

7. Zusammenfassung

Durch zahlreiche Studien ist inzwischen gesichert, dass ein erhöhter Lp(a)-Spiegel > 30 mg/dl als unabhängiger Risikofaktor für die Entwicklung einer frühzeitigen Arteriosklerose gilt. Zudem konnte ein negativer Einfluss auf das endotheliale fibrinolytische System nachgewiesen werden. Leider stehen bis heute weder signifikant wirksame bzw. verträgliche medikamentöse Therapiekonzepte zur Absenkung erhöhter Lp(a)-Spiegel zur Verfügung noch lassen sich durch eine diätetische Behandlung oder körperliches Training nennenswerte Therapieeffekte nachweisen. Die einzige effektive Therapie zur Absenkung erhöhter Lp(a)-Spiegel besteht in der Lipidapherese; durch die verschiedenen Aphereseverfahren wie auch durch die Lipidfiltration lässt sich eine Lp(a)-Reduktion um 40-75% des Ausgangswertes erzielen. Nur wenige Studien lieferten bislang Hinweise darauf, dass vergleichbar mit der Cholesterinabsenkung die Entfernung von Lp(a) aus dem Plasma mittels Lipidapherese die koronare Vasomotion verbessert. Unklar blieb auch, in welchem Zeitraum sich diese Veränderungen entwickeln.

Die durchgeführte Studie wurde daher mit dem Ziel angelegt, die These einer Verbesserung der koronaren Vasomotion nach Lipidapherese zu überprüfen und durch kurzzeitiges Follow-up an verschiedenen Messpunkten nach Lipidapherese im Verlauf zu beurteilen. Dabei wurde dem kurzen Zeitintervall von insgesamt 96 Stunden, in dem Veränderungen der koronaren Vasomotion unter diesem therapeutischen Ansatz zu erzielen sind, eine besondere Bedeutung beigemessen.

Angesichts der guten Verträglichkeit sowie hohen Effektivität hinsichtlich der Elimination von Lp(a) sowie aus logistischen Gründen wurde die Lipidapherese nach dem Prinzip der Lipidfiltration durchgeführt. Zur Beurteilung des Therapie-Follow-up wurde die kardiale Magnetresonanztomographie als nicht-invasives und nebenwirkungsarmes diagnostisches Verfahren mit einer hohen räumlichen und zeitlichen Auflösung gewählt. Infolge der nachgewiesenen hohen diagnostischen Genauigkeit sowie einer minimierten Inter- und Intrauntersucher- sowie Interstudien-Variabilität eignete sich die kardiale Perfusions-MRT auch zur Erfassung longitudinaler Veränderungen nach therapeutischer Intervention, wie sie in der vorliegenden Studie nach einmaliger Lipidfiltration durchgeführt wurde. Zudem lag ein weiterer Vorteil der Magnetresonanztomographie in der Einzigartigkeit der kombinierten Messung von myokardialer Perfusion und regionaler und globaler Funktion.

Das eingeschlossene Kollektiv bestand aus charakterisierten Patienten mit Hyperlipoproteinämie(a) und manifester KHK, die über das Interdisziplinäre Stoffwechsel-Centrum der Charité Campus Virchow-Klinikum und die Medizinische Klinik mit Schwerpunkt Kardiologie der Charité Campus Virchow-Klinikum rekrutiert wurden.

20 von initial 25 eingeschlossenen Patienten konnten die Studie gemäß dem Studienprotokoll abschließen. Dabei waren 12 Personen in der Untersuchungsgruppe und 8 Patienten in der Kontrollgruppe. Die Effekte der Lipidfiltration, bezogen auf die Parameter des Lipidstoffwechsels und der Hämorrheologie, wurden laborchemisch vor und an zwei bzw. drei definierten Zeitpunkten nach der Lipidfiltration dokumentiert. In einem 24- bzw. 96-stündigen Intervall nach der Lipidfiltration erfolgte mittels MR-First Pass-Perfusionsmessung die Beurteilung der myokardialen Durchblutung. Alle Messungen wurden unter Ruhe- sowie unter durch den Vasodilatator Adenosin induzierten Stressbedingungen durchgeführt. Als Kontrastmittel fand Gd-DTPA in einer Dosierung von 0,1 mmol/kgKG Anwendung. Aus den MR-Bildern wurden myokardiale Signalintensitäts-/Zeitkurven gebildet und Parameter wie die maximale Signalintensität und die maximale Anstiegssteilheit der Kurve ermittelt. Die myokardiale Perfusion ließ sich computergestützt aus den Kontrastdifferenzen und Konzentrations-Zeit-Kurven berechnen. Dabei war eine separate Auswertung der Perfusionsmessungen für das subendokardiale und subepikardiale Myokard möglich. Bei nicht bestimmbarer arterieller Input-Funktion konnten die myokardiale Perfusionsreserve bzw. die Perfusionsreserveindices allerdings nicht gebildet werden.

Die im Rahmen der Lipidfiltration erzielten Veränderungen der Lipidwerte und rheologischen Parameter zeigten eine hohe Korrelation mit den in anderen Studien erhobenen Daten. Die Lipidfiltration erwies sich als gut verträgliches und effektives Therapieverfahren.

Eine tendenzielle Verbesserung der linksventrikulären Funktion durch die Lipidfiltration ließ sich nur über die signifikante Zunahme der linksventrikulären Ejektionsfraktion, nicht aber über Veränderungen des linksventrikulären enddiastolischen Volumens und Cardiac Output nachweisen. Angesichts fehlender Vergleichsdaten aus der Literatur sind die hier beobachteten Veränderungen entsprechend mit Vorsicht zu interpretieren.

Bei der Messung der endo- und epikardialen Perfusionsparameter zeigten sich die Effekte der Lipidfiltration unter Ruhe bzw. Stress jeweils in derjenigen Myokardschicht verstärkt, die einen physiologischen Perfusionsvorteil hat. Als Maß für die relative vasodilatatorische Kapazität des Myokards wurden die differenziellen Veränderungen in Subendo- und Subepikard unter Ruhe bzw. Adenosinstress zudem in einem integrativen Parameter, der sog. EER-Stress/EER-Ruhe zusammengefasst.

Infolge der relativen Zunahme der endokardialen Perfusion in Ruhe sowie der epikardialen Perfusion unter Stress ließ sich bei den Patienten der Untersuchungsgruppe innerhalb von 24 h nach einmaliger Lipidfiltration ein Abfall der EER-Stress/EER-Ruhe beobachten, der statistisch signifikant war. Trotz der zu hohen Kontrastmitteldosis und der damit nicht bestimmbaren Perfusionsreserve erwies sich die kardiale Magnetresonanztomographie im Therapie-Follow-up als geeignetes und sensitives Verfahren, die myokardiale Perfusion nicht nur transmural, sondern auch in subendokardialen und subepikardialen Regionen getrennt mit einem semiquantitativen Ansatz zu bestimmen.

Zusammengefasst konnte gezeigt werden, dass bei Patienten mit KHK und Hyperlipoproteinämie(a) bereits innerhalb von 24 Stunden ein Trend im Sinne eines positiven Therapieeffektes der Lipidfiltration auf die myokardiale Perfusion bzw. koronare Vasomotion nachzuweisen ist. Inwieweit eine therapeutische Beeinflussung der koronaren Vasomotion resp. endothelialen Funktion durch die Lipidfiltration mit dem klinischen Verlauf der Patienten bzw. mit einer Regression der Erkrankung assoziiert ist, müsste in weiteren Studien geklärt werden. Erst weiterführende Studien unter Einschluss größerer Patientenzahlen könnten zeigen, ob sich die vielversprechenden Ergebnisse dieser Studie reproduzieren lassen und welchen Stellenwert sowie prognostischen Einfluss die Lipidapherese auf eine Verbesserung der kardialen Funktion bei Patienten mit Hyperlipoproteinämie(a) und KHK auch längerfristig tatsächlich hat.

