

Kardiovaskuläre Dysregulation
bei HIV-infizierten Patienten mit
HAART-induzierter Hypercholesterinämie

Tobias J. Weber

Aus der Medizinischen Poliklinik- Innenstadt
der Ludwig- Maximilians- Universität München
ehemaliger Direktor: Prof. Dr. D. Schlöndorff
kommissarischer Direktor: Prof. Dr. M. Reincke

**Kardiovaskuläre Dysregulation bei HIV-infizierten
Patienten mit HAART-induzierter
Hypercholesterinämie**

Dissertation

zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin

an der Medizinischen Fakultät der

Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Tobias J. Weber

aus Landau (Pfalz)

2007

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichtersteller: Prof. Dr. F.-D. Goebel

Mitberichtersteller: Prof. Dr. P. Boekstegers

Mitbetreuung durch promovierten Mitarbeiter: Prof. Dr. J.-R. Bogner

Dekan: Prof. Dr. D. Reinhardt

Tag der mündlichen Prüfung: 10.05.2007

Inhaltsverzeichnis

1. EINLEITUNG:	7
1.1. GESCHICHTE DER HIV-INFEKTION -----	7
1.2. ÜBERTRAGUNG VON HIV -----	7
1.3. EPIDEMIOLOGIE DER HIV-INFEKTION -----	7
1.4. REPLIKATIONSZYKLUS DES HI-VIRUS -----	8
1.5. IMMUNPATHOGENESE DER HIV-INFEKTION -----	9
1.6. VERLAUF UND STADIEN DER HIV-INFEKTION -----	10
1.7. THERAPIE DER HIV-INFEKTION -----	11
1.8. HAART-INDUZIERTES LIPODYSTROPHIESYNDROM -----	13
1.8.1. DEFINITION, PRÄVALENZ UND BEDEUTUNG	13
1.8.2. PATHOGENESE DER DYSLIPOPROTEINÄMIE	14
1.9. ATHEROGENESE -----	15
1.9.1. PATHOPHYSIOLOGIE DER ATHEROGENESE	15
2. ZIELSETZUNG	16
3. PATIENTEN UND METHODEN	18
3.1. PATIENTEN -----	18
3.2. METHODEN -----	20
3.2.1. ELEKTRONENSTRAHL-COMPUTERTOMOGRAPHIE (UNTERSUCHUNG DER MORPHOLOGISCHEN VERÄNDERUNGEN)	20
3.2.2. POSITRONEN-EMISSIONS-TOMOGRAPHIE (UNTERSUCHUNG DER FUNKTIONELLEN VERÄNDERUNGEN)	20
3.2.3. UNTERSUCHUNGSABLAUF	21
3.2.4. STATISTISCHE VERFAHREN	21
4. ERGEBNISSE	22
4.1. MORPHOLOGISCHE VERÄNDERUNGEN DER KORONARIEN IN DER EBCT-UNTERSUCHUNG -----	22
4.2. FUNKTIONELLE VERÄNDERUNGEN DER KORONARIEN IN DER PET-UNTERSUCHUNG	24
4.2.1. HÄMODYNAMISCHE DATEN	24
4.2.2. KORONARWIDERSTAND	26
4.2.3. MYOKARDDURCHBLUTUNG	27
4.2.4. KORONARE FLUSSRESERVE	30
4.2.5. ERGEBNISSE DER VERLAUFUNTERSUCHUNG NACH 12 MONATEN	32
5. DISKUSSION	35
5.1. ÜBERBLICK ÜBER HIV UND ATHEROSKLEROSE -----	35
5.2. DISKUSSION DER METHODIK -----	39
5.2.1. DISKUSSION DER EBCT ALS METHODE ZUR MESSUNG MORPHOLOGISCHER VERÄNDERUNGEN IN DEN KORONARIEN	39

5.2.2.	DISKUSSION DER PET ALS METHODE ZUR BESTIMMUNG FUNKTIONELLER VERÄNDERUNGEN DER KORONARIEN	44
5.3.	DISKUSSION DER ERGEBNISSE	52
5.3.1.	DISKUSSION DER MORPHOLOGISCHEN VERÄNDERUNGEN DER KORONARIEN	52
5.3.2.	DISKUSSION DER FUNKTIONELLEN VERÄNDERUNGEN DER KORONARIEN	52
6.	SCHLUSSFOLGERUNG	58
7.	ZUSAMMENFASSUNG	60
7.1.	PATIENTEN UND METHODEN	60
7.2.	ERGEBNISSE	61
7.3.	SCHLUSSFOLGERUNG	62
8.	ABBILDUNGSVERZEICHNIS	63
9.	TABELLENVERZEICHNIS	64
10.	LITERATURVERZEICHNIS	65
11.	DANKSAGUNG	70
12.	LEBENS LAUF	71

1. Einleitung:

1.1. Geschichte der HIV-Infektion

1981 wurde erstmals in den USA eine ungewöhnliche Häufung seltener und tödlich verlaufender Erkrankungen bei homosexuellen Männern beobachtet. Als Ursache der Symptomenkomplexe fand man eine fortschreitende Immunschwäche und bezeichnete das Krankheitsbild als AIDS (acquired immunodeficiency syndrome). 1983 wurde das als auslösendes Agens angeschuldigte HIV (human immunodeficiency virus, damals: HTLV-III, human T lymphotropic virus type III) erstmals in Frankreich isoliert und kurz darauf auch der kausale Zusammenhang zwischen Virus und Krankheitsbild belegt. ELISA-Tests zum Nachweis von HIV-Antikörpern waren ab 1985 erhältlich und zeigten, dass eine Infektion mit HIV meist erst nach jahrelanger Latenzzeit zu Krankheitssymptomen führt. Diese lange symptomfreie Zeit nach Erstinfektion mit HIV trägt vermutlich wesentlich zu dessen weltweiter Verbreitung bei.

1.2. Übertragung von HIV

Voraussetzung für eine Übertragung des HI-Virus ist der direkte Kontakt mit infizierten Körpersekreten, wie er bei homo- und heterosexuellem Geschlechtsverkehr oder bei gemeinsamer Benutzung von Spritzen und Kanülen, z.B. beim Drogengebrauch oder akzidentell im Rahmen ärztlicher Tätigkeit vorkommt. Auch zwischen Mutter und Kind während der Geburt und beim Stillen kann eine Virusübertragung stattfinden. Das individuelle Risiko einer HIV-Übertragung durch eine einseitige Exposition kann nur statistisch angegeben werden und liegt für die unterschiedlichen Übertragungswege bei 1 Infektion pro 100-1000 Expositionen (35; 36; 38; 45). Die Übertragung von Mutter auf ein Neugeborenes ist ohne Prophylaxe mit etwa 15 % deutlich häufiger. Variable Größen bei den oben genannten Übertragungswegen stellen Viruslast des Überträgers, Menge des übertragenen virushaltigen Sekretes und Dauer und Häufigkeit der Einwirkung dar. Im Vergleich zum o.g. Infektionsrisiko erhöht sich z.B. die Übertragungswahrscheinlichkeit bei einer Indexperson mit hoher Viruslast um den Faktor 6 (16), bei Exposition entzündlich veränderter Hautpartien um den Faktor 10 (34).

1.3. Epidemiologie der HIV-Infektion

Die Prävalenz der HIV-Infektion weist weltweit eine große Variationsbreite auf. Nach Schätzungen des Robert Koch-Instituts leben derzeit etwa 49.000 HIV-Infizierte in Deutschland, davon 2.600 Neuinfizierte im Jahr 2005. Männer, die Sex mit Männern haben (MSM) sind hierzulande mit 31.000 Infizierten die größte Betroffenenengruppe.

Weltweit hingegen ist der heterosexuelle Geschlechtsverkehr die häufigste Übertragungsart des HI-Virus; Die Gesundheitsorganisation UNAIDS gibt für das Jahr 2004 weltweit 39,4 Mio. HIV-Infizierte, davon 4,9 Mio. HIV-Neuinfizierte und 3,1 Mio. AIDS-Todesfälle an. Besonders ausgeprägt verläuft die HIV-Epidemie in Afrika: Hier leben ca. 10% der Weltbevölkerung, jedoch ca. 60% aller HIV-Infizierten weltweit, in etwa 25 Mio. HIV-Positive. Am stärksten betroffen sind die südafrikanischen Provinzen KwaZulu-Natal, Free State und Mpumalanga, sowie Lesotho, Swasiland, Botswana und Namibia mit HIV-Prävalenzen von bis zu 40% bei schwangeren Frauen. Die Lebenserwartung ist inzwischen in 9 afrikanischen Ländern auf unter 40 Jahre gesunken (UNAIDS 2004).

In Osteuropa hat sich die Anzahl der HIV-Infizierten bei geschätzten 1,5 bis 3 Mio. drogenabhängigen Russen in den letzten 10 Jahren auf 1,4 Mio. im Jahre 2004 verneunfacht. Allein in der urbanen Region St. Petersburg stieg die Prävalenz der registrierten HIV-Fälle von 0,013% (1998) auf 1,3% (2002) um das hundertfache. Während die zahlreichen HIV-Epidemiezentren in Osteuropa initial wohl weitgehend durch intravenösen Drogenkonsum entstanden sind, findet HIV hier im weiteren Verlauf der Epidemie mittels heterosexuellen Geschlechtsverkehrs Zutritt zur Allgemeinbevölkerung (4).

1.4. Replikationszyklus des HI-Virus

Nach erfolgter Übertragung des HI-Virus bindet ein Teil des HIV-Hüllglykoproteins (gp)160 an CD4-Rezeptoren und Co-Rezeptoren auf T-Lymphozyten, Monozyten, Makrophagen, eosinophilen Granulozyten, dendritischen Zellen und Gliazellen („Fusion“) und ermöglicht so dem Virus, seinen Kern in das Zytoplasma der Wirtszelle zu übertragen („entry“). Das HIV-Genom liegt nach Eintritt in eine ruhende CD4+Zelle und nach reverser Transkription viraler RNA mittels des viralen Enzyms „Reverse Transkriptase“ meist als provirale, nicht integrierte HIV-DNA vor, die nach Aktivierung der CD4+ Zelle in den Wirtszellkern transportiert und dort mit Hilfe des HIV-Enzyms „Integrase“ in die menschliche DNA integriert wird. Im Rahmen der Translation entstehen jetzt große Präkursorproteine, die sich nach Spaltung durch die HIV-„Protease“ zu infektiösen Viren zusammensetzen und aus der Wirtszelle ausknospen („budding“) (Abbildung 1).

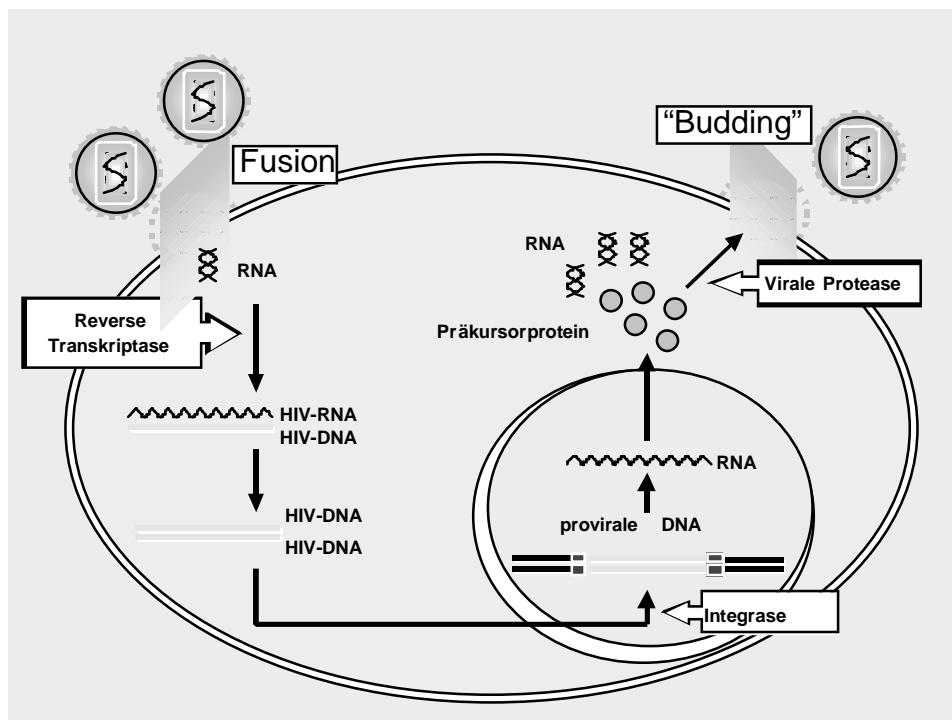


Abbildung 1: Replikationszyklus des HI-Virus

Im Hinblick auf die zur Integration proviraler DNA meist notwendige Wirtszellaktivierung bietet das Mikroklima von lymphatischem Gewebe, das sich früh im Verlauf der HIV-Infektion als permanentes Vireservoir etabliert, günstige Voraussetzungen. Der enge räumliche Kontakt zwischen Antigen-präsentierenden Zellen (APC) und T-Lymphozyten, das Vorliegen proinflammatorischer Zytokine und infektiöser Virione begünstigen die Induktion einer HIV-Replikation in bisher latent infizierten Zellen. Jede Stimulation des Immunsystems, z.B. durch eine opportunistische Infektion, aber auch durch eine Schutzimpfung, kann so zu einer Zunahme der Virusreplikation führen.

1.5. Immunpathogenese der HIV-Infektion

Eine HIV-spezifische Immunantwort zytotoxischer Lymphozyten (CTL) kann initial trotz meist fehlender neutralisierender Antikörper die HI-Virämie kontrollieren. Trotzdem wird gleichzeitig die Zahl der CD4+ Zellen durch direkte zytopathische Effekte von HIV, durch Apoptose und CTL-Angriffe reduziert. Die Neubildung von CD4+ T-Lymphozyten im Knochenmark, Thymus und peripheren Blut ist gestört. Noch lebende CD4+ T-Lymphozyten sind funktionell eingeschränkt, z.B. in der Reaktionsfähigkeit auf Neuantigene (3). Auch die anfängliche CTL-Antwort lässt im Laufe der Erkrankung nach: Durch die Bildung zahlreicher HIV-Varianten im Rahmen der für Retroviren typischen fehlerhaften Replikation wird die Erkennung durch CTL erschwert. Bestandteile von HIV können die Expression von HLA-I-Antigenen auf APC reduzieren und somit ebenfalls eine effektive Immunantwort verhindern. Möglicherweise ist

auch die Proliferation und Aktivierung CD8+-Zellen durch die reduzierte Zahl aktivierender CD4+-Zellen gestört.

Das Fortschreiten der HIV-Infektion basiert so möglicherweise auf der Redundanz der pathogenetischen Prozesse: Die chronische Immunaktivierung, die auch zur Virusdisseminierung beiträgt, führt zur Akkumulation differenzierter T-Zellen mit verminderter proliferativer Fähigkeit und nach und nach zu einem strukturell gealterten Immunsystem mit vorzeitig erschöpftem immunologischen Repertoire (3).

1.6. Verlauf und Stadien der HIV-Infektion

Tage bis wenige Wochen nach einer Neuinfektion mit HIV tritt in der Mehrzahl der Fälle ein mononukleoseartiges Krankheitsbild mit den Leitsymptomen Fieber, makulopapulöser Hautausschlag, Pharyngitis und Lymphadenopathie auf, das nach einigen Tagen abklingt. Zu diesem Zeitpunkt findet sich bei hochreplikativer Virämie ein deutlicher, nur teilweise reversibler Abfall der CD4-Zellzahl. Der HIV-Antikörpertest wird in der Regel erst mit abklingender akuter HIV-Infektion reaktiv.

In den folgenden Wochen fällt die HI-Viruslast im Serum bis zum Erreichen des individuellen viralen „setpoint“ , dessen Höhe, meist etwa 10-50.000cp/ml, prädiktiv für die Geschwindigkeit der weiteren Krankheitsprogression ist. HIV-Last und vor allem allmählich sinkende Zahl der CD4+Zellen entscheiden über eine Therapieindikation, die im Mittel nach 8-10 Jahren, selten früher (<4 Jahre: rapid progressor) oder später (>12 Jahre: long-term non-progressor) erreicht wird.

Mit fortschreitendem quantitativen und funktionellen Defekt der CD4+T-Lymphozyten kann es bei den zuvor oft jahrelang beschwerdefreien HIV-Infizierten zu opportunistischen Infektionen kommen, die ihrerseits unabhängig von den Surrogatmarkern HIV-Last und CD4+T-Lymphozyten eine eindeutige Indikation für eine Therapie mit antiretroviralen Medikamenten darstellen. Bei Auftreten bestimmter, definierter opportunistischer Infektionen, meist bei fortgeschrittenem Immundefekt in späteren Krankheitsstadien, selten auch im Rahmen der akuten HIV-Infektion, wird das Krankheitsstadium als AIDS bezeichnet und stellt dann eine absolute Therapieindikation dar.

Die heute gültige Stadieneinteilung der HIV-Erkrankung wurde 1993 von den „Centers of Disease Control“ (CDC) in den USA erstellt (1; 2) (siehe Tabelle 1).

Tabelle 1: Stadieneinteilung der HIV- Infektion nach CDC

3 klinische Kategorien			
	A	B	C
Laborkategorie: CD4+ Zellen/µl	asymptomatisch oder akute HIV-Krankheit	symptomatisch, aber nicht A oder C	mit AIDS definierender Erkrankungen
1: >500	A1	B1	C1
2: 200-499	A2	B2	C2
3: <200	A3	B3	C3

1.7. Therapie der HIV-Infektion

Im Allgemeinen gilt das CDC Stadium C unabhängig von Viruslast bzw. CD4-Zellzahl und eine CD4-Zellzahl <200/µl unabhängig von der Viruslast als absolute Therapieindikation. Das CDC Stadium B je nach Schwere der Symptome, eine CD4-Zellzahl >200/µl und <350/µl unabhängig von der Viruslast sowie eine Viruslast >50-100.000/ml auch bei CD4-Zellzahl >350/µl als relative Therapieindikation (21). Bei der Wahl des idealen Zeitpunkts für den Beginn einer antiretroviralen Therapie können innerhalb enger Grenzen Wünsche des Patienten berücksichtigt werden.

Aus den Erfahrungen der Anfangszeit der antiretroviralen Therapie ist bekannt, dass der Einsatz einer Einzelsubstanz oder einer ungünstigen Präparatekombination gegen HIV innerhalb von Wochen bis Monaten zur Selektion resistenter Virusstämme führt. Die sinnvolle Kombination synergistischer Präparate und Wirkstoffklassen führt jedoch zu einer länger anhaltenden, idealerweise kompletten Virussuppression und damit zu einer für die Dauer der Medikamentengabe anhaltenden Erholung der CD4+T-Lymphozyten.

Mit einer hochaktiven antiretroviralen Therapie (HAART) werden die Inzidenz von opportunistischen Infektionen und die Mortalität durch HIV signifikant gesenkt (56; 61).

Als Therapeutika stehen derzeit Nukleosidische/Nukleotidische Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NRTI/NtRTI), Nicht-Nukleosidische Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NNRTI), Proteaseinhibitoren (PI) und ein Fusionsinhibitor zur Verfügung.

Produkte der Substanzklassen NRTI/NtRTI und NNRTI hemmen das HIV-Enzym Reverse Transkriptase, den Katalysator der Transkription von HIV-RNA in DNA. NRTI/NtRTI konkurrieren mit physiologischen Nukleosiden und führen, wenn sie als alternative Bausteine verwendet werden, zu einem DNA-Kettenabbruch. NNRTI hemmen die HIV-Reverse-Transkriptase durch eine nicht-kompetitive Bindung. PI hemmen die HIV-Protease und damit die Entstehung infektiöser Viren in bereits befallenen Wirtszellen.

Der Fusionsinhibitor bindet an eine Untereinheit des HIV-Hüllglykoproteins (gp)160, die bei der Fusion von HIV mit der Zielzelle beteiligt ist und verhindert somit den Eintritt des Virus in die Wirtszelle (Abbildung 2).

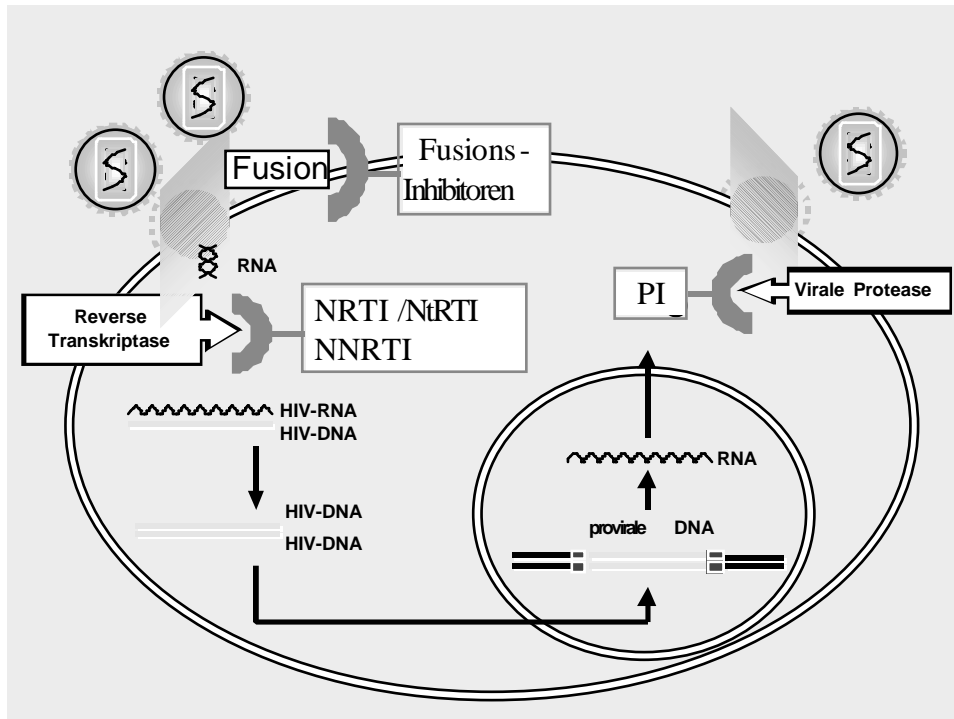


Abbildung 2: Wirkorte der derzeit verfügbaren antiretroviralen Substanzen

In der Regel werden als Initialtherapie drei Medikamente zweier unterschiedlicher Substanzklassen kombiniert, z.B. zwei NRTI mit einem PI oder einem NNRTI. Im Verlauf der HIV-Infektion kommt aber, je nach Resistenzsituation, auch eine Vielzahl anderer Kombinationsmöglichkeiten in Frage.

1.8. HAART-induziertes Lipodystrophiesyndrom

1.8.1. Definition, Prävalenz und Bedeutung

Das HAART-assoziierte Lipodystrophiesyndrom (LDS) ist eine häufige Nebenwirkung der antiretroviralen Kombinationstherapie. Das Syndrom beinhaltet sowohl Fettumverteilungsstörungen, als auch metabolische Veränderungen. Häufig gehen die metabolischen Veränderungen den Fettumverteilungsstörungen voraus.

Die Fettumverteilung entsteht sowohl durch den Verlust von subkutanem Fettgewebe als auch durch eine Akkumulation viszeralen Fettgewebes. Die vor allem das Gesicht (buccal, periorbital, temporal) und die Extremitäten betreffende Atrophie und die Hypertrophie, welche v.a. das Abdomen, die Brüste und den Nacken („buffalo hump“) betrifft, können isoliert, aber auch gemeinsam auftreten. Meistens werden diese Veränderungen begleitet von metabolischen Veränderungen wie Hypertriglyceridämie, Hypercholesterinämie (Zunahme von VLDL und LDL, Abnahme von HDL), Insulinresistenz, Glukosetoleranzstörung und Diabetes mellitus (54).

Eine einheitliche, international anerkannte Definition des LDS steht noch aus. Das Ausmaß der Fettumverteilungsstörung erscheint nur sehr begrenzt objektiv quantifizierbar. Charakteristisch ist eine Abnahme des subkutanen und Zunahme des viszeralen Fettgewebes. Bisher ist noch kein Messinstrument verfügbar, das in alleiniger Anwendung die Diagnose HIV-assoziiertes LDS zulässt (54). Fettverteilung und Körperform eines Individuums sind abhängig von Konstitution, Ernährungszustand, sportlicher Betätigung, Alter, Geschlecht und Rasse. Klare Normbereiche lassen sich nicht definieren. Nach Übereinkunft wird aktuell die Diagnose LDS deshalb dann gestellt, wenn eine anderweitig nicht zu erklärende Fettumverteilung auftritt, diese vom Patienten wahrgenommen wird und vom Arzt bestätigt werden kann. Die Übereinstimmung in den Berichten der Patienten und des Arztes, ob eine Fettumverteilungsstörung vorliegt oder nicht, war in ersten Studien sehr hoch und erreichte bei CARR und Mitarbeitern 98% (22).

Die sehr unterschiedlichen Angaben zur Prävalenz des LDS in der Literatur, nämlich 8-84%, ergeben sich aus der fehlenden einheitlichen Definition (10; 18; 69).

Das Risiko für lipodystrophe Veränderungen unter HAART steigt mit der Dauer der Therapie. CHEN et al. berichten in einer Studie, dass bei 17% aller Patienten das LDS vorlag, die weniger als ein Jahr mit PI-haltiger HAART behandelt wurden, wohingegen die Diagnose LDS bei 43% der Studienteilnehmer festgestellt wurde, denen PI-haltige HAART ein Jahr und länger verabreicht wurde (23).

Bei 50-70% der HIV-infizierten Patienten tritt nach Beginn einer HAART (inklusive PI) eine Lipidstoffwechselstörung auf. Die Prävalenz einer verminderten Insulinsensitivität und

gestörten Glukosetoleranz unter HAART liegt bei 20-50%, die eines neu entdeckten Diabetes mellitus bei bis zu 10% (30; 37; 39; 47; 52; 57; 65; 85).

Die Bedeutung des LDS liegt einerseits in den psychischen Folgen der Fettumverteilung, andererseits an den klinischen Komplikationen der metabolischen Veränderungen. Die mitunter sehr auffälligen physischen Veränderungen beeinträchtigen oftmals die Lebensqualität der Betroffenen und wirken sich ungünstig auf deren Medikamenten-Adhärenz aus.

Die metabolischen Veränderungen, welche denen des metabolischen Syndroms ähneln (zentrale Adipositas, Hyperlipidämie, Glukoseintoleranz), stellen möglicherweise ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko dar (10).

Sowohl eine Verschlechterung der Adhärenz als auch ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko beeinträchtigen die Prognose eines Patienten (13). (17-20; 22; 23; 30; 37; 47; 49; 54; 57; 65; 75; 85)

1.8.2. Pathogenese der Dyslipoproteinämie

Die Veränderungen im Lipidstoffwechsel sind meist schon Tage bis wenige Wochen nach Therapiebeginn nachweisbar (18; 23). Vor allem Triglyceride, VLDL und LDL steigen an und HDL nimmt ab (72; 75). Konzentrationen des Gesamtcholesterins übersteigen dabei häufig 300 mg/dl (43). Die erhöhten Triglyceridwerte sind häufiger als die Hypercholesterinämie und in der Regel deutlicher ausgeprägt. Dyslipoproteinämien werden am häufigsten beobachtet, wenn die HIV-Therapie PI enthält, wobei eine unterschiedliche dyslipämische Potenz der einzelnen PI beschrieben wird (18; 62). Jedoch wurde auch bei fast allen zur Verfügung stehenden HIV-Medikamentenkombinationen das Auftreten von LDS beobachtet.

Ausgenommen davon sind die NNRTI, die jedoch niemals alleine, sondern nur in Kombination mit anderen antiretroviralen Substanzklassen verabreicht werden (18; 20). Wird der PI gegen ein anderes antiretroviral wirksames Medikament ausgetauscht, bilden sich die erhöhten Triglycerid- und Cholesterinwerte häufig zurück (86).

Die Pathophysiologie der HAART-induzierten Lipidstoffwechselstörungen ist bis heute weitgehend unbekannt (10; 54). Es gibt Befunde, die dafür sprechen, dass ein gestörter insulingesteuerter Lipidmetabolismus eine Rolle spielt. Insulin fördert die zelluläre Aufnahme freier Fettsäuren und Triglyceride und bremst die Lipolyse und Fettoxydation zugunsten der Glukoseoxydation. In vitro Untersuchungen haben gezeigt, dass PI direkt eine Insulinresistenz von Adipozyten verursachen (49). CARR und Mitarbeiter formulierten eine Hypothese, wonach es zu einer verstärkten Apoptose peripherer Adipozyten mit Freisetzung von Lipiden bzw. verringerter Lipidaufnahme in Adipozyten kommt. Grund dafür sei eine

verringerte Bildung von cis-9-Retinol im Stoffwechsel der Fettzellen, entweder durch direkte Bindung von PI an das zytoplasmatische Retinol-bindende-Protein Typ 1 (CRABP1) oder über eine Inhibition des Cytochrom P450 3A. Folge sei eine verminderte Stimulation von Retinol-X-Rezeptoren, die eine verfrühte Apoptose bzw. verminderte Ausdifferenzierung peripherer Adipozyten nach sich zieht. Im Blut zirkulierende Triglyceride werden in geringerem Ausmaß durch die Lipoproteinlipase gespalten und die Leber nimmt weniger Mengen an Chylomikronen auf. Die erhöhte Lipidkonzentration im Blut führe zu einem viszeralen Fettaufbau und einer Insulinresistenz, welche oft mit einem pathologischen oralen Glucose-Toleranztest (OGTT) einhergeht (20). Dabei sind Serum-C-Peptid- und Insulinkonzentrationen erhöht. Das Auftreten eines manifesten Diabetes mellitus wurde aber insgesamt selten beobachtet. Ob das erhöhte C- Peptid einen prädiktiven Wert für die Entstehung eines LDS darstellt, ist derzeit noch unklar (85; 86).

1.9. Atherogenese

1.9.1. Pathophysiologie der Atherogenese

Die Dyslipoproteinämie ist ein begünstigender Faktor (Risikofaktor) der Atherogenese und somit aller daraus resultierenden Komplikationen wie Myokardinfarkt, periphere arterielle Verschlusskrankheit und Apoplex. Vor allem die Konstellation von erhöhtem LDL, Lipoprotein (a), VLDL sowie erniedrigtem HDL beschleunigt den Prozess der Gefäßwandschädigung. Das die Blutgefäße auskleidende Endothel bildet eine funktionelle Barriere zwischen Blutstrom und Gefäßwand. Es reguliert die Vasokonstriktion und -dilatation durch die Synthese und Ausschüttung diverser vasoaktiver Substanzen (Prostazykline, NO, Endothelium Derived Hyperpolarising Factor, Endothelin, Angiotensin 1, Adenosin, Adenosintriphosphat u.a.). Synthese und Exkretion dieser Substanzen werden als Folge einer Endothelverletzung durch erhöhte Cholesterinwerte, Hypertonie (mechanische Belastung) und Nikotin (äußere Noxe) ungünstig beeinflusst („response to injury“, Hypothese nach ROSS (67)). LDL kann durch das Endothel frei diffundieren. Die Konzentrationen von LDL im Gefäßlumen und in der Gefäßwand verhalten sich somit relativ proportional. Liegt also ein hoher Spiegel von Serum-LDL vor, so wird auch vermehrt LDL in der Gefäßwand abgelagert. Ein Teil dieses intramuralen LDL wird von Gefäßwandmyozyten aufgenommen. Monozyten werden zu Makrophagen aktiviert, phagozytieren LDL und setzen reaktive Sauerstoffradikale frei. Ein Teil des intramuralen LDL wird oxydiert (LDLox) und bewirkt durch die Ausbildung von Adhäsionsmolekülen auf den Endothelzellen eine weitere Monozytenimmigration. Des Weiteren hemmt LDLox die Makrophagenemigration. Diese sammeln sich zunächst diffus, später herdförmig an. Da das Zytoplasma dieser phagozytierenden Zellen mit

zunehmender Lipideinlagerung schaumig erscheint, werden sie auch Schaumzellen genannt. Diese Ansammlungen bezeichnet man als Lipidplaque („fatty streak“).

In den Makrophagen werden die Lipoproteine hydroxyliert. Wenn das hierdurch freigesetzte Cholesterin nicht durch HDL abtransportiert wird, kristallisiert es aus und zerstört die umliegenden Zellen (Makrophagen), die ihr phagozytiertes Material dabei freisetzen und in nekrotisches Material übergehen. Freigesetzte chemotaktische Faktoren regen die glatte Gefäßmuskulatur zur Migration von der Media in die Intima und zur Proliferation an.

So entstehen Atherome - Herde, bestehend aus einer bindegewebigen Kapsel (Bindegewebe, eingewanderte Muskelzellen) und einem nekrotischen Kern (Schaumzellen, Zelltrümmer, Cholesterinristalle). Diese fibrösen Plaques wachsen durch Einlagerung von Cholesterin und Makrophagen. Die Cholesterineinlagerung ist direkt proportional zum LDL-Serumspiegel und umgekehrt proportional zum HDL-Serumspiegel. Sie können schließlich obstruktiv in das Gefäßlumen wachsen. Außerdem neigen sie zur Ruptur und Thrombenbildung mit konsekutivem Gefäßverschluß. Folge ist eine Ischämie des von dem betroffenen Gefäß versorgten Gewebes (8; 31).

Bei älteren Menschen finden sich häufiger und in größerer Menge Kalzifikationen dieser atherosklerotischen Plaques in Form von Hydroxyapatit-Einlagerungen. Der Prozess der Kalzifikation atherosklerotischer Plaques wird nicht mehr nur als degenerativer Vorgang mit Kalzium-Adsorption und -Präzipitation angesehen. Vielmehr wird von einem aktiven Prozess ausgegangen, der ähnlich auch bei Knochenaufbau und Knochenmineralisierung beobachtet wird. Eine hochgradig kalzifizierte, atherosklerotische Läsion stabilisiert das Gefäßplaque. Hiermit, so die Hypothese, sinkt die Disposition des Plaques zur Ruptur (87).

2. Zielsetzung

Durch die heute gebräuchliche Kombinationsbehandlung mit HAART kann das Fortschreiten der HIV Infektion zum Vollbild AIDS erheblich hinausgezögert werden. Somit hat sich die Lebensqualität und voraussichtlich auch die Lebenserwartung HIV-infizierter Menschen in Deutschland verbessert. Allerdings kann unter HAART, wie oben beschrieben, eine ähnliche Stoffwechsellage auftreten wie bei dem sogenannten „metabolischen Syndrom“, mit zentraler Adipositas und Veränderungen des Kohlehydrat- und Fettstoffwechsels. Diese Veränderungen stellen etablierte Risikofaktoren für kardiovaskuläre Erkrankungen dar. Neben Ausprägung und Anzahl der Risikofaktoren ist auch die Länge der Zeit, die sie auf den Organismus einwirken, von entscheidender Bedeutung.

Gegenstand wissenschaftlicher Diskussion ist derzeit, ob das HAART-induzierte erhöhte Serumcholesterin die Wahrscheinlichkeit von atherosklerotischen Veränderungen und Gefäßkomplikationen erhöht. In der Literatur wird von HIV-infizierten Patienten relativ jungen

Alters berichtet, die kardiovaskuläre Komplikationen entwickelten. Ob es sich dabei um zufällige Beobachtungen oder um ein überproportional gehäuftes Auftreten atherosklerotischer Veränderungen handelt, ist bisher aber noch nicht ausreichend geklärt. Allerdings drängt sich der Verdacht auf, dass die HAART-bedingte Hypercholesterinämie eine entscheidende Rolle bei der Entstehung koronarsklerotischer Veränderungen spielen könnte.

Die vorliegende Arbeit befasst sich mit der Frage, ob sich bei HIV-infizierten Patienten mit einer seit mindestens 24 Monaten bestehenden HAART-induzierten Hypercholesterinämie Veränderungen der Koronargefäße entwickelt haben. Dabei werden sowohl funktionelle als auch morphologische Gesichtspunkte beurteilt; kann bei diesen Patienten im Vergleich zu HIV-infizierten Patienten ohne HAART vermehrt Kalk in den Koronararterien gemessen werden? Ist bei diesen Patienten die Koronarreakibilität auf Stress verändert?

3. Patienten und Methoden

3.1. Patienten

Untersucht wurden HIV-positive, männliche Patienten, mit einer unter antiretroviraler Therapie aufgetretenen Hypercholesterinämie.

Die Diagnose der HIV-Infektion wurde mittels HIV-Antikörper-Serologie (ELISA und Westernblot) gestellt. Das HAART-Regime der Patienten beinhaltete PI. Die Hypercholesterinämie wurde definiert als Gesamtcholesterin >300 mg/dl. Sie musste unter HAART aufgetreten sein und seit mindestens 24 Monaten bestehen. Vor Therapiebeginn mussten die Werte für das Gesamtcholesterin dieser Patienten <200 mg/dl liegen. Patienten, die diese Bedingungen erfüllten, wurden in Gruppe A eingeteilt. Gruppe A enthielt insgesamt 20 Patienten.

Von diesen 20 Patienten der Gruppe A wurden 17 auf morphologische Veränderungen der Koronarien (Koronarkalk) untersucht. Die ermittelten Kalkscores wurden dann mit denen eines HIV-negativen Kollektivs gleichen Alters verglichen.

Des Weiteren wurden 12 Patienten der Gruppe A auf funktionelle Veränderungen der Koronarien hin untersucht und mit einer Kontrollgruppe verglichen. Diese bestand aus 8 therapienaiven HIV-infizierten Patienten mit einem Gesamtcholesterin <200 mg/dl (Gruppe B). Die kardiovaskuläre Adaptation auf Stress wurde zum einen unter pharmakologischer Belastung mit Adenosin, zum anderen unter Kältebelastung getestet.

Insgesamt 9 Patienten der Gruppe A wurden sowohl auf morphologische als auch auf funktionelle Veränderungen untersucht. Für 5 dieser 9 Patienten fand nach 12 Monaten eine Kontrolluntersuchung der funktionellen Veränderungen der Koronarien statt. Ziel der Verlaufsuntersuchung war es, eine Progression beziehungsweise Regression einer eventuellen kardiovaskulären Dysregulation zu beobachten und zu bewerten.

Die Patienten beider Gruppen wurden ausführlich anamnestiziert (inklusive Gefäßrisiko-Anamnese) und körperlich untersucht. Alle befanden sich in einem guten körperlichen Allgemeinzustand. Ausschlusskriterien für beide Gruppen waren manifeste symptomatische koronare Herzkrankheit (KHK), arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus, Asthma bronchiale, chronisch obstruktive Lungenerkrankung und mangelnde Fähigkeit einen „informed consent“ (Einverständniserklärung) zu geben.

Tabelle 2: Baseline Charakteristika der Patienten der Gruppen A und B als Mittelwert. Gruppe A (HIV-Infektion, HAART-induzierte Hypercholesterinämie >300mg/dl) enthielt insgesamt 20 Patienten. 17/20 wurden mittels EBCT auf morphologische Veränderungen der Koronarien untersucht. 12/20 erhielten eine PET-Untersuchung zur Abklärung von funktionellen Veränderungen der Koronarien. 5/20 wurden mittels PET nach 12 Monaten erneut auf funktionelle Veränderungen der Koronarien hin untersucht. Die Kontrollgruppe B (HIV-Infektion, therapienaiv und Cholesterinwerte <200mg/dl) umfasste 8 Patienten. Sie erhielten eine einmalige PET-Untersuchung.

MW±SA	Gruppe A: HIV+HAART, Chol.>300 mg/dl			Gruppe B: HIV therapienaiv, Chol<200
n	17	12	5	8
Alter	49,1±8,0	48,1±9,7	48,2±10,2	35,8±7,9
Geschlecht	männlich	männlich	männlich	männlich
HAART	inkl. PI	inkl. PI	inkl. PI	ohne
HAART seit (Monate)	49,1±8,0	36,2±5,1	34,8±6,9	
Gesamtchol.	329,5±25,0	331,5±26,5	339,2±28,8	157±33,6
CD4+	422,6±147,1	458,2±149,8	481,4±113,1	448±208
HIV RNA	3396,2±5232,0	2929,7±4373,6	2488,4±4383,7	38004±42558
art. Hypertonie	nein	nein	nein	nein
Diab.mell.	nein	nein	nein	nein
Raucher	3	3	0	6

Tabelle 3: Baseline Charakteristika der Patienten der Gruppen A (HIV-Infektion, HAART-induzierte Hypercholesterinämie, n=20) und B (HIV-Infektion, therapienaiv und Cholesterinwerte <200mg/dl) als Einzelwerte.

Gruppe A	Alter	Geschlecht	HAART	PI seit (Monaten)	CD4+	HIV RNA	Gesamtchol.
Patient 1	52	männlich	incl. PI	30	371	11220	360
Patient 2	54	männlich	incl. PI	43	586	50	385
Patient 3	37	männlich	incl. PI	41	353	1445	326
Patient 4	44	männlich	incl. PI	34	244	2692	370
Patient 5	58	männlich	incl. PI	41	218	5495	350
Patient 6	39	männlich	incl. PI	38	639	50	309
Patient 7	65	männlich	incl. PI	35	729	100	316
Patient 8	34	männlich	incl. PI	39	453	1072	326
Patient 9	49	männlich	incl. PI	35	548	50	302
Patient 10	42	männlich	incl. PI	39	459	12882	310
Patient 11	41	männlich	incl. PI	35	540	50	308
Patient 12	62	männlich	incl. PI	24	358	50	316
Patient 13	53	männlich	incl. PI	27	152	50	315
Patient 14	42	männlich	incl. PI	28	317	3890	333
Patient 15	51	männlich	incl. PI	35	427	50	362
Patient 16	48	männlich	incl. PI	24	401	11482	307
Patient 17	47	männlich	incl. PI	24	251	16596	302
Patient 18	42	männlich	incl. PI	33	374	50	334
Patient 19	55	männlich	incl. PI	41	480	50	342
Patient 20	57	männlich	incl. PI	24	315	10233	315

Gruppe B	Alter	Geschlecht	HAART	CD4+	HIV RNA	Gesamtchol.
Patient 1	52	männlich	ohne	860	15163	159
Patient 2	39	männlich	ohne	659	24547	189
Patient 3	30	männlich	ohne	190	85114	111
Patient 4	37	männlich	ohne	497	8913	144
Patient 5	23	männlich	ohne	328	14791	112
Patient 6	34	männlich	ohne	349	9550	208
Patient 7	39	männlich	ohne	417	14125	146
Patient 8	32	männlich	ohne	286	131826	188

3.2. Methoden

3.2.1. Elektronenstrahl-Computertomographie

(Untersuchung der morphologischen Veränderungen)

Die Kalkdichte in den Koronarien wurde mit der Elektronenstrahl-Computertomographie (EBCT) gemessen. Die EBCT stellt den Goldstandard in der nicht-invasiven Koronarkalkmessung dar und hat eine hohe Sensitivität und Spezifität (51).

Es handelte sich um ein EBT C150 XP, Imatron South San Francisco. Die Aufnahmezeit betrug 100 ms während einer Atemanhaltephase des Untersuchten bei prospektiver EKG-Triggerung auf 80% des R-R-Intervalls. Auf diese Weise konnten Artefakte durch Myokardbewegungen minimiert werden. Die Schichtdicke der Aufnahme betrug 3mm ohne Überlappung (512 x 512 Punkte Matrix, Blickfeld 26cm, scharfer Kern). Eine Läsion mit einer Dichte von ≥ 130 Hounsfield-Einheiten (HE) und Einbeziehung von mindestens zwei benachbarten Pixel wurde als kalzifizierter Plaque definiert.

Die Quantifizierung des detektierten Koronarkalks erfolgte mit der Imatron-implementierten Software analog zu der Methode nach AGATSTON et al. (5) (siehe auch 5.2.: Diskussion der Methoden).

Für jeweils den linken Hauptstamm, den Ramus interventricularis anterior, den Ramus circumflexus und die rechte Koronararterie wurden die Anzahl der Läsionen, die Masse (mg), Volumen (mm³) und Dichte (mg/mm³) des Kalks ermittelt. Für jeden der Gefäßabschnitte konnte so ein eigener Kalkscore errechnet werden. Die Summe der eigenen Scores ergab den Kalkscore-gesamt (im Folgenden Kalkscore=Kalkscore-gesamt). Die Bewertung des Kalkscore in Bezug auf die Normalbevölkerung und in Bezug auf das Risiko, in den nächsten 2-5 Jahren an einem kardiovaskulären Ereignis zu erkranken, erfolgte nach JANOWITZ und HABERL (5; 7; 41; 41; 48; 53) (siehe auch 5.2.: Diskussion der Methoden und Tabellen 8,9 und 10).

3.2.2. Positronen-Emissions-Tomographie

(Untersuchung der funktionellen Veränderungen)

Die myokardiale Perfusion und Reagibilität der Koronarien wurde mit der N-13-Ammoniak Positronen-Emissions-Tomographie (PET) gemessen. Die PET ermöglicht als nicht-invasives Verfahren eine Einschätzung der Funktionalität der Koronargefäße und des Herzens. In der vorliegenden Arbeit wurden zur Beurteilung von kardialen Perfusionsstörungen folgende Parameter bestimmt:

- Herzfrequenz: in Schläge/min;
- Blutdruck: in mmHg;
- Produkt aus Herzfrequenz und systolischem Blutdruck in Schläge/min x mmHg;

- Myokarddurchblutung in Ruhe und unter Belastung: in ml/min/g;
 - daraus abgeleitet die koronare Flussreserve: Myokarddurchblutung bei Belastung/Myokarddurchblutung in Ruhe;
- Koronarwiderstand: $(1/3 \text{ systolischer Blutdruck} + 2/3 \text{ diastolischer Blutdruck}) / \text{Myokarddurchblutung}$ in mmHg/ml/min/g.

Die aufgeführten Parameter wurden sowohl in Ruhe, als auch unter pharmakologischer Belastung mit Adenosin und kälteinduziertem Stress („cold-pressor-test“) gemessen.

3.2.3. Untersuchungsablauf

Zur Funktionsbeurteilung des Herzens in Ruhe wurde N-13-Ammoniak intravenös appliziert und eine dynamische Datenakquisition über 20 Minuten begonnen.

Für den Kältebelastungstest wurde ein Fuß des Patienten für 4 Minuten in Eiswasser positioniert. Eine Minute nach Beginn wurde N-13-Ammoniak appliziert und die dynamische Datenakquisition begonnen.

Die pharmakologische Belastung wurde mit Adenosin durchgeführt. Hierzu wurden 140 µg/kg/min Adenosin über 5 Minuten intravenös verabreicht. 2 Minuten nach Beginn wurde N-13-Ammoniak appliziert und mit der dynamischen Datenakquisition begonnen.

3.2.4. Statistische Verfahren

Die statistische Auswertung wurde mit dem Wilcoxon-Test für verbundene Stichproben und dem U-Test nach Mann-Whitney für unverbundene Stichproben durchgeführt. Die Ergebnisse wurden als statistisch signifikant mit $p < 0,05$ betrachtet, wenn die Irrtumswahrscheinlichkeit weniger als 5% betrug. Lag eine höhere Irrtumswahrscheinlichkeit vor, so wurden die Unterschiede als nicht signifikant gekennzeichnet.

4. Ergebnisse

4.1. Morphologische Veränderungen der Koronarien in der EBCT-Untersuchung

Bei 17 Patienten der Gruppe A (HIV und HAART mit Cholesterin >300mg/dl) wurden mit der EBCT der Kalkscore ermittelt. Um das Koronarrisiko einschätzen zu können, wurde dieser Kalkscore mit einem Normkollektiv gleichen Alters verglichen. Dafür wurden die unten aufgeführten Tabellen herangezogen (siehe Tab. 9 und 10). Ist der Score über der 50. Perzentile, so besteht ein erhöhtes Risiko für ein kardiales Ereignis (siehe Abb. 3).

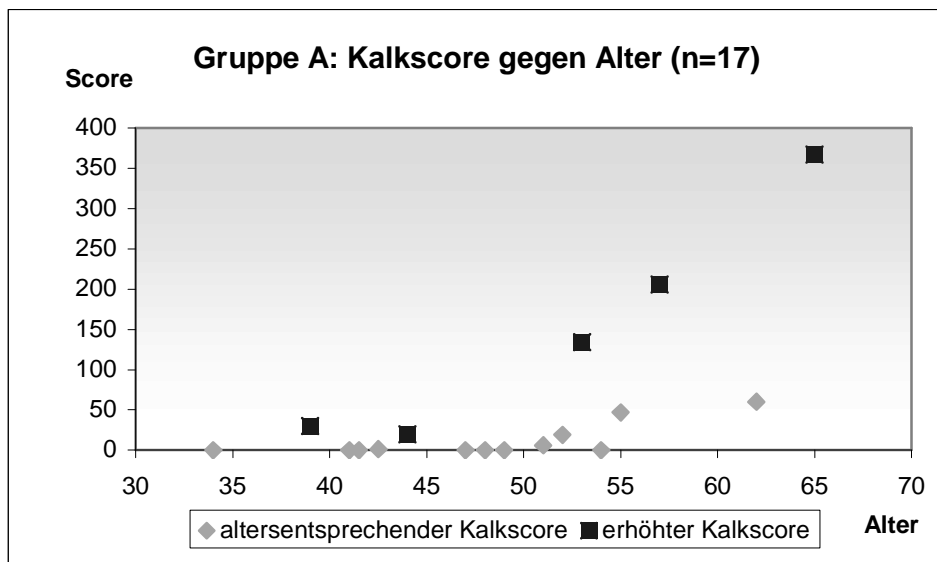


Abbildung 3: Patienten der Gruppe A (HAART und Hypercholesterinämie >24Monate, n=17) mit altersentsprechendem bzw. erhöhtem Kalkscore.

Bei 9 dieser 17 Patienten der Gruppe A wurde des Weiteren die Gefäßfunktionalität mit der PET untersucht. Die Kalkscores dieser 9 Patienten sind nochmals in Abbildung 4 gegen das Alter aufgetragen.

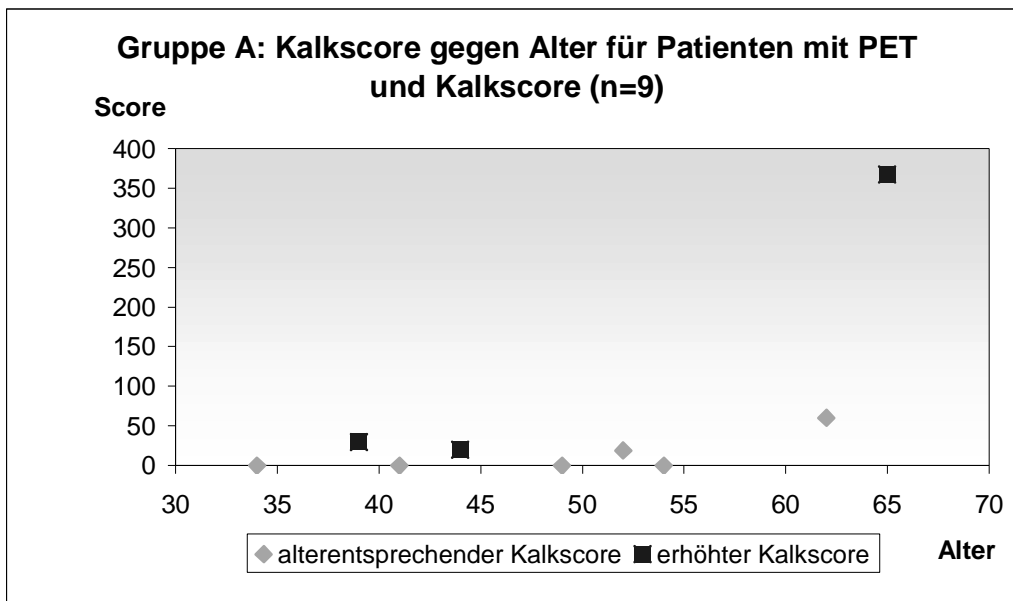


Abbildung 4: Patienten der Gruppe A (HAART und Hypercholesterinämie >24 Monate, n=9) mit altersentsprechendem bzw. erhöhtem Kalkscore, die ebenfalls mittels PET untersucht wurden.

Für sieben Patienten wurde ein Kalkscore von 0, für weitere 10 Patienten die Scores 1, 6, 19, 20, 30, 47, 60, 134, 206 und 367 ermittelt; Das Alter der Patienten mit korrespondierendem Score ist in den Tabelle 4 wiedergegeben.

Tabelle 4: Kalkscore und Lebensalter der 20 Patienten der Gruppe A (HAART und Hypercholesterinämie >24 Monate)

Patient	1	2	4	6	7	8	9	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20
Alter in Jahren	52	55	44	39	65	34	49	41	62	53	42	51	48	47	42	55	57
Kalkscore	19	0	20	30	367	0	0	0	60	134	0	6	0	0	1	47	206

Schätzt man das koronare Risiko der einzelnen Patienten nach AGASTON, JANOWITZ und HABERL (siehe Tab. 8, 9 und 10) ab, so ergibt sich für 11 Patienten der Gruppe A ein altersentsprechender Kalkscore, der auf ein sehr geringes Risiko hinweist, in den nächsten 2 bis 5 Jahren an einem kardiovaskulären Ereignis zu erkranken. 6 Patienten der Gruppe A weisen einen erhöhten Score auf. Das Risiko für 4 Patienten ist mit moderat und für 2 Patienten mit mittel bis hoch einzuschätzen in den nächsten 2 bis 5 Jahren ein kardiovaskuläres Ereignis zu erleiden. Ein erhöhter Kalkscore wurde für Patient 4, 6, 7, 13, 19 und 20 gemessen (siehe Tab. 4 und 7).

4.2. Funktionelle Veränderungen der Koronarien in der PET-Untersuchung

4.2.1. Hämodynamische Daten

Mit der PET wurden insgesamt 20 Patienten untersucht, davon 12 Patienten der Gruppe A. Die 9 Personen, deren Kalkscores in Abbildung 2 dargestellt sind und weitere 3, die nur mit der PET untersucht wurden. Des Weiteren 8 Patienten der Gruppe B (HIV-Infektion, therapienaiv), die ebenfalls nur mit der PET untersucht wurden und als Kontrollgruppe dienten.

12 Monate nach der ersten PET-Messung wurde für 5 Patienten der Gruppe A eine PET-Verlaufsuntersuchung durchgeführt.

Die hämodynamischen Daten der ersten Untersuchung sind in Tabelle 5 zusammengefasst:

Tabelle 5: PET Untersuchung: hämodynamische Daten (Herzfrequenz, systolischer Blutdruck und Produkt aus Herzfrequenz und systolischem Blutdruck) in Ruhe, nach Adenosinbelastung und nach Kältebelastung für Patienten der Gruppen A und B sowie die Verlaufsuntersuchung nach einem Jahr für 5 Patienten der Gruppe A.

MW ± SA	Herzfrequenz in Frequenz/min		
Gruppe	Ruhe	Adenosin	Kälte
A	70±8	80±10	78±7
B	69±12	85±8	75±11
A: 2.Unt.	74±8	79±11	79±8

MW ± SA	systolischer Blutdruck in mmHg		
Gruppe	Ruhe	Adenosin	Kälte
A	123±10	132±14	140±18
B	118±12	123±16	145±23
A: 2.Unt.	125±6,5	128±13,5	140±13

MW ± SA	Produkt aus Frequenz und systol. Blutdruck in Frequenz/min×mmHg		
Gruppe	Ruhe	Adenosin	Kälte
A	8686±1515	10655±2247	10775±1056
B	7986±1035	10425±1648	10816±2295
A: 2.Unt.	8541±962	10057±1701	11056±1607

Die hämodynamischen Daten der beiden Gruppen A und B, Herzfrequenz, systolischer Blutdruck und Produkt aus Herzfrequenz und systolischem Blutdruck (PHSB), unterschieden sich nicht signifikant voneinander. Sowohl in Ruhe als auch unter Belastung zeigten alle drei Parameter einen ähnlichen Ausgangswert beziehungsweise Anstieg im Vergleich der beiden Gruppen.

Die Herzfrequenz (Frequenz/min) der Gruppe A stieg von 70 ± 8 in Ruhe, auf 80 ± 10 nach Adenosin und 78 ± 7 nach Kälte. Die Herzfrequenz der Gruppe B von 69 ± 12 in Ruhe, auf 85 ± 8 nach Adenosin und 75 ± 11 nach Kälte.

Der systolische Blutdruck (mmHg) der Gruppe A stieg von 123 ± 10 in Ruhe, auf 132 ± 14 nach Adenosin und 140 ± 18 nach Kälte und der Gruppe B von 118 ± 12 in Ruhe, auf 123 ± 16 nach Adenosin und 145 ± 23 nach Kälte.

Auch das PHSB, als Maß für die Herzarbeit beider Gruppen, steigt von ähnlichen Werten in Ruhe vergleichbar stark an. Die Ausgangswerte und der Anstieg unterschieden sich nicht signifikant voneinander. PHSB (Frequenz/min x mmHg) stieg für Gruppe A von 8686 ± 1515 in Ruhe auf 10655 ± 2247 nach Adenosin und 10775 ± 1056 nach Kälte, das der Gruppe B von 7986 ± 1035 in Ruhe auf 10425 ± 1648 nach Adenosin und 10816 ± 2295 nach Kälte.

In graphischer Darstellung sind diese Daten in Abb. 5-7 aufgeführt.

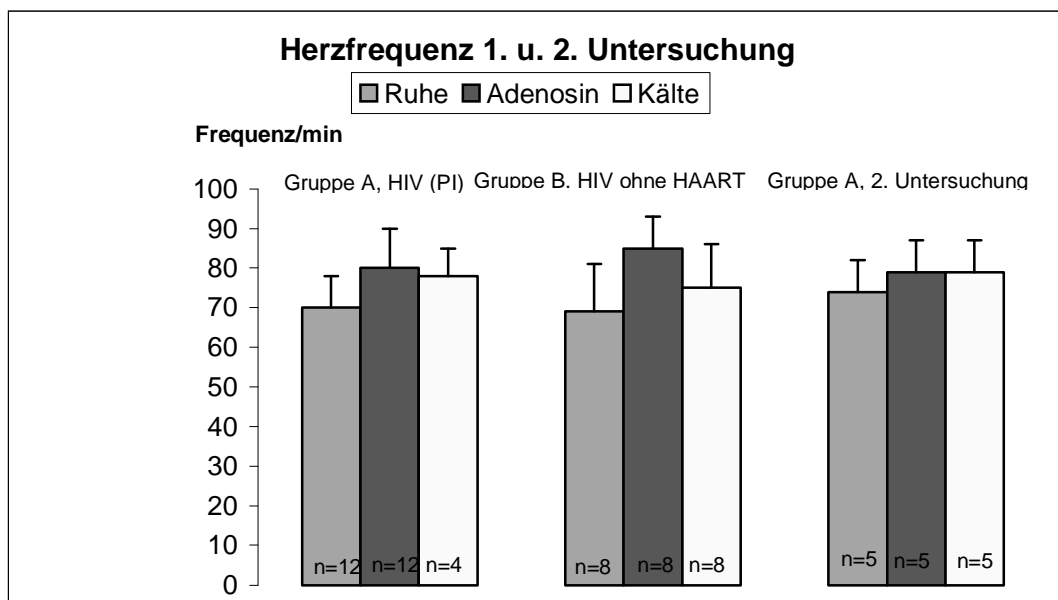


Abbildung 5: PET Untersuchung: Herzfrequenz/min der Patienten der Gruppen A und B in Ruhe und nach Belastung mit Adenosin bzw. Kälte sowie Verlaufsuntersuchung nach einem Jahr für 5 Patienten der Gruppe A (jeweils $p > 0,05$).

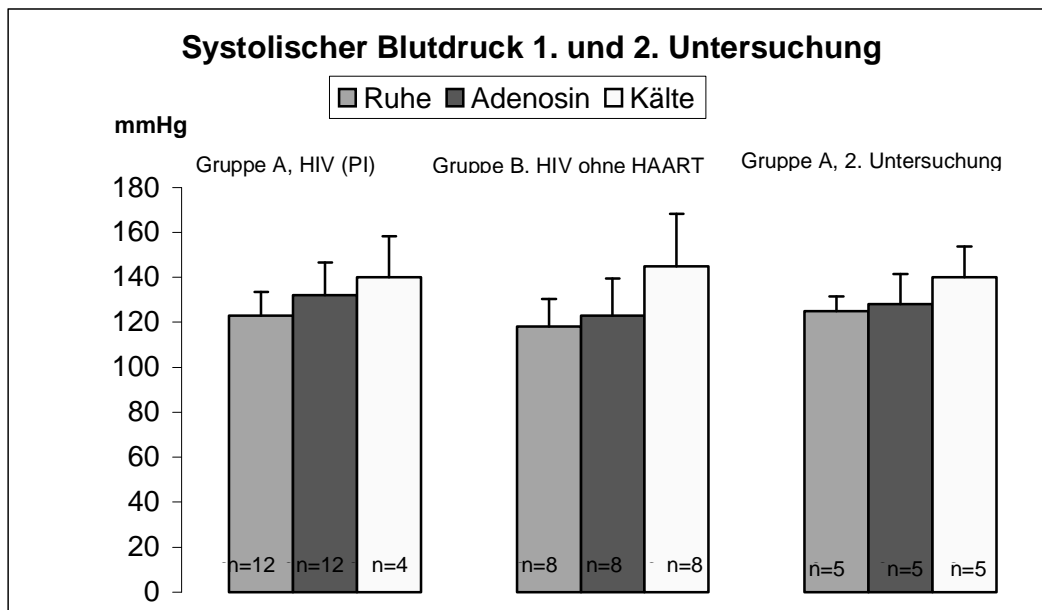


Abbildung 6: PET Untersuchung: Systolischer Blutdruck in mmHg der Patienten der Gruppen A und B in Ruhe und nach Belastung mit Adenosin bzw. Kälte sowie Verlaufsuntersuchung nach einem Jahr für 5 Patienten der Gruppe A (jeweils $p > 0,05$).

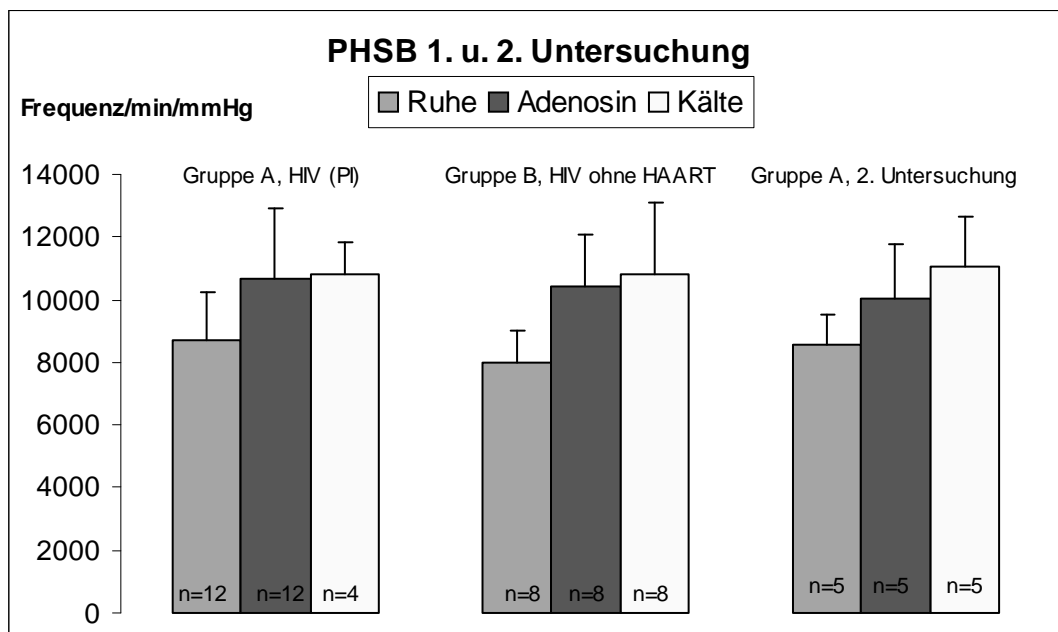


Abbildung 7: PET Untersuchung: Produkt aus Herzfrequenz und systolischem Blutdruck als Maß für die Herzarbeit in Frequenz/min/mmHg der Patienten der Gruppen A und B in Ruhe und nach Belastung mit Adenosin bzw. Kälte sowie Verlaufsuntersuchung nach einem Jahr für 5 Patienten der Gruppe A (jeweils $p > 0,05$).

4.2.2. Koronarwiderstand

Der Koronarwiderstand in mmHg/ml/min/g errechnet sich aus $(1/3 \text{ systolischem Blutdruck} + 2/3 \text{ diastolischem Blutdruck}) / \text{Myokarddurchblutung}$.

Gruppe A hatte unter Ruhebedingungen einen etwas niedrigeren Koronarwiderstand als Gruppe B (125 ± 22 versus 152 ± 51), es ergab sich allerdings kein signifikanter Unterschied

($p > 0,05$). Unter Adenosinbelastung unterschied sich der Koronarwiderstand signifikant. Hier ergaben sich für Gruppe A die Werte 66 ± 17 und für Gruppe B 35 ± 11 ($p < 0,05$).

Das heißt, dass nach Adenosinbelastung der Koronargefäßwiderstand der Gruppe A signifikant weniger abnahm als bei Gruppe B.

Nach Kälteeinwirkung ergab sich kein signifikanter Unterschied in der Abnahme des Koronarwiderstandes: 116 ± 22 für Gruppe A und 126 ± 48 für Gruppe B (siehe Abb. 8 und Tab. 6).

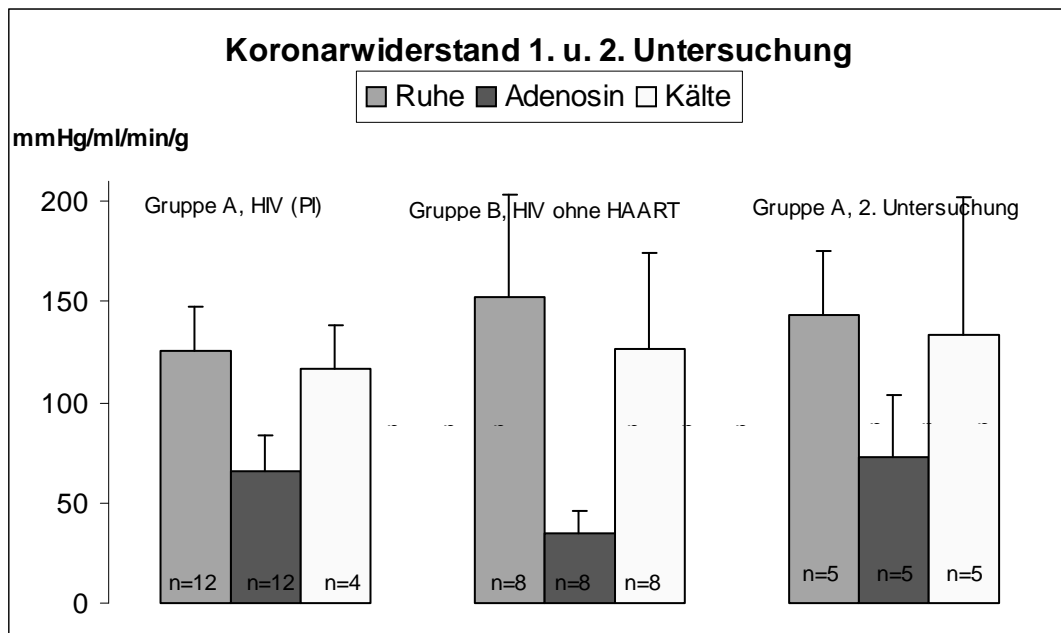


Abbildung 8: PET Untersuchung: Koronarwiderstand in mmHg/ml/min/g der Patienten der Gruppen A und B in Ruhe und nach Belastung mit Adenosin bzw. Kälte sowie die Verlaufsuntersuchung nach einem Jahr für 5 Patienten der Gruppe A ($p < 0,05$ in allen Gruppen für die Abnahme des Koronarwiderstandes von Ruhe zu Adenosinbelastung, $p < 0,05$ für den Unterschied in der Abnahme des Koronarwiderstandes von Ruhe zu Belastung in Gruppe A im Vergleich zu Gruppe B). Der Koronarwiderstand nimmt also nach Adenosinbelastung in Gruppe A signifikant weniger ab als in Gruppe B. Dieses Ergebnis zeigt sich auch in der Verlaufsuntersuchung nach einem Jahr.

4.2.3. Myokarddurchblutung

Die Myokarddurchblutung in ml/g/min der Gruppe A in Ruhe betrug im Mittel $0,76 \pm 0,11$ (siehe Abb. 9-13, Tab. 6 und 7).

Für Gruppe B ergab sich der Mittelwert der Myokarddurchblutung in Ruhe von $0,65 \pm 0,19$.

Die beiden Gruppen unterschieden sich in ihrem myokardialen Blutfluss in Ruhe nicht signifikant voneinander.

Während maximaler Vasodilatation durch pharmakologische Belastung mit Adenosin stieg die Durchblutung bei den Personen der Gruppe A signifikant weniger stark an als bei denen der Gruppe B ($1,58 \pm 0,44$ versus $2,93 \pm 0,68$, $p < 0,05$). Prozentual ausgedrückt ergab sich für Gruppe A nach Adenosinbelastung eine Steigerung der Herzmuskeldurchblutung um 107%. Bei Gruppe B erfolgte nach Adenosinbelastung eine Steigerung um 350%.

Dagegen unterschied sich der Anstieg der myokardialen Durchblutung der beiden Gruppen nach Kältebelastung nicht signifikant voneinander. Für Gruppe A ergab sich hier der Wert $0,98 \pm 0,27$ und für Gruppe B $0,92 \pm 0,23$; $p > 0,05$.

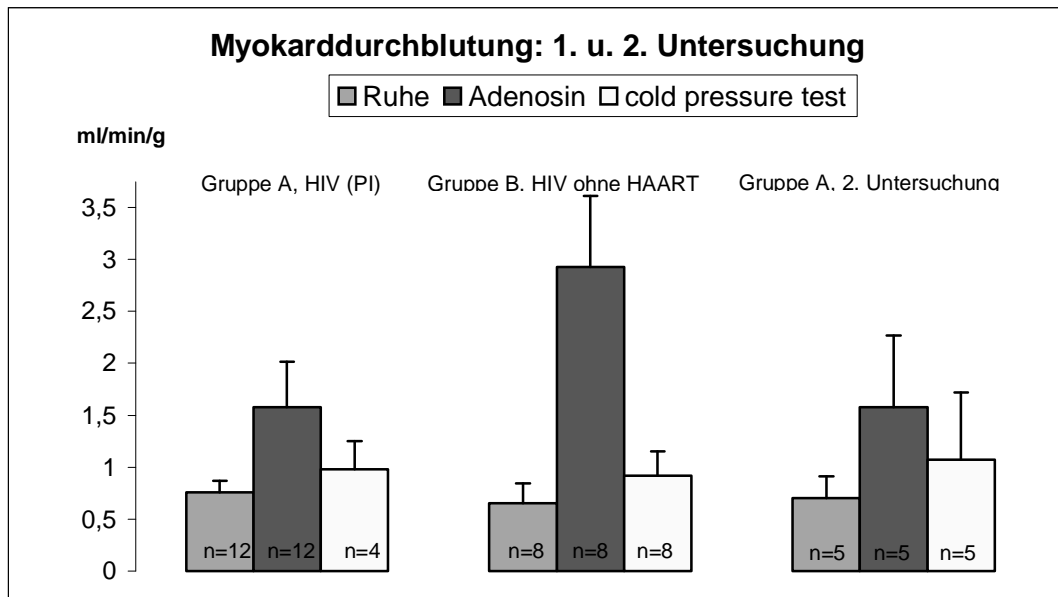


Abbildung 9: PET Untersuchung: Myokarddurchblutung in ml/min/g der Patienten der Gruppen A und B in Ruhe und nach Belastung mit Adenosin bzw. Kälte sowie die Verlaufsuntersuchung nach einem Jahr für 5 Patienten der Gruppe A ($p < 0,05$ in allen Gruppen für die Zunahme der Myokarddurchblutung von Ruhe zu Adenosinbelastung. $p < 0,05$ für die Zunahme der Myokarddurchblutung von Ruhe zu Belastung in Gruppe A im Vergleich zu Gruppe B). Die Myokarddurchblutung nimmt also nach Adenosinbelastung in Gruppe A signifikant weniger zu als in Gruppe B. Dieses Ergebnis zeigte sich auch in der Verlaufsuntersuchung nach einem Jahr.

Folgende Abbildungen demonstrieren den Anstieg der Herzmuskeldurchblutung für die einzelnen Patienten der Gruppe A und B. Die Ausgangswerte zeigen die Durchblutung in Ruhe. Die zweiten Werte stellen die Durchblutung nach Adenosin- bzw. Kältebelastung dar (siehe Abb. 10-13).

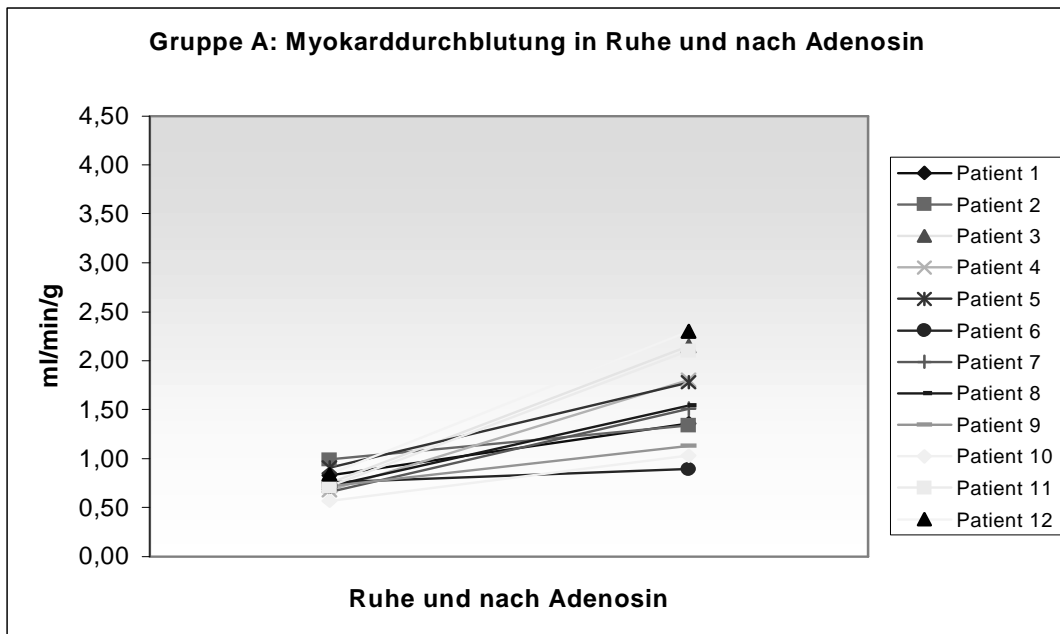


Abbildung 10

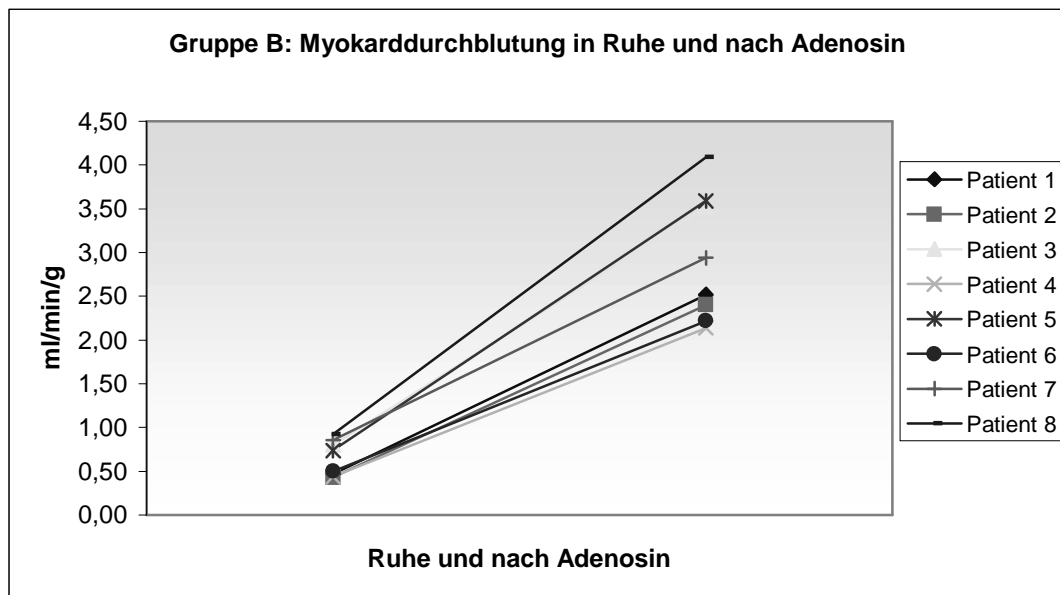


Abbildung 11: (Text für Abb. 10 und 11) PET Untersuchung: Myokarddurchblutung in ml/min/g der einzelnen Patienten der Gruppen A und B in Ruhe sowie nach Belastung mit Adenosin. Die Myokarddurchblutung nimmt nach Adenosinbelastung in Gruppe A signifikant weniger zu als in Gruppe B.

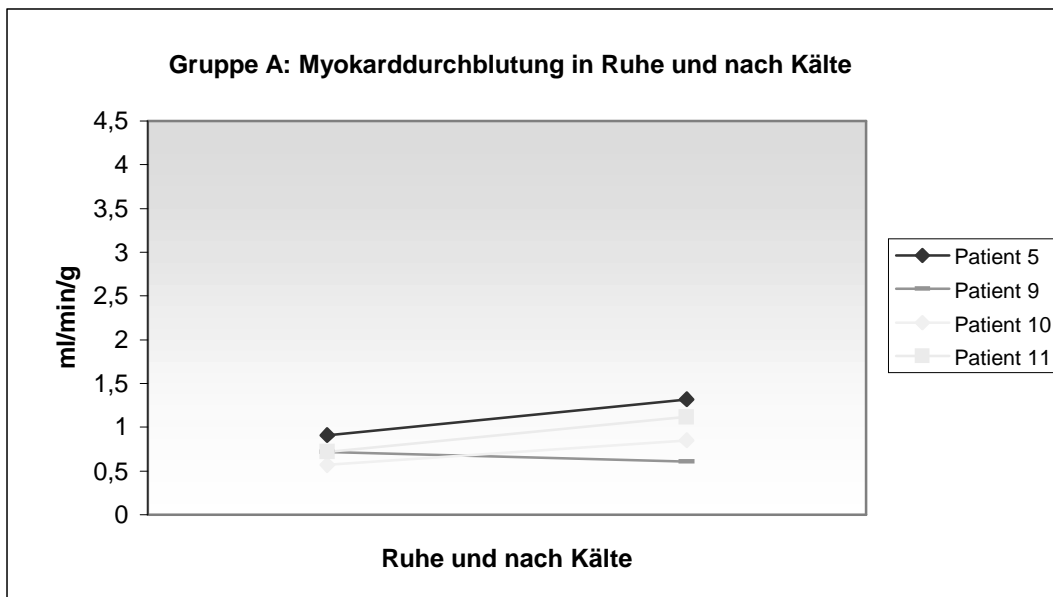


Abbildung 12

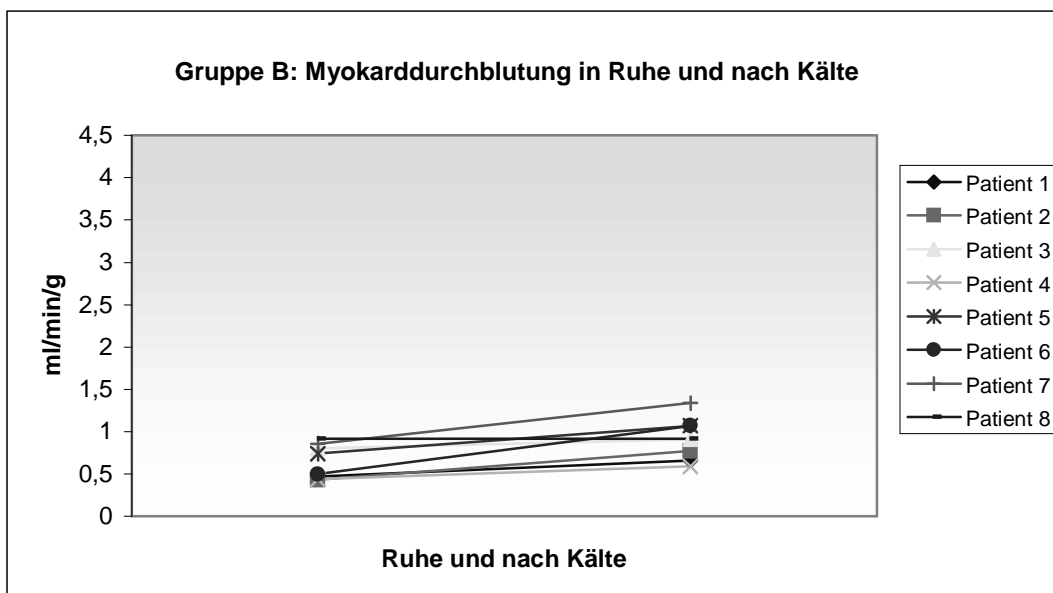


Abbildung 13: (Text für Abb. 12 und 13) PET Untersuchung: Myokarddurchblutung in ml/min/g der einzelnen Patienten der Gruppen A und B in Ruhe und nach Belastung mit Kälte. Die Myokarddurchblutung zeigt nach Kältebelastung in Gruppe A keinen signifikanten Unterschied zu Gruppe B.

4.2.4. Koronare Flussreserve

Die koronare Flussreserve (KFR) wird definiert als Myokarddurchblutung unter maximaler Koronardilatation zu Myokarddurchblutung in Ruhe in ml/min/g Myokard.

Für Gruppe A war die KFR hoch signifikant niedriger als für Gruppe B. Es ergaben sich die Werte für KFR und Gruppe A von $2,09 \pm 0,58$ und für Gruppe B $4,66 \pm 0,62$, $p < 0,01$.

Der prozentuale Anstieg der Myokarddurchblutung auf Kältebelastung war für Gruppe A 39,2% und für Gruppe B 47,6% (siehe Abb. 14, Tab. 6 und 7).

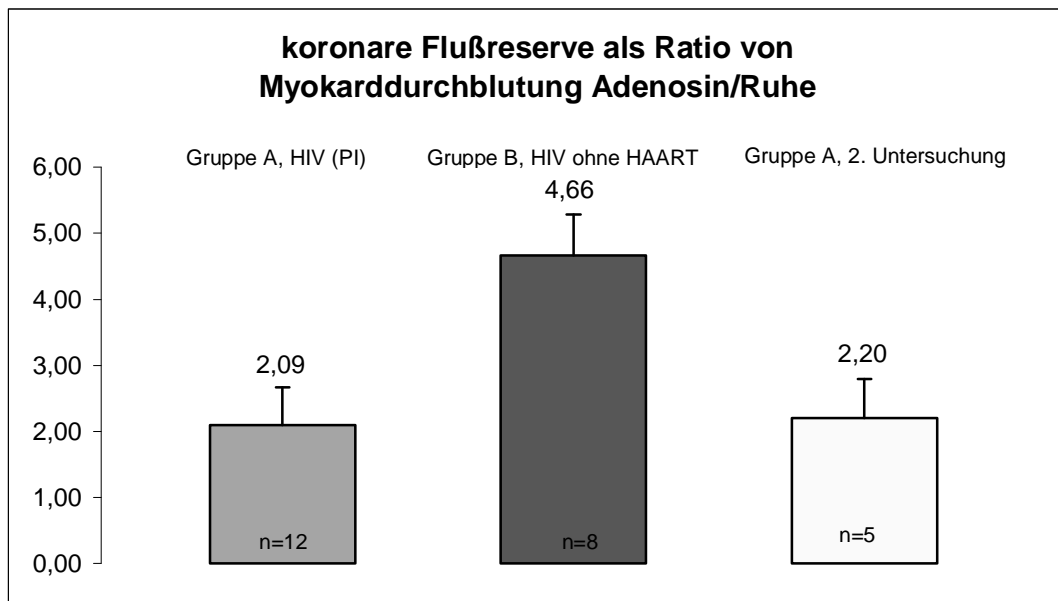


Abbildung 14: PET Untersuchung: Koronare Flussreserve als Ratio aus Myokarddurchblutung nach Belastung mit Adenosin zu Myokarddurchblutung in Ruhe sowie die Verlaufsuntersuchung nach einem Jahr für 5 Patienten der Gruppe A ($p < 0,01$ für den Unterschied der koronaren Flussreserve in Gruppe A im Vergleich zu Gruppe B). Dieses Ergebnis zeigte sich auch in der Verlaufsuntersuchung nach einem Jahr.

Tabelle 6: Koronarwiderstand in mmHg/ml/min/g, Myokarddurchblutung in ml/min/g und koronare Flussreserve (KFR) der Patienten der Gruppen A und B in Ruhe und nach Belastung mit Adenosin bzw. Kälte sowie die Verlaufsuntersuchung nach einem Jahr für 5 Patienten der Gruppe A.

MW±SA	Myokarddurchblutung in ml/min/g				
Gruppe	Ruhe	Adenosin	Kälte	KFR	Anstieg nach Kälte in %
A	0,76±0,11	1,58±0,44	0,98±0,27	2,09±0,58	33,5%
B	0,65±0,19	2,93±0,68	0,92±0,23	4,66±0,62	47,6%
A: 2.Unt.	0,70±0,21	1,58±0,69	1,07±0,65	2,20±0,59	45,6%

MW±SA	Koronarwiderstand in mmHg/ml/min/g			
Gruppe	Ruhe	Adenosin	Kälte	
A	125±22	66±18	116±22	
B	152±51	35±11	126±48	
A: 2.Unt.	143±32	73±31	133±69	

4.2.5. Ergebnisse der Verlaufsuntersuchung nach 12 Monaten

12 Monate nach der ersten Untersuchung folgte für 5 Patienten der Gruppe A eine Kontrolluntersuchung mit der PET (Abb. 5-16, Tab. 6 und 7). Im Vergleich zur ersten Untersuchung ergaben sich für alle gemessenen Parameter im Mittel keine signifikanten Unterschiede. Die mit der PET gemessenen Ergebnisse zeigten im Verlauf von 12 Monaten also keine signifikanten Veränderungen. Die Unterschiede zur Gruppe B blieben in ihrer Signifikanz ebenso bestehen (vergleiche Tab. 5,6 und 7).

Die hämodynamischen Daten der 2. Untersuchung der Gruppe A (Ergebnisse der 1. Untersuchung der Gruppe A sind in Klammer aufgeführt) waren in Ruhe für Herzfrequenz (Frequenz/min) 74 ± 8 (70 ± 8), nach Adenosinbelastung 79 ± 11 (80 ± 10) und nach Kältebelastung 79 ± 8 (78 ± 7). Der systolische Blutdruck (mmHg) betrug in Ruhe $125 \pm 6,5$ ($123 \pm 10,5$), nach Adenosinbelastung $128 \pm 13,5$ ($132 \pm 14,5$) und nach Kältebelastung $140 \pm 13,5$ (140 ± 18). Das PHSB (Frequenz/min/mmHg) betrug in Ruhe 8541 ± 962 (8686 ± 1515), nach Adenosinbelastung 10057 ± 1701 (10655 ± 2247) und nach Kältebelastung 11056 ± 1607 (10775 ± 1056).

Der Koronarwiderstand (mmHg/ml/min/g) in Ruhe war 143 ± 32 (125 ± 22) und nahm auf 73 ± 31 (66 ± 18), nach Adenosin- und auf 133 ± 69 (116 ± 22) nach Kältebelastung ab.

Die Myokarddurchblutung in Ruhe betrug in ml/min/g $0,7 \pm 0,21$ ($0,76 \pm 0,11$), nach Adenosinbelastung $1,58 \pm 0,69$ ($1,58 \pm 0,44$) und nach Kältebelastung $1,07 \pm 0,65$ ($0,98 \pm 0,27$).

Die sich aus diesen Resultaten abgeleitete myokardiale Flussreserve ergab $2,20$ ($2,09$).

Nach Kältebelastung nahm die Myokarddurchblutung um $45,6\%$ ($33,5\%$) zu.

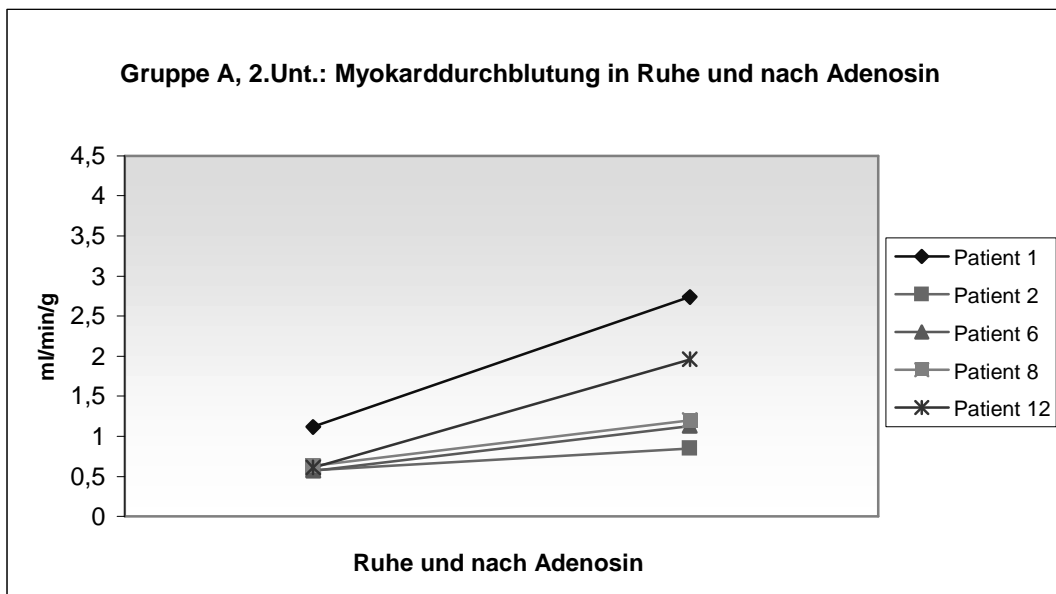


Abbildung 15

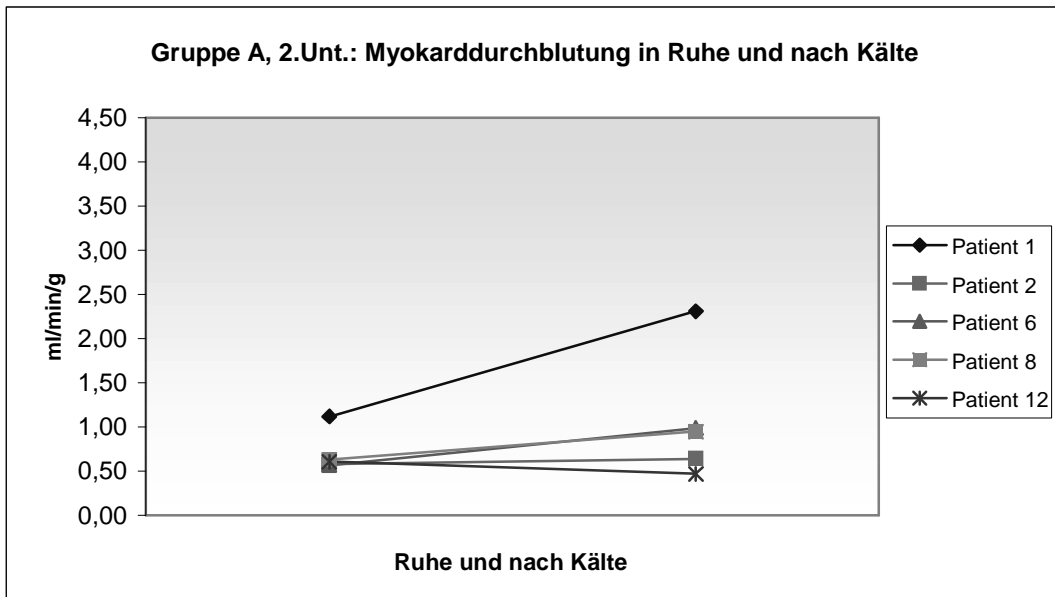


Abbildung 16: (Text für Abb. 15 und 16) 2. PET Untersuchung: Myokarddurchblutung in ml/min/g der einzelnen Patienten der Gruppen A (2. Untersuchung) in Ruhe und nach Belastung mit Adenosin bzw. Kälte. Die Myokarddurchblutung unterscheidet sich sowohl in Ruhe als auch nach Adenosin und Kältebelastung von der 1. Untersuchung nicht signifikant. Die Myokarddurchblutung nahm in der ersten Untersuchung nach Adenosinbelastung in Gruppe A signifikant weniger zu als in Gruppe B. Die Myokarddurchblutung zeigte nach Kältebelastung in Gruppe A keinen signifikanten Unterschied zu Gruppe B. Die Unterschiede zu Gruppe B bleiben also in der Nachuntersuchung in ihrer Signifikanz bestehen

Tabelle 7: EBCT-Kalkscore der einzelnen Patienten der Gruppe A sowie Risikoabschätzung für die Wahrscheinlichkeit eines zukünftigen kardiovaskulären Ereignisses: N=niedriges, M=moderates, M-H=mittel bis hohes und H=hohes Risiko für ein zukünftiges kardiovaskuläres Ereignis. 1. und 2. PET-Untersuchung mit den jeweiligen Einzelwerten der Patienten der Gruppen A und B für Myokarddurchblutung in Ruhe, nach Belastung mit Adenosin bzw. Kälte sowie koronare Flussreserve (KFR).

Patienten	Alter	EBCT		PET 1. Untersuchung				PET 2. Untersuchung			
		Kalkscore	Beurteilung	Myokarddurchblutung				Myokarddurchblutung			
				Ruhe	Adenosin	Kälte	KFR	Ruhe	Adenosin	Kälte	KFR
Gruppe A											
Patient 1	52	19	N	0,83	1,36		1,64	1,12	2,74	2,31	2,45
Patient 2	55	0	N	0,99	1,34		1,35	0,58	0,85	0,64	1,47
Patient 3	37			0,75	2,15		2,86				
Patient 4	44	20	M	0,68	1,8		2,65				
Patient 5	58			0,91	1,78	1,45	1,96				
Patient 6	39	30	M	0,76	0,89		1,17	0,57	1,13	0,99	1,98
Patient 7	65	367	M	0,66	1,51		2,29				
Patient 8	34	0	N	0,72	1,54		2,14	0,63	1,2	0,95	1,9
Patient 9	49	0	N	0,72	1,13	0,61	1,57				
Patient 10	41			0,57	1,03	0,85	1,81				
Patient 11	41	0	N	0,72	2,1	1,12	2,92				
Patient 12	62	60	N	0,84	2,3		2,74	0,61	1,96	0,47	3,21
Patient 13	53	134	M-H								
Patient 14	42	0	N								
Patient 15	51	6	N								
Patient 16	48	0	N								
Patient 17	47	0	N								
Patient 18	42	1	N								
Patient 19	55	47	M								
Patient 20	57	206	M-H								
Gruppe B											
Patient 1	52			0,47	2,52	0,66	5,36				
Patient 2	39			0,43	2,4	0,77	5,58				
Patient 3	30			0,8	3,52	0,91	4,4				
Patient 4	37			0,44	2,14	0,59	4,86				
Patient 5	23			0,74	3,59	1,07	4,81				
Patient 6	34			0,5	2,22	1,07	4,44				
Patient 7	39			0,86	2,94	1,34	3,41				
Patient 8	32			0,92	4,09	0,92	4,45				

5. Diskussion

5.1. Überblick über HIV und Atherosklerose

In den Jahren 1997 und 1998 mehrten sich die Beobachtungen der Langzeitnebenwirkungen von HAART und speziell PI-induzierten Dyslipoproteinämien. Damals wurde eine Reihe von Fallberichten veröffentlicht, die kardiovaskuläre Komplikationen bei HIV-infizierten Menschen beschrieben.

HENRY berichtete von einem 26-jährigen HIV-infizierten Patienten mit Angina-pectoris-artigen Beschwerden. Koronarangiographisch wurde ein okklusiver Thrombus in der rechten Koronararterie nachgewiesen. Vier Wochen vor Beginn der Symptome begann der Patient eine antiretrovirale Kombinationstherapie, die zwei PI enthielt. Auch ein 37-jähriger Patient mit HIV-Infektion entwickelte pektanginöse Beschwerden. Er hatte seit zwei Jahren ein PI-haltiges HAART-Regime verabreicht bekommen. Der Autor schloss einen Zusammenhang zwischen der atherogenen Risikokonstellation, wie sie unter HAART auftritt, mit dem beschriebenen Auftreten von MI nicht aus (42).

BEHRENS und Mitarbeiter beobachteten ebenfalls kardiovaskuläre Ereignisse bei zwei ihrer HIV-Patienten. Ein 60-jähriger HIV-infizierter Mann entwickelte eine erste Episode von Angina-pectoris-Beschwerden. Er war bereits seit 9 Monaten mit HAART unter Einschluss von PI behandelt worden. Bei ihm wurde ein anterolateraler Herzinfarkt diagnostiziert. Ein 58-jähriger HIV-Infizierter entwickelte eine langstreckige Stenose der rechten Femoralarterie. Er hatte seit 19 Monaten HAART mit PI erhalten. Bei beiden Patienten waren erstmals unter HAART erhöhte Cholesterinwerte nachweisbar.

Die Autoren vermuteten einen Zusammenhang zwischen der Dyslipoproteinämie, der Therapie mit PI und den vaskulären Ereignissen (9).

FLYNN und Mitarbeiter beschrieben vier Fälle von Herzinfarkten bei HIV-Infizierten. Die Männer waren 35, 36, 40 und 44 Jahre alt. HAART mit PI erhielten sie seit mindestens 24 Monaten. Zwei von ihnen entwickelten unter Therapie eine Hypercholesterinämie, einer wies eine vor Therapie bereits bestehende Hypercholesterinämie auf, und der vierte zeigte zum Zeitpunkt des Infarktes keine erhöhten Serumcholesterinwerte. Auch FLYNN sieht einen Zusammenhang zwischen diesen Ereignissen und Langzeitnebenwirkungen von HAART. (32).

GALLET bzw. VITTECOQ und Mitarbeiter veröffentlichten weitere Fallberichte von sieben HIV-positiven Patienten im Alter von 32, 33, 36, 36, 40, 47 und 54 Jahren, die einen MI oder Angina-Pectoris entwickelten. Die Patienten nahmen HAART mit PI ein und wiesen darunter erhöhte Cholesterinwerte auf (33; 84).

BUSS und DUFF kommentierten diese Fallberichte und bezweifelten, dass die beschriebenen kardiovaskulären Komplikationen mit PI assoziiert seien. Ähnliche Symptome seien auch bei Patienten ohne PI-Therapie aufgetreten. Sie vermuteten, dass nicht die Therapie, sondern das HI-Virus selbst zu den genannten Symptomen führe. Die längere Überlebenszeit, die durch die verbesserte antiretrovirale Therapie erzielt werde, demaskiere die Kardiotoxizität des Virus (13).

STEIN und KLEIN untersuchten 37 HIV-infizierte Patienten auf endotheliale Dysfunktion. 22 dieser Patienten erhielten PI, 15 ein PI-freies antiretrovirales Regime und stellten die Kontrollgruppe dar. Die PI-Gruppe hatte einen signifikant höheren Serumcholesterinspiegel. Die Untersucher maßen sonographisch den Blutfluss der Arteria brachialis und stellten einen verminderten Fluss bei 21 Patienten fest, die mit PI behandelt worden waren. Bei der Kontrollgruppe konnte ein signifikant höherer Blutfluss gemessen werden. Die durch Nitroglycerin induzierte Vasodilatation in den untersuchten Arterien und der daraus resultierende erhöhte Blutfluss waren bei beiden Gruppen gleich. Die Autoren schlossen aufgrund dieser Ergebnisse auf eine PI-assoziierte endotheliale Dysfunktion (79).

1992, also vor Einführung von HAART, untersuchten TABIB und Mitarbeiter innerhalb von zwei Jahren acht HIV-positive Patienten, die im Alter von 23 bis 32 Jahren an ungeklärten Todesursachen verstorben waren. Sie fanden bei allen Leichen signifikante Koronarläsionen. Bei fünf wurden Koronarstenosen von 70 bis 80% Lumeneinengung nachgewiesen. Klassische atherogene Risikofaktoren lagen laut Veröffentlichung nicht vor (33; 80; 84). Im Jahr 2000 veröffentlichten TABIB und Mitarbeiter eine weiterführende Arbeit. Sie untersuchten die Koronargefäße von 15 verstorbenen HIV-Patienten und konnten bei ihnen eine Verbreiterung der Intima nachweisen. Ursache war eine Proliferation der glatten Gefäßmuskelzellen mit Ansammlung von elastischen Fasern. Die Autoren beschrieben die Gefäßveränderungen als eine Mischform der Arteriosklerose, wie sie sich bei der klassischen Koronarsklerose findet, und der Atherosklerose, wie sie bei chronischer Abstoßungsreaktion z.B. nach einer Herztransplantation zu beobachten ist (81).

An dem Johann Wolfgang Goethe-Universität-Klinikum in Frankfurt am Main wurden retrospektiv alle HIV-infizierten Patienten untersucht, die im Zeitraum von 1983 bis 1998 einen Myokardinfarkt (MI) entwickelten. Um den Einfluss von HAART auf die Entstehung eines MI zu erfassen, unterteilte man die Patienten in zwei Gruppen. In der ersten Gruppe wurden diejenigen zusammengefasst, die bis 1994 an einem MI erkrankten, als noch keine HAART zur Verfügung stand, und in der zweiten diejenigen, die seit 1995, also nach Einführung von HAART, einen MI entwickelten. Insgesamt wurden 4925 Patienten untersucht. Über den gesamten Beobachtungszeitraum erkrankten 29 Patienten an einem MI. 9/2753 im ersten Zeitraum bis 1994 und 20/2172 im zweiten Zeitraum bis 1998.

In dieser Publikation wird also eine häufigere Inzidenz von MI seit Einführung von HAART festgestellt (66).

Die Autoren fügen allerdings einschränkend hinzu, dass zwischen den beiden Beobachtungszeiträumen keine Änderung in der Prävalenz von klassischen Risikofaktoren für kardiovaskuläre Erkrankungen festgestellt werden konnte. Die Patienten mit MI waren im Median älter als die restlichen Patienten: 50 versus 33 Jahre im ersten und 53 versus 36 Jahre im zweiten Beobachtungszeitraum. Die Patienten mit Myokardinfarkt befanden sich häufiger im fortgeschrittenen Stadium der HIV-Infektion nach der CDC-Klassifikation. Das Auftreten von MI war nicht assoziiert mit einem distinkten Therapie-Regime und fand sich auch bei therapienaiven Patienten. Schließlich bestanden auch Zweifel an der Dunkelziffer der nicht dokumentierten MI, da die Kontrollen vor allem im ersten Beobachtungszeitraum mangels Therapieoptionen weniger engmaschig stattfanden.

KLEIN und Mitarbeiter konnten in einer Untersuchung von 4159 HIV-infizierten Patienten über einem Beobachtungszeitraum von 5,5 Jahren kein erhöhtes Auftreten von kardiovaskulären Erkrankungen seit Einführung der antiretroviralen Kombinationstherapie mit PI beobachten. In diesem Zeitraum fand sich jedoch im Vergleich zu einem HIV-negativen Kollektiv ein signifikant höheres Auftreten von kardiovaskulären Ereignissen der HIV-Infizierten insgesamt (50).

7542 HIV-infizierte Patienten wurden in eine gemeinsame Studie der Firma Bristol-Myers-Squibb, des US Centers of Disease Control und Forschern der Johns Hopkins Universität eingeschlossen. Die Patientendaten wurden von 1996 bis 2003 prospektiv gesammelt. In diesem Zeitraum wurden 127 kardiovaskuläre Komplikationen registriert. Die Patienten, die ein PI-haltiges Therapieregime erhielten, entwickelten signifikant häufiger ein kardiovaskuläres Ereignis als solche, die eine PI-freie antiretrovirale Kombinationstherapie einnahmen. Die Inzidenz betrug 9,8 versus 6,5/ 1000 Patientenjahren. Die Autoren folgern außerdem, dass das Risiko an einem kardiovaskulären Ereignis zu erkranken ab dem 60. Einnahmetag von HAART signifikant ansteigt. Neben den klassischen kardiovaskulären Risikofaktoren, die in dieser Studie ebenfalls mit einem erhöhten kardiovaskulären Risiko vergesellschaftet sind, macht die Einnahme von PI-haltiger Therapie das Auftreten einer kardiovaskulären Erkrankung signifikant wahrscheinlicher, so die Autoren (44).

In die „Data Collection on Adverse Events of Anti-HIV-Drugs (DAD) study“ wurden 23468 HIV-infizierte Patienten im Zeitraum von Dezember 1999 bis April 2001 aufgenommen und bis Februar 2002 beobachtet. Die Patientendaten wurden prospektiv von 188 Kliniken aus 21 Ländern Europas, den USA und Australiens ermittelt. Es wurden 36199 Personenjahre ausgewertet. Während der Studienzeit erlitten 126 Patienten einen Herzinfarkt, weitere 39 Patienten erhielten eine Herzkatheteruntersuchung und 38 Patienten bekamen einen Apoplex. Die Inzidenz der Herzinfarkte nahm mit der Dauer einer antiretroviralen

Kombinationstherapie zu (26% pro Jahr in den ersten vier bis sechs Jahren der Therapieeinnahme). Während der Beobachtungszeit starben insgesamt 566 Patienten, 36 von ihnen an einem Myokardinfarkt. Trotz des relativ kurzen Beobachtungszeitraumes war also eine Zunahme an Herzinfarkten der Patienten mit antiretroviraler Therapie zu beobachten. Im Vergleich zur Gesamtsterblichkeit war jedoch der Anteil der Patienten, die an einem Myokardinfarkt verstarben, relativ gering. Auch war die Prävalenz der kardiovaskulären Risikofaktoren (z.B. Rauchen) bei den untersuchten Patienten überproportional hoch. Trotz der erhöhten Inzidenz kardiovaskulärer Ereignisse der HIV-infizierten Patienten mit HAART in dieser Studie bleibt ungeklärt, ob die HIV-Infektion, HAART oder andere kardiovaskuläre Risikofaktoren als ursächlich dafür angesehen werden müssen. Die Autoren postulieren, dass kardio- und cerebrovaskuläre Ereignisse Nebenwirkungen von HAART sind (25).

Die hier beschriebenen Fallberichte und Untersuchungen deuten darauf hin, dass HAART-induzierte metabolische Veränderungen eine atherogene Risikokonstellation darstellen. Des Weiteren wurde eine PI-assoziierte endotheliale Dysfunktion an peripheren Arterien festgestellt. Ein Rückschluss auf Fehlregulationen des Koronarendothels, wurde zwar vermutet, aber nicht direkt nachgewiesen. Ob die Inzidenz von atherosklerotischen Gefäßveränderungen mit ihren klinischen Erscheinungsbildern seit Einführung von HAART bereits gestiegen ist, bleibt ungeklärt. Ob der Zeitraum, seitdem HAART-assoziierte Hypercholesterinämien bestehen ausreicht, um mögliche atherosklerotische Veränderungen an den Herzkranzgefäßen festzustellen, ist noch unklar.

Die vorliegende Arbeit hat deshalb zum Ziel, eventuell bestehende morphologische und funktionelle Veränderungen der Koronargefäße direkt nachzuweisen. Untersucht wurde eine Gruppe von Patienten, die klinisch keine Anzeichen einer Koronarsymptomatik aufwiesen. Neben der HAART-induzierten Hypercholesterinämie stehen auch endothelschädigende Faktoren wie das HI-Virus selbst unter Verdacht Gefäßläsionen zu verursachen (14).

Deshalb wurde hier als Kontrollgruppe ein ebenfalls HIV-positives Kollektiv von therapienaiven Patienten gewählt. Ziel war es, den Einfluss des Serumcholesterins auf atherogene Gefäßwandschädigungen so genauer beobachten zu können.

Die Teilnehmer wurden so ausgesucht, dass möglichst wenige klassische atherogene Risikofaktoren wie arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus oder positive Familienanamnese für MI oder Apoplex vorlagen. Allerdings waren sechs von acht der untersuchten Kontrollpersonen Raucher.

5.2. Diskussion der Methodik

5.2.1. Diskussion der EBCT als Methode zur Messung morphologischer Veränderungen in den Koronarien

Die Elektronenstrahl-Computertomographie (EBCT) gilt derzeit als Goldstandard und sensitivste nicht-invasive Methode zum Nachweis von Koronarkalk (7; 31; 41; 51). Kalzifikationen der Gefäßwand sind Ausdruck einer atherosklerotischen Gefäßveränderung. Mittels EBCT als nicht-invasiver Methode kann direkt und ohne Kontrastmittel Koronarkalk als Indikator für atherosklerotische Veränderungen in den Koronarien gemessen werden (51). Nach HABERL et al. erbringt der Nachweis von Koronarkalk einen besseren Vorhersagewert für eine koronare Herzkrankheit als die Analyse klassischer Risikofaktoren (12; 41).

Die American Heart Association beurteilt den Nachweis von Koronarkalk mittels EBCT als klinisch bedeutend (87) bei:

- symptomatischen Patienten mit thorakalen Schmerzen;
- asymptomatischen Patienten mit erhöhtem koronarem Risiko im Rahmen eines Koronarscreenings;
- Patienten mit bekannter KHK im Rahmen einer Verlaufskontrolle.

Nach dem jetzigen Stand der Forschung empfiehlt die American Heart Association folgende Leitlinien zur Interpretation von positivem bzw. negativem Kalkbefund (87):

Negativer Kalkbefund:

kein sicherer Ausschluss atherosklerotischer und instabiler Plaques;

Ausschluss signifikanter Gefäßstenosen (>50%) sehr wahrscheinlich;

Beobachtung, die am häufigsten bei EBCT-Kalkscreening von Patienten mit angiographisch unauffälligen Koronargefäßen gemacht wurde;

Risiko eines kardiovaskulären Ereignisses in den nächsten 2 bis 5 Jahren sehr unwahrscheinlich.

Positiver Kalknachweis:

Nachweis atherosklerotischer Plaques;

je ausgeprägter die Kalzifikation (Gebiet der Kalzifikation, Kalkscore), desto größer die Wahrscheinlichkeit einer Koronarobstruktion;

- Gesamtmenge der Kalzifikation korreliert mit der Gesamtmenge atherosklerotischer Plaques;
- ein hoher Kalziumscore korreliert mit einem moderaten bis hohen Risiko, ein kardiovaskuläres Ereignis in den nächsten 2 bis 5 Jahren zu erleiden.

Die Beurteilung der vorliegenden Kalkscores erfolgte mit der Methode nach AGATSTON. AGATSTON und Mitarbeiter veröffentlichten 1990 die erste größere klinische Studie zum Thema Koronarkalk, in der sie eine Methode zur Quantifizierung und Interpretation des detektierten Kalks entwickelt hatten (5). Sie untersuchten 475 asymptomatische und 109 symptomatische Patienten auf koronare Herzerkrankung (KHK) mittels EBCT. Ein positiver Kalknachweis wurde bei 96% der symptomatischen Patienten erbracht. Bei den asymptomatischen Patienten war bei 25% der unter 40-Jährigen und 74% der über 60-Jährigen Koronarkalk nachgewiesen worden. Der Score wurde ermittelt, indem die Flächen nebeneinander liegender Pixel mit einer CT-Dichte von mindestens 130HE mit einem Gewichtungsfaktor von 1 bis 4 miteinander multipliziert wurden. Der Dichtewert von 130HE ist in dieser Höhe gewählt, damit Verkalkungen von Weichteilgewebe, die eine Dichte von ca. 50HE besitzen, unterschieden werden können. Der Gewichtungsfaktor soll die Menge des gemessenen Kalks in den Kalkscore mit einbeziehen. Für Läsionen mit einer CT-Dichte von 130 bis 200HE wird der Faktor 1, für Dichten 201 bis 300HE der Faktor 2, für Dichten von 301 bis 400HE der Faktor 3 und für Dichten >400HE der Faktor 4 mit der entsprechenden Pixelfläche multipliziert.

JANOWITZ und Mitarbeiter untersuchten 1396 asymptomatische Männer auf Koronarkalk mittels EBCT (48). Erwartungsgemäß zeigte sich eine Altersabhängigkeit in der Prävalenz von Koronarkalk. In dieser Untersuchung konnte bei 11% der 0- bis 29-Jährigen, bei 72% der 50- bis 59-Jährigen und bei 94% der 70- bis 79-Jährigen Koronarkalk detektiert werden. Die Patienten wurden in Gruppen unterschiedlichen Alters unterteilt. Für jede Altersgruppe wurde eine Perzentilerverteilung des Kalkscores vorgenommen (siehe Tabelle 7). So wurde z.B. für die 60. Perzentile der Altersgruppe 50 bis 59 Jahre der Kalkscore 65 ermittelt. Das bedeutet, dass 40% der Untersuchten einen Kalkscore von >65 und 60% einen Kalkscore von <65 aufwiesen. Wird der Kalkscore eines Individuums gemessen, so kann der Score in ein Verhältnis zur Koronarkalkverteilung des Normalkollektivs gesetzt werden.

Kalkpräzipitationen in den Koronarien geben Hinweis auf eine atherosklerotische Veränderung. Die Kalkakkumulation in den Gefäßen ist ein altersabhängiger Prozess. Mit Zunahme des Alters steigt die Kalkmenge, die detektiert werden kann. Die Beurteilung eines Kalkscorebefundes sollte deshalb altersabhängig vorgenommen werden; der Score-Wert ist kein absolutes Maß.

Wird der individuelle Score ermittelt, und liegt dieser über der 50. Perzentile des altersentsprechenden Normalkollektivs, ist der Wert als überdurchschnittlich und als ein erhöhtes Risiko für ein zukünftiges kardiovaskuläres Ereignis anzusehen.

Tabelle 8: Perzentilenverteilung des Kalkscores von 1396 asymptomatischen Männern, abhängig vom Alter, nach JANOWITZ et al. (48).

Perzentilen	EBCT Kalkscore		
	Alter		
	40-49	50-59	60-69
10	0	0	1
25	0	2	15
50	1	30	100
75	10	150	325
90	40	380	700

Die Arbeitsgruppe Elektronenstrahltomographie der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie zur Interpretation von koronaren Kalkablagerungen empfiehlt, dass in einem ersten Schritt der Agatston-Score ermittelt, und in einem zweiten der Kalkscore in Beziehung zur Alters- und Geschlechtsverteilung gesetzt werden soll. Liegt der Kalkscore höher als der Durchschnitt, ist von einem erhöhten Koronarrisiko auszugehen (71) (siehe auch Tabelle 9).

Tabelle 9: Empfehlung der Arbeitsgruppe Elektronenstrahltomographie zur Interpretation und Bewertung von koronaren Kalkablagerungen.

1. Schritt		2. Schritt	
Kalkscore nach Agatston	Beurteilung	Alters- und geschlechtsabhängige Beurteilung (Perzentile)	Risikobeurteilung
0-10	keine/minimale Koronarsklerose	0-25	geringes Risiko
11-100	mäßige Koronarsklerose	26-50	mäßiges Risiko
101-400	deutliche Koronarsklerose	51-75	erhöhtes Risiko
401-1000	ausgeprägte Koronarsklerose	76-90	hohes Risiko
>1000	schwerste Koronarsklerose	>90	sehr hohes Risiko

Eine zusammenfassende Tabelle nach HABERL et al (40; 41) bewertet den Kalkscore >0 bei einigen Patientengruppen als weniger hohes kardiales Risiko (siehe Tab. 10).

Tabelle 10: Bewertung des Kalkscores nach HABERL et al. [38;39]. N=niedriges, M=moderates, M-H=mittleres bis hohes und H=hohes Risiko für ein kardiovaskuläres Ereignis innerhalb der nächsten 2-5 Jahre.

Kalkscore	Alter			
	Männer<40	40-50	50-60	60-70
0	N	N	N	N
0-10	M	N	N	N
11-100	M-H	M	M	N
101-400	H	H	M-H	M
>400	H	H	H	H

Kalkablagerungen in den Koronargefäßen zeigen atherosklerotische Veränderungen in den entsprechenden Gefäßabschnitten auf. Kalkpräzipitationen lassen sich in fortgeschrittenen Gefäßläsionen, aber auch schon in sehr frühen Stadien von atherosklerotischen Gefäßveränderungen nachweisen (60).

Etwa die Hälfte der Menschen, die an einem akuten kardialen Ereignis erkranken, waren bis dahin beschwerdefrei (60). Mehr als zwei Drittel aller akuten Infarkte entstehen aufgrund instabiler Plaques (63). Diese Plaques weisen aber keine oder nur geringe Verkalkung auf und imponieren angiographisch nur als moderate Gefäßstenose. Diese Gefäßveränderungen fallen somit nicht durch einen EBCT-ermittelten hohen Kalkscore auf (7; 87).

Durch Ruptur und konsekutive Einblutung können Thromben zu einer akuten Verlegung des Gefäßlumens führen. Mit zunehmender Verkalkung sinkt die Disposition des Plaque zur Ruptur. Wahrscheinlich führt dieser Prozess zu einer gewissen Plaquestabilisierung (87). Das Volumen verkalkter Koronarplaques macht ca. ein Fünftel des Volumens nicht verkalkter Plaques aus (68). Es kann also davon ausgegangen werden, dass der Nachweis von Koronarkalk auch indirekt einen Hinweis auf nicht verkalkte, instabile Plaques gibt.

SCHMERMUND et al. zeigten in einer Untersuchung von Patienten mit akuten kardiovaskulären Symptomen ohne obstruktive KHK auf, dass die Zahl der mit dem EBCT zu erkennenden Plaques ungefähr proportional zu der Anzahl nichtverkalkter Plaques war, die mit dem intravaskulären Sonogramm zu erkennen waren (70).

Somit könnte der Nachweis von Koronarkalk und damit kalzifizierten Plaques indirekt auch den Nachweis von instabilen, rupturgefährdeten, nicht verkalkten Plaques bedeuten (6; 78). Hohe Kalziumscores machen das Vorhandensein nicht verkalkter, vulnerabler Plaques sehr wahrscheinlich (87). Der negative prädiktive Wert des mit der EBCT gemessenen Koronarkalks liegt bei 90 bis 95% (41).

In München wurden 1225 Männer im Alter von 62,3±17 Jahren vor koronarangiographischer Abklärung bei Verdacht auf KHK mittels EBCT auf Koronarkalk untersucht. 454/1225 hatten, angiographisch nachgewiesen, eine signifikante Koronarstenose mit > 75% Lumeneinengung. Nur 2/454 mit signifikanter Koronarokklusion wiesen keinen Koronarkalk

auf. Der negative prädiktive Wert in dieser Arbeit liegt bei 98,1% bei Männern unter 60 und 100% bei Männern über 60 Jahren. Die Autoren betonen, dass die Ergebnisse der EBCT und Koronarangiographie gut miteinander korrelieren. Das Untersuchungskollektiv bestand aus symptomatischen Patienten, die aufgrund klinischen Verdachts auf KHK zur Koronarangiographie eingewiesen wurden. Die Ergebnisse seien nicht auf asymptomatische Patienten übertragbar. Grundaussage ist, dass symptomatische Patienten mit negativem Kalknachweis sehr wahrscheinlich keine signifikante Koronarstenose haben (41).

BREEN und Kollegen untersuchten 100 Patienten unter 60 Jahren mit der EBCT, die sich vorher einer Koronarangiographie aus medizinischer Indikation unterziehen mussten. Bei 100% der Patienten mit >75% Lumeneinengung wurde Koronarkalk nachgewiesen (11).

Die prognostische Bedeutung der Koronarkalkquantifizierung bei asymptomatischen Patienten ist noch nicht eindeutig geklärt. Bei ihnen kann Koronarkalk vor der Entstehung klinischer Symptome nachgewiesen werden (31). Bei Patienten ohne kardiale Symptome, aber mit atherosklerotischen Risikofaktoren, ist der Nachweis von Koronarkalk mit dem erhöhten Risiko für ein zukünftiges kardiovaskuläres Ereignis vergesellschaftet (6; 28). Ziel ist es, Risikopatienten und Hochrisikopatienten für ein späteres kardiales Ereignis frühzeitig zu erkennen und primärpräventive Maßnahmen durchzuführen (40).

DETRANO et al. berichten in ihrer Studie von 1461 asymptomatischen Patienten mit einem oder mehreren Risikofaktoren für Atherosklerose. Die Patienten mit positivem Kalknachweis wiesen eine höhere Inzidenz koronarbedingter Ereignisse innerhalb eines Jahres gegenüber jenen ohne Koronarkalk auf (5,4% bei 693 Personen gegenüber 2,1% bei 768 Personen). Allerdings erlitten drei Patienten einen Herzinfarkt, ohne dass Kalk in ihren Herzkranzgefäßen zu detektieren war (28).

Auch ARAD und Mitarbeiter zeigten in ihrer Untersuchung von 1173 asymptomatischen Patienten einen engen Zusammenhang zwischen individuellem Kalkscore und kardiovaskulären Ereignissen auf. Der Kalkscore der Untersuchten (mittleres Alter 53 ± 11 Jahre) wurde mit der EBCT ermittelt. In einem Beobachtungszeitraum von 19 Monaten erkrankten 18 Patienten an einem koronaren Ereignis. Die Höhe des initial gemessenen Scores war aussagekräftig für das Entstehungsrisiko der Erkrankungen. Das relative Risiko (odds ratio) für einen Score von 100 war 20:1, das für einen Score von 160 35:1 (6).

SECCI und Kollegen untersuchten ein asymptomatisches Kollektiv von 367 Menschen im mittleren Alter von 66 ± 8 Jahren. Sie stellten in einem Beobachtungszeitraum von 32 Monaten eine deutliche Häufung kardialer Ereignisse bei den Untersuchten fest, deren anfänglich gemessener Kalkscore über der 50. bzw. 75. Perzentilen lag.

Weitere Studien und prospektive Verlaufsuntersuchungen sind erforderlich, um eine möglichst genaue Risikoabschätzung von asymptomatischen Patienten mit Kalkscore > 0 vornehmen zu können (59; 60; 87).

Der bisherige Stand der Forschung lässt folgende Schlussfolgerungen zu: Die EBCT ist eine äußerst sensitive Methode zum Nachweis koronarer Kalkablagerungen. Ein positiver Kalknachweis deutet auf ein stattgefundenes atherogenes Geschehen hin. Sowohl die Prävalenz als auch die Höhe des nach AGATSTON ermittelten Kalkscores ist alters- und geschlechtsabhängig. Vergleicht man einen individuellen Score mit der Kalk-Perzentilenverteilung eines Normalkollektivs, so lässt sich ein altersbezogener Vergleich in Bezug auf die quantitative Kalkmenge herstellen und daraus auf ein Risiko für ein zukünftiges kardiogenes Ereignis schließen. Dringend sind weitere prospektive Studien erforderlich, um die prognostische Aussagekraft des vielversprechenden EBCT-Kalkscreenings zu präzisieren.

5.2.2. Diskussion der PET als Methode zur Bestimmung funktioneller Veränderungen der Koronarien

Neben der Kalkablagerung als morphologisches Korrelat für Atherosklerose in den Herzkranzgefäßen, untersuchten wir ebenfalls die Funktionalität der Koronarien. Die PET als nicht-invasive Methode kann funktionelle Einschränkungen dieser Arterien bei Patienten mit KHK bereits in einem sehr frühen Stadium erkennbar machen.

Die PET des Herzens ermöglicht die quantitative Messung von lokalen Tracerkonzentrationen mit hoher zeitlicher und räumlicher Auflösung. Die Messung des myokardialen Flusses mit N-13-Ammoniak als Tracer in Ruhe und unter pharmakologischer Belastung stellt die genaueste szintigraphische Methode zur Diagnose einer KHK dar. Die PET zeichnet eine sehr hohe Sensitivität (94 bis 97%) und Spezifität (95 bis 100%) bei der Erkennung einer KHK aus (73).

Neben der Diagnose kann auch eine Einschätzung des Schweregrades der KHK vorgenommen werden. Die Quantifizierung des myokardialen Flusses und die Bestimmung der koronaren Flussreserve erlauben die Erkennung einer eingeschränkten Vasoreagibilität in einem sehr frühen Stadium der KHK. Die koronare Flussreserve ist definiert als Verhältnis von mittlerer linksventrikulärer Durchblutung während maximaler pharmakologischer Vasodilatation zu mittlerer linksventrikulärer Durchblutung in Ruhe. Beim Gesunden steigt der koronare Fluss nach pharmakologischer Belastung mit Adenosin um das 3,5 bis 5-fache (73; 74).

Zwischen dem Schweregrad von Perfusionsdefekten, die mit der PET gemessen wurden und dem der angiographisch entdeckten Gefäßläsionen, besteht ein enger Zusammenhang (27). Es besteht eine Korrelation zwischen obstruierender Gefäßstenose und Einschränkung der koronaren Flussreserve. Schon bei einer 40%igen Lumeneinengung kommt es zu einer verminderten koronaren Durchblutung und damit zu einer eingeschränkten Koronarreserve (29; 83).

Die koronare Flussreserve erscheint bei der Erkennung von Gefäßstenosen verschiedenen Grades sensitiver, aber weniger spezifisch als die Myokarddurchblutung unter Stressbedingungen. Sensitivität wird definiert als das Verhältnis von Personen mit Koronareinschränkung nach PET zu Personen mit Gefäßstenose nach Angiographie, die Spezifität als Verhältnis von Gesunden nach PET zu Gesunden nach Angiographie. Nach MUZIK et al. hat die Koronarreserve eine größere diagnostische Aussagekraft als die Myokarddurchblutung per se (58).

DI CARLI und Kollegen verglichen in einer Studie die Relation zwischen Stenosegrad, myokardialen Blutfluss und Flussreserve bei Patienten mit KHK (29). Sie untersuchten 18 Patienten mit KHK (mittleres Alter 66 ± 8 Jahre) und 10 gesunde Personen (mittleres Alter 64 ± 13 Jahre), die als Kontrollgruppe dienten, mittels PET. Die Untersuchungsgruppe hatte sich aufgrund klinischen Verdachts auf KHK einer Koronarangiographie unterzogen. Hierbei wurden insgesamt 41 Koronararterien gefunden, die atherosklerotische Veränderungen aufwiesen. 11 Arterien waren $< 50\%$ okkludiert, 9 zeigten eine Stenose von 50 bis 69%, 10 von 70 bis 90% und 11 $> 90\%$.

Der mit der PET gemessene myokardiale Blutfluss war in Arterien mit $> 70\%$ Stenose signifikant niedriger als der mit Stenosen $< 50\%$. Der Fluss war jedoch gleich in Arterien mit Stenosen $< 50\%$ und der gesunden Kontrollgruppe, und zwar sowohl in Ruhe als auch nach pharmakologisch induzierter Vasodilatation. Ebenso konnte ein gleicher Anstieg des Blutflusses in Koronararterien mit 50 bis 70% Okklusion beobachtet werden. Signifikant weniger nahm der myokardiale Blutfluss in den 21 Arterien mit Stenose $> 70\%$ nach pharmakologischer Belastung zu.

Diese Arbeit postulierte, dass sowohl der myokardiale Blutfluss als auch die koronare Flussreserve mit dem Schweregrad der angiographisch gefundenen Gefäßstenose korreliert. Ab einem Okklusionsgrad von $> 70\%$ nehmen beide Parameter signifikant ab.

In dieser Arbeit unterschieden sich diese Parameter in einzelnen Arterien mit Stenosegrad $< 50\%$ bei Patienten mit gesicherter KHK nicht signifikant von denen der gesunden Kontrollgruppe. Dies bedeutet für Patienten mit KHK und einzelnen hochgradig okkludierten Koronararterien, dass Myokardareale, die von Arterien versorgt werden, die keine hochgradige Stenosen aufweisen, gleich gut durchblutet werden wie Myokardareale von Gesunden.

MUZIK et al. kommen in ihren Untersuchungen zu dem Schluss, dass Myokardareale mit und ohne angiographisch nachgewiesenen Koronarstenosen eine signifikante Einschränkung der Myokarddurchblutung und Flussreserve bei Patienten mit fortgeschrittener Atherosklerose aufweisen. Sie verglichen ebenfalls Patienten mit angiographisch nachgewiesenen Koronarstenosen und Gesunde. Ihre Arbeit lässt die Schlussfolgerung zu, dass die Koronargefäße ohne Obstruktion von Patienten mit

nachgewiesener Atherosklerose in anderen Koronargefäßen gegenüber Gesunden eine eingeschränkte Myokarddurchblutung und Flussreserve aufweisen. Die verminderte Vasoreagibilität nimmt mit erhöhtem Stenosegrad zu. Nach dieser Erkenntnis hätte die PET eine höhere Sensitivität, um KHK im Frühstadium zu erkennen, als die Koronarangiographie, da die PET Gefäßläsionen bzw. Veränderungen in der Gefäßreagibilität früher erkennt (26; 58).

Eine ähnliche Fragestellung behandelten UREN und Mitarbeiter in einer Veröffentlichung, die ebenfalls die Relation von Herzmuskeldurchblutung und Ausmaß der Koronarstenose prüfte (83). Sie untersuchten 35 Patienten mit KHK (bekannte „single vessel disease“) und 21 gesunde Kontrollprobanden mittels PET. Die basale Myokarddurchblutung war bei allen Untersuchten gleich, unabhängig vom Stenosegrad der Koronarien, der von 17 bis 87% reichte. Dagegen korrelierte der Anstieg der Durchblutung nach pharmakologischer Belastung mit dem Stenosegrad signifikant. Die koronare Flussreserve begann ab einem Stenosegrad von 40% bis zu einem Grad von 80% kontinuierlich zu sinken.

In dieser Untersuchung hatten Patienten mit KHK auch in normalen Myokardarealen, also ohne Stenose der korrespondierenden Koronararterie, eine eingeschränkte Flussreserve. Eine mögliche Erklärung für die Diskrepanz in den Aussagen der Arbeiten von UREN und DI CARLI könnte darin liegen, dass URENS Untersuchungsgruppe mit einer signifikant jüngeren Kontrollgruppe verglichen wurde. Die koronare Flussreserve ist zu einem gewissen Grad altersabhängig und nimmt im höheren Lebensalter ab.

CZERNIN und Kollegen untersuchten mit der PET den Einfluss des Alters auf die Myokarddurchblutung und die koronare Flussreserve (24). Sie unterteilten 40 gesunde Probanden, die keine Risikokonstellation für KHK aufwiesen, in zwei Altersgruppen. In die erste Gruppe wurden alle eingeteilt, die jünger als 50 (31 ± 9 , $n=18$), in die zweite Gruppe diejenigen, die älter als 50 Jahre (64 ± 9 , $n=22$) waren.

Das PHSB und die myokardiale Durchblutung in Ruhe war in der Gruppe der Jüngeren signifikant niedriger als in der zweiten Gruppe. Ursache ist ein erhöhter Sauerstoffbedarf des Myokards im Alter. Dieser Bedarf wird über eine Erhöhung des Blutdrucks und der Herzfrequenz geregelt. Somit lag das PHSB als Maß für die Herzarbeit und der Blutfluss der Gruppe 2 schon in Ruhe über dem der Gruppe 1. Nach Belastung wurde zwischen den beiden Gruppen kein signifikanter Unterschied in der Herzmuskeldurchblutung gemessen. Daraus resultierend wurde bei den Älteren eine verminderte koronare Flussreserve (Myokarddurchblutung nach pharmakologischer Belastung/Myokarddurchblutung in Ruhe) ermittelt. Die Gruppe der > 50-Jährigen hatte eine mittlere Flussreserve von $3,01 \pm 0,73$, die Gruppe der < 50-Jährigen eine Flussreserve im Mittel von $4,08 \pm 0,9$. In dieser Arbeit nimmt die Flussreserve um ca. 0,3 pro Altersdekade ab.

UREN und Kollegen untersuchten ebenfalls den Effekt des Alterns auf die mit der PET ermittelte Flussreserve (82). 56 gesunde Probanden wurden in 4 unterschiedliche Altersgruppen unterteilt. In Gruppe 1 waren alle < 30 Jahre; Gruppe 2 bestand aus Probanden im Alter von 30 bis 49 Jahren, Gruppe 3 umfasste die 50- bis 70-Jährigen und Gruppe 4 beinhaltete diejenigen, die älter als 70 Jahre waren. Die basale Flussrate war in Gruppe 4 höher als in den Vergleichsgruppen. Ebenso stieg die Myokarddurchblutung nach pharmakologischer Belastung in dieser Gruppe weniger stark an als in den anderen. Die koronare Flussreserve war für Gruppe 1 $3,54 \pm 0,96$, für Gruppe 2 $4,23 \pm 1,35$, für Gruppe 3 $3,51 \pm 1,21$ und Gruppe 4 $1,94 \pm 0,46$.

Die Autoren schlossen aus diesen Ergebnissen, dass die Myokarddurchblutung bei Gesunden sowohl in Ruhe als auch unter pharmakologischer Belastung bis zum Alter von ca. 60 Jahren altersunabhängig und vergleichbar ist. Ab diesem Alter beginnt ein deutlicher Anstieg des systolischen Blutdrucks und der basalen Herzmuskeldurchblutung.

In dieser Untersuchung nahm die koronare Flussreserve ab dem 60. Lebensjahr um etwa 0,6 pro Lebensdekade ab.

DAYANIKLI und Kollegen untersuchten 16 asymptomatische Männer (mittleres Alter $49,3 \pm 7,5$) mit einem oder mehreren Risikofaktoren für Atherosklerose und verglichen diese mit einem gesunden Kontrollkollektiv von 11 Männern (mittleres Alter $48,1 \pm 8,7$). Die Personen der Untersuchungsgruppe wiesen eine positive Familienanamnese für KHK und selbst erhöhte Cholesterinwerte auf (241 ± 43 mg/dl versus 173 ± 34 mg/dl der Kontrollgruppe) (26).

Der myokardiale Blutfluss der beiden Gruppen war in Ruhe nicht signifikant unterschiedlich. Die Flussrate nach Adenosinbelastung war in der Kontrollgruppe signifikant höher als in der Gruppe mit Risikoprofil ($2,64 \pm 0,39$ versus $2,17 \pm 0,39$). Die koronare Flussreserve der Kontrollen war im Durchschnitt $4,27 \pm 0,52$ und bei der Untersuchungsgruppe $2,93 \pm 0,86$. Die Autoren folgerten daraus, dass sich mittels N-13-PET koronare Gefäßveränderungen vor klinischen Symptomen und in einem sehr frühen Stadium erkennen sowie in einer verminderten koronaren Flussreserve ausdrücken lassen.

YOKOYAMA und Kollegen untersuchten Patienten mit familiärer Hypercholesterinämie (FH, n=11), sekundärer Hypercholesterinämie (SH, n=11) und gesunde Kontrollpersonen (GK n=11) mit der Herz-PET. Die PET-Untersuchung konzentrierte sich auf Myokardareale, die koronarangiographisch gesichert, ohne Koronarstenose waren. Es ergaben sich keine signifikanten Unterschiede der Myokarddurchblutung in Ruhe (FH: $0,81 \pm 0,31$ ml/min/g, SH: $0,70 \pm 0,20$ ml/min/g und GK: $0,75 \pm 0,35$ ml/min/g). Nach pharmakologischem Stress mittels Dipyridamol stieg die Herzmuskeldurchblutung der FH-Gruppe signifikant weniger stark an als die der GK-Gruppe ($1,29 \pm 0,19$ ml/min/g gegenüber $3,22 \pm 1,74$ ml/min/g). Die maximale Herzmuskeldurchblutung der SH-Gruppe wurde mit $2,10 \pm 0,71$ ml/min/g gemessen. Die

koronare Flussreserve der FH-Gruppe ($1,59 \pm 0,41$) war sowohl signifikant weniger als die der GK- ($4,22 \pm 1,42$) wie auch die der SH-Gruppe ($3,00 \pm 0,96$). Die koronare Flussreserve der Patienten mit sekundärer Hypercholesterinämie war ebenfalls signifikant weniger als die der gesunden Kontrollgruppe. Die Autoren resümieren, dass nach ihrer Untersuchung die Einschränkung der koronaren Flussreserve mit der Höhe des Gesamtcholesterins korreliert. Bei Patienten mit familiärer Hypercholesterinämie zeigt sich dieser Effekt am deutlichsten. Gegenüber gesunden Kontrollpersonen ist die Flussreserve sowohl bei FH- als auch SH-Patienten signifikant eingeschränkt, auch wenn, angiographisch gesichert, keine Koronarokklusion vorliegt (55).

PITKANEN und Mitarbeiter untersuchten 21 asymptomatische Männer im Alter von $38,4 \pm 5,4$ Jahren mit familiärer Hypercholesterinämie mittels PET auf funktionelle Störungen der Koronarien. Sie verglichen diese mit 21 gesunden Kontrollpersonen etwa gleichen Alters ($35,5 \pm 4,0$). Die myokardiale Durchblutung in Ruhe unterschied sich in den beiden Gruppen kaum. Sie betrug $0,79 \pm 0,19$ ml/min/g bei den Patienten mit familiärer Hypercholesterinämie gegenüber $0,88 \pm 0,20$ ml/min/g bei der Kontrollgruppe. Nach pharmakologischem Stress stieg die Myokarddurchblutung bei der Untersuchungsgruppe jedoch signifikant weniger stark an als bei den Gesunden ($3,45 \pm 1,59$ ml/min/g gegenüber $4,54 \pm 1,18$ ml/min/g). Für die Untersuchungsgruppe ergab die koronare Flussreserve einen Wert von $4,7 \pm 2,2$, für die Kontrollgruppe $5,3 \pm 1,6$, und somit keinen signifikanten Unterschied. Jedoch bestand in der Gruppe der Patienten mit familiärer Hypercholesterinämie selbst ein signifikanter Unterschied in der koronaren Flussreserve. Patienten mit familiärer Hypercholesterinämie und erhöhten Triglyceridwerten ($n=8$) hatten eine signifikant geringere Myokarddurchblutung nach Hyperämie als diejenigen mit erhöhtem Gesamtcholesterin und normalen Triglyceridwerten ($n=13$), ($2,5 \pm 1,2$ ml/min/g gegenüber $4,2 \pm 1,5$ ml/min/g). Ein signifikanter Unterschied ergab sich ebenso in der koronaren Flussreserve ($3,4 \pm 2,1$ gegenüber $5,4 \pm 2,0$). Die Autoren folgern aus dieser Untersuchung, dass bei familiärer Hypercholesterinämie deutliche Veränderungen der Koronarreakibilität eintreten, diese aber phänotypenabhängig sind. Patienten mit sowohl erhöhtem Gesamtcholesterin wie auch erhöhten Triglyceriden weisen eine stärkere Einschränkung der Koronarien auf als Patienten mit nur erhöhtem Gesamtcholesterin (64).

Um die Lokalisation einer eventuellen kardiovaskulären Dysregulation zu unterscheiden, wurden in der vorliegenden Arbeit zwei unterschiedliche kardiale Belastungsmethoden angewendet. Die pharmakologische Belastung mit Adenosin induziert eine endothelabhängige wie auch endothelunabhängige Koronardilatation. Hingegen führt die Belastung mit exogen zugeführter Kälte nur zu einer endothelabhängigen Erweiterung der Koronarien (15).

Zur Beurteilung der endothelunabhängigen Reagibilität der Koronarien wurde die Messung des myokardialen Blutflusses und der Flussreserve in Ruhe und nach pharmakologischer Belastung mit Adenosin durchgeführt. Durch intravenöse Applikation von Adenosin wird eine maximale Koronardilatation erreicht, mit der sich die Perfusionsreserve ohne körperliche Belastung ermitteln lässt. Adenosin bindet an spezifische Purinrezeptoren. Die Aktivierung von A_{2A}- und wahrscheinlich auch A_{2B}-Adenosinrezeptoren führt über Stimulierung der Adenylatcyclase zu einer intrazellulären Konzentrationserhöhung von cyclischem Adenosinmonophosphat (cAMP) und zu Gefäßerweiterung. Adenosinrezeptoren dieses Subtyps befinden sich sowohl an Endothelzellen wie auch an glatten Gefäßmuskelzellen (77).

Adenosinrezeptoren werden durch Koffein und Aminophyllinderivate blockiert. Diese Substanzen durften deshalb mindestens acht Stunden vor Untersuchung nicht eingenommen werden.

Nach Aktivierung der Adenosinrezeptoren wird Adenosin in die Effektorzelle aufgenommen und intrazellulär zu Adenosin-Triphosphat (ATP) und S-adenosyl-Methionin (SAM) umgewandelt oder zu Inosin desaminiert (46; 77).

Adenosin wurde den Untersuchten über fünf Minuten in einer Dosis von 140 µg/kg/min intravenös verabreicht. Zwei Minuten nach Beginn der Adenosininfusion wurde 740MBq N-13-Ammoniak injiziert und mit der dynamischen Datenakquisition begonnen.

In Anwesenheit von Stenosen ist die Koronardilatation eingeschränkt. In Myokardarealen, die von Koronarien mit hochgradiger Stenose versorgt werden, ist die Mikrozirkulation bereits unter Ruhebedingungen kompensatorisch erhöht. Dadurch kann der myokardiale Blutfluss in Ruhe aufrecht erhalten werden. Nach pharmakologischer Belastung wird die Flussrate nur geringfügig gesteigert. Die koronare Flussreserve ist zugunsten des Ruheflusses schon teilweise aktiviert (46).

Mittels Kältebelastung kann die endothelabhängige Koronardilatation getestet werden. Ein Fuß des Untersuchten wird für vier Minuten in Eiswasser positioniert. Eine Minute nach Beginn der Kälteeinwirkung wurde 740MBq N-13-Ammoniak intravenös appliziert und die Daten dynamisch akquiriert.

Das Eiswasser provoziert einen gesteigerten Sympatikotonus des Organismus. Die gesteigerte Katecholaminkonzentration im Blut führt zu einem Anstieg von Blutdruck und Herzfrequenz. Durch die Herzstimulation steigt der myokardiale Sauerstoffbedarf (76). Katecholamine bewirken in den Koronarien sowohl gefäßerweiternde als auch gefäßverengende Vorgänge über Stimulierung verschiedener Adrenorezeptoren. Am gesunden Herzen überwiegen die gefäßdilatierenden Faktoren, die zu einem gesteigerten koronaren Blutfluss führen (15).

Katecholamine binden an α 1-Adrenorezeptoren der glatten Gefäßmuskelzellen. Durch Inositoltriphosphat vermittelt, kommt es zu einem Anstieg der intrazellulären Kalziumkonzentration und zur Kontraktion der glatten Gefäßmuskulatur (15).

Ebenso werden α 2-Adrenorezeptoren aktiviert. Auch sie führen in glatten Gefäßmuskelzellen durch Inhibition des G-Proteins, Hemmung der Adenylatcyclase und verminderter cAMP-Konzentration zur Gefäßkontraktion. Die Stimulierung von endothelständigen α 2-Adrenorezeptoren steigert die endotheliale Stickstoffmonoxydfreisetzung (NO) und führt so zur Gefäßweitstellung.

Auch β 2-Adrenorezeptoren der Koronararterien werden durch Katecholamine stimuliert und bewirken eine Gefäßweitstellung. Diese Wirkung wird über eine Aktivierung des membranständigen G-Proteins erzielt, was zu einer erhöhten cAMP-Konzentration führt. Die durch Katecholamine stimulierten β 1-Adrenorezeptoren bewirken am Herzen eine Zunahme der Schlagkraft (positiv inotrop) und der Schlagfrequenz (positiv chronotrop). Mit zunehmender Herzarbeit steigt der Sauerstoffbedarf des Herzens. Die Sauerstoffextraktion des Herzens in Ruhe beträgt bereits 70%. Bei gesteigertem Sauerstoffbedarf kann dieser nicht durch eine erhöhte Extraktionsrate, sondern nur durch eine gesteigerte Herzmuskeldurchblutung gedeckt werden. Am gesunden Herzen kann die Ruhedurchblutung bis auf das Fünffache ansteigen.

Die erhöhte Kontraktionskraft und die Schlagfrequenz des Herzens führen zu einem erhöhten Bluteinstrom in die Herzkranzgefäße. Scherkräfte wirken auf das Koronarendothel. Diese mechanischen Vorgänge führen, zusammen mit vermehrt anfallenden Metaboliten wie Adenosin-Diphosphat (ADP), erhöhtem CO_2 -Partialdruck, erhöhter H^+ -Konzentration und fallendem O_2 -Partialdruck, zur endothelialen Ausschüttung vasodilatierender Substanzen wie NO und Prostaglandin I_2 .

Prostaglandin I_2 bewirkt an der glatten Gefäßmuskulatur durch Aktivierung der Adenylatcyclase und NO über Aktivierung der Guanylatcyclase einen Anstieg des intrazellulären cAMP und cGMP; dies führt zur Gefäßdilatation.

Ein erhöhter Sympatikotonus, der bei der Kältebelastung ausgenutzt wird, bewirkt also eine komplexe Balance zwischen koronardilatierenden und koronarkonstringierenden Vorgängen. Bei intaktem Koronarendothel überwiegt der gefäßdilatierende Effekt der α 2-Adrenorezeptoren. Zusammen mit der durch β 1- und β 2-Adrenorezeptoren vermittelten Gefäßerweiterung führt dies beim Gesunden zu einem gesteigerten koronaren Blutfluss (15). Bei geschädigtem Endothel sind die gefäßerweiternden Komponenten vermindert, und es kommt zu keinem adäquaten Anstieg der Herzmuskeldurchblutung (76).

Da das Koronarendothel nach Kältebelastung eine entscheidende Rolle in der resultierenden Gefäßreagibilität spielt, wird die Kältebelastung auch als endothelabhängige Methode zur Steigerung des koronaren Blutflusses eingesetzt.

CAMPISI und Kollegen untersuchten den Einfluss von langjährigem Zigarettenkonsum auf den myokardialen Blutfluss und die koronare Reaktivität mittels PET (15). 16 gesunde Personen (13 Männer und 3 Frauen; mittleres Alter 46 ± 10 Jahre), die seit mehreren Jahren rauchten, wurden mit 17 gesunden Nichtrauchern (10 Männer und 7 Frauen; mittleres Alter 49 ± 9 Jahre) verglichen. Die Myokarddurchblutung wurde für alle Untersuchten in Ruhe und nach Kälte- und pharmakologischer Belastung mit Dipyridamol ermittelt. Dipyridamol hemmt die zelluläre Aufnahme von Adenosin und wirkt so über eine erhöhte extrazelluläre Adenosinkonzentration indirekt vasodilatierend.

Die Myokarddurchblutung in Ruhe war zwischen den beiden Gruppen nicht signifikant unterschiedlich. Auch nach Belastung mit Dipyridamol unterschieden sich der Blutfluss und die Flussreserve der beiden Gruppen nicht. Jedoch stieg nach Kältebelastung nur bei der Gruppe der Nichtraucher der myokardiale Blutfluss an und war höher als bei der Raucher-Gruppe ($0,91 \pm 0,18$ versus $0,78 \pm 0,14$).

Die Autoren schließen aus diesem Ergebnis, dass die endothelunabhängige Vasodilatation der glatten Koronarmuskelzellen auch nach langjährigem Rauchen erhalten bleibt, aber die durch Kälte induzierte endothelabhängige Koronargefäßerweiterung nach längerem Zigarettenkonsum signifikant eingeschränkt ist (15).

Die Kältebelastung induziert einen akuten Anstieg der Herzfrequenz und des arteriellen Blutdrucks. Das PHSB steigt proportional zum myokardialen Sauerstoffverbrauch. Im Gegensatz zu Gesunden reagieren Patienten mit KHK auf Kältereiz mit einem Anstieg der Koronarresistenz. Folge ist eine Minderung der Koronardurchblutung. Kälte kann sowohl über einen gesteigerten Sauerstoffbedarf des Herzens wie auch über eine Zunahme der Koronarresistenz eine Myokardischämie bei Patienten mit KHK auslösen.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die PET den Goldstandard des nicht invasiven Nachweises von funktionellen Veränderungen der Herzkranzgefäße darstellt. Die Einschränkung der koronaren Flussreserve repräsentiert Frühveränderungen im Verlauf der Entwicklung einer Atherosklerose. In der bisher etablierten Methode zur Detektion funktioneller Veränderungen der Koronarien, der Koronarangiographie, wird die Einschränkung der koronaren Flussreserve erst ab einer Lumeneinengung von ca. 50% erkannt. Die PET stellt im Vergleich zur Koronarangiographie vermutlich die sensitivere Methode bei der Bestimmung funktioneller Veränderungen der Koronarien dar.

5.3. Diskussion der Ergebnisse

5.3.1. Diskussion der morphologischen Veränderungen der Koronarien

Die vorsichtige Einschätzung der hier untersuchten HIV-Patienten der Gruppe A (Patienten mit HAART-induzierter Hypercholesterinämie) lässt folgende Schlussfolgerungen zu:

- 7 Patienten der Gruppe A wiesen einen Kalkscore von 0 auf. Atherosklerotische Veränderungen der Koronargefäße sind damit nicht ausgeschlossen. Die Wahrscheinlichkeit, dass bei diesen Patienten eine relevante Gefäßstenose vorliegt ist aber sehr gering. Das Risiko für ein kardiovaskuläres Ereignis in den nächsten 2 bis 5 Jahren ist ebenfalls als niedrig einzustufen.
- 4 Patienten der Gruppe A hatten Kalkscores von 1, 6, 19 und 60. Mit dem positiven Kalknachweis konnten auch atherosklerotische Koronarveränderungen festgestellt werden. Die Scores der Patienten sind altersbezogen und im Vergleich zu einem Normalkollektiv (vergleiche Tabelle 4 und 7) unter der 50. Perzentile anzusiedeln. Es kann bei diesen Patienten von einer geringen bis mäßigen Koronarsklerose ausgegangen werden. Das Risiko für ein zukünftiges kardiovaskuläres Ereignis ist als gering einzuschätzen.
- Bei 6 Patienten konnten die Kalkscores von 20, 30, 47, 134, 206, 367 und somit eine mittlere bis deutliche Gefäßwandveränderung, detektiert werden. Die Scores liegen im Alters- und Normalkollektivvergleich über der 50. Perzentile. Bei diesen Patienten ist mit einem erhöhten Risiko für ein zukünftiges kardiales Ereignis zu rechnen.

Mittels EBCT ließ sich somit bei diesen Patienten kein Nachweis von vermehrtem Koronarkalk im Vergleich zu einem gesunden Normalkollektiv erbringen.

5.3.2. Diskussion der funktionellen Veränderungen der Koronarien

In dieser Arbeit wurden 12 Patienten mit HAART-induzierter Hypercholesterinämie (Gruppe A) und 8 therapienaive HIV-positive Patienten ohne erhöhte Cholesterinwerten mit der PET untersucht. Die PET-Daten wurden unter Ruhebedingungen sowie nach pharmakologischer und nach Kältebelastung akquiriert. Bei keinem der 20 Patienten traten während der Untersuchungen subjektiv empfundene oder objektiv messbare Nebenwirkungen auf, die zu einem Abbruch der Untersuchung geführt hätten.

Bei der ersten PET-Untersuchung hatten die Patienten der Gruppe A seit mindestens 24 Monaten unter HAART eine Hypercholesterinämie entwickelt. Die Patienten der Gruppe B waren zum Untersuchungszeitpunkt therapienaiv mit Cholesterinwerten im Normbereich (<200 mg/dl).

Die unter Ruhebedingungen ermittelten hämodynamischen Daten Herzfrequenz und systolischer Blutdruck waren bei beiden Gruppen ohne signifikanten Unterschied. Das PHSB der Gruppe A war in Ruhe etwas höher, erreichte aber keine Signifikanz im Unterschied zur Gruppe B. Nach pharmakologischer Belastung mit Adenosin stiegen alle drei Parameter vergleichbar stark an, und es ergaben sich keine signifikanten Unterschiede (vergleiche Tab. 5 und Abb. 5-7).

Die Patienten der Gruppen A und B unterschieden sich im Alter signifikant voneinander ($48,1 \pm 10$ versus $35,8 \pm 8$ Jahre). Aufgrund des höheren Sauerstoffbedarfs des Herzens steigt das PHSB, als Index der Herzarbeit, mit dem Lebensalter unter Ruhebedingungen an. Auch in den hier erhobenen Daten lag das PHSB der Gruppe A über dem der Gruppe B (8686 ± 1515 versus 7986 ± 1035 Frequenz/min x mmHg), auch wenn der Unterschied nicht signifikant war.

Der Koronarwiderstand der Gruppe A war in Ruhe etwas niedriger als der in Gruppe B (125 ± 22 versus 152 ± 51 mmHg/ml/min/g). Es ergab sich im Unterschied allerdings keine Signifikanz. Nach Adenosin nahm der Koronarwiderstand der Gruppe A jedoch signifikant weniger ab als bei der Kontrollgruppe (66 ± 17 versus 35 ± 11 mmHg/ml/min/g) (vergleiche Tab. 6 und Abb. 8).

Die Myokarddurchblutung der Patienten beider Gruppen war in Ruhe nicht signifikant unterschiedlich. Nach Adenosinbelastung nahm der Blutfluss aller Patienten der Gruppe A signifikant weniger zu als bei Gruppe B. Im Durchschnitt stieg die Flussrate der Gruppe A von $0,76 \pm 0,11$ auf $1,58 \pm 0,44$ ml/min/g, die Flussrate der Gruppe B von $0,65 \pm 0,19$ auf $2,93 \pm 0,68$ ml/min/g. Der durchschnittliche prozentuale Anstieg des Blutflusses nach Adenosinbelastung betrug für Gruppe A 107% und für Gruppe B 350%. Die daraus resultierende Flussreserve der beiden Gruppen war hoch signifikant unterschiedlich ($2,09 \pm 0,58$ versus $4,66 \pm 0,62$).

Sämtliche Patienten der Gruppe A wiesen pathologisch niedrige Werte der koronaren Flussreserve auf (siehe Tab. 6 und Abb. 9-14).

Nach pharmakologischer Belastung mit Adenosin wurden erhebliche kardiale Adaptationseinschränkungen der Patienten der Gruppe A festgestellt. Die Gefäßdilatation der Koronarien auf Adenosin war deutlich weniger stark ausgeprägt als bei der Kontrollgruppe. Die Herzmuskeldurchblutung auf pharmakologischen Stress stieg weniger an als bei Gruppe B. Die signifikant verminderte Flussreserve weist auf einen pathologischen Prozess hin, der die Gefäßreagibilität dieser Patienten einschränkt. Um die Quantität der

funktionellen Gefäßveränderungen in Form der Flussreserve vergleichend einzuordnen, wurden Ergebnisse aus der Literatur den hier ermittelten Daten gegenübergestellt.

Tabelle 11: Vergleich der Veränderungen der koronaren Flussreserve bei den Patienten der vorliegenden Studie mit Ergebnissen aus der Literatur. Vergleiche zu A: [57], zu B: [16], zu C: [26], zu D: [7], zu E: [83], zu F: [88] und zu G: [63] (nicht angegebenes Geschlecht der Probanden wurde mit „?“ markiert). FH=familiäre Hypercholesterinämie, SH=sekundäre Hypercholesterinämie, IIA=familiäre Hypercholesterinämie mit Phänotyp IIA=Hypercholesterinämie ohne Hypertriglyceridämie. IIB=familiäre Hypercholesterinämie mit Phänotyp IIB=Hypercholesterinämie und Hypertriglyceridämie.

	Risikoprofil	n männl. weibl.			Alter	Ruhefluss	pharm. Stress	KFR
Gruppe A	Hyperchol.+HIV	12	12	0	48,1±10	0,76±0,11	1,58±0,44	2,09±0,58
Gruppe B	HIV	8	8	0	35,8±8	0,65±0,19	2,93±0,68	4,66±0,62
A Kontrollgr.	gesund	20	?	?	44±11	0,67±0,11	2,85±0,49	4,28±0,65
B Patientengr.	Raucher	16	13	3	46±10	0,68±0,14	1,92±0,37	2,87±0,59
Kontrollgr.	Nichtraucher	17	10	7	49±9	0,68±0,13	2,04±0,46	3,07±0,57
C Patientengr.	Risikofakt. pos.	16	16	0	49,3±8	0,76±0,18	2,18±0,56	2,93±0,87
Kontrollgr.	Risikofakt.neg.	11	11	0	48,1±9	0,66±0,87	2,65±0,39	4,28±0,53
D Patientengr.	KHK	13	11	2	66±12	0,68±0,12	1,95±0,56	2,88±0,56
Kontrollgr.1	gesund	7	?	?	53±6	0,68±0,15	2,58±0,68	3,79±0,42
Kontrollgr.2	gesund	5	?	?	27±4	0,62±0,09	2,51±0,27	4,10±0,71
E Patientengr.	KHK	35	29	6	59±9	1,14±0,42	2,10±1,16	2,08±1,32
Kontrollgr.	gesund	21	15	6	57±13	1,13±0,26	3,37±1,25	3,00±1,36
F Patientengr.	FH	11	6	5	54,0±4,7	0,81±0,31	1,29±0,19	1,59±0,41
Patientengr.	SH	11	9	2	58,0±10,5	0,70±0,20	2,10±0,71	3,00±0,96
Kontrollgr.	gesund	11	9	2	55,6±7,0	0,75±0,35	3,22±1,74	4,22±1,42
G Patientengr.	IIA und IIB	21	21	0	38,4±5,4	0,79±0,19	3,45±1,59	4,7±2,2
Patientengr.	IIA	13	13	0			4,2±1,5	5,4±2,0
Patientengr.	IIB	8	8	0			2,5±1,2	3,4±2,1
Kontrollgr.	gesund	21	21	0	35,5±4,0	0,88±0,20	4,54±1,18	5,3±1,6

Der Vergleich mit in der Literatur genannte Daten und Patientenkollektiven macht ersichtlich, dass die hier erhobenen Parameter in deren Größenordnung liegen. Die Gruppe B (HIV-Infektion, therapienaiv) fungierte in dieser Arbeit als Kontrollgruppe. Die für diese Gruppe erhobenen Werte für Myokarddurchblutung in Ruhe und nach Belastung mit Adenosin und die koronare Flussreserve sind vergleichbar mit denen der gesunden Kontrollgruppen der Literatur. Bei der Gruppe A (HIV-Infektion, HAART und Gesamtcholesterin > 300mg/dl seit mindestens 24 Monaten) sind diese Parameter signifikant erniedrigt und ähneln denen von Patienten mit multiplen Risikofaktoren für KHK wie angeborene Fettstoffwechselstörungen (z.B. familiäre Hypercholesterinämie), aber auch denen mit angiographisch nachgewiesenen Koronarstenosen. Die koronare Flussreserve stellt den sensitivsten Parameter für kardiovaskuläre Dysregulation dar.

Die Patienten der Gruppe A sind signifikant älter als die der Gruppe B. Die koronare Flussreserve nimmt pro Altersdekade um den Betrag 0,3- 0,6 ab. Auch nach Berücksichtigung dieser altersabhängigen Reduktion der Perfusionsreserve bleibt ein hochsignifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen bestehen.

Nach 12 Monaten fand für fünf Patienten der Gruppe A eine PET- Kontrolluntersuchung statt. Nach Adenosinbelastung haben sich die erhobenen Parameter innerhalb eines Jahres nicht verändert. Für die fünf Patienten der Gruppe A wurde bei der zweiten Untersuchung eine durchschnittliche Myokarddurchblutung in Ruhe von $0,70 \pm 0,21$ und nach Adenosin von $1,58 \pm 0,69$ ml/min/g gemessen. Die Flussreserve war $2,20 \pm 0,59$ und unterschied sich damit nicht signifikant von der ersten Untersuchung.

Patient 1 zeigte in der Kontrolluntersuchung eine höhere Koronarreserve (1,64 bei der ersten und 2,45 bei der zweiten Untersuchung). Bei ihm war in der Zwischenzeit eine Therapieumstellung der HAART vorgenommen worden. Sein Gesamtcholesterin war auf <250 mg/dl gesunken.

Bei Patient 2 wurde in den beiden Untersuchungen kein signifikanter Unterschied in der Flussreserve ermittelt (1,35 bei der ersten und 1,47 bei der zweiten Untersuchung).

Patient 6 hatte in der Kontrolluntersuchung eine höhere Flussreserve (1,17 bei der ersten und 1,98 bei der zweiten Untersuchung). Sein Therapieregime hatte sich im Zeitraum zwischen den beiden Untersuchungen nicht verändert, und das Gesamtcholesterin wurde vor der zweiten Untersuchung ebenfalls mit > 300 mg/dl gemessen.

Patient 8 wies bei der Kontrolluntersuchung eine geringere Flussreserve auf (2,14 bei der ersten und 1,9 bei der zweiten Untersuchung). HAART-Regime und die Hypercholesterinämie waren unverändert.

Patient 12 wurde ebenfalls mit der gleichen Therapie wie bei der ersten Untersuchung behandelt. Das Gesamtcholesterin war unverändert hoch. Jedoch verbesserte sich seine koronare Flussreserve (2,74 bei der ersten und 3,21 bei der zweiten Untersuchung).

Insgesamt wurde bei 9 Patienten der Gruppe A die Flussreserve nach Kältebelastung gemessen und mit den Werten der Gruppe B verglichen. Unter Kältebelastung wurde die endothelabhängige Gefäßdilatation beurteilt.

Die Herzmuskeldurchblutung der 9 Patienten der Gruppe A war in Ruhe $0,71 \pm 0,18$ und stieg auf $1,04 \pm 0,53$ ml/min/g nach Kältebelastung an. In dieser Gruppe stieg die Myokarddurchblutung nach kälteinduzierter Koronardilatation um 39,2%.

Die Patienten der Gruppe B hatten einen myokardialen Ruhefluss von $0,65 \pm 0,19$, nach Kältebelastung von $0,92 \pm 0,23$ ml/min/g. Hier konnte ein Anstieg der Herzmuskeldurchblutung um 47,6% beobachtet werden.

Zwischen den beiden Gruppen ergibt sich demnach kein signifikanter Unterschied in der Zunahme der Herzdurchblutung nach Kälte. Aus diesen Daten lassen sich keine Anzeichen für endothelabhängige Vasodysregulation ableiten.

Es ist jedoch anzumerken, dass gesunde Patienten, die seit mehreren Jahren rauchen, signifikante Einschränkungen in der endothelabhängigen Vasoreagibilität aufweisen (15). In der Gruppe B sind 6 der 8 Patienten langjährige Raucher. In der Untersuchungsgruppe A sind aber nur 2 der 9 Patienten, die mit Kältebelastung getestet wurden, Raucher. Es ist demnach wahrscheinlich, dass der Anstieg der Myokarddurchblutung in der Gruppe B im Unterschied zu gesunden Nichtrauchern vermindert wäre. Bei sechs von acht Personen dieser Gruppe könnte ihr Rauchverhalten bereits zu einer endothelabhängigen Verminderung der Koronardurchblutung geführt haben. Trifft dies zu, so wäre ein Vergleich der endothelabhängigen Vasoreagibilität der Untersuchungsgruppe A mit der Kontrollgruppe B nicht sinnvoll. Liegt bei der Gruppe B eine endothelabhängige kardiovaskuläre Dysregulation vor, so spräche das ähnliche Flussverhalten der Gruppe A auch für eine endothelabhängige Dilatationsstörung. Nikotin als Noxe kommt in dieser Gruppe nicht in Frage. Koronarendothelveränderungen der Patienten der Gruppe A lassen sich durch diese Methode und den Vergleich mit der Kontrollgruppe weder nachweisen noch ausschließen.

6. Schlussfolgerung

In dieser Arbeit wurden HIV-infizierte Patienten mit HAART-induzierter Hypercholesterinämie (Gruppe A) auf kardiovaskuläre Dysregulation untersucht. Mittels EBCT ließ sich nach 24-monatiger Dyslipoproteinämie bei diesen Patienten kein Nachweis von vermehrtem Koronarkalk erbringen.

Mit der PET wurden die Patienten auf eine funktionelle Einschränkung der Koronargefäße hin untersucht und mit therapienaiven HIV-Patienten verglichen. Die Patienten der Gruppe A zeigten deutlich ausgeprägte Adaptationsstörungen der Koronargefäße auf pharmakologische Belastung mit Adenosin. Im Vergleich zu Gruppe B zeigten die Patienten der Gruppe A eine signifikant weniger stark abnehmende Koronarresistenz und einen signifikant geringeren Anstieg der Myokarddurchblutung nach Adenosinbelastung. Die daraus resultierende koronare Flussreserve war nur ungefähr halb so hoch wie bei der Kontrollgruppe. Diese Ergebnisse weisen auf eine massive Einschränkung der Koronarreakibilität hin, wie sie auch bei atherosklerotischen Gefäßveränderungen zu beobachten ist. So liegen die Werte für die Myokarddurchblutung in Ruhe und nach pharmakologischem Stress sowie die koronare Flussreserve in der Größenordnung der Werte von Patienten mit angiographisch nachgewiesener, höhergradiger Koronarsklerose, familiärer Hypercholesterinämie oder sekundärer Hypercholesterinämie nicht HIV-infizierter. Die Werte der Gruppe B sind vergleichbar mit den jeweiligen gesunden Kontrollgruppen der in der Literatur zitierten Untersuchungen (vergleiche Tab. 11).

Demnach ist eine HIV-Infektion bzw. das HI-Virus selbst nicht als ursächlich für die funktionellen Koronargefäßeingränkungen anzusehen.

Ob HAART, auch ohne HAART-induzierte Hypercholesterinämie, für die erhebliche Einschränkung der Koronargefäßfunktion verantwortlich gemacht werden kann, ist anhand dieser Arbeit nicht zu klären.

Die nach 12 Monaten durchgeführte Kontrolluntersuchung zeigte bei 5 Patienten der Gruppe A keine Veränderungen in den kontrollierten Parametern gegenüber der Voruntersuchung.

Mit Kältebelastung wurde die endothelabhängige Koronardilatation von 9 Patienten der Gruppe A getestet und mit Gruppe B verglichen. Dabei zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen hinsichtlich der Zunahme des Blutflusses beim Wechsel von Ruhe zu Kälte. Da die Mehrzahl der Patienten der Gruppe B seit mehreren Jahren rauchten, schließen diese Ergebnisse eine endothelabhängige kardiovaskuläre Dysregulation nicht aus.

Die vorliegende Studie weist eine koronare Dysregulation bei Patienten mit HAART-induzierter Hypercholesterinämie von >24 Monaten im Gegensatz zur therapienaiven HIV-positiven Vergleichsgruppe nach. Obwohl mittels EBCT keine morphologischen Korrelate im Sinne eines Nachweises von vermehrtem Koronarkalk erbracht wurde, legt die eingeschränkte koronare Flussreserve den Schluss nahe, dass eine PI-haltige antiretrovirale Therapie über eine Hypercholesterinämie zu atherosklerotischen Veränderungen in den Koronarien von HIV-Patienten führt.

7. Zusammenfassung

Nach 12-monatiger Einnahme einer hochaktiven antiretroviralen Therapie (HAART) kommt es in ca. 45% der Fälle zum Auftreten des HAART-assoziierten Lipodystrophiesyndroms (LDS) (23). Das LDS beinhaltet u.a. Dyslipoproteinämien mit Gesamtcholesterinwerten von oftmals >300 mg/dl. Am häufigsten werden sie unter einer HAART beobachtet, die Proteaseinhibitoren (PI) beinhaltet.

Die Hypercholesterinämie gilt als etablierter Risikofaktor für die Entstehung einer Atherosklerose. Gegenstand der aktuellen wissenschaftlichen Diskussion ist die Frage, ob auch die HAART-induzierte Hypercholesterinämie atherogen wirkt. Mehrere Fallberichte und prospektive Studien über kardiovaskuläre Ereignisse bei HIV-infizierten Patienten unter HAART sind bereits veröffentlicht. Ein direkter Nachweis atherosklerotischer Schädigungen der Koronarien erfolgte bisher jedoch nicht.

In der vorliegenden Arbeit wurde untersucht, ob eine HAART-induzierte Hypercholesterinämie zu morphologischen und funktionellen Veränderungen an den Herzkranzgefäßen führt.

7.1. Patienten und Methoden

Patienten: Gruppe A umfasste 20 HIV-infizierte Patienten mit PI-haltiger HAART und HAART-induzierter Hypercholesterinämie >300mg/dl seit mindestens 24 Monaten.

17/20 Patienten wurden auf morphologische und 12/20 Patienten wurden initial und 5/20 nach 12 Monaten noch einmal auf funktionelle Veränderungen der Koronarien untersucht. Die Kontrollgruppe B umfasste 8 HIV-infizierte Patienten ohne HAART mit Gesamtcholesterinwerten <200 mg/dl, die einmalig auf funktionelle Veränderungen der Koronarien untersucht wurden.

Methoden: Die Kalkdichte als Parameter für morphologische Veränderungen in den Koronarien wurde mit der Elektronenstrahl-Computertomographie (EBCT) gemessen. Die Bestimmung des Koronarkalks, des Kalkscores und des kardiovaskulären Risikos erfolgte nach AGASTON, JANOWITZ und HABERL (5; 40; 41; 48). Die myokardiale Perfusion und koronare Reagibilität als Parameter für funktionelle Veränderungen der Koronarien wurden mit der N-13-Ammoniak Positronen-Emissions-Tomographie (PET) gemessen. Erhoben wurden die Parameter Herzfrequenz, systolischer Blutdruck, Herzarbeit, Koronarwiderstand, Myokarddurchblutung und koronare Flussreserve. Diese wurden sowohl in Ruhe als auch unter Adenosinbelastung und kälteinduziertem Stress gemessen.

Statistik: Die statistische Auswertung erfolgte mit dem Wilcoxon-Test für verbundene Stichproben und dem U-Test nach Mann-Whitney für unverbundene Stichproben. $P < 0,05$ wurde als statistisch signifikant betrachtet.

7.2. Ergebnisse

Morphologische Veränderungen: Der Kalkscore wurde 7 Mal mit 0, und je einmal mit 1, 6, 19, 20, 30, 47, 60, 134, 206 und 367 ermittelt. Das geschätzte Risiko für eine kardiovaskuläre Erkrankung ergab 11 Mal gering, 4 Mal moderat und 2 Mal mittel bis hoch. Nur 6 Patienten der Gruppe A hatten einen erhöhten Kalkscore. In der Gruppe A ließ sich somit im Vergleich zum Normalkollektiv kein Nachweis von vermehrtem Koronarkalk erbringen.

Funktionelle Veränderungen: Die Herzfrequenz/Minute stieg bei Gruppe A von 70 ± 8 in Ruhe auf 80 ± 10 nach Adenosin und 78 ± 7 nach Kälte, und bei Gruppe B von 69 ± 12 in Ruhe auf 85 ± 8 nach Adenosin und 75 ± 11 nach Kälte. Der systolische Blutdruck (mmHg) stieg bei Gruppe A von 123 ± 10 in Ruhe auf 132 ± 14 nach Adenosin und 140 ± 18 nach Kälte; bei Gruppe B von 118 ± 12 in Ruhe auf 123 ± 16 nach Adenosin und 145 ± 23 nach Kälte. Die Herzarbeit stieg bei Gruppe A von 8686 ± 1515 in Ruhe auf 10655 ± 2247 nach Adenosin und 10775 ± 1056 nach Kälte; bei Gruppe B von 7986 ± 1035 in Ruhe auf 10425 ± 1648 nach Adenosin und 10816 ± 2295 nach Kälte. Herzfrequenz, systolischer Blutdruck und Herzarbeit der Patienten der Gruppen A und B unterschieden sich in Ruhe und nach Belastung nicht signifikant voneinander.

Der Koronarwiderstand der Patienten von Gruppe A war weder in Ruhe (125 ± 22 versus 152 ± 51 , $p > 0,05$) noch nach Kälteeinwirkung (116 ± 22 versus 126 ± 48 , $p > 0,05$), wohl aber nach Adenosinbelastung signifikant niedriger als bei Gruppe B (66 ± 17 versus 35 ± 11 , $p < 0,05$). Die Myokarddurchblutung der Patienten von Gruppe A war in Ruhe nicht signifikant niedriger als in Gruppe B ($0,76 \pm 0,11$ versus $0,65 \pm 0,19$, $p > 0,05$). Nach Adenosinbelastung stieg die Myokarddurchblutung aber signifikant weniger stark an als in Gruppe B ($1,58 \pm 0,44$ versus $2,93 \pm 0,68$, $p < 0,05$). Die koronare Flussreserve der Patienten von Gruppe A war hoch signifikant niedriger als in Gruppe B ($2,09 \pm 0,58$ versus $4,66 \pm 0,62$, $p < 0,01$).

Die Kontrolluntersuchung von 5 Patienten erbrachte im Vergleich zur ersten Untersuchung für alle gemessenen Parameter im Mittel keine signifikanten Unterschiede.

7.3. Schlussfolgerung

Die Ergebnisse der vorliegenden Studie zeigen eine erhebliche Einschränkung der koronaren Flussreserve bei Patienten mit seit mindestens 24 Monaten bestehender HAART-induzierter Hypercholesterinämie. Obwohl keine morphologischen Veränderungen im Sinne von vermehrtem Koronarkalk nachgewiesen werden konnten, legt die funktionelle Dysregulation nahe, dass eine PI-haltige HAART mit HAART-induzierter Hypercholesterinämie zu atherosklerotischen Läsionen in den Koronarien von HIV-Patienten führen. Die Einschränkungen der koronaren Flussreserve und der myokardialen Durchblutung nach pharmakologisch induziertem Stress liegen in der Größenordnung von Patienten mit familiärer Hypercholesterinämie oder angiographisch nachgewiesenen, höhergradigen Koronarstenosen. Therapienaive HIV-Patienten mit normalen Cholesterinwerten zeigen diese Funktionseinschränkung nicht. Demnach ist das HI-Virus selbst nicht als ursächlich hierfür anzusehen.

8. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Replikationszyklus des HI-Virus	9
Abbildung 2: Wirkorte der derzeit verfügbaren antiretroviralen Substanzen.....	12
Abbildung 3: Patienten der Gruppe A (HAART und Hypercholesterinämie >24Monate, n=17) mit altersentsprechendem bzw. erhöhtem Kalkscore.....	22
Abbildung 4: Patienten der Gruppe A (HAART und Hypercholesterinämie >24Monate, n=9) mit altersentsprechendem bzw. erhöhtem Kalkscore, die ebenfalls mittels PET untersucht wurden.	23
Abbildung 5: PET Untersuchung: Herzfrequenz/min der Patienten der Gruppen A und B in Ruhe und nach Belastung mit Adenosin bzw. Kälte sowie Verlaufsuntersuchung nach einem Jahr für 5 Patienten der Gruppe A (jeweils $p>0,05$).....	25
Abbildung 6: PET Untersuchung: Systolischer Blutdruck in mmHg der Patienten der Gruppen A und B in Ruhe und nach Belastung mit Adenosin bzw. Kälte sowie Verlaufsuntersuchung nach einem Jahr für 5 Patienten der Gruppe A (jeweils $p>0,05$).....	26
Abbildung 7: PET Untersuchung: Produkt aus Herzfrequenz und systolischem Blutdruck als Maß für die Herzarbeit in Frequenz/min/mmHg der Patienten der Gruppen A und B in Ruhe und nach Belastung mit Adenosin bzw. Kälte sowie Verlaufsuntersuchung nach einem Jahr für 5 Patienten der Gruppe A (jeweils $p>0,05$).....	26
Abbildung 8: PET Untersuchung: Koronarwiderstand in mmHg/ml/min/g der Patienten der Gruppen A und B in Ruhe und nach Belastung mit Adenosin bzw. Kälte sowie die Verlaufsuntersuchung nach einem Jahr für 5 Patienten der Gruppe A ($p<0,05$ in allen Gruppen für die Abnahme des Koronarwiderstandes von Ruhe zu Adenosinbelastung. $p<0,05$ für den Unterschied in der Abnahme des Koronarwiderstandes von Ruhe zu Belastung in Gruppe A im Vergleich zu Gruppe B).....	27
Abbildung 9: PET Untersuchung: Myokarddurchblutung in ml/min/g der Patienten der Gruppen A und B in Ruhe und nach Belastung mit Adenosin bzw. Kälte sowie die Verlaufsuntersuchung nach einem Jahr für 5 Patienten der Gruppe A ($p<0,05$ in allen Gruppen für die Zunahme der Myokarddurchblutung von Ruhe zu Adenosinbelastung. $p<0,05$ für die Zunahme der Myokarddurchblutung von Ruhe zu Belastung in Gruppe A im Vergleich zu Gruppe B).....	28
Abbildung 10 und	29
Abbildung 11: (Text für Abb. 10 und 11) PET Untersuchung: Myokarddurchblutung in ml/min/g der einzelnen Patienten der Gruppen A und B in Ruhe sowie nach Belastung mit Adenosin.....	29
Abbildung 12 und	30
Abbildung 13: (Text für Abb. 12 und 13) PET Untersuchung: Myokarddurchblutung in ml/min/g der einzelnen Patienten der Gruppen A und B in Ruhe und nach Belastung mit Kälte.....	30
Abbildung 14: PET Untersuchung: Koronare Flussreserve als Ratio aus Myokarddurchblutung nach Belastung mit Adenosin zu Myokarddurchblutung in Ruhe sowie die Verlaufsuntersuchung nach einem Jahr für 5 Patienten der Gruppe A ($p<0,01$ für den Unterschied der koronaren Flussreserve in Gruppe A im Vergleich zu Gruppe B).....	31
Abbildung 15 und	32
Abbildung 16: (Text für Abb. 15 und 16) 2. PET Untersuchung: Myokarddurchblutung in ml/min/g der einzelnen Patienten der Gruppen A (2. Untersuchung) in Ruhe und nach Belastung mit Adenosin bzw. Kälte.....	33

9. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Stadieneinteilung der HIV- Infektion nach CDC	11
Tabelle 2: Baseline Charakteristika der Patienten der Gruppen A und B als Mittelwert.	19
Tabelle 3: Baseline Charakteristika der Patienten der Gruppen A (HIV-Infektion, HAART-induzierte Hypercholesterinämie, n=20) und B (HIV-Infektion, therapienaiv und Cholesterinwerte <200mg/dl) als Einzelwerte.	19
Tabelle 4: Kalkscore und Lebensalter der 20 Patienten der Gruppe A (HAART und Hypercholesterinämie >24 Monate).....	23
Tabelle 5: PET Untersuchung: hämodynamische Daten (Herzfrequenz, systolischer Blutdruck und Produkt aus Herzfrequenz und systolischem Blutdruck) in Ruhe, nach Adenosinbelastung und nach Kältebelastung für Patienten der Gruppen A und B sowie die Verlaufsuntersuchung nach einem Jahr für 5 Patienten der Gruppe A.	24
Tabelle 6: Koronarwiderstand in mmHg/ml/min/g, Myokarddurchblutung in ml/min/g und koronare Flussreserve (KFR) der Patienten der Gruppen A und B in Ruhe und nach Belastung mit Adenosin bzw. Kälte sowie die Verlaufsuntersuchung nach einem Jahr für 5 Patienten der Gruppe A.	31
Tabelle 7: EBCT-Kalkscore der einzelnen Patienten der Gruppe A sowie Risikoabschätzung für die Wahrscheinlichkeit eines zukünftigen kardiovaskulären Ereignisses: N=niedriges, M=moderates, M-H=mittel bis hohes und H=hohes Risiko für ein zukünftiges kardiovaskuläres Ereignis. 1. und 2. PET-Untersuchung mit den jeweiligen Einzelwerten der Patienten der Gruppen A und B für Myokarddurchblutung in Ruhe, nach Belastung mit Adenosin bzw. Kälte sowie koronare Flussreserve (KFR).....	34
Tabelle 8: Perzentilerverteilung des Kalkscores von 1396 asymptomatischen Männern, abhängig vom Alter, nach JANOWITZ et al. [39;47;47].....	41
Tabelle 9: Empfehlung der Arbeitsgruppe Elektronenstrahltomographie zur Interpretation und Bewertung von koronaren Kalkablagerungen.	41
Tabelle 10: Bewertung des Kalkscores nach HABERL et al. [38;39]. N=niedriges, M=moderates, M-H=mittleres bis hohes und H=hohes Risiko für ein kardiovaskuläres Ereignis innerhalb der nächsten 2-5 Jahre.	42
Tabelle 11: Vergleich der Veränderungen der koronaren Flussreserve bei den Patienten der vorliegenden Studie mit Ergebnissen aus der Literatur. Vergleiche zu A: [57], zu B: [16], zu C: [26], zu D: [7], zu E: [83], zu F: [88] und zu G: [63] (nicht angegebenes Geschlecht der Probanden wurde mit „?“ markiert). FH=familiäre Hypercholesterinämie, SH=sekundäre Hypercholesterinämie, IIA=familiäre Hypercholesterinämie mit Phänotyp IIA=Hypercholesterinämie ohne Hypertriglyceridämie. IIB=familiäre Hypercholesterinämie mit Phänotyp IIB=Hypercholesterinämie und Hypertriglyceridämie.	55

10. Literaturverzeichnis

Reference List

1. CDC revises HIV classification system, AIDS definition. *W V Med J* 1993;89:74.
2. From the Centers for Disease Control and Prevention. 1993 revised classification system for HIV infection and expanded surveillance case definition for AIDS among adolescents and adults. *JAMA* 1993;269:729-730.
3. Guidelines for the treatment of HIV. *Newsline People AIDS Coalit N Y* 1999;31-33.
4. Aceijas C, Stimson GV, Hickman M, Rhodes T. Global overview of injecting drug use and HIV infection among injecting drug users. *AIDS* 2004;18:2295-2303.
5. Agatston AS, Janowitz WR, Hildner FJ, Zusmer NR, Viamonte M, Jr., Detrano R. Quantification of coronary artery calcium using ultrafast computed tomography. *J Am Coll Cardiol* 1990;15:827-832.
6. Arad Y, Spadaro LA, Goodman K, Newstein D, Guerci AD. Prediction of coronary events with electron beam computed tomography. *J Am Coll Cardiol* 2000;36:1253-1260.
7. Becker CR, Jakobs T, Knez A, Becker A, Haberl R, Bruning R, Schoepf UJ, Reiser MF. [Methods of quantification of coronary artery calcifications with electron-beam and conventional computed tomography]. *Radiologe* 1998;38:1006-1011.
8. Becker CR, Knez A, Jakobs TF, Aydemir S, Becker A, Schoepf UJ, Bruening R, Haberl R, Reiser MF. Detection and quantification of coronary artery calcification with electron-beam and conventional CT. *Eur Radiol* 1999;9:620-624.
9. Behrens G, Schmidt H, Meyer D, Stoll M, Schmidt RE. Vascular complications associated with use of HIV protease inhibitors. *Lancet* 1998;351:1958.
10. Behrens GM, Lloyd D, Schmidt HH, Schmidt RE, Trembath RC. Lessons from lipodystrophy: LMNA, encoding lamin A/C, in HIV therapy- associated lipodystrophy. *AIDS* 2000;14:1854-1855.
11. Breen JF, Sheedy PF, Schwartz RS, Stanson AW, Kaufmann RB, Moll PP, Rumberger JA. Coronary artery calcification detected with ultrafast CT as an indication of coronary artery disease. *Radiology* 1992;185:435-439.
12. Brown BG, Morse J, Zhao XQ, Cheung M, Marino E, Albers JJ. Electron-beam tomography coronary calcium scores are superior to Framingham risk variables for predicting the measured proximal stenosis burden. *Am J Cardiol* 2001;88:23E-26E.
13. Buss N, Duff F. Protease inhibitors in HIV infection. Lipodystrophy may be a consequence of prolonged survival. *BMJ* 1999;318:122.
14. Bussolino F, Mitola S, Serini G, Barillari G, Ensoli B. Interactions between endothelial cells and HIV-1. *Int J Biochem Cell Biol* 2001;33:371-390.
15. Campisi R, Czernin J, Schoder H, Sayre JW, Marengo FD, Phelps ME, Schelbert HR. Effects of long-term smoking on myocardial blood flow, coronary vasomotion, and vasodilator capacity. *Circulation* 1998;98:119-125.
16. Cardo DM, Culver DH, Ciesielski CA, Srivastava PU, Marcus R, Abiteboul D, Heptonstall J, Ippolito G, Lot F, McKibben PS, Bell DM. A case-control study of HIV seroconversion in health care workers after percutaneous exposure. Centers for Disease Control and Prevention Needlestick Surveillance Group. *N Engl J Med* 1997;337:1485-1490.

17. Carr A, Cooper DA. Images in clinical medicine. Lipodystrophy associated with an HIV- protease inhibitor. *N Engl J Med* 1998;339:1296.
18. Carr A, Miller J, Law M, Cooper DA. A syndrome of lipoatrophy, lactic acidemia and liver dysfunction associated with HIV nucleoside analogue therapy: contribution to protease inhibitor-related lipodystrophy syndrome. *AIDS* 2000;14:F25-F32.
19. Carr A, Samaras K, Chisholm DJ, Cooper DA. Abnormal fat distribution and use of protease inhibitors. *Lancet* 1998;351:1736.
20. Carr A, Samaras K, Chisholm DJ, Cooper DA. Pathogenesis of HIV-1-protease inhibitor-associated peripheral lipodystrophy, hyperlipidaemia, and insulin resistance. *Lancet* 1998;351:1881-1883.
21. Carr A, Samaras K, Chisholm DJ, Cooper DA. Pathogenesis of HIV-1-protease inhibitor-associated peripheral lipodystrophy, hyperlipidaemia, and insulin resistance. *Lancet* 1998;351:1881-1883.
22. Carr A, Samaras K, Thorisdottir A, Kaufmann GR, Chisholm DJ, Cooper DA. Diagnosis, prediction, and natural course of HIV-1 protease-inhibitor- associated lipodystrophy, hyperlipidaemia, and diabetes mellitus: a cohort study. *Lancet* 1999;353:2093-2099.
23. Chen D, Misra A, Garg A. Lipodystrophy in human immunodeficiency virus-infected patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:4845-4856.
24. Czernin J, Muller P, Chan S, Brunken RC, Porenta G, Krivokapich J, Chen K, Chan A, Phelps ME, Schelbert HR. Influence of age and hemodynamics on myocardial blood flow and flow reserve. *Circulation* 1993;88:62-69.
25. d'Arminio A, Sabin CA, Phillips AN, Reiss P, Weber R, Kirk O, El Sadr W, De Wit S, Mateu S, Petoumenos K, Dabis F, Pradier C, Morfeldt L, Lundgren JD, Friis-Moller N. Cardio- and cerebrovascular events in HIV-infected persons. *AIDS* 2004;18:1811-1817.
26. Dayanikli F, Grambow D, Muzik O, Mosca L, Rubenfire M, Schwaiger M. Early detection of abnormal coronary flow reserve in asymptomatic men at high risk for coronary artery disease using positron emission tomography. *Circulation* 1994;90:808-817.
27. Demer LL, Gould KL, Goldstein RA, Kirkeeide RL, Mullani NA, Smalling RW, Nishikawa A, Merhige ME. Assessment of coronary artery disease severity by positron emission tomography. Comparison with quantitative arteriography in 193 patients. *Circulation* 1989;79:825-835.
28. Detrano RC, Wong ND, Doherty TM, Shavelle R. Prognostic significance of coronary calcific deposits in asymptomatic high-risk subjects. *Am J Med* 1997;102:344-349.
29. Di Carli M, Czernin J, Hoh CK, Gerbaudo VH, Brunken RC, Huang SC, Phelps ME, Schelbert HR. Relation among stenosis severity, myocardial blood flow, and flow reserve in patients with coronary artery disease. *Circulation* 1995;91:1944-1951.
30. Dreezen C, Schrooten W, de M, I, Goebel FD, Dedes N, Florence E, Colebunders R. Self-reported signs of lipodystrophy by persons living with HIV infection. *Int J STD AIDS* 2002;13:393-398.
31. Fischbach R, Heindel W. [Detection and quantification of coronary calcification: an update]. *Rofo Fortschr Geb Rontgenstr Neuen Bildgeb Verfahr* 2000;172:407-414.
32. Flynn TE, Bricker LA. Myocardial infarction in HIV-infected men receiving protease inhibitors. *Ann Intern Med* 1999;131:548.
33. Gallet B, Pulik M, Genet P, Chedin P, Hiltgen M. Vascular complications associated with use of HIV protease inhibitors. *Lancet* 1998;351:1958-1959.
34. Gerberding JL. Incidence and prevalence of human immunodeficiency virus, hepatitis B virus, hepatitis C virus, and cytomegalovirus among health care personnel at risk for blood exposure: final report from a longitudinal study. *J Infect Dis* 1994;170:1410-1417.

35. Goebel FD, Bogner JR. [Combination treatment of HIV infection]. *Internist (Berl)* 1997;38:1146-1153.
36. Goebel FD, Walli R. [Metabolic complications of antiretroviral therapy of HIV infection]. *Dtsch Med Wochenschr* 2000;125:771-773.
37. Goebel FD, Westner I. [Metabolic disorders and lipodystrophy. Adverse effects of antiretroviral therapy]. *MMW Fortschr Med* 2001;143 Suppl 1:40-44.
38. Goebel FD, Westner I. [Metabolic disorders and lipodystrophy. Adverse effects of antiretroviral therapy]. *MMW Fortschr Med* 2001;143 Suppl 1:40-44.
39. Graham NM. Metabolic disorders among HIV-infected patients treated with protease inhibitors: a review. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2000;25 Suppl 1:S4-11.
40. Haberl R, Becker A, Lang C, Becker C, Knez A, Leber A, Bruning R, Reiser M, Steinbeck G. [Exclusion of coronary calcium with electron beam tomography: an effective filter before invasive diagnosis in symptomatic patients?]. *Z Kardiol* 2001;90:21-27.
41. Haberl R, Becker A, Leber A, Knez A, Becker C, Lang C, Bruning R, Reiser M, Steinbeck G. 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;37:451-457.
42. Henry K, Melroe H, Huebsch J, Hermundson J, Levine C, Swensen L, Daley J. Severe premature coronary artery disease with protease inhibitors. *Lancet* 1998;351:1328.
43. Huster KM, Goebel FD. [Metabolic changes in anti-HIV therapy]. *Internist (Berl)* 2000;41:1189-1194.
44. Iloeje UH, Yuan Y, L'italien G, Mauskopf J, Holmberg SD, Moorman AC, Wood KC, Moore RD. Protease inhibitor exposure and increased risk of cardiovascular disease in HIV-infected patients. *HIV Med* 2005;6:37-44.
45. Ippolito G, Puro V, De Carli G. The risk of occupational human immunodeficiency virus infection in health care workers. Italian Multicenter Study. The Italian Study Group on Occupational Risk of HIV infection. *Arch Intern Med* 1993;153:1451-1458.
46. Iskandrian AE, Heo J. Myocardial perfusion imaging during adenosine-induced coronary hyperemia. *Am J Cardiol* 1997;79:20-24.
47. Jain RG, Furfine ES, Pedneault L, White AJ, Lenhard JM. Metabolic complications associated with antiretroviral therapy. *Antiviral Res* 2001;51:151-177.
48. Janowitz WR, Agatston AS, Kaplan G, Viamonte M, Jr. Differences in prevalence and extent of coronary artery calcium detected by ultrafast computed tomography in asymptomatic men and women. *Am J Cardiol* 1993;72:247-254.
49. John M, Nolan D, Mallal S. Antiretroviral therapy and the lipodystrophy syndrome. *Antivir Ther* 2001;6:9-20.
50. Klein D, Hurley LB, Quesenberry CP, Jr., Sidney S. Do protease inhibitors increase the risk for coronary heart disease in patients with HIV-1 infection? *J Acquir Immune Defic Syndr* 2002;30:471-477.
51. Knez A, Becker C, Becker A, Leber A, Haberl R, Reiser M, Steinbeck G. [Diagnostic imaging in cardiac diagnosis]. *Radiologe* 2000;40:103-110.
52. Landauer N, Goebel FD. [Disorders of lipid and glucose metabolism. Long-term adverse effects of antiretroviral therapy]. *MMW Fortschr Med* 2002;144 Suppl 1:16-18.
53. Leber AW, Knez A, Mukherjee R, White C, Huber A, Becker A, Becker CR, Reiser M, Haberl R, Steinbeck G. Usefulness of calcium scoring using electron beam computed tomography and noninvasive coronary angiography in patients with suspected coronary artery disease. *Am J Cardiol* 2001;88:219-223.

54. Mauss S, Schmutz G. [HIV-lipodystrophy syndrome]. *Med Klin* 2001;96:391-401.
55. Mauss S, Schmutz G. [HIV-lipodystrophy syndrome]. *Med Klin* 2001;96:391-401.
56. Moore RD, Chaisson RE. Natural history of HIV infection in the era of combination antiretroviral therapy. *AIDS* 1999;13:1933-1942.
57. Moyle G, Carr A. HIV-associated lipodystrophy, metabolic complications, and antiretroviral toxicities. *HIV Clin Trials* 2002;3:89-98.
58. Muzik O, Duvernoy C, Beanlands RS, Sawada S, Dayanikli F, Wolfe ER, Jr., Schwaiger M. Assessment of diagnostic performance of quantitative flow measurements in normal subjects and patients with angiographically documented coronary artery disease by means of nitrogen-13 ammonia and positron emission tomography. *J Am Coll Cardiol* 1998;31:534-540.
59. O'Malley PG, Taylor AJ, Jackson JL, Doherty TM, Detrano RC. Prognostic value of coronary electron-beam computed tomography for coronary heart disease events in asymptomatic populations. *Am J Cardiol* 2000;85:945-948.
60. O'Rourke RA, Brundage BH, Froelicher VF, Greenland P, Grundy SM, Hachamovitch R, Pohost GM, Shaw LJ, Weintraub WS, Winters WL, Jr. American College of Cardiology/American Heart Association Expert Consensus Document on electron-beam computed tomography for the diagnosis and prognosis of coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 2000;36:326-340.
61. Palella FJ, Jr., Delaney KM, Moorman AC, Loveless MO, Fuhrer J, Satten GA, Aschman DJ, Holmberg SD. Declining morbidity and mortality among patients with advanced human immunodeficiency virus infection. HIV Outpatient Study Investigators. *N Engl J Med* 1998;338:853-860.
62. Periard D, Telenti A, Sudre P, Cheseaux JJ, Halfon P, Reymond MJ, Marcovina SM, Glauser MP, Nicod P, Darioli R, Mooser V. Atherogenic dyslipidemia in HIV-infected individuals treated with protease inhibitors. The Swiss HIV Cohort Study. *Circulation* 1999;100:700-705.
63. Petursson MK, Jonmundsson EH, Brekkan A, Hardarson T. Angiographic predictors of new coronary occlusions. *Am Heart J* 1995;129:515-520.
64. Pitkanen OP, Nuutila P, Raitakari OT, Porkka K, Iida H, Nuotio I, Ronnema T, Viikari J, Taskinen MR, Ehnholm C, Knuuti J. Coronary flow reserve in young men with familial combined hyperlipidemia. *Circulation* 1999;99:1678-1684.
65. Rakotoambinina B, Medioni J, Rabian C, Jubault V, Jais JP, Viard JP. Lipodystrophic syndromes and hyperlipidemia in a cohort of HIV-1- infected patients receiving triple combination antiretroviral therapy with a protease inhibitor. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2001;27:443-449.
66. Rickerts V, Brodt H, Staszewski S, Stille W. Incidence of myocardial infarctions in HIV-infected patients between 1983 and 1998: the Frankfurt HIV-cohort study. *Eur J Med Res* 2000;5:329-333.
67. Ross R, Glomset J, Harker L. Response to injury and atherogenesis. *Am J Pathol* 1977;86:675-684.
68. Rumberger JA, Simons DB, Fitzpatrick LA, Sheedy PF, Schwartz RS. Coronary artery calcium area by electron-beam computed tomography and coronary atherosclerotic plaque area. A histopathologic correlative study. *Circulation* 1995;92:2157-2162.
69. Safrin S, Grunfeld C. Fat distribution and metabolic changes in patients with HIV infection. *AIDS* 1999;13:2493-2505.
70. Schmermund A, Baumgart D, Adamzik M, Ge J, Gronemeyer D, Seibel R, Sehnert C, Gorge G, Haude M, Erbel R. Comparison of electron-beam computed tomography and intracoronary ultrasound in detecting calcified and noncalcified plaques in patients with acute coronary syndromes and no or minimal to moderate angiographic coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1998;81:141-146.

71. Schmermund A, Baumgart D, Erbel R. [Coronary heart disease risk in patients without angina pectoris. Coronary calcinosis as a prognostic factor for myocardial infarct?]. *MMW Fortschr Med* 2001;143:27-29.
72. Schmitz M, Michl GM, Walli R, Bogner J, Bedynek A, Seidel D, Goebel FD, Demant T. Alterations of apolipoprotein B metabolism in HIV-infected patients with antiretroviral combination therapy. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2001;26:225-235.
73. Schwaiger M, Muzik O. Assessment of myocardial perfusion by positron emission tomography. *Am J Cardiol* 1991;67:35D-43D.
74. Schwaiger M, Pirich C. [Positron emission tomography]. *Z Kardiol* 2000;89 Suppl 1:59-66.
75. Segerer S, Bogner JR, Walli R, Loch O, Goebel FD. Hyperlipidemia under treatment with proteinase inhibitors. *Infection* 1999;27:77-81.
76. Seneviratne BI, Linton I, Wilkinson R, Rowe W, Spice M. Cold pressor test in diagnosis of coronary artery disease: echophonocardiographic method. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1983;286:1924-1926.
77. Shryock JC, Belardinelli L. Adenosine and adenosine receptors in the cardiovascular system: biochemistry, physiology, and pharmacology. *Am J Cardiol* 1997;79:2-10.
78. Silber S. [Agatston score and noninvasive coronary angiography: substitute for the heart catheter?]. *MMW Fortschr Med* 2001;143:25-26.
79. Stein JH, Klein MA, Bellehumeur JL, McBride PE, Wiebe DA, Otvos JD, Sosman JM. Use of human immunodeficiency virus-1 protease inhibitors is associated with atherogenic lipoprotein changes and endothelial dysfunction. *Circulation* 2001;104:257-262.
80. Tabib A, Greenland T, Mercier I, Loire R, Mornex JF. Coronary lesions in young HIV-positive subjects at necropsy. *Lancet* 1992;340:730.
81. Tabib A, Leroux C, Mornex JF, Loire R. Accelerated coronary atherosclerosis and arteriosclerosis in young human-immunodeficiency-virus-positive patients. *Coron Artery Dis* 2000;11:41-46.
82. Uren NG, Camici PG, Melin JA, Bol A, De Bruyne B, Radvan J, Olivotto I, Rosen SD, Impallomeni M, Wijns W. Effect of aging on myocardial perfusion reserve. *J Nucl Med* 1995;36:2032-2036.
83. Uren NG, Melin JA, De Bruyne B, Wijns W, Baudhuin T, Camici PG. Relation between myocardial blood flow and the severity of coronary-artery stenosis. *N Engl J Med* 1994;330:1782-1788.
84. Vittecoq D, Escaut L, Monsuez JJ. Vascular complications associated with use of HIV protease inhibitors. *Lancet* 1998;351:1959.
85. Walli R, Herfort O, Michl GM, Demant T, Jager H, Dieterle C, Bogner JR, Landgraf R, Goebel FD. Treatment with protease inhibitors associated with peripheral insulin resistance and impaired oral glucose tolerance in HIV-1-infected patients. *AIDS* 1998;12:F167-F173.
86. Walli RK, Michl GM, Bogner JR, Goebel FD. Improvement of HAART-associated insulin resistance and dyslipidemia after replacement of protease inhibitors with abacavir. *Eur J Med Res* 2001;6:413-421.
87. Wexler L, Brundage B, Crouse J, Detrano R, Fuster V, Maddahi J, Rumberger J, Stanford W, White R, Taubert K. Coronary artery calcification: pathophysiology, epidemiology, imaging methods, and clinical implications. A statement for health professionals from the American Heart Association. Writing Group. *Circulation* 1996;94:1175-1192.

11. Danksagung

Ich bedanke mich bei meinem Doktorvater, Herrn Prof. Dr. F.-D. Goebel, für die Überlassung des Themas dieser Dissertation.

Bei Herrn Prof. Dr. J.R. Bogner bedanke ich mich für die Betreuung während der Erstellung dieser Arbeit.

Für die gute Zusammenarbeit bei der Durchführung der EBCT-Untersuchungen bedanke ich mich bei Herrn Prof. Dr. R. Haberl und Herrn Dr. A. Becker des Klinikums Großhadern der LMU München.

Ich bedanke mich bei Herrn Prof. Dr. M. Schwaiger und Herrn Dr. F.M. Bengel des Klinikums rechts der Isar der Technischen Universität München, für die Durchführung der PET-Untersuchungen.

Ich möchte mich außerdem bei meinem Vater, Herrn Prof. Dr. Hartwig Weber, meiner Mutter, Frau Gertrud Türk, bei Frau Dr. Sophia Horster, Herrn Christophe Walentiny und Frau Eva Christina Nolte für die Hilfe bei den Korrekturen und die motivierende Unterstützung bedanken. Bei meinem Bruder, Andreas Kupka bedanke ich mich für die Hilfe bei der statistischen Auswertung.

Ich bedanke mich bei Frau Barbara Tietze, die sich während meiner Tätigkeit an dieser Dissertation um unsere Tochter gekümmert hat.

Ich widme diese Arbeit meiner Tochter Rahel Theresa Weber.

12. Lebenslauf

Persönliche Information

- Familienstand: ledig
- Kind: Rahel Theresa Weber, geboren am 04.05.2000
- Staatsangehörigkeit: deutsch
- Geboren am: 14.11.1973
- Geburtsort: Landau (Pfalz)
- Eltern: Dr. Hartwig Weber, Professor der Evangelischen Theologie an der Pädagogischen Hochschule Heidelberg und Gertrud Türk, Grundschul- und Musiklehrerin

Schulbildung

1980 bis 1984: Grundschule in Hailfingen (Rottenburg) und Tübingen

1984 bis 1993: Gymnasium (Geschwister- Scholl- Schule in Tübingen);
Abschluss: Allgemeine Hochschulreife, Notendurchschnitt: 2,0

Ersatzdienst

„Andere Dienste im Ausland“ (nach § 14b BZG):

September 1993 bis September 1995: „Foyer Arc- en- ciel“ in Dünkirchen, Frankreich: erzieherische Tätigkeiten in Obdachlosenheim

September 1995 bis Februar 1996: „L'Arche d'Aigrefoin“, bei Paris, Frankreich: Betreuung körperlich und geistig Behinderter, Gemeinschaftsleben, Arbeit in Behindertenwerkstätten

Hochschulausbildung

Mai 1995: Studium der Humanmedizin an der Ludwig- Maximilians- Universität, München

August 1997: Ärztliche Vorprüfung, München

August 1998: Erster Abschnitt der Ärztlichen Prüfung, München

März 2001: Zweiter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung, München

Juni 2002: Dritter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung, München

Juni 2002: Erteilung der Erlaubnis für die Tätigkeit als Arzt im Praktikum

Wissenschaftliche

Arbeit

Promotion bei Prof. Dr. F D Goebel, Med. Poliklinik München,
Thema: „Kardiovaskuläre Dysregulation HIV-infizierter Patienten mit HAART-
induzierter Hypercholesterinämie“

September 2000: Vortrag auf „2nd International Workshop on Adverse Drug and Lipodystrophy in HIV“, Toronto

November 2000: Posterpräsentation auf „ConVir 2000“, München

Mai 2002: Posterpräsentation auf „ConVir 2002“, München

Studienbegleitende

Tätigkeit

1997 bis 2001: Studentische Hilfskraft, Immunambulanz, Medizinische Poliklinik, München: Erstellung, Entwicklung und Verwaltung einer EDV Datenbank für HIV Patienten unter Leitung von Prof. Dr. J. R. Bogner

November 2000: Mitorganisation von „ConVir 2000, 1. Kongress für Viruskrankheiten“, Kongresspräsident: Prof. Dr. F. D. Goebel

Medizinische Praktika

August 1995 und August 1996: Pflegedienstpraktikum (Urologie), Vinzentius-Krankenhaus, Landau (Pfalz)

März 1998: Neugeborenen- und Neugeborenen-Intensivstation, Frauenklinik, LMU München (Prof. Dr. Lipowski)

Oktober 1998: Rheumatology Department, Eastbourne District General Hospital, England, (Dr. J A Wojtulewski)

April 1999: Gynäkologie und Geburtshilfe, Fritz Schmaus (Praxis), München

August 1999: St. Joseph Same- Day- Surgery Center, Tampa, Florida, USA,
(Dr. Guillermo Leon, M.D.)
März 2000: Medizinische Poliklinik, Klinikum Innenstadt, LMU München,
(Prof. Dr. J. R. Bogner)

Praktisches Jahr

April 2001 bis April 2002

Innere Medizin: Medizinische Poliklinik, Klinikum Innenstadt, LMU München
Pädiatrie: Dr. von Haunersches Kinderspital, Kinderklinik der Universität München,
Chirurgie: Centre Hospitalier Universitaire de Fort- de- France, Martinique,
Kinderchirurgie, Städtisches Krankenhaus Schwabing, München

Arzt im Praktikum

Januar 2003 bis Juni 2004: Innere Medizin: Medizinische Poliklinik,
Klinikum Innenstadt, LMU München

Assistenzarzt

März 2005 bis April 2006: Helios-Klinikums-Berlin-Buch: Chirurgische Klinik und
Zentrum für Minimalinvasive Chirurgie
April 2006 bis März 2007: Helios Klinikum- Berlin- Buch: Klinik für Kinderheilkunde und
Jugendmedizin
Seit Mai 2007: Jüdisches Krankenhaus Berlin, III. Innere Klinik.

Auslandsaufenthalte

1974 bis 1976: zweijähriger Aufenthalt in Bogotá, Kolumbien
1993 bis 1995: 17 Monate „Andere Dienste im Ausland“ (nach §14b BZG) in
Frankreich
1997: zweimonatige Betreuung und Arbeit mit Behinderten in Frankreich
Oktober 1998: Famulatur in Eastbourne, England
August 1999: Famulatur in Tampa, Florida, USA
November 2001 bis Januar 2002: Praktikum auf Martinique im Rahmen des
Chirurgie Tertials

Sprachkenntnisse

Fließend: Englisch, Französisch, Spanisch