

Aus der Medizinischen Klinik und Poliklinik I Großhadern  
der Ludwig-Maximilians Universität München  
Direktor: Prof. Dr.med. Steinbeck

Darstellung koronarer Verkalkungen mit der Elektronenstrahltomographie  
bei Patienten mit erhöhter Lipoprotein (a) Konzentration.

Dissertation  
zum Erwerb des Doktorgrades der Humanmedizin  
an der Medizinischen Fakultät  
der Ludwig - Maximilians - Universität zu München

vorgelegt von  
Thomas Alexander Arnoldt  
aus  
München  
2008

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität München

Berichterstatter: PD Dr. med. Andreas Knez

Mitberichterstatter: Priv. Doz. Dr. Johannes Rieber

Mitbetreuung durch den

promovierten Mitarbeiter: Dr. med. A. Becker

Dekan: Prof. Dr. med. Dr. h. c. M. Reiser, FACR

Tag der mündlichen Prüfung: 30.10.2008

# **Inhaltsverzeichnis**

## **1. Einleitung**

## **2. Theoretische Grundlagen**

### 2.1. Lipide

2.1.1. Aufbau und Einteilung der Lipoproteine

2.1.2. Lipoprotein(a) (Lp(a))

2.1.3. Struktur von Plasminogen und Apolipoprotein (a)

### 2.2. Lipoprotein(a) und Atherogenese

2.2.1. Unterschiede in der enzymatischen Aktivität zwischen Apolipoprotein (a) und Plasminogen

2.2.2. Apolipoprotein (a) und Atherogenese

2.2.3. Koronare Herzkrankheit

2.2.3.1. Epidemiologie und Pathophysiologie

2.2.3.2. Risikofaktoren

2.2.3.3. Koronarkalk

2.2.3.3.1. Histopathologische Grundlagen

2.2.3.3.2. Einsatz der EBCT in der Diagnostik und Therapie der KHK

## **3. Methoden**

3.1. Bestimmung der Koronarverkalkung mittels Elektronenstrahltomographie (EBCT)

3.1.1. Technische Grundlagen der Elektronenstrahlcomputer tomographie

3.1.1.1. Konstruktionsprinzip des EBCT

3.1.1.2. Aufnahmemöglichkeiten mit dem EBCT

3.1.1.3. Methodik für die Bestimmung der Koronarkalzifikation und Standardprotokoll

3.1.2 Quantifizierung von Koronarkalk

3.1.2.1 Verfahren nach Agatston

3.1.2.2. Berechnung des Kalzium – Volumen - Scores

3.1.3. Klinischer Einsatz des Kalkscores

3.2 Messung der Serumkonzentration von Lipoprotein(a)

3.3. Bestimmung der Serumkonzentrationen von Gesamtcholesterin, Triglyceriden, Low Density Lipoprotein Cholesterin (LDL), Very Low Density Lipoprotein (VLDL) und High Density Lipoprotein Cholesterin (HDL)

3.3.1. Bedeutung der Serumkonzentrationbestimmung von Gesamtcholesterin, Triglyceriden, LDL, VLDL, und HDL

3.3.2. Enzymatische Bestimmung des Serumcholesteringehalts

3.3.3. Enzymatische Bestimmung des Serumtriglyceridgehalts

3.3.4. Direkte quantitative Messung des LDL – Cholesterins im Serum

3.3.5. Direkte quantitative Messung von HDL im Patientenserum

3.3.6. Bestimmung der VLDL - Konzentration im Patientenserum

3.4. Studienprotokoll

3.5. Statistische Auswertung

## **4. Ergebnisse**

4.1 Charakterisierungen des untersuchten Gesamtkollektives

4.1.1. Allgemeine Beschreibung des untersuchten Gesamtkollektives

4.1.1.1 Verteilung der Agatstonscores anhand der Kardiovaskulären Risikofaktoren

4.1.1.2. Verteilung Agatston Score bei Patientin mit und ohne Koronare Herzerkrankung

4.1.1.3 Verteilung der Lp(a) Werte im untersuchten Gesamtkollektiv

4.1.2. Verteilung des Kalkscores im Gesamtkollektiv

4.1.3. Verteilung der Agatstonscores bei zunehmenden Lp(a) – Serumwerten

4.2. Kalkscore bei Patienten mit erhöhtem Lp(a) – Serumspiegeln

4.3. Kalkscore bei Patienten mit erhöhtem Lp(a) – und normalen LDL – Serumspiegeln

4.4. Kalkscore bei Patienten mit erhöhten Lp(a) – und LDL – Serumspiegeln

## **5. Diskussion**

5.1. Bestimmung der koronaren Atherosklerose durch die EBCT

5.2. Lipoprotein (a) Konzentrationen im Studienkollektiv

5.3. Koronare Verkalkung in Abhängigkeit von Lipoprotein (a) Konzentrationen und kardiovaskulären Risikofaktoren

5.4. Limitationen der Studie

## **6. Zusammenfassung<sup>i</sup>**

## **7. Anhang**

7.1. Tabellenverzeichnis

7.2. Abbildungsverzeichnis

7.3. Literaturverzeichnis



# 1. Einleitung

Die koronare Herzkrankheit (KHK) ist die häufigste Todesursache in Europa und den USA. Etwa 50% der männlichen Bevölkerung erkranken an einer koronaren Atherosklerose und sterben schließlich auch aufgrund einer KHK, insgesamt sind dabei Männer viermal häufiger betroffen als Frauen<sup>1 2</sup>. Ein starker Zusammenhang zwischen einer Hypercholesterinämie und der Arteriosklerose der Herzkranzgefäße gilt bereits als gesichert. Ungeklärt ist, inwieweit Lipoprotein(a) (Lp(a)) – ein zur Low Density Lipoprotein (LDL) – Fraktion gehörendes Protein – einen unabhängigen Risikofaktor für die KHK darstellt.

Kare Berg entdeckte 1963 ein neues Lipoprotein Antigen in der LDL – Fraktion, das Lp(a)<sup>3</sup>. 1987 gelang es Eaton et al zu zeigen, dass Lp(a) neben Apolipoprotein 100 auch das Apolipoprotein(a) (Apo (a)) enthält und beide über eine Disulfidbrücke miteinander verbunden sind<sup>4</sup>.

Das Apolipoprotein (a) zeigt strukturelle Ähnlichkeit mit Plasminogen und kann dieses möglicherweise von den Bindungsstellen an Fibrin und Endothelzellen verdrängen<sup>5 6</sup>. Trotz dieser Erkenntnisse ist bislang noch unklar welche physiologische Funktion der Lp(a) zukommt.

Hohe Lp(a) Plasmaspiegel (>30 mg/dl) sind jedoch - additiv zum LDL – Cholesterin - ein unabhängiger Risikofaktor für die KHK, des Myokardinfarkts und des apoplektischen Insults<sup>7 8 9</sup>. Bisher sind keinerlei diätische oder pharmakologische Maßnahmen bekannt, hohe Serumkonzentrationen von Lp(a) zu senken, da diese - mit Ausnahme eines postmenopausalen Anstiegs bei Frauen – genetisch determiniert sind<sup>10 11 12</sup>

Mehrere Studien, insbesondere jedoch die PRIME - Studie haben gezeigt, dass der Anteil von Patienten mit erhöhtem Lp(a) in einem Kollektiv mit KHK deutlich höher als in einem gesunden Kollektiv ist<sup>13 14</sup>. Bei einer Lp(a) - Konzentration > 30 mg/dl, stieg das KHK Risiko auf das 2,5-fache. Liegt gleichzeitig eine LDL Konzentration von über 150 mg/dl vor, so steigt das KHK Risiko sogar auf das 6-fache<sup>15</sup>.

Auch die vorliegende Arbeit möchte den Einfluß von Lp(a) auf die koronare Atherosklerose untersuchen.

Dazu wurden Blutseren von 1560 Patienten laborchemisch untersucht und die Blutwerte zusammen mit den Ergebnissen der Elektronenstrahltomographie analysiert Die Elektronenstrahltomographie (EBCT) erlaubt die schnelle, zuverlässige und nichtinvasive Messung der koronaren Verkalkung als Maß der koronaren Atherosklerose, so dass diese Modalität zur Bestimmung des Einflusses von Lp(a) auf die koronare Atherosklerose verwendet, wobei bereits

mehrere Studien die Spezifität und die hohe Sensitivität mit der koronarer Kalk mittels der EBCT nachgewiesen werden kann bestätigt haben<sup>16 17</sup>. Ebenso konnte bereits der Zusammenhang zwischen dem Nachweis von koronarer Verkalkung und einer Atherosklerose der Herzkranzgefäße gesichert werden<sup>18 19</sup>. Die EBCT wurde daher in der vorliegenden Arbeit zur Bestimmung des Ausmaß der koronaren Atherosklerose bei Patienten mit erhöhten Lipoprotein (a) Spiegeln herangezogen.



## 2.Theoretische Grundlagen

### 2.1.Lipide

#### 2.1.1.Aufbau und Einteilung der Lipoproteine

Lipide liegen aufgrund ihres apolaren Charakters in wässrigen Medien wie dem Blutplasma als nichtkovalente Aggregate aus Lipiden und Proteinen, den Plasmalipoproteinen vor. Lipoproteine sind sphärische Partikel, deren Kern aus den apolaren Triglyzeriden und Cholesterinestern besteht. Die polare Oberflächenhülle setzt sich aus freiem Cholesterin, Phospholipiden und Proteinen zusammen. Letztere werden in der Lipoproteinhülle als Apolipoproteine bezeichnet und haben eine entscheidende Bedeutung bei der jeweiligen Funktion des bestimmten Lipoproteins, und bestimmen den Ort des Abbaus oder die Aktivierung von Enzymen<sup>20</sup>. Außer diesem wichtigen Merkmal dienen noch andere physiologische Parameter wie Größe, Gewicht, elektrophoretische Mobilität, Lipidzusammensetzung, Apolipoproteingehalt und Funktion bzw. Entstehung im Lipidstoffwechsel als Unterscheidungskriterien zwischen den verschiedenen Lipoproteinen.

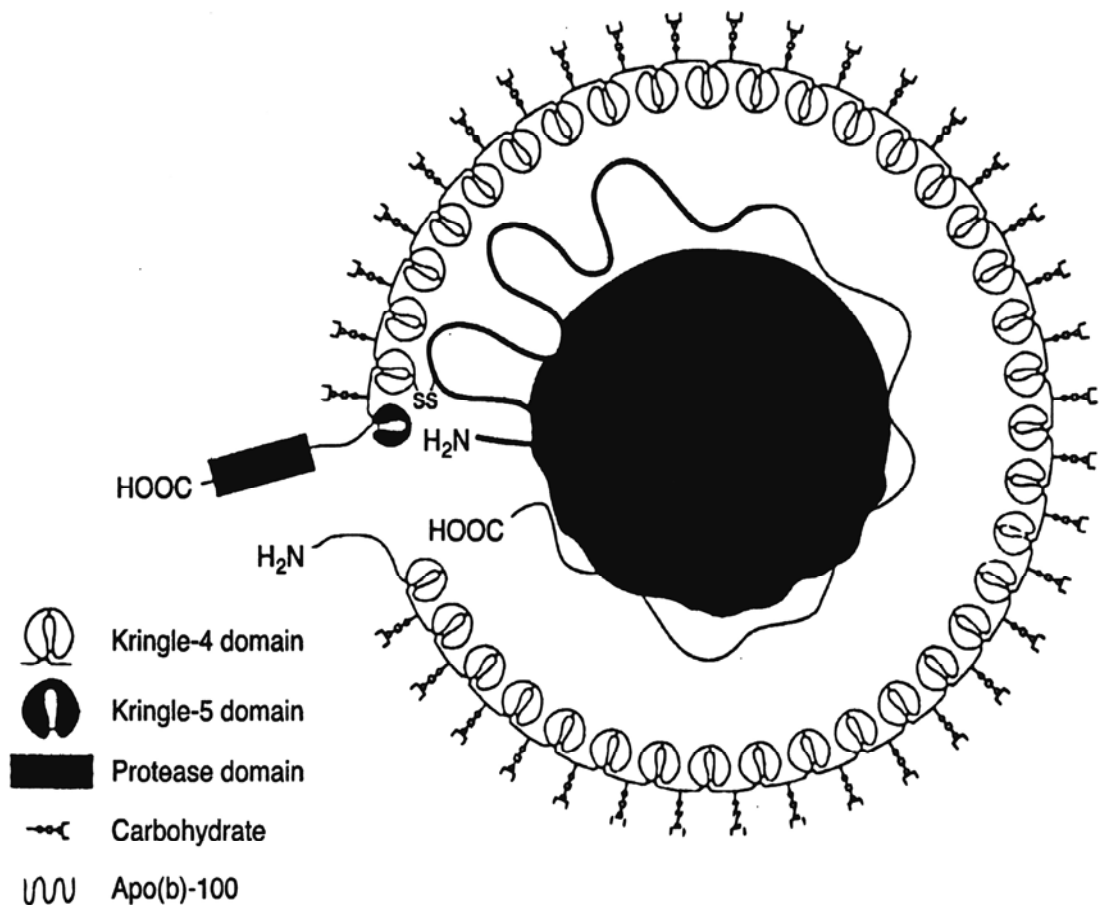
Weit verbreitet ist dabei die Einteilung der Lipoproteine aufgrund ihrer Dichte in folgende Klassen<sup>21 22</sup>:

- Chylomikronen
- Lipoproteine sehr geringer Dichte (VLDL)
- Lipoproteine intermediäre Dichte (IDL)
- Lipoproteine geringer Dichte (LDL)
- Lipoproteine hoher Dichte (HDL)
- Lipoprotein(a)

Lipoproteine und deren Bestandteile haben unterschiedlichste Funktionen im Stoffwechsel der Zelle: Energiegewinnung mittels der Triglyzeride, Cholesterine werden unter anderem zur Steroidhormon - und Gallensäuresynthese benötigt, Phospholipide zum Aufbau von Zellmembranen, Fettsäuren zur Prostaglandinsynthese<sup>23</sup>.

Viele Stoffwechselbeteiligungen und – Funktionen sind aber nach wie vor unbekannt und Gegenstand wissenschaftlicher Forschung

## 2.1.2.Lipoprotein(a) (Lp(a))



**Figur 1:** Chemische Struktur von Lipoprotein (a), aus Ann. Clin. Biochem. 2000; 37: 571 – 580; G. Wieringa

Der molekulare Aufbau von Lipoprotein(a) (Lp(a)) gleicht weitgehend dem des LDL. Beide enthalten sie Triglyzeride, Phospholipide, werden im Plasma transportiert und die Lipid - und Cholesterolgegruppe wird von Apolipoprotein B100 (apoB – 100) umhüllt<sup>24</sup>. Dabei hat das apoB – 100 in beiden Lipoproteinen ein und dieselbe Struktur und Konformation (siehe Figur 1).

Der wesentliche Unterschied zwischen dem Lp(a) und dem LDL ist jedoch, daß Lp(a) ein weiteres Glykoprotein, nämlich das Apolipoprotein A (apo(a)) enthält (siehe Figur 1).

Dieses ist mit apoB -100 durch eine Disulfidbrücke zwischen Cys in Position 69 für KIV – 9 des apo(a) und Cys 3734 für apoB – 100 verbunden. Der dadurch entstehende Komplex erhält seine Stabilität durch Wasserstoffbrückenbindungen

und van der Waals – Kräfte in den unterschiedlichsten Regionen beider Apolipoproteine<sup>25 26</sup>.

Dabei beträgt das Verhältnis zwischen apo(a) zu apoB – 100 1:1, unter Berücksichtigung der physiologischen Variabilität des apo(a), 2:1 (Figur 1)<sup>27 28</sup>.

Vor allem strukturelle Polymorphisme der apo(a) – weniger unterschiedliche Zusammensetzung des Proteinkernes – sind der Grund für Gewicht - ( zwischen 800 und 1300 kDa ) und Dichteunterschiede beim Lipoprotein(a)<sup>29</sup>.

Zusammen mit Plasminogen, Gewebesplasminogenaktivator, Urokinase – Plasminogenaktivator, Faktor 7 und Prothrombin gehört das apo(a) zur Familie der Serin – Proteasen. Interessant ist, daß diese Proteine von einem gemeinsamen Vorläufergen abstammen, wobei das Plasminogen dem apo(a) sehr ähnlich ist<sup>30</sup>.

Auf Chromosom 6 liegen sowohl die das apo(a) als auch das Plasminogen codierenden Gene - beide in Bande q26 – 27, nur 50 kb voneinander entfernt in der terminalen Region 5<sup>31</sup>.

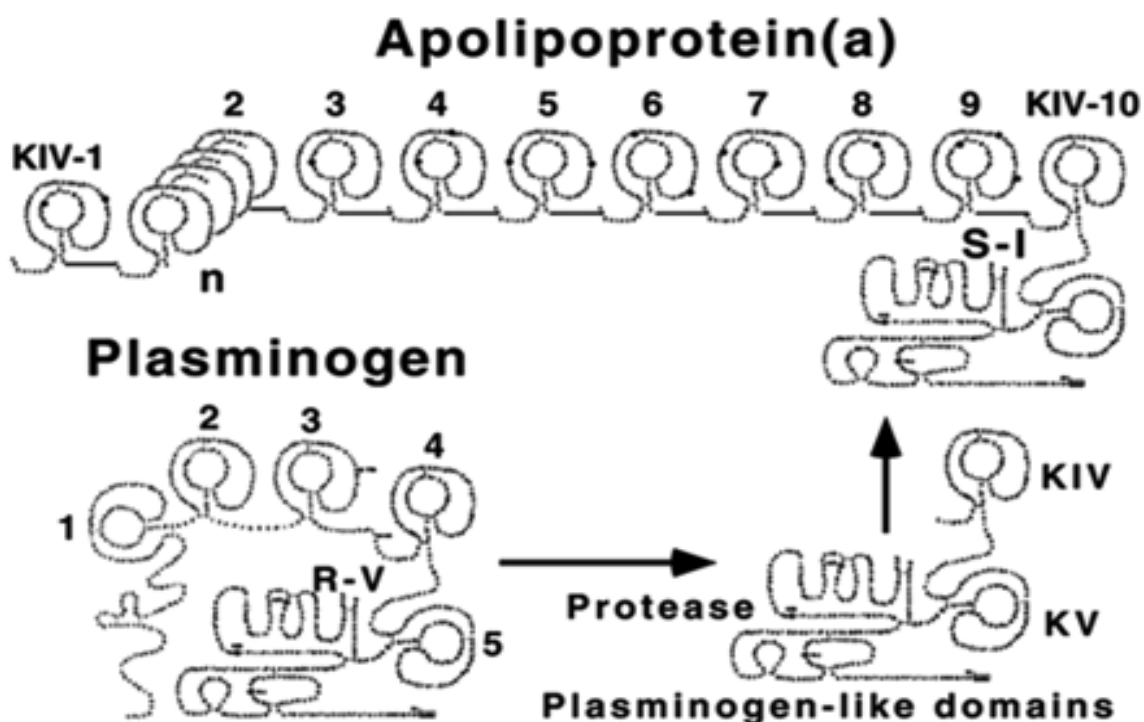
Das codierende Gen für apo(a) weist einen ausgesprochenen Polymorphismus auf, der durch die Transkription exprimiert bzw. verändert wird. Dies erklärt nicht nur die individuellen Unterschiede in der Plasmakonzentration des Lp(a), sondern auch die großen Unterschiede zwischen den einzelnen ethnischen Menschheitsgruppen: So ist zum Beispiel die Plasmakonzentration von Lp(a) bei Schwarzen im Mittel um das Dreifache höher als die bei Weißen, wobei die physiologische Bedeutung dieses Umstandes im Moment noch nicht geklärt ist<sup>32</sup>  
<sup>33 34</sup>.

Die Länge des Gens liegt zwischen 12 und 51kb, und hängt davon ab, wie oft auf diesem Gen eine 5,5kb lange Aminosäuresequenz repräsentiert wird<sup>35</sup>. In der Promotorregion dieses Gens liegen ein 1kb langer Abschnitt, der an mehreren Stellen die Fähigkeit hat Interaktionen mit anderen Proteinen herzustellen. Beispielsweise ließe sich dadurch die Tatsache erklären, daß der Lp(a) – Plasmaspiegel bei akuten Entzündungen um das vierfache ansteigen kann, da daß das Lp(a) – Gen sieben solcher Interaktionsstellen zu Interleukin 6 besitzt<sup>36</sup>.

### 2.1.3. Struktur von Plasminogen und Apo(a)

Wie bereits oben erwähnt besitzt Lp(a) eine große Ähnlichkeit zu Plasminogen (siehe Figur 2). Deutlich wird dies an der Tatsache, daß die Proteaseregion des Lp(a) der des Plasminogen zu 94 Prozent gleicht. Wesentlicher Unterschied ist jedoch, daß Lp(a) im Gegensatz zu Plasminogen keine enzymatische Aktivität besitzt, da die Proteaseregion des Lp(a) im Gegensatz zu der des Plasminogen nicht aktiviert wird<sup>37</sup>.

Außerdem besitzen Lp(a) und Plasminogen eine unterschiedliche Anzahl von Bausteinen - im angelsächsischen Raum als Kringles bezeichnet – mit denen sie andere Makromoleküle oder Zellmembranen erkennen können und gegebenenfalls an diese binden<sup>38 39</sup>. Diese Kringles bestehen aus ca. 85 Aminosäureresten in Form einer Dreifachschleife, die durch drei Disulfidbrücken stabilisiert wird. Sie sind durch Zwischensegmente - bestehend aus 26 bis 36 Serin – Prolin – und - Threoninreichen Aminosäuren miteinander verknüpft<sup>40</sup>. Dabei sind in den Verbindungsstücken bis zu sechs potentielle Sauerstoffglykosilierungs - stellen enthalten



**Figur 2:** Strukturelle Ähnlichkeiten zwischen Apolipoprotein(a) und Plasminogen (aus Peterson et al., J. Biol. Chem., 1990, 265:6104 – 6111). Erklärung siehe untenstehenden Text.

Plasminogen besteht aus fünf unterschiedlichen Kringle Regionen (K1 bis K5) und einer Serin Proteaseregion, R - V. Die Bindungsstellen eins bis vier enthalten lysinbindende Untereinheiten, die eine hohe Affinität zu Lysin Rückständen in Fibrin und Zellmembranproteinen aufweisen<sup>41 42</sup>. Die dadurch entstehende Interaktionsmöglichkeit ist Grund dafür, daß Plasminogen aktiviert wird und an Membranproteine und Fibrin binden kann<sup>43</sup>.

Apo(a) enthält eine Serinproteaseregion, S - I (die wie bereits erwähnt zu 94 Prozent der des Plasminogen gleicht), der ein Kringle 5 (gleich dem des Plasminogen) folgt. Daran gebunden sind verschiedene Kringle, die dem Kringle 4 des Plasminogen zu 61 bis 75 Prozent ähneln und in zehn verschiedene Typen, KIV1 bis KIV10 eingeteilt werden<sup>44</sup>. Jede dieser Bindungsstellen ist nur einmal im Apo(a) vorhanden. Eine Ausnahme macht hier KIV2, das in einer individuell unterschiedlichen Zahl im Apo(a) vorkommt und somit für die bereits erwähnte strukturelle Heterogenität, das unterschiedliche Gewicht (280 – 800kDa), und die verschiedenen Isoformen des Apo(a) verantwortlich ist (siehe Figur 1)<sup>45</sup>.

KIV9 hat eine wichtige Funktion, indem es die kovalente Bindung zwischen apo(a) und dem Cys3734 des apo B-100 sichert und somit Einfluß auf die Struktur die Lp(a) hat<sup>46</sup>.

Des weiteren konnte gezeigt werden, daß analog zum Plasminogen so genannte lysinbindende Untereinheiten in KIV5 bis KIV8 und KIV10 vorkommen, die ähnliche Bindungseigenschaften an Lysinreste von Fibrin und Membranproteine aufweisen wie Plasminogen<sup>47</sup>.

Nur das KIV10 des Apo(a) enthält eine Lysinbindende Untereinheit (LBU) mit genau derselben Struktur und physiologischen Eigenschaften wie die LBU des Plasminogen. KIV-10 ist dabei bis auf eine einzige Aminosäure (Arg anstelle von Lys35) identisch mit K4 des Plasminogen. KIV-10 – und K4 – LBU ihrerseits unterscheiden sich von K1 des Plasminogen durch zwei Aminosäuren, die spezifisch für diese beiden Bindungsstellen sind: Phe64 und Trp72 bei KIV-10 und K4 anstelle von Tyr64 und Tyr72 bei K1<sup>48 49</sup>.

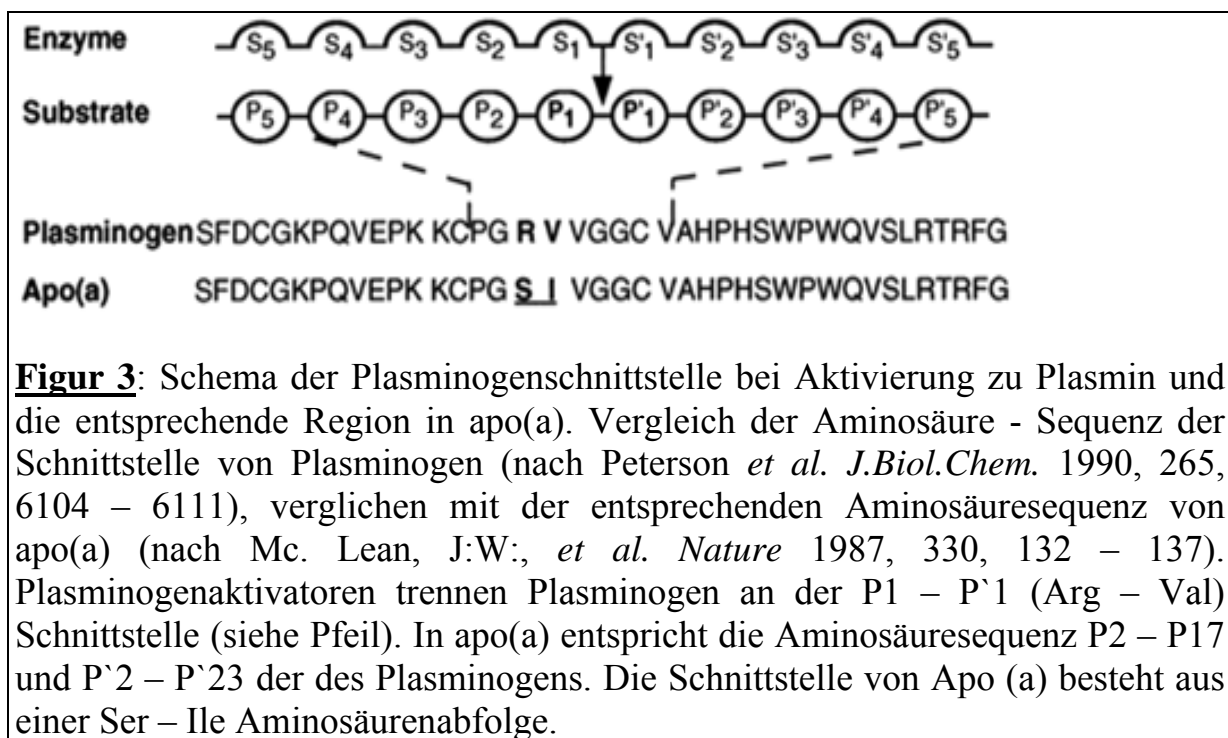
## 2.2.Lp(a) und Atherogenese

### 2.2.1.Unterschiede in der enzymatischen Aktivität zwischen Apo(a) und Plasminogen

Apo(a) und Plasminogen haben wie oben dargelegt viele strukturelle und funktionale Gemeinsamkeiten, unterscheiden sich aber in einem Punkt: Apo(a) kann im Gegensatz zu Plasminogen nicht aktiviert werden und besitzt deshalb keine enzymatische Aktivität<sup>50</sup>.

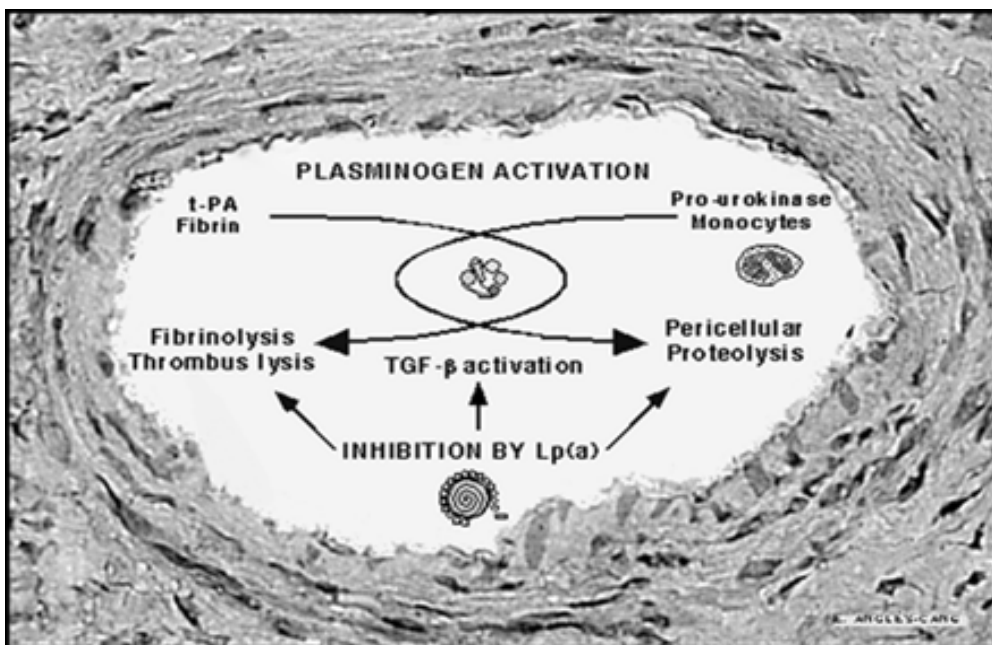
Plasminogen kann an der P1 – P2 Peptidbindungsstelle (Arg – Val) durch Plasminogenaktivatoren geschnitten und in Plasmin transformiert werden (siehe Figur 3, Pfeil)<sup>51</sup>. Als aktives Enzym wirkt es fibrinolytisch und proteolytisch<sup>52</sup>.

Im Gegensatz dazu wird das Apo(a) durch eine Ser – Ile Substitution an der möglichen Schnittstelle (anstelle der Arg – Val Aminosäureabfolge des Plasminogens) vor der Transformation in ein aktives, plasmin - ähnliches Enzym geschützt (siehe Figur 3).



## 2.2.2. Apo(a) und Atherogenese

Apo(a) kann also aufgrund seiner strukturellen und funktionalen Ähnlichkeit mit Plasminogen um die Bindung an Lysinreste in Fibrin konkurrieren, ohne dabei jedoch enzymatisch aktiv zu werden. Es beeinträchtigt somit die Fibrinolyse und perizelluläre Proteolyse (Figur 4)<sup>53</sup>. In höheren Plasmakonzentrationen (>30mg/dl) kann Lipoprotein (a) sogar antifibrinolytisch wirken, wobei jedoch nicht die Höhe der Plasmakonzentration alleine, sondern das Verhältnis von Lp(a) zu Plasminogen im Serum eine entscheidende Rolle spielt<sup>54 55</sup>.



**Figur 4:** Lipoprotein(a) hemmt kompetitiv die Aktivierung und Anbindung von Plasminogen an Fibrin und Zellmembranoberflächen. Dieser Mechanismus führt zur Behinderung der Fibrinolyse, der perizellulären Proteolyse und stört die Aktivierung des TGF-β. Die verschiedenen Komponenten der Plasminogenaktivierung und des Lp(a) sind hier in einem Gefäßlumen dargestellt<sup>56</sup>.

Der antifibrinolytische Effekt ist aber von der Größe des apo(a) Polymorphismus abhängig, da besonders die kleinen Isoformen des apo(a) eine sehr hohe Affinität zu Lysinresten in Fibrin zeigen<sup>57 58</sup>.

Die dadurch verminderte Plasminogen/Plasminwirkung hat unter Umständen weitreichende Konsequenzen: Mikrothromben und Fibrinablagerungen in

kleinen und großen Gefäßen des menschlichen Körpers können nicht mehr aufgelöst werden.

Außerdem beeinträchtigt Lp(a) die Wirkung von TGF- $\beta$  – ein Enzym, daß das Wachstum von glatten Gefäßmuskelzellen hemmt (siehe Figur 4) – und stimuliert vaskuläre Adhäsionsmoleküle (VCAM-1), die eine Anlagerung von Monozyten und Makrophagen an die Gefäßwand erleichtern<sup>59 60 61</sup>.

Die LDL Bestandteile von Lp(a) führen zu vermehrter Cholesterinanlagerung in Matrix und Zellen der Gefäßwand, es kommt zur Anlockung von Monozyten bzw. Makrophagen die durch das Endothel migrieren, sich zu Schaumzellen entwickeln und zusammen mit Lymphozyten zu einer arteriosklerotischen Läsion der Intima eines Gefäßes führen<sup>62 63</sup>. Auf dem Boden der arteriellen Veränderungen entstehen vaskulären Erkrankungen wie zum Beispiel ischämische cerebrale Infarkte, periphere arterielle Verschlusskrankheit, Ischämien und die koronare Herzkrankheit.

Lipoprotein(a) kann somit ein unabhängiger Risikofaktor für die Entstehung von arteriosklerotischen Veränderungen an großen und kleinen Gefäßen sein und spielt besonders dann eine Rolle wenn zusätzlich andere Risikofaktoren wie Rauchen und hohe Plasmakonzentrationen von LDL vorhanden sind.

Klinische Studien bestätigen den besonderen Zusammenhang zwischen hohen Lp(a) Serumwerten und koronarer Atherosklerose: So beschreibt insbesondere die PRIME Studie, eine über fünf Jahre angelegte klinische prospektive Kohortenstudie mit 9133 Personen französischer und nordirischer Herkunft folgenden Sachverhalt<sup>64</sup>:

Unter besondere Berücksichtigung der Risikofaktoren einer KHK (siehe Kap.2.2.3.2.) konnte festgestellt werden, daß das relative Risiko eines Patienten mit erhöhtem Lp(a) (>30 mg/dl) an einer KHK zu erkranken signifikant höher ist als das bei Patienten mit niedrigem Lp(a). Das Risiko an anderen atherosklerotisch bedingten Erkrankungen wie dem Cerebralen Insult oder der Herzinsuffizienz zu leiden steigt bei hohem Lp(a) ebenfalls an<sup>65</sup>.



## 2.2.3. Koronare Herzkrankheit (KHK)

### 2.2.3.1. Epidemiologie und Pathophysiologie

Wie bereits in der der Einleitung erwähnt ist die KHK die häufigste Todesursache in den Ländern westlicher Zivilisation. Der Anteil der Gesamtmortalität liegt hier bei ca. 30%. Heute beträgt das Verhältnis von erkrankten Männern zu Frauen 1,3 : 1. Im Gegensatz zu den Frauen, bei denen das Risiko an einer KHK zu erkranken ab dem 60. Lebensjahr steigt, nimmt die Erkrankungshäufigkeit der KHK bei Männern bereits ab dem 45. Lebensjahr deutlich zu<sup>66</sup>.

Dabei liegt insbesondere die Letalität des akuten Myokardinfarkt trotz Intensivierung der therapeutischen Möglichkeiten noch immer bei 40 – 50%<sup>67</sup>. Der KHK liegt eine Arteriosklerose der Koronargefäße zugrunde. Auslöser der Arteriosklerose ist wahrscheinlich eine Endothelläsion, wie sie zum Beispiel im Rahmen eines arteriellen Hypertonus entstehen kann. An diese Mikroläsionen können sich Thrombozyten anlagern, die ihrerseits wiederum Mediatorsubstanzen abgeben, die zu einer Einwanderung und Proliferation von glatten Muskelzellen und Makrophagen in die Gefäßintima führen<sup>68</sup>. Durch Aufnahme von oxidiertem LDL werden Makrophagen zu sogenannten Schaumzellen, die sich in der arteriosklerotischen Läsion in der Intima in großer Zahl ansammeln, und im weiteren Verlauf zu fibrotischer Umwandlung des Gewebes mit fettigen Degenerationen und Nekrosen kommen. Die Muskelzellen bilden dabei zusammen mit der extrazellulären Matrix die fibröse Kappe über den lipidreichen Kern der arteriosklerotischen Plaques<sup>69</sup>. Diese Plaques können kalzifizieren.

Da an solchen Stellen die Elastizität des Gewebes gering ist, kommt es häufig zu Einrissen, die eine weiter Umwandlung des Gewebes mit fortschreitender Einengung des Gefäßes zur Folge haben.

Im fortgeschrittenen Stadium kann der Plaque instabil werden, die fibröse Kappe bricht auf, und lipidreiches Plaquekernmaterial hat Kontakt mit thrombozytenreichem Blut<sup>70</sup>. Es kann sich ein Thrombus ausbilden der zu einer akuten Okklusion des Gefäßes führen kann<sup>71</sup>. Zwei Drittel aller akuten Infarkte entstehen auf diese Weise, und somit an Stellen ohne hochgradige Stenosen<sup>72</sup>.

### 2.2.3.2. Risikofaktoren

Bei den Risikofaktoren, die mit einem gehäuften Auftreten einer KHK einhergehen, wird nach unbeeinflussbaren (Familiäre Disposition, Lebensalter, männliches Geschlecht) und beeinflussbaren Risikofaktoren unterschieden. Letztere werden erneut in solche erster und zweiter Ordnung unterteilt<sup>73</sup>.

Zu den Risikofaktoren erster Ordnung gehören:

- Hyperlipoproteinämie (erhöhtes LDL)
- Arterieller Hypertonus
- Diabetes mellitus
- Metabolisches Syndrom
- Nikotinabusus

Zu den Risikofaktoren zweiter Ordnung gehören:

- Hohes Lp(a)
- Hyperfibrinogenämie (>300mg/dl)
- Hyperhomocysteinämie (>9µmol/l)
- Antiphospholipid – Antikörper
- Genetisch bedingte t – PA - Defekte
- Bewegungsmangel
- Negativer Stress

### 2.2.3.3. Koronarkalk

#### 2.2.3.3.1. Histopathologische Grundlagen

Wie bereits oben dargestellt, kann es im Verlauf des atherosklerotischen Prozesses zur Ausbildung von Kalzifikationen kommen. Dabei wird von einer Stabilisierung der atherosklerotischen Plaques durch die Kalzifikation und einem Rückgang der Rupturgefahr ausgegangen. Die Regulation dieses aktiven Vorgangs ist dabei noch weitgehend ungeklärt, jedoch konnte z.B. ein Plaque stabilisierender Einfluss durch eine Statin- und eine ACE Hemmer- Therapie beobachtet werden. Von besonderer Bedeutung für die vorliegende Arbeit ist dabei, dass jedoch auch bereits in initialen Stadien der Atherosklerose minimale Sklerosierungen auftreten, so dass durch Nachweis koronarer Verkalkungen bereits Patienten mit initialen Stadien der Atherosklerose, weit vor Entwicklung einer stenosierenden Koronaropathie identifiziert werden können. Weiter ist von entscheidender Bedeutung, dass das Ausmaß der koronaren Verkalkung mit der gesamten Plaquelast, also auch nichtverkalkten und gemischten Plaques,

korreliert. Das Ausmaß der koronaren Verkalkung spiegelt somit das gesamte Ausmaß der atherosklerotischen Prozesse der Koronarien wider<sup>74</sup>.

#### 2.2.3.3.2 Einsatz der EBCT in der Diagnostik und Therapie der KHK

Wie in 3. Methoden dargestellt konnte durch die Elektronenstrahltomographie erstmalig die koronare Verkalkung zuverlässig dargestellt und quantifiziert werden. Entsprechend den o.g. histopathologischen Ergebnissen konnte die Detektion des Koronarkalks dann auch in der klinischen Behandlung eingesetzt werden:

So wiesen Patienten mit einer KHK in der Koronarangiographie signifikant mehr koronare Verkalkungen als Patienten mit Ausschluss einer KHK auf<sup>75</sup>. Dabei war ein Ausschluss koronarer Verkalkungen mit einem hohen negativ prädiktiven Wert für den Ausschluss einer KHK assoziiert. Bei zu erwartender hoher Sensitivität, wie oben dargestellt ist auch bei bereits beginnender Atherosklerose und somit erst recht bei einer stenosierenden KHK von koronaren Verkalkungen auszugehen, errechnete sich eine Spezifität im Bereich von 70 Prozent, so dass bei symptomatischen Patienten der Nachweis koronarer Verkalkungen insbesondere zum Ausschluss einer KHK durchgeführt werden kann.

Wichtig für diese Arbeit ist jedoch die durch mehrere Studien bestätigte Tatsache, daß der Nachweis von koronarem Kalk mit hoher Sicherheit auf eine koronare Herzkrankheit bzw. arteriosklerotische Prozesse im Gefäßsystem schließen läßt<sup>76 77</sup>.

Koronarverkalkungen – als sensitiver Marker einer KHK – können zuverlässig durch die EBCT bestimmt werden. Diese sensitive, schnelle und nichtinvasive Untersuchungsmethode kann somit sehr gut zur Bestimmung des Einflusses von Lp(a) auf die koronare Verkalkung herangezogen werden<sup>78</sup>.

## **3. Methoden**

### **3.1. Bestimmung der Koronarverkalkung mittels Elektronenstrahl - tomographie (EBCT)**

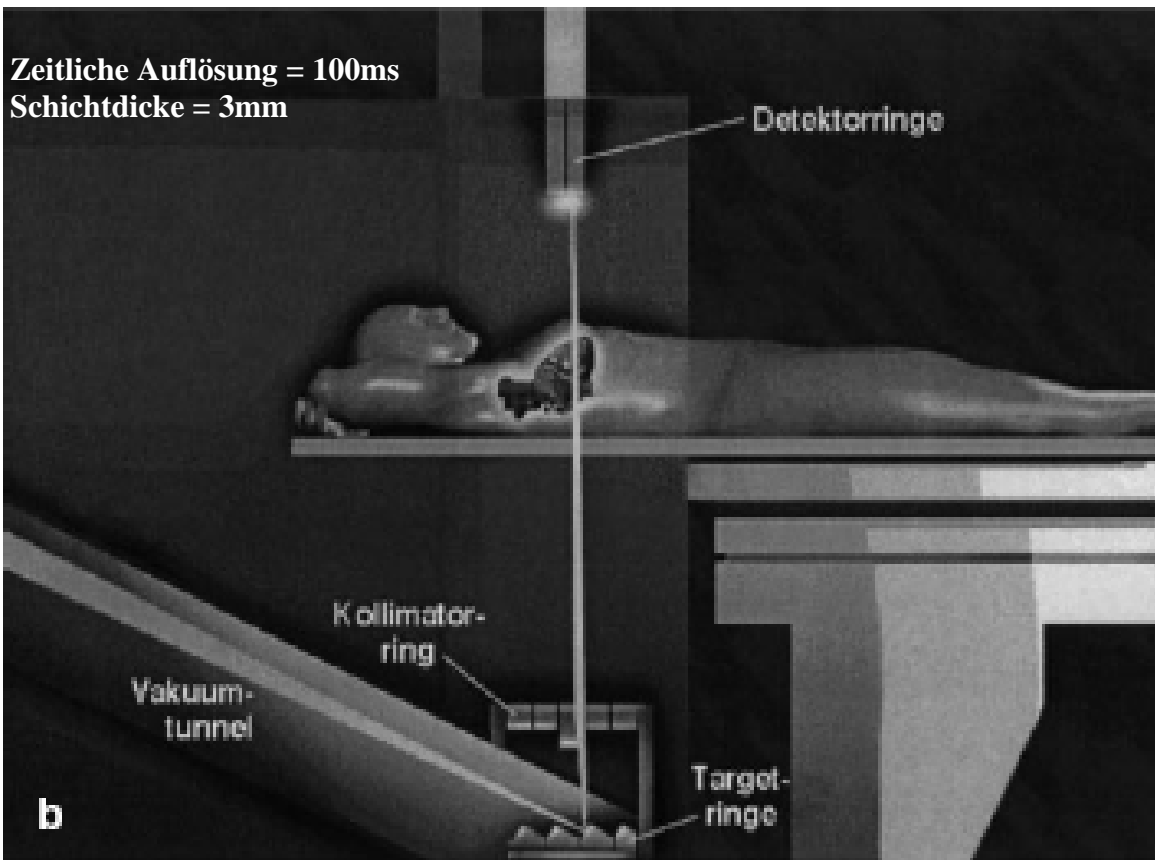
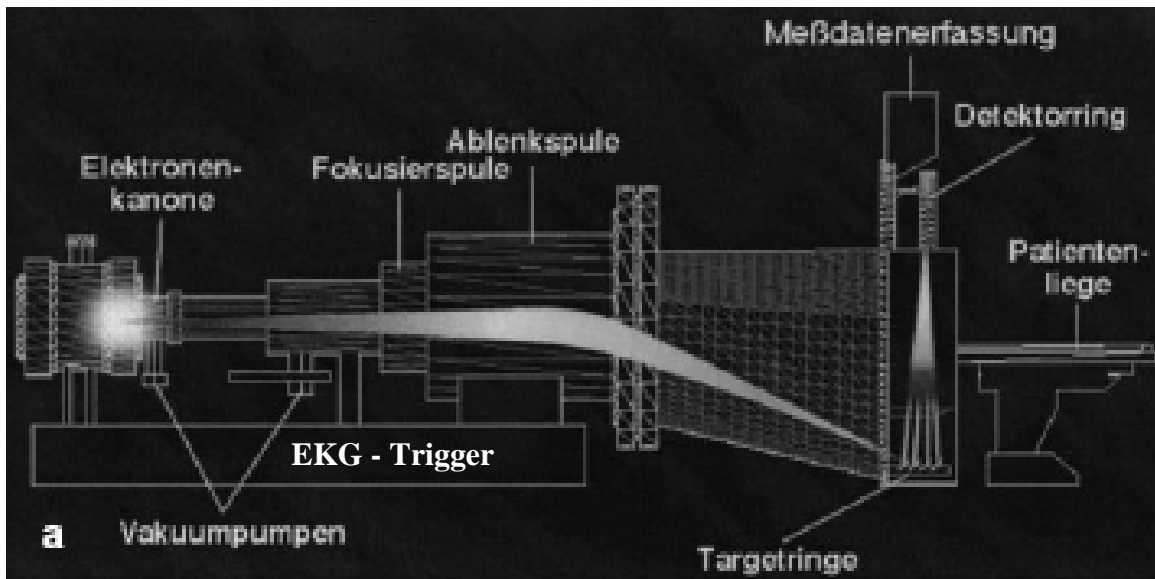
#### **3.1.1. Technische Grundlagen der Elektronenstrahlcomputer - tomographie (EBCT)**

##### **3.1.1.1. Konstruktionsprinzip des EBCT**

Die EBCT sollte die nichtinvasive Bildgebung des Herzens, insbesondere der Koronarien ermöglichen. Um am schlagenden Herzen eine adäquate Bildqualität zu erreichen ist eine hohe räumliche und zeitliche Auflösung notwendig. Dies wurde durch den Verzicht auf eine mechanisch bewegliche Röntgenkanone und mit der Verwendung eines rotierenden Elektronenstrahls verwirklicht<sup>79 80</sup>.

Beim konventionellen CT werden durch Abbremsung von Elektronen in einer negativ geladenen Anode Röntgenstrahlen erzeugt.

Im Gegensatz dazu werden beim EBCT die Elektronen mit einer Elektronenkanone in einem Vakuumfeld zunächst beschleunigt, dann Fokussiert und gezielt auf einen von vier hintereinander aufgereihten Targetringen ausgelenkt (siehe Figur 5a) und b)). Diese ungeladenen Wolfram Targetringe sind unter dem Patienten als parallele offene 210° - Bögen angeordnet. Die auf die Targetringe eintreffenden Elektronen setzen eine Röntgenbremsstrahlung frei, die durch in Ringform platzierte so genannte Kollimatoren eingeblendet wird. Nach dem Durchgang durch den Patienten wird die Röntgenbremsstrahlung auf der gegenüberliegenden Seite von zwei parallel angeordneten Detektorenringen aufgenommen (siehe Figur 5a) und b)). Diese beiden Detektorenringe bilden zusammen einen Bogen, wobei der erste 864 und der zweite 432 Detektorelemente enthält<sup>81</sup>.



**Figur 5a und 5b:** Schematische Darstellung des Aufbaus eines Elektronenstrahlcomputertomographiescanners.

Elektronen werden in einer Elektronenkanone beschleunigt, in einem Vakuuntunnel fokussiert und auf Targetringe abgelenkt (a). Die von den Targetringen emittierte Röntgenbremsstrahlung wird von den Detektorringen über dem Patienten aufgenommen (b). Bilder der Firma Imatron.

### 3.1.1.2. Aufnahmemöglichkeiten mit dem EBCT

Beim konventionellen CT kann die Röntgendosis über Scandauer, Spannung und Röhrenstrom reguliert werden. Beim EBCT wird die Quantität der Röntgenstrahlung und damit die Qualität der Bilder ausschließlich durch die Expositionszeit reguliert, da die Elektronenkanone konstant bei 130 kV und 625 mA arbeitet.

Dabei gibt es neben einer Übersichtsaufnahme noch drei andere Aufnahmemöglichkeiten, deren Wahl von der spezifischen Fragestellung der zu Untersuchenden Körperregion abhängt: Der „single slice mode“ (SSM), das „continuous volume scanning“ (CVS), und der „multi slice mode“ (MSM). Im SSM können bis zu drei Schichten und im MSM bis zu acht Schichten pro Sekunde akquiriert werden. Beim CVS werden über einen bestimmten Zeitraum mehrer Schichten akquiriert.

In dieser Arbeit findet die Übersichtsaufnahme, Einzelschichtbetrieb und der SSM Verwendung. Diese Aufnahmeoptionen sollen daher kurz erklärt werden: Beim Übersichtsradiogramm wird der Elektronenstrahl kurz zur Seite und nach unten ausgelenkt. Daher kann es gleichzeitig im anterior – posterioem und im Lateralen Strahlengang aufgenommen werden. Das Scanfeld hat eine Länge von 57 mm. Es wird ein Topogramm zur Festlegung der Aquisitionsschichten erzeugt.

Zur Messdatenerfassung bei Einzelschichtbetrieb wird der Detektorring mit 864 Elementen verwendet und ausschließlich das wassergekühlte C – Target eingesetzt. Dabei wird ein Schichtkollimator in Ringform in das Scanfeld eingefahren. Der Röntgenstrahl kann somit vom Kollimator auf eine nominelle Schichtdicke von 1,5 mm, 3 mm bzw. 6 mm eingeblendet werden. Mit dem von uns verwendeten C 150xP – Scanner der Firma Imatron konnten maximal 140 Schichten bei einer Matrix von 512 x 512 Bildpunkten pro Untersuchung aufgenommen werden<sup>82 83</sup>.

### 3.1.1.3. Methodik für die Bestimmung der Koronarkalzifikation und Standardprotokoll

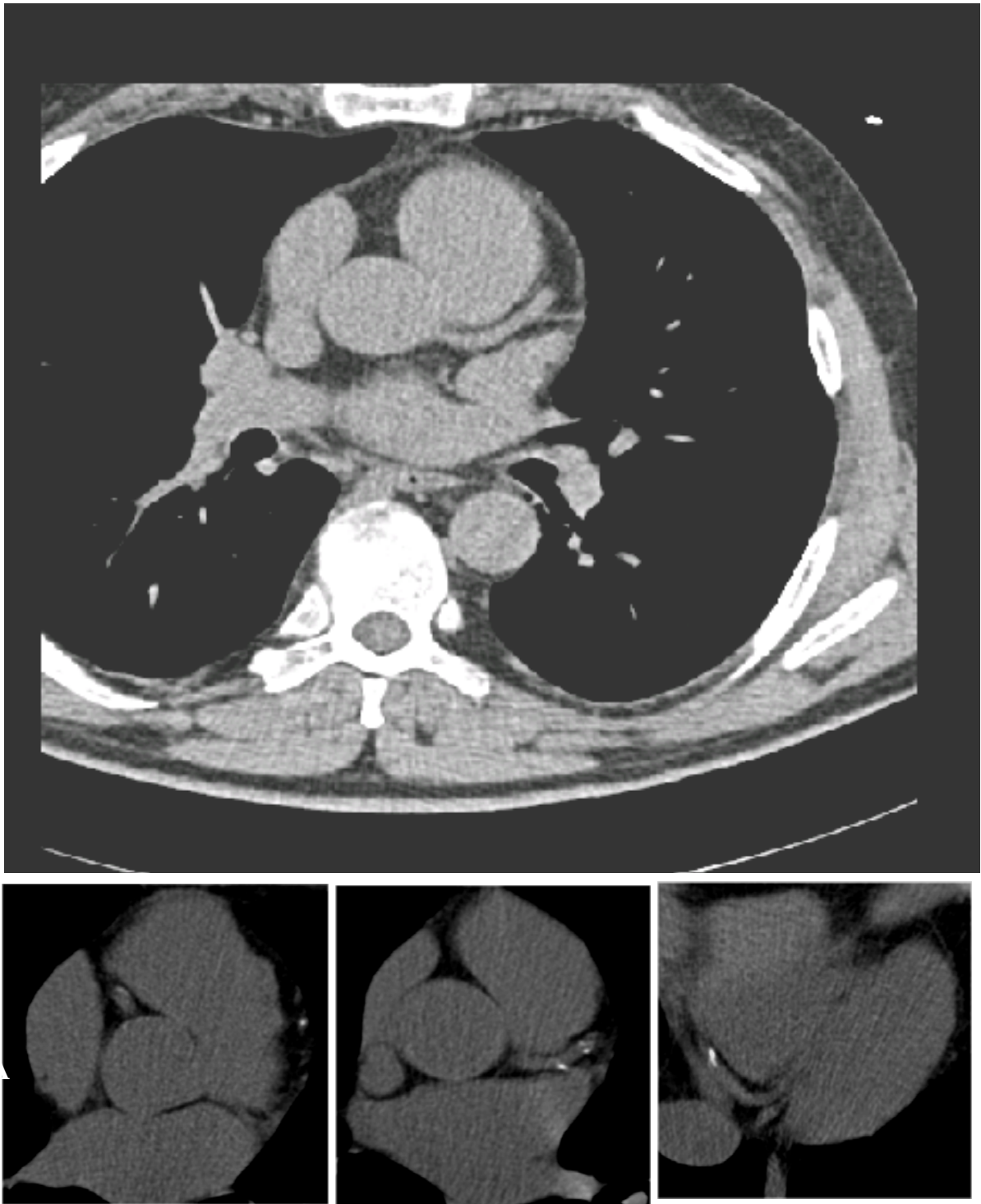
Der für die Untersuchung am schlagenden Herzen zur Bestimmung der koronaren Verkalkung verwendete Modus ist der bereits oben erwähnte single slice modus (SSM). Er findet auch Anwendung bei der CT – Angiographie der Aorta ascendens, der Koronargefäße und der Darstellung der Herzhöhlen (siehe Figur 6)<sup>84 85</sup>. Dabei wird der Elektronenstrahl in so genannte „sweeps“ – ein sweep dauert 100 ms – von einem zum anderen Ende des Targetrings ausgelenkt. Dies entspricht der kürzesten Aufnahmezeit die im Einzelschichtbetrieb möglich ist. Die Expositionszeit kann durch bis zu zwanzig sweeps vervielfacht werden. Damit kann die Zeit in Intervallen von 100 ms reguliert werden.

Die effektive Schichtdicke wird beim SSM durch die Kollimation eingestellt und kann in der Größe 1,5 mm, 3 mm, 6 mm, und 10 mm, gewählt werden. Die Aufnahmeschichten werden dabei jeweils nach dem Tischvorschub akquiriert.

Es wird mit der kürzesten Aufnahmezeit von 100 ms und mit EKG – Triggerung gearbeitet. Die Akquisition erfolgt bei 80% der RR – Intervalls, um den Scan noch vor der nächsten Systole abzuschließen. Dadurch können normalerweise Bewegungsartefakte vermieden werden.

Die Untersuchung kann gänzlich ohne Kontrastmittel durchgeführt werden und richtet sich nach dem Standardprotokoll:

EKG – getriggerte Schichtung mit einer Scanzeit von 100 ms, eine Schichtdicke von 3 mm ohne Überlappung, wobei von der Carina bis zur Herzspitze 32 bis 40 Schichten erforderlich sind. Diese werden innerhalb eines Atemhaltezyklus aufgenommen. Die gesamte Untersuchung einschließlich der Auswertung dauert ca. 20 min, wobei die Strahlenbelastung dieses Standardprotokolls ca. 0,8 mS (entspricht ungefähr 8 Röntgen – Thorax – Aufnahmen) beträgt<sup>86 87</sup>. Im Gegensatz zum normalen CT bei dem durch die lange Akquisitionszeit von 250 ms Bewegungsartefakte entstehen, können solche beim EBCT (Akquisitionszeit 100 ms) vermieden werden.



**Figur 6:** Darstellung verkalkter Koronargefäßes im EBCT



## 3.1.2 Quantifizierung von Koronarkalk

### 3.1.2.1 Verfahren nach Agatston

Besonders bei jungen Patienten würde es zu einer Überschätzung des koronaren Risikos kommen, wenn man allein die Prävalenz von Koronarkalk bei asymptomatischen Patienten als Grundlage für die Abschätzung eines zukünftig möglichen kardialen Ereignisses wählt<sup>88</sup>.

Deshalb hat man versucht über die quantitative Bestimmung der Menge des koronar abgelagerten Kalziums ein mögliches Risiko für den Patienten abzuschätzen. Das am weitesten verbreitete und in dieser Arbeit ebenfalls angewendete Verfahren ist das nach Agatston, bei dem eine semiquantitative Abschätzung des Kalziumgehalts der Koronarien erfolgt:

Das Herz bzw. die Koronargefäße werden mit dem EBCT dargestellt. Verkalkte Areale mit einer Dichte von mehr als 130 HU werden im Verlauf der Koronargefäße identifiziert. Die Fläche der dabei identifizierten Plaques wird mit einem Faktor multipliziert, der zwischen eins und vier liegt und von der höchsten Dichte abhängig ist (130 – 199 HU = 1; 200 – 299 HU = 2; 300 – 399 HU = 3; > 400 HU = 4)

(siehe Figur 7)<sup>89</sup>.

Score nach Agatston =  $\sum$  (Fläche x n):

Fläche [mm<sup>2</sup>] > 4 Pixel = 1 mm<sup>2</sup>

n = 1 für HU 130 – 199

n = 2 für HU 200 – 299

n = 3 für HU 300 – 399

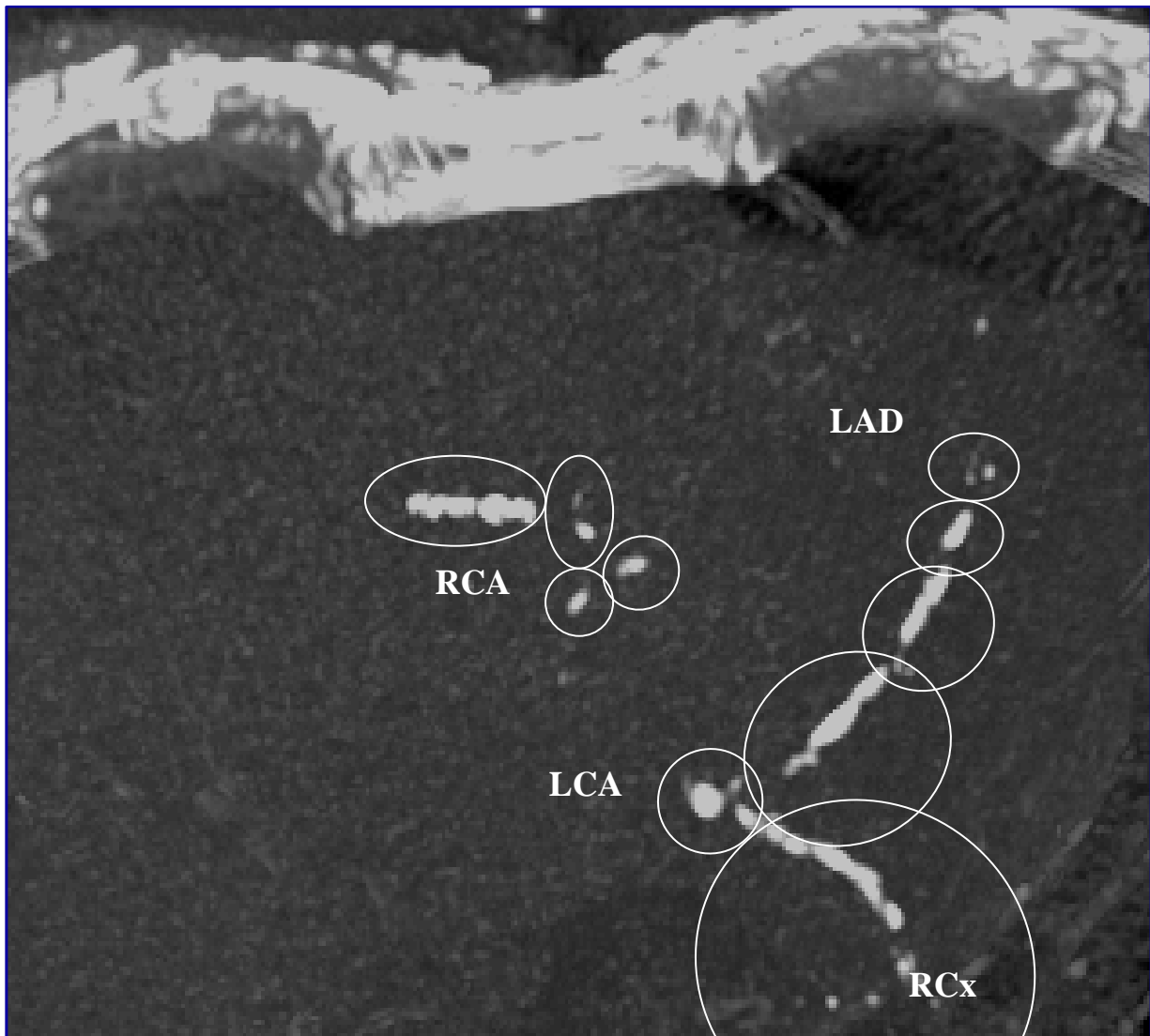
n = 4 für HU > 400

**Figur 7:** Agatston Score

Der dabei ermittelte Wert wird als „Kalziumscorewert“ des Patienten bezeichnet und kann Werte zwischen 0 und 5000 annehmen. Von der Höhe der Kalziumscorewerte hängt die Abschätzung des KHK Risikos und eine mögliche therapeutische Beeinflussung ab (siehe Figur 8 und Figur 9).

So besteht ab einem Kalzium Score von > 400 eine hohe Wahrscheinlichkeit für signifikante Stenosen der Koronarien, und somit ein erhöhtes Risiko an den Folgen der dadurch bestehenden KHK zu erkranken<sup>90</sup>.

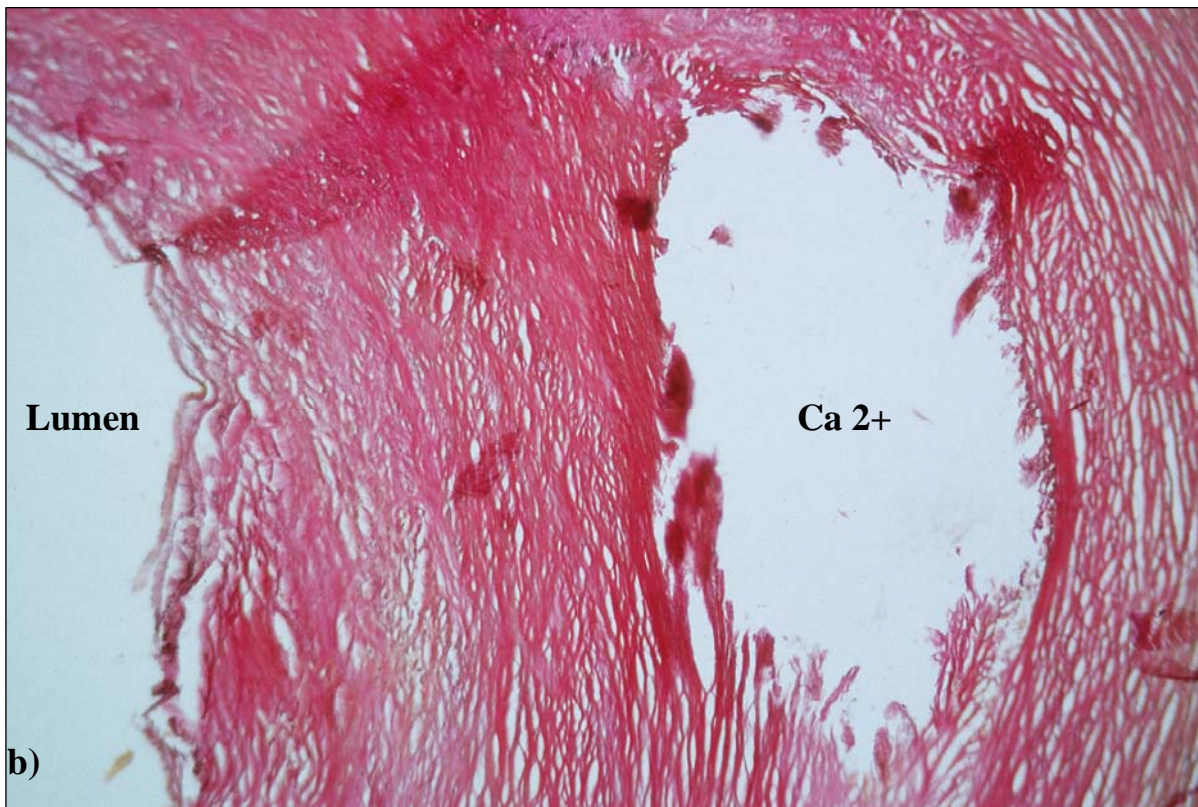
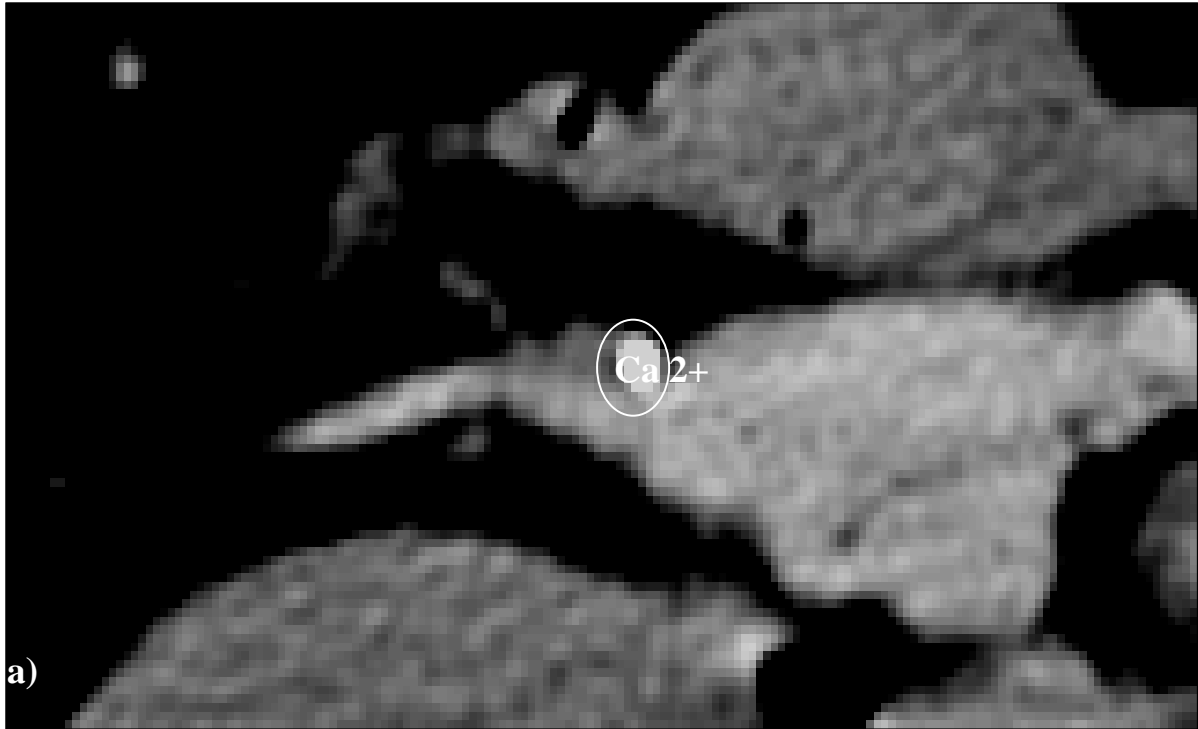
Werden keine Verkalkungen der Herzkranzgefäße gefunden, so hat dies zum Ausschluss einer KHK einen hohen negativ prädiktiven Wert (95%). Deshalb ist besonders bei Patienten mit unklaren thorakalen Schmerzen ein Nachweis von verkalkten Koronarien klinisch sehr bedeutend (siehe 3.1.3.)



**Figur 8:** Berechnung des Kalkscores eines Patienten anhand seines EBCT – Bildes mit Hilfe des Agatston Scores:

$$\sum \text{LCA} + \text{LAD} + \text{RCx} + \text{RCA} = 1433$$

Dabei entspricht die Höhe des Kalkscores der Plaquelast des Patienten



**Figur 9:** EBCT – Aufnahme eines verkalkten Plaques in den Herzkranzgefäßen  
a) und pathohistologisches Korrelat b)

### 3.1.3. Klinischer Einsatz des Kalkscores

Laut American Heart Association ist die Untersuchung zum Nachweis von Koronarkalk bei folgenden Patienten klinisch bedeutsam<sup>96</sup>:

1. Symptomatische Patienten mit thorakalen Schmerzen
2. Screening von asymptomatischen Patienten mit einem erhöhten koronaren Risiko
3. Verlaufskontrolle einer bekannten Arteriosklerose
4. Verlaufsuntersuchungen bei herztransplantierten Patienten

Gesunde Patienten unter 40 Jahren, die keine Risikofaktoren werden dagegen nicht untersucht (siehe Figur 10). Ein Screening der Koronargefäße bei diesen Patienten ist nicht indiziert, da eine Kalzifizierung der Koronarien nahezu ausgeschlossen werden kann.

Fehlende koronare Verkalkung schließt eine relevante Stenose der Koronarien aus.

Mit steigenden Kalkscorewerten nimmt das Risiko einer Stenose der Herzkranzgefäße zu. Ab Scorewerten zwischen 101 und 400 ist mit mäßiggraden Verkalkungen zu rechnen und eine Stenosierende KHK ist möglich. Ab Werten > 400 ist mit ausgedehnten Verkalkungen zu rechnen und es besteht eine hohe Wahrscheinlichkeit für eine stenosierende KHK (siehe Figur 10). Verschiedene Studien, so zum Beispiel die von Haberl et al. Bestätigen die zuvor gemachten Aussagen<sup>97</sup>.

Insbesondere mit zunehmendem Alter der Patienten nimmt die Prävalenz von Koronarverkalkungen zu und somit das Risiko an einer Stenose der Koronarien zu erkranken zu. Diesem Patientenkollektiv kommt die Untersuchung mittels der EBCT und die Bewertung der Kalkscores deshalb besonders zugute.

Ab dem sechzigsten Lebensjahr gleichen sich die Prävalenzen von Männern und Frauen hinsichtlich der koronaren Verkalkung bei beiden Geschlechtern ungefähr an. Vorher weisen Frauen prämenopausal eine deutlich geringere Prävalenz im Vergleich zu Männern auf<sup>98</sup>.

Aufgrund dieser Tatsachen werden Kalkscores auch als Verlaufsparemeter im Rahmen klinischen Studien von herangezogen, in denen der Effekt einer lipidsenkenden Therapie auf die KHK erforscht werden soll<sup>99 100</sup>.

<b>Kalzium Score</b>	<b>Bewertung</b>	<b>Klin. Bedeutung</b>	<b>Aussage im Bezug auf Alter und Geschlecht</b>
0	Keine nachweisbaren Verkalkungen	KHK zu 90% - 95% ausgeschlossen	Zutreffend für Männer und Frauen > 40 Jahre; Ausnahme: junge Patienten
1 – 10	Minimale Verkalkungen	Koronarstenosen unwahrscheinlich	Zutreffend für Männer und Frauen > 40 Jahre; Ausnahme: junge Patienten
11 – 100	Geringe Verkalkungen	KHK möglich	Größere Bedeutung bei Score > 75.Perzentile
101 – 400	Mäßiggradige Verkalkungen	Stenosierende KHK möglich	Größere Bedeutung bei Score > 75.Perzentile
> 400	Ausgedehnte Verkalkungen	Hohe Wahrscheinlichkeit für signifikante Stenose	Größere Bedeutung bei Score > 75.Perzentile

**Figur 10:** Kalziumscorewerte und deren Bedeutung im Bezug auf verschiedene Kriterien

### 3.1.2.2. Berechnung des Kalzium – Volumen - Scores

Außer dem Verfahren nach Agatston wird in dieser Arbeit noch die Berechnung des Volumenscores Anwendung finden. Aufgrund der Multiplikation der Fläche mit der Dichte einer koronaren Verkalkung beim Agatston Score ist das Ergebnis des Agatstonscores abhängig von der Schichtdicke.

Durch Bestimmung des Volumenscores soll dies unabhängig von der Schichtdicke der Untersuchung erreicht werden. Dabei wird die Größe bzw. das Volumen eines Plaques nach dem Prinzip der isotropischen Interpolation ermittelt<sup>91 92 93</sup>. Eine genaue Messung ist auch dann möglich, wenn z. B. lipidsenkende Medikamente beim Patienten eingesetzt werden und dazu führen, daß der weiche Lipidkern und das Volumen eines kalzifizierten Plaques abnimmt, während die Dichte und der Kalziumgehalt des Plaques zunimmt.

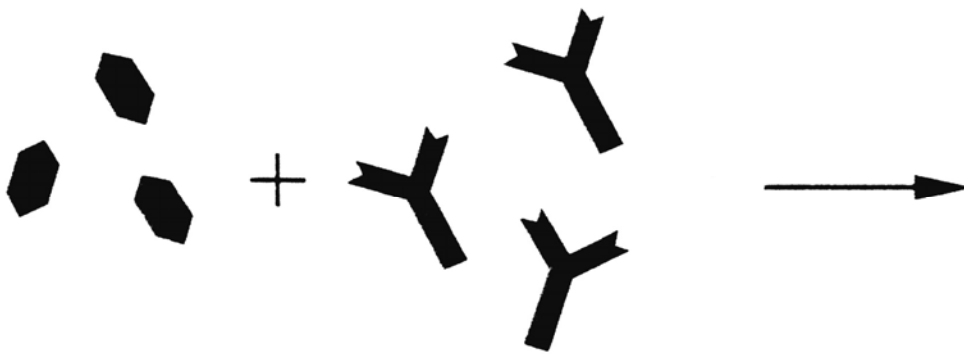
Das zwischen zwei Bildpunkten unterschiedlicher Intensität liegende Volumen eines Plaques wird mittels spezieller Software in mehrere Teile aufgeteilt. Dabei wird die Dichte jedes ermittelten Abschnitts mit Hilfe eines Prozesses mathematischer Interpolation errechnet. Diese Berechnung wird in allen Ebenen wiederholt um das genaue Volumen des kalzifizierten Plaques zu errechnen. Das Endergebnis ist ein genauer Kalziumvolumenscore, der in der Einheit  $\text{mm}^3$  vorliegt. Um einen Vergleich mit dem dimensionslosen Agatstonscore (siehe 3.1.2.1.) herstellen zu können wird der Volumenscore mit 1000 multipliziert und die Einheit  $\text{mm}^3$  weggelassen.

Studien haben ergeben, dass die Reproduzierbarkeit des Volumenscores besser ist als die des traditionellerweise verwendeten Agatstonscore<sup>94 95</sup>. Nicht zuletzt deshalb haben wir uns entschieden, auch dieses neuere Verfahren in diese Arbeit aufzunehmen.

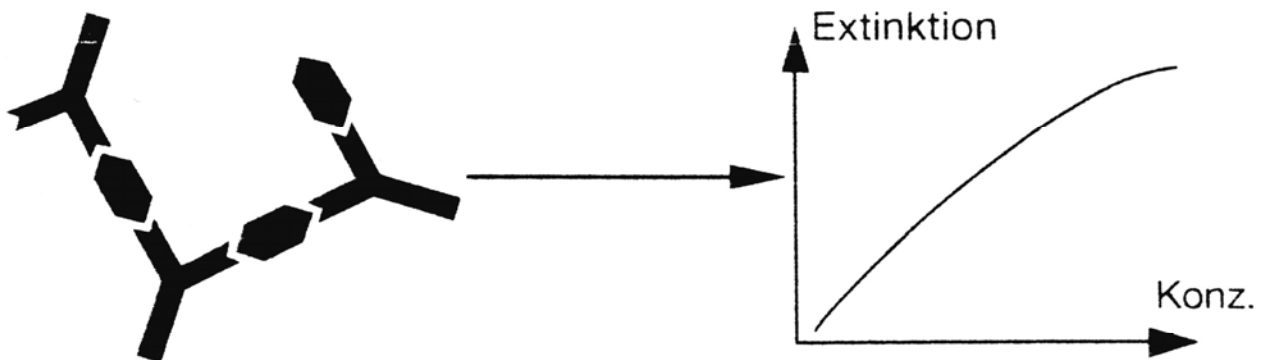
### 3.2 Messung der Serumkonzentration von Lipoprotein(a) (Lp(a))

Bei dieser Messung handelt es sich um einen immunologischen Trübungstest der zur quantitativen *in vitro* Bestimmung von Lipoprotein (a) in Humanserum, Heparin – oder EDTA - Plasma. Die Konzentration von Lp(a) wird bei diesem Verfahren durch photometrische Messung der Antigen – Antikörper – Reaktion nach der Endpunkt Methode bestimmt<sup>101</sup>. Dem Test liegt dabei folgendes Prinzip zugrunde:

- 1) Patientenprobe und Zugabe von Reagenz 1 (Puffer)
- 2) Zugabe von Reagenz 2 (Anti – human Lipoprotein(a) Antikörper) und Start der Reaktion:



Lipoprotein(a) – Antigen + Lipoprotein(a) Antikörper



Antigen – Antikörper – Komplex

Photometrische Messung

Anti – human – Lipoprotein – Antikörper reagieren mit dem Antigen aus der Probe unter Bildung eines Antigen – Antikörperkomplexes, der nach der Agglutination photometrisch gemessen wird. Die Kalibrierung des Testes erfolgt über drei Kalibratoren und eine geeignete Kurvenanpassung, z.B. logit/log.

Die Reagenzien und Kalibratoren stammten von der Firma Rolf Greiner Biochemica und wurden gebrauchsfertig geliefert.

In dieser Arbeit wurde als Probenmaterial Patientenserum verwendet.

Dabei werden zunächst 7,5 µl der Patientenprobe mit der Reagenz 1 und dem Kalibrator vermischt, 3 – 5 min lang bei 37°C inkubiert und dann die Extinktion E1 gegen den Reagenzienleerwert, bestehend aus 250µl des Reagenz 1 gemessen. Anschließend werden 50µl der Anti – human – Lipoprotein(a) Antikörper bzw. des Reagenz 2 dazugegeben, vermischt und bei 37°C 5min lang inkubiert. Jetzt kann die Extinktion E2 gegen den neuen Reagenzienleerwert 1/2 = 250µl Reagenz 1 + 50µl Reagenz 2 gemessen werden. ΔE ergibt sich dabei aus folgender Gleichung:

$\Delta E = [(E1 - E2) \text{ Probe bzw. Kalibrator}] - [(E2 - E1) \text{ Leerwert}]$ . Die Berechnung der Lp(a) Serumkonzentration erfolgt nun über die Kalibratoren. Dabei ist zu beachten, daß bei Konzentrationen über 150mg/dl die Probe mit 1 + 1 physiologischer Kochsalzlösung verdünnt werden und das Ergebnis mit 2 multipliziert werden muß.



### **3.3. Bestimmung der Serumkonzentrationen von Gesamtcholesterin, Triglyceriden, Low Density Lipoprotein Cholesterin (LDL), Very Low Density Lipoprotein (VLDL) und High Density Lipoprotein Cholesterin (HDL)**

#### **3.3.1. Bedeutung der Serumkonzentrationbestimmung von Gesamtcholesterin, Triglyceriden, LDL, VLDL, und HDL**

Cholesterin liegt im Serum gebunden an verschiedene Lipoproteine vor (HDL, LDL, VLDL). Die Dichte der Lipoproteine ist dabei relativ zum Protein – Lipid – Verhältnis. Für die verschiedenen Lipoproteinklassen ergeben sich unterschiedliche, jedoch charakteristische Risiken für die Entwicklung einer KHK. So stellt z.B. ein erhöhter Serumwert für LDL ein hohes Risiko für die Entwicklung einer Gefäßkrankheit dar. Zwischen HDL – für den Rücktransport von Cholesterin aus den peripheren Zellen in die Leber verantwortlich – und dem Risiko arteriosklerotischer Krankheiten besteht dagegen eine umgekehrte Beziehung HDL – Erhöhungen haben einen protektiven Effekt auf die KHK, während verringerte HDL vor allem in Verbindung mit erhöhten Triglyceriden, ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko beinhalten<sup>102</sup> ..

Aus diesem Grund ist, um die Bedeutung des Lp(a) im Zusammenhang mit der KHK genauer untersuchen zu können eine genaue Messung der Serumkonzentration von Gesamtcholesterin, LDL, VLDL, und HDL zusätzlich zur Messung von Lp(a) – Serumwerten erforderlich.

Bei dieser Arbeit wurden für alle unter Punkt 3.3 genannten Messungen Tests der Firma Rolf Greiner BioChemica verwendet.

#### **3.3.2. Enzymatische Bestimmung des Serumcholesteringehalts**

Bei diesem Test wird die Cholesterinkonzentration im Serum nach der enzymatischen Hydrolyse und Oxidation mittels enzymatischen Farbstoff bestimmt<sup>103</sup>. Indikator ist Chinonimin, das aus Wasserstoffperoxyd unter der Anwesenheit von Phenol und Peroxidase gebildet wird<sup>104</sup>. Dieser Methode liegt folgendes Reaktionsprinzip zugrunde<sup>105</sup>:

Cholesterinester und Wasser reagiert unter Zusetzen von Cholinesterase zu Cholesterin und Fettsäure. Im nächsten Schritt entsteht aus Cholesterin und Sauerstoff unter Zusatz von Cholesterinoxidase Wasserstoffperoxyd und Cholesterin – 3 – on. Das Wasserstoffperoxyd reagiert mit 4 – Aminophenazon und Phenol – katalysiert durch Peroxidase - zu Wasser und Chinonimin.

Als Probenmaterial kann für diesen Test Serum, Na - Heparinat – oder Na - EDTA - Plasma verwendet werden. In dieser Arbeit wurde mit Serum, entnommen mit Standard – Probeentnahmeröhrchen gearbeitet.

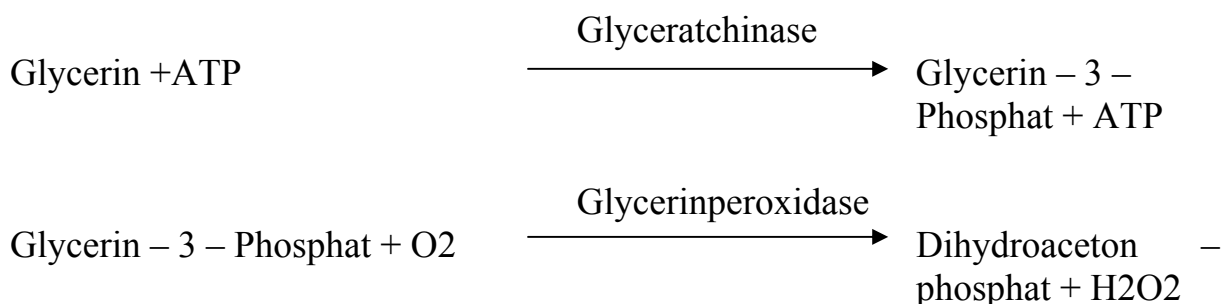
10µl Patientenprobe wird mit 1000µl des Reagenz des verwendeten Testes gemischt und 10 Minuten bei 20°C bis 25°C bzw. 5 Minuten bei 37°C inkubiert. Anschließend muß innerhalb von 60 Minuten die Extinktion der Probe gegen den Reagenzienleerwert (1000µl des Reagenz des verwendeten Testes) gemessen werden. Die Messung erfolgte bei 546nm (laut Packungsbeilage des Testes auch bei 500 nm möglich), wobei die Schichtdicke 1cm beträgt.

Die Extinktionswerte konnten durch Umrechnung mit Hilfe eines Faktors oder über die Extinktion einer Standardlösung in Triglyzeridwerte überführt werden. Der Test ist bis zu einer Cholesterin – Konzentration von 750 mg/dl linear. Bei höheren Konzentrationen müssen die Proben mit 0,9%iger Kochsalzlösung verdünnt und das Ergebnis mit dem entsprechenden Wert multipliziert werden.

### 3.3.3. Enzymatische Bestimmung des Serumtriglyzeridgehalts

Das Prinzip dieses Testes beruht darauf, daß Triglyzeride mit Hilfe einer speziellen Lipase zu Glycerin und freien Fettsäuren gespalten wird.

Entsprechend dem folgenden Reaktionsschema wird das Glycerin unter Katalyse von Glycerokinase (GK) und Glycerinphosphat – Oxidase weiter umgesetzt<sup>106 107 108.</sup>



Das im letzten Schritt gebildete H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> wird durch Peroxidase mit 3,5 – Dichlor 2 – Hydroxybenzolsulfonsäure (DCHBS) und 4 – Aminoantipyrin zu einem roten Farbstoff umgesetzt. Die Absorbanz bei 500 – 550nm ist der Triglyzeridkonzentration im Serum proportional.

Als Probematerial wurde Serum, entnommen mit Standardröhrchen verwendet. Dazu wurde 10µl der Probe mit 1000µl des Testreagenz vermischt. Nach Inkubation bei 37°C wurde die Extinktion bei 500nm gegen den

Reagenzienleerwert (1000 $\mu$ l) gemessen. Die Triglyceridwerte können dann mit Hilfe eines Umrechnungsfaktors oder über die Extinktionswerte einer Standardlösung (10 $\mu$ l Standard mit und 1000 $\mu$ l Reagenz) berechnet werden.

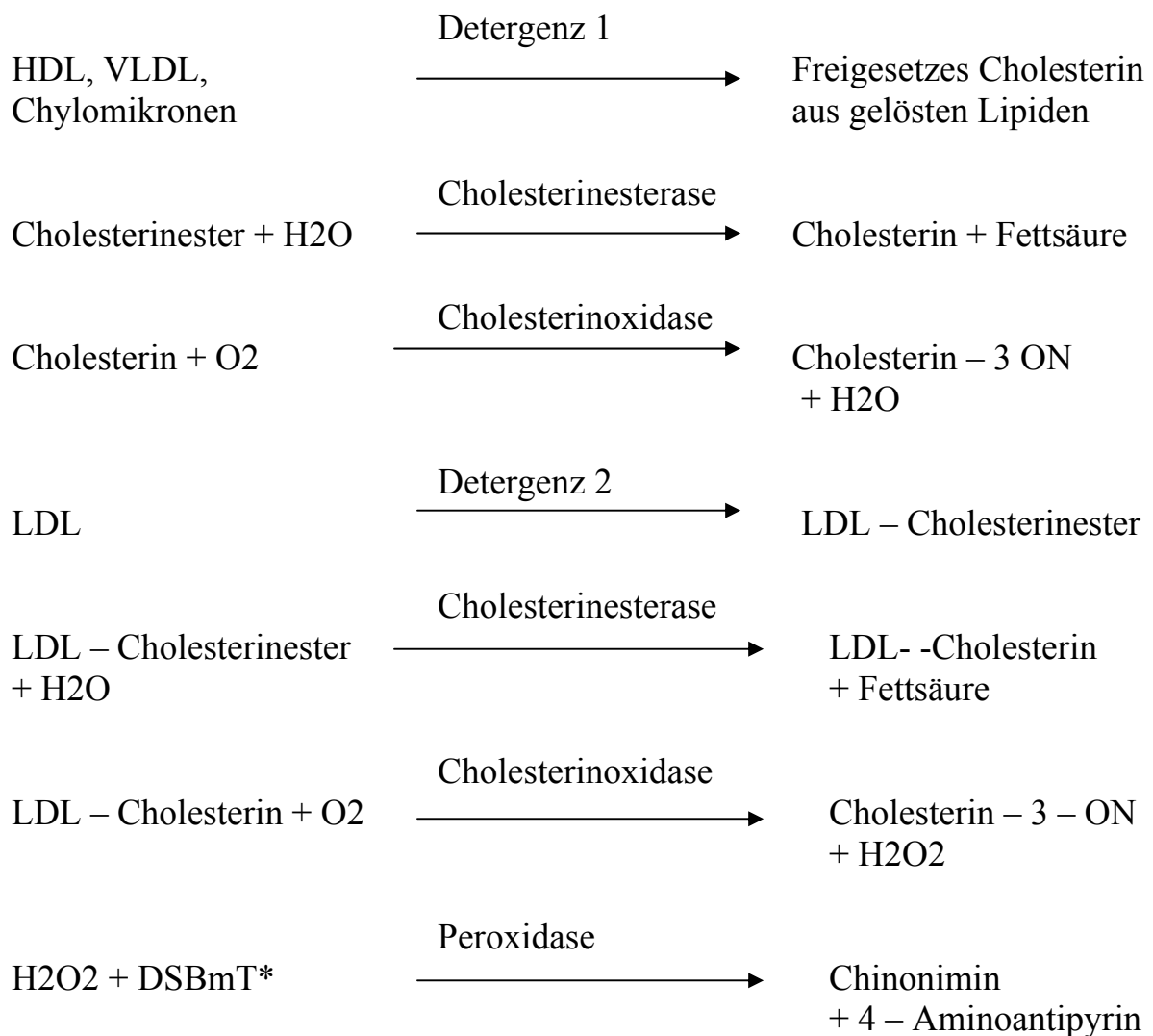
Bei diesem Test ist noch zu beachten, daß der Begriff Triglyceride viele unterschiedlichen Triesterkombinationen des Glycerins umfasst. Daneben kommen aber auch Di – und Monoglyceride wie Glycerin im menschlichen Serum vor, die ebenfalls mitbestimmt werden. Der Fehler durch Mitbestimmung des freien Glycerins beträgt ca. 10 mg/dl bzw. 0,11mmol/l.

Die Linearität des Testes liegt bei 1000 – 2000 mg/dl, abhängig vom O<sub>2</sub> – Angebot des Meßsystems.

### 3.3.4. Direkte quantitative Messung des LDL – Cholesterins im Serum

LDL wurde lange Zeit indirekt durch Berechnung aus Resultaten eines Lipid - Profils unter Verwendung der Friedewald Gleichung bestimmt<sup>109</sup>. Da dieses Verfahren jedoch bei erhöhten Triglyceridwerten zweifelhaft ist, wird in dieser Arbeit das LDL - Cholesterin direkt bestimmt. Dieses Verfahren ist ohne Zentrifugation oder indirekte Berechnung durchzuführen<sup>110 111 112</sup>:

Ein Detergenz (Detergenz 1) im Reagenz 1 löst bis auf das LDL alle anderen Lipoproteine auf und setzt dabei Cholesterin frei, welches mit Cholesterinoxidase und Cholesterinesterase ohne Farbentstehung reagiert. Ein weiteres Detergenz (Detergenz 2) im Reagenz 2 löst LDL auf, wobei das freigesetzte LDL – Cholesterin selektiv mit einem Trinder – System zu einem Farbstoff reagiert. Dem Test liegt folgendes Reaktionsprinzip zugrunde:



(\* N, N – bis – (4 – Sulfobutyl) – m – Toluidin Na<sub>2</sub> )

Als Probenmaterial wurde wiederum Patientenserum nach Abnahme mit Standard – Probeentnahmeröhrchen verwendet, wobei eine Hämolyse vermieden werden muß um ein korrektes Messergebnis zu erreichen.

Zunächst wird 3,0µl der Patientenprobe mit 300µl des Reagenz 1 gemischt, ca. 5min bei 37°C inkubiert und die Extinktion E1 gegen den Reagenzienleerwert von 300µl Reagenz 1 abgelesen. Anschließend werden 100µl des Reagenz 2 dazugegeben, gemischt und wiederum 5min bei 37°C inkubiert. Danach kann die Extinktion E2 gegen den neuen Reagenzienleerwert R1/2 (= 300µl Reagenz 1 + 100µl Reagenz 2) gemessen werden.

ΔE läßt sich dabei folgendermaßen berechnen:  $\Delta E = [(E2 - E1) \text{ Probe} / \text{Standard}] - [(E2 - E1) \text{ Reagenzienleerwert}]$ . Die Berechnung des Plasmaspiegels erfolgt dann direkt über die Formel

$$\text{LDL Cholesterin (mg/dl)} = \frac{\Delta E \text{ Probe}}{\Delta E \text{ Standard}} \times \text{Konz. Standard (mg/dl)}.$$

Die bichromatische Extinktionsmessung erfolgte bei 546/660 nm, einer Schichtdicke von 1cm und einer Temperatur von 37°C.

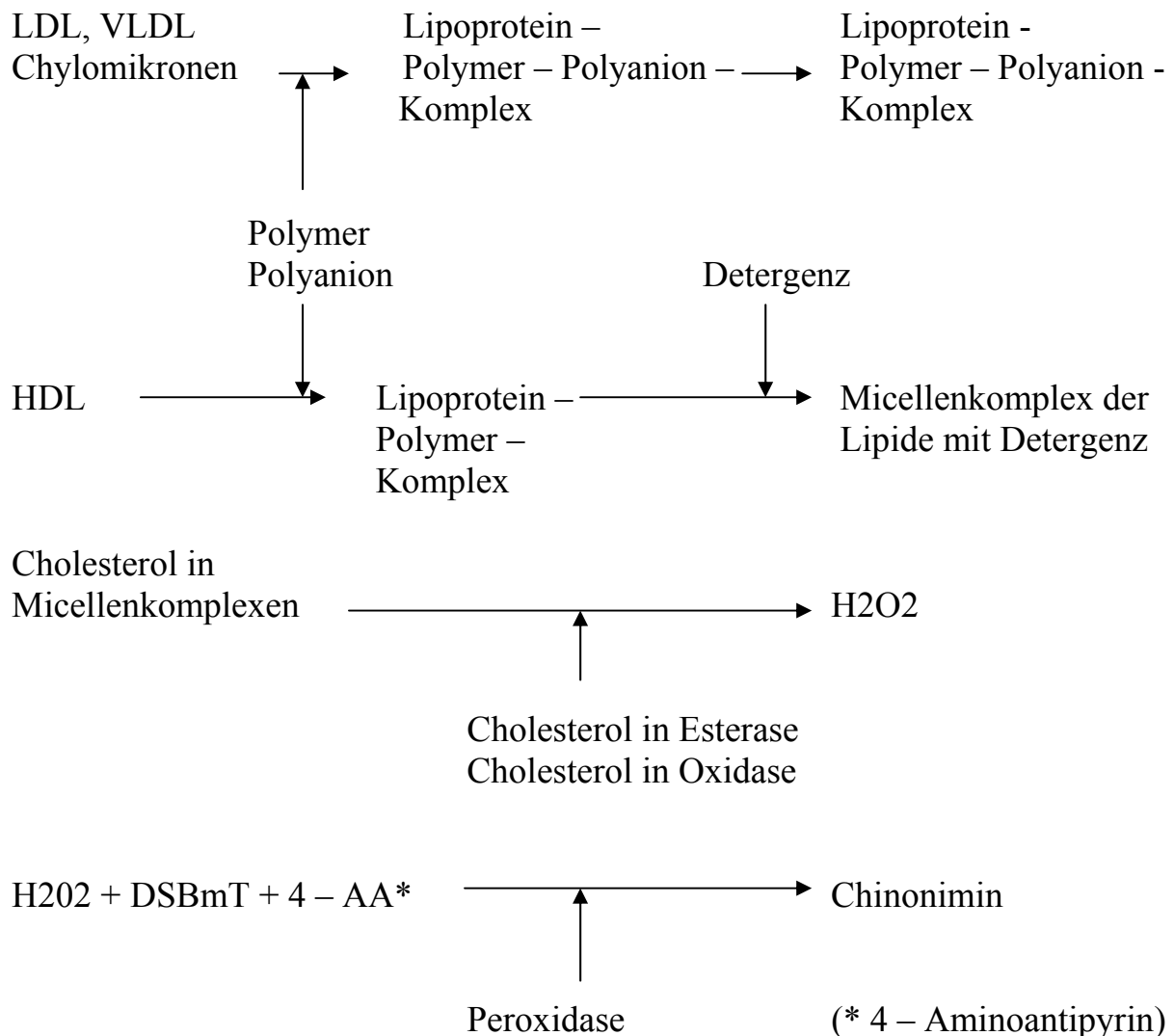
Bei einer Konzentration über 1000 mg/dl (25,86 mmol/l) muß die Probe mit 0,9% NaCl – Lösung verdünnt und das Ergebnis mit dem entsprechenden Faktor multipliziert werden.

### 3.3.5. Direkte quantitative Messung von HDL im Patientenserum

Zur Bestimmung der HDL – Konzentrationen gibt es verschiedene Messmethoden, von der Ultrazentrifugationsanalyse, bis hin zu den Fällungsmethoden. In dieser Arbeit wurde jedoch die direkte Bestimmung des HDL verwendet, da sie eine einfach durchzuführende, gut automatisierbare Methode ohne jegliche Vorbehandlung ist<sup>113 114</sup>.

Bei diesem Verfahren wird ein Gemisch aus Polymeren und Polyanionen an die Oberfläche der Lipidfraktion LDL, VLDL und die Chylomikronen gebunden. Die Lipoproteinkomplexe sind in Gegenwart von Detergenzien so stabilisiert, daß nur das HDL – Cholesterin an der enzymatischen Reaktion der Cholesterinbestimmung teilnehmen kann.

Aus dem Cholesterin in den Micellenkomplexen entsteht H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> das mit einem Farbstoff reagiert und anschließend photometrisch gemessen werden kann. Folgendes Testprinzip liegt dieser kurzen Testbeschreibung zugrunde:



Zu beachten ist, daß dieses Reagenz nur mit einem mechanisierten Analyseautomaten durchführbar ist. Dabei wird wie in den vorangegangenen Messungen Patientenserum zur Untersuchung verwendet. Eine Verwendung von Heparinplasma wäre alternativ möglich gewesen.

Zuerst werden 2,4µl der Patientenprobe mit 240µl von Reagenz 1 gemischt, 5min lang bei 37°C inkubiert und die Extinktion E1 gegen den Reagenzienleerwert von 240µl Reagenz 1 abgelesen. Danach wird dieser Mischung 60µl des Reagenz 2 zugegeben, gemischt und wieder 5min bei 37°C inkubiert. Jetzt kann die Extinktion E2 abgelesen werden, die gegen den neuen Reagenzienleerwert R1/2, bestehend aus 240µl des Reagenz 1 plus 60µl des Reagenz 2 gemessen wird. ΔE ergibt sich dabei aus E2 minus E1. Die Konzentration von HDL in der Probe läßt sich mit Hilfe des Standards bzw. des Kalibrators über folgende Formel berechnen:

$$\begin{array}{l} \text{Konzentration der Probe} \\ \text{(mg/dl, bzw. mmol/l)} \quad = \\ \\ \text{Konzentration des Standards (mg/dl, bzw. mmol)} \quad \times \quad \frac{\Delta E \text{ Probe}}{\Delta E \text{ Standard}} \end{array}$$

Die bichromatische Messung der Extinktion erfolgte bei einer Wellenlänge von 600/700nm, bei einer Schichtdicke von 1cm und einer Temperatur von 37°C.

Die Linearität des Testes ist bis 237 mg/dl gegeben, bei höheren Konzentrationen muß die Probe 1 + 1 mit physiologischer Kochsalzlösung verdünnt und das Ergebnis mit 2 multipliziert werden.

### 3.3.6. Bestimmung der VLDL - Konzentration im Patientenserum

Die VLDL Konzentration im Patientenserum wurde in dieser Arbeit nicht direkt mit einem Test, sondern mit Hilfe einer einfachen Differenzrechnung aus den unter Punkt 3.3.2. (Enzymatische Bestimmung des Serumcholesteringehalts), 3.3.4. (Direkte quantitative Messung des LDL - Cholesterins im Serum) und 3.3.5 (direkte quantitative Messung von HDL im Patientenserum) zuvor ermittelten Werten berechnet:

$$\text{VLDL Serum} = \text{Gesamtcholesteringehalt des Serums} - \text{LDL Gehalt des Serums} - \text{HDL Gehalt des Serums}$$



### 3.4. Studienprotokoll

Um eine ausreichende Anzahl von Patienten mit koronarer Verkalkung in die vorliegende Studie einschließen zu können und um die Anzahl der Patienten, die der Strahlenbelastung des Koronarscreenings ausgesetzt werden, ohne dass Koronarkalk nachweisbar wäre, zu reduzieren, wurden Patienten mit dem Verdacht auf eine koronare Herzkrankheit eingeschlossen.

Bei den einzuschließenden Patienten lagen folgende Symptome vor: Typische oder atypische Brustschmerzen im Sinne von Angina pectoris Beschwerden, und / oder Zeichen einer myokardialen Ischämie bei nichtinvasiven Untersuchungen (in den meisten Fällen Ergo Test, aber auch Myokarszintigraphie) und eine klinische Indikation für eine Herzkatheteruntersuchung.

Patienten nach Herztransplantation mit höhergradigen kardialen Vitien, Perikarditis, Endokarditis, Cor Pulmonale wurden ausgeschlossen. Auch Patienten mit bekannten endokrinologischen Erkrankungen, die möglicherweise die Lp(a) – Serumspiegel und somit die Aussagekraft dieser Untersuchung beeinflussen würden, wurden nicht das Untersuchungskollektiv aufgenommen.

Nach Aufklärung über Studienablauf und EBCT Untersuchung wurden die Patienten bei Zustimmung zur Teilnahme in die Studie eingeschlossen.

Nach Durchführung der EBCT Untersuchung erfolgte neben der Bestimmung des Lipidprofils nach oben dargestellter Methodik die Evaluation der weiteren kardiovaskulären Risikofaktoren.

Dazu wurde die Anamnese jedes Patienten erhoben sowie die Krankenakten evaluiert.

Ein arterieller Blutdruck über 140 mmHg systolisch bzw. 90 mmHg diastolisch oder die Einnahme Antihypertensive wurde als arterielle Hypertonie gewertet. Jeglicher Nikotinabusus innerhalb der letzten 10 Jahre gilt als Nikotinabusus.

Bei kardiovaskulären Ereignissen bei Verwandten ersten Grades vor dem 60. Lebensalter wurde eine familiäre Belastung für kardiovaskuläre Erkrankungen angenommen.

Bei Einnahme Anitdiabetica bzw. subcutaner Insulingabe oder einer Glucosekonzentration von 100 mg/dl bei nüchterner Blutentnahme wurden die Patienten als Diabetiker gewertet.

### **3.5. Statistische Auswertung**

Bei allen Ergebnissen wurden der Mittelwert und die Standardabweichung angegeben. Zur Berechnung der Signifikanz wurde der t - Test für unverbundene Stichproben und die Varianzanalyse verwendet. Die statistische Auswertung wurde mit dem Programm Microsoft Exel durchgeführt.

## 4. Ergebnisse

### 4.1 Charakterisierungen des untersuchten Gesamtkollektives

#### 4.1.1. Allgemeine Beschreibung des untersuchten Gesamtkollektives

Insgesamt 1560 Patienten erfüllten die Kriterien des Studienprotokolls ( siehe Kapitel 3.4.) und wurden im Zeitraum Juli 1997 bis Dezember 2002 in diese Untersuchung miteinbezogen.

Dabei wurden 1123 Männer und 437 Frauen zwischen 20 und 90 Jahren (Durchschnittsalter von Männern und Frauen beträgt dabei  $59 \pm 20$  Jahre) untersucht. Da die Homogenität einer zu untersuchenden Gruppe wichtig für die Aussagekraft einer Untersuchung ist, war es von Nöten die verschiedenen Risikofaktoren bzw. die verschiedenen Einflüsse auf eine koronare Verkalkung bei den Patienten zu berücksichtigen (siehe Tabelle 1).

	<b>Männlich</b>	<b>Weiblich</b>	<b>Männlich und Weiblich</b>
Gesamt (n)	1123	437	1560
Alter ( a)	$55,4 \pm 19,6$	$63,2 \pm 22,0$	$59,3 \pm 20,8$
Diabetes Typ 2 (%)	27,4	22,8	25,1
Arterielle Hypertonie (%)	64,6	54,2	59,4
Positiver Ergo – Befund (%)	43,0	35,0	39,0
Zeichen einer KHK im EKG (%)	33,1	21,1	27,1
Positive Myokardszintigraphie (%)	9,3	6,7	8,0
Familiärer Belastung (%)	56,6	58,4	57,5
Raucher (%)	45,6	31,0	38,3
Body Maß Index	26,9	25,7	26,3

**Tabelle 1:** Beschreibung des Gesamtkollektives bzw. Aufschlüsselung aller 1560 untersuchten Patienten nach verschiedenen Kriterien.

So wiesen 59,4% der Patienten zum Zeitpunkt der Untersuchungen eine arterielle Hypertonie auf was der Prävalenz dieser Erkrankung in der gesamtdeutschen Bevölkerung in etwa entspricht.

Bei weiteren zum Teil auch apparativen Untersuchungen ergaben sich noch folgende prozentuale Verteilungen im Gesamtkollektiv:

39,0% der Patienten wiesen einen positiven Ischämienachweis in der Ergometrie auf, 8,0% in der Myokardszintigraphie. Der Teil der Patienten mit den Zeichen einer KHK im EKG lag bei 27,1% des Gesamtkollektives.

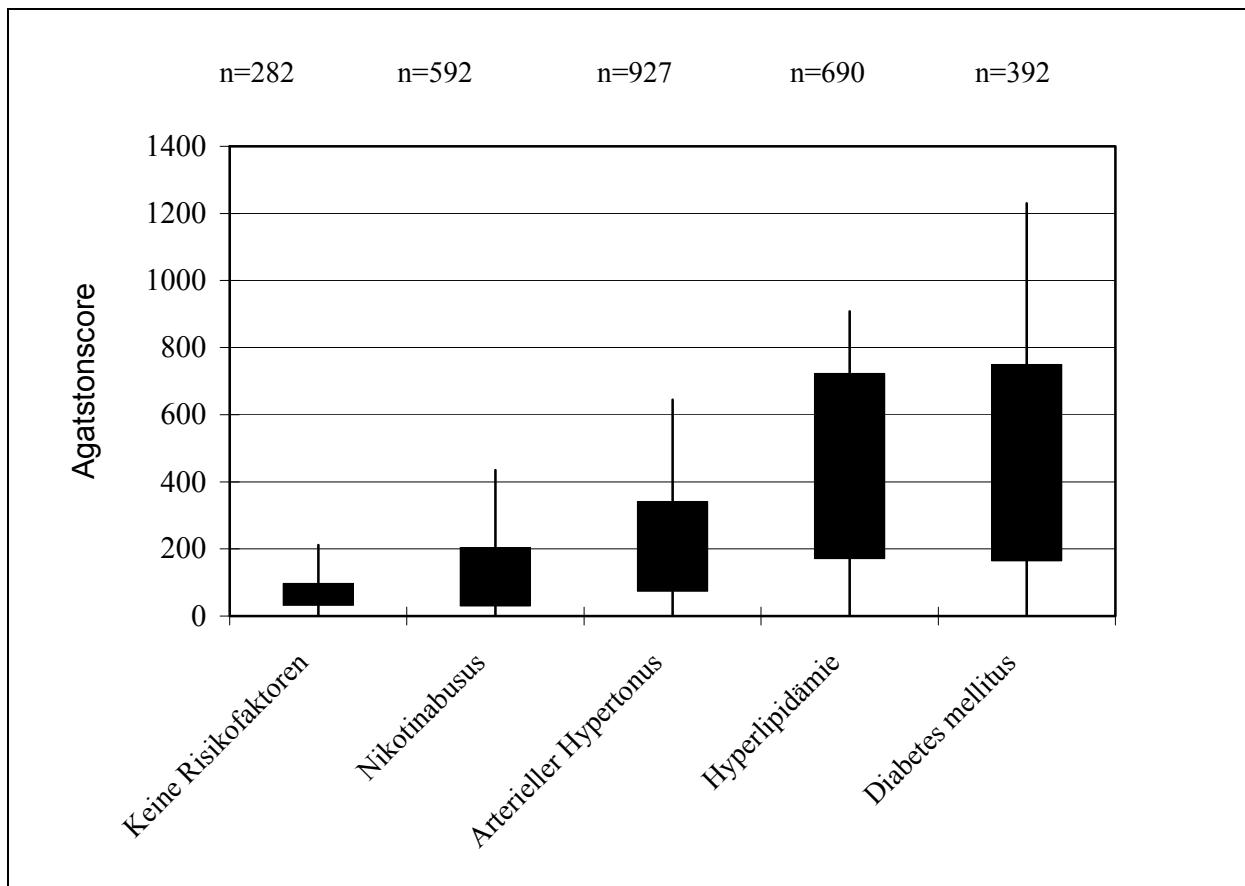
Um ein möglichst umfassendes Bild des Gesamtkollektives erstellen zu können wurden die Patienten über familiäre Belastungen im Bereich des Herz-Kreislaufsystems (57,5%), und Nikotinabhängigkeit (38,3%) befragt.

Abschließend wurde der BMI berechnet (26,3) und der Anteil der Personen mit Diabetes Melitus Typ 2 am Gesamtkollektiv ermittelt (25,1%). Patienten mit Diabetes Typ 1 wurden aus der Untersuchung ausgeschlossen, da der Einfluss dieser endokrinologischen Erkrankung auf den Lp(a) Stoffwechsel noch nicht abschließend geklärt ist und somit eine unkalkulierbare Beeinflussung der Ergebnisse dieser Arbeit nicht ausgeschlossen werden kann.

Eine Übersicht der im Text dargestellten Daten des Gesamtkollektives kann Tabelle 1 und Figur entnommen werden. Dort ist auch die genaue Aufteilung zwischen männlichen und weiblichen Patienten zu entnehmen

#### 4.1.1.1 Verteilung der Agatstonscores anhand der Kardiovaskulären Risikofaktoren

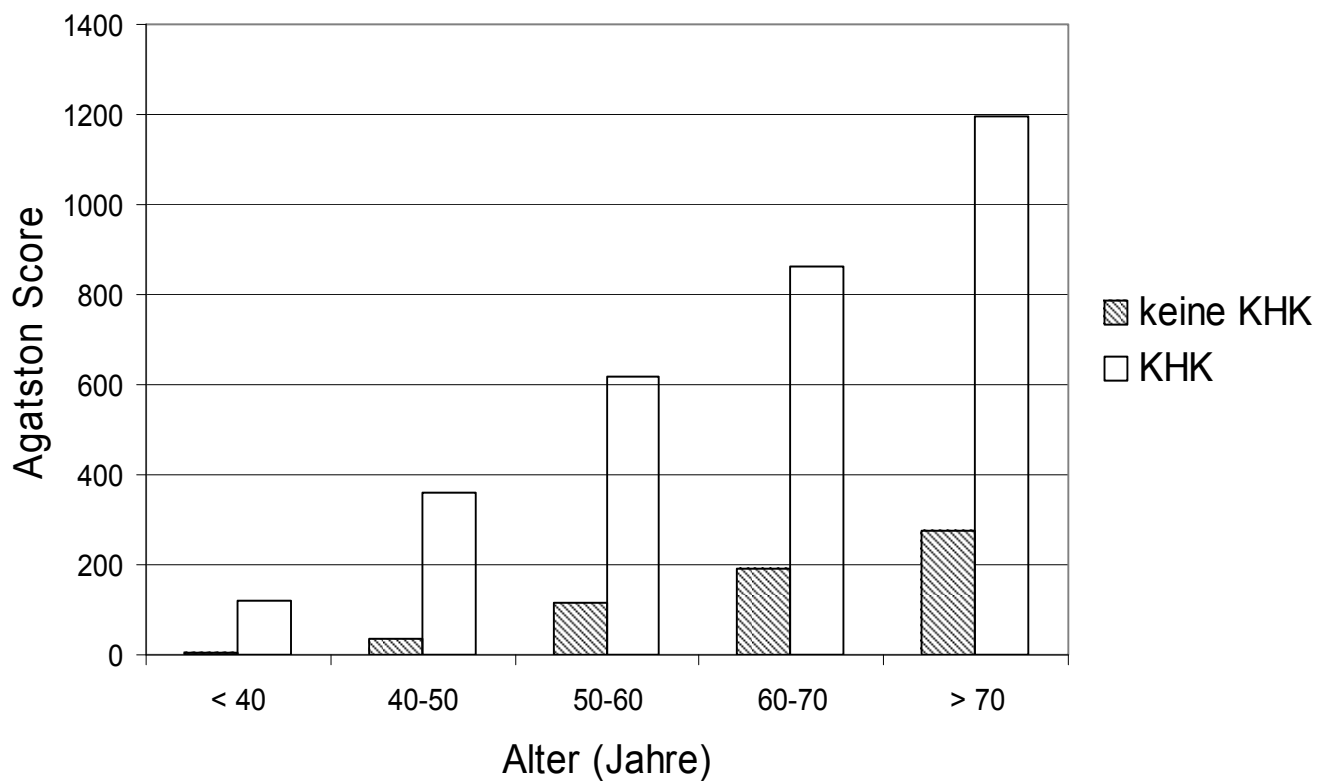
Die unserem Gesamtkollektiv entsprechende Verteilung der Agatstonscores in Abhängigkeit der unterschiedlichen kardiovaskulären Risikofaktoren kann Diagramm 1 entnommen werden. Der Agatstonscore war in den Gruppen mit kardiovaskulären Risikofaktoren signifikant höher als bei Patienten ohne Risikofaktoren. Besonders in der Patientengruppe mit Diabetes mellitus Typ2 ergab sich der höchste Anstieg der Scores. Es zeigte sich in allen Risikogruppen eine große Spannweite der Scores, die über alle Altersklassen hinweg gleich verteilt war. Mit dem EBCT kann der Koronarkalk zuverlässig bestimmt werden. Zusammen mit der Bestimmung der Lp(a) Werten im Serum und nach Kenntnis der individuellen Risikofaktoren ergibt sich aussagekräftiges, persönliches Risikoprofil“ des jeweiligen Patienten (Diagramm 1).



**Diagramm 1:** Agatston score in Abhängigkeit der kardiovaskulären Risikofaktoren

#### 4.1.1.2. Verteilung Agatston Score bei Patientin mit und ohne Koronare Herzerkrankung

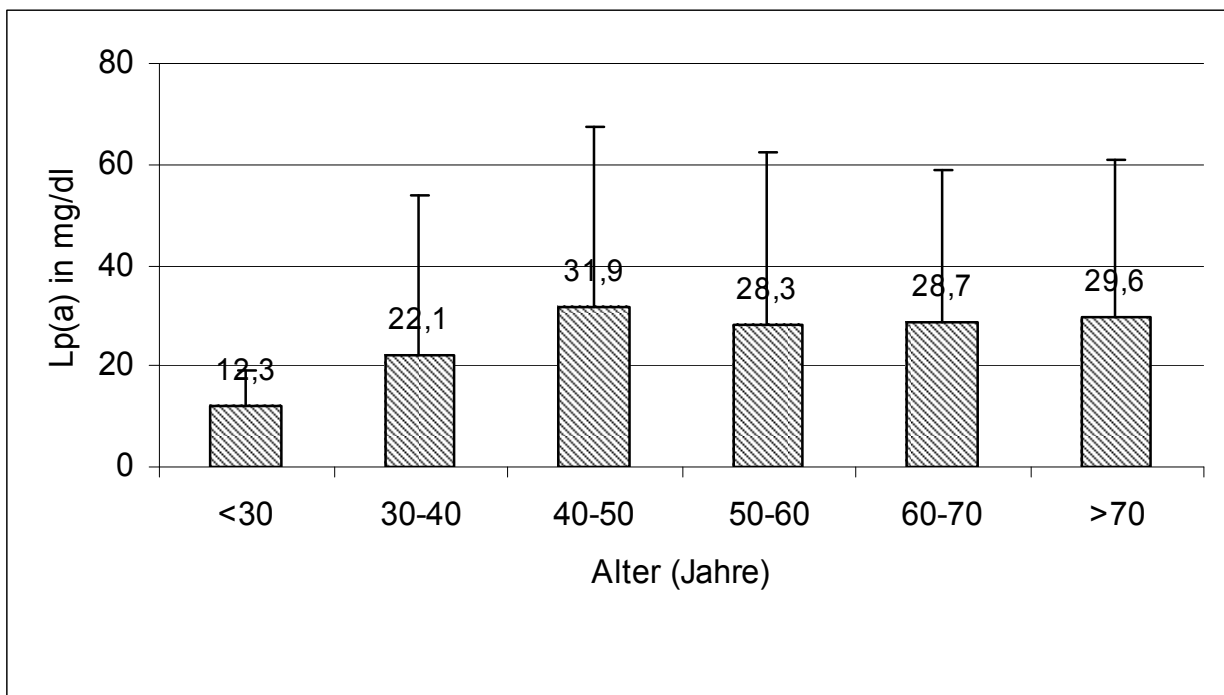
Ein Vergleich von Patienten mit KHK versus Patienten ohne KHK bei steigendem Lebensalter stellt Diagramm 2 dar. Es zeigt sich eine Zunahme der koronaren Verkalkung bei steigendem Lebensalter, sowohl bei Patienten mit, als auch ohne KHK. Die Höhe der Koronarverkalkung gemessen anhand des Agatston Scores liegt jedoch bei Patienten mit bekannter KHK signifikant höher als bei Patienten ohne KHK (siehe Diagramm 2).



**Diagramm 2:** Agatston Score bei Patientin mit und ohne Koronare Herzerkrankung

### 4.1.1.3 Verteilung der Lp(a) Werte im untersuchten Gesamtkollektiv

Die Verteilung der Lp(a) Werte in unserem Gesamtkollektiv stellt sich wie folgt in der unten genannten Tabelle dar. Mit dem Lebensalter stieg die Lp(a) Konzentration im Blut, wobei ein nahezu gleich bleibender Durchschnittswertes der Lp(a) Serumkonzentrationen im Blut ab einem Lebensalter von circa 40 Jahren zu beobachten war. Eine große Spannweite der Serumkonzentrationen von Lp(a) war über alle Altersgruppen hinweg zu beobachten. Diese Spannweite spiegelt das individuelle Risikoprofil des einzelnen Patienten wieder ( siehe Diagramm3).



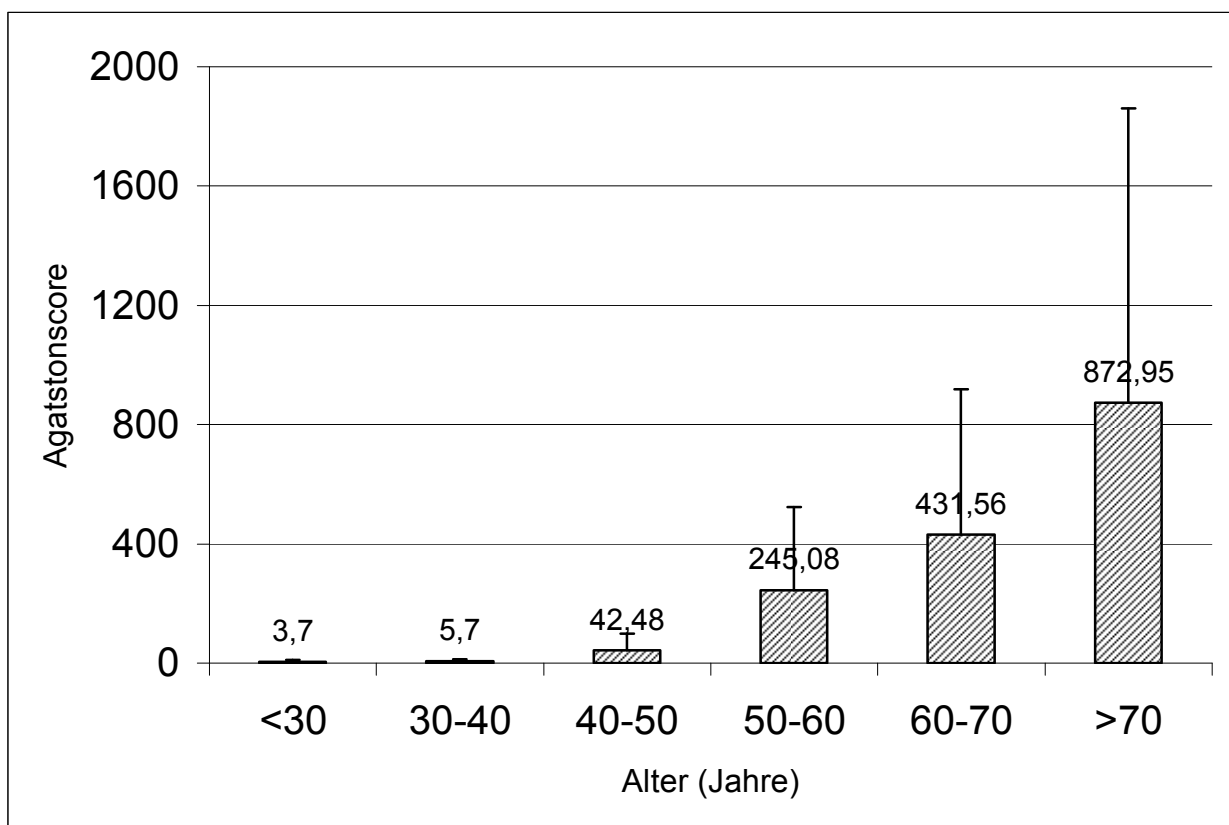
**Diagramm 3:** Verteilung der Lp(a) Serumwerte im Gesamtkollektiv von 1560 untersuchten Patienten in den verschiedenen Altersgruppen

#### 4.1.2. Verteilung des Kalkscores im Gesamtkollektiv

Um eine Aussage über den Zusammenhang zwischen hohen Lp(a) Serumwerten und einer möglichen Verkalkung der Koronarien zu machen muß die Verteilung des Kalkscores innerhalb der verschiedenen Altersgruppen aller untersuchten 1560 Patienten berechnet werden.

Die Verteilung des Kalkscores zeigt dabei einen ähnlichen Verlauf wie bei einer großen Population von Personen wie z.B. der Gesamtbevölkerung der Bundesrepublik Deutschland:

In jungen Jahren (< 30) ist so gut wie keine Verkalkung zu erwarten, während mit zunehmendem Alter der Grad der Verkalkung der Koronargefäße zunimmt (siehe Tabelle 2 und Diagramm 4).



**Diagramm 4:** Verteilung des Kalziumscores nach Agatston nach verschiedenen Altersgruppen im Gesamtkollektiv von 1560 untersuchten Patienten.



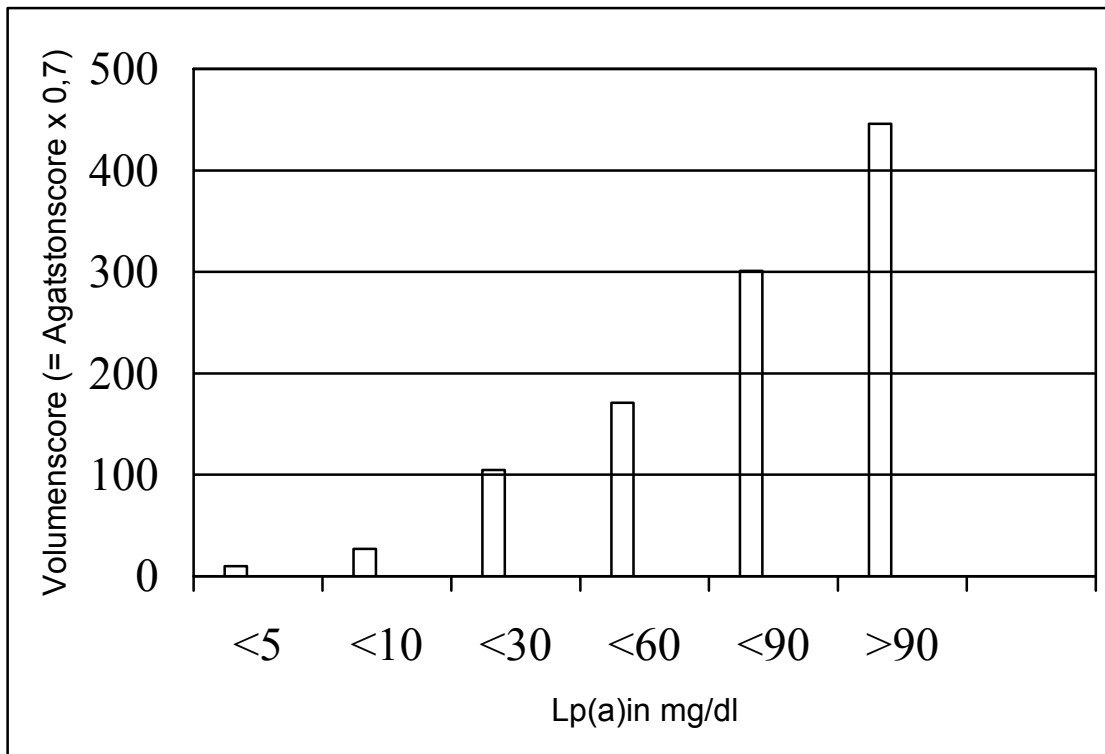
<b>Alter (a)</b>	<b>Agatstonscore</b>
<30	3,7 ± 6,8
30 - 40	5,7 ± 6,4
40 -50	42 ± 56
50 -60	245 ± 279
60 -70	431 ± 487
>70	872 ± 987

**Tabelle 2:** Altersverteilung des Kalkscores nach Agatston im Gesamtkollektiv

#### 4.1.3. Verteilung der Agatstonscores bei zunehmenden Lp(a) – Serumwerten

Die Verteilung bzw Höhe der Agatstonscores unseres gesamten Patientenkollektives ergibt sich mit zunehmenden Lp(a) Werten wie in Diagramm 5 und Tabelle 3 dargestellt.

Eine Zunahme der Agatstonscores (als Marker für eine koronare Verkalkung) geht mit Zunahme der Lp(a) Werten einher. Es zeigt sich eine große Spannweite der Agatstonscores bei allen Lp(a) Serumwerten.



**Diagramm 5:** Verteilung der Agatstonscores bzw. Volumenscores bei zunehmenden Lp(a) Werten (Volumenscore = Agatstonscore x 0,7)

Volumenscores	Lp(a) in mg/dl
10±5	≤5
27±7	≤10
105±21	≤30
171±45	≤60
301±56	≤90
446±57	>90

**Tabelle 3:** Verteilung der Agatstonscores bzw. Volumenscores bei zunehmenden Lp(a) Werten (Volumenscore = Agatstonscore x 0,7)

## 4.2. Kalkscore bei Patienten mit erhöhtem Lp(a) – Serumspiegeln

Um den Einfluß von Lp(a) auf die Verkalkung der Koronarien und somit auf eine mögliche KHK untersuchen zu können, wird das Gesamtkollektiv von 1560 Patienten in zwei Gruppen aufgeteilt (siehe Tabelle 3):

Der ersten Gruppe sind Patienten mit erhöhten Lp(a) Serumwerten (>30 mg/dl), der zweiten Gruppe Patienten mit normalem Lp(a)

(<30 mg/dl) zugeordnet. 419 Patienten (300 Männer und 119 Frauen) mit einem Durchschnittsalter von  $57,2 \pm 18,9$  Jahren weisen ein Lp(a)

>30 mg/dl ( $65,2 \pm 32,4$  mg/dl) auf und 1141 Patienten (823 Männer und 318 Frauen) mit einem Durchschnittsalter von  $58,3 \pm 19,2$  Jahren haben ein Lp(a)

<30 mg/dl ( $11,04 \pm 6,6$  mg/dl). Der BMI unterscheidet sich in den beiden Patientenkollektiven kaum und liegt bei 26,3 für Lp(a)

>30 mg/dl und 26,5 für Lp(a) <30 mg/dl.

Auswahlkriterien	Lp(a) > 30	Lp(a)<30	Signifikanz
Untersuchte Patienten (n)	419	1141	
Männlich / Weiblich (n)	300 / 119	823 / 318	
Durchschnittsalter (a)	$57,2 \pm$	$58,3 \pm$	n.s.
Serum-Lp(a) (mg/dl)	$65,2 \pm 32,4$	$11,04 \pm 6,6$	s.
Serum-LDL (mg/dl)	$137,1 \pm 39,0$	$130,1 \pm 37,5$	n.s.
Serumtriglyceride (mg/dl)	$161,3 \pm 100,8$	$172,8 \pm 166,8$	n.s.
Body Maß Index (%)	26,3	26,5	n.s.
Diabetes Typ 2 (%)	27,9	24,1	n.s.
HbA1c der Personen mit Diabetes Typ 2 (%)	$7,9 \pm 2,8$	$7,9 \pm 2,4$	n.s.
Arterielle Hypertonie (%)	57,3	60,2	n.s.
Raucher (%)	37,6	35,0	n.s.

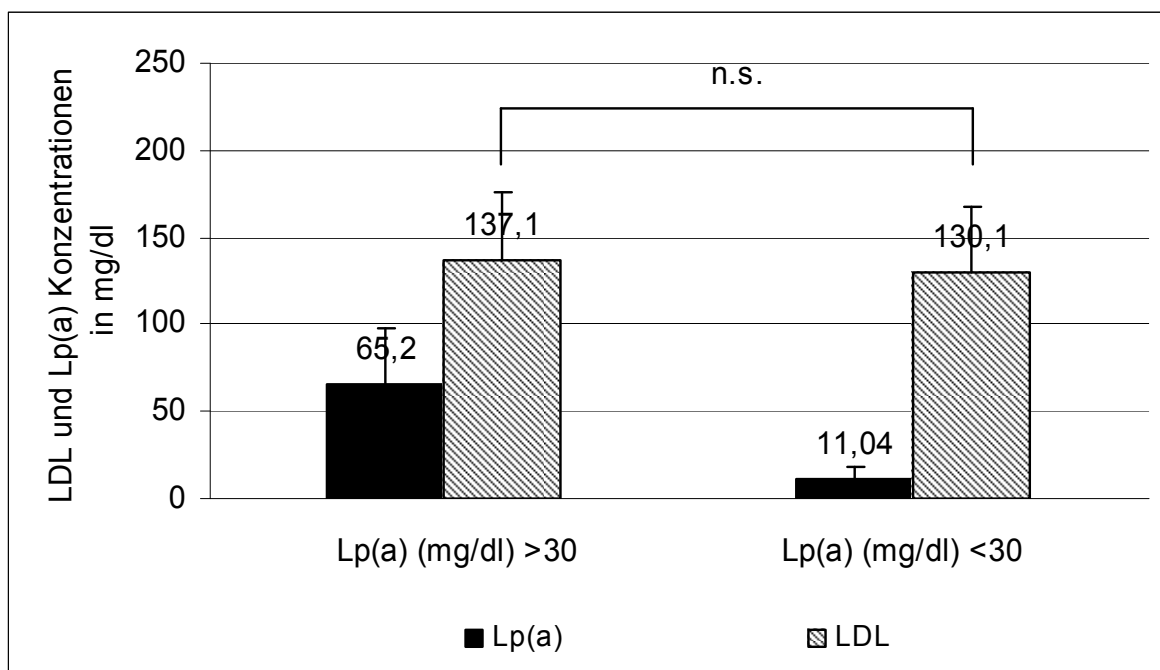
**Tabelle 4:** Beschreibung des Patientenkollektives, das folgenden zu untersuchenden Hauptkriterien entspricht: Alle LDL Serumwerte und Unterteilung in zwei Gruppen, Lp(a) >30 mg/dl und Lp(a) <30 mg/dl.

Für die Auswertung der Ergebnisse ist es wichtig, die durchschnittlichen LDL – Serumkonzentrationen der beiden Patientenkollektive zu kennen. Nur so können genaue Aussagen über die alleinige Lp(a) Wirkung auf den Kalkscore gemacht werden. Auch einer möglichen Beeinflussung des Ergebnisses durch unterschiedlich hohe LDL Werte bei den beiden Patientengruppen kann so Rechnung getragen werden.

Hierfür sollen die durchschnittlichen LDL – Serumwerte der beiden Patientenkollektive errechnet werden:

Für Lp(a) >30 mg/dl beträgt der LDL Wert  $137,1 \pm 39,0$  mg/dl und für Lp(a) <30 mg/dl beträgt der LDL Wert  $130,1 \pm 37,5$  mg/dl.

Somit liegt kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Patientengruppen hinsichtlich ihrer LDL Werte vor (siehe Tabelle 4 und Diagramm 6).



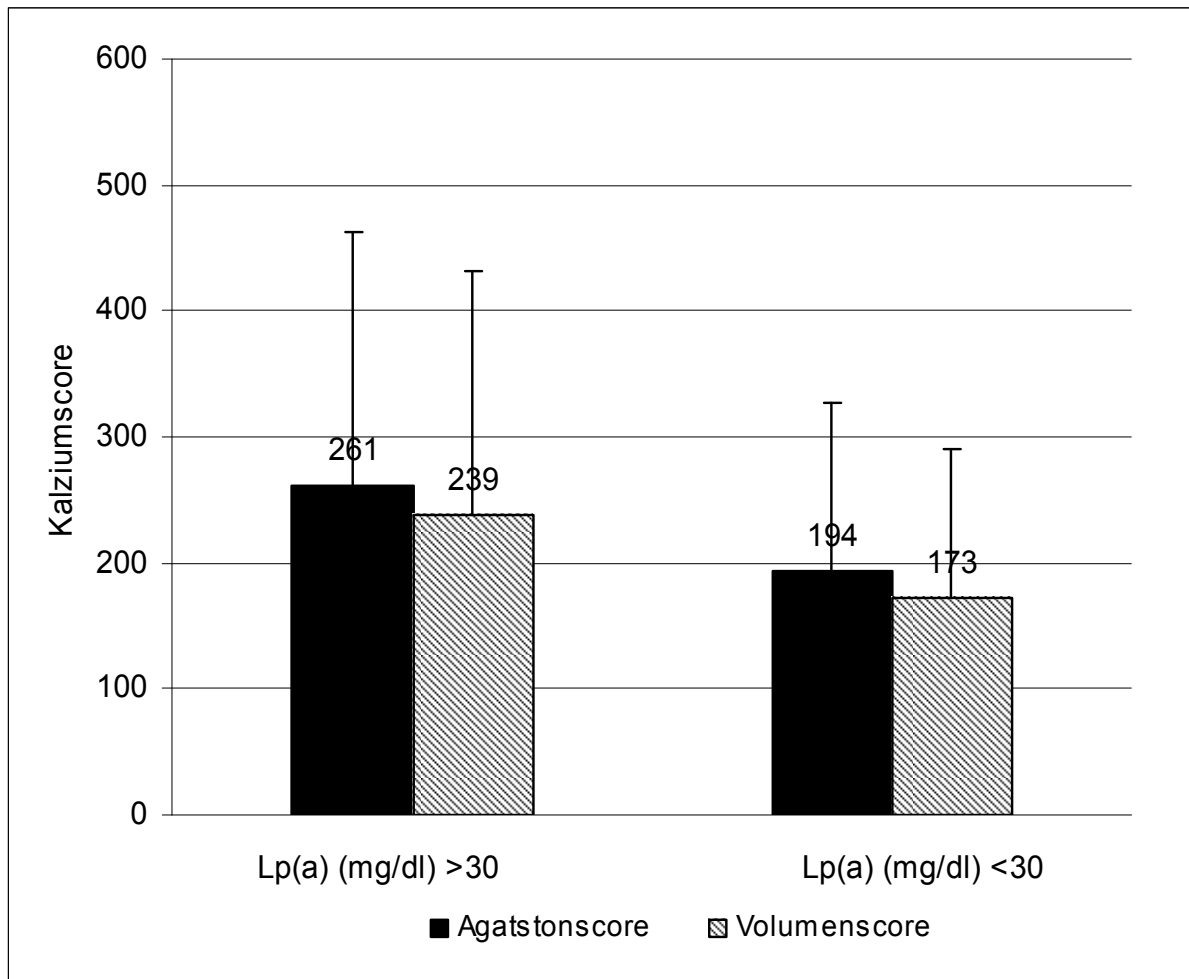
**Diagramm 6:** Lp(a) und LDL Werte im Vergleich nach Tabelle 4

Bei den Serumtriglyceridwerten ( $161,3 \pm 100,8$  mg/dl für Lp(a) >30 mg/dl und  $172,8 \pm 166,8$  für Lp(a) < 30 mg/dl) und bei den HbA1c Werten für die Personen mit Diabetes Typ 2 (7,9 % für Lp(a) > und < 30 mg/dl) zeigen sich ebenfalls keine signifikanten Unterschiede für die beiden untersuchten Gruppen.

Ein deutlicher Unterschied ist bei den Kalkscores (Agatstonscore und Volumenscore) festzustellen (siehe Diagramm 7):

Während für Lp(a) <30 mg/dl der Agatstonscore  $194 \pm 133$  (Volumenscore:  $173 \pm 117$ ) beträgt, sind die beiden Kalcscores für die Personen mit Lp(a) >30 mg/dl statistisch signifikant erhöht.

Der Agatstonscore beträgt hier  $261 \pm 201$ , der Volumenscore  $239 \pm 143$ .



**Diagramm 7:** Kalziuscore bei allen untersuchten Patienten für Lp(a) >30 mg/dl und Lp(a) <30 mg/dl nach den Kriterien von Tabelle 4

### 4.3. Kalkscore bei Patienten mit erhöhtem Lp(a) – und normalen LDL - Serumspiegeln

Ist Lp(a) ein Risikofaktor für die Entstehung einer KHK bzw. welche Wirkung hat es auf die Kalziumscores bei Patienten mit normalem Serum LDL – Cholesteringehalt von < 160 mg/dl?

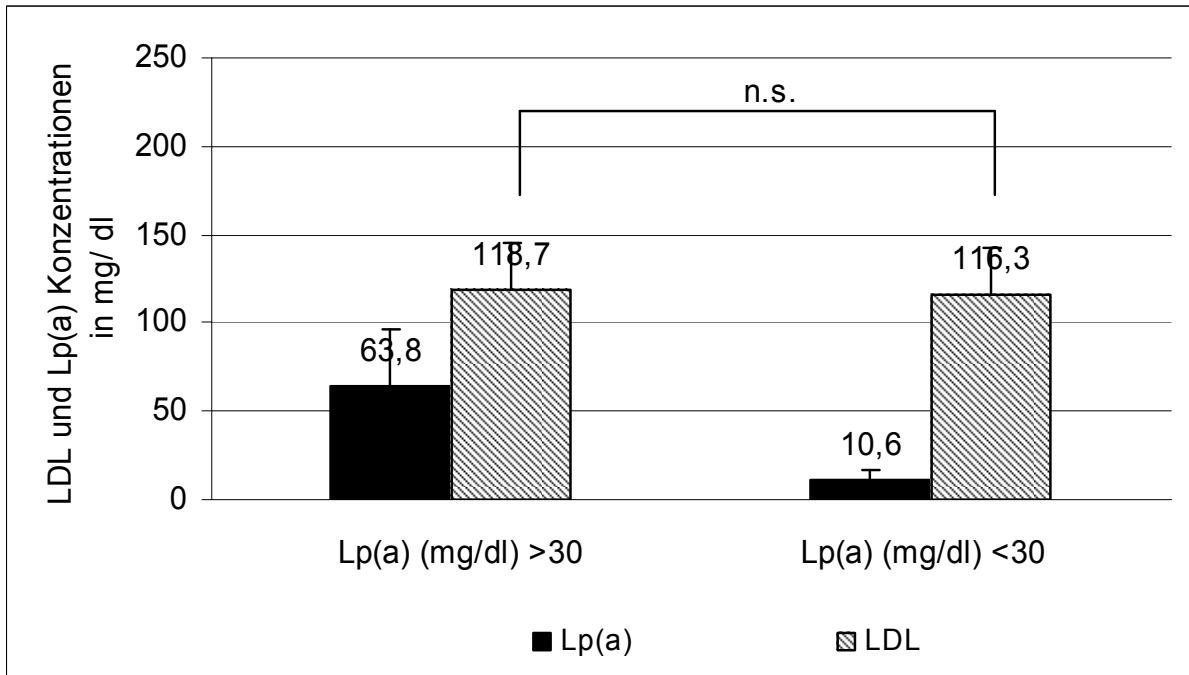
Zur Beantwortung dieser Frage werden nur Patienten ausgewählt deren LDL Serumspiegel <160 mg/dl ist. Dieses Kollektiv wird dann in eine Gruppe von Patienten mit Lp(a) >30 mg/dl und Lp(a) <30 mg/dl aufgeteilt (siehe Tabelle 4). Anschließend werden die Kalkscores der beiden Unterkollektive ermittelt.

307 Personen (224 Männer und 83 Frauen) mit einem Durchschnittsalter von  $57,9 \pm 21,3$  Jahren haben ein Lp(a) >30 mg/dl ( $63,8 \pm 32,4$  mg/dl) und 893 Personen mit einem durchschnittlichen Alter von  $56,8 \pm 22,3$  Jahren weisen ein Lp(a) <30 mg/dl ( $10,6 \pm 6,4$  mg/dl) auf. Der BMI der beiden Gruppen unterscheidet sich kaum und liegt bei 26,8 für die Personen mit Lp(a) >30 mg/dl bzw. 25,6 für Lp(a) <30 mg/dl.

Auswahlkriterien	Lp(a) > 30	Lp(a)<30	Signifikanz
Untersuchte Patienten (n)	307	893	
Männlich / Weiblich (n)	224 / 83	674 / 219	
Durchschnittsalter (a)	$57,9 \pm 21,3$	$56,8 \pm 22,3$	n.s.
Serum-Lp(a) (mg/dl)	$63,8 \pm 32,4$	$10,6 \pm 6,4$	
Serum-LDL (mg/dl)	$118,7 \pm 26,4$	$116,3 \pm 26,3$	n.s.
Serumtriglyceride (mg/dl)	$155,1 \pm 102,2$	$171,2 \pm 181,0$	n.s.
Body Maß Index	26,8	25,6	n.s.
Diabetes Typ 2 (%)	25,7	23,1	n.s.
Hba1c	$7,2 \pm 2,8$	$7,9 \pm 2,9$	n.s.
Arterielle Hypertonie (%)	57,7	62,3	n.s.
Raucher (%)	38,6	36,0	n.s.

**Tabelle 5:** Beschreibung des Patientenkollektives, das folgenden zu untersuchenden Hauptkriterien entspricht: Alle Serum LDL – Werte < 160 mg/dl ; Unterteilung in Lp(a) > 30 mg/dl und Lp(a) <30mg/dl

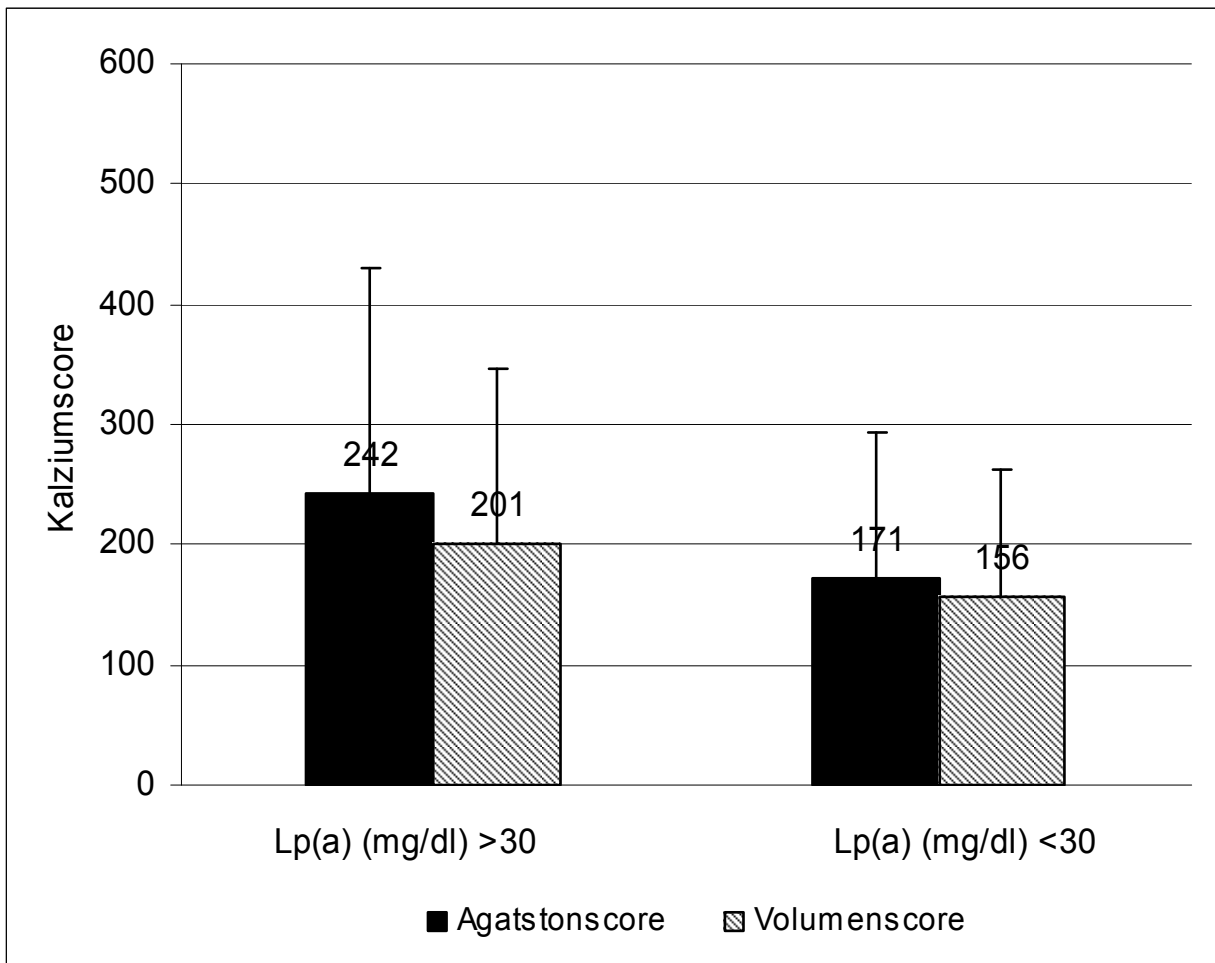
Aus demselben Grunde wie bei Punkt 4.3. dieser Arbeit müssen die LDL Werte der beiden Unterkollektive errechnet werden. Hierbei ergeben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede: Der LDL Serumwert für Lp(a) >30 mg/dl liegt bei  $118,7 \pm 26,4$  mg/dl bzw. für Lp(a) <30 mg/dl bei  $116,3 \pm 26,3$  mg/dl (siehe Tabelle 5 und Diagramm 8).



**Diagramm 8:** Lp(a) und LDL Werte im Vergleich nach Tabelle 5

Auch bei den Serumtriglyceridwerten ( $155,1 \pm 102,2$  mg/dl für Lp(a) >30 mg/dl und  $171,2 \pm 181,0$  mg/dl für Lp(a) <30 mg/dl) und dem HbA1c sind keine signifikanten Unterschiede innerhalb des Kollektives festzustellen (siehe Tabelle).

Ein wichtiger Unterschied ist jedoch bei den Kalkscores der beiden Patientengruppen auszumachen. Der Kalkscore für die Patientengruppe mit einem Lp(a) <30 mg/dl liegt bei  $171 \pm 123$  (Agatstonscore) und  $156 \pm 106$  (Volumenscore). Statistisch signifikant höher sind die Kalkscores bei Patienten mit zu hohen Lp(a) Serumspiegeln: Der Agatstonscore beträgt  $242 \pm 189$ , der Volumenscore  $201 \pm 146$  siehe Diagramm 9).



**Diagramm 9:** Kalziuscore bei den untersuchten Patienten nach Kriterien von Tabelle 4 für LDL<160 mg/dl.



#### 4.4. Kalkscore bei Patienten mit erhöhten Lp(a) – und LDL - Serumspiegeln

Um zu klären ob Lp(a) auch bei überhöhten LDL Serumwerten (>160 mg/dl) ein Risikofaktor für die Entstehung einer KHK ist, müssen neue Auswahlkriterien gestellt werden:

Es sollen nur Patienten mit einem Serum LDL – Cholesteringehalt von >160 mg/dl bezüglich ihres Kalkscores und den Lp(a) Serumwerten untersucht werden (siehe Tabelle 6).

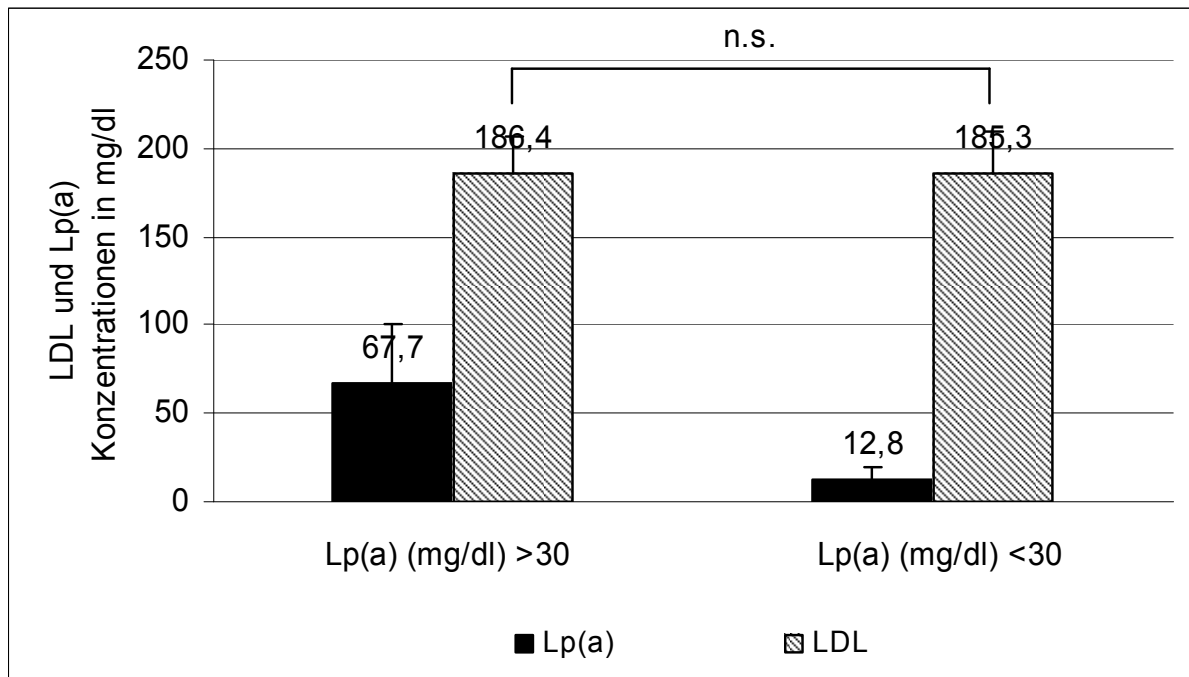
Dieses Kollektiv wird wiederum nach Personen mit überhöhten Lp(a) Serumspiegeln (> 30 mg/dl) und mit normalen Lp(a) Serumspiegeln (< 30 mg/dl) unterteilt. Dabei haben 112 Patienten (76 Männer und 36 Frauen) mit einem Durchschnittsalter von  $58,3 \pm 19,7$  Jahren ein Lp(a) >30 mg/dl ( $67,7 \pm 32,2$  mg/dl) und 248 Patienten (149 Männer und 99 Frauen) mit einem Durchschnittsalter von  $57,9 \pm 19,9$  Jahren weisen ein Lp(a) <30 mg/dl ( $12,8 \pm 7,1$ ) auf. Der BMI der beiden Patientengruppen unterscheidet sich kaum. Er liegt bei 26,5 für die Gruppe Lp(a) >30 mg/dl und bei 26,4 für Lp(a) <30 mg/dl.

Auswahlkriterien	Lp(a) > 30	Lp(a) <30	Signifikanz
Untersuchten Patienten (n)	112	248	
Männlich / Weiblich (n)	76 / 36	149 / 99	
Volumenscore	$301 \pm 245$	$205 \pm 181$	
Serum-Lp(a) (mg/dl)	$67,7 \pm 32,2$	12,8	
Serum-LDL (mg/dl)	$186,4 \pm 20,7$	$185,3 \pm 23,7$	n.s.
Serumtriglyceride (mg/dl)	$179,2 \pm 96,1$	$176,1 \pm 88,4$	n.s.
Body Maß Index	26,5	26,4	n.s.
Diabetes Typ 2 (%)	33,9	27,8	n.s.
HbA1c der Personen mit Diabetes Typ 2 (%)	$7,9 \pm 2,6$	$7,9 \pm 2,3$	n.s.
Arterielle Hypertonie (%)	56,3	52,8	n.s.
Raucher (%)	39,6	38,05	n.s.

**Tabelle 6:** Beschreibung des Patientenkollektives, das folgenden zu untersuchenden Hauptkriterien entspricht: Alle Serum LDL – Werte >160 mg/dl; Unterteilung in Lp(a) > 30mg/dl bzw., Lp(a) < 30 mg/dl.

Wie auch beim Gesamtkollektiv liegt hier beim Unterkollektiv für LDL >160 mg/dl kein statistisch signifikanter Unterschied für die LDL Serumwerte der zwei Patientengruppen vor:

Der LDL Durchschnittswert für Lp(a) >30 beträgt  $186,4 \pm 20,7$  mg/dl, der Wert für Lp(a) <30 mg/dl ist  $185,3 \pm 23,7$  (siehe Tabelle 6 und Diagramm 10).



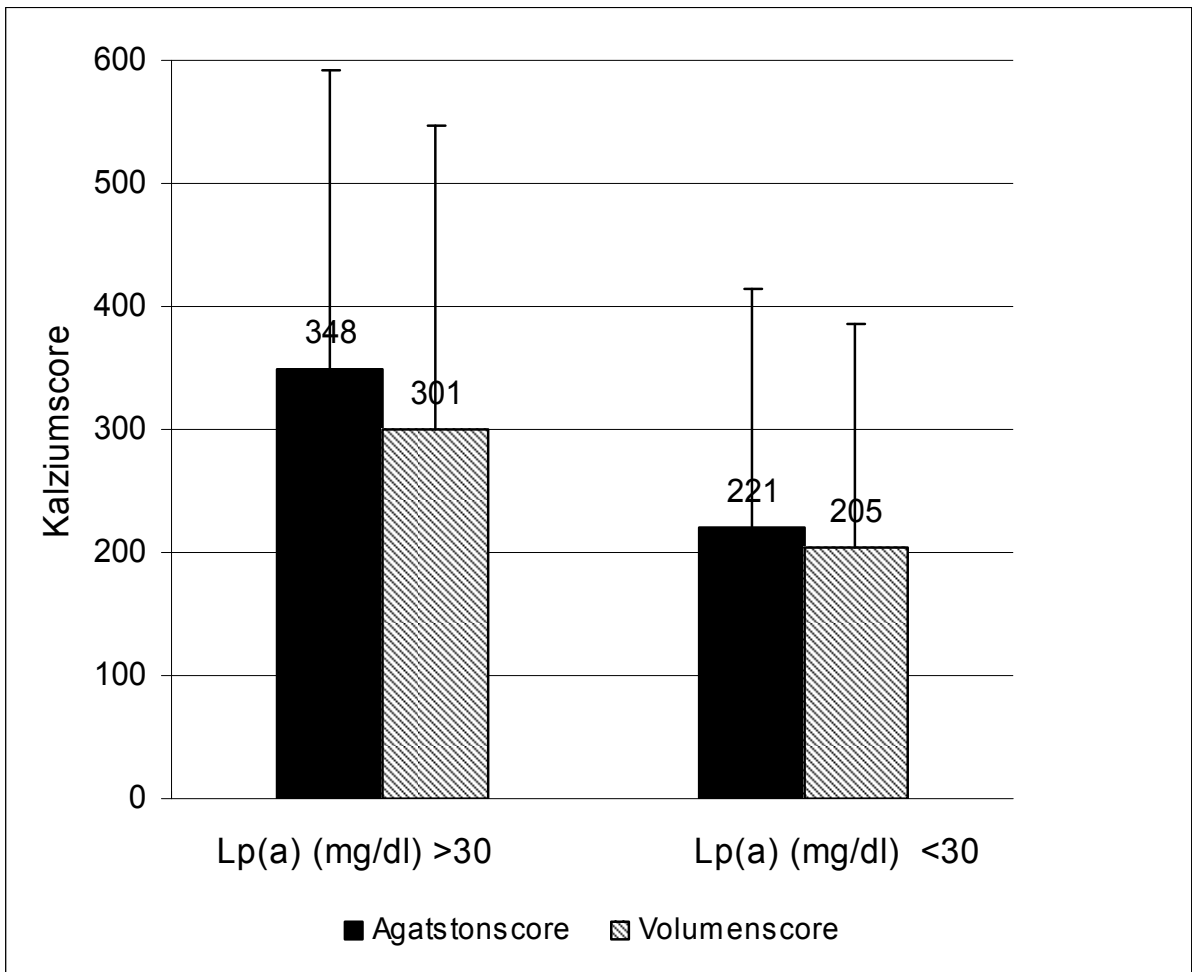
**Diagramm 10:** Lp(a) und LDL Werte im Vergleich nach Tabelle 6

Auch bei den Serumtriglyceriden ( $179,2 \pm 96,1$  mg/dl für Lp(a) >30 mg/dl und  $176,1 \pm 88,4$  mg/dl für Lp(a) <30 mg/dl) und dem HbA1c für Patienten mit Diabetes Typ 2 zeigen sich keine signifikanten Unterschiede bzw. ist das Kollektiv sehr homogen.

Die Risikofaktoren für eine KHK und deren Bedeutung für diese Arbeit sind ja bereits diskutiert worden.

Der größte Unterschied der beiden Patientenkollektive ist jedoch beim Kalkscore (Agatstonscore und Volumenscore) auszumachen:

Für Patienten mit Lp(a) <30 mg/dl errechnet sich ein durchschnittlicher Score von  $221 \pm 194$  (Agatston) bzw.  $205 \pm 181$  (Volumenscore). Patienten mit einem erhöhten Lp(a) >30 mg/dl weisen einen statistisch signifikant erhöhten Kalkscore von  $348 \pm 244$  (Agatston) bzw.  $301 \pm 245$  (Volumenscore) auf (Diagramm 11).



**Diagramm 11:** Kalziuscore bei den untersuchten Patienten nach Kriterien von Tabelle 5 für LDL<160 mg/dl.

## 5. Diskussion

Dem 1963 von Kare Berg et al entdeckten Lp(a) wird atherogene Wirkung aufgrund seiner molekularen Struktur und seiner „Verwandtschaft“ zu anderen Plasmabestandteile zugeschrieben<sup>115</sup>:

Lp(a) kann aufgrund seiner funktionalen und strukturellen Ähnlichkeit zu Plasminogen mit diesem um die Bindung an Fibrin konkurrieren, ohne jedoch enzymatisch aktiv zu werden<sup>116 117 118</sup>. Es beeinträchtigt somit die Fibrinolyse und die perizelluläre Proteolyse. Da Lp(a) neben dieser Beeinträchtigung der Fibrinolyse noch Bestandteile des LDL enthält bzw. ihm im molekularen Aufbau sehr ähnelt, ist der Verdacht der atherogenität des Lp(a) berechtigt. Mehrere epidemiologische Studien haben diese Vermutung erhärtet<sup>119 120</sup>. Sie stellen einen Zusammenhang zwischen hohen Lp(a) Plasmaspiegeln und dem Risiko cerebrovaskuläre und kardiovaskuläre Erkrankungen zu erleiden her, insbesondere dann, wenn additiv andere Risikofaktoren wie hohe LDL Serumspiegel, Rauchen und Diabetes mellitus Typ 2 beim Patienten vorhanden sind.

Ziel dieser Arbeit war es, nachzuweisen, daß Lp(a) ein eigenständiger Risikofaktor für die Entstehung einer koronaren Atherosklerose ist. Daher wurden bei insgesamt 1560 Patienten die Lp(a) Konzentrationen und verschiedenen begleitenden kardiovaskulären Risikofaktoren hinsichtlich Ihrer atherosklerotischen Belastung durch die EBCT untersucht.

### 5.1. Bestimmung der koronaren Atherosklerose durch die EBCT

Das Ausmaß der koronaren Atherosklerose wurde dabei durch Nachweis koronarer Verkalkungen durch die Elektronenstrahltomographie bestimmt.

Die EBCT hat sich als zuverlässige Methode zum Nachweis koronarer Verkalkungen erwiesen, auch initiale Mikroverkalkungen der Koronarien können präzise nachgewiesen werden<sup>121</sup>. Der Agatston score und der Volumenscore haben sich dabei als geeignete Methode zur Quantifizierung der Verkalkungen mit einer hohen inter- und intraobserver Genauigkeit erwiesen<sup>122123</sup>.

Auch die klinische Bedeutung der koronaren Verkalkung ist inzwischen sehr gut evaluiert wurden. So ist die koronare Herzkrankheit mit Indikation zur Intervention mit einem sigifikant höherem Kalkscore assoziiert<sup>124</sup>. Auch konnte der Koronarkalk als prädiktiver Faktor für kardiovaskuläre Ereignisse (Myokardinfarkt und plötzlicher Herztod) etabliert werden. Die diagnostische Genauigkeit des Koronarkalk ist dabei der Risikostratifizierung durch die

konventionellen Risikofaktoren überlegen<sup>125126127</sup> Es ist anzunehmen, dass durch die Bestimmung des Koronarkalk das individuelle Ausmaß der atherosklerotische Belastung des Patienten, induziert von den jeweiligen bekannten und auch unbekanntem kardiovaskulären Risikofaktoren, abgebildet werden kann. Dies ist damit als Grund für die hohe Genauigkeit in der Prädiktion koronare Ereignisse anzusehen<sup>128129130</sup>.

In Folge dieser Ergebnisse wurde die Koronarkalkbestimmung auch bereits erfolgreich zur Therapiekontrolle antiatherosklerotischer Therapien wie z.B. Statintherapie und Hormonersatztherapie eingesetzt<sup>131132133</sup>.

Insgesamt kann somit die Koronarkalkbestimmung durch die Elektronenstrahltomographie als zuverlässige Methode zur Bestimmung der individuellen atherosklerotischen Belastung angesehen werden. Auch die klinische Relevanz der Koronarkalkbestimmung kann als ausreichend belegt angesehen werden, wie auch die Aufnahme des Koronarkalks als Risikofaktor in den Leitlinien zur Prävention der koronaren Herzkrankheit der European Society of Cardiology zeigt<sup>134</sup>.

Zunächst wurden in unserer Untersuchung sowohl Kalk als auch Volumenscore bestimmt, es zeigt sich dabei eine sehr hohe Korrelation zwischen beiden Scoresystemen, auch wiesen beide Scoresysteme mit 10 bzw. 9 Prozent eine sehr gering Interobservervariabilität auf. Wie auch in anderen Publikationen vorbeschrieben, können somit beide Verfahren zur Quantifizierung des Koronarkalk herangezogen werden<sup>135136137 138</sup>.

Aufgrund der Schichtdickenunabhängigkeit wurde in den weiteren Darstellungen dann der Volumenscore verwendet, wie auch in den meisten neueren Publikationen. In der vorliegenden Studie zeigte sich wie auch in den vorbeschriebenen Kollektiven ein signifikant höherer Kalkscore bei Männern im Vergleich zu Frauen bei gleichzeitig konstantem Anstieg des Kalkscores mit dem Alter. Auch wiesen Patienten mit koronarer Herzerkrankung einen signifikant höheren Kalkscore im Vergleich zu Patienten ohne KHK auf. Insgesamt ergibt sich eine typische Verteilung des Agatston-score innerhalb des Studienkollektivs.

## **5.2. Lipoprotein (a) Konzentrationen im Studienkollektiv**

Das Kollektiv wies insgesamt einen reduzierten Frauenanteil von Prozent auf, dabei war bei Frauen die Lipoprotein (a) Konzentration signifikant reduziert. Eine erhöhte Lipoproteinkonzentration wiesen insgesamt 27 (%) Männer und 37(%) Frauen auf, dabei wurde eine Konzentration von über 30ng/ml als pathologisch gewertet. Auch wenn damit insgesamt der Anteil der Patienten mit einer erhöhten Lipoprotein a Konzentration erhöht war, entsprach innerhalb des Kollektivs Die Altersverteilung der Lp(a) – Serumwerte denen eines Normkollektivs: Junge Patienten wiesen im Durchschnitt ein niedriges Lp(a) auf, ab einem Alter von 40 Jahren stiegen die durchschnittlichen Lp(a) – Serumspiegel an. Bei Patienten mit koronarer Herzerkrankung wurden signifikant höhere Lipoprotein a Konzentrationen bestimmt. Insgesamt wurde auch bei der Verteilung der Lipoprotein a Konzentrationen eine Verteilung beobachtet die mit den Ergebnissen anderer Studien übereinstimmt.<sup>139</sup>

## **5.3. Koronare Verkalkung in Abhängigkeit von Lipoprotein (a) Konzentrationen und kardiovaskulären Risikofaktoren**

Insgesamt wiesen Patienten mit erhöhter Lipoprotein a Konzentration einen signifikant höheren Volumenscore im Vergleich zu Patienten mit normwertigen Lipoprotein a Konzentrationen auf. Eine ausgeprägtere koronare Verkalkung konnte dabei in allen Altersgruppen mit erhöhten Lp (a) Konzentrationen nachgewiesen werden. Diese Differenz wurde sowohl bei Männer als auch bei Frauen beobachtet. Somit ist von einer zunehmenden koronaren Atherosklerose bei Patienten mit erhöhter Lipoprotein a Konzentration auszugehen, sowie einem damit verbundenem erhöhtem Risiko kardiovaskulärer Ereignisse.

Um eine intensiviertere koronare Atherosklerose bei Patienten mit erhöhter Lipoprotein (a) Konzentration aufgrund einer Häufung begleitender kardiovaskulärer Risikofaktoren, insbesondere einer begleitenden Hyperlipoproteinämie, auszuschließen, wurden der Volumenscore in verschiedenen Untergruppen mit Hypolipoproteinämie bestimmt:

Wie zu erwarten und in mehreren Studien vorherbeschrieben wiesen Patienten mit Hyperlipoproteinämie einen signifikant höheren Kalkscore im Vergleich zu Patienten mit normwertigen Cholesterinspiegeln<sup>140</sup>. Es zeigte sich jedoch wiederum ein signifikant höherer Kalkscore bei Patienten mit zusätzlich erhöhter Lipoprotein (a) Konzentration. Dies konnte wiederum in allen Altersgruppen bei Männern und Frauen beobachtet werden.

Unabhängig von Alter, Geschlecht, begleitenden Risikofaktoren konnte somit ein erhöhter Kalkscore bei Patienten mit erhöhter Lipoprotein (a) Konzentration nachgewiesen werden. Wie oben dargestellt ist ein erhöhter Kalkscore als Marker einer akzelerierter Atherosklerose anzusehen. Damit ist von einer erhöhten Prävalenz kardiovaskulärer Erkrankungen und auch einem erhöhten Risiko zukünftiger kardiovaskulärer Ereignisse in diesen Patienten mit erhöhtem Kalkscore bei vermehrter Lipoprotein (a) Konzentration auszugehen.

Dass Lipoprotein (a) als additiver Risikofaktor kardiovaskulärer Erkrankungen anzusehen ist, konnte insbesondere in der Prime Studie nachgewiesen werden. Somit sind diese Ergebnisse bzgl. Koronarer Verkalkungen auch durch entsprechende klinische Ergebnisse zu bestätigen.

Auch wenn somit ein weiterer Faktor in der Risikostratifizierung identifiziert werden konnte, ist die therapeutische Konsequenz erhöhter Lipoprotein (a) Spiegel und auch einer damit erhöhten koronaren Sklerose weiter unklar, da eine spezifische Therapie nicht gegeben ist. Weiter unklar ist bei der aktuellen Studienlage die therapeutische Konsequenz eines erhöhten Kalkscores, meist wird in prospektiven Studien ein Score über 400 bzw. über der 75. Perzentile als Grenzwert gewählt. Wie oben dargestellt, ist zwar bei diesem Kollektiv von einem signifikant erhöhten Risiko kardiovaskulärer Ereignisse auszugehen. Sollte unabhängig von den zugrunde liegenden kardialen Risikofaktoren, z.B. eine Thrombozytenaggregationshemmung oder Stationtherapie eingeleitet werden? Eine Anhalt für eine mögliche Therapie geben die Leitlinien des National Cholesterol Education Program<sup>141</sup>. Hier wird ein erhöhter Kalkscore einem konventionellem Risikofaktor entsprechend gewertet und damit eine Eskalation der präventiven Therapie bzw. eine Umstellung von primären auf sekundäre Therapierichtlinien empfohlen. Ob ein Ausrichten der Therapie gemäß der koronaren Verkalkung zu einer effektiveren und auch effizienteren Therapie führt muss nun durch Interventionsstudien noch gezeigt werden.

#### **5.4.Limitationen der Studie**

Auch wenn der Koronarkalk sich als zuverlässiger Marker der koronaren Atherosklerose etabliert hat und mit dem Auftreten kardiovaskulärer Erkrankungen assoziiert ist, kann nur die Evaluation klinischer Ereignisse letztlich Aufschluss über den Einfluss von Lipoprotein (a) auf kardiovaskuläre Prozesse geben. Somit ist auch das Design dieser Studie als Querschnittsstudie als Limitation zu werten. Zwar ist im Rahmen der vorliegenden Studie ein erhöhter Kalkscore bei Patienten mit erhöhter Lipoprotein (a) Konzentration festgestellt worden, jedoch wären die Ergebnisse einer longitudinalen Studie

aussagekräftiger, um den Einfluss von Lipoprotein (a) insbesondere auf die Progression der Atherosklerose zu bestimmen.

Auch die Selektion der Studienpopulation ist als Limitation zu sehen: Es handelte sich um Patienten, welche zur kardiologischen Untersuchung in eine Klinik eingewiesen wurden, es handelt sich somit nicht um ein unselektiertes Kollektiv. Dies spiegelt auch der durchschnittliche Kalkscore von 160 wider, der über dem Durchschnittsscore eines unselektierten Kollektivs liegt<sup>142</sup> Andererseits handelt es sich gerade bei dieser Gruppe von Patienten zur kardiologischen Untersuchung um ein Kollektiv, bei welchem eine exakte Detektion von Risikofaktoren und die genaue Risikostratifizierung von Interesse ist.

Die Bestimmung der koronaren Verkalkung erfolgte in der vorliegenden Studie noch durch die Elektronenstrahltomographie. Durch den technischen Fortschritt in der Computertomographie, insbesondere durch Entwicklung der Mehrzeilen-Computertomographie, mit einer Reduktion der Akquisitionszeit, ist der Einsatz von technisch aufwendigen Elektronenstrahltomographen deutlich zurückgegangen. Aktuell werden zur Bestimmung der koronaren Verkalkung zumeist Spiralcomputertomographen herangezogen. Wie in Vergleichsstudien von Becker et al. und Knez et al.<sup>143</sup> sind jedoch die Ergebnisse von Elektronenstrahl- Spiralcomputertomographie sehr gut zu vergleichen. Somit sind auch die Ergebnisse zur Koronarverkalkung, Risikodetektion und KHK Detektion an Spiralcomputertomographen mit den Ergebnissen dieser Studie zu vergleichen.



## 6. Zusammenfassung

Die Bestimmung der koronaren Verkalkung durch die Elektronenstrahltomographie hat sich als einfache und zuverlässig durchzuführende Modalität zur Bestimmung der koronaren Atherosklerose erwiesen. Zudem konnte die klinische Bedeutung des Koronarkalks sowohl in der Diagnose der KHK als auch in der Risikostratifizierung in mehreren klinischen Studien evaluiert werden, des Einsatz der Koronarkalkbestimmung zur Risikostratifizierung hat dadurch auch Einzug in der Leitlinien des National Cholesterol Education Program gefunden. Koronarkalk quantifiziert durch die Elektronenstrahltomographie kann somit als klinisch relevanter Parameter der koronaren Atherosklerose angesehen werden.

Zur Beurteilung der Bedeutung von Lipoprotein (a) in der Entwicklung der koronaren Atherosklerose wurde daher in der vorliegenden Arbeit die Koronarkalkbestimmung herangezogen.

In einer Querschnittsstudie mit insgesamt 1560 Patienten wurde das Ausmaß der koronaren Verkalkung bestimmt. Dabei wiesen Patienten mit einer erhöhten Lipoprotein (a) Konzentration signifikant höhere Kalkscores auf. Dies traf dabei sowohl für Männer als auch für Frauen, sowie für alle Altersgruppen zu.

Auch innerhalb von einzelnen Patientengruppen mit kardiovaskulären Risikogruppen wie arterieller Hypertonie, Diabetes oder Hypercholesterinämie wiesen Patienten mit einer erhöhten Lipoprotein (a) Konzentration signifikant mehr Koronarkalk auf. Insbesondere auch bei Patienten mit erhöhter LDL-Konzentration und einer additiven Lipoprotein (a) Erhöhung konnten signifikant höhere Kalkscores bestimmt werden. Insgesamt hat sich Lipoprotein (a) als unabhängiger, additiver Risikofaktor der koronaren Atherosklerose erwiesen. Wie oben dargestellt ist damit auch ein erhöhtes Risiko von kardiovaskulären Ereignissen anzunehmen. Bestätigt wurden diese Ergebnisse bereits durch die Prime Studie, bei der ebenfalls eine erhöhte Rate kardiovaskulärer Ereignisse bei Patienten mit erhöhter Lipoprotein (a) Konzentration beobachten konnte.

In Folge dieser Ergebnisse gilt es nun in Interventionsstudien zu untersuchen, durch welche Therapieverfahren eine Risikoreduktion in diesem Kollektiv erzielt werden kann, ggf. wäre die Therapie gemäß den Richtlinien der Sekundärprävention mit Gabe von Thrombozytenaggregationshemmern oder Statinen zu überdenken, nachdem eine spezifische Therapie bei erhöhter Lipoprotein (a) Konzentration noch nicht möglich ist.

## 7. Anhang

### 7.1. Tabellenverzeichnis

**Tabelle 1:** Beschreibung des Gesamtkollektives bzw. Aufschlüsselung aller 1560 untersuchten Patienten nach verschiedenen Kriterien.

**Tabelle 2:** Altersverteilung des Kalkscores nach Agatston im Gesamtkollektiv

**Tabelle 3:** Verteilung der Agatstonscores bzw. Volumenscores bei zunehmenden Lp(a) Werten (Volumenscore = Agatstonscore x 0,7)

**Tabelle 4:** Beschreibung des Patientenkollektives, das folgenden zu untersuchenden Hauptkriterien entspricht: Alle LDL Serumwerte und Unterteilung in zwei Gruppen, Lp(a) >30 mg/dl und Lp(a) <30 mg/dl.

**Tabelle 5:** Beschreibung des Patientenkollektives, das folgenden zu untersuchenden Hauptkriterien entspricht: Alle Serum LDL – Werte < 160 mg/dl ; Unterteilung in Lp(a) > 30 mg/dl und Lp(a) <30mg/dl

**Tabelle 6:** Beschreibung des Patientenkollektives, das folgenden zu untersuchenden Hauptkriterien entspricht: Alle Serum LDL – Werte >160 mg/dl; Unterteilung in Lp(a) > 30mg/dl bzw., Lp(a) < 30 mg/dl.

### 7.2. Abbildungsverzeichnis

**Figur 1:** Chemische Struktur von Lipoprotein (a)

**Figur 2:** Strukturelle Ähnlichkeiten zwischen Apolipoprotein(a) und Plasminogen

**Figur 3:** Schema der Plasminogenschnittstelle bei Aktivierung zu Plasmin und die entsprechende Region in apo(a). Vergleich der Aminosäure - Sequenz der Schnittstelle von Plasminogen

**Figur 4:** Lipoprotein(a) hemmt kompetitiv die Aktivierung und Anbindung von Plasminogen an Fibrin und Zellmembranoberflächen. Dieser Mechanismus führt zur Behinderung der Fibrinolyse, der perizellulären Proteolyse und stört die Aktivierung des TGF-β. Die verschiedenen Komponenten der

Plasminogenaktivierung und des Lp(a) sind hier in einem Gefäßlumen dargestellt<sup>144</sup>.

**Figur 5a und 5b:** Schematische Darstellung des Aufbaus eines Elektronenstrahlcomputertomographiescanners.

**Figur 6:** Darstellung verkalkter Koronargefäßes im EBCT

**Figur 7:** Agatston Score

**Figur 8:** Berechnung des Kalkscores eines Patienten anhand seines EBCT – Bildes mit Hilfe des Agatston Scores:

**Figur 9:** EBCT – Aufnahme eines verkalkten Plaques in den Herzkranzgefäßen a) und pathohistologisches Korrelat b)

**Figur 10:** Kalziumscorewerte und deren Bedeutung im Bezug auf verschiedene Kriterien<sup>145 146</sup>.

---

### 7.3.Literaturverzeichnis

<sup>1</sup> Classen M, Diehl V, Kochsiek K, Innere Medizin 4.Auflage, 1998; S.1114-S.1115

<sup>2</sup> World Health Organisation. World Health Statistics Annual 2002, WHO Gen

<sup>3</sup> Berg K. A new serum type system in man – Lp system. Acta Pathol Microbiol Scand 1963; 59:369.

<sup>4</sup> Eaton DL, Fless GM, Kohr WJ, Mc Lean JW, Xu QT, Miller CG, Lawn RM, Scanu AM. Partial amino acid sequence of apolipoprotein (a) shows that it is homologous to plasminogen. Proc Natl Acad Sci USA 1987; 59:369.

<sup>5</sup> Berg K. Lp(a) Lipoprotein: an overview. Chem Phys Lipids 1992; 67/68:9

<sup>6</sup> Rouy D, Koschinsky ML, Fleury V, Chapman MJ, Angles – Cano E, Apolipoprotein (a) and plasminogen interactions with fibrin: a study with

---

recombinant apolipoprotein (a) and isolated plasminogen fragments. *Biochemistry* 1992; 31:6333.

<sup>7</sup> Schaefer EJ, Lamon – Fava S, Jenner JL, MacNamara JR, Ordovas JM, Davis CE, Abolafia JM, Lippel K, Levy JR. Lipoprotein (a) levels and risk of coronary heart disease in men. The Lipid research Clinics Coronary Primary Prevention Trial. *JAMA* 1994; 271:999.

<sup>8</sup> Dahlen GH. Lp(a) Lipoprotein in cardiovascular disease. *Atherosclerosis* 1994; 108:111.

<sup>9</sup> Nachmann RL. Thrombosis and atherogenesis: molecular connections *Blood* 1992; 79:1897.

<sup>10</sup> Haenggi W, Reisen W, Birkhaeuser MH. Postmenopausal hormone replacement therapy with tibolone decreases serum lipoprotein(a). *Eur J Clin Biochem* 1993; 31:645

<sup>11</sup> Taskinen MR, et al. Hormone replacement therapy lowers plasma Lp(a) concentrations. Comparison of cyclic transdermal and continuous estrogen-progestin regimes. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1996; 16:1215

<sup>12</sup> Loscalzo J. Lp(a) and the fibrinolytic system. In: Scanu AM editor. *Lipoprotein(a)*. San Diego, CA: Academic Press; 1990.p.103

<sup>13</sup> Rosengreen A, Wihelmsen L, Eriksson E, Risberg B, Wedel H, Lipoprotein (a) and coronary heart disease: a prospective case – control study in general population sample of middle aged men. *BMJ* 1990; 301:1248.

<sup>14</sup> Gerald Luc, et al, Lipoprotein (a) as a predictor of coronary artery heart disease: the PRIME Study. *Atherosclerosis* 2002; 163:377 – 384

<sup>15</sup> Dahlen GH, Stenlund H, Lp(a) lipoprotein is a major risk faktor for cardiovascular disease: pathogenic mechanisms and clinical significance. *Clin Genet* 1997; 52:272.

<sup>16</sup> Mautner GC et al, Coronary artery calcification: assessment with electron beam CT and histomorphometric correlation. *Radiologie* 1994; 192:619 – 23

<sup>17</sup> Becker CR, et al. Detection and quantification of coronary artery calcification with electron – beam and conventional CT. *Eur Radiol* 1999; 9:620 – 4

- 
- <sup>18</sup> Sangiorgi G, et al. Arterial calcification and not lumen stenosis is highly correlated with atherosclerotic plaque burden in humans: a histologic study of 723 coronary artery segments using nondecalcifying methodology. *J Am Coll Cardiol.* 1998; 31:126 – 133
- <sup>19</sup> Rifkin RD, et al. Coronary calcification in the diagnosis of coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1979; 44:141 – 147
- <sup>20</sup> Gotto AM, Jr.(Hrsg.)(1984) *Plasma Lipoproteins*, Elsevier
- <sup>21</sup> Scanu AM, *Physiopathology of plasma lipoprotein metabolism.* *Kidney Int* 1991;39:Suppl. 31,S3 – S7
- <sup>22</sup> Luley C, Klör HU. *Lexikon Lipoproteine und Atherosklerose.* Aesopus Verlag GmbH, Basel 1993, Knoll AG Ludwigshafen
- <sup>23</sup> Mayer J, und Keller F. *Zur Bedeutung der Blutfette bei der Arteriosklerose.* Schriftreihe der Landesapothekenkammer 1991;44:13-77
- <sup>24</sup> Huby T, et al. Structural domains of apolipoprotein(a) and its interaction with apolipoprotein B-100 in the lipoprotein(a) particle. *Biochemistry* 1994; 33:3335
- <sup>25</sup> Guevara J, et al. Proposed mechanism for binding of apo (a) kringle type 9 to apo B-100 in Human lipoprotein (a). *Biophys J* 1993; 64:686
- <sup>26</sup> Fless GM, Snyder ML, Furbee JWJ, Garcia – Hedro MT, Mora R. Subunit composition of lipoprotein (a) protein. *Biochemistry* 1994; 33:13492
- <sup>27</sup> Albers JJ, Kennedy H, Marcovina SM. Evidence that Lp(a) contains one molecule of apo(a) and one molecule of apo B: evaluation of amino acid analysis data. *J Lipid Res* 1996; 37:192
- <sup>28</sup> Fless GM, Snyder ML, Furbee JWJ, Garcia – Hedro MT, Mora R. Subunit composition of lipoprotein (a) protein. *Biochemistry* 1994; 33:13492
- <sup>29</sup> Kamboh ML, Ferrel RM, Kottke BA, Expressed hypervariable polymorphism of apolipoprotein (a). *Am J Hum Genet* 1991; 49:1063
- <sup>30</sup> Utermann G. The mysteries of lipoprotein (a). *Science* 1989; 246:904.

- 
- <sup>31</sup> Suzuki K, Kuriyama M, Saito T, Ichinose A, Plasma lipoprotein(a) gene are dependent on the nucleotide polymorphism in its 5` - flanking region. *J Clin Invest* 1997; 97:1361
- <sup>32</sup> Gaw A, Boerwinkle E, Cohen JC, Hobbs HH. Comparative analysis of apo(a) gene, apo(a) glycoproteine and plasma concentrations of Lp(a) in three ethnic groups. Evidence for non common inulli allele at the apo(a) locus. *J Clin Invest* 1994; 93:2526.
- <sup>33</sup> Marcovina SM, Albers JJ, Wijsman E, Zhang Z, Chapman NH, Kennedy H. Differences in Lp(a) concentrations and apo(a) polymorphs between black and white American. *J Lipid Res* 1996; 37:2569
- <sup>34</sup> Kraft HG, Windegger M, Menzel HJ, Utermann G. Significant impact of the +93 C/T polymorphism in the apolipoprotein (a) gene on Lp(a) concentrations in Africans but not in Caucasians: confounding effect of linkage. *Hum Mol Genet* 1998; 7:257
- <sup>35</sup> Mc Lean JW, Tomlinson JE, Kuang WJ, Eaton OL, Chen EY, Fless GM, Scanu AM, Lawn RM. cDNA sequeze on human apolipoprotein(a) is homologous to plasminogen. *Nature* 1987; 330:132
- <sup>36</sup> Ichinose A, Kuriyama M. Detection of polymorphisms in the 5` - flanking region of the gene for apo (a). *Biochem Biophys Res Commun* 1995; 209:372
- <sup>37</sup> Mc Lean JW, Tomlinson JE, Kuang WJ, Eaton DL, Chen EY, Fless GM, Scanu AM, Lawn RM. cDNA sequence of human apolipoprotein (a) is homologous to plasminogen. *Nature* 1987; 330:132
- <sup>38</sup> Boonmark NW, Lawn RM. The lysne – binding function of Lp(a). *Clin Genet* 1997; 52:355
- <sup>39</sup> Tulinsky A, Park CH, Mao B, Linas M. Lysine / fibrin binding sites of kringles modeled after the structure of kringle 1 of prothrombin. *Proteins* 1988; 3:85
- <sup>40</sup> Patthy L, et al. Kringles: modules specialized for protein binding. *FEBS Lett* 1984; 171:131-136

- 
- <sup>41</sup> Vali Z, et al. The fibrin binding site of human plasminogen. *J Biol Chem* 1984; 25:13690-13694
- <sup>42</sup> Wu TP, et al. The refined structure of the e – aminoacaproic acid complex of human plasminogen to fibrin surfaces: the role of carboxy – terminal lysines. *Biochemistry* 1991;30:10589-10594
- <sup>43</sup> Fleury V.&E, Angles – Cano. Characterization of the binding of plasminogen to fibrin surfaces: the role of carboxy – terminal lysines. *Biochemistry* 1991;30:7630-7638
- <sup>44</sup> Guevara J, et al. A structural assessment of the apo(a) protein of human lipoprotein(a). *Proteins* 1991;12:188-199
- <sup>45</sup> Fless GM, ZumMallen ME, Scanu AM. Physicochemical properties of apolipoprotein (a) and Lp(a) derived from the dissociation of human plasma Lp(a). *Biol Chem* 1986; 261:8712
- <sup>46</sup> Brunner C, et al. Cys 4057 of apolipoprotein(a) is essential for lipoprotein assembly. *Proc. Natl Acad Sci USA* 1993;90:11643-11647
- <sup>47</sup> Guevara J, Knapp RD, Tulinsky A, Morriset JD. Comparison of ligand binding sites of modeled apo(a) kringle like sequences in human lipoprotein (a). *Arterioscler Thromb* 1993; 13:758
- <sup>48</sup> Mochalkin I, et al. Recombinant kringle IV-10 modules of human apolipoprotein (a): structure, ligand binding modes, and biological relevance. *Biochemistry* 1999; 38:1990-1998
- <sup>49</sup> Neurath H. Proteolytic processing and physiological regulation. *TIBS* 1999;14:2688-272
- <sup>50</sup> Hervio L, et al. Effect of plasminogen activators on human recombinant apolipoprotein (a) having the plasminogen activation cleavage site. *Biochem Biophys Acta* 1999; 1434:124-134
- <sup>51</sup> Robbins KC, et al. The peptide chains of human plasmin. Mechanism of activation of human plasminogen to plasmin. *J Biol Chem* 1967;242:2333-2342

- 
- <sup>52</sup> Linde V, et al. Elimination of the Cys558 – Cys556 bond in Lys78 plasminogen – effect on activation and fibrin interaction. *Eur J Biochem* 1998; 251:472-479
- <sup>53</sup> Hervio L, et al. Multiple binding with identical linkage: a mechanism that explains the effect of lipoprotein(a) on fibrinolysis. *Biochemistry* 1995; 34:13353-13358
- <sup>54</sup> Hervio L, Girard Globa A, Durlach V, Angles – Cano E. The antifibrinolytic effect of lipoprotein(a) in heterozygous subjects is modulated by the relative concentration of each of the apolipoprotein(a) isoforms and their affinity for fibrin. *Eur J Clin Invest* 1996; 26:411
- <sup>55</sup> Rouy D, et al. Apolipoprotein (a) and plasminogen interactions with fibrin : a study with recombinant apolipoprotein (a) and isolated plasminogen fragments. *Biochemistry* 1992; 31:6333-6339
- <sup>56</sup> Angles – Cano E, et al. Inhibition of fibrinolysis by lipoprotein (a). *Ann NY Acad Sci* 2001; 936: 261-275
- <sup>57</sup> Soulat T, et al. Effect of individual plasma lipoprotein(a) variations in vivo on its competition with plasminogen for fibrin and cell binding – an *in vitro* study using plasma from children with idiopathic nephrotic syndrome. *Arterioscler Thromb Vasc* 2000;20:575-584
- <sup>58</sup> Soulat T, Loyau S, Baudouin V, Durlach V, Gillery P, Gamotel R, Loirat C, Angles – Cano E. Evidence that modification of Lp(a) *in vivo* inhibit plasmin formation on fibrin, a study with individual plasmas presenting natural variations of Lp(a). *Thromb Haemost* 1999; 82:121
- <sup>59</sup> Grainger DJ, et al. Activation of transforming growth factor is inhibited in transgenic apolipoprotein(a) mice. *Nature* 1994; 370:460-462.
- <sup>60</sup> Kojima S, Harpel PC, Rifkin DB. Lipoprotein(a) inhibits the generation of transforming growth factor b: an endogenous inhibitor of smooth muscle cell migration. *J Cell Biol* 1991; 113:1439-1445
- <sup>61</sup> Allen S, Khan S, Tam S Koschinsky M, Taylor P, Yacoub M. Expression of adhesion molecules by Lp(a): a potential novel mechanism for its atherogenicity. *FASEB J* 1998; 12:1765



- 
- <sup>62</sup> Miles LA, Sebald ST, Fless GM, Scanu AM, Curtiss LK, Plow EF, Hoover – Plow JL. Interaction of lipoprotein (a) with the extracellular matrix. *Fibrinol Proteol* 1998; 12:79
- <sup>63</sup> Harpel P, et al. Lipoprotein (a) plasmin modulation and atherogenesis
- <sup>64</sup> Luc, G., et al. Lipoprotein as a predictor of coronary heart disease: the PRIME Study. *Atherosclerosis* 2002; 163: 377 – 384
- <sup>65</sup> Haberl R, Becker A, Leber A et al. Correlation of Coronary Calcification and Angiographically Documented Stenoses in Patients With Suspected Coronary Artery Disease: Results of 1.764 Patients. *J Am Coll Cardiol* 2001; 37: 451-7.
- <sup>66</sup> Classen M, Diehl V, Kochsiek K, *Innere Medizin* 4.Auflage, 1998; S.1114-S.1115
- <sup>67</sup> WHO MONICA Project. Myocardial infarction and coronary deaths in the world health MONICA project. Registration procedures, event rates, and case fatality rates in 38 populations in 21 countries in four continents. *Circulation* 1994; 90: 583-612.
- <sup>68</sup> Riede, U., Schäfer H., *Allgemeine und spezielle Pathologie*. Georg Thieme Verlag Stuttgart, New York. 1993, 3. Auflage: S.437 – 424.
- <sup>69</sup> Ihling C. Pathomorphologie der koronaren Atherosklerose. *Herz* 1998; 23:69-77
- <sup>70</sup> Libby P, Molecular bases of the acute coronary syndromes. *Circulation* 1995; 91:2844-2850
- <sup>71</sup> Falk E, et al. Coronary thrombosis: pathogenesis and clinical manifestations. *Am J Cardiol* 1991; 68: 28B-35B
- <sup>72</sup> Petursson MK, et al. Angiographic predictors of new coronary occlusions. *Am Heart J* 1995; 129:515-520
- <sup>73</sup> Herold G, et al. *Innere Medizin. Eine vorlesungsorientierte Darstellung*. Deutsche Ausgabe, 2000; 182 – 183

- 
- <sup>74</sup> Mautner GC, Mautner SL, Froehlich J, Feuerstein IM, Proschan MA, Roberts WC, Doppmann JL. Coronary artery calcification: assessment with electron beam computed tomography and histomorphometric correlation. *Radiology* 1994; 192: 619-23.
- <sup>75</sup> Haberl R, Becker A, Leber A, Knez A, Becker C, Lang C, Brüning R, Reiser M, Steinbeck G. Correlation of Coronary Calcification and Angiographically Documented Stenoses in Patients With Suspected Coronary Artery Disease: Results of 1764 Patients. *J Am Coll Cardiol* 2001; 37 : 451-7
- <sup>76</sup> Schmermund A, et al. Relative frequency of calcified and non – calcified plaques in patients with acute coronary syndroms and no or minimal to moderate angiographic disease: insights from the combination of intracoronary ultrasound and electron beam CT. *Am J Cardiol* 1998; 81:141-146
- <sup>77</sup> Sangiorgi G, et al. Arterial calcification and not lumen stenosis is highly correlated with atherosclerotic plaque burden in humans: a histologic study of 723 coronary artery segments using nondecalcifying methodology. *J Am Coll Cardiol*. 1998; 31:126 – 133
- <sup>78</sup> Mautner GC et al, Coronary artery calcification: assessment with electron beam CT and histomorphometric correlation. *Radiologie* 1994; 192:619 – 23
- <sup>79</sup> Boyd D. Computerized transmission of the heart using scanning electron beams. In: Higgins C (Hrsg.) *CT of the heart and great vessels: experimental evaluation and clinical application*. Futura Publication Company, Mount Kisco NY 1983; S45-59
- <sup>80</sup> Boyd DP, Lipton MJ. Cardiac computed tomography. *Proceeding of the IEEE* 1982; 71:298-307
- <sup>81</sup> Gould R. Principles of ultrafast computed tomography: historical aspects, mechanism of action and scanner characteristics. In: Stanford W, Rumberger J (Hrsg.) *Ultrafast CT in cardiac imaging: principles and practice*. Futura Publishing Company, Mount Kisco NY 1992; S1-S16
- <sup>82</sup> Erbel R, et al. Elektronenstrahl tomographie. *Dtsch Ärztebl* 1998;95:A-1092 - A1098
- <sup>83</sup> V Smekal, et al. Einsatz der ultraschnellen Computertomographie in der Diagnostik der koronaren Herzkrankheit. *Radiologe* 1996;35:984-990

- 
- <sup>84</sup> Hamada S, et al. Type A aortic dissection: evaluation with ultrafast CT
- <sup>85</sup> Stanford W, Thomson BH. Evaluation of great heart vessels and pulmonary vasculature. *Curr Opin Radiol* 1991; 3:533-538
- <sup>86</sup> Secci A, et al. Electron beam computed tomographic coronary calcium as a predictor of coronary events: comparison of two protocols. *Circulation* 1997;96:1122-1129
- <sup>87</sup> Erbel R, et al. Elektronenstrahl tomographie. *Dtsch Ärztebl* 1998;95:A-1092 - A1098
- <sup>88</sup> Anderson KM, et al. An updated coronary risk profile. A statement for health professionals. *Circulation* 1991; 83: 356-362
- <sup>89</sup> Agaston AS, et al. Quantification of coronary artery calcium using ultrafast computed tomography. *J Am Coll Cardiol* 1990; 15 827-832
- <sup>90</sup> King D. Guidelines for interpretation of coronary artery calcification. 1997.
- <sup>91</sup> Raya SP, et al. Shape – based interpolation of multidimensional objects. *IEEE Trans Med Imaging* 1990; 9:32-42
- <sup>92</sup> Raya SP, et al. A PC-based 3-D imaging – system: algorithms, software, and hardware considerations. *Comput Med Imaging Graph* 1990; 14:353-70
- <sup>93</sup> Raya SP. Low-level segmentation of 3D magnetic resonance brain images: a rule based-system. *IEEE Trans Med Imaging* 1990; 9:327-37
- <sup>94</sup> Callister TQ, et al. Coronary Artery disease :improved reproducibility of calcium scoring with an electron – beam CT volumetric method. *Radiology* 1998; 208:807-14
- <sup>95</sup> Hernigou A, et al. Reproducibility of coronary calcification detection with electron beam computed tomography. *Eur Radiol* 1996; 6:210-6.
- <sup>96</sup> Wexler L, et al. Coronary artery calcification: pathophysiology, epidemiology, imaging methods, and clinical implications. A statement for health professionals from the American Heart Association 1996.

- 
- <sup>97</sup> Haberl et al, Correlation of coronary calcification and angiographically documented stenoses in patients with suspected coronary artery disease: results of 1764 patients. *JACC* Vol.37, February 2001: 451-7.
- <sup>98</sup> Janowitz W, Agatston A, Kaplan G, Viamonte M. Differences in prevalence and extend of ultrafast computed tomography in asymptomatic men and women. *Am J Cardiol* 1993; 72:247-254.
- <sup>99</sup> Callister et al. Effect of HMG Co – A reductase inhibitors on coronary artery disease as assesed by electron – beam computed tomography *The New England Journal of Medicine* 1998; Vol. 339, 1972 – 1978.
- <sup>100</sup> Achenbach et al. Influence of lipid – lowering therapy on the progression of coronary artery calcification. *Circulation* 2002; 27; 1077 – 1082
- <sup>101</sup> Marcovina SM, Koschinsky ML. Lipoprotein (a) structure, measurement and clinical significance. In: Rifai N, Warwick GB, Dominiczak M, eds. *Handbook of Lipoprotein Testing*. Washington: American Assosiation of Clinical Chemistry 1997
- <sup>102</sup> Schmitz G, Lackner KJ. High-density-lipoproteins and atherosclerosis. *Curr Opinion in Lipidiologie* 1993; 4:392-400
- <sup>103</sup> Gamble W, Vaughan M, Kruth HS, Avignan J. Procedure for determination of free and total cholesterol in micro- or nanogram amounts suitable for studies cultured cells. *Journal of Lipid Research*. 1978; 19:1068-1070
- <sup>104</sup> Guilbault GG, Brignac PJ, Juneau M. New substrates fort he fluorometric determination of oxidative enzymes. *Anal Chem* 1968;40: 1256-1263
- <sup>105</sup> Tietz NW, ed *Clinical Guide to Laboratory tests*. 3<sup>rd</sup> ed. Philadelphia, Pa: WB Sanders Company 1995; S.130 - 131
- <sup>106</sup> Mc Gowan MW, Artiss JD, Standbergh DR, Zak B. A peroxidase-completed method for the colorimetric determination of serum triglycerides. *Clin Chem* 1983;29(3):538-42
- <sup>107</sup> Stein EA. Lipids lipoproteins and apolipoproteins. In Tietz NW, ed. *Fundamentals of clinical chemistry*. 3<sup>rd</sup> ed. Philadelphia: WB Sanders; 1987:448-481

- 
- <sup>108</sup> Stein EA, Myers GL. National Cholesterol Education Programm Recommendations for Triglycerides Measurement: Executive Summary. *Clin Chem* 1995; 41:1421-1426
- <sup>109</sup> Friedewald WT, Levy RI, Fredrickson DS. Estimation of the concentration of the low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. *Clin Chem* 1972; 18:499-502
- <sup>110</sup> Tietz NW, ed *Clinical Guide to Laboratory tests*. 3<sup>rd</sup> ed. Philadelphia, Pa: WB Sanders Company 1995; S.404 – 407
- <sup>111</sup> Pisani T, Gebshi CP, Leary ET, Warnick GR, Ollington JF. Accurate direct determination of low – density lipoprotein cholesterol using an immunoseparation reagent and enzymatic cholesterol assay. *Arch Pathol Lab Med* 1995; 119:1127-1135
- <sup>112</sup> Mc Namara JR, Cole TG, Contois JH, Ferguson CA, Ordovas JM, Schaefer EJ. Immunoseparation method for measuring low – density lipoprotein cholesterol directly from serum evaluated. *Clin Chem* 1995; 41:232-240
- <sup>113</sup> National Cholesterol Education Programm Recommendations for Measurement of high - density lipoprotein cholesterol. Executive summary. *Clin Chem* 1995; 41:1427 – 1433
- <sup>114</sup> Hino K, Nakamura M, Nakanishi K, Manabe M. A new method for the homogenous assay of human high – density lipoprotein cholesterol. *Clin Chem* 1996; 42:S.299
- <sup>115</sup> Angles – Cano, E., et al 1993. Effects of lipoprotein(a) on the binding of plasminogen to fibrin and its activation by fibrin – bound tissue – type plasminogen activator. *Chem. Phys. Lipids* 1993, 67/68: 369 – 380
- <sup>116</sup> Danesh J, Collins R, Peto R. Lipoprotein (a) and coronary heart disease. Meta – analysis of prospective studies. *Circulation* 2000; 102:1082 – 5
- <sup>117</sup> Gaw, A., et al. Comparative analysis of the apo(a) gene, apo(a) glycoprotein, and plasma concentrations of Lp(a) in three ethnic groups. Evidence for non common “null allele at the apo(a) locus. *J. Clin. Invest* 1994, 93: 2526 – 2534

- 
- <sup>118</sup> Hervio L, Girard Globa A, Durlach V, Angles – Cano E. The antifibrinolytic effect of lipoprotein(a) in heterozygous subjects is modulated by the relative concentration of each of the apolipoprotein(a) isoforms and their affinity for fibrin. *Eur J Clin Invest* 1996; 26:411
- <sup>119</sup> Bostom AG, et al. Elevated plasma lipoprotein(a) and coronary heart disease in men aged 55years and younger: a prospective study. *JAMA* 1996; 276:544 – 8
- <sup>120</sup> Kronenberg F, et al. Role of lipoprotein(a) and apolipoprotein(a) phenotype in atherogenesis: prospective results from the Bruneck study. *Circulation* 1999; 100:1154 – 60
- <sup>121</sup> Mautner GC, Mautner SL, Froehlich J, Feuerstein IM, Proschan MA, Roberts WC, Doppmann JL. Coronary artery calcification: assessment with electron beam computed tomography and histomorphometric correlation. *Radiology* 1994; 192: 619-23.
- <sup>122</sup> Achenbach S, Daniel WG, Moshage W. Recommendations for standardization of EBT and MSCT scanning. *Herz* 2001;26:273-7.
- <sup>123</sup> Rumberger JA, et al. Electron beam computed tomography and coronary artery disease: scanning for coronary artery calcification. *Mayo Clinic Proc* 1996, 71:369 - 377
- <sup>124</sup> Haberl R, Becker A, Leber A, Knez A, Becker C, Lang C, Brüning R, Reiser M, Steinbeck G. Correlation of Coronary Calcification and Angiographically Documented Stenoses in Patients With Suspected Coronary Artery Disease: Results of 1764 Patients. *J Am Coll Cardiol* 2001; 37 : 451-7
- <sup>125</sup> Achenbach S, Nomayo A, Couturier G, Ropers D, Pohle K, Schlundt C, Schmermund A, Matarazzo TJ, Hoffmann U, Daniel WG, Killip T. Relation Between Coronary Calcium and 10-Year Risk Scores in Primary Prevention Patients. *Am J Cardiol* 2003; 92: 1471-75.
- <sup>126</sup> Kondos G, Hoff J, Sevrukov A, Daviglius ML, Garside DB, Devries SS, Chomka EV, Liu K. Electron-Beam Computed Tomography Coronary Calcium and Cardiac Events A 37-month Follow-Up of 5635 Initially Asymptomatic Low- to Intermediate-Risk Adults. *Circulation* 2003; 107: 2571-76

---

<sup>127</sup> Greenland P, Labree L, Azen SP, Doherty TM, Detrano RC. Coronary Artery Calcium Score Combined With Framingham Score for Risk Prediction in Asymptomatic Individuals. *JAMA* 2004; 291: 210-215.

<sup>128</sup> A. Becker, A. Knez et al., Prädiktion kardiovaskulärer Ereignisse durch Koronarkalkbestimmung mit der Mehrzeilen-Computertomographie. *Dtsch Med Wochenschr* 2005; 130: 1–6 · © Georg Thieme Verlag Stuttgart, New York ISSN 0012-0472

<sup>129</sup> Baumgart D, Comparison of electron beam computed tomography with intracoronary ultrasound and coronary angiography for detection of coronary atherosclerosis. *J Am Coll Cardiol* 1997, 30:57 - 64

<sup>130</sup> Devries S, et al. Reproducibility of the measurement of coronary calcium with ultrafast computed tomography. *Am J Cardiol* 1995, 75:973 - 975

<sup>131</sup> A. Becker, A. Leber et al., Comparison of progression of coronary calcium in postmenopausal women on versus not on estrogen/progestin therapy. *Am J Cardiol* 2007;99:374 –378

<sup>132</sup> Callister TQ, Raggi P, Coil B, Lippolis NJ, Russo DJ. Effect of HMGCoA reductase inhibitors on coronary artery disease as assessed by electron-beam computed tomography. *N Engl J Med* 1998;339:1972-8.

<sup>133</sup> Achenbach S, Ropers D, Pohle K et al. Influence of lipid-lowering therapy on the progression of coronary artery calcification: a prospective evaluation. *Circulation* 2002;106:1077-82.

<sup>134</sup> [www.escardio.org](http://www.escardio.org)

<sup>135</sup> Rumberger JA, et al. Electron beam computed tomography and coronary artery disease: scanning for coronary artery calcification. *Mayo Clinic Proc* 1996, 71:369 - 377

<sup>136</sup> Baumgart D, Comparison of electron beam computed tomography with intracoronary ultrasound and coronary angiography for detection of coronary atherosclerosis. *J Am Coll Cardiol* 1997, 30:57 - 64

<sup>137</sup> Devries S, et al. Reproducibility of the measurement of coronary calcium with ultrafast computed tomography. *Am J Cardiol* 1995, 75:973 - 975

---

<sup>138</sup> Haberl R, Becker A, Leber A et al. Correlation of Coronary Calcification and Angiographically Documented Stenoses in Patients With Suspected Coronary Artery Disease: Results of 1.764 Patients. *J Am Coll Cardiol* 2001; 37: 451-7.

<sup>139</sup> Luc, G., et al. Lipoprotein as a predictor of coronary heart disease: the PRIME Study. *Atherosclerosis* 2002; 163: 377 – 384

Achenbach et al. Influence of lipid – lowering therapy on the progression of coronary artery calcification. *Circulation* 2002; 27; 1077 – 1082

<sup>140</sup> Achenbach et al. Influence of lipid – lowering therapy on the progression of coronary artery calcification. *Circulation* 2002; 27; 1077 – 1082

<sup>141</sup> US Department of Health and Human Services NIH Publication No 01-3305 May 2001

<sup>142</sup> Hoff J, Daviler M, Choa E et al. Conventional Coronary Artery Disease Risk Factors and Coronary Artery Calcium Detected by Electron Beam Tomography in 30.908 Healthy Individuals. *Ann Epidemiol* 2003; 13: 163-9.

<sup>143</sup> Knez A, Becker C, Becker A et al. Determination of coronary calcium with multi slice spiral computed tomography: a comparative study with electron beam CT. *Int J Cardiovasc Imaging* 2002 18: 295-303.

<sup>144</sup> Angles – Cano E, et al. Inhibition of fibrinolysis by lipoprotein (a). *Ann NY Acad Sci* 2001; 936: 261-275

<sup>145</sup> Wexler L, et al. Coronary artery calcification: pathophysiology, epidemiology, imaging methods, and clinical implications. A statement for health professionals from the American Heart Association 1996.

<sup>146</sup> King D. Guidelines for interpretation of coronary artery calcification. 1997.



## Lebenslauf

### **persönliche Daten:**

Thomas Alexander Arnoldt,  
geboren am 10.03.1976 in München  
Staatsangehörigkeit: deutsch  
Familienstand: ledig

### **Beruflicher Werdegang:**

Seit Juli 2004 Assistenzarzt am Klinikum Dritten Orden, München -  
Nymphenburg (2. Medizinische Abteilung, Kardiologie, Pneumologie und  
Allgemeinmedizin)

### **Praktisches Jahr ( 21.10.2002 – 21.09.2003):**

Anästhesie: Klinik für Anästhesiologie,  
Klinikum der Universität München – Innenstadt ( 1. Tertial)  
Chirurgie: Krankenhaus Dritter Orden, München – Nymphenburg ( 2.  
Tertial)  
Innere Medizin: Kreiskrankenhaus Starnberg (3. Tertial)

### **Studium der Humanmedizin:**

WS 1996/97 –  
WS 2003/2004 Studium an der Ludwig – Maximilians Universität München  
März 2000 Erstes Staatsexamen  
März 2002 Zweites Staatsexamen  
26.11.2003 Drittes Staatsexamen

### **Schulbildung:**

1982 – 1986 Grundschule in Neuburg an der Kammel  
1986 – 1995 Simpert – Kraemer – Gymnasium Krumbach (Schwaben)  
Juni 1995 Allgemeine Hochschulreife

### **Zivildienst:**

1995 – 1996 Pflegedienst am Therapiezentrum Burgau,  
Rehabilitationsklinik für Patienten mit Schädel – Hirn –  
Verletzungen

## **Danksagung**

Die vorliegende Arbeit wurde an der Medizinischen Klinik und Poliklinik I, Großhadern, der Ludwig-Maximilians-Universität zu München angefertigt.

Ich danke Herrn PD Dr. med. A. Knez für die Überlassung des Themas und anregende Diskussionen.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Dr. med. A. Becker für seine aktive Mithilfe, seine kompetenten fachlichen Ratschläge und seine freundschaftliche Art, die wesentlich zum Erfolg dieser Arbeit beigetragen haben.