerkrankung. Kein Patient in der Kontrollgruppe wies eine koronare Eingefäßerkrankung auf. Tabelle 5 zeigt die Verteilung bzw. die jeweilige Häufigkeit des Koronarstatus in der Untersuchungs- und Kontrollgruppe. Insgesamt ist in beiden Gruppen der überwiegende Anteil der Teilnehmer von einer koronaren Mehrgefäßerkrankung betroffen. Nur jeder vierte Teilnehmer der Untersuchungsgruppe sowie kein Teilnehmer der Kontrollgruppe hatte eine koronare Eingefäßerkrankung.

Tabelle 5 : Koronarstatus der Patienten

Merkmal	Untersuchungsgruppe [n=12]		Kontrollgruppe [n=8]	
	Häufigkeit	Prozent	Häufigkeit	Prozent
Koronare Eingefäßerkrankung	3	25,0	0	0
Koronare Zweigefäßerkrankung	4	33,3	5	62,5
Koronare Dreigefäßerkrankung	5	41,7	3	37,5

5.4 Häufigkeit von Koronarinterventionen in der Anamnese

Die Häufigkeit von vor der Studie erfolgten perkutanen koronaren Katheterinterventionen (PCI) wurde anamnestisch erhoben und aus den Patientenakten zusammengetragen. In der Untersuchungsgruppe waren bei allen Studienteilnehmern zuvor kardiochirurgische oder katheterinterventionelle Eingriffe durchgeführt worden; in der Kontrollgruppe gab es zwei Teilnehmer ohne vorherige Intervention. Wiederholte katheterinterventionelle Behandlungen bzw. \geq zwei operative Revaskularisationen fanden sich zu 41,6% bei den Teilnehmern der Untersuchungsgruppe bzw. zu 37,5% bei den Teilnehmern der Kontrollgruppe.

Die detaillierte Unterscheidung der durchgeführten kardialen Interventionen ist aus Tabelle 6 ersichtlich.

Tabelle 6: Koronarinterventionen in der Untersuchungs- und Kontrollgruppe

Merkmal	Untersuchungsgruppe [n=12]		Kontrollgruppe [n=8]	
	Häufigkeit	Prozent	Häufigkeit	Prozent
Keine	0	0	2	25,0
1 PCI	3	25,0	0	0
> 1 PCI	3	25,0	2	25,0
ACVB und PCI	3	25,0	1	12,5
ACVB ohne PCI	1	8,3	2	25,0
Re-ACVB	1	8,3	0	0
Re-ACVB + PCI	1	8,3	1	12,5

PCI: perkutane coronare Intervention; ACVB: aortocoronarer Venen-Bypass

5.5 Unerwünschte Ereignisse

Während des gesamten Studienzeitraumes wurden die Studienteilnehmer an allen Visitentagen nach unerwünschten Wirkungen befragt, die bei der Lipidfiltration oder kardialen Magnetresonanztomographie aufgetreten waren.

5.5.1 Lipidfiltration

Die Behandlung mit der Lipidfiltration verlief komplikationsfrei. Bei keinem Patienten traten unerwünschte Ereignisse wie z.B. Übelkeit oder Hypotension auf, die sich auf die Lipidfiltration zurückführen ließen. Pro Behandlung wurde 3000 ml Plasma prozessiert.

5.5.2 Kardiale Magnetresonanztomographie

Bei der kardialen Magnetresonanztomographie kam es zum Ausscheiden von 3 Teilnehmern der Untersuchungs- sowie 2 Teilnehmern der Kontrollgruppe. In vier Fällen wurde die MRT-Untersuchung bei Visite V2 abgebrochen; die betroffenen Personen berichteten über ein thorakales Beklemmungsgefühl nach Gabe von Adenosin (bekannte sehr häufige Nebenwirkung), welches nach Abbruch der Untersuchung bzw. nach Untersuchungsende sofort wieder abklang. Eine zusätzliche Medikamentengabe war nicht erforderlich. Ein Teilnehmer beendete die Studie bei Visite V3 aufgrund einer Klaustrophobie beim Liegen im MR-Tomographen.

5.6 Veränderungen der Lipidparameter nach einmaliger Lipidfiltration

In der Untersuchungsgruppe zeigten sich direkt nach einmaliger Lipidfiltration bei Visite V2.2 bei allen bestimmten Lipidparametern statistisch signifikante Veränderungen zum Ausgangswert bei Visite V2.1, alle p-Werte lagen $< 0,05$. 24 Stunden nach der Lipidfiltration bei Visite V3 waren bei den Parametern Lp(a), Gesamtcholesterin, LDL-Cholesterin, HDL-Cholesterin und Apo B signifikante Unterschiede zum Ausgangswert auffällig (alle p-Werte $< 0,05$), nur bei den Triglyceriden war der Ausgangswert nahezu wieder erreicht und zeigte keine signifikante Veränderung mehr zum Ausgangswert ($p = 0,992$). Auch bei Visite V4 bestanden für die Lipidparameter mit Ausnahme von Triglyceriden ($p = 0,376$) und Apo B ($p = 0,059$) noch signifikante Unterschiede im Vergleich zum Ausgangswert.

In der Kontrollgruppe waren bei keinem der bestimmten Lipidparameter signifikante Veränderungen zwischen den Visitenterminen auffällig; im statistischen Vergleich der Werte zwischen Visite V2.1 und V3 lagen alle p-Werte $> 0,05$.

Im Vergleich zwischen Untersuchungs- und Kontrollgruppe bestanden zum Zeitpunkt V2.1 für die wichtigsten Parameter Lp(a) und LDL-Cholesterin, ferner auch für die Triglyceride und Apo B keine statistisch signifikanten Unterschiede. Lediglich bei den Parametern Gesamtcholesterin und HDL-Cholesterin war ein signifikanter Unterschied zu beobachten. Zum Zeitpunkt V3 zeigten sich bei allen Lipidparametern mit Ausnahme der Triglyceride ($p = 0,81$) signifikante Unterschiede zwischen Untersuchungs- und Kontrollgruppe (alle p-Werte $< 0,05$).

Tabelle 7 gibt eine Übersicht über die Veränderungen der mittleren Konzentrationen der Lipidparameter Lp(a), Gesamtcholesterin, LDL-Cholesterin, HDL-Cholesterin, Triglyceride und Apo B im Visitenverlauf bei den Patienten der Untersuchungs- sowie Kontrollgruppe.

In den Abbildungen 11-16 sind die Lipidparameter zu den einzelnen Visiten bei den Patienten der Untersuchungsgruppe als sog. Boxplot-Diagramme (siehe Abb. 10) dargestellt.

Tabelle 8 zeigt die prozentualen Veränderungen der mittleren Konzentrationen der Lipidparameter zwischen Visite V2.2/V3/V4 (nach Lipidfiltration) und Visite V2.1 (vor Lipidfiltration) bei den Patienten der Untersuchungsgruppe.

Tabelle 7: Lipidparameter im Visitenverlauf

Merkmal	Untersuchungsgruppe [n=12]	Kontrollgruppe [n=8]
	MW \pm SD	MW \pm SD
Lp(a) V2.1	116,96 \pm 28,95	134,14 \pm 85,61
Lp(a) V2.2	38,0 * \pm 9,40	--
Lp(a) V3	52,56 * \pm 9,51	134,01 \pm 78,78
Lp(a) V4	76,95 * \pm 15,16	--
Gesamtcholesterin V2.1	148,92 ** \pm 32,81	186,38 ** \pm 32,81
Gesamtcholesterin V2.2	78,80 * \pm 19,40	--
Gesamtcholesterin V3	97,58 * \pm 17,31	179,63 \pm 27,97
Gesamtcholesterin V4	134,0 * \pm 25,22	--
LDL-Cholesterin V2.1	77,92 \pm 23,44	101,38 \pm 27,53
LDL-Cholesterin V2.2	27,90 * \pm 13,70	--
LDL-Cholesterin V3	35,33 * \pm 15,62	97,13 \pm 26,42
LDL-Cholesterin V4	57,27 * \pm 25,64	--
HDL-Cholesterin V2.1	50,17 ** \pm 9,51	62,25 ** \pm 12,69
HDL-Cholesterin V2.2	40,10 * \pm 7,30	--
HDL-Cholesterin V3	41,42* \pm 6,17	60,63 \pm 10,95
HDL-Cholesterin V4	47,09* \pm 7,80	--
Triglyceride V2.1	105,17 \pm 31,10	114,38 \pm 51,40
Triglyceride V2.2	55,00 * \pm 40,00	--
Triglyceride V3	105,00 \pm 33,23	109,13 \pm 41,53
Triglyceride V4	117,45 \pm 40,34	--
Apo B V2.1	68,50 \pm 14,48	82,25 \pm 15,29
Apo B V2.2	28,00 * \pm 10,40	--
Apo B V3	41,67 * \pm 9,14	82,13 \pm 14,49
Apo B V4	64,91 \pm 10,63	--

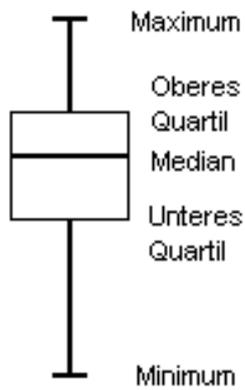
Angaben als Mittelwert \pm Standardabweichung (MW \pm SD) in mg/dl;

* : signifikante Unterschiede im Vergleich zum Ausgangswert bei V2.1;

** : signifikante Unterschiede der Ausgangswerte im Vergleich zwischen Untersuchungs- und Kontrollgruppe;

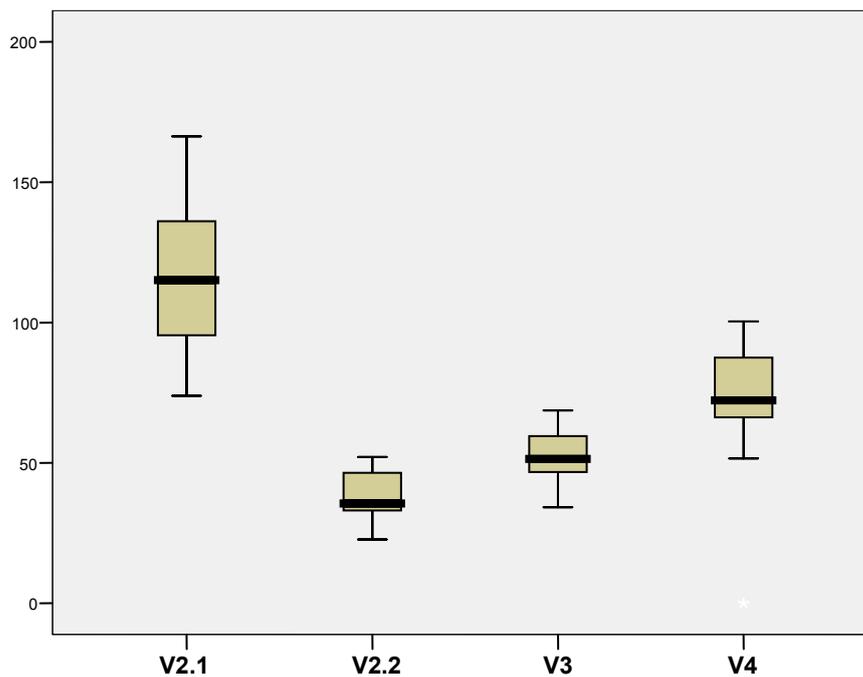
V2.1 direkt vor Lipidfiltration; V2.2 direkt nach Lipidfiltration; V3 24 h nach Lipidfiltration, V4 96 h nach Lipidfiltration

Abb. 10: Boxplot-Diagramm



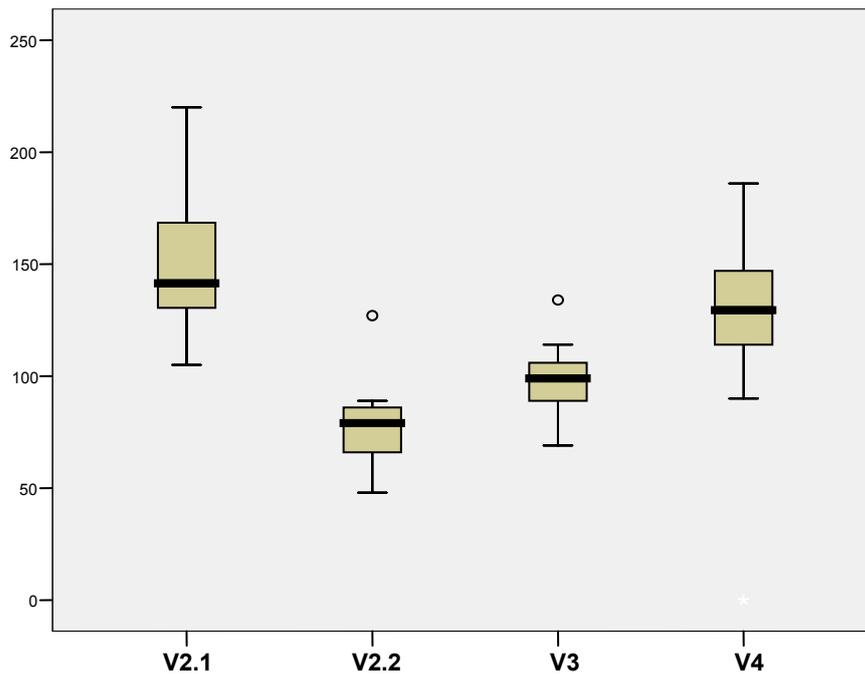
Der Querstrich in der Mitte der Box repräsentiert den Median. Die Box wird durch die obere und untere Quartile begrenzt und umfasst 50% der Werte. Anhand der Linien, die von der Box nach oben und unten ausgehen (sog. Whisker), sind Maximum und Minimum der Werte dargestellt.

Abb.11: Veränderung des Lp(a) in der Untersuchungsgruppe (in mg/dl)



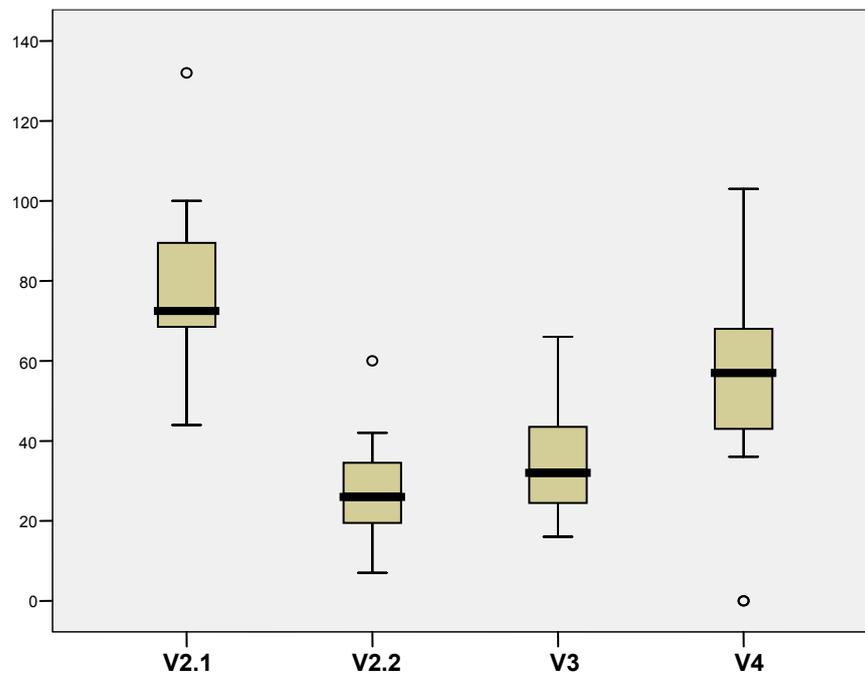
V2.1 direkt vor Lipidfiltration; V2.2 direkt nach Lipidfiltration; V3 24 h nach Lipidfiltration, V4 96 h nach Lipidfiltration

Abb. 12: Veränderung des Gesamtcholesterins in der Untersuchungsgruppe (in mg/dl)



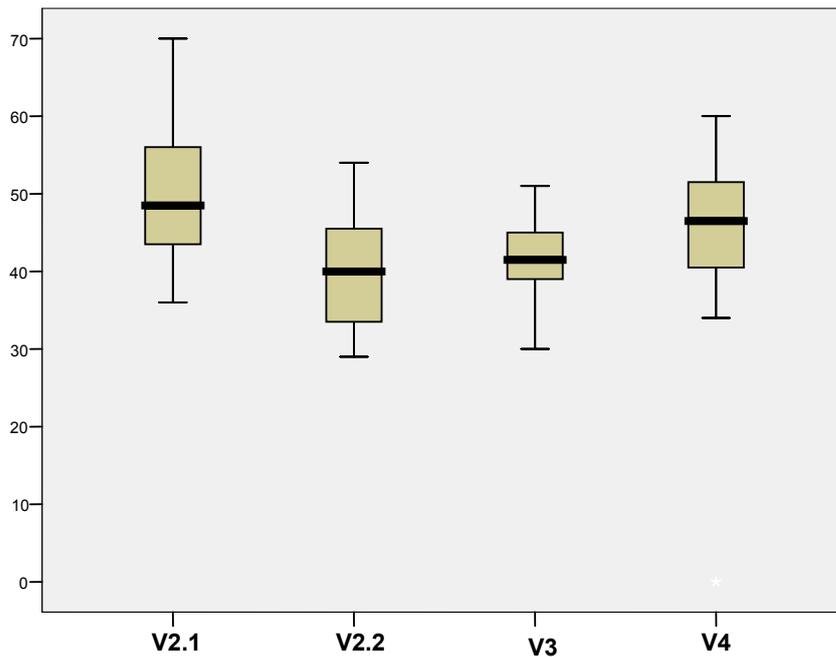
Ausreißerwerte sind mit ° gekennzeichnet. V2.1 direkt vor Lipidfiltration; V2.2 direkt nach Lipidfiltration; V3 24 h nach Lipidfiltration, V4 96 h nach Lipidfiltration

Abb. 13: Veränderung des LDL-Cholesterins in der Untersuchungsgruppe (in mg/dl)



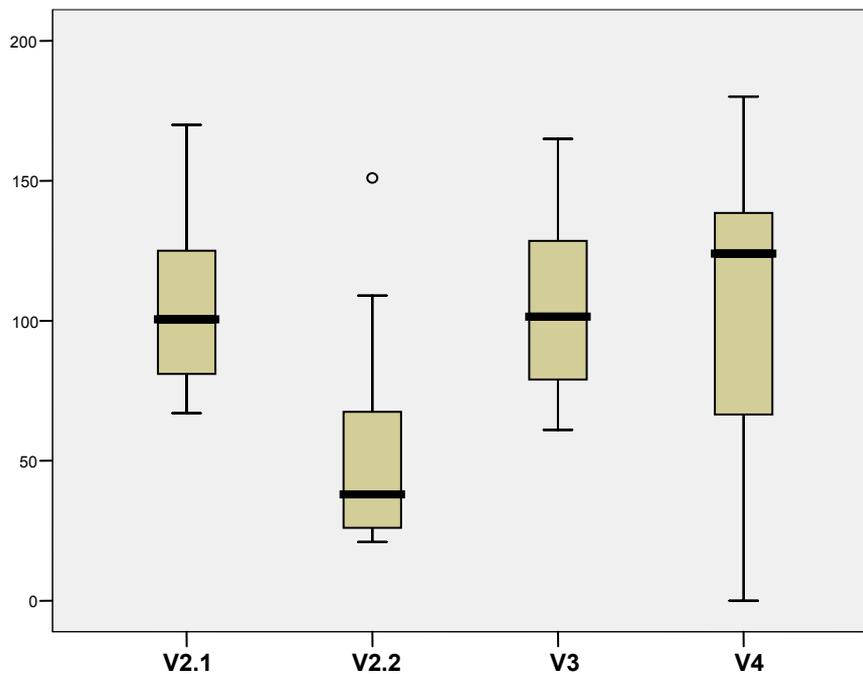
Ausreißerwerte sind mit ° gekennzeichnet. V2.1 direkt vor Lipidfiltration; V2.2 direkt nach Lipidfiltration; V3 24 h nach Lipidfiltration, V4 96 h nach Lipidfiltration

Abb. 14: Veränderung des HDL-Cholesterins in der Untersuchungsgruppe (in mg/dl)



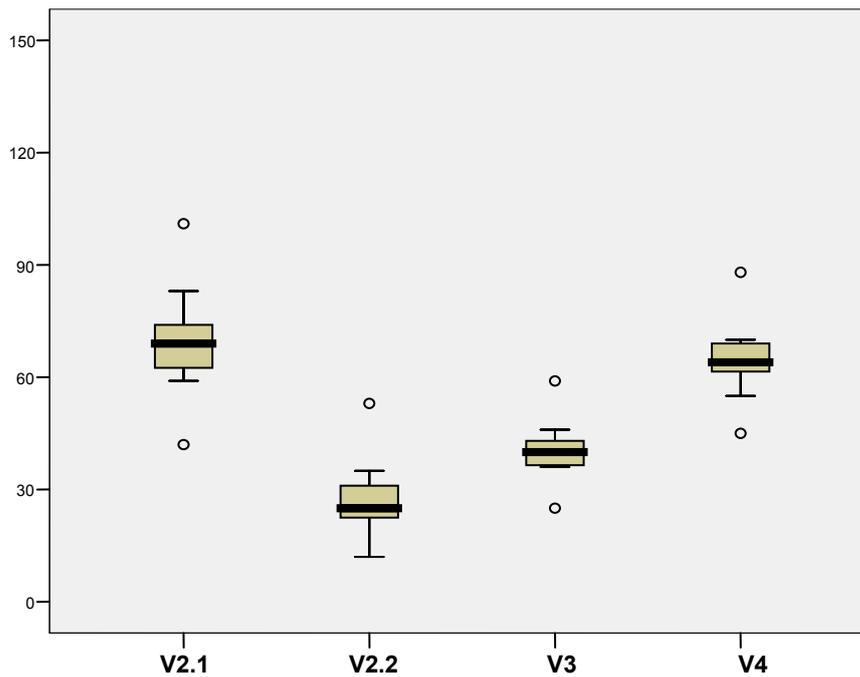
V2.1 direkt vor Lipidfiltration; V2.2 direkt nach Lipidfiltration; V3 24 h nach Lipidfiltration, V4 96 h nach Lipidfiltration

Abb. 15: Veränderung der Triglyceride in der Untersuchungsgruppe (in mg/dl)



Ausreißerwerte sind mit ° gekennzeichnet. V2.1 direkt vor Lipidfiltration; V2.2 direkt nach Lipidfiltration; V3 24 h nach Lipidfiltration, V4 96 h nach Lipidfiltration

Abb. 16: Veränderung des Apo B in der Untersuchungsgruppe (in mg/dl)



Ausreißerwerte sind mit ° gekennzeichnet. V2.1 direkt vor Lipidfiltration; V2.2 direkt nach Lipidfiltration; V3 24 h nach Lipidfiltration, V4 96 h nach Lipidfiltration

Tabelle 8: Prozentuale Veränderungen der Lipidparameter in der Untersuchungsgruppe

Parameter	%Δ V2.2 zu V2.1	%Δ V3 zu V2.1	%Δ V4 zu V2.1
Lp(a)	- 67,4 *	- 55,1 *	- 34,2 *
Gesamt-Chol.	- 47,1 *	- 34,5 *	- 10,0 *
LDL-Chol.	- 64,2 *	- 54,7 *	- 32,6 *
HDL-Chol.	- 19,9 *	- 17,5 *	- 6,0 *
Triglyceride	- 47,7 *	- 0,1	+ 11,7
Apo B	- 59,0 *	- 39,3 *	- 5,3

Angabe der prozentualen Veränderungen (%Δ) der mittleren Konzentrationen der Lipidparameter zwischen Visite V2.2/V3/V4 (nach Lipidfiltration) und Visite V2.1 (vor Lipidfiltration) bei den Patienten der Untersuchungsgruppe; *: signifikante Unterschiede im Vergleich zum Ausgangswert bei V2.1

5.7 Veränderungen der rheologischen Parameter nach einmaliger Lipidfiltration

Die mittleren Konzentrationen von Fibrinogen, Plasmaviskosität und Hämatokrit lagen bei Visite V2.1 bei allen Patienten im Normbereich.

In der Untersuchungsgruppe traten beim Fibrinogen nach einmaliger Lipidfiltration bei den Visiten V2.2, V3 und V4 gegenüber Visite V2.1 jeweils statistisch signifikante Veränderungen auf; bei der Plasmaviskosität kam es zu signifikanten Veränderungen zwischen Visite V2.1 und V2.2 sowie V2.1 und V3; 96 Stunden nach der Lipidfiltration bei Visite V4 war die Plasmaviskosität wieder zum Ausgangswert angestiegen und zeigte keinen signifikanten Unterschied mehr zu V2.1 ($p = 0,224$). Die Veränderungen des Hämokrits zwischen den Visiterminen bei den Patienten der Untersuchungsgruppe erreichten nicht das Signifikanzniveau.

In der Kontrollgruppe waren erwartungsgemäß alle Veränderungen der rheologischen Parameter zwischen den Visiterminen nicht signifikant; im statistischen Vergleich der Werte zwischen Visite V2.1 und V3 lagen alle p -Werte $> 0,05$.

Beim Vergleich der mittleren Fibrinogen- und Plasmaviskositätswerte zwischen Untersuchungs- und Kontrollgruppe bestanden vor der Lipidfiltration bei Visite V2.1 keine statistisch signifikanten Differenzen (Fibrinogen $p = 0,612$; Plasmaviskosität $p = 0,156$). Einen Tag nach der Apherese bei Visite V3 wurden für beide Parameter statistisch signifikante Unterschiede beobachtet. Beim Hämatokrit ließen sich bei V2.1 und V3 im Gruppenvergleich keine statistisch signifikanten Unterschiede beobachten.

In Tabelle 9 sowie in den nachfolgenden Abbildungen 17-19 sind die Veränderungen der rheologischen Parameter Fibrinogen, Plasmaviskosität und Hämatokrit im Visitenverlauf für beide Studiengruppen dargestellt. Tabelle 10 zeigt die prozentualen Veränderungen der mittleren Konzentrationen der rheologischen Parameter Fibrinogen, Plasmaviskosität und Hämatokrit zwischen Visite V2.2/V3/V4 (nach Lipidfiltration) und Visite V2.1 (vor Lipidfiltration) bei den Patienten der Untersuchungsgruppe.

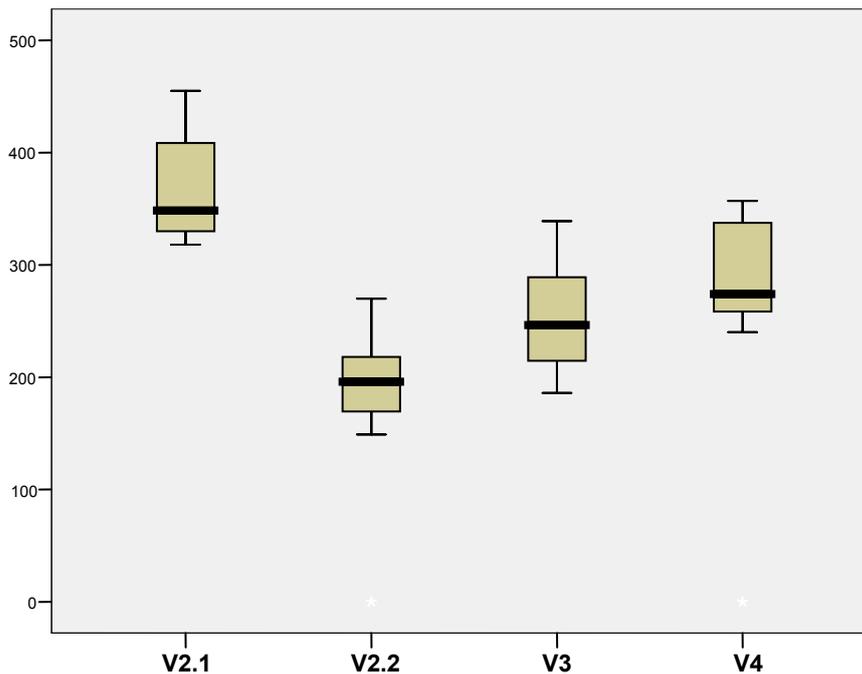
Tabelle 9: Rheologische Parameter im Visitenverlauf

Parameter	Untersuchungsgruppe [n=12]	Kontrollgruppe [n=8]
	MW \pm SD	MW \pm SD
Fibrinogen V2.1	365,75 \pm 47,59	377,00 \pm 48,11
Fibrinogen V2.2	198,42 * \pm 41,75	--
Fibrinogen V3	253,67 * \pm 48,99	362,13 \pm 52,01
Fibrinogen V4	298,36 * \pm 43,39	--
Plasmaviskosität V2.1	1,21 \pm 0,07	1,30 \pm 0,19
Plasmaviskosität V2.2	1,02 * \pm 0,07	--
Plasmaviskosität V3	1,08 * \pm 0,04	1,22 \pm 0,03
Plasmaviskosität V4	1,18 \pm 0,10	--
Hämatokrit V2.1	0,44 \pm 0,03	0,44 \pm 0,05
Hämatokrit V2.2	0,42 \pm 0,02	--
Hämatokrit V3	0,43 \pm 0,03	0,45 \pm 0,04
Hämatokrit V4	0,43 \pm 0,04	--

Angaben als Mittelwert \pm Standardabweichung (MW \pm SD); Fibrinogen in mg/dl, Plasmaviskosität in mPa*sec; Hämatokrit in l/l;

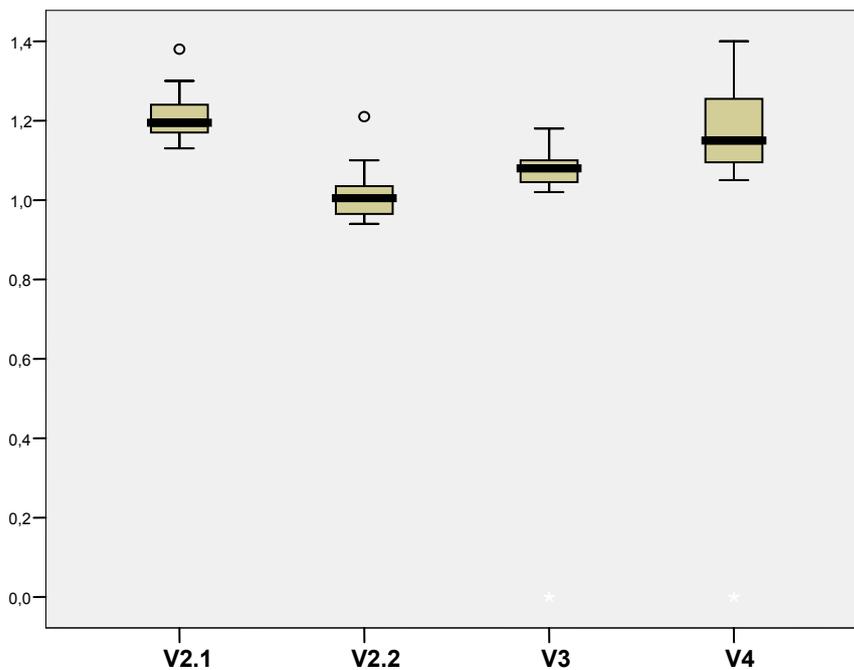
V2.1 direkt vor Lipidfiltration; V2.2 direkt nach Lipidfiltration; V3 24 h nach Lipidfiltration, V4 96 h nach Lipidfiltration; * : signifikante Unterschiede im Vergleich zum Ausgangswert bei V2.1

Abb. 17: Veränderung des Fibrinogens in der Untersuchungsgruppe (in mg/dl)



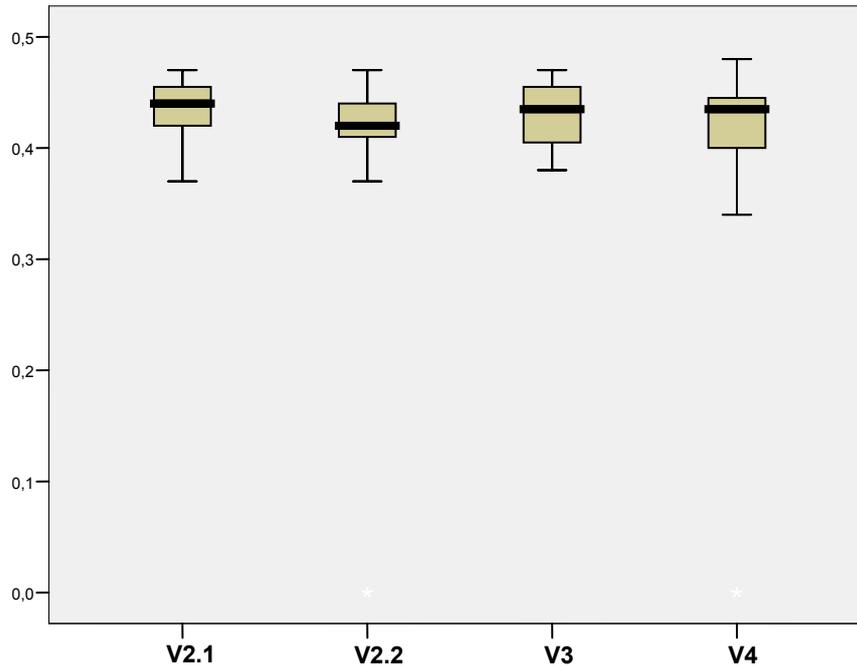
V2.1 direkt vor Lipidfiltration; V2.2 direkt nach Lipidfiltration; V3 24 h nach Lipidfiltration, V4 96 h nach Lipidfiltration

Abb. 18: Veränderung der Plasmaviskosität in der Untersuchungsgruppe (in mPa*sec)



Ausreißerwerte sind mit ° gekennzeichnet. V2.1 direkt vor Lipidfiltration; V2.2 direkt nach Lipidfiltration; V3 24 h nach Lipidfiltration, V4 96 h nach Lipidfiltration

Abb. 19: Veränderung des Hämatokrits in der Untersuchungsgruppe (in l/l)



V2.1 direkt vor Lipidfiltration; V2.2 direkt nach Lipidfiltration; V3 24 h nach Lipidfiltration, V4 96 h nach Lipidfiltration

Tabelle 10: Prozentuale Veränderungen der rheologischen Parameter in der Untersuchungsgruppe

Parameter	%Δ V2.2 zu V2.1	%Δ V3 zu V2.1	%Δ V4 zu V2.1
Fibrinogen	- 45,7 *	- 30,6 *	- 18,4 *
Plasmaviskosität	- 15,7 *	- 10,7 *	- 2,5
Hämatokrit	- 2,3	± 0	± 0

Angabe der prozentualen Veränderungen (%Δ) der mittleren Konzentrationen der rheologischen Parameter zwischen Visite V2.2/V3/V4 (nach Lipidfiltration) und Visite V2.1 (vor Lipidfiltration) bei den Patienten der Untersuchungsgruppe. * : signifikante Unterschiede im Vergleich zum Ausgangswert bei V2.1

5.8 Apolipoprotein E-Genotypen

Tabelle 11 gibt einen Überblick über die Häufigkeiten der ApoE-Genotypen bei den Patienten der Untersuchungs- und Kontrollgruppe. In Tabelle 12 ist die Verteilung der ApoE-Allelfrequenzen ersichtlich.

Der ApoE-Genotyp 3/3 trat in beiden Studiengruppen am häufigsten auf, gefolgt vom ApoE-Genotyp 3/4. Die ApoE-Genotypen 2/2, 2/3, 2/4 sowie 4/4 waren in beiden Gruppen nicht vertreten. Bei den Apo ϵ -Allelen ließ sich das Apo ϵ 3-Allel am häufigsten nachweisen, gefolgt vom Apo ϵ 4-Allel. Das Apo ϵ 2-Allel war nicht vorhanden.

Tabelle 11: Häufigkeiten der ApoE-Genotypen in der Untersuchungs- und Kontrollgruppe

ApoE-Genotyp	Untersuchungsgruppe [n=12]		Kontrollgruppe [n=12]	
	Häufigkeit	Prozent	Häufigkeit	Prozent
E 4/4	0	0	0	0
E 4/3	5	41,7	1	12,5
E 3/3	7	58,3	7	87,5
E 3/2	0	0	0	0
E 2/2	0	0	0	0
E 4/2	0	0	0	0

Tabelle 12: Apolipoprotein E-Allelfrequenzen in der Untersuchungs- und Kontrollgruppe

Gruppen	Apo ϵ 3	Apo ϵ 4	Apo ϵ 2
	Allelfrequenz	Allelfrequenz	Allelfrequenz
Untersuchungsgruppe [n=12]	0,708	0,292	0
Kontrollgruppe [n=8]	0,937	0,063	0

5.9 Apolipoprotein(a)-Isoformen

Tabelle 13 zeigt die Apo(a)-Allele bzw. Apo(a)-Genotypen für beide Gruppen. Da die Anzahl der Patienten mit 11-16 Kringel IV-Wiederholungen gering war sowie > 34 Kringel IV-Wiederholungen nicht vorkamen, wurde jeweils eine Gruppe für 11-19 Kringel IV-Wiederholungen, eine andere mit > 31 Kringel IV-Wiederholungen gebildet. Dazwischen wurden die Apo(a)-Genotypen in Schritten von jeweils drei Kringel IV-Wiederholungen in weitere vier Kategorien (20-22, 23-25, 26-28, 29-31) eingeteilt. Zudem wurden die Apo(a)-Genotypen, bezogen auf die Höhe des Molekulargewichts, in zwei Subgruppen unterteilt. Die Gruppe mit niedrigem Molekulargewicht (LMW = low molecular weight) schloss alle Patienten mit mindestens einer Isoform mit 11-22 Kringel IV-Wiederholungen ein, die Gruppe mit hohem Molekulargewicht (HMW = high molecular weight) fasste die Patienten zusammen, bei denen ≥ 23 Kringel IV-Wiederholungen vorkamen.

Bei vier Patienten der Untersuchungs- sowie sechs Patienten der Kontrollgruppe wurden zwei Apo(a)-Isoformen nachgewiesen. In dem Fall wurde jeweils die kleinere Apo(a)-Isoform zur Kategorisierung verwandt, da diese in der Regel in höherer Konzentration vorhanden ist.

Tabelle 13 zeigt, dass in beiden Gruppen jeweils alle Patienten einen niedermolekularen Apo(a)-Genotyp mit ≤ 22 Kringel IV-Wiederholungen aufwiesen und der hochmolekulare Apo(a)-Genotyp nicht vorkam.

Tabelle 13: Apo(a)-Allele sowie -Genotypen

Merkmale	Untersuchungsgruppe [n=12]		Kontrollgruppe [n=8]	
	Häufigkeit	Prozent	Häufigkeit	Prozent
Apo(a)-Allele				
11-19	5	41,7	2	25,0
20-22	7	58,3	6	75,0
23-25	0	0	0	0
26-28	0	0	0	0
29-31	0	0	0	0
>31	0	0	0	0
Apo(a)-Genotypen				
LMW (≤ 22 K IV-Wdh.)	12	100,0	8	100,0
HMW (≥ 23 K IV-Wdh.)	0	0	0	0

LMW: low molecular weight; HMW: high molecular weight;

K IV-Wdh.: Kringel IV-Wiederholungen

5.10 Kardiale Magnetresonanztomographie

5.10.1 MR-Parameter der linksventrikulären Funktion

In Tabelle 14 sind die Veränderungen der linksventrikulären Funktionsparameter (linksventrikuläre Ejektionsfraktion: LVEF; linksventrikuläres enddiastolisches Volumen: LVEDV; Cardiac Output: CO) bei den Patienten der Untersuchungs- sowie Kontrollgruppe dargestellt. Die Abbildungen 20-22 zeigen die Veränderungen der linksventrikulären Funktionsparameter in der Untersuchungsgruppe als Boxplot-Diagramme. Die mittlere linksventrikuläre Muskelmasse wurde einmalig bei Visite V2 berechnet. Alle linksventrikulären Funktionsparameter lagen zum Ausgangszeitpunkt bei Visite V2 sowie bei den nachfolgenden Visiten in beiden Studiengruppen innerhalb des Normbereiches.

Die Ausgangswerte der beiden Gruppen waren statistisch nicht signifikant unterschiedlich. Im Gruppenvergleich ergab sich so auch kein statistisch signifikanter Unterschied.

Tabelle 14: Linksventrikuläre Funktionsparameter im Visitenverlauf

Parameter	Untersuchungsgruppe [n=12]	Kontrollgruppe [n=8]
	MW ± SD	MW ± SD
LV-Masse	130,90 ± 23,09	132,90 ± 36,48
EF V2	64,89 ± 6,39	64,05 ± 12,12
EF V3	67,07 * ± 6,28	64,73 ± 8,61
EF V4	63,48 ± 6,43	--
EDV V2	155,12 ± 39,08	169,00 ± 42,15
EDV V3	151,48 ± 36,39	150,86 ± 40,28
EDV V4	145,28 ± 32,71	--
CO V2	5,83 ± 2,01	6,89 ± 1,39
CO V3	5,97 ± 1,49	6,49 ± 1,44
CO V4	5,58 ± 1,21	--

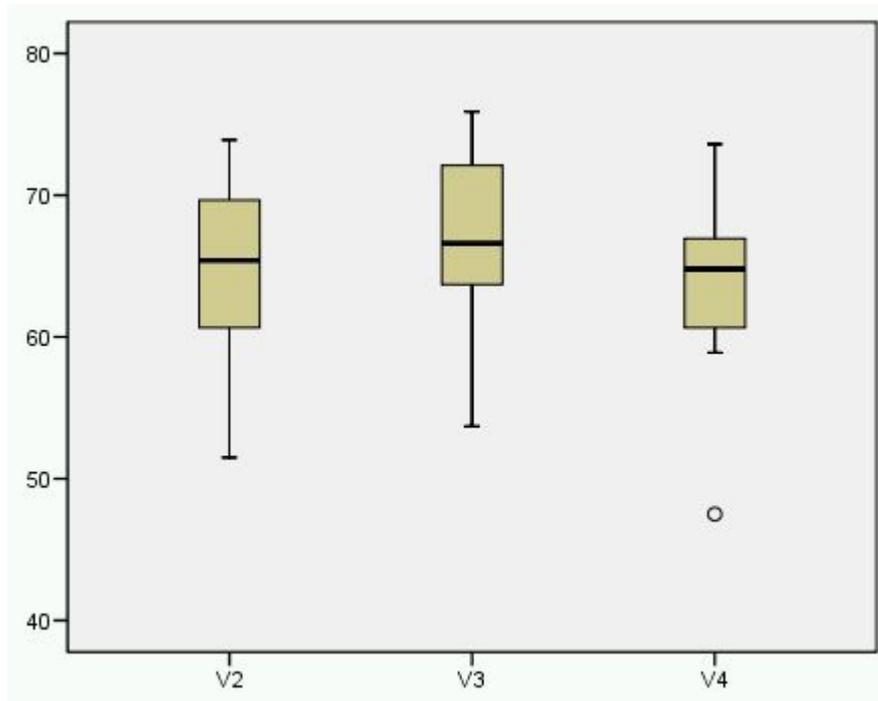
Angaben als Mittelwert ± Standardabweichung (MW ± SD). LV-Masse in g; EF in %, EDV in ml; CO in l/min; V2 vor Lipidfiltration; V3 24 h nach Lipidfiltration, V4 96 h nach Lipidfiltration;

* : signifikante Unterschiede im Vergleich zum Ausgangswert bei V2

5.10.1.1 Linksventrikuläre Ejektionsfraktion (LVEF)

Die LVEF als Quotient aus Schlagvolumen und LVEDV ist ein gutes Maß für die Kontraktilität des Ventrikels. Im Vergleich zwischen Untersuchungs- und Kontrollgruppe ergaben sich keine statistisch signifikanten Baseline-Unterschiede vor der Lipidfiltration bei Visite V2 ($p = 0,841$). Nach der Lipidfiltration bei Visite V3 kam es in beiden Studiengruppen zu einem Zuwachs der mittleren LVEF, wobei diese Zunahme im Vergleich zu Visite V2 nur bei den Patienten der Untersuchungsgruppe statistisch signifikant ausfiel (Δ EF 2,2%, $p = 0,005$). Bei Visite V4 war in der Untersuchungsgruppe die mittlere LVEF geringfügig unterhalb des Ausgangswertes bei Visite V2 gesunken. Die Veränderungen der LVEF zwischen Visite V2 und V3 innerhalb der Kontrollgruppe ($p = 0,761$) sowie im Gruppenvergleich bei Visite V3 ($p = 0,490$) verfehlten aber das Signifikanzniveau.

Abb. 20: Veränderung der LVEF in der Untersuchungsgruppe (in %)

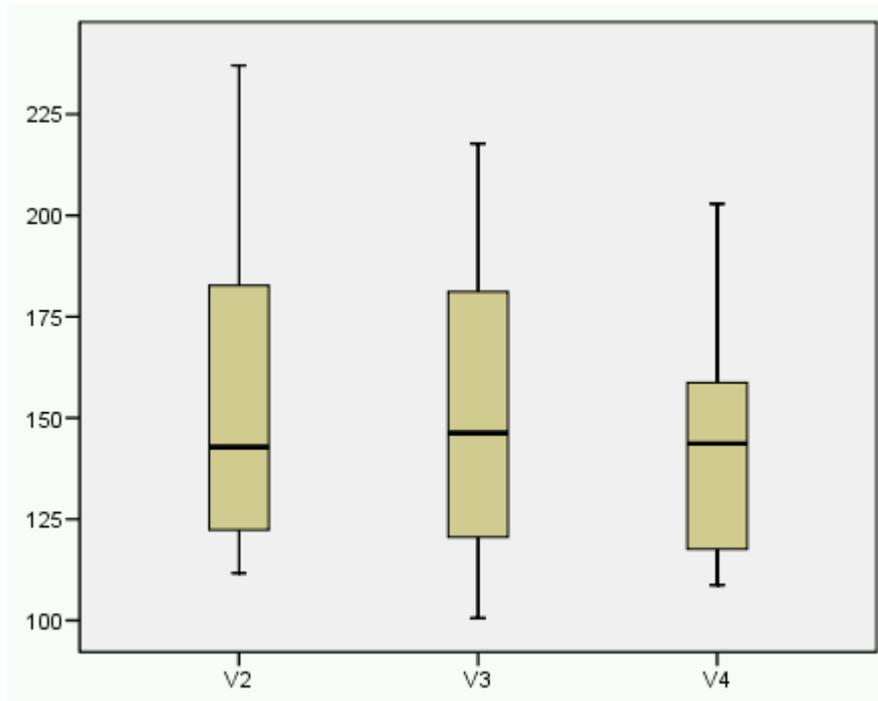


Ausreißerwerte sind mit ° gekennzeichnet. V2 vor Lipidfiltration, V3 24 h nach Lipidfiltration; V4 96 h nach Lipidfiltration

5.10.1.2 Linksventrikuläres enddiastolisches Volumen (LVEDV)

Vor der Lipidfiltration bei Visite V2 bestanden im Vergleich der beiden Studiengruppen keine statistisch signifikanten Differenzen des mittleren LVEDV ($p = 0,460$). Im Gesamtkollektiv kam es nach der Lipidfiltration bei Visite V3 zu einer Abnahme des mittleren LVEDV, wobei sich in der Kontrollgruppe, nicht aber in der Untersuchungsgruppe eine signifikante Reduktion zeigte (Untersuchungsgruppe Δ LVEDV $-3,6\%$, $p = 0,648$; Kontrollgruppe Δ LVEDV $-18,1\%$, $p = 0,012$). Bei Visite V4 war in der Untersuchungsgruppe eine weitere Reduktion des mittleren LVEDV zu beobachten, die aber im Vergleich mit Visite V2 ebenfalls nicht das Signifikanzniveau erreichte ($p = 0,265$). Im Gruppenvergleich war bei Visite V3 kein signifikanter Unterschied des mittleren LVEDV auffällig ($p = 0,972$).

Abb. 21: Veränderung des LVEDV in der Untersuchungsgruppe (in ml)

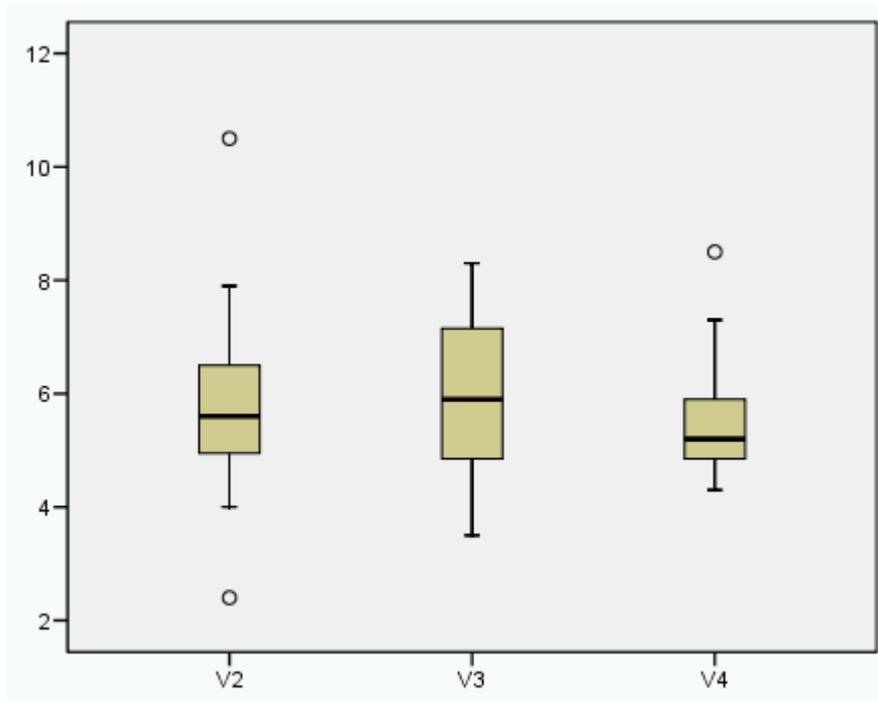


V2 vor Lipidfiltration, V3 24 h nach Lipidfiltration; V4 96 h nach Lipidfiltration

5.10.1.3 Cardiac Output (CO)

Das CO nahm bei den Patienten der Untersuchungsgruppe bei Visite V3 verglichen mit Visite V2 zu, wobei der Anstieg nicht signifikant ausfiel ($p = 0,718$). Bei Visite V4 war das Cardiac Output sogar noch geringfügig unter den Ausgangswert gesunken. Im Kollektiv der Kontrollgruppe kam es zwischen Visite V2 und V3 zu einem Abfall des Cardiac Output, der statistisch nicht signifikant war ($p = 0,058$). Im interindividuellen Gruppenvergleich bestanden weder bei Visite V2 noch bei Visite V3 statistisch signifikante Unterschiede des Cardiac Output ($p = 0,210$ bzw. $0,448$).

Abb. 22: Veränderung des CO in der Untersuchungsgruppe (in l/min)



Ausreißerwerte sind mit ° gekennzeichnet. V2 vor Lipidfiltration, V3 24 h nach Lipidfiltration, V4 96 h nach Lipidfiltration.

5.10.2 MR-Perfusionsparameter

7 von 60 Schichten wurden aufgrund von Bildartefakten, respiratorischen Bewegungen und Fehltriggerung von der Analyse ausgeschlossen.

5.10.2.1 Nativwerte der endo- und epikardialen Perfusion

Es zeigte sich, dass es bei den Patienten der Untersuchungsgruppe nach der Lipidfiltration in Ruhe und unter Adenosinstress sowohl im Endokard als auch im Epikard zu einer Zunahme der Perfusion kam, wobei dieser Zuwachs jedoch kein Signifikanzniveau erreichte. Die endokardiale Durchblutung war jeweils in Ruhe wie auch unter hyperämischen Bedingungen nach Adenosinstress höher als die epikardiale. Bei den Patienten der Kontrollgruppe unterschieden sich die Parameter erwartungsgemäß nicht signifikant voneinander. Zwar bestanden zum Ausgangspunkt bei Visite V2 zwischen Untersuchungs- und Kontrollgruppe keine statistisch signifikanten Unterschiede der mittleren endo- und epikardialen Perfusionswerte in Ruhe sowie unter Stress, sodass wiederum gute Vergleichsbedingungen vorlagen; doch auch nach der Lipidfiltration bei Visite V3 unterschieden sich endo- und epikardiale Perfusion im interindividuellen Gruppenvergleich statistisch nicht signifikant voneinander.

In Tabelle 15 sind die Nativwerte der endo- und epikardialen Perfusion im Visitenverlauf sowohl in Ruhe als auch unter Stress dargestellt.

Tabelle 15: Nativwerte der endo- und epikardialen Perfusion im Visitenverlauf

Parameter	Untersuchungsgruppe [n=12]	Kontrollgruppe [n=8]
	MW \pm SD	MW \pm SD
Endo Ruhe V2	14,4 \pm 5,1	17,5 \pm 3,8
Endo Ruhe V3	15,5 \pm 3,6	16,0 \pm 4,6
Endo Ruhe V4	14,3 \pm 4,4	--
Epi Ruhe V2	11,8 \pm 4,2	14,6 \pm 3,7
Epi Ruhe V3	12,3 \pm 2,6	13,8 \pm 3,9
Epi Ruhe V4	11,8 \pm 3,1	--
Endo Stress V2	38,8 \pm 11,1	41,8 \pm 13,6
Endo Stress V3	45,5 \pm 17,2	42,7 \pm 18,4
Endo Stress V4	42,1 \pm 16,6	--
Epi Stress V2	32,1 \pm 10,4	37,7 \pm 13,0
Epi Stress V3	38,2 \pm 14,4	35,5 \pm 16,1
Epi Stress V4	36,7 \pm 14,1	--

Angaben als Mittelwert \pm Standardabweichung (MW \pm SD) in AU (absolute upslope);

V2 vor Lipidfiltration, V3 24 h nach Lipidfiltration, V4 96 h nach Lipidfiltration

5.10.2.2 Transmuraler Perfusionsgradient (Endo-/Epi-Ratio)

Bei den Patienten der Untersuchungsgruppe ergab sich unter Ruhebedingungen vor der Lipidfiltration bei Visite V2 ein mittleres Verhältnis von endokardialer zu epikardialer Perfusion von 1,226; unter Adenosinstress zeigte sich erwartungsgemäß ein leichter Anstieg der mittleren EER-Ruhe auf 1,227. Die mittlere EER-Ruhe wurde nach einmaliger Lipidfiltration größer, sie erhöhte sich in der Untersuchungsgruppe von 1,226 bei Visite V2 auf 1,258 nach Intervention bei Visite V3. Dabei nahm nach der Apherese der endokardiale Beitrag zur Gesamtdurchblutung um 3,2% zu. Die Veränderungen der mittleren EER-Ruhe zwischen Visite V2 und Visite V3 zeigten den erwarteten positiven Trend, waren statistisch allerdings nicht signifikant ($p = 0,317$). In der Kontrollgruppe waren die Veränderungen der EER-Ruhe zwischen Visite V2 und V3 erwartungsgemäß nicht signifikant ($p = 0,281$).

Im Vergleich zwischen Untersuchungs- und Kontrollgruppe bestanden bei Visite V2 keine signifikanten Unterschiede der mittleren EER-Ruhe ($p = 0,697$), sodass gute Vergleichsbedingungen vorlagen. Nach der Lipidfiltration bei Visite V3 waren hingegen zwischen Untersuchungs- und Kontrollgruppe statistisch signifikante Unterschiede der mittleren EER-Ruhe auffällig ($p = 0,013$).

Bei der mittleren EER-Stress kam es in der Untersuchungsgruppe zwischen Visite V2 und V3 zu einem Abfall von 1,227 auf 1,194, wobei die Veränderungen das Signifikanzniveau verfehlten ($p = 0,396$). In der Kontrollgruppe waren die Veränderungen zwischen Visite V2 und V3 unter Adenosinstress nicht signifikant ($p = 0,480$). Im Vergleich zwischen Untersuchungs- und Kontrollgruppe bestanden bei Visite V2 hinsichtlich der mittleren EER-Stress keine signifikanten Unterschiede ($p = 0,406$), sodass gute Vergleichsbedingungen vorlagen. Bei Visite V3 nach der Lipidfiltration ließen sich im Gruppenvergleich aber keine statistisch signifikanten Unterschiede der mittleren EER-Stress nachweisen ($p = 0,521$).

Für den als Primärvariable gewählten, die EER-Stress und EER-Ruhe integrierenden Parameter der myokardialen Vasomotion, die sog. EER-Stress/EER-Ruhe, ergab sich in der Untersuchungsgruppe 24 Stunden nach einmaliger Lipidfiltration eine signifikante Abnahme von 1,002 auf 0,950 (Δ EER-Stress/EER-Ruhe -5%, $p = 0,017$). In der Kontrollgruppe ließen sich keine signifikanten Unterschiede prä- und postinterventionell nachweisen ($p = 0,283$). Im Vergleich zwischen Untersuchungs- und Kontrollgruppe bestanden bei Visite V2 keine signifikanten Unterschiede der EER-Stress/EER-Ruhe ($p = 0,749$), sodass wiederum gute Vergleichsbedingungen vorlagen. Nach der Lipidfiltration bei Visite V3 waren jedoch im Intergruppenvergleich statistisch signifikante Unterschiede der EER-Stress/EER-Ruhe auffällig ($p = 0,009$).

Tabelle 16 gibt eine Übersicht über das ermittelte endo- und epikardiale Perfusionsverhältnis (Endo-Epi-Ratio, EER), den sog. transmuralen Perfusionsgradienten, jeweils zu den einzelnen Visitentagen bei den Patienten beider Studiengruppen. Die Abbildungen 23-25 geben die Veränderungen bei den Teilnehmern der Untersuchungsgruppe als Boxplot-Diagramm wieder.

Tabelle 16: Endo- und epikardiales Perfusionsverhältnis (EER) im Visitenverlauf

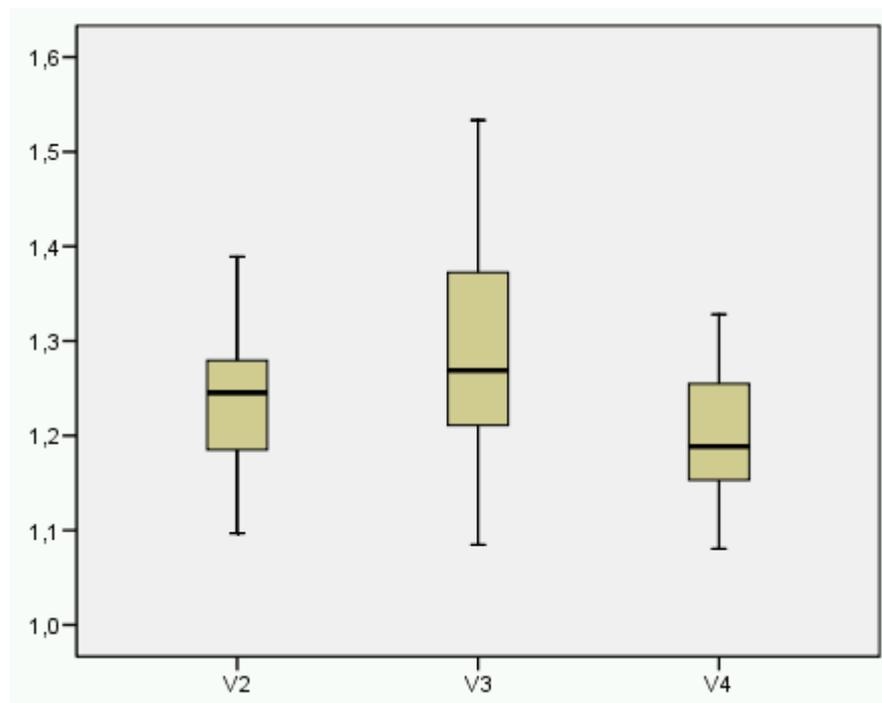
Parameter	Untersuchungsgruppe [n=12]	Kontrollgruppe [n=8]
	MW ± SD	MW ± SD
EER-Ruhe V2	1,225 ± 0,090	1,208 ± 0,105
EER-Ruhe V3	1,258 ± 0,116	1,157 ± 0,037
EER-Ruhe V4	1,200 ± 0,075	--
EER-Stress V2	1,227 ± 0,108	1,188 ± 0,086
EER-Stress V3	1,194 ± 0,120	1,227 ± 0,952
EER-Stress V4	1,148 ± 0,124	--
EER-Stress/EER-Ruhe V2	1,002 ± 0,048	0,990 ± 0,115
EER-Stress/EER-Ruhe V3	0,949 * ± 0,055	1,061 ± 0,088
EER-Stress/EER-Ruhe V4	0,961 ± 0,077	--

Angaben als Mittelwert ± Standardabweichung (MW ± SD) in au (arbitrary unit = beliebige Größe);

EER: Endo-Epi-Ratio ; V2 vor Lipidfiltration, V3 24 h nach Lipidfiltration, V4 96 h nach Lipidfiltration;

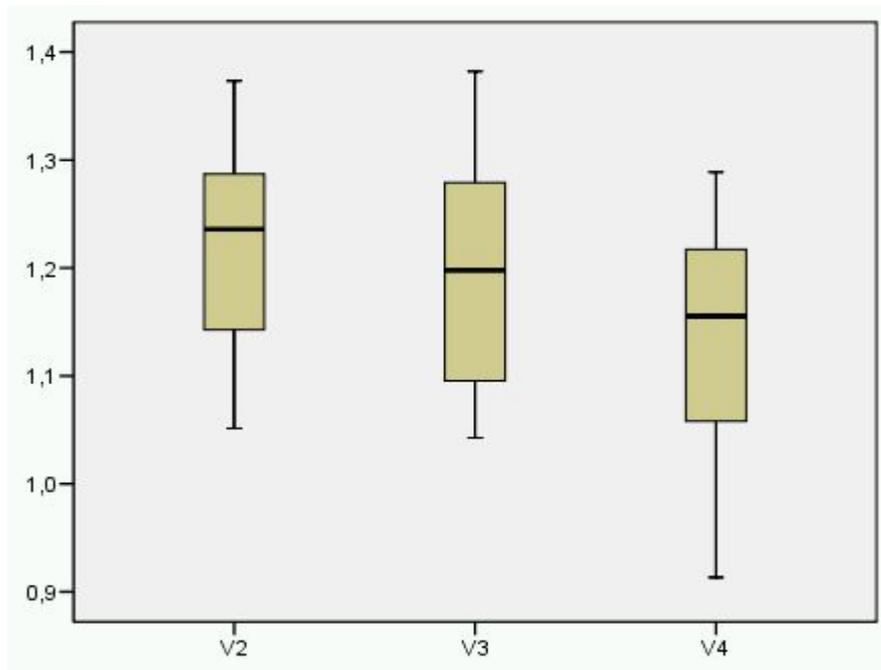
* : signifikante Unterschiede im Vergleich zum Ausgangswert bei V2

Abb. 23: Veränderung der EER-Ruhe in der Untersuchungsgruppe (in au)



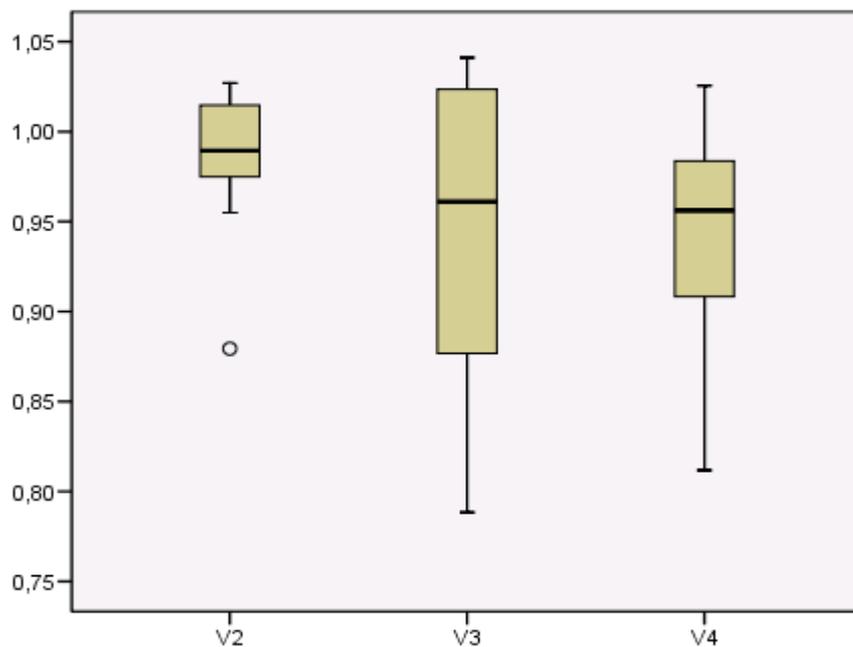
V2 vor Lipidfiltration, V3 24 h nach Lipidfiltration, V4 96 h nach Lipidfiltration

Abb. 24: Veränderung der EER-Stress in der Untersuchungsgruppe (in au)



V2 vor Lipidfiltration, V3 24 h nach Lipidfiltration, V4 96 h nach Lipidfiltration

Abb. 25: Veränderung der EER-Stress/EER-Ruhe in der Untersuchungsgruppe (in au)



Ausreißerwerte sind mit ° gekennzeichnet; V2 vor Lipidfiltration, V3 24 h nach Lipidfiltration, V4 96 h nach Lipidfiltration