

6. Diskussion

Die inhaltliche Auseinandersetzung über die Bedeutung einer Lipidsenkung in der Sekundärprävention der koronaren Herzkrankheit hat sich in den letzten Jahren zunehmend von den Überlegungen zur Regression morphologischer Veränderungen der Koronargefäße hin zu einem gesteigerten Augenmerk auf die mögliche Verbesserung der funktionellen Integrität bzw. koronaren Vasomotion entwickelt. Unter einer funktionellen Regression ist eine erhöhte Koronarreserve im Sinne einer verbesserten Sauerstoffversorgung des Myokards zu verstehen. Ist die Integrität des Endothels gestört, so kann es auch seine vermittelnde Funktion der bedarfsgerechten Anpassung der Gefäßweite nicht mehr ausüben, was dann zur Beeinträchtigung der myokardialen Durchblutung führt. Die als endotheliale Dysfunktion bezeichneten Veränderungen führen zu einer frühzeitigen Schädigung des epikardialen und mikrovaskulären Strombettes [Dayanikli, Grambow, Muzik et al., 1994], sind aber in diesem frühen Stadium des Atheroskleroseprozesses unter therapeutischer Lipidsenkung noch reversibel [Baller, Gleichmann, Notohamiprodjo et al., 1998].

Im Rahmen klinisch-experimenteller Studien wurden bislang insbesondere Patientenkollektive mit KHK und Hypercholesterinämie untersucht, für die schon ca. 20 Stunden nach einer Lipidapherese eine Verbesserung der Endothelfunktion und der endothelabhängigen koronaren Vasodilatationskapazität gezeigt werden konnte [Mellwig, Baller, Gleichmann et al., 1998]. Die Verbesserung wurde auf eine Zunahme des endothelvermittelten Anteils an der Vasodilatation im Bereich der Widerstandsgefäße und der epikardialen Gefäße infolge einer erhöhten endothelialen NO-Bioverfügbarkeit zurückgeführt. Bisher liegen allerdings keine systematischen Therapiestudien vor, in denen bei Patienten mit Hyperlipoproteinämie(a) und KHK die Effekte der Lipidapherese auf die koronare Vasomotion untersucht wurden. Einige Beobachtungsstudien lieferten immerhin Hinweise darauf, dass vergleichbar mit der Absenkung des Cholesterins auch die Entfernung von Lp(a) aus dem Plasma das Fortschreiten einer KHK verhindert bzw. verzögert und mit einer Abnahme der klinischen Beschwerdesymptomatik einhergeht [Daida, Lee, Kanoh et al., 1994; Straube & Kingreen, 1998; Ullrich, Lackner & Schmitz, 1998; Geiss, Parhofer, Donner et al., 1999].

Vorrangiges Ziel der vorliegenden Studie war es daher, bei dieser Patientenklientel die These einer Verbesserung der koronaren Vasomotion nach einer einmaligen Lipidfiltration in einem kurzen Beobachtungszeitraum zu verschiedenen Messzeitpunkten zu überprüfen.

Angesichts der bereits in Kapitel 2.3.1 genannten Limitationen wurde in der vorliegenden Studie auf eine invasive bzw. nichtinvasive Messung der Endothelfunktion verzichtet und die postulierte Verbesserung der endothelabhängigen Vasodilatationsfähigkeit durch die Lipidfiltration indirekt über eine Bestimmung der myokardialen Perfusion und linksventrikulären Funktion erfasst.

6.1 Diskussion der Ergebnisse

6.1.1 Allgemeine Patientencharakteristika

Die Mittelwerte der bei Visite V1 einmalig erhobenen Serum-, Blutbild-, Gerinnungs- und Schilddrüsenfunktionsparameter sowie die Mittelwerte von Fibrinogen, Plasmapviskosität und Hämatokrit bei Visite V1 und V2.1 lagen in beiden Studiengruppen innerhalb des Normbereiches. Im direkten Gruppenvergleich ergaben sich zu Studienbeginn für die rheologischen Parameter keine signifikanten Unterschiede. Auch bei den wichtigsten Lipidparametern Lp(a) und LDL-Cholesterin sowie bei den Parametern der linksventrikulären Funktion und endo- und epikardialen Perfusion waren bei Visite V2.1 bzw. V2 zwischen Untersuchungs- und Kontrollgruppe keine statistisch signifikanten Unterschiede auffällig. Die Parameter Alter und BMI unterschieden sich ebenfalls nicht signifikant voneinander.

Da insgesamt mehr Männer als Frauen in die Studie eingeschlossen waren (85% versus 15%) und die Patientenzahl gering war, ließ sich eine getrennte Untersuchung nach Geschlecht nicht realisieren. Dies wäre für eine größerangelegte Studie bei einer deutlich höheren Patientenzahl zu empfehlen, da z.B. hinsichtlich des myokardialen Blutflusses oder auch der flussvermittelten Vasodilatation geschlechtsspezifische Unterschiede aus der Literatur bekannt sind [Celermajer, Sorensen, Spiegelhalter et al., 1994; Duvernoy, Meyer, Seifert-Klaus et al., 1999]. Alle Studienteilnehmer nahmen eine lipidsenkende sowie kardiale Medikation ein, darunter auch Medikamente wie ACE-Hemmer, für die eine Verbesserung der endothelialen Dysfunktion bekannt ist [Mancini, Henry, Macaya et al., 1996]. Da die Medikation sich aber während des Studienzeitraumes nicht veränderte, ist im longitudinalen Vergleich nicht von einer Beeinflussung der koronaren Vasomotion durch die Medikation auszugehen.

Zusammengefasst kann festgehalten werden, dass trotz Randomisation der Patienten nach dem Zufallsprinzip in eine Untersuchungs- sowie Kontrollgruppe hinsichtlich wesentlicher Parameter zu Studienbeginn bis auf die Baselinewerte für Gesamtcholesterin und HDL-Cholesterin keine signifikanten Unterschiede vorlagen und damit gute Ausgangs- bzw. Vergleichsbedingungen bestanden.

6.1.2 Apolipoprotein(a)-Isoformen

Jede Person verfügt über ein oder zwei Apo(a)-Isoformen, die sich in ihrem Molekulargewicht durch eine unterschiedliche Anzahl von Kringel IV-Strukturen unterscheiden. Analog zu anderen Studien wurde bei den Studienteilnehmern mit zwei Apo(a)-Isoformen jeweils die kleinere Apo(a)-Isoform zur Kategorisierung verwandt, da diese in der Regel in höherer Konzentration vorhanden ist [Koch, Kutkuhn, Trenkwald et al., 1997]. Die Aufteilung der Apo(a)-Genotypen in eine Gruppe mit niedrigem Molekulargewicht (11-22 Kringel IV-Wiederholungen) und eine Gruppe mit hohem Molekulargewicht (≥ 23 Kringel IV-Wiederholungen) wurde in Korrelation zu anderen Studien durchgeführt [Wild, Fortmann & Marcovina, 1997]. In beiden Studiengruppen wiesen jeweils alle Patienten einen niedermolekularen Apo(a)-Genotyp mit ≤ 22 Kringel IV-Wiederholungen auf, der hochmolekulare Apo(a)-Genotyp kam nicht vor. Die vorliegende Arbeit bestätigte damit Ergebnisse anderer Studien, in denen bei Personen mit KHK häufiger niedermolekulare Apo(a)-Isoformen und damit erhöhte Lp(a)-Konzentrationen vorkommen als bei Gesunden [Wild, Fortmann & Marcovina, 1997]. Die Anzahl der Kringel IV-Wiederholungen im Apo(a)-Allel wird als Risikofaktor für die Entwicklung einer koronaren Herzkrankheit angesehen [Kraft, Lingenhel, Köchl et al., 1996].

6.1.3 Apolipoprotein E-Genotypisierung

Es ist bekannt, dass die verschiedenen ApoE-Isoformen die Konzentration von Serumlipiden und Apolipoproteinen beeinflussen. Diesem Zusammenhang, insbesondere der Frage, ob bei Trägern des $\epsilon 4$ -Allels die Serumspiegel von LDL-Cholesterin erhöht sind, wurde in der vorliegenden Arbeit nicht nachgegangen, da alle Patienten bereits langfristig mit Lipidsenkern in der von ihnen tolerierten Maximaldosierung zur Erreichung des Zielwertes für LDL-Cholesterin vorbehandelt waren. Angesichts des geringen Anteils an Frauen in der Studie erfolgte auch keine Zusammenhangsanalyse zwischen ApoE und dem Geschlecht.

Obwohl es sich beim untersuchten Kollektiv um Patienten mit Hyperlipoproteinämie(a) und KHK und nicht um eine gesunde Population handelte, zeigte sich in der Häufigkeitsverteilung der ApoE-Genotypen eine gute Korrelation mit den Literaturdaten zur Normalbevölkerung [Zannis, Breslow, Utermann et al., 1982; Luley & Wieland, 2000]: übereinstimmend traten in beiden Studiengruppen das Apo $\epsilon 3$ -Allel sowie der ApoE-Genotyp 3/3 am häufigsten, das Apo $\epsilon 4$ -Allel und der ApoE3/4-Genotyp am zweithäufigsten auf.

Die ApoE2-Isoform war nicht vorhanden. Die ApoE-Genotypen 2/2, 2/3, 2/4 sowie 4/4 waren in beiden Gruppen nicht vertreten. Da insbesondere die ApoE-Genotypen 2/2, 4/4 und 2/4 mit 0,9%, 1,3% und 2,1% in der deutschen Bevölkerung nur selten zu finden sind [Luley & Wieland, 2000], war dieses Ergebnis auch nicht weiter überraschend; zudem ist das ϵ 2-Allel mit niedrigen LDL-Cholesterinwerten assoziiert [Utermann, Pruin & Steinmetz, 1979] und weist damit einen eher protektiven Effekt bzgl. kardiovaskulärer Erkrankungen auf. Ein erhöhter Nachweis des ϵ 2-Allels war demnach in der untersuchten Studiengruppe auch nicht wahrscheinlich.

Bei den Patienten der Untersuchungsgruppe entsprach die ApoE3-Isoform mit einer Allelfrequenz von 0,708 den Daten der Normalbevölkerung, während ApoE4 mit einer Allelfrequenz von 0,292 im Vergleich überrepräsentiert war; entsprechend fand sich der ApoE-Genotyp E3/4 mit 41,7% etwa doppelt so häufig wie in der Normalbevölkerung. In der Kontrollgruppe traten die ApoE3-Isoform mit einer Allelfrequenz von 0,937 häufiger, die ApoE4-Isoform mit einer Häufigkeit von 0,063 sowie der ApoE-Genotyp 3/4 mit 12,5% seltener als in der Normalbevölkerung auf. Insgesamt war das relativ häufige Auftreten des Apo ϵ 4-Allels im untersuchten Kollektiv nachvollziehbar, da man Träger des ϵ 4-Allels bei Patienten mit Hyperlipidämie und KHK auch verstärkt erwartet.

6.1.4 Veränderungen durch eine einmalige Lipidfiltration

6.1.4.1 Lipidwerte und rheologische Parameter

In der vorliegenden Arbeit wurden durch eine einmalige Lipidfiltration maximale Absenkungen für Lp(a) von 67,4%, Gesamtcholesterin von 47,1%, LDL-Cholesterin von 64,2%, HDL-Cholesterin von 19,9%, Triglyceride von 47,7%, Apo B von 59%, Fibrinogen von 45,7% sowie der Plasmaviskosität von 15,7% erzielt. Die nach der Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) zu Untersuchungs- und Behandlungsmethoden der vertragsärztlichen Versorgung für die Lipidapherese geforderte Absenkung des LDL-Cholesterins um mindestens 60% pro Therapiesitzung [Bundesanzeiger, 2007] wurde demnach bei den in der vorliegenden Arbeit behandelten Patienten erreicht. Nachfolgend werden die durch die Lipidfiltration beobachteten Veränderungen mit Daten aus der Literatur verglichen.

Im Rahmen der sog. Remukast-Studie [Godehardt, Messner & Wallstab, 1992] erfolgte an 9 Zentren in Deutschland eine Untersuchung der Sicherheit und Wirksamkeit der Membran-Differential-Filtration; die Analyse umfasste die Daten von 1702 Einzel-Filtrationsbehandlungen, die von 1984 bis 1989 bei 52 Patienten durchgeführt worden waren. Dabei zeigte sich nach Behandlung von durchschnittlich 2,92 l Plasma eine mittlere Reduktionsrate des LDL-Cholesterins um 60,6%, des Fibrinogens um 54% des Ausgangswertes. Julius et al. konnten in einer prospektiven Vergleichsstudie an der Universitätsklinik Dresden zwischen den Verfahren Lipidfiltration und HELP-Apherese auch eine hohe Effektivität und Verträglichkeit für die Lipidfiltration an sechs Patienten mit schwerer Hypercholesterinämie und gesicherter KHK über einen Behandlungsraum von durchschnittlich sechs Wochen bestätigen [Julius, Metzler, Pietzsch et al., 2002]. Unter Einsatz des Gerätetechniksystems Octo Nova und des Lipidfilters EC-50 lagen die mittleren Reduktionsraten für Lp(a) bei 60,5%, für LDL-Cholesterin bei 61,4%, für Fibrinogen bei 41,5% und für die Plasmaviskosität bei 9,9%. Die Reduktionsrate für HDL-Cholesterin konnte durch den Einsatz des Lipidfilters EC-50 auf 6,4% gesenkt werden.

In einer anderen Studie wurden bei 4 Patienten mit Hypercholesterinämie und KHK nach zehnmaliger Lipidfiltration mittlere Absenkraten für LDL-Cholesterin von 56%, Lp(a) von 53%, Triglyceride von 49% und HDL-Cholesterin von 25% ermittelt [Parhofer, Geiss & Schwandt, 2000].

Eine japanische Studie zeigte bei 5 Patienten mit heterozygoter familiärer Hypercholesterinämie durch 5 Filtrationsbehandlungen in zweiwöchigen Abständen eine Reduktion des LDL-Cholesterins um 68,6% [Suzuki, Yamane, Matsugane et al., 1996]. Bei einem ähnlichen Patientenkollektel konnten Franceschini et al. durch eine dreimonatige Filtrationsbehandlung in zweiwöchigen Abständen eine mittlere Reduktion des LDL-Cholesterins um 42% erzielen [Franceschini, Busnach, Vaccarino et al., 1988]. Bei 12 Patienten mit einer Maculadegeneration wurde 24 Stunden nach zwei durchgeführten Lipidfiltrationen eine Absenkung des LDL-Cholesterins um 67%, des Gesamtcholesterins um 53%, des Fibrinogens um 47% und der Plasmaviskosität um 15% gegenüber den Ausgangswerten beobachtet [Brunner, Widder, Walter et al., 1995].

Matic et al. untersuchten bei 4 Patienten mit Hyperlipoproteinämie und KHK die Wirksamkeit der Lipidfiltration, wobei die Apherese im wöchentlichen Abstand über insgesamt 6 Wochen durchgeführt wurde. Es ergab sich eine mittlere Reduktion für Lp(a) von 60%, LDL-Cholesterin von 65%, HDL-Cholesterin von 20%, Gesamtcholesterin von 58%, Triglyceride von 40% und Fibrinogen von 42% [Matic, Kohlschein, Wallstab et al., 2002].

Aus logistischen und finanziellen Gründen war die vorliegende Studie als Pilotstudie an einer kleinen Patientenzahl konzipiert. Die genannten Studiendaten belegen dennoch eine vergleichbare Absenkung der Lipid- sowie rheologischen Werte unabhängig von der Dauer bzw. Anzahl der durchgeführten Lipidfiltrationen (einmalig oder längerfristig über mehrere Wochen oder Monate). Insofern lassen sich die in der vorliegenden Arbeit nach einmaliger Lipidfiltration erzielten Absenkungen der Lipidwerte und rheologischen Parameter gut auf die zitierten Daten aus der Literatur übertragen und rechtfertigen die Durchführung einer nur über einen kurzen Zeitraum konzipierten Studie. Auch Jaeger konnte in einer Studie an herztransplantierten Patienten nachweisen, dass durch eine einmalige Lipidapheresebehandlung nahezu identische Reduktionsraten von LDL-Cholesterin, Lp(a), Fibrinogen und Plasmaphosphat wie nach langfristiger Apheresebehandlung zu erzielen sind [Jaeger, Bengel, Odaka et al., 2005].

6.1.4.2 Parameter der linksventrikulären Funktion

Nach einmaliger Lipidfiltration kam es am Folgetag bei Visite V3 zu einem statistisch signifikanten Anstieg der LVEF (von 64,89 % auf 67,07 %; $p = 0,005$). Die Veränderungen des LVEDV sowie Cardiac Output zwischen Visite V2 und V3 erreichten nicht das Signifikanzniveau. Aus den Ergebnissen lässt sich folgern, dass es durch die Lipidfiltration zu einer tendenziellen Steigerung der kontraktilen Kraft des Myokards und damit Verbesserung der linksventrikulären Funktion kommt und infolge der erhöhten LVEF u.a. eine diastolische Verkleinerung des Herzens resultiert. Da das Cardiac Output ein Produkt aus den linksventrikulären Volumina bzw. dem Schlagvolumen und der Herzfrequenz ist, kann anhand der vorliegenden Daten ein Anstieg des mittleren Cardiac Output in der Untersuchungsgruppe durch die beobachtete Abnahme des mittleren LVEDV oder auch über einen Anstieg der Herzfrequenz erklärt werden. Bei Visite V4 dagegen könnte ein Abfall der Herzfrequenz zu einer Abnahme des Cardiac Output bei im Vergleich zu Visite V3 und V2 weiterer Reduktion des LVEDV beigetragen haben. Durch die vorübergehende Verbesserung der LVEF nach der Lipidfiltration wird die enge Beziehung zwischen mikrovaskulärer Funktion, myokardialer Funktion und Kontraktilität unterstrichen.

Da derzeit keine Daten aus der Literatur verfügbar sind, die den Einfluss einer (einmaligen) Lipidfiltration auf Parameter der linksventrikulären Funktion untersucht haben, lassen sich hier bzgl. LVEF, LVEDV und CO keine Vergleiche anstellen.

Trotz der signifikanten Zunahme der LVEF sollten die erhobenen Daten mit Vorsicht interpretiert und im Rahmen weiterer Studien nochmals eingehender untersucht werden.

6.1.4.3 Endo- und epikardiale Perfusion

Mittels First Pass-Perfusionsmessung erfolgte eine semiquantitative Bestimmung des endo- und epimyokardialen Perfusionsverhältnisses bzw. des transmuralen Perfusionsgradienten, der sog. EER in Ruhe sowie unter pharmakologischem Stress mit Adenosin, welches eine maximale koronare Vasodilatation induziert. Dabei wurde die EER in Anlehnung an verschiedene Studien bzw. in Konkordanz zur bestehenden Literatur ermittelt [Muehling, Wilke, Panse et al., 2003; Muehling, Jerosch-Herold, Panse et al., 2004; Taylor, Al-Saadi, Abdel-Aty et al., 2006]. In Übereinstimmung mit Daten anderer Studien zeigte sich in der vorliegenden Arbeit unter physiologischen Ruhebedingungen infolge einer Prädilatation der subendokardialen Gefäße eine höhere Perfusion des Subendokards gegenüber dem Subepikard; die EER-Ruhe von $> 1,2$ in beiden Gruppen vor der Lipidfiltration entsprach annähernd dem in der Literatur angegebenen Perfusionsverhältnis [Bache, McHale & Greenfield, 1977; Schwitter, Nanz, Kneifel et al., 2001; Panting, Gatehouse, Yang et al., 2002; Muehling, Jerosch-Herold, Panse et al., 2004]. Allerdings wird in einigen Studien die endo- und epimyokardiale Perfusion noch innerhalb der Myokardsegmente, z.B. anterior, lateral, posterior und septal, unterschieden [Muehling, Jerosch-Herold, Panse et al., 2004], während in der vorliegenden Arbeit die Mittelwerte der AU aller Segmente getrennt nach Schichten angegeben wurden.

Unter Stressbedingungen bzw. adenosinvermittelter Vasodilatation wird die EER generell kleiner [Panting, Gathouse, Yang et al., 2002], da die subendokardialen Anteile des Myokards eine höhere Kapillardichte aufweisen und daher empfindlicher auf Veränderungen der Mikrozirkulation reagieren [Sabbah, Marzilli & Stein, 1981]. Die endokardiale Zone des Myokards stellt die sog. „letzte Wiese“ der Gefäßversorgung dar, die endokardialen Gefäße sind daher zur Gewährleistung einer ausreichenden Perfusion submaximal vordilatiert.

Eine relativ gesteigerte Responsivität bzw. ein Perfusionsbenefit des Subepikards unter Adenosinstress, d.h. eine Abnahme der EER unter Stress im Vergleich zur Ruhe, ließ sich interessanterweise im Gegensatz zu den Daten der Literatur in der vorliegenden Arbeit nicht nachweisen [Canty & Klocke, 1985]. Die EER-Ruhe sowie EER-Stress waren vor der Lipidfiltration bei Visite V2 nahezu identisch ($1,225 \pm 0,090$ versus $1,227 \pm 0,108$).

Es ist zu spekulieren, ob dies ein Lp(a)-assoziiertes Phänomen ist bzw. Ausdruck einer beeinträchtigten mikrovaskulären Vasomotion [Muehling, Jerosch-Herold, Panse et al., 2004]. Hingegen wurden nach einmaliger Lipidfiltration dynamische, vorübergehende Veränderungen für die Ruhe- und Stressuntersuchung beobachtet: die adenosinvermittelte Vasodilatation führte nun zu dem erwarteten Benefit der subepikardialen Perfusion, woraus eine tendenzielle Abnahme der EER-Stress resultierte.

Da die Perfusionsreserve unter Stressbedingungen epikardial aufgrund der physiologischerseits endokardial vorbestehenden Vasodilatation relativ größer ist [Muehling, Jerosch-Herold, Panse et al., 2004], dürfte sich auch hier eine weitere Verbesserung der Perfusion nach der Lipidfiltration proportional mehr auf das epikardiale Myokard ausgewirkt und in einem Abfall der EER-Stress resultiert haben. Durch die Zunahme der subendokardialen Perfusion unter Ruhebedingungen kam es zu einem leichten Anstieg der EER-Ruhe.

Zusammengefasst zeigten sich die Effekte der Lipidfiltration unter Ruhe bzw. Stress jeweils in derjenigen Myokardschicht verstärkt, die bereits einen physiologischen Perfusionsvorteil ausweist.

Die differenziellen Veränderungen in Subendo- und Subepikard unter Ruhe bzw. Adenosinstress wurden in einem integrativen Parameter, der sog. EER-Stress/EER-Ruhe als Maß für die relative vasodilatatorische Kapazität des Myokards zusammengefasst. Durch die relative Zunahme der endokardialen Perfusion in Ruhe sowie der epikardialen Perfusion unter Stress kam es bei den Patienten der Untersuchungsgruppe innerhalb von 24 Stunden nach einmaliger Lipidfiltration zu einem Abfall der EER-Stress/EER-Ruhe, der statistisch signifikant ausfiel.

Die genannten Veränderungen werden so interpretiert, dass bei Patienten mit Hyperlipoproteinämie(a) und KHK die deutliche Absenkung von Lp(a) durch die Lipidfiltration zu einer Verbesserung der koronaren Vasomotion führt. Dies kann als Zeichen einer Verbesserung der myokardialen Perfusion durch die Lipidapherese im Sinne eines positiven Therapieeffektes gewertet werden.

Es gibt allerdings Studien, die im Rahmen der Lipidapherese eine Verbesserung der koronaren Vasomotion insbesondere durch die Absenkung von LDL-Cholesterin sowie auch durch die Reduktion von Fibrinogen und Plasmaviskosität beschreiben [Tamai, Matsuoka, Itabe et al., 1997; Mellwig, Baller, Gleichmann et al., 1998; Jaeger, 2001].

Ein synergistischer bzw. potenzierender Effekt von Lp(a)-Absenkung und Absenkung der Cholesterinwerte sowie hämorrheologischer Parameter ist daher in der vorliegenden Untersuchung nicht ganz auszuschließen. Auch für Medikamente wie ACE-Hemmer, die 58,3% der Patienten der Untersuchungsgruppe einnahmen, ist eine Verbesserung der endothelvermittelten Vasodilatation bekannt [Mancini, Henry, Macaya et al., 1996]. Da im Studienverlauf die eingenommene Medikation aber konstant blieb, ist hier eine Beeinflussung nicht wahrscheinlich. Fibrinogen und Plasmaviskosität lagen bei allen Teilnehmern zu Studienbeginn im Normbereich; die Mittelwerte aller Lipidwerte lagen unter der maximal tolerierten lipidsenkenden Dosis nach den Richtlinien der European Atherosclerosis Society (EAS) im Zielbereich. Die Tatsache, dass unter diesen Voraussetzungen und sonst konstanten Rahmenbedingungen dennoch eine tendenzielle Verbesserung der koronaren Vasomotion beobachtet werden konnte, spricht eher gegen die Annahme eines durch die weitere Fibrinogen-, Plasmaviskositäts- und Lipidsenkung induzierten Effektes auf eine Verbesserung der endo-/epimyokardialen Perfusion.

6.2 Diskussion der eingesetzten Methoden

6.2.1 Lipidfiltration

Unerwünschte Ereignisse im Rahmen der Lipidfiltration wie z.B. Übelkeit und Hypotension wurden bei den behandelten Patienten der Untersuchungsgruppe nicht beobachtet. Die Verträglichkeit kann analog zu Studien aus der Literatur als gut bezeichnet werden [Julius, Metzler, Pietzsch et al., 2002]. Die Daten der Studie belegen, dass die Lipidfiltration nicht nur eine sichere, sondern auch effektive Methode ist und insbesondere eine signifikante Absenkung des Lp(a) > 60 % ermöglicht. Zwar lassen sich auch mittels höherer Dosen von Nikotinsäure Absenkungen des Lp(a) um bis zu 40 % erzielen [Capuzzi, Guyton, Morgan et al., 1998], doch gibt es bislang keine Studien, in denen durch den Einsatz von Nikotinsäure bei Patienten mit Hyperlipoproteinämie(a) und KHK eine signifikante Reduktion der kardiovaskulären Mortalität sowie koronarer Ereignisse nachgewiesen werden konnte. Für die Lipidapherese konnte hingegen in mehreren Studien eine Reduktion der kardial bedingten Morbidität und Mortalität gezeigt werden [Daida, Lee, Kanoh et al., 1994; Straube & Kingreen, 1998; Ullrich, Lackner & Schmitz, 1998; Geiss, Parhofer, Donner et al., 1999]. Zudem weist die Lipidapherese gegenüber einer höherdosierten Therapie mit Nikotinsäure eine bessere Verträglichkeit und größere Effektivität auf.

6.2.2 Kardiale Magnetresonanztomographie

Angesichts der vielfältigen Vorteile der Methode wurde im Vorfeld der Studie der kardialen Magnetresonanztomographie der Vorzug gegenüber anderen Untersuchungsverfahren gegeben. Infolge der nachgewiesenen hohen diagnostischen Genauigkeit sowie einer minimierten Inter- und Intrauntersucher- sowie Interstudien-Variabilität eignet sich die kardiale Perfusions-MRT auch zur Erfassung longitudinaler Veränderungen nach therapeutischer Intervention, wie sie in der vorliegenden Studie nach einmaliger Lipidfiltration durchgeführt wurde.

Die beobachteten Veränderungen sind einer visuell qualitativen Auswertung kaum zugänglich, da im Falle der Hyperlipoproteinämie(a) und insbesondere bei Vorliegen einer überwiegend koronaren Mehrgefäßerkrankung eine globale Alteration der Myokardperfusion zu postulieren ist [Zaacks, Ali, Parrillo et al., 1999]. Der qualitativen Auswertung der First Pass-Perfusion liegt jedoch das Erkennen von relativen intramyokardialen Signalunterschieden zugrunde. Theoretisch ist eine rein quantitative Auswertung der First Pass-Perfusion möglich, allerdings ist diese bislang auf experimentelle Anwendungen beschränkt [Jerosch-Herold & Wilke, 1997; Penzkofer, Wintersperger, Smekal et al., 1997; Jerosch-Herold, Wilke & Stillman, 1998; Muehling, Jerosch-Herold, Panse et al., 2004]. In der vorliegenden Arbeit wurde daher analog zu anderen Studien ein semiquantitativer Ansatz gewählt [Al-Saadi, Nagel, Gross et al., 2000; Muehling, Jerosch-Herold, Näbauer et al., 2003; Muehling, Wilke & Panse, 2003].

Zum Zeitpunkt des Studienbeginns Ende 2004 war die optimale Kontrastmitteldosierung noch Gegenstand intensiven wissenschaftlichen Diskurses und keine Standardisierung hinsichtlich der Untersuchungsprotokolle gefunden. Prinzipiell lässt sich mit höheren Kontrastmitteldosen ein besserer Kontrast zwischen unterschiedlich perfundierten Myokardabschnitten erreichen. Wird die Kontrastmittelkonzentration aber zu hoch gewählt, ist eine semiquantitative Auswertung aufgrund der dadurch verlorengegangenen Beziehung zwischen Kontrastmittelkonzentration und Signalintensität nicht mehr möglich.

Damit sowohl eine visuelle als auch semiquantitative Auswertung durchgeführt werden können, ist ein Kompromiss zwischen niedrigerer Kontrastmitteldosis und dennoch ausreichendem Kontrast nötig [Kaiser, Globits, Mayr et al., 2003].

Der Einfluss der Kontrastmitteldosis auf eine Veränderung der myokardialen Signalintensität wurde in einer prospektiven, multizentrischen Studie untersucht [Giang, Nanz, Coulden et al., 2004]. Hierbei erhielten 94 Patienten mit bekannter oder vermuteter KHK nach Randomisation 0,05 (Dosis 1), 0,10 (Dosis 2) oder 0,15 (Dosis 3) mmol Gd-DTPA/kgKG.

Für die Stressuntersuchung wurde Adenosin in einer Dosierung von 0,14 mg/kg/min verabreicht. Die Signalintensitäts-/Zeitkurven wurden für die transmurale sowie die endomyokardiale Schicht untersucht. Als Resultat fand sich kein Unterschied in der Zunahme der Signalintensität zwischen Subendokard und gesamter Wandschicht; sogar bei der höchsten Kontrastmitteldosis von 0,15 mmol/kgKG bestanden keine Suszeptibilitätsartefakte, sondern eine weitere Zunahme des Signals im Subendokard. Die Anstiegssteilheitwerte (Signalintensität/Zeit) nahmen mit steigender Kontrastmitteldosis zu. Es konnte gezeigt werden, dass die Stressperfusion mit Dosen von 0,1 und 0,15 mmol/kgKG Gd-DTPA sowie die semiquantitative Bestimmung der Signalintensität im Subendokard zuverlässige Methoden zum Nachweis einer koronaren Herzkrankheit waren. Unterschiede bezüglich der Sensitivität im Vergleich der einzelnen Kontrastmitteldosen fanden sich nicht, allerdings war die Spezifität bei den Dosen von 0,1 und 0,15 mmol/kgKG signifikant höher als mit 0,05 mmol/kgKG. Unter Berücksichtigung der Ergebnisse dieser multizentrischen Dosis-Findungsstudie wurde in der vorliegenden Studie eine Kontrastmitteldosis von 0,1 mmol/kgKG gewählt.

Letztlich hat sich aber die Verwendung geringerer Kontrastmitteldosen (0,025-0,125 mmol/kgKG) als überlegen für quantitative und semiquantitative Verfahren erwiesen [Utz, Niendorf, Wassmuth et al., 2007], da bei höheren Dosen ein nichtlineares Verhältnis von Kontrastmittelkonzentration und Signalintensität früher erreicht wird und zudem Myokard und Blut nach erfolgter Stressperfusion, auch nach 20 Minuten Wartezeit für die Ruhe-Perfusion, ein unkalkulierbar erhöhtes MR-baseline-Signal geben.

In der Konsequenz ließ sich in der vorliegenden Arbeit die myokardiale Perfusionsreserve bzw. der myokardiale Perfusionsreserveindex MPRI nicht valide ermitteln, da aufgrund des Sättigungseffektes keine reliablen Aussagen zur Input-Funktion (Einwaschkinetik des Kontrastmittels in das Myokard, abgeleitet aus SI-/Zeit-Kurven im linksventrikulären Blutpool) gewonnen werden konnten. Diese wird benötigt, um die Parameter der SI-Gewebekurven zu normalisieren und den myokardialen Perfusionsreserveindex zu bestimmen. Die Input-Funktion konnte nicht ermittelt werden, da bei der in der Studie gewählten Kontrastmitteldosis von 0,1 mmol Gd-DTPA/kgKG bei der zweiten Kontrastmittel-Applikation für die Ruheuntersuchung keine lineare Beziehung zwischen Kontrastmittelkonzentration und Signalintensität bestand.

Es wurde daher eine intraindividuelle Ratio der relativen myokardialen Perfusion (Subendo-versus Subepikard) gebildet, da diese von Sättigungseffekten unabhängig ist.

So konnten in dieser Studie Veränderungen der endo- und epimyokardialen Perfusion bereits innerhalb eines Tages nach der Lipidfiltration mittels Magnetresonanztomographie nachgewiesen werden. Hieraus wird gefolgert, dass die kardiale Magnetresonanztomographie eine ausreichend hohe Sensitivität besitzt, selbst kleinste Veränderungen der regionalen myokardialen Perfusion nachzuweisen.

6.3 Limitationen der Studie

In Anbetracht der Seltenheit der Krankheitskonstellation sowie streng gewählten Ein- und Ausschlusskriterien zur Minimierung von Sideeffekten konnte nur eine kleine Studienpopulation rekrutiert werden. Die Studie war als Pilotstudie angelegt, um an einer kleinen Patientenanzahl die Reliabilität und Validität der Methoden zu erfassen. Zudem diente jeder Patient als seine eigene Kontrolle, was die Aussagefähigkeit der Studie erhöhte. Für die Auswahl von initial 25 Patienten zu unserer Studie sprachen auch die Erkenntnisse, dass in einer ähnlichen Studie an Patienten mit Hypercholesterinämie und KHK diese Gruppengröße bereits zur Erzielung eines statistisch signifikanten Ergebnisses ausreichte [Mellwig, Baller, Gleichmann et al., 1998].

Eine weitere Limitation der Studie war der relativ kurze Untersuchungs- bzw. Beobachtungszeitraum. Durch den enormen Aufwand und die hohen Therapiekosten begründet, fehlen bislang systematische Therapiestudien bzw. prospektive Untersuchungen an einer größeren Patientenanzahl, die bei diesem Patientenkollektiv die Effektivität der Lipidapherese für Langzeiteffekte nachweisen bzw. mit denen die klinischen Folgen einer Lp(a)-Reduktion beurteilt werden könnten. Es galt hier auch zu berücksichtigen, dass bei einer längerfristig konzipierten Studie eine weitere Erhöhung der Untersuchungsanzahl (> 3 Kardio-MRT-Untersuchungen) vermutlich weniger Akzeptanz bei den Teilnehmern gefunden hätte.

Die prinzipiell als alternative Untersuchungsmethode zur MR-First Pass-Perfusionsmessung möglichen nuklearmedizinischen Verfahren wie die Positronen-Emissions-Tomographie weisen eine deutlich reduzierte räumliche Resolution auf. Zudem wäre die Strahlenbelastung für eine longitudinale Studie problematisch gewesen. Ungenauigkeiten bei der MRT-First Pass-Perfusion lassen sich aufgrund von Einschränkungen der räumlichen Auflösung mit resultierender through-plane motion des Myokardgewebes und „Kontamination“ der ROI (Region of Interest)-Analysen durch Partialvolumeneffekte (durch intracavitäres Blut bzw. epimyokardiales Gewebe) nicht ausschließen.

Es wurde aber eine Voxelgröße von $\approx 1,7 \times 1,7 \times 10$ mm gewählt, um sowohl einer transmuralen Analyse der Perfusion als auch einem suffizienten Signal-Rausch-Verhältnis Rechnung zu tragen. Besonderer Wert wurde darauf gelegt, Bilder in der Enddiastole mit geringer Herzbewegung zu erhalten; die ROI-Analysen wurden auf eindeutige myokardiale Voxels beschränkt und entsprechend der variablen Herzposition manuell angepasst.

Methodenkritisch sind auch potentielle hämorrheologische Effekte durch die Lipidfiltration als Ursache der verbesserten myokardialen Perfusion bzw. koronaren Vasomotion zu diskutieren. So zeigte sich bei den Patienten der Untersuchungsgruppe eine signifikante Abnahme der Plasmaviskosität direkt sowie 24 Stunden nach einmaliger Lipidfiltration, die v.a. auf die Reduktion der Fibrinogenkonzentration zurückgeführt werden kann. Der Einfluss hämorrheologischer Effekte wurde allerdings von Beginn an gering gehalten, da zu Studienbeginn die Plasmakonzentration von Fibrinogen bzw. die Plasmaviskosität im Normbereich lagen. Es ist auch wenig wahrscheinlich, dass eine Verbesserung der Hämorrheologie unterschiedliche Effekte auf das Subendo- und Subepikard aufweist.

Da auch für Aphereseverfahren wie die Immunadsorption, die keinen wesentlichen Einfluss auf den Fibrinogenspiegel haben, eine Verbesserung der klinischen Beschwerdesymptomatik bei Patienten mit KHK (z.B. Zunahme der Belastungstoleranz, Reduktion pectanginöser Beschwerden) beschrieben ist [Richter, Jacob, Ritter et al., 1993], dürfte die Bedeutung eines hämorrheologischen Effektes zunehmend in den Hintergrund rücken. Da der Hämatokrit sich zwischen den Visiterminen durch die Lipidfiltration nicht signifikant änderte, erscheint zudem eine Veränderung des Volumenstatus infolge der Lipidfiltration unwahrscheinlich.

Als limitierender Faktor muss noch angesehen werden, dass bei den Patienten der Kontrollgruppe keine Schein-Plasmapherese durchgeführt wurde, sodass eingeschränkte kontrollierte Bedingungen bestanden.

Es kann also nicht ganz ausgeschlossen werden, dass alleine durch den extrakorporalen Kreislauf Einflüsse auf die akute Hämodynamik ausgeübt worden sind. Aus logistischen Gründen ließ sich ein solches Studiendesign aber nicht realisieren.

Für ein optimiertes Studiendesign wäre eine aktuelle Koronarangiographie vor Studienbeginn mit nachfolgend segmentweiser, rein quantitativer Perfusionmessung zu empfehlen. Es wurde aber postuliert, dass die Lipidapherese Effekte auf die globale myokardiale Perfusion zeigt und daher eine globale Analyse unabhängig von möglichen epikardialen Obstruktionen erlaubt.

6.4 Schlussfolgerung

Bereits durch eine einmalige Lipidfiltration kam es nach 24 Stunden zu einer relativen Zunahme der endokardialen Perfusion in Ruhe sowie einer Zunahme der epikardialen Perfusion unter Stress, was sich in einer signifikanten Abnahme der EER-Stress/EER-Ruhe zeigte. Die vorgelegte Studie lieferte erstmalig Hinweise darauf, dass es bei Patienten mit Hyperlipoproteinämie(a) und KHK durch die Lipidapherese zu einer Verbesserung der mikrovaskulären Funktion kommt. Die dargelegten Veränderungen lassen einen Trend im Sinne eines positiven Therapieeffektes der Lipidfiltration auf die koronare Vasomotion bzw. myokardiale Perfusion innerhalb des gewählten kurzen Beobachtungszeitraumes bei dieser Patientenklientel erkennen. So konnte auch die Annahme, dass funktionelle Verbesserungen im Bereich des koronaren Strombettes der Regression morphologischer Veränderungen der Koronargefäße lange vorausgehen, durch die Studienergebnisse bestätigt werden.

6.5 Ausblick / Perspektiven

Diese Ergebnisse könnten eine Grundlage sein, auf die sich die langfristigen, in der Klinik beobachteten Erfolge der Lipidapherese bei Patienten mit Hyperlipoproteinämie(a) und KHK zurückführen lassen. Um diese Annahme weiter zu bestätigen, wären randomisierte, prospektive Endpunktstudien notwendig. Aus mehreren Gründen ist eine Durchführung derart konzipierter Studien aber kaum möglich. Einerseits sind die klinischen Erfahrungen bei dieser Patientengruppe so positiv, dass es ethisch nicht vertretbar wäre, den Patienten in der Kontrollgruppe die Lipidapherese über einen längeren Zeitraum vorzuenthalten.

Andererseits wäre eine solche Studie für keine Klinik finanzierbar, auch würde wohl kaum eine Herstellerfirma angesichts der zu erwartenden geringen Patientenzahl eine Finanzierung ermöglichen. Als einzige Möglichkeiten zur Dokumentation dieser positiven Effekte der Lipidapherese kommen die retrospektive Erfassung und prospektive Dokumentation (in einem Register) der behandelten und unbehandelten Patienten in Betracht. Hierbei müssten dann sowohl die Verläufe der Lipid- und rheologischen Parameter sowie vor allem auch die klinischen Verläufe (Ereignisse wie Myokardinfarkt, Interventionsnotwendigkeit, Hospitalisierung und Mortalität) erfasst werden.

Die retrospektive Erfassung von 13 Patienten, die im Interdisziplinären Stoffwechsel-Centrum der Charité Campus Virchow-Klinikum aufgrund einer progredient verlaufenden KHK bei gut eingestelltem LDL-Cholesterin (im Mittel 73,3 mg/dl) und Lp(a) > 60 mg/dl mittels Lipidapherese behandelt wurden (im Mittel über 6,25 Jahre), zeigte eine drastische Reduktion der Ereignisse und Interventionen nach Beginn der Apheresetherapie (Daten noch nicht veröffentlicht). Die Ereignisse gingen in dieser Erhebung von im Mittel 1,23 (0-7) auf Null und die Interventionen von im Mittel 5,5 (2-19) auf 0,92 (1-3, Reduktion um 83 %) zurück. Hier fungierten die Patienten als ihre eigene Kontrollgruppe. Diese Daten bestätigen die signifikante Reduktion der Lipidwerte sowie der kardiovaskulären Ereignisse und Interventionsnotwendigkeit im Rahmen der Lipidapherese und unterstreichen die Notwendigkeit, diese Patientengruppe mittels Lipidapherese zu therapieren. Der interindividuelle Vergleich mit Patienten, die wegen fehlender Kostenübernahmen nicht therapiert werden konnten, steht hierbei noch aus.

In Ihrem Vortrag „Wirksamkeit der Lipid-Apherese bei Lp(a)-Hyperlipoproteinämie“ beim 6. Apherese-Therapie-Seminar im Dezember 2006 in Berlin hat B.R. Jaeger von einer retrospektiven deutschlandweiten Erhebung zum Einsatz sowie zur Wirksamkeit der Lipidapherese bei Patienten mit Hyperlipoproteinämie(a) berichtet [Jaeger, 6. Apherese-Therapie-Seminar, 2006]. In diese Erhebung wurden 145 Patienten aus 24 Apheresezentren eingeschlossen, die alle eine koronare Herzkrankheit aufwiesen. Die Patienten hatten eine mittlere Lp(a)-Konzentration von 107 mg/dl und wurden über einen Zeitraum von im Mittel 10,8 Jahren beobachtet. Zwei Drittel der Patienten erhielt eine dauerhafte Lipidapherese; bei den anderen Patienten wurde die Apheresetherapie nur mit Unterbrechungen durchgeführt bzw. infolge fehlender Kostenübernahme von Seiten der Krankenkasse ganz beendet. Es zeigte sich, dass unter der Lipidapherese die Häufigkeit kardiovaskulärer Ereignisse und Interventionen nach Beginn der Lipidapherese signifikant reduziert werden konnte (Herzinfarkte -91 %, Koronarinterventionen -67,5 %, Bypassoperationen - 75 %).

Die Anzahl der Interventionen stieg nach Abbruch der Therapie wieder exponentiell an. Insgesamt belegen diese Daten eindeutig, dass die Lipidapherese - unabhängig vom angewandten System - einen positiven Einfluss auf den Verlauf der koronaren Herzkrankheit bei Patienten mit Hyperlipoproteinämie(a) hat.

Einen hohen Evidenzgrad werden diese retrospektiven Datenerhebungen dennoch nicht erreichen. Da dieser aus ethischen und finanziellen Gründen sowie angesichts der insgesamt kleinen, in Frage kommenden Patientenzahl nicht zu erreichen ist, müssen die vorliegenden Daten und Einzelfallberichte für die Entscheidungsfindung herangezogen werden.

Die deutschlandweite prospektive Erfassung in einem Register ist aktuell in der Planungsphase. Zukünftig sollen alle behandelten Patienten erfasst und so neben der Effektivität der Methode auch die Qualität gesichert werden.

Die für die Beurteilung der Effektivität notwendige „natürliche Vergleichsgruppe“, also die Patienten, die aufgrund der fehlenden Kostenübernahme durch ihre Krankenkasse nicht therapiert werden dürfen, fehlt hier notwendigerweise. Dies limitiert zwar die Aussagekraft eines Registers, bietet aber die einzige Möglichkeit, langfristig die Effektivität im intraindividuellen Vergleich zu beweisen. Dies genügt vollauf, um den Nutzen der Lipidapherese für diese Patientengruppe zu zeigen.

Angesichts dieser positiven Ergebnisse ist zu hoffen, dass demnächst auch für Patienten mit stark erhöhten Lp(a)-Konzentrationen und frühzeitigen Atherosklerosekrankheiten national gültige Leitlinien zum Einsatz der Lipidapherese Anwendung finden, die den Einsatz der Lipidapherese bei dieser Klientel regeln bzw. befürworten. Die Lipidapherese könnte als nebenwirkungsarmes und gut verträgliches Verfahren dazu beitragen, die vasoprotektive und evtl. antiatherosklerotische Wirkung im Therapieverlauf zu bestätigen und zu dokumentieren.

Derzeit besteht zumindest Einigkeit darüber, Patienten mit KHK und Hyperlipoproteinämie(a) einer strengen Senkung erhöhter LDL-Cholesterinspiegel (< 100 mg/dl) zu unterziehen und auch alle weiteren modifizierbaren Risikofaktoren konsequent einzustellen.