

Aus der Medizinischen Kernklinik und Poliklinik des
Universitätskrankenhauses Eppendorf
Universität Hamburg
Direktor: Prof. Dr. med. H. Greten

Die Einflußnahme des Lipidprofils auf die
Entstehung und den Progreß
von Atherosklerose in den Carotiden

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Zahnmedizin
dem Fachbereich Medizin der Universität Hamburg

vorgelegt von

Edsart Eicker
Bremen

Hamburg, 1999

Angenommen von dem Fachbereich Medizin der
Universität Hamburg am : 28.09.1999

Gedruckt mit Genehmigung des Fachbereichs
Medizin der Universität Hamburg

Sprecher: Prof. Dr. H. -P. Leichtweiß

Referent: Prof. Dr. U. Beisiegel

Korreferent: Prof. Dr. H. Greten

1 Einleitung

In der Bundesrepublik Deutschland und anderen Industriestaaten stehen die Herz – Kreislaufkrankungen als Todesursache an erster Stelle (BRD 1992: 50,6% Todesfälle an Herz – Kreislaufkrankungen) [64]. Unter den Herz – Kreislaufkrankungen zählen Schlaganfälle neben bösartigen Tumoren und Herzinfarkten zu den häufigsten schweren Erkrankungen, wobei entgegen früheren Jahren eine deutliche Erkrankungszunahme bei jüngeren Menschen zu erkennen ist. Die Inzidenz von Schlaganfällen liegt in etwa 150 Fällen pro 100 000 Einwohner. Dies entspricht einer Gesamtzahl von 120 000 jährlichen Neuerkrankungen in der BRD. Dank der in den letzten Jahrzehnten wesentlich verbesserten Primärversorgung kommen zwar nur noch 10 – 15 % dieser Patienten in den ersten Wochen nach dem Ereignis zum Tode, der überwiegende Teil bleibt aber jedoch durch die auftretende Halbseitenlähmung und Sprachstörungen selbst in alltäglichen Verrichtungen ständig auf Hilfe angewiesen. Der Schlaganfall ist kein einheitliches Krankheitsbild, sondern stellt den Oberbegriff für verschiedene, plötzlich auftretende zerebrovaskuläre Ereignisse dar, die mit neurologischen Ausfallsymptomen einhergehen. Der Schlaganfall ist nicht nur die Ursache für Mortalität, sondern auch für Morbidität und Verlust der Arbeitsfähigkeit verantwortlich [64,34, 124]. Als Ursache dieser Erkrankung gilt die Atherosklerose der Gefäße, die nach WHO-Definition „eine variable Kombination von Veränderungen der Arterienintima und –media ist, die mit herdförmigen stenosierenden Ablagerungen von komplexen Kohlenhydraten, Lipiden und Blutbestandteile, mit Bildung fibrösen Gewebes und mit Kalkeinlagerungen einhergeht“ [12]. Die Karotisatherosklerose zeigt eine ähnliche altersbezogene Progredienz, wie sie auch im Bereich der Koronararterien und der Baucharorta beobachtet wird. Im Unterschied zu diesen, ist die Ausdehnung des Karotisbefalls bei beiden Geschlechtern geringer, eine der Koronaratherosklerose vergleichbare

Ausdehnung wird im Leben eines Individuums etwa ein Jahrzehnt später erreicht [77].

Tabelle 1: Häufigste Ursachen von Schlaganfällen [124]

Hirninfarkt	Arteriosklerotische Gefäßstenose oder – verschlüsse
	Streuung von Emboli aus dem Herzen
	Gefäßdissektion
	Zerebrale Minderdurchblutung
	Vaskulitiden
	Gerinnungsstörungen

An der Entstehung der Karotisatherosklerose wird die Mitwirkung der kardiovaskulären Risikofaktoren wie die Hyperlipoproteinämie, der arterielle Hypertonus und Nikotinabusus als Risikofaktor erster Ordnung bezeichnet. Als Risikofaktor zweiter Ordnung gelten Diabetes mellitus, Adipositas, Alter, körperliche Inaktivität und die Persönlichkeitsstruktur. Klinisch bleibt die Atherosklerose oft jahrzehntelang asymptomatisch. Zum Zeitpunkt der klinischen Erstdiagnose liegt somit häufig bereits ein ausgedehnter spätatherosklerotischer Gefäßbefall vor. Die symptombezogene Spätdiagnostik ist für die Häufigkeit des Erreichens der klinischen Endpunkte Myokardinfarkt, Schlaganfall oder Amputation kennzeichnend. Obwohl die Wahrscheinlichkeit der klinischen Manifestation in der Regel mit der Ausdehnung und Schwere der Atherosklerose zunimmt, kann durchaus eine morphologische schwere

Atherosklerose asymptomatisch und eine morphologisch leichte Atherosklerose symptomatisch verlaufen [5, 18, 29, 39, 65, 97, 102, 103, 104, 112].

Die Atherosklerose der extrakraniellen Karotiden ist außerordentlich häufig [62]. Die Fettstreifen, welche als Ausdruck der Frühatherosklerose gelten, werden nahezu bei allen, die Atherome, welche Spätatherosklerose kennzeichnen, bei bis zu 25 Prozent der Männer (ab 35 Jahren) beobachtet [125].

Die extrakranielle Karotisatherosklerose weist typische Prädilektionsstellen auf: a) den distalen Abschnitt der Carotis Communis, (b) die dorsolateralen Wände des Bulbus und (c) den proximalen lateralen Abschnitt der Carotis interna [111]. Die Karotisatherosklerose zeichnet sich durch ein Nebeneinander von atherosklerotischen Früh- und Spätläsionen aus. Die außerordentliche Variabilität des morphologischen Erscheinungsbildes und der feingeweblichen Zusammensetzung der komplexen Atherome [60, 92, 111] sprechen für eine rege Atherodynamik im Sinne von gleichzeitig ablaufenden reparativen, regressiven oder progressiven Vorgängen [55, 81].

Bestimmte morphologische Merkmale werden häufig beim Übergang einer stummen in eine symptomatische Atherosklerose beobachtet. Eine Atheromruptur oder Ulzeration mit nachfolgender Thrombose oder Intraplaque-Hämorrhagie wird oft als Ursache der neu aufgetretenden zerebralen [29, 80] und auch der koronaren [3, 40] Ischämiesyndrome angesehen. Eine erhöhte Rupturbereitschaft liegt insbesondere bei Atheromen mit einem exzentrischen subintimalen Lipidkern vor [48], wobei sowohl in den extrakraniellen Karotiden als auch in den Herzkranzgefäßen die muralen, weniger stenosierenden Atherome häufiger eine akute klinische Symptomatik auslösen [30, 32, 116].

Eine besondere Rolle in der Genese der Karotisatherosklerose wird der regionalen Hämodynamik zugeschrieben, da eindeutige Korrelationen zwischen dem Auftreten von komplexen, sekundären Stromfeldern mit Rezirkulationszonen und niedrigen oszillierenden Scherkräften und dem Auftreten von myointimaler Hyperplasie im Bereich der dorsalen und

seitlichen Wände der Karotisbulbi beobachtet werden [18, 72-74, 83]. Diese Stellen sind gleichzeitig die Vorzugsorte der Spätatherosklerose der Karotiden. Dieser Zusammenhang wird auch bei den Koronararterien beobachtet.

Die Doppler- und Duplexsonographie der hirnversorgenden Arterien ist noch eine relativ junge Methode: Zwar erfolgten bereits 1959 erste Versuche zur transkutanen Blutmessung durch Satomura [105], jedoch erst Anfang der 70er Jahre wiesen Müller [86] und Keller [68] mit einem von Pourcelot [94] entwickelten „Continuous-wave Dopplergerät“ nach, daß die Ableitung von Endästen der A. ophthalmica Aufschlüsse über Strömungshindernisse in der darunter liegenden A. carotis interna gibt. Die für die heute überwiegend verwendete „direkte“ Ultraschalluntersuchung der extrakraniellen hirnversorgenden Gefäße entscheidende Arbeit stammt ebenfalls von Pourcelot [95], der erstmals zeigte, daß nahezu alle supraaortischen Gefäße in ihrem extrakraniellen Verlauf dopplersonographisch ableit- und unterscheidbar sind, und daß in ihrem Verlauf vorhandene Stenosen an ihren typischen Strömungssignalen erkannt werden können. Aufgrund ihrer hohen diagnostischen Zuverlässigkeit in Korrelation zur Angiographie [24, 98] fand die Methode in den folgenden Jahren rasch Eingang in die klinische Routine.

Mit Einführung der hochauflösenden „Real-time Sonographie“ gewannen zunehmend auch die bereits aus anderen Bereichen bekannten Schnittbildverfahren an Interesse, die eine zweidimensionale Darstellung der Karotidbifurkation ermöglichen [28, 57, 123]. Wesentliche Verbreitung fand diese Technik jedoch erst durch die Kombination von Doppler- und B-Bild-Technik zur sogenannten „Duplexsonographie“ [34, 41, 122], die den Vorteil der Bildgebung mit dem der Strömungsdetektion verbindet. Ende der 80er Jahre kam zusätzlich die „farbkodierte Duplexsonographie“ hinzu, mit deren Technik die Befunde der vorliegenden Studie erhoben wurden und mit deren Hilfe das Auftreten von Blutströmung durch verschiedene Farben im ansonsten schwarzweißen Ultraschall-Schnittbild angezeigt werden kann, welches die Befundung und Reproduktion wesentlich erleichtert.

Anitschkow [4] beschrieb 1913 erstmals einen Zusammenhang zwischen erhöhten Plasma-Cholesterinspiegeln und der koronaren Herzkrankheit. Später zeigten jedoch mehrere klinische Studien, daß der Gehalt des Gesamtcholesterins im Plasma für das koronare Risiko weniger aussagefähig ist als der Gehalt an Cholesterin in den einzelnen Lipoproteinen [11, 47, 48, 69].

Lipoproteine nehmen in der Entstehung der Atherosclerose eine zentrale Rolle ein. Sie sind hochmolekulare hydrophile Komplexe, die, zum einen einen variierenden Anteil an Lipiden (Phospholipide, Cholesterin, Triglyzeride), und zum anderen, Proteine, sogenannte Apolipoproteine (kurz Apoproteine) enthalten. Sie stellen eine Funktionseinheit für den Transport der wasserunlöslichen Lipide im Blut dar. Die hydrophilen Anteile der Phospholipide und der Apoproteine befinden sich an der Oberfläche, die hydrophoben Triglyzeride und Cholesterine hingegen im Inneren der Partikel. Durch die jeweils spezifische Zusammensetzung der Partikel werden die Lipoproteine in verschiedene Dichteklassen eingeteilt [12,109].

Tabelle 2: Klassifikation der Lipoproteine [12, 109]

Lipo- proteine	Dichte [g/ml]	Elektro- phorese	Durch- messer [Å]	Protein [%]	Lipid [%]
Chylo- mikronen	d < 0,95	keine Mobilität	750 - 12000	0,5 – 2	98 –99,5
VLDL	d < 1,006	prä – beta - Mobilität	300 - 600	10 – 15	85 - 90
IDL	d = 1,006 - 1,019	beta - Mobilität	210 - 300	15	85
LDL	d = 1,019 -1,063	beta - Mobilität	180 - 300	25	75
Lp (a)	d = 1,065 - 1,12	prä – beta - Mobilität	255	29	71
HDL	d = 1,063 - 1,21	alpha - Mobilität	70 - 100	50	50

Die Chylomikronen werden im Darm gebildet und transportieren exogene Triglyzeride zur Leber. Weiter versorgen sie die Körperorgane mit Fettsäuren. Im Plasma sind sie durch ihre rasche Verstoffwechslung kaum nachweisbar.

Die Very Low Density Lipoproteine (VLDL) werden in der Leber synthetisiert und transportieren die endogenen Triglyzeride zum Fettgewebe und in alle anderen Gewebe. Die VLDL werden über Intermediate Density Lipoproteins (IDL) weiter zu Low Density Lipoproteinen (LDL) verstoffwechselt. Vermittelt durch den LDL – Rezeptor werden die LDL in fast allen Körperorganen aufgenommen, hauptsächlich jedoch in die Leber, wo sie abgebaut werden. Die High Density Lipoprotein (HDL) – Vorstufen werden in der Leber synthetisiert und durch Interaktion mit anderen Lipoproteinen im Plasma komplettiert. Ihre Funktion besteht im Rücktransport von unverestertem Cholesterin aus der Körperperipherie zur Leber.

Zahlreiche epidemiologische Studien zeigten, daß das karotide und koronare Risiko durch hohe LDL – Cholesterinspiegel gesteigert wird, so daß nach der Empfehlung der europäischen atherosklerose Gesellschaft (EAS) der LDL – Spiegel bei Patienten mit KHK < 100 (sekundäre Prävention) mg/dl und ohne KHK < 150 mg/dl (primäre Prävention) sein sollte [11, 50, 108]. Hohen HDL – Cholesterinspiegeln dagegen wird ein antiatherogener Effekt zugeschrieben [27, 47, 48, 50, 84].

Lipoprotein (a) (Lp[a]) wurde Anfang der sechziger Jahre erstmals von Blumberg et al. [20] und Berg [17] erwähnt. Das Lp (a) ist ein besonderes, atherogenes Lipoprotein, das in sehr unterschiedlichen Mengen im menschlichen Blut vorkommt [16]. Chemisch handelt es sich um ein eigenständiges Lipoprotein, das in der Leber synthetisiert wird [36]. Es enthält ein Molekül Apolipoprotein B-100 (Apo B) und zusätzlich ein Glykoprotein, als Apolipoprotein (a) (Apo [a]) bezeichnet, welches über Disulfidbrücken mit dem Apo B gebunden ist [8, 43, 45 118]. Die Aminosäuresequenz des Apo (a) ähnelt sehr der Sequenz spezifischer Bereiche des menschlichen Plasminogens [35]. Brown und Goldstein sahen daher im Lp (a) eine Verbindung struktureller Elemente

des Lipoproteinsystems mit dem Gerinnungssystem [22]. Jüngste Studien zeigen weiterhin, daß Lp (a) die Bindung von Plasminogen an spezifischen Zelloberflächenrezeptoren hemmen kann. Daher wird vermutet, daß hohe Lp (a)- Konzentrationen im Plasma die Fibrinolyse inhibieren [49, 36, 85] und sogar Fibrin binden können [51]. Dafür spricht der Nachweis von Apo (a) und Apo B in der Nähe von Fibrinablagerungen in atherosklerotischen Plaques veränderter Blutgefäße [32, 87, 96].

Aus diesen Eigenschaften und Funktionen des Lp (a) läßt sich seine Besonderheit im Zusammenhang mit der Entwicklung der Atherosklerose erklären: Lp (a) ist in der Lage, in die Arterienwand zu gelangen, sich in der Intima extrazellulär abzulagern und zur Entstehung der atherosklerotischen Plaques beizutragen.

Verschiedene klinische und epidemiologische Studien haben gezeigt, daß ein Zusammenhang zwischen hohen Lp (a) – Werten und der Inzidenz von atherogenen Erkrankungen besteht. Es wurde gezeigt, daß Lp (a) als unabhängiger Risikofaktor für die Entstehung solcher Erkrankungen zu betrachten ist [6, 33, 46 58, 70].

Die nachfolgende Tabelle 3 zeigt eine Übersicht der Lipoproteine, deren Zusammensetzung, Eigenschaften und Funktion.

Tabelle 3: Funktion und Eigenschaften der Lipoproteine [84]

Lipoprotein	Lipidklasse im Kern	Apoproteine	Stoffwechsel
Chylomikronen	NahrungsTriglyzeride	A-I, A-2, B-48	Hydrolyse durch LPL
Chylomikronen – Remn.	Nahrungscholesterin	B-48, E	rezeptorvermittelte Endozytose (Leber)
VLDL	endogene Triglyzeride	B-100, C, E	Hydrolyse durch LPL
IDL	endogen. Cholesterin	B-100, E	rezeptv. Endozyt. & Umwandlung in LDL
LDL	endogen. Cholesterin	B-100	rezeptv. Endozyt. & anderen Geweben
HDL	endogen. Cholesterin	A-1, A-2	reverse Chol-Transport von IDL / LDL

Die einzelnen Lipoproteine besitzen unterschiedliche Apolipoproteine, deren Strukturen und Anteile genetisch determiniert sind. Dagegen wird die Lipidzusammensetzung der Lipoproteine im wesentlichen durch Ernährungsfaktoren und die Stoffwechsellage beeinflusst, wodurch diätetische und medikative Maßnahmen greifen.

Von Interesse bezüglich der Entstehung der Atherosklerose ist vor allem das Apolipoprotein B (Apo B), das wichtigste Strukturprotein der VLDL, LDL und des Lp (a). Apo B bleibt als Partikel auf dem Weg von VLDL über IDL zu LDL unverändert, wird von LDL – Rezeptoren erkannt und sorgt damit für den Katabolismus der LDL. Bekannt sind zwei Unterformen des Apo B: zum einem das hepatische Apo B –100, zum andern das intestinale Apo B – 48. Apo B – 100 ist Hauptkomponente der LDL und des Lp (a), während Apo B – 48 Hauptkomponente der Chylomikronen ist [12]. Im weiteren Text wird nur auf das Apo B - 100 eingegangen, das im folgenden kurz als Apo B bezeichnet wird.

Eine besondere Rolle für die Atherogenität hoher LDL – Spiegel spielen nach Steinberg et al. [82, 115] die durch Sauerstoffradikale veränderten LDL. Es kommt zu einer oxidativen Modifizierung der LDL durch Einwirkung von Sauerstoffradikalen mit nachfolgender Veränderung des Apo B [38]. Die modifizierte LDL differenzieren sich hinsichtlich ihrer Eigenschaften von den nativen LDL. Sie haben aufgrund der abgelaufenen Lipidperoxidation eine verminderte Konzentration an mehrfach ungesättigten Fettsäuren, enthalten mehr oxidiertes Cholesterin, weniger Apo B und werden mehr durch besondere Rezeptoren für oxidierte LDL aufgenommen, als durch normale LDL-Rezeptoren. Weiter haben oxidiertes LDL (oxLDL) chemotaktische Eigenschaften gegenüber Monozyten und sind zelltoxisch.

Ihre tragende Rolle wird in der Entwicklung der Frühphase der Atherosklerose verstanden. Danach bewirken oxLDL durch Chemotaxis das Einwandern von Monozyten und deren Umwandlung zu Makrophagen, die wiederum in ihrer Mobilität gehemmt werden. Diese nehmen in unreguliertem Maße oxLDL über sogenannte Scavengerezeptoren auf, welche sie nicht abbauen können, und wandeln sich in lipidgeladene Schaumzellen um. Schließlich kommt es

zu Ansammlungen von Schaumzellen und extrazellulären Lipiden, die als fatty streaks makroskopisch zu erkennen sind. Der zelltoxische Effekt der oxLDL führt dann zur Schädigung der Endothelschicht und der glatten Gefäßmuskelzellen [38].

Aus den Ergebnissen der zahlreichen Studien zu Risikofaktoren der Progression von Koronarsklerosen (mit dem Schwerpunkt Hyperlipoproteinämie) resultieren sogenannte Interventionsstudien, mit dem Ziel festzustellen, ob die Progression der Koronarsklerose (KS) aufgehalten werden kann, bzw. ob es sogar zu einer Regression der KS kommen kann. So wurde der therapeutische Effekt cholesterinarter Diät [10, 75], lipidsenkender Medikamente [19, 21, 26, 43, 79, 89], aber auch blutdrucksenkender Medikamente [93, 119] und Kalzium – Kanal – blockierender Medikamente [101] geprüft. Die Ergebnisse waren unterschiedlich, überwiegend konnte eine Verlangsamung der Progression bzw. sogar eine Regression der KS nachgewiesen werden. In wie weit sich die Ergebnisse der genannten Studien auf die pathologischen Veränderungen der Karotiden anwenden lassen ist noch nicht geklärt. Das Erfassen sämtlicher Lipidparameter, die zu atherogenen Veränderungen führen, welche notwendig sind um den gesamten Ursachenbereich zu überblicken, sind nötig für eine komplexe Beurteilung.

Es gibt zahlreiche Studien, die atherogene Veränderungen der Karotiden in Hinblick auf Risikofaktoren wie Rauchen, Lipoprotein (LDL), Hypertonie, Diabetes, Hormonsubstitutionen, Nierenerkrankungen, Faktor VIII Aktivität, [1, 2, 63, 82, 88, 90, 91] erfassen und jedoch nur eine Studie, Akkad et al. [1], die in einem Beobachtungszeitraum von 3 und 6 Monaten mehrere Duplex – Sonographien zur Beschreibung des dynamischen Verlaufes durchgeführt hat.

1.1 Zielsetzung

Das Ziel dieser Arbeit ist, retrospektiv die atherosklerotischen Veränderungen der Karotiden in Abhängigkeit von relevanten Risikofaktoren und umfangreicher Lipiddiagnostik näher zu untersuchen. Hierzu wurden die Ergebnisse der Farb - Duplex – Sonographie der Karotiden, die bei den Patienten in einen Abstand von 2 – 3 Jahren durchgeführt worden waren, verglichen. Besondere Betrachtung sollte dabei der Analyse der Lipidparameter (LDL, HDL, VLDL, Lp(a) und Apoproteine) zu kommen, um zu erfahren, inwieweit sie für die Progression oder Regression der Atherosklerose von Bedeutung sind. Des weiteren untersuchten wir im selben Zeitraum, in welcher Form die Entwicklung der Atherosklerose von einer Lipidsenkung unter verschiedenen Therapieschemata beeinflusst wird. Insbesondere interessierte uns, ob Patienten, die durch diätetische, medikamentöse oder Heparin induzierten Extrakorporale LDL Präzipitation (H.E.L.P.) die allgemein gültigen Therapieziele, entsprechend der EAS Richtlinien (LDL – Cholesterin bei Patienten in der sekundär Prävention < 100 mg/dl und bei Patienten in der primären Prävention < 150 mg/dl) erreichten, einen geringeren Progreß der Atherosklerose aufweisen.

2 Patienten, Material und Methoden

2.1 Patienten

In die Untersuchung wurden 59 konsekutive Patienten (17 Frauen und 42 Männer) mit Hyperlipidämie eingeschlossen, die in der Lipidambulanz der medizinischen Poliklinik des Universitätskrankenhauses Eppendorf (UKE) behandelt worden waren. Zu den persönlichen Daten der Patienten gehörten u. a. Art und Dauer von Erkrankungen, sowie Alters – und Geschlechtsangaben. Das Durchschnittsalter betrug 49 Jahre (18-82).

2.1.1 Einschlußkriterien

In diese Arbeit eingeschlossen wurden Patienten, mit mindestens zwei Farb – Duplex – Sonographien der Karotiden und kompletten Lipiderhebungen, welche zeitlich mit den Sonographien korrelierte. Außerdem mußten noch folgende Kriterien zusätzlich erfüllt sein:

1. Die Zeitspanne zwischen der ersten und zweiten Farb – Duplexsonographie der Karotiden durfte nicht weniger als 24 und nicht mehr als 36 Monate betragen.
2. Es mußten ein kompletter Lipidstatus (Ges. Chol, LDL, HDL und VLDL) bei Erstaufnahme, unter cholesterinarter Diät und unter lipidsenkender Medikation (sofern das therapeutische Ziel nicht durch diätetische Maßnahmen erreicht wurde) vorhanden sein, wobei die dem therapeutischem Ziel am nächsten liegende

lipidsenkende Maßnahme, während des Zeitraumes zwischen den Sonographien, aufrecht erhalten worden war.

2.1.2 Ausschlußkriterien

1. Patienten, mit nur einer Farb – Duplexsonographie.
2. Patienten mit unvollständigen Lipidstaten.

2.2 Material und Methoden

2.2.1 Serum

Das EDTA – Blut der Patienten wurde 10 Minuten bei 3000 UpM und 4°C in einer IEC Centra – 8R Zentrifuge der Firma International Equipment Company (Needham, Mass. ; USA) zentrifugiert. Anschließend wurde das Serum aliquotiert und bei – 20°C tiefgefroren. Im Serum wurden folgende Parameter bestimmt: Gesamtcholesterin, LDL – Cholesterin, HDL – und VLDL – Cholesterin, Triglyzeride, Apolipoproteine A – 1 und B (quantitativ), Apoprotein E (Typisierung der Isoform), Lipoprotein (a) (quantitativ).

2.2.1.1 Gesamtcholesterin

Zur Feststellung der Konzentration des Gesamtcholesterins wurde ein enzymatischer Farbttest der Firma Boehringer (Mannheim) nach der Methode von Roeschlau [113] durchgeführt.

Bei dieser CHOD – PAP – Methode wird das nach Cholesterinesterspaltung durch die Cholesterinesterase entstandene Cholesterin mittels der Cholesterinoxidase zu Cholestenon umgewandelt. Mit Hilfe einer Peroxidase und dem entstandenen Wasserstoffperoxid wird farbloses 4 – Aminphenazon mit Phenol zu dem farbigen Produkt 4 – (p – Benzochinonmonoimino) phenazon umgesetzt, das bei 546 nm gegen einen Leerwert gemessen wird. Als Standard dient das Referenzserum Präzilip.

10 µl Serum wurden mittels des Diluters 5213 der Firma Eppendorf (Hamburg) mit 1 ml der Reagenzlösung versetzt, wodurch die Reaktion in Gang gebracht wurde. Nach ca. 30 Minuten wurde die Cholesterinkonzentration mit Hilfe des Photometers 1101 M und des dazugehörigen Rechners CKE 6455 der Firma Eppendorf bestimmt.

2.2.1.2 LDL – Cholesterin

Die Konzentration des LDL – Cholesterins wurde nach der Bestimmung von Gesamtcholesterin, Triglyceriden und HDL – Cholesterin nach der Friedewald – Formel berechnet [44]:

$$\text{LDL-Cholesterin} = \text{Gesamtchol.} - \frac{\text{Triglyceride}}{5} - \text{HDL-Chol.}$$

2.2.1.3 HDL – Cholesterin

Die Bestimmung des HDL – Cholesterins erfolgte mit einem Testkit der Firma Boehringer (Mannheim).

Nach Fällung aller Apoprotein – B – haltigen Lipoproteine (LDL, LP(a) und VLDL) mit Hilfe von Phosphorwolframsäure und Magnesiumionen [25] wurden nach einem Zentrifugationsschritt im Überstand

enzymatisch die Cholesterinkonzentration bestimmt (s. o.). Der auf diese Weise gemessene Cholesterinspiegel entspricht der HDL – Cholesterinkonzentration des Serums.

2.2.1.4 VLDL – Cholesterin

Die Konzentration des VLDL – Cholesterins wurde über die Division des Triglyceridsspiegels durch fünf errechnet [53].

2.2.1.5 Triglyzeride

Die Konzentrationen der Triglyzeride wurde ebenfalls mittels eines enzymatischen Farbtestes der Firma Boehringer, basierend auf der Methode von Wahlefield, bestimmt [120].

Nach Spaltung der Triglyzeride durch eine Esterase zu Glycerin und Fettsäuren wird das entstandene Glycerin unter Vermittlung der Glycerinphosphatase, der Glycerinphosphatoxidase und einer Peroxidase weiter umgesetzt, wobei neben anderen Produkten auch Wasserstoffperoxid entsteht. Dieses dient analog zur Cholesterinbestimmung der Messung und der Berechnung der Triglyceridkonzentration im Serum.

2.2.1.6 Apoprotein A I – Quantifizierung

Die quantitative Bestimmung des Apolipoproteins A I wurde mittels kinetischer Nephelometrie durchgeführt. Neben einem Nephelometer der Firma Beckman (Galway) und einem spezifischen Apo A I – Reagentienkit wird für diese Untersuchung ein Apolipoprotein – Kalibrator, Systemreagentien und Verbrauchsmaterial benötigt.

Bei der Durchführung des APA – Tests wird ein humaner APA – Antikörper mit dem Apo A der Patienten zusammengebracht. Die durch die Antigen – Antikörper – Reaktion verursachte Streulichtzunahme wird in ein Signal der maximalen Reaktionsgeschwindigkeit umgewandelt, das der Konzentration des Apo A in der Probe proportional ist. Durch die Kalibrierung wird dieses Signal vom Analysator spezifisch für jede Bestimmung automatisch in Konzentrationseinheiten umgerechnet.

Als Standard für diesen Test wurde das Referenzmaterial für Apoprotein A I, CH – B. SP1 – 01 der Internationalen Vereinigung für klinische Chemie herangezogen. SP1 – 01 ist von der WHO als internationales Referenzmaterial für Apolipoprotein A I anerkannt.

2.2.1.7 Apoprotein B – Bestimmung

Die quantitative Bestimmung des Apolipoproteins B folgt dem gleichen Schema wie die Bestimmung Apo A I. Ein spezifischer Reagentienkit der Firma Beckman steht hierfür zur Verfügung.

Als Standard für den APB – Test von Beckman dient die Referenzzubereitung für Apolipoprotein B, Charge SP3 – 07, der internationalen Vereinigung für klinische Chemie. Diese ist von der WHO als internationales Referenzmaterial für Apo B anerkannt.

2.2.1.8 Lipoprotein (a)

Die quantitative Bestimmung des Lipoproteins (a) wurde ebenfalls mittel kinetischer Nephelometrie durchgeführt. Ein spezieller Testkit wird durch die Firma Beckman vertrieben.

Eine Referenzzubereitung für Lp (a) liegt nicht vor, es wird empfohlen, daß jedes Labor für seinen Einzugsbereich eigene Referenzwerte

ermittelt. Im Methodenvergleich mit ELISA wurde ein mit 0,994 sehr hoher Korrelationskoeffizient errechnet.

2.2.1.9 Apoprotein E

Vom Apoprotein E existieren verschiedene Isoformen. Durch isoelektrische Fokussierung können drei homozygote (E 4/4, E 3/3 und E 2/2) und drei heterozygote (E 3/4, E 2/4 und E2/3) Phänotypen unterschieden werden. Bei ca. 60 % der Bevölkerung liegt der Phänotyp E 3/3 vor. Apoprotein E wird in der Leber, den Astrozyten und in geringen Umfang im Darm synthetisiert und ist Bestandteil von Chylomikronen, Chylomikronen – Remnants, VLDL, IDL und HDL. Apo E vermittelt die Aufnahme der Chylomikronen – Remnants und der IDL über Apo B/E – Rezeptor in die Zelle [56].

2.3 Techniken der Doppler- und Duplexsonographie der Karotiden

Bei der Duplexsonographie wird die zweidimensionale Farb – Doppler – Methode und die herkömmliche B – mode – Sonographie miteinander kombiniert, hier durch ist es möglich das Strömungs- und Gewebebild überlagert und zusammen darzustellen. Die sonographischen Befunde dieser Studie, welche Aussagen über die Intima – Media Dicke und der Plaquemorphologie möglich machen, wurden mit dem Acuson 128 erstellt, mit welchem auch Strömungsgeschwindigkeiten gemessen werden. Als Schallkopf für die Untersuchung der Karotiden ist eine Linearsonde (7 MHz) angewendet worden, welche ein rechteckiges Bild und parallele Farblinien liefert. Um Gefäße, die annähernd senkrecht zur Schallrichtung verlaufen besser darstellen zu können, verfügen diese Sonden über die Möglichkeit des „beam steering“ [9]: durch besondere Ansteuerung der Pizelemente wird die Strahlenrichtung

abgelenkt, dadurch entsteht ein günstigerer Beschallungswinkel (Winkelkorrektur bis maximal 60°). Wenn die elektronische Abkippung aber nicht ausreicht, muß gegebenenfalls eine Kippung der Schallsonde erfolgen. Der optimale Winkel zwischen Sonde und Gefäße liegt unter 60°.

Die Höhe der maximalen Strömungsgeschwindigkeit korreliert mit dem Stenosegrad [113], deshalb kann dieses Kriterium nicht nur zum Nachweis, sondern auch für die Quantifizierung direkt beschallter Stenosen genutzt werden. Diese zusätzliche Untersuchungsmethode wurde in dieser Arbeit mit dem cw – Doppler Sono Dop 6000 (cw – 2P) durchgeführt. Zur vollständigen Erfassung des Stenosenprozesses wurde die Kombination von farbkodierter Duplexsonographie und cw – Dopplersonographie angewand. Es wurden immer die bilateralen Karotiden untersucht und darauf geachtet, daß vergleichbare Einstellungen bei Auswertung der Erst- und Zweitsonographie gewählt wurden.

2.3.1 Anatomische Situation des Karotissystems

Die extrakranielle A. carotis communis entspringt aus dem Aortenbogen oder dem Truncus brachiocephalicus und teilt sich in die A. carotis interna und A. carotis externa auf verschiedenen Höhen auf, meist bei HWK 4/5(48%) oder HWK 3/4(34%) nur selten höher (HWK 1) oder wesentlich niedriger (HWK 2) [71]. Während die Media der A. carotis communis aus verschiedenen Schichten elastischer Fasern und Muskelzellen aufgebaut ist, dominieren in der A. carotis interna die muskulären Zellelemente. Am Karotisbulbus, der Übergangsstelle, die in 6 % nicht angelegt ist, verdünnt sich die hybride Struktur der Media, und es dominiert ein elastisches Fasergebilde. Die A. carotis externa versorgt den Gesichtsschädel und teilt sich oberhalb der Karotisbifurkation auf.

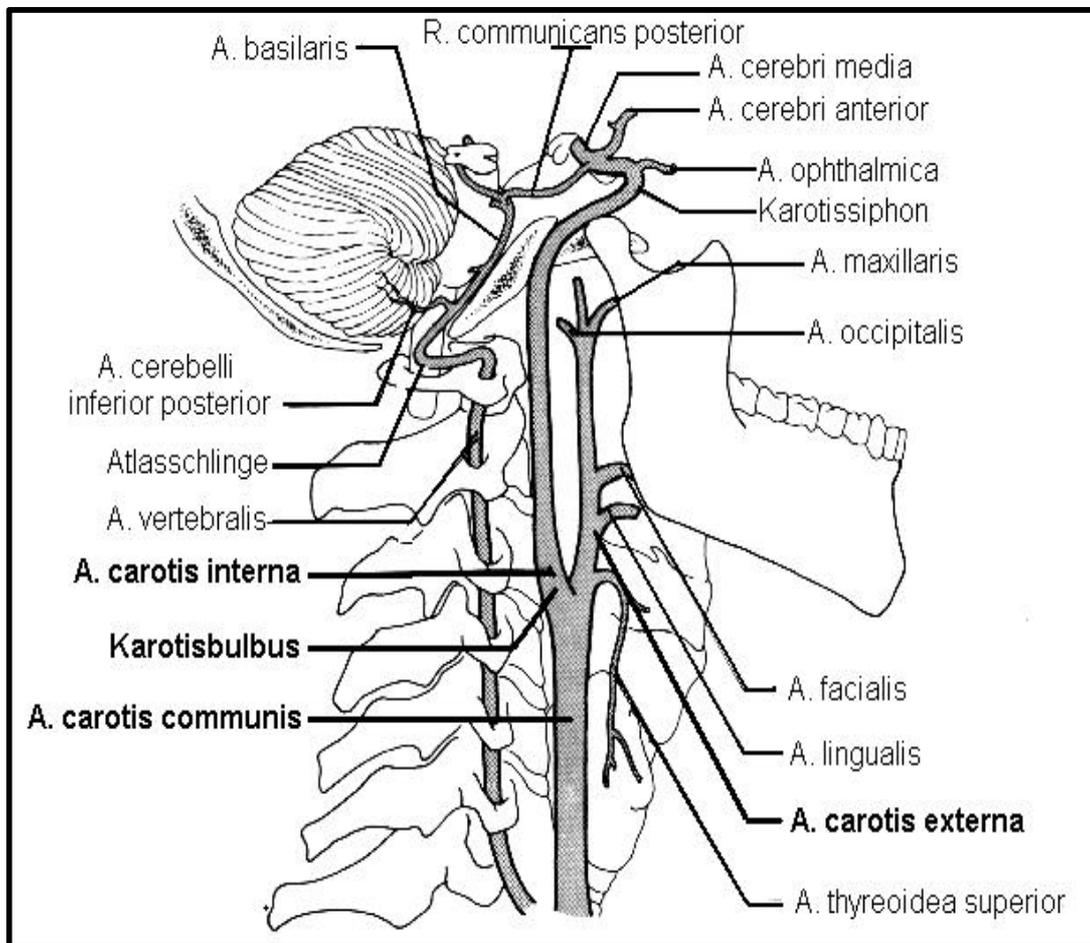


Abb. 1: Anatomie des Karotissystemes [124]

Die Prädilektionsstellen der arteriosklerotisch bedingten Veränderungen der hirnzuführenden Arterien liegen aus hämodynamischen Gründen an Gefäßabgängen und – verzweigungen, da es hier zu Verwirbellungen mit erhöhten Scherkräften im Blutfluß kommt, die sowohl die Entstehung von Ablagerungen, als auch von Gefäßwanderosionen begünstigen [124]. Abbildung 1 zeigt den Verlauf der großen hirnversorgenden Gefäße im Bereich des Halses und der Schädelbasis.

2.3.2 Auswertung der Farb – Duplexsonographien

Von jedem Patienten wurden 2 Sonographien der Karotiden ausgewertet: Der Erstbefund wurde zu Beginn oder während der therapeutischen Behandlung durchgeführt und der Zweitbefund mindestens 24 Monate später (maximal 36 Monate), unter Aufrechterhaltung der therapeutischen Maßnahmen. Die Auswertung der Sonographien eines Patienten erfolgte jeweils nach Durchführung dieser und von der jeweils diensthabenden Ärztin oder dem jeweils diensthabenden Arztes.

2.3.3 Definition der durch die Duplexsonographie gewonnene Karotisparameter.

Das sonographische Erscheinungsbild der normalen Gefäßwand setzt sich aus mehreren Schichten zusammen: Von innen nach außen folgt dem echoarmen Gefäßlumen eine schmale, echoreiche Lamelle, dann eine meist etwas breitere, echoarme Schicht, und zuletzt ein nach außen hin oft unscharf begrenzter, echoreicher Saum. Bei den genannten drei Schichten handelt es sich nicht um die drei Gefäßwandteile Intima, Media und Adventitia, sondern um ein physikalisch bedingtes Artefakt, das nach Terwey [117] als „Grenzzonenreflex“ bezeichnet wird. Seine Breite beträgt normalerweise deutlich weniger als 1mm. Er ist üblicherweise am besten an der schallkopffernen Wand der A. carotis communis zu beurteilen, da hier das Gefäß meist über einen längeren Streckenabschnitt senkrecht zum Strahlengang verläuft. Experimentelle Untersuchungen bestätigen zwar, daß der Grenzzonenreflex keine Aussage über die Gefäßintima zuläßt, die Breite der ersten beiden Schichten habe jedoch als „Intima – Media – Komplex“ prognostische Bedeutung, und mit hochauflösenden Schallköpfen, wie sie auch in dieser Arbeit verwendet wurden, sind theoretisch Änderungen von

weniger als 1/10 mm nachweisbar [99], welches in der Praxis immer noch 2/10 mm sind [124]. Ein Plaque stellt immer das morphologische Substrat einer Gefäßeinengung dar, während eine Stenose den hämodynamischen Befund einer Einengung kennzeichnet.

Die Intima – Mediadicke der A. carotis communis und die Plaquestärke der A. carotis communis, des Karotisbulbus, der A. carotis interna und der A. carotis externa wurden in mm angegeben.

Der Stenosegrad wurde wie folgt definiert:

Der lokale Stenosegrad beschreibt das Verhältnis vom Restdurchmesser in der Stenose zum Durchmesser des ursprünglichen Lumens und ergibt die beste Aussage über das tatsächliche Ausmaß der Stenosierung [124]. Der distale Stenosegrad bezieht sich dagegen auf den distalen, unstenotisierten Gefäßdurchmesser, welcher aber hier keine Anwendung fand. In Tabelle 4 ist die in dieser Arbeit gebrauchte Gradeinteilung der Stenose dargestellt.

Tabelle 4: Stenosegradeinteilung

Stenose	Lumeneinengung [%]
keine	< 45 %
leicht	ca. 50 %
mittel	um 70 %
hoch	> 80 %
Verschuß	Verschuß

2.4 Einteilung der Patienten

1. Das Gesamtkollektiv der Patienten wurden in folgende Gruppen eingeteilt:

- a) das von uns definierte therapeutische Ziel erreicht haben.
[mit KHK: LDL < 100 mg/dl; ohne KHK: LDL < 150 mg/dl]
- b) das von uns definierte therapeutische Ziel nicht erreicht haben.
[mit KHK: LDL > 100 mg/dl; ohne KHK: LDL > 150 mg/dl]

Zur Analyse wurden weiter folgende Untergruppen aufgeteilt:

1.1. Patienten mit einer KHK, die

- a) das therapeutische Ziel [LDL < 100 mg/dl] erreicht haben.
- b) das therapeutische Ziel [LDL > 100 mg/dl] nicht erreicht haben.

1.2. Patienten ohne KHK, die

- a) das therapeutische Ziel [LDL <150 mg/dl] erreicht haben.
- b) das therapeutische Ziel [LDL >150 mg/dl] nicht erreicht haben.

1.3. Patienten der H. E. L. P. – Gruppe, die im Beobachtungszeitraum mit der Heparin induzierten Extrakorporale LDL Präzipitation therapiert wurden.

1.3.1. Patienten des Kollektives mit einer konventionellen Therapie, die im Beobachtungszeitraum entweder mit Lipidsenkern oder durch Diät therapiert wurden.

Tabelle 5: Einteilung der Patienten

	Patienten [n]	Durch- schnitts- alter	Therapieziel	
			erreicht	nicht erreicht
Gesamtkollektiv	59	49	24 (8F; 16M)	35 (16F; 19M)
Patienten mit KHK	32	49	6 (1F; 5M)	26 (13F; 13M)
Patienten ohne KHK	27	49	18 (7F; 11M)	9 (3F; 6M)
H.E.L.P. - Patienten	20	44	17 (6F; 11M)	3 (1F; 2M)
konventionelle Therapie	39	51	19 (7F; 12M)	20 (6F; 14M)

2.4.1 Das Gesamtkollektiv

Dieses Gesamtkollektiv wird von 59 Patienten gebildet, mit einem Durchschnittsalter von 49 (18 – 82) Jahren, von denen 24 Patienten (8 Frauen und 16 Männer) das therapeutische Ziel erreicht haben und 35 Patienten (16 Frauen und 19 Männer) dieses Ziel nicht erreicht haben.

2.4.2 Patienten mit KHK

Diese Gruppe wird von 32 Patienten gebildet, mit einem mittleren Alter von 49 (24 – 82) Jahren, davon haben 6 Patienten das therapeutische Ziel erreicht (1 Frau und 5 Männer) und 26 Patienten nicht (13 Frauen und 13 Männer).

2.4.3 Patienten ohne KHK

Diese Gruppe wird von 27 Patienten gebildet mit einem Durchschnittsalter von 49 (18 – 69) Jahre, von denen 18 Patienten (7 Frauen und 11 Männer) das therapeutische Ziel erreicht haben und 9 Patienten (3 Frauen und 6 Männer) dieses Ziel nicht erreicht haben.

2.4.4 Patienten der H.E.L.P. – Gruppe

Diese Gruppe wurde gebildet von 20 Patienten mit einem mittleren Alter von 44 (24 – 62) Jahren. Davon 7 Frauen und 13 Männer.

2.4.4.1 Patienten des Kollektives mit konventioneller Therapie

Dieses Kollektiv setzte sich aus 39 Patienten mit einem mittleren Alter von 51 (18 – 82) Jahren zusammen, davon sind 14 Frauen und 25 Männer.

2.5 Patientendatenerhebung

Anhand der Patientenakten wurden folgende Daten ausgewertet:

1. Personalien
2. Vorgeschichte
3. Duplex – Sonographien der Karotiden
4. a) Triglycerid – und Gesamtcholesterinwerte bei den Kollektiven mit KHK – bzw. ohne KHK :
 - T1: bei Aufnahme
 - T2: unter Diät (> 6 Wochen)
 - T3: unter Medikation & teilw. LDL Apherese

zu jedem T₁₋₃ wurde Gesamt – Chol. aufgegliedert in:
a) LDL

- b) HDL
- c) VLDL

b) Triglycerin – und Gesamtcholesterinwerte der H. E. L. P. - Gruppe und Kollektives

T1: bei Aufnahme

T2: unter Diät (>6 Wochen)

T3: unter Medikation

T4: LDL – Apherese

zu jedem T₁₋₄ wurde Gesamt – Chol. aufgegliedert in:

- a) LDL
- b) HDL
- c) VLDL

Bei Lipidwerten, die durch die LDL – Apherese erzielt worden sind, ist ein therapeutischer Durchschnittswert gebildet worden, der sich über einen Zeitraum von drei Wochen erstreckt.

5. Lp (a)
6. Apo E (Phänotyp)
7. Apo E (Genotyp)
8. Apo A – I
9. Apo B
10. Blutzucker Nüchtern (Diabetes (J/N))
11. Kreatinin
12. TSH
13. Fibrinogen
14. Blutdruck
15. Lipidsenker:
 - a) Statine
 - b) Fibrate
 - c) Nikotinsäurederivate
 - d) Ionenaustauscher
16. Hormonsubstitution
17. Betablocker
18. Nikotin (Z./d)
19. Alkohol
20. KHK (J/N, seit wie vielen Jahren)
21. Nierenerkrankungen

2.6 Definition weiterer atherogener Risikofaktoren

Nikotinabusus:	Mindestens 10 Jahre lang (Angabe in Zigaretten pro Tag)
Arterieller Hypertonus:	systolischer Blutdruck > 160 mmHg oder diastolischer Blutdruck > 95 mmHg
Diabetes mellitus:	Nüchternblutzucker > 120 mg/dl oder pathologischer oraler Glucosetoleranztest (2 Std. Wert > 200 mg/dl nach Gabe von 75 g Glucose (WHO))

2.7 Statistische Auswertung

Die Patientendaten wurden auf Normalverteilung und gleiche Varianz überprüft. Bei normal verteilten Werten wurde der t – Test für nicht – verbundene Stichproben benutzt. Für nicht – numerische Vergleiche wurde der Chi² – Test angewandt [127]. Das Signifikanzniveau wurde bei Vergleichen auf 5 % ($p < 0,05$) angesetzt. Dazu wurde die Irrtumswahrscheinlichkeit p berechnet. In Text und Tabellen enthaltene Werte sind Mittelwerte mit der einfachen Standardabweichung, soweit nicht anders angegeben.

2.8 Zusammensetzung der Gruppen

Zuerst wurde das Gesamtkollektiv auf das Erreichen des therapeutischen Ziel hin betrachtet (siehe Punkt 2.4). Um

differenziertere Ergebnisse zu erhalten wurden weitere Subkollektive gebildet (ab Punkt 3.2). Einmal wurden das Gesamtkollektiv aufgeteilt in eine Gruppe mit KHK (32 Patienten) – und in eine ohne KHK (27 Patienten) , wobei diese jeweils nochmals unterteilt wurden nach ihrem therapeutischen Erfolg. Ein weiteres mal wurde das Gesamtkollektiv nach seinen Therapieformen unterteilt, wobei die H. E. L. P. – Gruppe (20 Patienten) dem Kollektiv (39 Patienten), mit konventioneller Therapie, gegenübergestellt wurde. Letzteres ist entweder durch diätetische Maßnahmen oder unter Medikation therapiert worden.

3 Ergebnisse

3.1 Gesamtkollektiv aufgeteilt in die Gruppe von Patienten, die das therapeutische Ziel erreicht haben und in die, die es nicht erreicht haben.

Im ersten Teil der Untersuchungen wurde zur ersten Übersicht, in Abhängigkeit des zu erreichenden Therapiezieles, die Lipidparameter zusammen mit dem sonographischen Befund in Tabelle 6 dargestellt.

Die Veränderungen der (Zu-/Abnehmenden) Werte zu den jeweils direkt voran stehenden Angaben wurden in Prozent angegeben.

Die Patienten, die ihr therapeutisches Ziel erreicht haben, wobei KHK – Erkrankte mit eingeschlossen waren, konnten ihren Gesamtcholesteringehalt während der Therapie um 53 %, den LDL – Anteil um 69 % und den VLDL – Anteil um 8 % senken. Während das HDL – Cholesterin um 12 % anstieg. Bei den Patienten die ihr therapeutisches Ziel nicht erreicht haben, konnte auch eine Senkung des Gesamtcholesterins um 47 %, des LDL – Cholesterin um 55 % und des VLDL – Cholesterin um 30 % erreicht werden, und es wurde auch das HDL – Cholesterin um insgesamt 16 % gesenkt.

Die sonographischen Befunde (Tabelle 7a, 7b und 8) zeigen bei beiden Gruppen eine zunehmende Tendenz, wobei die Intima Media Dicke der CCA in der Gruppe die ihr therapeutisches Ziel erreicht hat um 2,5 % und in der Gruppe die ihr therapeutisches Ziel nicht erreicht hat um 0 % zugenommen hat. Die durchschnittliche Plaquedicke hat in der ersteren Gruppe dagegen um 30 % und in der, die ihr therapeutisches Ziel nicht erreicht hat um 54 % zugenommen

Beim Gruppenvergleich zeigten sich keine signifikanten Unterschiede für das Alter, das Geschlecht und die Zeitspanne zwischen Erst – und Zweitsonographie.

Tabelle 6: Vergleich der Serumlipidparameter und der sonographischen Befunde [gemessen in mm; letzten zwei Spalten] im Gesamtkollektiv (Therapieziel erreicht / nicht erreicht).

p < 0,05	Therapieziel erreicht		Therapieziel nicht erreicht	
		Zu/Abnahme		Zu/Abnahme
Patienten [n]	24		35	
Geschlecht [w] [m]	8		16	
	16		19	
Gesamtchol. T1	350 ± 70		392 ± 50	
Gesamtchol. T2	306 ± 61	- 11%	348 ± 33	- 11%
Gesamtchol. T3	179 ± 20	- 42%	224 ± 19	- 36%
LDL – Chol. T1	263 ± 33		318 ± 41	
LDL – Chol. T2	213 ± 77	- 19%	272 ± 40	- 14%
LDL – Chol. T3	106 ± 13	- 50%	160 ± 16	- 41%
HDL – Chol. T1	45 ± 12		48 ± 12	
HDL – Chol. T2	46 ± 17	+ 2%	49 ± 13	+ 2%
HDL – Chol. T3	51 ± 14	+ 10%	40 ± 5	- 18%
VLDL – Chol. T1	35 ± 15		35 ± 18	
VLDL – Chol. T2	41 ± 15	+ 17%	32 ± 12	- 8%
VLDL – Chol. T3	31 ± 14	- 25%	25 ± 8	- 22%
Triglyceride T1	256 ± 132		171 ± 36	
Triglyceride T2	219 ± 111	- 14%	146 ± 61	- 15%
Triglyceride T3	136 ± 76	- 38%	120 ± 43	- 18%
CCA – Intima T1	0,79		0,83	
CCA – Intima T2	0,81	+ 2,5%	0,83	± 0%
Plaque T1	0,30		0,31	
Plaque T2	0,39	+ 30%	0,48	+ 54%

Serumlipidparameter:

T1: Werte bei Aufnahme

T2: Werte unter Diät (> 6 Wochen)

T3: Werte unter Medikation & teilw. LDL Apherese

Sonographische Befunde:

T1: Bei Aufnahme

T2: Nach einer Therapie von 24 bis 36 Monaten

3.1.1 Sonographische Befunde im Gesamtkollektiv

Tabelle 7a: Vergleich der sonographischen Befunde des Gesamtkollektivs aufgeteilt nach der Anzahl der Risikofaktoren [RF; gemessen in mm]

p < 0,05	[n]	CCA – Intima			Plaquestärken			
		T1	T2	%	T1	T2	%	
	ohne RF	10	0,82 ±0,01	0,76 ±0,01	-7 %	0,36 ±0,04	0,41 ±0,03	+12 %
	1 RF	22	0,78 ±0,01	0,81 ±0,01	+4 %	0,35 ±0,02	0,41 ±0,02	+15 %
	2 RF	15	0,77 ±0,02	0,79 ±0,01	+3 %	0,43 ±0,02	0,49 ±0,02	+12 %
	3 RF	12	0,84 ±0,01	0,86 ±0,01	+2 %	0,45 ±0,04	0,66 ±0,04	+32 %

Sonographische Befunde:

T1: Bei Aufnahme

T2: Nach einer Therapie von 24 bis 36 Monaten

Tabelle 7a zeigt die Entwicklung der atherogenen Veränderungen bei Zunahme der Risikofaktoren pro Patient. Die Patienten ohne zusätzliche Risikofaktoren haben (als einzige Gruppe) eine Abnahme der CAA – Dicke von 7 % und eine Zunahme der Plaquestärke von 12 %. Die Patienten mit zusätzlichen Risikofaktoren haben eine Zunahme der CCA – Dicke von durchschnittlich 3 % und die Plaquestärke nehmen mit jedem zusätzlichem Risikofaktor, mit einem Risikofaktor um 15 %, mit zwei Risikofaktoren um 12 % und mit drei Risikofaktoren um 32 %, zu.

Tabelle 7b: Vergleich der sonographischen Befunde des Gesamtkollektivs aufgeteilt nach deren zusätzlichen Risikofaktoren [gemessen in mm]

p < 0,05	[n]	CCA – Intima			Plaquestärken		
		T1	T2	%	T1	T2	%
Nikotinabusus	29	0,80 ± 0,7	0,85 ± 0,9	+6 %	0,42 ± 0,2	0,53 ± 0,2	+21 %
Hypertonie	27	0,80 ± 0,6	0,79 ± 0,6	-1 %	0,43 ± 0,2	0,49 ± 0,2	+12 %
Diabetes	7	0,69 ± 0,1	0,72 ± 0,1	+4 %	0,23 ± 0,2	0,23 ± 0,19	±0 %

Sonographische Befunde:

T1: Bei Aufnahme

T2: Nach einer Therapie von 24 bis 36 Monaten

%: Veränderung in %

In Tabelle 7b wird verdeutlicht, wie die einzelnen Risikofaktoren des Kollektivs, zusätzlich zu den Lipidwerten, Einfluß auf die atherogenen Veränderungen der Karotiden nehmen. Am deutlichsten zeigt sich diese Korrelation, zwischen zusätzlichem Risikofaktor und atherogenen Veränderungen, am Nikotinkonsum. Das nikotinkonsumierende Kollektiv (durchschnittlich 19 Zig./d) hat eine Zunahme der CCA – Dicke um 6 % und der Plaquestärke um 21 %. Bei den Diabetikern blieben die Plaquestärken im Beobachtungszeitraum konstant, wobei die Intima Mediadicke um 4 % zunahm. Im Hypertonie – Kollektiv gab es eine Abnahme des Intima Media Komplexes um 1%, die durchschnittliche Plaquedicke nahm im gleichen Zeitraum um 12 % zu.

Aufgrund der Möglichkeit der Mehrfachbelegung von Risikofaktoren pro Patient, sind diese in der Tabelle 7b teilweise mehrmals aufgeführt, in Tabelle 7a erfolgt eine differenziertere Aufteilung der Patienten nach ihren Risikofaktoren, in der es zu keiner Doppelberechnung kommt.

Tabelle 8: Vergleich der sonographischen Befunde [gemessen in mm, bezogen auf die ersten zwei Spalten] und der Häufigkeitsverteilung der Plaques des Gesamtkollektivs – mit und ohne Erreichen des therapeutischen Ziels.

p < 0,05	Therapieziel erreicht			Therapieziel nicht erreicht		
	T1	T2	%	T1	T2	%
CCA – Intima	0,79	0,81	+2 %	0,83	0,83	± 0 %
Plaque	0,30	0,39	+23 %	0,31	0,48	+35 %
Arteria carotis comm.	5	5	± 0 %	6	7	+14 %
Bulbus	16	19	+16 %	36	44	+18 %
Arteria carotis interna	11	11	± 0 %	17	21	+19 %
Arteria carotis externa	1	2	+50 %	5	5	± 0 %

Sonographische Befunde:

T1: Bei Aufnahme

T2: Nach einer Therapie von 24 bis 36 Monaten

%: Veränderung in %

Tabelle 8 zeigt die sonographischen Befunde des Gesamtkollektivs im Überblick, bezogen auf die Therapieerfolge.

3.2 Gesamtkollektiv aufgeteilt in eine Gruppe von Patienten mit und eine ohne KHK

3.2.1 Vergleich der klinischen Charakteristika

Im weiteren Teil der Untersuchungen wurden die klinischen Charakteristika analysiert. Die Ergebnisse der Anamneseerhebung zur klinischen Symptomatik sind im Gruppenvergleich in der Tabelle 9 dargestellt.

Tabelle 9: Klinische Daten im Vergleich zwischen den Patienten mit und ohne KHK (mit jeweiligen Untergruppen).

Klinische Symptomatik	mit KHK Therapieziel		ohne KHK Therapieziel	
	erreicht	nicht erreicht	erreicht	nicht erreicht
Patienten [n]	6	26	18	9
BMI	24,8 ± 1	25,5 ± 1,4	26,4 ± 2,2	24,4 ± 2,1
Bestehen der KHK in Jahren	3 ± 2	6 ± 1	—	—
Anzahl der betroffenen Gefäße	2,1 ± 1,6	2,6 ± 0,6	—	—
Blutzucker Nüchtern [mg/dl]	111 ± 16	92 ± 4	101 ± 15	95 ± 18
Diabetiker	1	0	5	1
Hypertonie	3 (50%)	12 (46%)	9 (50 %)	3 (33 %)
Nikotinabusus [Zig./d]	10 (50%)	11 (54 %)	5,6 (44 %)	8,5 (44 %)

Die in Tabelle 9 miteinander verglichenen Gruppen, mit und ohne KHK, zeigten größtenteils im Bezug zu den klinischen Charakteristika keine

signifikanten Unterschiede auf, außer daß im KHK – Kollektiv nur 19 % und im Kollektiv ohne KHK 66 % der Patienten das therapeutische Ziel erreicht haben. Der Nüchternblutzuckerwert ist bei der KHK – Gruppe, die ihr therapeutisches Ziel erreicht hat, am höchsten und mit 111 mg/dl nahe an der pathologischen Grenze.

Der durchschnittliche Body – Mass – Index (BMI = Körpergewicht in kg/Körpergröße in m²) bewegte sich in beiden Gruppen um 25 ($p < 0,05$). [Adipositas ist als BMI > 30 und Übergewicht mit einem BMI von 25 – 30 definiert, so daß in beiden Gruppen eine Tendenz zum Übergewicht zu verzeichnen ist.] Sowohl im Nikotinkonsum als auch in der Hypertonie hat die KHK – Gruppe gegenüber der anderen Gruppe leicht erhöhte Werte, wobei die KHK – Untergruppe (Therapieziel nicht erreicht) hier ihre Spitzenwerte hat.

3.2.2 Vergleich der Lipidparameter

Tabelle 10: Serumlipidparameter im Vergleich zwischen den Gruppen mit und ohne KHK in mg/dl (sofern nichts anderes angeben)

p < 0,05	mit KHK				ohne KHK			
	erreicht	%	nicht erreicht	%	erreicht	%	nicht erreicht	%
Patienten [n]	6		26		18		9	
Geschlecht [w]	1		13		7		3	
[m]	5		13		11		6	
Gesamt. T1	396 ± 101		401 ± 30		305 ± 40		384 ± 70	
Gesamt. T2	348 ± 81	-13	366 ± 17	-9	264 ± 42	-14	330 ± 50	-15
Gesamt. T3	169 ± 17	-52	218 ± 17	-41	190 ± 24	-29	231 ± 21	-30
LDL – T1	301 ± 23		335 ± 37		225 ± 43		302 ± 45	
LDL – T2	242 ± 102	-20	292 ± 36	-13	184 ± 42	+19	253 ± 44	-17
LDL – T3	87 ± 3	-75	153 ± 16	-48	126 ± 13	+32	168 ± 16	-34
HDL – T1	47 ± 14		55 ± 15		44 ± 11		42 ± 8	
HDL – T2	50 ± 22	+6	54 ± 14	-1	43 ± 12	-1	45 ± 9	+7
HDL – T3	56 ± 16	+11	43 ± 4	-20	47 ± 12	+8	38 ± 6	15
VLDL – T1	34 ± 18		30 ± 6		36 ± 13		41 ± 31	
VLDL – T2	48 ± 18	+29	32 ± 7	+6	35 ± 12	-3	33 ± 16	-19
VLDL – T3	35 ± 18	-17	25 ± 5	-22	27 ± 9	-23	25 ± 12	-24
Triglyceride T1	322 ± 252		159 ± 28		190 ± 12		183 ± 44	
Triglyceride T2	257 ± 143	-20	159 ± 35	± 0	181 ± 80	-5	133 ± 88	-17
Triglyceride T3	154 ± 120	-40	131 ± 27	-18	118 ± 33	-35	109 ± 60	-18

Serumlipidparameter:

T1: Werte bei Aufnahme

T2: Werte unter Diät (> 6 Wochen)

T3: Werte unter Medikation & teilw. LDL Apherese

% : Zu-/Abnahmen in %

Der in Tabelle 10 dargestellte Vergleich zwischen den Kollektiven mit und ohne KHK verdeutlicht die durch das Therapieziel (mit KHK LDL <100 mg/dl und ohne KHK LDL < 150 mg/dl) bedingte Aufteilung der Gruppen. So liegt der LDL – Wert der KHK Untergruppe, die ihr Therapeutisches Ziel erreicht hat, mit durchschnittlich 13 mg/dl unter und die, die ihr Ziel nicht erreicht hat, mit 53 mg/dl über dem geforderten Maximalwert.

Die HDL – Werte (Normwert bei Frauen HDL > 45 mg/dl und bei Männern HDL > 35 mg/dl) lagen sowohl bei den Frauen als auch bei den Männern über den geforderten Minimalwerten, eine Ausnahme bildete das Kollektiv der Frauen ohne KHK, die ihr Therapieziel nicht erreicht haben, diese haben im Durchschnitt einen um 6 mg/dl HDL zu niedrigen Wert ($p < 0,05$).

3.2.3 Lipoprotein (a), Apo A-I, Apo B und Apo E

Ausgehend von der Annahme, daß ein erhöhtes Lp (a) im Zusammenspiel mit erhöhten Serumlipidwerten eine nicht nur Additive, sondern potenzierende Wirkung auf die Entwicklung atherogener Gefäßveränderungen hat, wurden die Lp (a) – Werte der einzelnen Kollektive mit deren übrigen Lipidwerten verglichen.

In den Tabellen 11a und b (nächste Seiten) werden weitere Lipidparameter mit einander verglichen. Im KHK – Kollektiv bestand eine Erhöhung der Lp (a) – Werte, wobei dieser bei der Untergruppe, die ihr Therapieziel erreicht haben mit 64 % und die, die es nicht erreicht haben 44 % zu hoch waren ($p < 0,05$), ausgehend davon, daß der normal geltende Lp (a) – Wert unter 25 mg/dl liegt. Die Apo A – I Werte sind im Durchschnitt aller vier Untergruppen 11 % zu niedrig

Tabelle 11a: Vergleich der Serumlipidparameter der Kollektive mit und ohne KHK zu Lp (a).

p < 0,05	mit KHK Therapieziel		ohne KHK Therapieziel	
	erreicht	nicht erreicht	erreicht	nicht erreicht
Lp (a) (Median)	44	30	7	8
BMI	24,8 ± 1	25,5 ± 1,4	26,4 ± 2,2	24,4 ± 2,1
Gesamtchol T1	390 ± 10	293 ± 4	305 ± 5	393 ± 9
Triglyzeride T1	319 ± 24	162 ± 4	190 ± 12	183 ± 44
LDL – Cholesterin T1	292 ± 10	324 ± 5	225 ± 6	324 ± 45
Apo B	134 ± 3	15 ± 2	141 ± 2	146 ± 5
HDL – Cholesterin T1	49 ± 2	56 ± 4	44 ± 1	42 ± 4
Apo A – I	70 ± 5	120 ± 2	121 ± 2	130 ± 1

Serumlipidparameter:

T1: Werte bei Aufnahme

(Normwert m > 138 und w > 148), wobei nur das KHK Kollektiv, welches sein therapeutisches Ziel erreicht hat, den Apo A – I Minimalwert erreicht.

Mit den Apo B Werten sieht es bei der Verteilung auf die Untergruppen ähnlich aus, welche mit 17% im Durchschnitt zu hoch sind (Normwert mg/dl < 120). Die letztgenannten Apoproteinwerte sind im Gesamtkollektiv ähnlich verteilt und korrelieren mit den niedrigen HDL – Cholesterin– und den hohen LDL – Cholesterinwerte innerhalb jeder Untergruppe.

Tabelle 11b: Vergleich der klinischen Daten bei Über- bzw. Unterschreitung des Lp (a) –Grenzwertes.

$p < 0,05$	Lp (a) < 25 mg/dl	Lp (a) > 25 mg/dl
Patienten [n]	33 (56%)	26 (44%)
KHK [n]	18 (54%)	16 (61%)
Gesamtchol T1	340 \pm 4	393 \pm 5
LDL – Cholesterin T1	266 \pm 5	312 \pm 4
Apo B	149 \pm 2	143 \pm 2
HDL – Cholesterin T1	54 \pm 2	44 \pm 1
Apo A – I	119 \pm 1	129 \pm 2
CCA – Intima	\pm 0 %	+ 7 %
Plaque	+ 13 %	+ 16 %

Serumlipidparameter:

T1: Werte bei Aufnahme

CCA – Intima und Plaque: Veränderung der Sonographischen Befunde nach einer Therapiezeit von 24 – 36 Monaten in %.

In Tabelle 11b wird der Effekt des Lp (a) – Wertes im Bezug auf den Grenzwert (Lp (a) < 25 mg/dl und Lp(a) > 25 mg/dl) dargestellt.

In Abbildungen 2 und 3 (nächste Seite) sind die Häufigkeitsverteilungen der Apo E – Varianten der Kollektive mit und ohne KHK dargestellt.

Im Kollektiv mit KHK fand sich bei 56 % der Individuen der Apo – E Typ 3/3, bei 32 % der Typ 3/4, bei 9 % der Typ 3/2 und bei 3 % der Apo – E Typ 2/2.

Im Kollektiv ohne KHK fand sich bei 40 % der Individuen der Apo – E Typ 3/4, bei 37 % der Typ 3/3, bei 11 % der Typ 3/2, bei 8 % der Typ 2/2 und bei 4 % der Apo – E Typ 4/4.

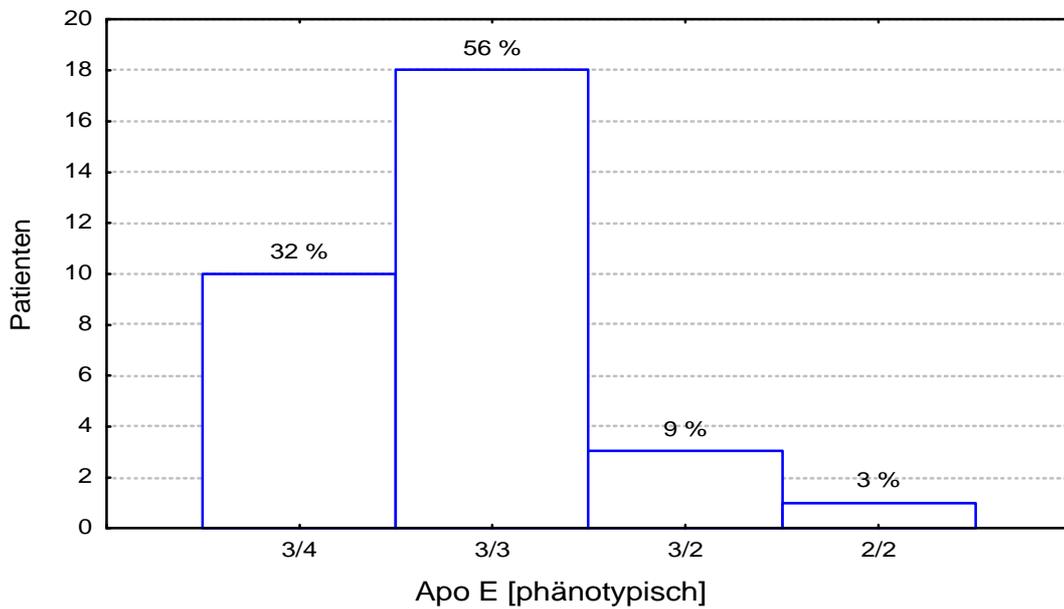


Abb. 2: Häufigkeitsverteilung des Apo E der Patienten mit KHK

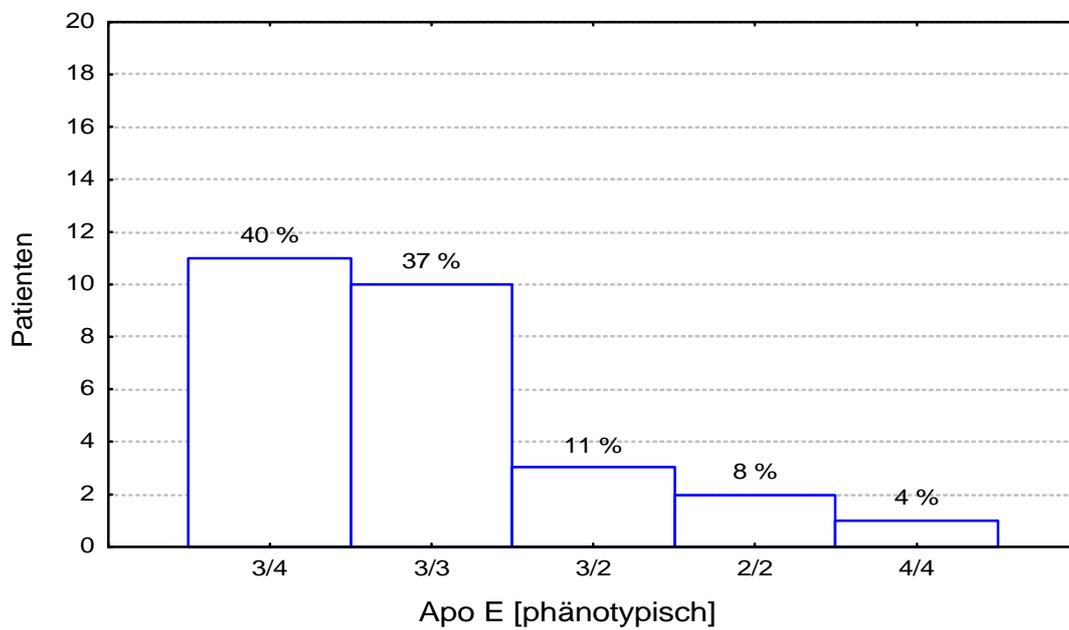


Abb. 3: Häufigkeitsverteilung des Apo E der Patienten ohne KHK

3.3 Gesamtkollektiv aufgeteilt nach der Therapieform

3.3.1 Vergleich der klinischen Charakteristika

In Tabelle 12 wird das andere Gruppenpaar mit einander verglichen. Hier weist die H. E. L. P. – Gruppe im Vergleich mit den konventionell therapierten Patienten im Bezug zu den klinischen Charakteristika keine signifikanten Unterschiede auf, außer bei den koronaren Herzerkrankungen.

Der Nüchternblutzuckerspiegel und Blutdruck ist in beiden Gruppen

Tabelle 12: Klinische Daten im Vergleich zwischen der H.E.L.P. – Gruppe und den konventionell therapierten Patienten.

	H. E. L. P. – Gruppe	konventionell therapierte Patienten
Patienten [n]	20	39
BMI	26,2 ± 2	25,1 ± 2
KHK	19 (95 %)	13 (33 %)
Bestehen der KHK in Jahren	6 ± 2	2 ± 1
Anzahl der betroffenen Gefäße	2,8 ± 0,4	0,6 ± 0,5
Blutzucker Nüchtern [mg/dl]	99,5	98
Diabetiker	0	6 (15 %)
Blutdruck [mmHg]	132/85	130/85
Hypertonie	2 (10 %)	2 (5 %)
Nikotinabusus [Zig./d]	9,7 (65 %)	9,3 (41 %)

%; Prozentualer Anteil bezogen auf die jeweilige Gruppe

erhöht. Der BMI betrug bei der H. E. L. P. – Gruppe 26,2 und im Kollektiv mit konventioneller Therapie 25,1, so daß beide Gruppen gerade die Grenze zum Übergewicht überschritten haben ($p = 0,0004$).

3.3.2 Vergleich der Lipidparameter

Beim Vergleich der H. E. L. P. – Gruppe und den konventionell therapierten Patienten fielen für das Gesamtcholesterin und das LDL – Cholesterin , von T_1 bis T_3 , unterschiede von 20 – 25 % niedrigere Werte der konventionell therapierten Patienten auf. In Tabelle 13 (nächste Seite) sind die Ergebnisse dargestellt.

Dieses Verhältnis drehte sich um, beim Vergleich des LDL – Apherese – Wertes (T_4) mit dem des unter Medikation erlangten Wertes (T_3) der Kontrollgruppe. Der LDL T_4 - Wert der H. E. L. P. – Gruppe war 19 % niedriger als der LDL – Wert T_3 der konventionell therapierten Patienten ($p = 0,007$). Abbildung 4 (übernächste Seite) verdeutlicht die LDL – Verminderung im laufe der einzelnen Therapiestadien.

Tabelle 13: Serumlipidparameter im Vergleich zwischen der H.E.L.P. – Gruppe und der konventionell therapierten Patienten in mg/dl (sofern nichts anderes angeben)

p < 0,05	H. E. L. P. – Gruppe		konventionell therapierte Patienten	
		%		%
Patienten [n]	20		39	
Geschlecht [w]	7		14	
[m]	13		25	
Gesamtchol. T1	431 ± 44		342 ± 28	
Gesamtchol. T2	390 ± 26	-9 %	296 ± 23	-13 %
Gesamtchol. T3	286 ± 25	-27 %	223 ± 14	-25 %
Gesamtchol. T4	188 ± 12	-34 %	—	—
LDL – Chol. T1	353 ± 46		262 ± 28	
LDL – Chol. T2	312 ± 27	-12 %	215 ± 25	-18 %
LDL – Chol. T3	210 ± 24	-33 %	154 ± 15	-28 %
LDL – Chol. T4	125 ± 9	-40 %	—	—
HDL – Chol. T1	43 ± 5		52 ± 17	
HDL – Chol. T2	46 ± 5	+5 %	50 ± 16	-4 %
HDL – Chol. T3	45 ± 4	-2 %	43 ± 7	-14 %
HDL – Chol. T4	43 ± 3	-4 %	—	—
VLDL – Chol. T1	34 ± 11		36 ± 9	
VLDL – Chol. T2	32 ± 5	-6 %	36 ± 7	±0 %
VLDL – Chol. T3	30 ± 6	-6 %	25 ± 5	-20 %
VLDL – Chol. T4	20 ± 4	-34 %	—	—
Triglycerid T1	181 ± 52		219 ± 59	
Triglycerid T2	163 ± 31	-10 %	193 ± 49	-12 %
Triglycerid T3	149 ± 32	-8 %	168 ± 55	-13 %
Triglycerid T4	94 ± 26	-37 %	—	—

Serumlipidparameter:

T1: Werte bei Aufnahme

T2: Werte unter Diät (> 6 Wochen)

T3: Werte unter Medikation

T4: Werte unter LDL Apherese (3 Wochen Durchschnitt)

% : Zu-/Abnahmen in %

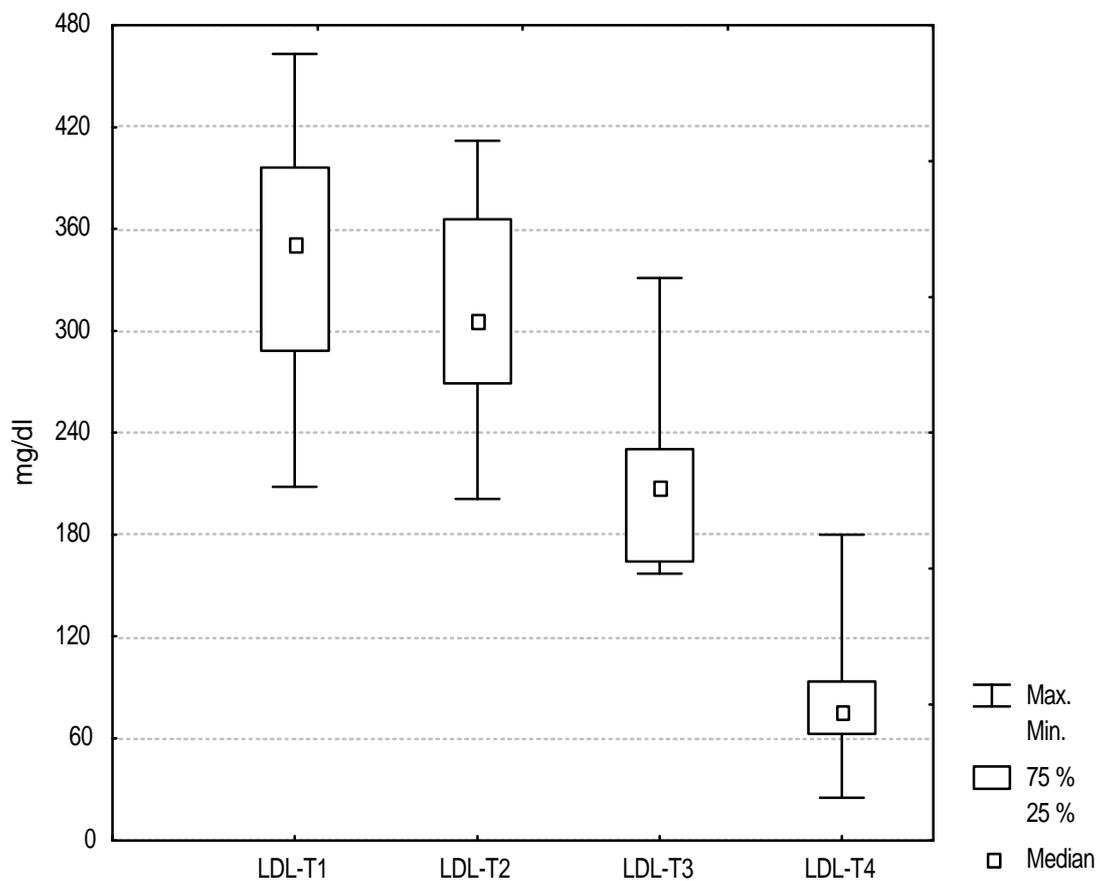


Abb.4: Vergleich des LDL – Cholesterins bei unterschiedlichen Therapieformen der H. E. L. P. – Gruppe.
(T1 – T4 Erläuterung siehe vorherige Seite)

Sowohl die HDL – als auch die VLDL – Cholesterinwerte zeigen zwischen den beiden Gruppen keine deutlichen Unterschiede, außer daß bei der H. E. L. P. – Gruppe der VLDL T₄ Wert 14 % niedriger ist als die VLDL T₃ – Werte der Patienten, welche mit einer konventionellen Therapie behandelt worden. Ähnlich verhält es sich bei den Triglyzeriden, hier sind die Werte der H. E. L. P. – Gruppe von T₁₋₃ immer um 8 –13 % niedriger als die der konventionell therapierten Patienten, wobei der T₄ – Wert mit 37 % wesentlich niedriger als der T₃ – Wert ist.

3.3.3 Lipoprotein (a), Apo A-I, Apo B und Apo E

Tabelle 14: Lipoproteine der H. E. L. P. – Gruppe und der konventionell therapierten Patienten.

p < 0,05	H. E. L. P. – Gruppe	konventionell therapierte Patienten
Lp (a) (Median)	50,7 mg/dl	32,2 mg/dl
Patienten [n]	20	39
Alter	44 ± 5	51 ± 4
BMI	26 ± 2	25 ± 2
Gesamtchol T1	431 ± 44	342 ± 28
Triglyzeride	181 ± 52	219 ± 54
LDL – Cholesterin T1	353 ± 46	262 ± 28
Apo B	147 ± 14	146 ± 19
HDL – Cholesterin T1	43 ± 5	52 ± 5
Apo A – I	120 ± 10	122 ± 14

Serumlipidparameter:
T1: Werte bei Aufnahme

Bei beiden Gruppen bestand eine Erhöhung der Lp (a) – Wertes, wobei dieser bei dem konventionell therapierten Patienten leicht (32,2 mg/dl) und bei der H. E. L. P. – Gruppe (50,7 mg/dl) deutlich erhöht war ($p = 0,008$), ausgehend davon, daß der normal geltende Lp (a) – Wert unter 25 mg/dl liegt. Die Apo A – 1 Werte sind in beiden Gruppen 15 % zu niedrig (Normwert m > 138 und w > 148) und die Apo B Werte in beiden Gruppen 19 % zu hoch (Normwert mg/dl < 120). Die zu niedrigen Apoprotein A – I und die zu hohen Apoprotein B Werte bei der Gruppen korrelieren mit den niedrigen HDL – Cholesterin– und den hohen LDL – Cholesterinwerte innerhalb jeder Gruppe miteinander, welche aber keine Erklärung für die Unterschiedlichen LDL – und Gesamtcholesterinwerte zwischen den beiden Gruppen geben. Dieses klärt sich bei der Betrachtung der Lp (a) – Werten, die zwischen der H. E. L. P. – und der Kontrollgruppe einen signifikanten Unterschied haben. Dennoch sind die im Durchschnitt mit 17 % von der Norm abweichenden Apo A – und Apo B – Werte an der Entstehung der asymmetrischen

Cholesterinverteilung mit beteiligt.

3.4 Vergleich einiger Lipidparameter im Gesamtkollektiv

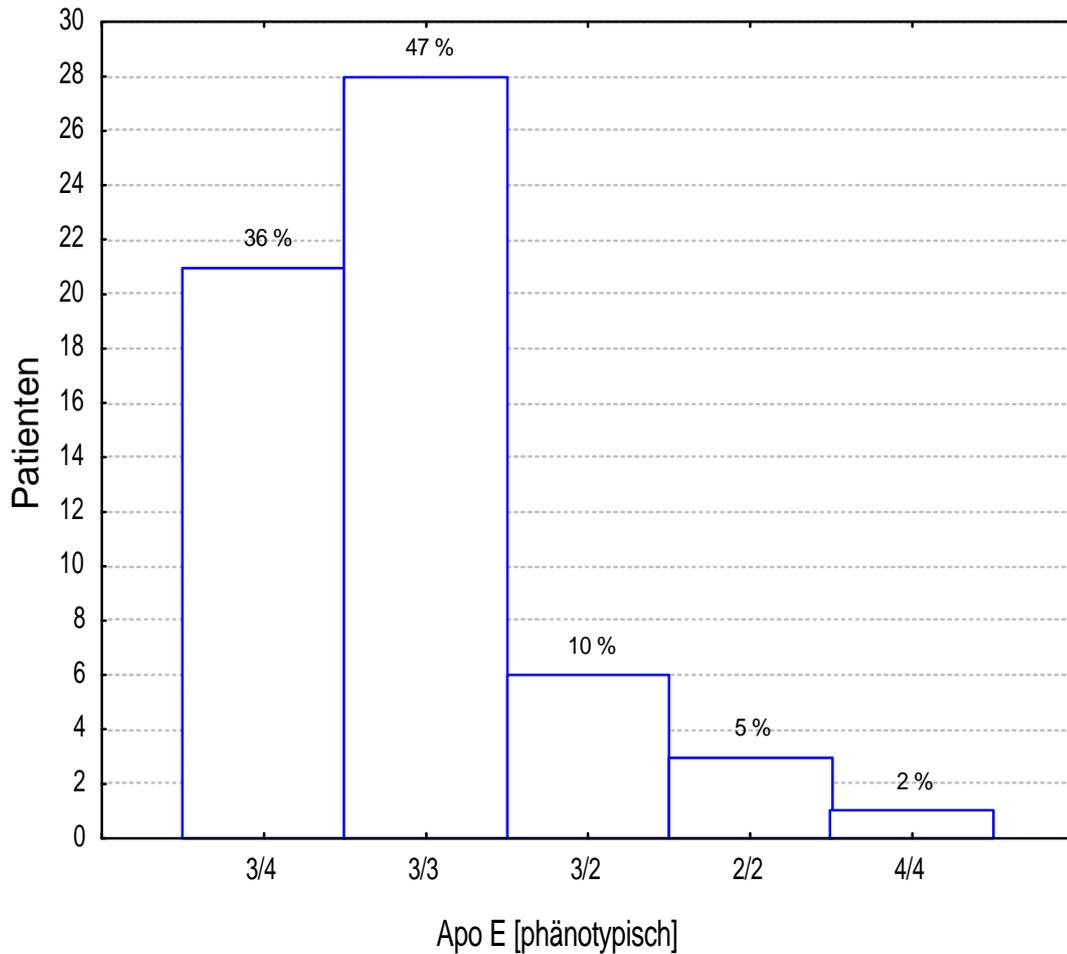


Abb. 5: Häufigkeitsverteilung des Apo E im Gesamtkollektiv.

Im untersuchten Gesamtkollektiv (Abb. 5) fand sich bei 47 % der Individuen ein Apo – E Typ 3/3, bei 35 % der Typ 3/4, bei 11 % der Typ 3/2, bei 5,5 % der Typ 2/2 und bei 1,5 % der Apo – E Typ 4/4.

3.5 Vergleich der Sonographischen Befunde

Im einem weiteren Teil der Arbeit wurden die Duplex – Sonographien der Karotiden aus den einzelnen Subkollektive ausgewertet. Die Ergebnisse sind in Tabelle 15, 16, 17 und 18 zusammengefaßt.

3.5.1 Patienten des Kollektivs mit und ohne KHK

Tabelle 15 a: Vergleich der sonographischen Befunde des Kollektivs mit KHK und den jeweiligen Untergruppen [gemessen in mm]

p < 0,05	mit KHK					
	erreicht			nicht erreicht		
	T1	T2	%	T1	T2	%
CCA - Intima	0,85 ± 0,20	0,85 ± 0,19	±0 %	0,85 ± 0,07	0,90 ± 0,09	+6 %
Plaque	0,38 ± 0,36	0,49 ± 0,30	+23 %	0,46 ± 0,20	0,60 ± 0,20	+23 %

T1: Werte bei Aufnahme

T2: Werte nach einem Therapiezeitraum von 24 – 36 Monaten

%; Zu -/ Abnahme in %

Die Tabellen 15 a und b verdeutlichen die Korrelationen zwischen den Intima – Media- und Plaquestärken der Karotiden und die der Kollektiven. Von den insgesamt 59 untersuchten Patienten gab es 24 mit einer koronaren Herzerkrankung, von denen wiederum 6 das therapeutische Ziel erreichten. Wegen der geringen Anzahl an Patienten, bei denen Stenosen an den Karotiden befundet worden sind, ist kein statistisches Signifikanzniveau erreicht worden.

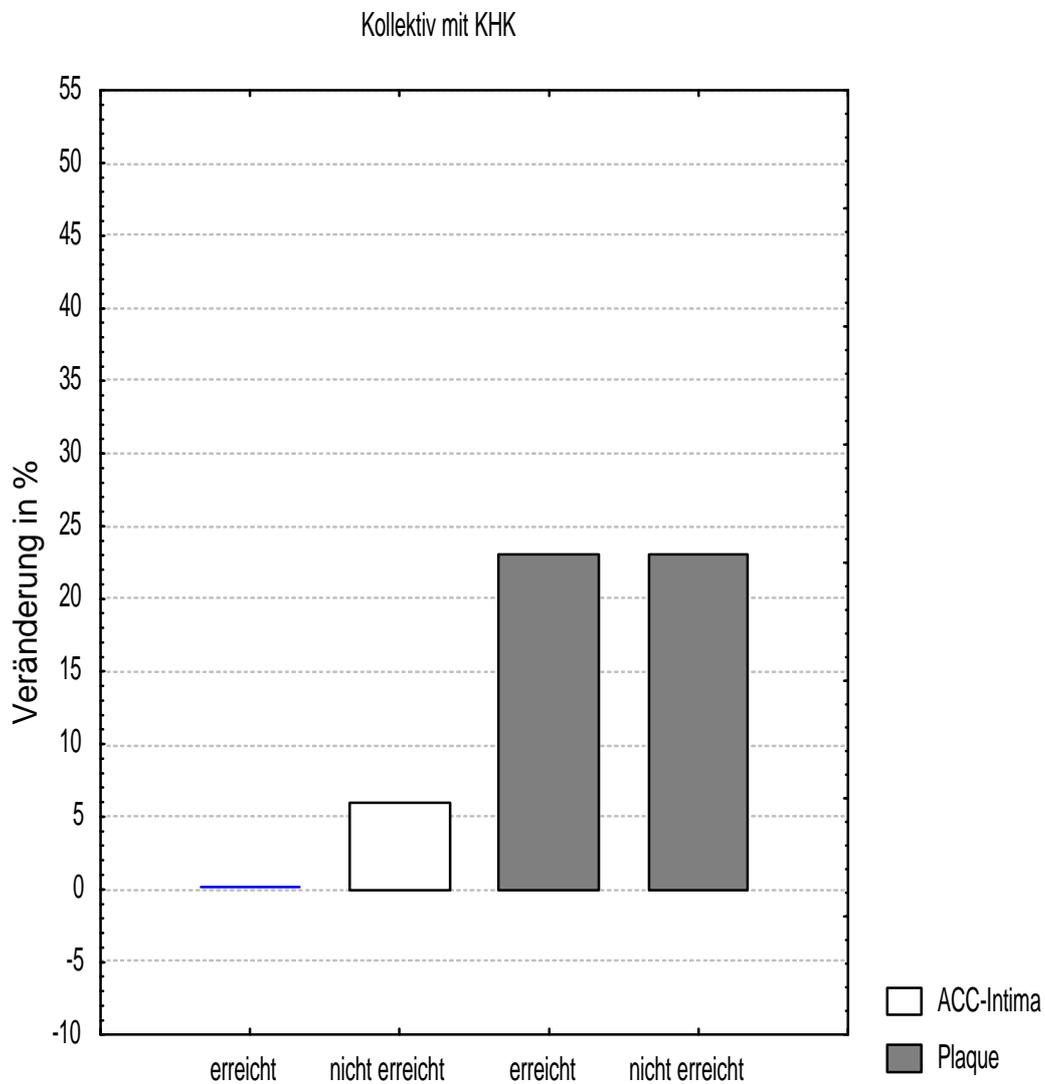


Abb.6a: Veränderung der sonographischen Befunde des Kollektivs mit KHK nach einem Beobachtungszeitraum von 24 – 36 Monaten, bei Erreichen bzw. nicht Erreichen des therapeutischen Zieles

Während die Intima – Mediastärke des Kollektivs mit KHK, die ihr Therapieziel erreicht haben, bei beiden Messungen konstant geblieben

Tabelle 15 b: Vergleich der sonographischen Befunde des Kollektivs ohne KHK und den jeweiligen Untergruppen [gemessen in mm].

	ohne KHK					
	Therapieziel					
	erreicht			nicht erreicht		
	T1	T2	%	T1	T2	%
CCA – Intima (p < 0,05)	0,74 ± 0,08	0,78 ± 0,10	5 %	0,81 ± 0,20	0,76 ± 0,06	– 6 %
Plaque (p < 0,05)	0,22 ± 0,12	0,29 ± 0,13	24 %	0,17 ± 0,20	0,37 ± 0,31	54 %

T1: Werte bei Aufnahme

T2: Werte nach einem Therapiezeitraum von 24 – 36 Monaten

%: Zu -/ Abnahme in %

sind, sind die der Gruppe, die ihr Therapieziel nicht erreicht haben, um 6 % gestiegen.

Beide Untergruppen des KHK Kollektivs haben dem gegenüber eine Plaquestärkenzunahme von 22% (Therapieziel erreicht) bzw. 23% (Therapieziel nicht erreicht).

Das Kollektiv ohne KHK, hat in der Untergruppe, welche ihr therapeutisches Ziel erreicht hat, einen Intima – Mediastärkenzuwachs von 5 % und in der Untergruppe, die ihr Ziel nicht erreicht, eine Abnahme von 6 %. Im Vergleich dazu nimmt die Plaquestärke im ersteren Unterkollektiv um 24 % und im letzteren um 54 % zu.

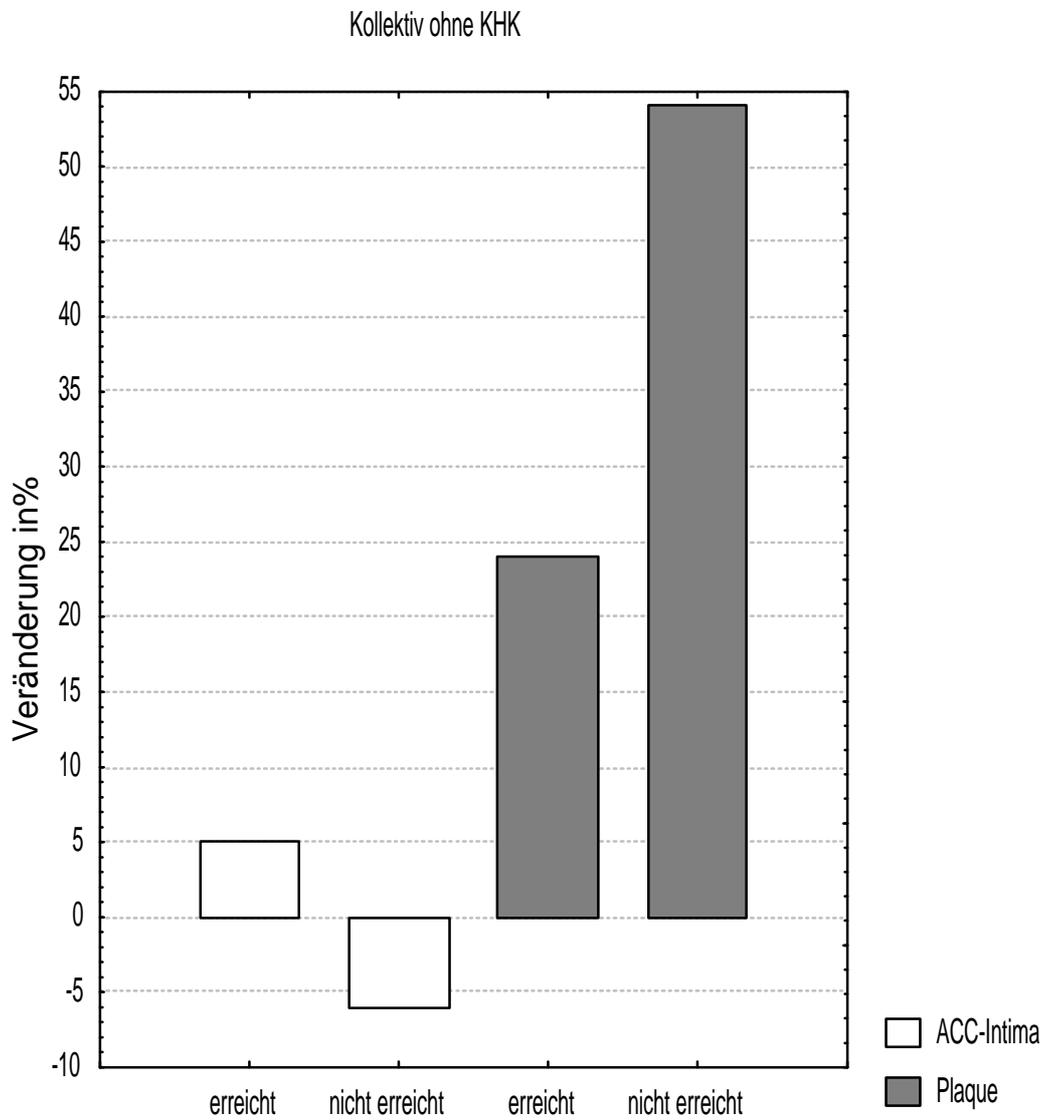


Abb.6b: Veränderung der sonographischen Befunde des Kollektivs ohne KHK nach einem Beobachtungszeitraum von 24 – 36 Monaten, bei Erreichen bzw. nicht Erreichen des therapeutischen Zieles

Tabelle 16: Häufigkeitsverteilung der Plaques in dem Karotissystem der Kollektive mit und ohne KHK.

	mit KHK						ohne KHK					
	Therapieziel						Therapieziel					
	erreicht			nicht erreicht			erreicht			nicht erreicht		
	T1	T2	%	T1	T2	%	T1	T2	%	T1	T2	%
Arteria carotis comm.	0	0	0	5	7	29	5	5	0	1	0	-5
Bulbus	4	5	20	32	36	11	12	14	14	4	8	50
Arteria carotis interna	5	5	0	12	15	20	6	6	0	5	6	17
Arteria carotis externa	1	2	50	5	5	0	0	0	0	0	0	0

T1: Werte bei Aufnahme

T2: Werte nach einem Therapiezeitraum von 24 – 36 Monaten

%; Zu -/ Abnahme in %

Tabelle 16 zeigt die Häufigkeitsverteilung der Plaques im Karotissystem der Kollektive mit und ohne KHK. Hier zeigt sich besonders in dem KHK – Kollektiv, welches sein therapeutisches Ziel nicht erreicht hat, das im Bulbusbereich am häufigsten Plaques zu finden sind. Die Gruppen, die ihr Ziel nicht erreicht haben, haben eine stärkere Zunahme der Plaqueanzahl, als die, die ihr Ziel erreicht haben, wobei letztere Gruppen in der A. carotis communis und in der A. carotis interna konstant geblieben sind.

3.5.2 Patienten des H. E. L. P. – und des konventionell therapierten Kollektives.

Tabelle 17: Vergleich der sonographischen Befunde der H. E. L. P. – Gruppe mit denen der konventionell therapierten Patienten und denen des Gesamtkollektives [gemessen in mm].

	H. E. L. P. – Gruppe			konventionell therapierte Patienten			Gesamt – Kollektiv		
	T1	T2	%	T1	T2	%	T1	T2	
CCA – Intima (p < 0,05)	0,87 ± 0,08	0,89 ± 0,09	2%	0,77 ± 0,05	0,82 ± 0,06	6%	0,81 ± 0,05	0,84 ± 0,06	4%
Plaque (p < 0,05)	0,49 ± 0,27	0,55 ± 0,25	11%	0,29 ± 0,10	0,41 ± 0,12	29%	0,36 ± 0,12	0,45 ± 0,11	20%

T1: Werte bei Aufnahme

T2: Werte nach einem Therapiezeitraum von 24 – 36 Monaten

%: Zu -/ Abnahme in %

Die Intima – Media Dicke der H. E. L. P. – Gruppe (Tabelle 17) verstärkt sich im Beobachtungszeitraum um 2 %, während die konventionell therapierten Patienten im vergleichbaren Zeitraum um 6 % stärker wird. Noch deutlicher zeigt sich der Gruppenvergleich bei der Betrachtung der Plaque – Werte. Hier nimmt die Plaquedicke bei der H. E. L. P. – Gruppe um 11 % und bei den konventionell therapierten Patienten um 29 % zu.

Bezogen auf das Gesamtkollektiv verstärkt sich der Intima – Media Komplex im Beobachtungszeitraum um 4 % und die Plaquedicke nimmt um 20 % zu. Siehe auch Abbildung 7 (nächste Seite).

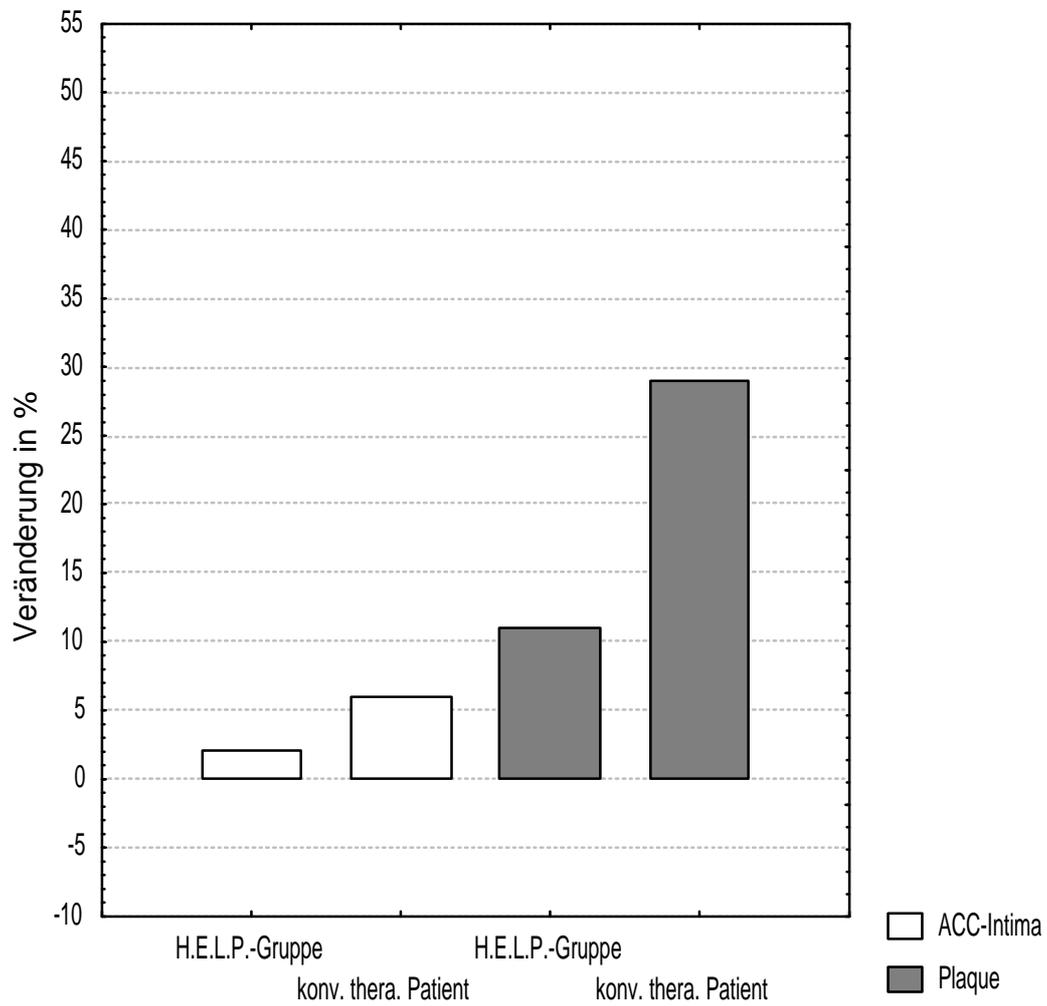


Abb. 7: Veränderung der sonographischen Befunde nach einem Therapiezeitraum von 24 – 36 Monaten.

Tabelle 18: Häufigkeitsverteilung der Plaques in dem Karotissystem der H. E. L. P. – Gruppe und der konventionell behandelten Patienten.

	H. E. L. P. – Gruppe			konventionell therapierte Patienten		
	T1	T2	%	T1	T2	%
Arteria carotis comm.	4	4	0	7	7	0
Bulbus	17	23	26	22	43	49
Arteria carotis interna	11	9	-18	15	20	25
Arteria carotis externa	5	6	16	1	2	50

T1: Werte bei Aufnahme

T2: Werte nach einem Therapiezeitraum von 24 – 36 Monaten

%: Zu -/ Abnahme in %

Tabelle 18 zeigt die Verteilung der Plaques in den Karotiden bei dem anderen Gruppenpaar. In dem Bulbus und der A. carotis interna sind die häufigsten Veränderungen im Gesamtkollektiv zu finden. Die Zunahmen im Bereich des Bulbus liegen bei der H. E. L. P. – Gruppe bei 27 % und die der konventionell behandelten Patienten bei 50 %. Dagegen nimmt sie im Bereich der A. carotis interna bei der H. E. L. P. – Gruppe um 18 % ab und bei den konventionell behandelten Patienten um 25 % zu. Die anderen beiden Gefäße zeigten gegenüber den beiden Messungen keinen signifikanten Unterschied in der Anzahl der Plaques. Bei der H.E.L.P. – Gruppe haben von 20 Patienten 3 das therapeutische Ziel erreicht.

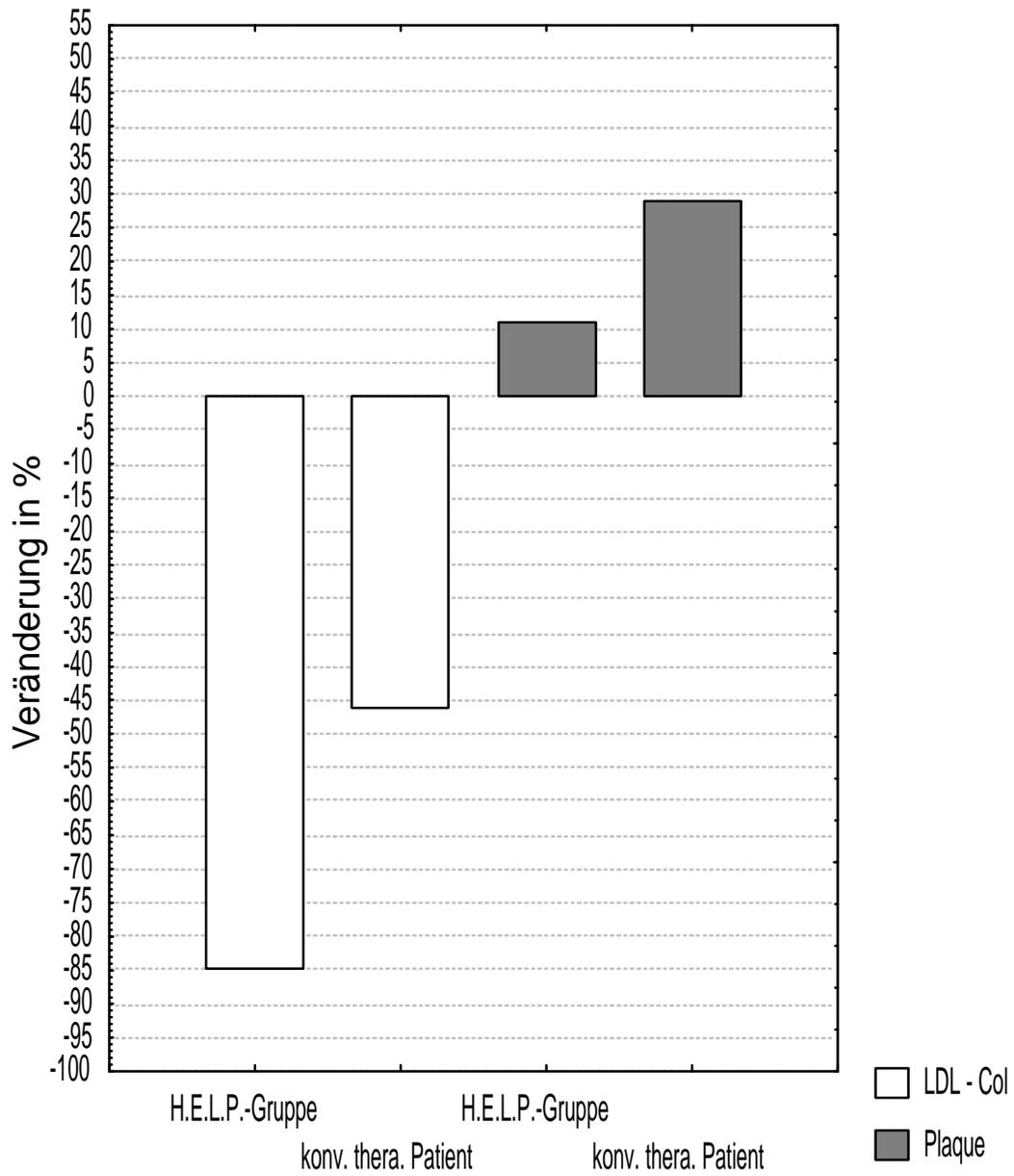


Abb.8: Plaque- und LDL – Cholesterinveränderung nach einer lipidsenkenden Therapie von 24 – 36 Monaten.

4 Diskussion

In der vorliegenden Arbeit wurden insgesamt 59 Patienten aus der Lipidambulanz der Medizinischen Poliklinik des Universitätskrankenhauses Eppendorf hinsichtlich des Verlaufs der Serumlipidwerte und der atherosklerotischen Wandveränderungen der Karotiden charakterisiert.

Die Quantifizierung wichtiger Serumlipidparameter sowie der Einfluß von Apolipoproteinen in Abhängigkeit der sonographischen Befunde stellten einen zentralen Bestandteil der Arbeit dar. Daneben wurden die wesentlichen Risikofaktoren für die Entwicklung bzw. gegebenenfalls das Fortschreiten einer atherosklerotischen Gefäßerkrankung mit erfaßt, um den Einfluß auf die Atherosklerose abzuschätzen.

Über die Athrosen der Karotiden, welche retrospektiv in einem Zeitraum von 24 – 36 Monaten beobachtet wurden, in Verbindung mit umfangreichen Lipidstaten bei unterschiedlichen Therapieformen und unter Berücksichtigung von zusätzlichen Risikofaktoren, ist bislang in keiner Arbeit berichtet worden. Es gibt Studien, die die atherogenen Veränderungen der Karotiden im Hinblick auf Risikofaktoren wie Rauchen, Lipoprotein (LDL), Hypertonie, Diabetes, Hormonsubstitution Nierenerkrankungen und Faktor VIII Aktivität [2, 88, 63, 82, 90, 91] untersucht haben, und nur eine Verlaufsstudie, Akkad et al. [1], die in einem Zeitraum von 3 und 6 Monaten unter Anfertigung mehrerer Duplex – Sonographien zur Beschreibung des dynamischen Verlaufes in Abhängigkeit des Einflusses von Oestrogen durchgeführt hat.

Akkad et al. untersuchte in seiner Arbeit an 17 Frauen in der Postmenophase, mit insgesamt 22 Plaques im System der Karotiden, den Einfluß von Östrogensubstitution. Er kam zu dem Ergebnis, daß unter dem Einfluß des Östrogens die Plaques sich in der Länge um 28 % und in der Dicke um 18 % verringerten.

Bei der vorliegenden Arbeit wurde das Gesamtkollektiv unter mehreren Gesichtspunkten bearbeitet. Zuerst wurde das Gesamtkollektiv auf das Erreichen des Therapiezieles (Def. siehe weiter unten) hin unterteilt, ohne der Berücksichtigung jeglicher Krankheitsbilder. Da es hier durch zu keinen eindeutigen Aussagen kam, wurde eine differenziertere Einteilung gewählt. Einmal wurde das Gesamtkollektiv in ein Kollektiv mit – und ohne KHK eingeteilt, wobei von diesen Gruppen jeweils noch einmal zwei Untergruppen gebildet wurden, von denen die eine das therapeutische Ziel erreichte (mit KHK <100 mg/dl LDL und ohne KHK <150 mg/dl LDL) und die andere nicht.

Der eine Teil des KHK – Kollektivs hat durch eine durchschnittliche 72 %ige Senkung des LDL – Wertes sein therapeutisches Ziel erreicht (6 Patienten), während der andere Teil zwar den LDL – Spiegel um 55 % senken aber das therapeutischen Ziel dadurch nicht erreichen konnte (26 Patienten). Bei dem Kollektiv ohne KHK erreichten wesentlich mehr Patienten (18) das therapeutische Ziel, hier mußte im Durchschnitt der LDL – Spiegel um 44 % gesenkt werden. Das lag nicht nur daran, daß der LDL – Grenzbereich 50 mg/dl höher liegt als bei KHK – Patienten, sondern auch daran, daß der LDL – Ausgangswert im Durchschnitt 75 mg/dl niedriger lag als bei dem Vergleichbaren KHK – Kollektiv.

Zum dritten mal wurde das Gesamtkollektiv nach seiner Therapieform in zwei Gruppen unterteilt, in eine H. E. L. P. – Gruppe und in ein Kollektiv von Patienten mit konventioneller Therapie (Diät/Med.) Die Patienten der H. E. L. P. – Gruppe wurden zusätzlich zu der lipidsenkende Maßnahmen der Medikation mit der LDL – Apherese therapiert. Das Ergebnis war eine Senkung des LDL – Wertes um über 65 % und die des Kollektivs mit der konventionellen Therapie um 41 %, welche unter den selben Beobachtungskriterien wie die der H. E. L. P. – Gruppe standen, mit der Ausnahme, daß sie größtenteils nur mit lipidsenkenden Medikamenten behandelt wurden, wenn nicht die diätetischen Maßnahmen zum therapeutischem Erfolg führten (welches in dieser

Arbeit bei sechs Patienten der Fall war). Die Indikation zur Heparin induzierten Extracorporalen LDL Präzipitation sind koronare Herzerkrankungen, bei denen hohe Cholesterinwerte, hier insbesondere LDL, durch lipidsenkende Medikation allein nicht auf ein therapeutisches Niveau gesenkt werden können.

In den Gruppen konnte bei einer Korrelation der Serumlipidparameter eine negative Korrelation zwischen Triglyzeriden und HDL – Cholesterin nachgewiesen werden, deren Profil im KHK – und im H. E. L. P. – Kollektiv ausgeprägter war. Diese Ergebnisse stimmen mit den Daten aus der Prospektiven Cardiovasculären Münster – Studie (PROCAM) überein, wo ebenfalls eine Vergesellschaftung niedriger HDL – Cholesterin zusammen mit erhöhten Triglyceridwerten, beim Auftreten kardiovaskulärer atherosklerotischer Erkrankungen, beschrieben worden sind [13]. Niedrige HDL – Cholesterin – und hohe Triglyceridspiegel können somit als gekoppelt auftretende wichtige KHK – Risikofaktoren angesehen werden, welche auch für die Pathogenese der Karotiden zutrifft.

Hohe Konzentrationen des Lp (a) konnten als unabhängiger Risikofaktor für die chronische Progression der Atherosklerose ermittelt werden [6, 33, 46, 58, 70]. Hearn et al. konnten 1990 nachweisen, daß das Lp (a) einen prädiktiven Wert bezüglich des Auftretens einer Koronarsklerose darstellt [54], weiter wiesen Hoff et al. 1988 den prädiktiven Wert des Lp (a) bezüglich der Bypass – Stennoisierung bei Patienten nach aortokoronarer Bypassoperation nach [58]. Die Plasmakonzentration des Lp (a) unterliegt, im Gegensatz zu den sonst vorhandenen Lipiden und Lipoproteinen, einer streng genetisch bedingten Kontrolle. In den meistens nordeuropäischen und nordamerikanischen Bevölkerungsgruppen liegen die Lp (a) – Plasmakonzentrationen zwischen < 1 mg/dl und > 100 mg/dl, wobei keine symmetrische Verteilung vorliegt, sondern vielmehr eine schiefe Verteilung mit einem Median von etwa 10 mg/dl. In den meisten Normalkollektiven liegt der Lp (a) – Plasmawert unter 25 mg/dl und nur

bei ca. 16 bis 21 % der Patienten über 25 mg/dl. Bei Kollektiven von KHK – Patienten findet sich demgegenüber ein wesentlich größerer Anteil mit Werten > 25 mg/dl, nämlich zwischen 34 % und 40 % [7, 15]. In dieser Arbeit zeigte sich, daß das Lipoprotein (a) eine signifikante Korrelation zu den hohen LDL – Werten hatte. Der Lp (a) – Wert des KHK – Kollektivs lag 55 % über und der des Kollektivs ohne KHK genau an dem Grenzwert. Während dessen die Lp (a) – Werte der H. E. L. P. – Gruppe, mit über 50 %, und die der Patienten mit konventioneller Therapie, mit 22 %, über der Obergrenze eines Normalkollektivs lagen. Zusätzlich wurde der Einfluß des Lp(a) direkt auf die atherosklerotischen Veränderung der Gefäße beobachtet. Bei Patienten die einen Lp(a) – Wert von mehr als 25 mg/dl hatten, kam es im Beobachtungszeitraum von 24 – 36 Monaten bei der Gefäßwand der CCA – Intima zu einer Zunahme von 7 % und bei der Plaquedicke um 16 %. Während dessen bei den Patienten mit einem Lp(a) – Wert unter 25 mg/dl die CCA – Intima 0% und die Plaquedicke 13 % zunahm.

Die Bestimmung der Apoprotein E – Polymorphismen in dem untersuchten Gesamtkollektiv, ergaben Prävalenzen der unterschiedlichen Isoformen sowie der Allelfrequenzen, die denen anderer Studien ähnlich sind [107]. In dieser Arbeit ließ sich bestätigen, daß die Verteilung der Apo E – Formen denen der Norm entspricht. Weder im Gesamtkollektiv, noch in den Einzelkollektiven war ein durch die Apo E – Allele signifikantes Serumlipidmuster zu finden. Auch ergab eine Aufteilung der Gruppen (mit und ohne KHK), im Bezug zu deren Apo E Varianten, keine eindeutige Aussage über pathologischen Veränderungen.

Hohe Apo B – Konzentrationen im Plasma und insbesondere LDL – Spiegel gelten als unabhängiger Risikofaktor für die chronische Progression der Atherosklerose [21, 23]. In dieser Arbeit, zur Atherodynamik der Karotiden in Abhängigkeit der Lipidparameter, konnten keine signifikanten Unterschiede der Apo B und Apo A I – Plasmakonzentrationen zwischen den einzelnen Kollektiven gefunden

werden. Lipoproteine Apo A I und B zeigten aber eine Abweichung von 17 % von der Norm und trugen als additiven Effekt zu niedrigen HDL – und zu hohen LDL – Werten bei.

Daß höhere Lp (a) – Konzentrationen bei nicht höheren Apo B – Konzentrationen besonders in der H. E. L. P. – Gruppe vorliegen, beruht darauf, daß der größte Anteil des Apo B, der im Plasma gemessen wird, primär aus dem LDL stammt [110], die gleiche Überlegung läßt sich auch auf das KHK – Kollektiv anwenden.

Die besondere Rolle der Atherogenität hoher LDL – Werte [82, 115], spiegeln die Korrelation dieser mit der Atherodynamik der Karotiden wieder.

Das KHK – Kollektiv, in dem das therapeutische Ziel erreicht wurde, hatte keine Veränderung der Intima – Mediastärke und nur eine Zunahme der Plaquedicke von durchschnittlich 22 %, während bei dem KHK – Kollektiv, in dem das therapeutische Ziel nicht erreicht wurde, eine Zunahme der Intima – Media um 6 % und die der Plaquedicke um 25 % zu beobachten waren. Das Kollektiv ohne KHK, in dem das therapeutische Ziel erreicht wurde, hatte sowohl im Gefäßwandkomplex der CCA (um 5%) als auch in der durchschnittlichen Plaquedicke (um 25%) im Beobachtungszeitraum eine Zunahme zu verzeichnen. Während das Kollektiv ohne KHK, welches sein therapeutisches Ziel nicht erreichte, eine Abnahme der Intima – Mediastärke (von 6%) und eine gleichzeitige deutliche Zunahme der Plaquedicke (von 55 %) darzulegen hat.

Bei der H. E. L. P. –Gruppe wurde eine Zunahme der Plaquedicke von 2 % (Intima – Media 11%) und bei den Patienten mit konventioneller Therapie um 6% (Intima – Media 30%) beobachtet. Obwohl von 20 H. E. L. P. – Patienten nur 3 das therapeutische Ziel erreicht haben, sind durch die starken LDL – Wertsenkungen in dieser Gruppe Regressionen beobachtet worden. Die Häufigkeitsverteilung der Plaque im Karotissystem zeigte, daß in dem Gesamtkollektiv die höchste Plaquefluktuation im Bereich des Bulbus und der A. carotis interna war,

welches auch in anderen Studien beobachtet wurden war [52, 61, 125]. Es stellten sich folgende Ergebnisse dar. Bei den Kollektiven mit und ohne KHK, die jeweils ihr therapeutische Ziel nicht erreichten, waren in den Bulbibereichen die größten Zuwachsraten in der Anzahl der Plaques zu verzeichnen. Die Kollektive mit KHK hatten einen Zuwachs von 12 % und ohne KHK von 50 %. Die Zunahme der Anzahl der Plaque im Bereich des Karotisbulbus lag bei dem H. E. L. P. – Kollektiv um 27 % und im Kollektiv mit konventioneller Therapie bei 50 %. Dagegen nimmt sie in der A. carotis interna bei der H. E. L. P. – Gruppe um 18 % ab, und bei den Patienten die konventionell therapiert wurden um 25 % zu.

Hinsichtlich der weiteren erfaßten Risikofaktoren ergeben sich folgende Unterschiede. Unter den 59 Patienten waren 7 mit einem Diabetes mellitus (12 %), 27 mit einer Hypertonie, 29 mit Nikotinkosum (durchschnittlich 19 Zig/d) und 31 mit regelmäßigem Alkoholkonsum. Bei den Diabetikern fielen deutlich erhöhte Triglyceridwerte – und erniedrigte HDL – Cholesterinwerte auf, dies spiegelte sich auch in den sonographischen Befunden wieder, wobei die Plaquedicke mit 0,23 mm im Durchschnitt konstant blieb, aber im selben Beobachtungszeitraum die Intima – Mediastärke um 4 % zunahm. Bei den Patienten mit Hypertonie nahm die Intima Mediastärke um 1 % ab und die Plaquestärke um 12 % zu. Am deutlichsten zeigte sich die Korrelation, zwischen zusätzlichen Risikofaktoren und atherogenen Veränderungen, am Nikotin – und Alkoholkonsum. Das nikotinkonsumierende Kollektiv hatte eine Zunahme der Intima – Mediastärke von 6 % und der Plaquestärke von 21 %. Das alkoholkonsumierende Kollektiv hatte ebenfalls eine Zunahme der Intima – Mediastärke von 6 % und der Plaquedicke von 29 %.

Einen nach den Ergebnissen der vorliegenden Untersuchungen ebenfalls wichtigen Risikofaktor stellten Übergewicht bzw. Adipositas dar. Das gesamte Kollektiv war im Durchschnitt übergewichtig [BMI >25 und >30], wobei insgesamt 7 Patienten adipös [BMI > 30] waren. Bei

der Betrachtung der Serumlipidwerte der Adipösen fallen erhöhte Triglycerid – und erniedrigte HDL Cholesterinspiegel auf. Zusammenfassend läßt sich also sagen, daß Übergewicht/Adipositas Ursache oder Auslöser für eine Reihe weiterer Risikofaktoren sind und damit einen nicht zu unterschätzenden ätiologischen Faktor für die Entwicklung der atherosklerotischer Erkrankungen darstellen [59].

Für die chronischen atherosklerotischen Veränderungen im Gefäßsystem liegen zahlreiche Studien vor, die sich aber meistens auf das cardiovaskuläre Geschehen beziehen. Da die Koronaratherosklerose eine ähnliche altersbezogene Progredienz zeigt, wie sie in den Karotiden und der Bauchorta beobachtet wird, ist sie direkt auf diese anwendbar [77]. Die Höhe des Gesamtcholesterins im Plasma ist ein epidemiologisch nachgewiesener Risikofaktor für das Entstehen atherogener Erkrankungen der Gefäße [11, 66, 93]. An Patienten mit familiärer homozygoter Hypercholesterinämie, einer gar nicht so seltenen genetischen Erkrankung, die mit extrem hohen Cholesterinspiegeln einhergeht, konnte nachgewiesen werden, daß es bereits vor dem 10. Lebensjahr zu frühzeitiger Koronarsklerose kommt [11]. Andererseits konnte durch zwei primäre Präventionsstudien mit lipidsenkenden Medikamenten, der Lipid Research Clinics – Studie mit Cholestyramin [79] und der Helsinki Heart – Studie mit Gemfibrozil [43], nachgewiesen werden, daß durch Senkung der Cholesterinplasmaspiegel das Risiko koronarer Ereignisse signifikant reduziert werden kann. Die bislang eindrucksvollsten Daten zur medikatösen Sekundärprävention lieferte die skandinavische 4 S – Studie (Scandinavian Simvastatin Survival Study) mit Simvastatin an Insgesamt 4444 KHK – Patienten: Über einen Beobachtungszeitraum von mehr als fünf Jahren konnte eine deutliche Reduktion der Gesamtmortalität an koronaren Ereignissen der mit Simvastatin behandelten Patienten im Vergleich zu Placebo gezeigt werden [106]. Die MRFIT – Studie wies mit den umfassendsten bisher zur Verfügung stehenden Daten das Ansteigen des koronaren Risikos in Abhängigkeit

vom Gesamtcholesterinplasmaspiegel nach [114]. Allerdings zeigten die Ergebnisse der Framingham – Studie nur eine unzureichende individuelle Vorhersagekraft des Gesamtplasmacholesterins in Bezug auf das koronare Risiko [65, 67]. Die geringe Vorhersagekraft des Gesamtcholesterins kommt vermutlich dadurch zustande, daß seine Transportvehikel, nämlich LDL – und HDL – Partikel, von gegensätzlicher Bedeutung für die Entstehung der Atherosklerose sind. Hohe LDL – Cholesterinspiegel konnten in epidemiologischen Studien als unabhängiger Risikofaktor für die Koronarsklerose nachgewiesen werden [11, 50, 108], ein antiatherogener Effekt wurde dagegen bei hohen HDL – Cholesterinspiegel festgestellt [27, 47, 48, 50, 84]. Durch koronarangiographische Studien wurde der Nachweis erbracht, daß die Progression von chronischen Koronarsklerosen am besten mit hohen LDL – Cholesterin – Konzentrationen korreliert, dagegen die Regression am signifikantesten mit hohen HDL – Cholesterin – Konzentrationen [14]. Die Lipid Research Clinics – Studie zeigte eindeutig, daß die primär präventive Wirkung des Cholestyramins auf einer Verminderung des LDL – Cholesterins beruht [93]. In der Helsinki Heart – Studie ließ sich der günstige Effekt des Gemfibrozils nicht eindeutig auf einen einzigen Wirkungsmechanismus beziehen. Es kam neben einer mäßigen Erniedrigung des LDL – Cholesterins zu einer deutlicheren Erhöhung des HDL – Cholesterins und zu einer deutlichen Verminderung der VLDL [43].

Legt man die im Rahmen dieser Arbeit dargestellten Ergebnisse zugrunde, so kommt man zu dem Schluß, daß durch lipidsenkende Maßnahmen atherogene Prozesse auch in den Karotiden verlangsamt, aufgehalten und sogar unter günstigen Bedingungen zurückgebildet werden können. Die Effektivität solcher regressiven Prozesse korreliert signifikant mit dem LDL – Plasmaspiegel, diese werden nun wieder von anderen Lipidparameter beeinflusst werden, wie weiter oben berichtet.

Die Ergebnisse verdeutlichen die Schwierigkeit atherosklerotische Veränderungen aufzuhalten, trotz teilweiser, wie in der H. E. L. P. – Gruppe, Lipidsenkungen von über 50 %. Dies läßt vermuten, daß die Progression solcher pathologischen Veränderungen, bei Individuen einer Population, die mit nicht therapiertem hohem Lipidprofil lebt, um ein Vielfaches höher sein wird. So daß der Krankheitsprozeß erst in einem Stadium erkannt wird, z. B. nach einem apoplektischem Insult oder Myokardinfarkt, in dem der vorher noch ohne Beschwerden befindliche Patient zu einem Hochrisikopatienten wird und andere interventionelle Maßnahmen erforderlich werden, als wenn die Grunderkrankung schon in einem wesentlich unausgereifteren Stadium diagnostiziert und behandelt worden wäre.

Deswegen ist es wichtig so früh wie möglich Lipidstoffwechselstörungen in einer Population ausfindig zu machen, wobei nach Kviterovitch schon bei Kindern und Jugendlichen der behandelnde Arzt mit der Suche auf die Individuen mit hereditären Lipidstoffwechselstörungen und/oder positiver KHK - Familienanamnese fokussiert sein sollte [76], zumal die Resultate der Bogalusa Heart Study und der Muscatine Study darauf hinweisen, daß von Kindern und Jugendlichen, bei denen Serumlipidwerte oberhalb der 75er Perzentile festgestellt worden waren, nur noch 50 % erhöhte Serumlipidwerte im Erwachsenenalter aufweisen [78, 121]. Da mehr als die Hälfte aller zukünftigen KHK Patienten – die Koronaratherosklerose zeigt, wie schon weiter oben berichtet, eine ähnliche altersbezogene Progredienz, wie sie im Bereich der Bauchorta und der Karotiden beobachtet wird [77] – ein unauffälliges Risikoprofil haben [78] wird es eine große medizinische Herausforderung sein diese potentiellen Patienten zu erreichen.

5 Zusammenfassung

In der vorliegenden Arbeit wurde der Einfluß der Lipidparameter auf die Atherosklerose der Karotiden retrospektiv untersucht.

Es wurden 59 Hyperlipoproteinämie – Patienten mit vollständigen Lipidstaten und 2 Farb – Duplexsonographien der Karotiden, welche in einem Abstand von 24 – 36 Monaten aufgenommen wurden, eingeschlossen. Weiterhin wurde ein therapeutisches Ziel im Bezug auf die Lipidsenkung definiert [internationale Richtlinien: Patienten ohne KHK: LDL < 150 mg/dl; Patienten mit KHK: LDL < 100 LDL]. Unsere Hauptfrage war, ob sich durch das Erreichen des definierten therapeutischen Ziels ein Progreß der atherosklerotischen Veränderungen verhindern läßt und ob sogar eine Regression dieser erreicht werden kann. Zuerst fand eine Aufteilung des Gesamtkollektiv nach dessen Therapiezielen statt, in Patienten die das definierte Ziel erreicht und solche, die es nicht erreicht hatten. In beiden Patientengruppen konnten keine nennenswerten Unterschiede aus den Ergebnissen der Farb – Duplex – Sonographie in Beziehung zu den Lipidwerten gefunden werden, außer der Tendenz, daß ein nicht Erreichen des therapeutischen Ziels und/oder zusätzlicher Risikofaktoren, mit einer größeren Zunahme der Plaque in den Karotiden verbunden ist.

Beim Gruppenvergleich zeigten sich keine signifikanten Unterschiede bezüglich Geschlechtsverteilung, Alter, Zeitintervall zwischen den Farb – Duplexsonographien der Karotiden, Nikotinabusus, Häufigkeit an Art. Hypertonus, Apo A – I und Apo B.

Durch die Aufteilung des Gesamtkollektiv zur Bildung von Subanalysen konnten weitere Tendenzen dargelegt werden. Hier bestand teilweise eine direkte Korrelation zwischen den therapeutisch erreichten Cholesterinwerten und den atherosklerotischen Veränderungen der Karotiden. Die Ergebnisse legen nahe, daß eine Lipidsenkung die Plaqueentwicklung verlangsamen kann und daß sie auch teilweise zurückgebildet werden kann (H.E.L:P. – Kollektiv).

6 Abkürzungen

AHA	American Heart Association
Apo	Apoprotein (a)
Apo B	Apolipoprotein B
CCA	Arteria carotis communis
Chol.	Cholesterin
EAS	Europäische Atherosklerose Gesellschaft
ECA	Arteria carotis externa
g	Gramm
Ges. lip.	Gesamtlipide
HDL	high density Lipoproteine
HWK	Halswirbelkörper
ICA	Arteria carotis interna
IDK	intermediate density Lipoproteine
KHK	Koronare Herzkrankheit
KS	Koronarsklerose
LDL	Low density Lipoproteine
Lp (a)	Lipoprotein (a)
nm	Nanometer
μl	Mikroliter
NYHA	New York Heart Association
upm	Umdrehungen pro Minute
VLDL	very low density Lipoproteine
zus.	zusätzlich

7 Literaturverzeichnis

1. Akkad , A., Hartshorne T., Bell P. R., al – Azzawi F. (1996): Carotid plaque regression on oestrogen replacement: a pilot study. European journal of vascular and endovascular surgery 11: 347-348
2. Alexandrova, N. A., Gibson W. C., Norris J. W., Maggisano R. (1996): Carotid artery stenosis in peripheral vascular disease. Journal of vascular surgery, 23: 645-649
3. Ambros, J. A., S. L. Winters, R. R. Arora, A. Eng, A. Riccio, R. Gorlin, V. Fuster (1986): Angiographic evolution of coronary artery morphology in unstable angina. J. Am. Coll. Cardiol. 7: 472-478
4. Anitschkow, N., Chalатов A. (1913): Über experimentelle Cholesterinsteatose und ihre Bedeutung für die Entstehung einiger pathologischer Prozesse. Zentralbl. Allg. Pathol. 24: 1
5. ARIC Investigators (1989): The Atherosclerosis Risk in Communities Study: Design and objectives. Am.J. Epidemiol. 129: 687-702
6. Armstrong, V W., Cremer P., Eberle E., Manke A., Schulze F., Wieland H., Kreuzer H., Seidel D. (1986): The association between serum Lp (a) concentration and angiographically assessed coronary atheroscleroses. Atherosclerosis 62: 249-257
7. Armstrong, V. W. (1990): Lipoprotein (a): Charakteristik eines besonderen Lipoproteins und dessen mögliche klinische Bedeutung. Therapeutische Umschau 47: 475-481

8. Armstrong; V. W., Walli A. K., Seidel D. (1985): Isolation, Charakterisation and uptake in human fibroblasts of an apo (a)-free lipoprotein obtained on reduction of lipoprotein (a).
J. Lipid Res. 26: 1314-1323
9. Arning, Christian (1996): Farbkodierte Duplexsonographie der hirnersorgenden Arterien
Georg Thieme Verlag: 10-45
10. Arntzenius, A. C., Kromhout D, Barth J. D., Reiber J. H. C., Brusckhe A. V. G., Buis B., van Gent C. M., Kempen – Voogd N., Strikwerda S., van der Velde E. A. (1985): Diet, lipoproteins, and the progressions of coronary atherosclerosis. The leiden intervention trial.
N. Engl. J. of Med. 312: 805-811
11. Aronow, W. S. (1985): Coronary risk faktors, part 2. Hyperlipidemia
Cl. Circulatory System 7: No. 5
12. Assmann, G. (1982): Lipidstoffwechsel und Atherosklerose.
F. K. Schattauer Verlag GmbH, Stuttgart, Germany: 1
13. Assmann, G., Schulte H (1986): Procam – Studie
Panscienta Verlag, Hedingen – Zürich
14. Barth JD, Jansen H, Kromhout D, Reiber JHC, Birkenhager JC, Arntzenius AC (1987): Progression and regression of human coronary atherosclerosis. The role of lipoproteins, lipases and thyroid hormones in coronary lesion growth.
Atherosclerosis 68: 51-58
15. Beisiegel, U. (1990): Lipoprotein (a) – Ein Risikofaktor für Atherosklerose.
Lipid aktuell 01/90: 1-5

16. Beisiegel, U., Utermann G., Weber W. (1986): Clinical and metabolic aspects of the Lp (a)-antigen.
In: N.H. Fidge and P. J. Nestel (ed.): AtherosclerosisVII, Excerpta Medica, Amsterdam-New York-Oxford

17. Berg, K. A. (1963): New serum type system in man – the Lp system.
Acta path. 59: 369 –382

18. Blackburn, H. (1980): Risk factors and cardiovascular disease.
In: The American Heart Association Heart Book
E.P. Dutton, New York: 1

19. Blankenhorn, D. H., Nessim S. A., Johnson R. L. et al. (1987): Beneficial effects of combined colestipol – niacin therapy on coronary atherosclerosis and coronary venous bypass grafts.
Jama 257. 3233-3240

20. Blumberg, B. S. et al. (1962): A human lipoprotein polymorphism.
J. Clin. Invest. 41: 1936-1944

21. Brown, G., Alber J. J., Fischer L. D., Schaefer S. M., Lin J. T., Kaplan C., Zhao X. Q., Bisson B. D., Fitzpatrick V. F., Dodge H. T. (1990): Regression of coronary artery diseases as a result of intensive lipidlowering therapy in men with high level of apolipoprotein B
N. engl. J. of Med. 323: 1289-1298

22. Brown, M. S., Goldstein J. L. (1987): Teaching od dogmas new tricks. Nature 33: 113-114

23. Brunzel, J. D., Snideman A. D., Albers J. J., Kwiteovith P. O. Jr. (1984): Review: Apoproteins B and A I and coronary artery disease in humans. Arteriosclerosis 4: 79-83

24. Büdingen , H. J. , Reutern G.M. von, Freund H.J. (1976): Die Differenzierung der Halsgefäße mit der Direktionellen Doppler-Sonographie. Arch Psychiat Nervenkr. 222: 177-190

25. Burstein, M., Scholnick H. F., Morfin R (1970): Rapid methods for the isolation of lipoproteins from human serum by precipitation with polyanions.
J. Lipid Res 11: 585-89

26. Canner, P. L., Bert K. G., Wenger N. K. et al. (1986): Fifteen year mortality in coronary drug project patients. Long – term benefits with niacin.
JACC 8: 1245-1255

27. Castelli, W. P., Doyle J. T., Gordon T., Hames C. G., Hijortland M. C., Hully S. B., Kagan A., Zukel W. J. (1977): HDL cholesterol and other Lpids in coronary heart disease. The cooperative lipoprotein phenotyping study.
Circulation 48: 767-769

28. Comerota, A. J., Crandley J. J., Cook S. E. (1981): Real time B-mode carotid imaging in diagnosis of cerebrovascular disease.
Surgery 89: 718-728

29. Constantines, P. (1990): Plaque hemorrhages, their genesis and their role in supra-plaque thrombosis and atherogenesis.
In. Pathobiology of the human atherosclerotic plaque. Glagov, S., W. P. Newman III, S. A. Schäfer (eds.): Springer Verlag, Berlin: 433-468

30. Craven, T.E., J. E. Ryu, M. A. Espeland, F. R. Kahl, W. A. McKinney, J. F. Toole, M. R. McMahan, C. J. Thompsen, G. Heiss, J.R. III Crouse (1990): Evaluation of the associations between carotid artery atherosclerosis and coronary artery stenosis.
Circulation 53: 716-726

31. Crouse, J. R., J. F. Toole, W. M. McKinne, M. B. Dignan, G. H. Harpold (1987): Risk factors for extracranial carotid artery atherosclerosis Stroke 18: 990-996
32. Cushing, G. L., Gaubatz J. W., Nava M. L., Burdick B. J., Bocan T. M. A., Guyton J. R., Weilbaeder D., de Bakey M. E., Lawrey G. M., Morissett J. D. (1989): Quantification and localisation of apolipoprotein (a) and B in coronary artery bypass vein grafts resected at re-operation. Arteriosclerosis 9: 593-603
33. Dahlen, G. H., Guyton J. R., Attar M., Farmer J. A., Kautz J. A., Gotto A. M. (1986): Association of levels of lipoprotein Lp (a), plasma lipids and other lipoproteins with coronary artery disease documented by angiography. Circulation 74: 758-765
34. Dreisbach, J. N., Seibert C. E., Smazal S. F., Stavros A. T., Daigle R. J. (1983): Duplex sonography in the evaluation of carotid artery disease. Am J Neuroradiol. 4: 678-680
35. Eaton, D. L. et al. (1987): Partial amino acid sequence of apolipoprotein (a) shows that it is homologous to plasminogen. Pro. Natl. Acad. Sci. USA 84: 3224-3228
36. Edelberg, J. M., Gonzalez-Gronow M., Pizzo S. V. (1989): Lipoprotein (a) inhibits streptokinase-mediated activation of human plasminogen. Biochemistry 28: 2370-2374
37. Ehnholm, C., Garoff H, Renkonen O., Simonis K. (1972): Protein and carbohydrate composition of Lp (a) lipoprotein from human plasma. Biochemistry 11: 3229-3232

38. Esterbauer, H., Dieber-Rotheneder M., Waeg G., Striegl G., Jürgens G. (1990). Biochemical, structural and functional properties of oxidized Low – Density Lipoprotein. Chem. Res. Toxicol. 3, No. 2: 77-92
39. Faggiotto, A., Ross, L. Harker (1984): Studies of hypercholesterolemia in the nonhuman primate J. Am. Coll. Cardiol. 12: 1515-1521
40. Falk, E. (1983): Plaque rupture with severe pre-existing stenosis precipitating coronary thrombosis. Br. Heart J. 50: 127-134
41. Fell, G., Phillips D. J., Chikos P. M. et al. (1981): Ultrasonic duplex scanning for disease of the carotid artery. Circulation 64: 1191-1197
42. Fless, G. M., Zum Mallen M. N., Scanu A. M. (1985): Isolation of apolipoprotein (a) from lipoprotein (a). J. Lipid Res. 26: 1224-1229
43. Frick , M. J., Elo O., Haap K. et al. (1987): Primary prevention trial with gemfibrozil in middle – age men with dyslipidaemia. Safety of treatment, changes in risk factors, and incidence of coronary heart disease. N. Engl. J. of Med. 317: 1237-1245
44. Friedewald, W. T., Levy R. I., Fredrickson D. S. (1972): Estimation of plasma low density lipoprotein cholesterol concentration with use of the preparative ultracentrifuge. Clin. Chem 18: 499-502

45. Gaubatz, J. W., Chari M. V., Nava M. L., Guyton J. R., Morriset J. D (1987): Isolation and charakterisation of the two major apoprotein in human lipoprotein (a).
J. Lipid Res. 28: 69-79
46. Genest, J., Jenner J. L., McNamara J. R., Ordovas J. M., Silberman S. R., Wilson P. W. F., Schaefer E. J. (1991): Prevalance of Lipoprotein (a) excess in carotis atery disease.
Am. J. of Cardiol. 67: 1039-1045
47. Gofman, J. W., Lindgre F. T., Elliot H. (1949): Ultracentrifugal studies of lipoproteins of human serum.
J. Biol. Chem. 179: 973
48. Gordon, T., Castelli W. P., Hjortland M. C., Kannel W. B. Dawber T. R. (1977): High density lipoprotein as a protctive factor against coronary heart disease.
Am J. of Med. 62: 707-714
49. Hajjar, K., Gavish D., Breslow J. L., Nachman R. L. (1989): Lp (a) modulation of endothelial cell surface fibrinolysis and ist potential role in atherosclerosis.
Nature 339: 303-305
50. Hamsten, A., Walldius G., Dahlen G., Johansson B, de Faire U, (1986):Serum lipoproteins and apolipoproteins in young male survivors of myocardial infarction.
Atherosclerosis 59: 223-235
51. Harpel, P. C., Gorden B. R., Parker T. S. (1989). Plasmin catalyses bnding of lipoprotein (a) to immobilised fibrinogen and fibrin.
PNAS 86: 3847-3851

52. Hass, W. K., Fields W. S., North R. R., Kricheff J. J., Chase N. E., Bauer R. B. (1968): Joint studies of extracranial arterial occlusion. II. Arteriography, techniques, sites and complication
J. Amer. med. Ass. 203: 961-968
53. Hatsch, F. T., Lees R. S. (1968): Practical methods for lipoproteins analysis.
Advan Lipid Res 6: 1-6
54. Hearn, J. A., DeMaio S. J., Roubin G. S., Hammarstrom M., Sgoutas D (1990): Predictive value of lipoprotein (a) and other serum lipoproteins in the angiographic diagnosis of coronary artery disease
Am. J. of Cardiol. 66: 1176-1180
55. Hennerici, M., U. Trockel, W. K. Ehrenfeld, R. J. Stoney, E. J. Wylie (1982): Spontaneous progression and regression of schmall carotid atheroma.
Lancet iii: 1415-1419
56. Hixon, J. E., Venier D. T. (1990): Restriction isotyping of human apolipoprotein E by gene amplifikation and cleavage with HhaI.
J Lipid Res 31: 545-48
57. Hobsen, R. W., Berry S.M., Katocs A. S. Jr et al. (1980):
Comparison of pulsed doppler and real-time B-mode echo arteriography for nonin-vasive imaging of the extacranial carotid arteries.
Surgery 87: 286-293
58. Hoff, H. F., Beck G. J., Skibinski M. S., et al. (1988): Serum Lp (a) level as a predictor of vein graft stenosis after coronary artery bypass surgery in patient.
Circulation 77: 1238-1244

59. Hubert, H. B., Feinlieb M, Mc Namara P. M., Castelli W. P. (1983): Obesity as an independent risk factor for cardiovascular disease: a 26 – year follow-up of participants in the Framingham Heart study. *Circulation* 93: 1372-79

60. Imparato, A. M., T. S. Riles, F. Gorstein (1989): The carotid bifurcation Plaque
Stroke 10: 238-245

61. Javid, H. (1979): Development of carotid plaque.
Amer. J. Surg. 138: 224-227

62. Javid, H.(1979): Development of carotid Plaque
Am. J. of Cardiol. 37: 903-910

63. Jogestrand, T., Fehrmann – Ekholm I., Angelin B., Berglund L., Gaebel H. (1996): Increased prevalence of atherosclerotic wall changes in patients with hyperlipidaemia after renal transplantation.
Journal of internal Medicin, 239: 177-180

64. Kaltenbach M (1992): *Kardiologie-Information.*
2. überarbeitete Auflage, Steinkopff Verlag, Darmstadt: 1

65. Kannel WB, MC Gee D, Gordon T (1976): A general atherom risk profile: The Framingham Study
Amer. J. Surg. 138: 224-227

66. Kannel, W. B. (1983): Hith density lipoproteins: Epidemiologie profile and risks of coronary artery disese
Am. J. of Cardiol. 52: 9-13

67. Kannel, W. B., Castelli W. P., Gordon T., McNamara P. M. (1979): Serum cholesterol, Lipoproteins, and the risk of coronary heart disease. The Framingham Study. Ann. Intern. Med. 74: 1
68. Keller, H. M., Baumgartner G., Regli F. (1973): Carotisstenosen und -occlusionen. Diagnose durch perkutanen Ultraschall-Dopplersonographie an der A. Supraorbitales oder A. supratrochlearis Dtsch Med Wschr 37: 1691-1698
69. Klose, G., Greten H. (1980): Schützt HDL Cholesterin vor Herzinfarkt ? Med. Klein. 75, Nr. 2: 67-71
70. Kostner, G. M., Avogardo P, Cazzalato G., Marth E., Bittolo-Bon G. (1981): Lipoprotein LP (a) and the risk for myocardial infarction. Atherosclerosis 38: 51-61
71. Krayenbühl, H., Yasargil M. G. (1979): Zerebrale Angiographie für Klinik und Praxis. 3. Auflage Thieme, Stuttgart
72. Ku, D. N., D. P. Giddens(1983): Pulsatile flow in a model carotid bifurcation. Arteriosclerosis 3: 31-39
73. Ku, D. N., D. P. Giddens, C. K. Zarins, S. Glagov (1985): Pulsatile flow and atherosclerosis in the human carotid circulation, positiv correlation between plaque location and low and oscillation shear stress. Arteriosclerosis 5: 293-302
74. Ku, D. N., D. P. Giddens, D. J. Philips, D. E. Jr. Strandness (1985): Hemodynamics of the normal human carotid bifurkations: in vitro and invivo studies . Ultrasound Med. Biol. 11: 13-26

75. Kushi, L. H., Lew R. A., Stare F. J., Ellison C. R., el Lozy M., Bourke G., Daly L., Graham I., Hickey N., Mulcahy R., Kevaney J. (1985): Diet and 20 – year mortality from coronary heart disease. The Ireland – Boston Diet – Heart – Study
N. Engl. J. of Med. 312: 811-818

76. Kviterovitch, P. O. jr. (1994): Dyslipoproteinemia and other risk factors for atherosclerosis in children and adolescents
Atherosclerosis 108 (Suppl.): S55-S71

77. Lancer P., Gene Bond M (1992): Karotisultraschall in der Früherkennung der Atherosklerose
Deutscher Ärzte-Verlag, Köln: 48

78. Lauer, R. M., Jarke W. R. (1990): Use of cholesterol measurements in childhood for the prediction of adult hypercholesterolemia. The Muscatine Study. J. Am. Med. Ass 264: 3034

79. Lipid Research Clinics Program (1984): The Lipid Research Clinics coronary primary prevention trial results: I and II
JAMA 251: 351-374

80. Lusby, R. J., L. D. Ferrel, W. K. Ehrenfeld, R. J. Stoney, E. J. Wylie (1982): Carotid Plaque hemorrhage.
Arch. Surg. 117: 1479-1488

81. Malinow, M. R. (1990): Atherosclerosis regression, an arterial repair. In.: Pathobiologie of the human atherosclerotic Plaque Springer Verlag: 433-468

82. Marchesi, E., Martignoni A., Salvini M., Catalano O., Maggi E., Negro C. (1996): Carotid Intima – media thickening and in vivo LDL oxidation in patients with essential hypertension.
Journal of human Hypertension, 10: 577-58

83. McGill, H. C. Jr. (1984): Persistent problems in the pathogenesis of atherosclerosis.
Atherosclerosis 4: 443-451
84. Mertz, D. P., Göhman E., Ostertag J. (1981): Differenzialeinsatz von Apolipoproteinen und Lipoproteinen als Diskriminatoren für ein atherogenes Risiko.
Die Medizinische Welt 43: 1-12
85. Miles, L. A., Fless G. M., Levin E. G., Scanu A. M., Plow E. F. (1989): A potential basis for the thrombotic risk associated with lipoprotein (a). Nature 339: 301-303
86. Müller, H R. (1971): Direktionelle Doppler-Sonographie der A. frontalis mediales.
EEG-EMG 2: 24-32
87. Niendorf, A., Beisiegel U., Rath M., Wolf K., Peters S., Arps H., Dietel M (1990): Morphological detection and quantification of lipopro (a) deposition in atheromatous lesions of human aorta and coronary arteries.
Virchows Archiv A Pathol. Anat. 417: 105-111
88. O`Leary, D. H., Polak J. F., Krommal R. A., Savage P. J., Borhani N. O., Kittner S. J., Tracy R., Gardin J. M., Price T. R., Furberg C. D. (1996): Thickening of the carotid wall. A marker for atherosclerosis in the elderly?
Cardiovascular Health Study Collaborative Research Group.
Stroke, 27
89. Olsson AG (1987): Angiographic evidence that treatment of lipoproteins abnormalities prevents progression of coronary atherosclerosis.
Eur. Heart J. 8 (Suppl. E): 55-58

90. Paeivaensalo, M., Rantala A., Kama H., Lilja M., Reunanen A., Savolainen M., Kesaniemi –a., Suramo (1997): Prevalence of carotid atherosclerosis in middle – aged hypertensive and control subjects. A cross – sectional study duplex ultrasound. *Journal of Hypertension*, 14: 1433-1439

91. Pan, W. H., Bai C. H., Chen J. R., Chiu H. C. (1997): Association between carotid atherosclerosis and high factor VIII activity, dyslipidemia, and hypertension. *Division of Epidemiology and Public Health, Stroke* 28: 88-94

92. Persson, A. V., W. T. Robichaux, M. Silverman(1983): The natural history of carotid plaque development. *Arch. Surg.* 118: 1048-1052

93. Pooling Project Research Group (1978): Relationship of blood pressure, serum cholesterol, smoking habits, relative weight and ECG abnormalities to incidence of major coronary events: Final report of the Pooling Project. *J. Chron. Dis.* 31: 201-206

94. Pourcelot, L. (1971): Nouveau débitmètre sanguin à effet Doppler In: *Ultrasonographia Medica*. Verlag der Wiener Med. Akademie, Wien, pp 125-130

95. Pourcelot, L. (1974): Applications cliniques de l'examen Doppler transcutané. Les colloques de l'Institut nationale de la Santé et de la Recherche médicale. *INSERM* 34: 213-240

96. Rath, M., Niendorf A., Reblin T., Dietel M., Krebber H.-J., Beisiegel U. (1989): Detection and quantification of lipoprotein (a) in the arterial wall of 107 coronary bypass patients. *Arteriosclerosis* 9: 579-592

97. Reiber JHC, Serruys PW, Barth JD (1991): Quantitative carotid atherom.W.B.
Sounders company, Philadelphia: 211-280

98. Reutern, G. M., Büdingen H. J., Freund H. J. (1976a):
Dopplersonographische Diagnostik von Stenosen und
Verschlüssen der Vertebralarterien und des Subclavian-Steal-
Syndroms.
Arch Psychiat Nervenkr. 222: 209-222

99. Riley, W. A., Barnes R. W., Applegate W. B. et al. (1992):
Reproducibility of noninvasive ultrasonic measurement of carotid
atherosclerosis. the asymptomatic carotid artery plaque study.
Stroke 23: 1062-1068

100. Roeschlau, P., Bernt P. E., Gruber W (1974): Enzymatische
Bestimmung des Gesamtcholesterins im Serum.
Z Klin Chem Biochem 12: 403 – 407

101. Rose, G. (1987): Review of primary prevention trials.
Am. Heart J. 114: 1013-1017

102. Ross, R. (1986): The pathogenesis of atherosclerosis – an
update. New Engl. J. Med: 314

103. Ross, R., J.A. Glomset (1976): The pathogenesis of atherosclerosis,
part I and II.
New. Engl. J. Med 295: 369-377

104. Salone, R., J.T. Salone (1990): Progressionof carotid atherosclerosis
and its determinants: a population- based ultrasonography study
Atherosclerosis 81: 33-40

105. Satumora, S. (1959): Study of the flow patterns in peripheral arteries by ultrasound.
Jacoust Soc Jap 15: 151-154
106. Scandinavian Simvastatin Survival Study Group (1994):
Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S).
Lancet 344: 1383-1389
107. Schwandt, P., Richter W.O. (1995): Handbuch der Fettstoffwechselstörung
Schattauer Verlag Stuttgart 1995
108. Seidel, D. (1978): Pathogenese der Arteriosklerose.
Lad. Med. 2: 37-39
109. Simons, K. et al. (1970): Characterization of the Lp(a) lipoprotein in human plasma.
Acta path. Microbiol. Scand. 78 B: 459-466
110. Sniderman, A., Sharpiro S., Marpole D., Skinner B., Teng B., Kwiterovich P. O. Jr. (1980): Association of coronary atherosclerosis with hyperapolipoproteinemia
Pro. Natl. Acad. Sci. USA 77. 604-608
111. Solberg, L. A., D. A. Eggen (1971): Localisation and sequence of development of atherosclerotic lesion in the carotid and vertebral arteries
Circulation 18: 711-724
112. Solberg, L.A., P. A. McGarry (1968): Cerebral atherosclerosis in persons with selected diseases.
Lab. Invest. 18: 153-159

113. Spencer, M. P., Reid J. M. (1979): Quantification of carotid stenosis with continuous – wave Doppler ultrasound.
Stroke 10: 326-330
114. Stamler, J., Wentworth D., Neaton J. D. (1986): Is relationship between serum cholesterol and risk of premature death from coronary heart disease continuous and graded?
JAMA 256: 2823-2828
115. Steinberg, D., Parthasarathy S., Daret E., Khoo J. C., Witztum J. L. (1989): Beyond cholesterol. Modification of Low – Density – Lipoprotein that increase its atherogenicity.
New Engl. J. of Med. 320: 915-924
116. Tell, G. S., J. R. Crouse, C. D. Furberg (1988): Relation between blood lipids, lipoproteins, and cerebrovascular atherosclerosis
A review. Stroke: 19: 423-430
117. Terwey, B. (1983): Die hochauflösende B – Bild – Sonographie der extrakraniellen Arteria carotis.
Habilitationsschrift Heidelberg
118. Utermann, G., Weber W. (1983): Protein composition of Lp (a).
FEBS Letters 154: 357-361
119. Veterans Administration Cooperative Study Group on Antihypertensive Agents (1970): Effects of treatment on morbidity in hypertension.
JAMA 213: 1143-1152
120. Wahlefeld, A. (1974): Triglycerides: A determination of enzymatic hydrolysis. In. Bergmeyer H. U. (Edt.) Methods of enzymatic analysis.
Academic Press Inc., New York, 1831-35

121. Webber, L. S., Srinivasan S. R., Wattigney W. A., Berenson G. S. (1990): Tracking of serum lipid and lipoproteins from childhood to adulthood.
Am J Epidem 133: 884
122. Widder, B. (1987): Einfache Erweiterung eines Ultraschall-B-Bild-Gerätes zum cw-Dublex-Scanner für Karotisuntersuchungen.
Ultraschall 6: 286-290
123. Widder, B. (1987): Transkranielle Dopplersonographie bei zerebrovaskulären Erkrankungen.
Springer Verlag, Heidelberg
124. Widder, B. (1995): Doppler – und Duplexsonographie der hirnersorgenden Arterien.
Springer – Verlag Heidelberg Berlin 4. Aufl.: 183-210
125. Widder, B. (1995): Doppler- und Duplexsonographie der hirnersorgenden Arterien
Springer – Verlag Heidelberg Berlin 4. Aufl.: 35-57
126. Zarins, C. K., M.A. Zatina, D.P. Giddens, D. N. Ku (1989): Shear stress regulation of artery lumen diameter in experimental atherogenesis.
J. Vasc. Surg. 5: 413-420
127. Ramm, B., Hofmann G (1987): Biomathematik und medizinische Statistik.
3. Auflage, Enke – Verlag, Stuttgart

8 Danksagung

Mein besonderen Dank gilt Frau Prof. Dr. Dr. Ulrike Beisiegel für die Überlassung des interessanten Themas, sowie die engagierte Betreuung und Beratung während der Durchführung dieser Arbeit.

Frau Dr. med. Christiane Altenburg und Herrn Dr. med. Tjark Reblin danke ich für die klinisch – wissenschaftliche und menschliche Betreuung dieser Arbeit.

Bedanken möchte ich mich auch bei allen Mitarbeitern des biochemischen Stoffwechsellabors, die mir bei allen Anliegen und Problemen hilfreich zur Seite gestanden haben, hier insbesondere Herrn Jörg Heeren.

9 Lebenslauf

Edsart Eicker, geboren am 14.06.1967 in Bremen

1974 – 1978	Besuch der Grundschule in Bremen
1978 – 1989	Besuch der Gymnasien in Bremen/Hamburg mit Abschluß der allgemeinen Hochschulreife
1989 – 1990	Wehrersatzdienst in der Nordseeklinik auf Sylt
1990 – 1991	Studium der Chemie an der Universität Hamburg
1991 – 1997	Studium der Zahnmedizin an der Universität Hamburg
August 1997	Approbation als Zahnarzt

10 Erklärung

Ich versichere ausdrücklich, daß ich die Arbeit selbständig und ohne fremde Hilfe verfaßt habe, andere als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel nicht benutzt und die aus den benutzten Werken wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen einzeln nach Ausgabe (Auflage und Jahr des Erscheinens), Band und Seite des benutzten Werkes kenntlich gemacht habe, und daß ich die Dissertation bisher nicht einem Fachvertreter an einer anderen Hochschule zur Überprüfung vorgelegt oder mich anderweitig um Zulassung zur Promotion beworben habe.

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung.....	1
1.1	Zielsetzung	11
2	Patienten, Material und Methoden	12
2.1	Patienten	12
2.1.1	Einschlußkriterien.....	12
2.1.2	Ausschlußkriterien.....	13
2.2	Material und Methoden	13
2.2.1	Serum.....	13
2.2.1.1	Gesamtcholesterin	13
2.2.1.2	LDL – Cholesterin	14
2.2.1.3	HDL – Cholesterin.....	14
2.2.1.4	VLDL – Cholesterin	15
2.2.1.5	Triglyzeride	15
2.2.1.6	Apoprotein A I – Quantifizierung	15
2.2.1.7	Apoprotein B – Bestimmung	16
2.2.1.8	Lipoprotein (a)	16
2.2.1.9	Apoprotein E.....	17

2.3	Techniken der Doppler- und Duplexsonographie der Karotiden	17
2.3.1	Anatomische Situation des Karotissystems	18
2.3.2	Auswertung der Farb – Duplexsonographien	20
2.3.3	Definition der durch die Duplexsonographie gewonnene Karotisparameter.....	20
2.4	Einteilung der Patienten.....	22
2.4.1	Das Gesamtkollektiv	23
2.4.2	Patienten mit KHK	23
2.4.3	Patienten ohne KHK	24
2.4.4	Patienten der H.E.L.P. – Gruppe	24
2.5	Patientendatenerhebung	24
2.6	Definition weiterer atherogener Risikofaktoren	26
2.7	Statistische Auswertung.....	26
2.8	Zusammensetzung der Gruppen.....	26
3	Ergebnisse.....	28
3.1	Gesamtkollektiv aufgeteilt in die Gruppe von Patienten, die das therapeutische Ziel erreicht haben und in die, die es nicht erreicht haben.....	28
3.1.1	Sonographische Befunde im Gesamtkollektiv	30
3.2	Gesamtkollektiv aufgeteilt in eine Gruppe von Patienten mit und eine ohne KHK	33

III

3.2.1	Vergleich der klinischen Charakteristika	33
3.2.2	Vergleich der Lipidparameter	35
3.2.3	Lipoprotein (a), Apo A-I, Apo B und Apo E	36
3.3	Gesamtkollektiv aufgeteilt nach der Therapieform	40
3.3.1	Vergleich der klinischen Charakteristika	40
3.3.2	Vergleich der Lipidparameter	41
3.3.3	Lipoprotein (a), Apo A-I, Apo B und Apo E	44
3.4	Vergleich einiger Lipidparameter im Gesamtkollektiv	45
3.5	Vergleich der Sonographischen Befunde	46
3.5.1	Patienten des Kollektivs mit und ohne KHK.....	46
3.5.2	Patienten des H. E. L. P. – und des konventionell therapierten Kollektivs.	51
4	Diskussion	55
5	Zusammenfassung	64
6	Abkürzungen.....	65
7	Literaturverzeichnis	66
8	Danksagung.....	83
9	Lebenslauf	84
10	Erklärung	85