

Dopplersonographische Messung der  
zerebralen Reservekapazität bei Patienten  
mit HELP Lipid Plasmapherese

Hans-Peter Knüppel

Aus der Neurologischen Klinik und Poliklinik  
der Ludwig-Maximilians-Universität zu München  
Direktor: Prof. Dr. med. Dr. h.c. Thomas Brandt

---

Dopplersonographische Messung der  
zerebralen Reservekapazität bei Patienten  
mit HELP Lipid Plasmapherese

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

vorgelegt von  
Hans-Peter Knüppel

aus Berlin

2006

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät  
der Universität zu München

Berichterstatter: Dr. med. G. Hamann

Mitberichterstatter: Priv.-Doz. Dr. med. N. Weiss  
Priv.-Doz. Dr. med. M. Weis

Dekan: Prof. Dr. med. D. Reinhardt

Tag der mündlichen Prüfung: 16. März 2006

Die vorliegende Studie wurde bereits in gekürzter Form publiziert in:

Pfefferkorn TK, Knüppel HP, Jaeger BR, Thiery J, Hamann GF:

Increased cerebral CO<sub>2</sub> reactivity after heparin-mediated extracorporal LDL precipitation (HELP) in patients with coronary heart disease and hyperlipidemia. Stroke, 30, 1802-1806, 1999

## Inhaltsverzeichnis

1.	Einleitung .....	1
1.1.	Die epidemiologische Bedeutung kardiovaskulärer Erkrankungen .....	1
1.2.	Risikofaktoren und Pathophysiologie arteriosklerotischer Erkrankungen ....	2
1.3.	LDL-Senkung .....	6
1.4.	Die LDL-Apherese als adjuvante therapeutische Option .....	7
1.5.	Messung der zerebrovaskulären Reservekapazität und Einflussfaktoren auf das Messresultat .....	9
1.6.	Ziel der vorliegenden Arbeit .....	12
2.	Patienten und Methoden .....	14
2.1.	Patienten .....	14
2.2.	Laborchemische Parameter .....	16
2.3.	H.E.L.P.-Apherese .....	17
2.4.	CO <sub>2</sub> -Reaktivität .....	17
2.5.	Blutviskosität .....	18
2.6.	Reservekapazität .....	19
2.7.	Statistische Methoden .....	19
3.	Ergebnisse .....	20
3.1.	CO <sub>2</sub> -Reaktivität vor und nach aktueller HELP-Behandlung .....	20
3.2.	Viskosität vor und nach aktueller HELP-Behandlung .....	22
3.3.	Reservekapazität vor und nach aktueller HELP-Behandlung .....	24
3.4.	Veränderung der Blutfett-Parameter und des Fibrinogens durch die HELP- Behandlung .....	26
4.	Diskussion .....	31
5.	Zusammenfassung .....	43
6.	Literatur .....	45

## 1. Einleitung

### 1.1. Die epidemiologische Bedeutung kardiovaskulärer Erkrankungen

Kardiovaskuläre Erkrankungen sind insgesamt die häufigste Todesursache in den westlichen Ländern (Gaw 2004, Kim et al. 2003, Moyad 2004, Turkoski 2004). Bei den über 65jährigen sind arteriosklerotische Erkrankungen für über 2/3tel aller Todesfälle verantwortlich und die meisten koronaren Herzerkrankungen betreffen Personen dieser Altersgruppe (Gaw 2004). Im Jahr 1998 starben allein in Großbritannien 125.000 Personen an koronarer Herzerkrankung. 1,5 Mio. Patienten waren dort von dieser Erkrankung betroffen (Wright et al. 2003). In den USA beruhen etwas mehr als 20% der täglichen Todesfälle auf der koronaren Herzkrankheit (American Heart Association 2003). In Deutschland sterben jährlich etwa 220.000 Menschen an den Folgen der koronaren Herzkrankheit und etwa gleich viele erleiden jährlich einen nicht-tödlichen Herzinfarkt (Seidel 2003). Trotz aller therapeutischen Fortschritte in den letzten 30 Jahren sterben auch heute immer noch ein Viertel der Männer und 40% der Frauen innerhalb des ersten Jahres nach einem primär überlebten Herzinfarkt (Seidel 2003). Die direkten und indirekten Gesamtkosten, die für die koronare Herzerkrankung im Jahr 2000 aufgebracht werden mussten, betragen 57 Mrd. Euro für Deutschland und ca. 100 Mrd. US-\$ für die USA (Hinzpeter et al. 2000, Klever-Deichert et al. 1999, Seidel 2003).

Zwar wurden in den letzten Jahrzehnten wichtige Fortschritte in der Intensivbehandlung von Patienten mit koronarer Herzkrankheit gemacht, dennoch richten sich diese therapeutischen Maßnahmen primär auf die Effekte der Erkrankung (z.B. Myokardinfarkt) und weniger auf die Ursachen (Ramunni et al. 2003, Turkoski 2004).

Eine der wesentlichen Erkenntnisse der letzten beiden Jahrzehnte ist der Nachweis, dass die Progression arteriosklerotischer Plaques durch geeignete Maßnahmen gestoppt werden kann und eine Regression selbst fortgeschrittener Gefäßveränderungen möglich ist. Die Sekundärprävention kardiovaskulärer Risikofaktoren ist als kosteneffektivste aller Therapieoptionen anerkannt, bislang aber nur unzureichend etabliert (Horstkotte und Mellwig 2003).

Das medizinische Management der koronaren Herzerkrankung beruht auch heute noch vorwiegend auf einer Therapie, die primär geeignet ist, den Blutfluss und die Sauerstoffversorgung des Herzens zu erhöhen oder dessen Sauerstoffverbrauch zu reduzieren. Entsprechend zählen die Angioplastien mit oder ohne Stenting und die Bypass-Chirurgie der Koronararterien zu den führenden Techniken der Behandlung der koronaren Herzerkrankung (Seidel 2003).

Weniger als die Hälfte der Patienten mit einem hohen KHK-Risiko erhalten hierzulande eine Therapie, die dazu geeignet ist, den Arteriogeneseprozess zu beeinflussen (Euroaspire I and II Group 2001). Der Verlust der funktionellen Integrität des Endothels, die Anreicherung und Modifikation von Low-Density-Lipoprotein-Cholesterin (LDLc) und die Invasion immunkompetenter Zellen in die Gefäßintima sind initiale Mechanismen der Entstehung arteriosklerotischer Läsionen. An der oxidativen Modifikation von LDL-Partikeln sind die metallkatalysierte Lipidperoxidation, zelluläre Lipoxygenase, Superoxide und Peroxinitrit beteiligt. Alpha-Tocopherol, Ascorbinsäure, Flavonoide, Albumin, Gluthation, Harnsäure und Enzyme hemmen dagegen die Lipidoxidation (Chisolm und Steinberg 2000, Mashima et al. 2001, Pulawski et al. 2003). Schon minimal oxidativ modifiziertes LDLc wirkt auf mononukleäre Zellen nachhaltig chemotaktisch (Martinet und Kockx 2001).

Heute besteht nicht mehr der geringste Zweifel daran, dass dem LDLc als Kausalfaktor in der Arteriogenese, speziell in der Entwicklung der koronaren Herzerkrankung, eine pathogenetisch dominierende Rolle zukommt (Seidel 2003).

## 1.2. Risikofaktoren und Pathophysiologie arteriosklerotischer Erkrankungen

Aus zahlreichen Studien weiß man, dass es eine große Anzahl verschiedener Risikofaktoren gibt, die bei der Entstehung der Arteriosklerose mitwirken. Weitgehend akzeptierte und etablierte Risikofaktoren sind Rauchen, arterieller Bluthochdruck, Diabetes mellitus, Übergewicht, das metabolische Syndrom sowie Dyslipoproteinämien (Carr und Brunzell 2004, Durack-Bown et al. 2003, Horstkotte und Mellwig 2003, Ramunni et al. 2003).

Zu den sog. „traditionellen“ kardiovaskulären Risikofaktoren, die schon seit langem erkannt und als solche akzeptiert sind, gehören erhöhte Lipidspiegel, Rauchen, Diabetes, Übergewicht und linksventrikuläre Hypertrophie (Mukamal et al. 2004). Sog. „neue kardiovaskuläre Risikofaktoren“ beinhalten hämostatische Faktoren, Entzündungsmarker, infektiöse Agenzien, metabolische Parameter und genetische Belastung (Mukamal et al. 2004). Vor allem Lipoprotein-a (Lp(a)), Fibrinogen und biologische Modifikationen von Lipoproteinen stellen Risikofaktoren für die Arteriosklerose dar, die besonders, wenn sie in Kombination auftreten, das kardiovaskuläre Risiko bedeutend erhöhen können (Martin-Campos et al. 2004, Ramunni et al. 2003). Lp(a) besitzt ein bedeutsames atherogenes und thrombogenes Potential (Thomas und Steinhagen-Thiessen 2003).

Die Größe der LDL-Partikel hängt ebenfalls mit dem kardiovaskulären Risiko zusammen. Kleinere LDL-Partikel erhöhen dabei das Risiko (Shimabukuro et al. 2004). Auch die Plasma-Fibrinogen-Konzentration ist als ein vom LDLc unabhängiger kardiovaskulärer Risikofaktor anzusehen (Blessing et al. 2003). Epidemiologische Studien konnten ebenfalls eine Verbindung zwischen der Konzentration an C-reaktivem Protein (CRP) und dem Risiko für die Entstehung der koronaren Herzerkrankung sowie kardiovaskulärer Ereignisse nachweisen (Haverkate et al. 1997, Otto et al. 2004, Ridker et al. 1997). CRP beeinflusst die Adhäsionsmolekül-Expression in der menschlichen Endothelzelle (z.B. ICAM 1 und VCAM 1) (Otto et al. 2004). Aber auch die Freisetzung von Chemokinen wie Monozyten Chemoattractend Protein 1 (MCP 1) spielen hier eine Rolle (Wang et al. 2004) sowie CD40-Liganden, welche die Makrophagen stimulieren, prokoagulatorische Gewebefaktoren (TF) freizusetzen. Diese wiederum triggern die Thrombusbildung (Wang et al. 2004). Die meisten Formen der Hypercholesterinämie beruhen auf einem Defekt der LDL-Entfernung aus dem Plasma durch die Leber. Heute wird der LDL-Rezeptor als Schlüsselement hinsichtlich der Kontrolle der LDLc-Homöostase angesehen (Ramunni et al. 2003).

Es gilt der Grundsatz, keine Arteriosklerose ohne LDL-Cholesterin. Dennoch erklärt dies nicht die beachtliche Variabilität der klinischen Erscheinungsbilder. Erhöhte LDL-Konzentrationen führen zu Störungen der Endothelfunktion, zur Aktivierung von Thrombozyten, Monozyten und glatten Muskelzellen, zur Aggregation von Erythro-



zyten, die wiederum die Vasokonstriktion stimulieren. Sie verändern die Membranfluidität von Zellen und stimulieren die Synthese und Freisetzung von Wachstumsfaktoren. LDL wird leicht oxidiert und verliert dadurch die Fähigkeit, von LDL-Rezeptoren gebunden zu werden. Oxy-LDL wird vermehrt durch Makrophagen und anderen Zellsystemen mit entsprechenden Rezeptoren aufgenommen. Diese Zellen entwickeln eine chemotaktische und zytotoxische Wirkung. Sie wirken antigen, hemmen die NO-Synthese und fördern die Freisetzung von Endothelin und Adhäsionsmolekülen (Seidel 2003).

Die LDL-Homöostase wird weitgehend durch die Genetik, den hormonellen Status, das Geschlecht, das Alter sowie den Lebensstil, Ernährungsgewohnheiten und körperliche Aktivität bestimmt (Car und Brünzell 2004, Fülesdi et al. 1999, Kim et al. 2003, Okamoto et al. 2001). Bei einer absoluten oder relativen Verminderung der LDL-Rezeptoraktivität in der Leber ist bei einer daraus resultierenden Hypercholesterinämie die Verweildauer der LDL-Partikel im Plasma erheblich verlängert. Es kommt zu qualitativen Veränderungen im Sinne einer höheren Atherogenität (Carr und Brunzell 2004, Shimabukuro et al. 2004, Teupser und Thiery 2002). Eine frühe, aber reversible Antwort auf erhöhte LDL-Konzentrationen im Blut ist eine Funktionsstörung des Endothels (Lüscher et al. 1996). Es kommt zur vermehrten Adhäsion und Migration von Monozyten und T-Lymphozyten an und durch das Endothel in den Subendothelialraum (Pulawski et al. 2003). Hier durch werden Lymphozyten aktiviert, Monozyten wandeln sich zu Makrophagen um und steigern ihre Rezeptorexpression (Teupser und Thiery 2002). Bei fortwährender Aufnahme modifizierter Lipoproteine entwickeln sich Makrophagen, ebenso wie glatte Muskelzellen zu fettüberladenen Schaumzellen mit der Tendenz zur Bildung von Fatty Streaks und in der Folge kommt es zur Ausbildung der proliferativen, lipid- und zellreichen arteriosklerotischen Plaque (Pulawski et al. 2003, Teupser und Thiery 2002).

Besonders in den Frühphasen dieses Prozesses kommt es zur Freisetzung nitrogener Chemokine, Apoptose-Faktoren und proteolytischer Enzyme (Teupser und Thiery 2002). Ein weiteres Frühzeichen der Endothelschädigung ist die gestörte Vasorelaxation unter dem Einfluss von endothelial gebildetem NO bei gleichzeitig gesteigerter Empfindlichkeit der kontraktile Elemente gegenüber Katecholaminen (Hamann 1997,

Mellwig et al. 2003). Der Prozess der endothelialen Dysfunktion ist bei Fortbestehen einer Hypercholesterinämie progressiv und unter einer angepassten Therapie reversibel (Lüscher et al. 1996, Seidel 2003). Arteriosklerotische Plaques können somit expandieren mit der Gefahr der Ruptur und einer akuten Thrombusbildung oder eines chronischen Verschlusses der betroffenen Arterien (Seidel 2003).

Von überragender Bedeutung in der Arteriogenese sind homöostasiologische und rheologische Faktoren und damit verbunden das Auftreten von Lp(a) in erhöhter Konzentration sowie eine Erniedrigung der HDL-Werte (Assmann et al. 1998, Cremer et al. 1994, Cremer et al. 1997, Seidel 2003). Fibrinogen und seine Spaltprodukte tragen die Aggregation der Blutplättchen, fördern die Thrombusbildung und wirken als eigenständiger Faktor arterogen (Meade et al. 1993). Die Freisetzung endothelialer Entzündungsmediatoren wie Interleukin-6 und TNF- $\alpha$  bei endothelialer Dysfunktion oder Verletzung verstärkt die Fibrinogensynthese in der Leber. Durch wiederholte Endothelverletzung oder durch Entzündungsvorgänge in der Plaque einer Gefäßwand wird das Gerinnungssystem chronisch aktiviert, was einen massiven Einfluss auf die Rate klinischer Erscheinungen nimmt (Koren et al. 1992, Meade et al. 1993, Seidel 2003).

Dauerhafte Anstiege von Plasmafibrinogen und CRP führen zur Erhöhung der Plasmaviskosität sowie der Erythrozyten- und Thrombozytenaggregation. Zudem reichert sich Fibrinogen proportional zu seiner Plasmakonzentration in der Gefäßwand an (Horstkotte und Mellwig 2003, Jaeger et al. 1999, Seidel 2003, Walzl et al. 1993b).

Das CRP ist ebenso wie Fibrinogen Bestandteil der Akutphase-Reaktion. Auch ihm kommt eine eigenständige Rolle in der Atherogenese zu. Es bindet an Faktoren des Komplementsystems und auch an LDL (Bhakdi et al. 1995, Thompson et al. 1995). Man findet es in frühen arteriosklerotischen Läsionen und es induziert nicht nur die Expression von Tissue-Factor im Monozyten, sondern steigert auch die Aufnahme der LDL-Partikel durch Monozyten (Seidel 2003).

Lp(a) wird sowohl in arteriosklerotischen Plaques als auch in Thromben angereichert oder gespeichert. Es scheint Reparaturmaßnahmen am Endothel zu flankieren (Armstrong et al. 1989, Fless et al. 1986, Kratzin et al. 1987). Es besteht aus einem LDL-Partikel und dem sog. Apolipoprotein-A (Apo-A), das dem Plasminogen weitgehend homolog ist (Armstrong et al. 1989). Apo-A kann das Plasminogen aus seiner Bin-

dungsstelle am Fibrin kompetitiv verdrängen und damit die Auflösung von Gerinnseln beeinträchtigen (Koren et al. 1992).

### 1.3. LDL-Senkung

Bei Patienten mit koronarer Herzerkrankung kann durch intensive Cholesterinsenkung eine Verbesserung der Endothelfunktion und der endothelabhängigen koronaren Vasodilatationsfähigkeit erreicht werden (Schuff-Werner 2003).

Dies erklärt sich durch die Interaktionen von LDLc und Stickstoffmonoxid (NO), welches in der Endothelzelle synthetisiert und von dort aus freigesetzt wird. Hohe LDL-Konzentrationen, die im subendothelialen Raum akkumulieren, unterliegen dort einer oxidativen und enzymatischen Modifikation. Im oxidierten Zustand bewirkt LDL eine Inaktivierung des NO und eine Interferenz mit der rezeptorvermittelten NO-Freisetzung. Weiterhin kommt es zu einer Hemmung der Expression der endothelialen NO-Synthetase. Daraus wiederum resultiert eine Hemmung der rezeptor- und strömungsvermittelten, endothelabhängigen Vasodilatation.

Seit Einführung der Statine, einer Familie sehr potenter HMG-CoA-Reduktase-Inhibitoren bzw. Lipidsenker, lassen sich bei korrekter Anwendung die überwiegende Mehrzahl der Patienten, die an einer koronaren Herzkrankheit (KHK) leiden, auf einen Zielwert von unter 100 mg/ml LDLc einstellen. Hierdurch können zum einen die klinischen KHK-Ereignisse deutlich abgesenkt werden aber auch die Gesamtmortalität kann reduziert werden (Seidel 2003). Der klinische Nutzen dieser Therapie in der Dimension von 30-40% Risikoreduktion in 5 Jahren konnte im vergangenen Jahrzehnt nachdrücklich an über 50.000 randomisierten Patienten belegt werden (Fonarow 2002, Heart Protection Study Collaborative Group 2002, Jacobson 2000, Scandinavian Simvastatin Survival Study Group 1994, The Heart Protection Study 2002).

In der Kombination diätetischer Maßnahmen, geeigneter Maßnahmen zur Änderung der Lebensgewohnheiten und unter Umständen Einsatz hochwirksamer Medikamente (v.a. Statine) lassen sich heute etwa 95-97% aller gefährdeten bzw. betroffenen Patienten soweit in ihrem Lipoprotein-Stoffwechsel korrigieren, dass die Progression einer

Arteriosklerose bzw. deren klinischen Folgeerkrankungen Herzinfarkt, Schlaganfall und periphere Verschlusskrankheit, deutlich gesenkt werden können (Seidel 2003).

Es gibt zahlreiche Patienten, bei denen Diätmaßnahmen und die medikamentöse Therapie alleine ineffizient bleiben. Die beste heute verfügbare Therapie für diese Patienten mit nicht medikamentös behandelbarer Hypercholesterinämie ist die LDL-Apherese (Ramunni et al. 2003).

#### 1.4. Die LDL-Apherese als adjuvante therapeutische Option

Das Wort „Apheresis“ kommt aus dem Griechischen und bedeutet „wegnehmen“. Erstmals wurde der erfolgreiche Einsatz einer Plasmapherese oder eines Plasmaaustausches zur Behandlung einer schweren Hypercholesterinämie im Jahr 1975 beschrieben (Thompson et al. 1975). Im Jahre 1976 gelang es DeGennes et al. unter Anwendung des Plasmaaustausches, die Konzentration der im Blut zirkulierenden LDL-Partikel durch mechanische Maßnahmen zu senken. Die Begrenzung des Verfahrens bestand in seiner Unspezifität und seiner relativ geringen Effizienz, den hohen Behandlungskosten sowie der hohen Nebenwirkungsrate, vor allem auf der Basis der Notwendigkeit zur Substitution von Plasmaproteinen, was mit der Gefahr einer Infektionsübertragung verbunden sein konnte (Seidel 2003).

Entsprechend wurden unterschiedliche Methoden unter Verwendung extrakorporaler Blutbehandlungssysteme zur LDL-Elimination mit dem Ziel entwickelt und erprobt, eine höhere Selektivität und Sicherheit zu erreichen. Man machte sich in den Bemühungen zur Selektiven LDL-Elimination aus dem Plasma bzw. Blut die besonderen biochemischen Charakteristika der LDL-Partikel zunutze. Einige der so entwickelten Verfahren haben internationale Zulassungen erhalten und verbreitet Eingang in Klinik und Praxen gefunden (Seidel 2003).

Wieland und Seidel entwickelten im Jahre 1983 eine Methode zur Messung des Plasma-LDL-Spiegels, bei der bivalente Kationen durch einen sauren pH-Wert in einer Heparin-Mischung ersetzt wurden. Divalente Kationen führen zu einer kompletten

Präzipitation des LDLs durch die Bildung von Heparin-Apolipoprotein B-Komplexen (Lane et al. 1993).

Eine andere Methode, selektiv LDL aus dem Plasma zu entfernen, besteht darin, das Plasma durch eine Dextran-Sulfat-Cellulose-Säule zu schicken. Dabei kommt es zu einer kontinuierlichen Präzipitation des LDL aus dem Plasma durch Hinzufügen von Heparin bei niedrigem pH (Eisenhauer et al. 1987, Mabuchi et al. 1989, Yokoyama et al. 1985).

LDL kann auch aus dem Vollblut eliminiert werden, in dem man es durch eine nicht-hämolytische absorbierende Säule schickt (Bosch et al. 1997).

Obleich auch heute noch in einigen Zentren mittels Plasmaaustausch gearbeitet wird, ist dieses Verfahren doch weitgehend durch die LDL-Apherese ersetzt worden (Thompson 2003). Heute gibt es folgende Aphereseverfahren, die Verbreitung gefunden haben: die Immunoabsorption von Lipoproteinen (IMAL), die Dextran-Sulfat-Cellulose-Adsorption (DSA), die direkte Adsorption von Lipoproteinen (DALI) sowie die Membran-Differential-Filtration (MDF). Die fünfte Möglichkeit ist die Heparin-induzierte extrakorporale LDL-Präzipitation (HELP) (Krebs et al. 2004, Thompson 2003).

Alle fünf Aphereseverfahren haben in Studien bewiesen, dass sie sicher und komplikationsarm durchzuführen sind sowie für die Langzeitbehandlung von Patienten mit schwerer Hypercholesterinämie geeignet sind (Krebs et al. 2004).

Das Funktionsprinzip des HELP-Systems basiert auf einer sehr effizienten Präzipitation vor allem von LDL, LP(a), CRP und Fibrinogen bei saurem pH in Anwesenheit von Heparin im Plasma (Seidel 2003). Die Besonderheit des HELP-Verfahrens im Vergleich zu allen anderen LDL-Aphereseverfahren liegt in der gleichzeitigen und gleichermaßen effektiven Elimination von Plasma-Fibrinogen, LP(a) und CRP neben LDL ohne Einfluss auf die Globuline und HDL-Fraktion des Plasmas zu nehmen. Klinische Daten zeigen, dass die vor fast 20 Jahren eingeführte HELP-Behandlung zu den sichersten und effektivsten Therapieverfahren der Arteriosklerose zählt (Seidel 2003).

Durch die HELP-Apherese (etwa drei Liter Plasmavolumen) kann der Plasma-Fibrinogen und -LDLc-Spiegel um etwa 50-65% reduziert werden, was sich sofort positiv

auf die Hämorheologie auswirkt (Abnahme der Erythrozyten- und Thrombozytenaggregation sowie Reduktion der Plasmaviskosität um bis zu 20%) (Blessing et al. 2003, Julius et al. 2002, Koren et al. 1992, Pulawski et al. 2003, Walch et al. 1996, Walzl et al. 1993a).

Unmittelbare Effekte einer HELP-Apherese auf die Hämorheologie sind die Reduktion der roten Blutzellaggregabilität und der Plasmaviskosität (Schuff-Werner et al. 1998).

Es ist jedoch bekannt, dass sowohl die Hypercholesterinämie selbst als auch die Behandlung mit der extrakorporalen Zirkulation zu vermehrtem oxidativen Stress führen kann. Durch die HELP-Apherese kann es zu einer gesteigerten Resistenz von LDL gegen oxidativen Stress nach der HELP-Behandlung kommen. Pulawski et al. (2003) konnten zeigen, dass bei der HELP-Apherese die oxidativen Effekte überwiegen. Dem Vorteil der LDL-Senkung wirkt die Oxidation von Lipiden bzw. die bedeutsame Modifikation der enzymatischen und nichtenzymatischen Antioxidantien während der extrakorporalen Zirkulation demnach nicht entgegen. Es ist jedoch auch zu bedenken, dass insbesondere bei Schlaganfallpatienten auch eine niedrige Dosis zugeführten Heparins kritisch sein kann (International Stroke Trial Collaborative Group 1997, Jaeger et al. 1999). Wie andere extrakorporale Verfahren auch, kann die HELP-Apherese vasovagale Reaktionen und Blutdruckschwankungen hervorrufen. Diese werden mit einer Frequenz von 0,6-1,6% angegeben (Jaeger et al. 1999, Schuff-Werner et al. 1994). Das Risiko unkontrollierter Blutungen kann bei der HELP-Apherese nicht gänzlich ausgeschlossen werden (Jaeger et al. 1999).

#### 1.5. Messung der zerebrovaskulären Reservekapazität und Einflussfaktoren auf das Messresultat

Die zerebrovaskuläre Reservekapazität (CVR) wird definiert als Perfusionsreserve des Gehirns. Sie gibt an, wie sehr die Gehirndurchblutung von Ruhebedingungen ausgehend durch Stimulation noch ansteigen kann (Stoll und Hamann 2002).

Die zerebrale Durchblutung ist vom Perfusionsdruck und vom Strömungswiderstand des zerebrovaskulären Gefäßgebietes abhängig. Ein Teil dieses Widerstandes beruht

auf den zerebralen Widerstandsgefäßen, die vorwiegend aus den präkapillären Ateriolen bestehen. Dieser Teil kann durch Tonusänderungen dieser Gefäße verändert werden. Alle angewandten Stimulationsmethoden bewirken eine Dilatation dieser Widerstandsgefäße. Der systemische Blutdruck beeinflusst den zerebralen Perfusionsdruck. Durch vorgeschaltete Gefäßstenosen kann er reduziert werden. Dann werden die Widerstandsgefäße im Rahmen der zerebralen Autoregulation dilatiert, um bei niedrigerem poststenotischen Druck die gleiche Perfusion zu erreichen. Bereits dilatierte Gefäße können durch angewandte Stimuli weniger oder gar nicht mehr dilatiert werden. Daher zieht man die CVR zur Beurteilung der hämodynamischen Relevanz von Stenosen gehirnversorgender Arterien heran (Stoll und Hamann 2002).

Die CVR gibt also nicht Auskunft darüber, wie hochgradig die Strömungsbehinderung durch eine Stenose ist, sondern spiegelt die Gewebepfusionsverhältnisse nach Ausnutzung aller Kompensationsmechanismen durch Kollateralgefäße wider.

Die zerebrale Durchblutung kann durch unterschiedliche Stimuli reguliert werden. Durch einen künstlich erzeugten Anstieg des arteriellen CO<sub>2</sub>-Partialdruckes oder durch das Medikament Acetazolamid kann die zerebrale Durchblutung stimuliert werden. Beide Methoden führen zu einer Dilatation zerebraler Ateriolen. Dadurch sinkt der Strömungswiderstand und bei gleichem Perfusionsdruck fließt mehr Blutvolumen durch das Hirngewebe. Auch die funktionelle Aktivierung einzelner Gehirnteile kann die zerebrale Durchblutung aktivieren, z.B. optische Reize, motorische Aktivität, Sprache sowie andere neuropsychologische Aufgabenstellungen des ZNS (Stoll und Hamann 2002). Das Orthostasemanöver stellt ein weiteres, komplexes Stimulanz für das zerebrovaskuläre System dar. Auch das Alter und das Geschlecht beeinflussen die zerebrale Durchblutung (Matteis et al. 1998).

Die Messung der zerebralen Durchblutung erfolgt durch eine Bestimmung des zerebralen Blutflusses. Mögliche Messmethoden sind die Positronen-Emissions-Tomographie (PET), die Single-Photon-Emission-Computer-Tomographie (SPECT), das Xenon-CT sowie die Perfusions-Kernspin-Tomographie (NMR) (Stoll und Hamann 2002). Am weitesten verbreitet ist jedoch die transkranielle Dopplersonographie (TCD). Sie erlaubt die nicht-invasive Untersuchung verschiedener hämodynamischer Parameter der basalen zerebralen Arterien (Dahl et al. 1992, Piepgras et al. 1993).

Mit der TCD kann man die Strömungsgeschwindigkeit des Blutes in den großen Hirnbasisarterien messen. Diese Strömungsgeschwindigkeit ist ein indirektes Maß für die zerebrale Perfusion in den von der betreffenden Arterie versorgten Arealen. Die Strömungsgeschwindigkeit wird dabei durch den Durchmesser der beschallten Arterie beeinflusst und zwar unabhängig von der Durchblutung (Stoll und Hamann 2002).

Die zerebrovaskuläre Reservekapazität kann mit verschiedenen Testmethoden untersucht werden. Der sog. Acetazolamid-Test besteht aus einer transkraniellen dopplersonographischen Messung nach Stimulation der zerebralen Durchblutung mit Acetazolamid. Der Test ist unabhängig von der Kooperationsfähigkeit des Patienten (Szabo et al. 1997).

Ein weiteres Testverfahren stellt der sog. CO<sub>2</sub>-Test dar. Mittels einer Atemmaske wird dem Patienten Atemluft zugeführt, die in unterschiedlichen Konzentration CO<sub>2</sub> enthält. Gleichzeitig wird die endexpiratorische CO<sub>2</sub>-Konzentration gemessen, die sehr gut mit dem arteriellen CO<sub>2</sub>-Partialdruck korreliert (Hetzl et al. 1999, Pfefferkorn et al. 2001, Stoll und Hamann 2002).

Einfacher kann der arterielle pCO<sub>2</sub> durch eine willkürliche Apnoe erhöht werden. Hierfür wird der sog. Luftanhalte-Test (Breath-Holding-Test) eingesetzt. Um hämodynamische Auswirkungen einer tiefen Inspiration auf die zerebrale Perfusion zu vermeiden, sollen die Patienten hierbei die Luft am Ende einer normalen Inspiration anhalten (Stoll et al. 1994). Ein Vorteil des Breath-Holding-Tests liegt in seiner einfachen Durchführbarkeit und seiner guten Toleranz durch die Patienten (Markus und Harrison 1992).

Beim sog. Hand-Gripping-Test wird ein Anstieg der MCA-FV<sub>mean</sub> durch motorische Aktivität der kontralateralen Hand durch Aktivierung kortikaler Motoneurone über den Mechanismus des „vasoneural Coupling“, erreicht. Allerdings zeigte sich bei diesem Test im Vergleich zum Acetazolamid- oder CO<sub>2</sub>-Test ein deutlich geringerer Anstieg der MCA. Damit eignet sich dieser Test nicht als Screening-Test (Stoll und Hamann 2002). Insgesamt ist also der Breath-Holding-Test in Kombination mit einer transkraniellen Dopplersonographie das am besten vom Patienten tolerierte, das billigste und das am einfachsten durchzuführende Messverfahren, um die zerebrovaskuläre Reservekapazität zu bestimmen.



## 1.6. Ziel der vorliegenden Arbeit

Tierversuche und in-vitro-Studien konnten zeigen, dass experimentell erzeugte Hypercholesterinämien zu einer Verstärkung der vasokoronaren Konstriktion und des vaskulären Widerstandes führen (Andrews et al. 1987, Galle et al. 1991, Kugiyama et al. 1990, Mathew et al. 1997). Ferner konnte gezeigt werden, dass eine einzelne LDL-Apherese einen positiven Effekt auf die Acetylcholin-induzierte, endothelabhängige Vasoreaktivität in den koronaren und den peripheren Arterien hat (Mellwig et al. 1998, Stadler et al. 1997, Tamai et al. 1997). Allerdings sind die Effekte einer LDL-Apherese auf die Vasoreaktivität der Zerebralarterien bis heute nicht bekannt.

Die CO<sub>2</sub>-Reaktivität ist ein Marker für die zerebrale Vasoreaktivität (CVR). CO<sub>2</sub> als starker, physiologischer Stimulus führt zur Vasodilatation der zerebralen Arteriolen. Dieser Mechanismus wird durch die Interaktionen der endothelialen, glatten Muskelzellen vermittelt (Aalkjoer und Poston 1996). Bei konstantem Durchmesser der mittleren zerebralen Arterie geht ein erhöhter Blutfluss im präkapillären System mit einer erhöhten mittlerem Blutfluss Velozität (MFV) einher (Huber und Handa 1967). Dieser Parameter kann leicht mittels transkranieller Dopplersonographie nachgewiesen werden und ermöglicht eine Quantifikation der CO<sub>2</sub>-Reaktivität (Ringelstein et al. 1988). Die transkranielle Dopplersonographie wird routinemäßig zum Nachweis von Stenosen, Vasospasmen und zur Bestimmung der zerebrovaskulären Reservekapazität eingesetzt (Treib et al. 1996). Sie kann effektiv Veränderungen der zerebralen Durchblutung widerspiegeln (Hata et al. 1994).

Die transkranielle Dopplersonographie hat im Vergleich zu Tracermethoden den Vorteil, dass sie nicht invasiv, kostengünstig, relativ einfach durchzuführen und daher im klinischen Alltag gut einsetzbar ist (Dahl et al. 1992).

Der zerebrale Blutfluss (CBF) und der arterielle, partielle CO<sub>2</sub>-Druck (paCO<sub>2</sub>) beeinflussen die Regulation der zerebralen Perfusion (Hetzl et al. 1999). Bei der Beurteilung der hämodynamischen Relevanz von Stenosen der A. carotis interna ist eine transkranielle Dopplersonographie ohne Bestimmung der zerebrovaskulären Reservekapazität nicht ausreichend.

Eine Methode zur Bestimmung der zerebrovaskulären Reservekapazität ist der sog. Luft-Anhalte-Test. Um hämodynamische Auswirkungen einer tiefen Inspiration auf die zerebrale Perfusion zu vermeiden, sollen die Patienten hierbei die Luft am Ende einer normalen Inspiration anhalten (Stoll et al. 1994).

Ziel dieser Studie ist es festzustellen, ob mit Hilfe der zerebrovaskulären Reservekapazitätstestung vor und nach H.E.L.P.-Apherese ein Einfluss der Behandlung auf die Dilatationsfähigkeit in der Endstrombahn erfasst werden kann.

Im Rahmen der vorliegenden Arbeit sollte auch der akute Effekt einer einzelnen LDL-Apherese auf die CO<sub>2</sub>-Reaktivität als Marker der CVR bei Patienten mit Koronararterienkrankung und Hyperlipidämie untersucht werden.

Es wird postuliert, dass bereits eine einzelne LDL-Apherese die CVR bei diesen Patienten positiv verändert. Die HELP-Apherese dürfte die Lipidparameter deutlich normalisieren und damit die Endothelfunktion der betreffenden Patienten günstig beeinflussen. Ferner wird eine Fibrinogensenkung erwartet, die ebenfalls durch die Verbesserung der Plasmaviskosität die Durchblutung positiv beeinflussen müsste. Die Plasmaviskosität soll durch die einzelne HELP-Apherese bereits deutlich absinken. In der Folge dieser Veränderungen dürfte sich die CO<sub>2</sub>-Reaktivität deutlich verbessern. Bisher ist dies aber beim Menschen noch nicht untersucht worden, so dass die vorliegende Arbeit erstmals nachweisen möchte, dass eine einzelne LDL-Apherese die CO<sub>2</sub>-Reaktivität beeinflusst.

## 2. Patienten und Methoden

### 2.1. Patienten

13 männliche Patienten mit einem Durchschnittsalter von  $57,0 \pm 7,4$  Jahren (Median 57 Jahre, Minimum 46 Jahre, Maximum 71 Jahre) mit koronarer Herzkrankheit (darunter sieben Patienten mit Z.n. Herztransplantation wegen ischämischer Kardiomyopathie) wurden im Institut für Klinische Chemie des Klinikums Großhadern/München mittels H.E.L.P. behandelt.

Alle Patienten waren bereits seit längerer Zeit (durchschnittlich  $18,6 \pm 12,9$  Monate) wegen erhöhter Blutfettwerte (LDL, Lipoprotein(a), Triglyzeride) in ein- bis vierwöchigen Intervallen mit H.E.L.P. behandelt worden. Die LDL- und Lipoprotein(a)-Werte waren vor dieser Therapie über 180 mg/dl bzw. über 45 mg/dl gelegen und waren mit diätetischen oder medikamentösen Maßnahmen nicht beeinflussbar gewesen.

Bei allen Patienten waren vor Beginn der HELP-Behandlung die Plasmakonzentrationen von LDL, Lp(a) und Triglyzeriden bestimmt worden. Die Konzentrationen an LDL und Triglyzeriden waren erhöht und auch die Werte des Lipoprotein(a) lagen deutlich oberhalb der Norm.

Eine medikamentöse Therapie mit Statinen hatte keinerlei Verbesserung der Werte erbracht. Die sechs Patienten mit Statintherapie hatten im Vergleich zu den sieben Patienten ohne Statintherapie weder beim LDL ( $p = 0,3524$ ), noch beim Lipoprotein(a) ( $p = 0,1331$ ) oder den Triglyzeriden ( $p = 0,1531$ ) signifikant unterschiedliche Werte vor dem Beginn der HELP-Behandlung (s. Tab.1).

Tab.1: Konzentration von LDL (mg/dl), Lipoprotein(a) (mg/dl) und Triglyzeriden (mg/dl) zur Zeit vor Beginn der HELP-Behandlung im Gesamtkollektiv sowie bei Patienten mit und ohne Statingabe			
Parameter	alle Patienten (n=13)	Patienten mit Statinen (n=6)	Patienten ohne Statine (n=7)
<u>LDL-Cholesterin:</u>			
MW $\pm$ SD	171,8 $\pm$ 37,7	162,5 $\pm$ 45,9	179,8 $\pm$ 30,2
Median	165,0	156,5	167,0
Min.-Max.	115 - 242	115 - 238	152 - 242
<u>Lipoprotein(a):</u>			
MW $\pm$ SD	72,3 $\pm$ 65,9	105,0 $\pm$ 86,8	44,4 $\pm$ 21,2
Median	53,0	81,0	52,0
Min.-Max.	5 - 245	5 - 245	11 - 71
<u>Triglyzeride:</u>			
MW $\pm$ SD	253,7 $\pm$ 118,7	310,8 $\pm$ 138,6	204,8 $\pm$ 78,2
Median	204	312	200
Min.-Max.	114 - 510	149 - 510	114 - 349

Die Patienten erhielten Begleitmedikationen (Antihypertensiva in 11 Fällen, Immunsuppressiva in acht Fällen, Statintherapie in sechs Fällen und eine medikamentöse Plättchenaggregationshemmung in acht Fällen).

Den Patienten war in allen Fällen eine oder mehrere Arzneien verabfolgt worden. Zwei Patienten erhielten nur eine Arznei (Immunsuppressiva), zwei weitere Patienten bekamen zwei Arzneien (Antihypertonikum + Immunsuppressiva), ein Patient bekam eine Kombination aus Antihypertonikum, Immunsuppressiva und Statin, drei Patienten erhielten eine Kombination aus Antihypertensivum, Immunsuppressiva und Plättchenaggregationshemmer und fünf Patienten bekamen eine Kombination aus Antihypertensivum, Statin und Plättchenaggregationshemmer.

Alle Patienten nahmen an der Studie nach vorheriger Aufklärung und Einwilligung (informed consent) teil.

## 2.2. Laborchemische Parameter

Im Rahmen der routinemäßigen Untersuchungen wurden im Institut für Klinische Chemie des Klinikums Großhadern folgende Laborparameter vor und nach der H.E.L.P.-Therapie bestimmt: Gesamtcholesterin (mg/dl), LDL-Cholesterin (mg/dl), HDL-Cholesterin (mg/dl), Triglyzeride (mg/dl), Lipoprotein(a) (mg/dl) und Fibrinogen (mg/dl).

Aus diesen Parametern wurden zwei Quotienten gebildet, die das kardiovaskuläre Risiko der Patienten abschätzen lassen. Zum einen handelte es sich um den Quotient aus Gesamtcholesterin/HDL gemäß der MONICA-Studie (Hense 2000), zum anderen um den Quotienten aus LDL/HDL gemäß PROCAM-Studie bzw. Münster-Heart-Study. Folgende Grenzwerte für die Blutfette und die genannten Quotienten wurden benutzt:

Gesamtcholesterin	Idealwert: < 200 mg/dl (< 5.18 mmol/l) Grenzbereich: 200 - 239 mg/dl (5.18 - 6.19 mmol/l) Erhöht: 240 mg/dl (6.21 mmol/l) und mehr
Triglyzeride	Normalbereich: < 150 mg/dl (< 2.26 mmol/l) grenzwertig erhöht: 150-199 mg/dl (2.26 - 2.24 mmol/l) erhöht: 200 - 499 mg/dl (2.26 - 5.63 mmol/l) stark erhöht: 500 mg/dl (5.65 mmol/l) und mehr
LDL-Cholesterin	Idealwert: < 100 mg/dl (< 2.59 mmol/l) fast optimal: 100 - 129 mg/dl (2.59 - 3.34 mmol/l) grenzwertig erhöht: 130 - 159 mg/dl (3.36 - 4.11 mmol/l) erhöht: 160 - 189 mg/dl (4.14 - 4.89 mmol/l) stark erhöht: 190 mg/dl (6.21 mmol/l) und mehr
HDL-Cholesterin	Idealwert (erniedrigtes KHK-Risiko): > 60 mg/dl (> 1.55 mmol/l) normaler Bereich: 41-59 mg/dl (1.06 - 1.52 mmol/l) erniedrigt (erhöhtes KHK-Risiko): < 40 mg/dl (1.03 mmol/l)

### 2.3. H.E.L.P.-Apherese

Die extrakorporale LDL-Apherese wurde mit dem System Plasmat Secura (Fa. Braun) vorgenommen. Die durchschnittliche Behandlungsdauer betrug zwei Stunden. Dabei wurden 2,8-3,0 Liter Plasma filtriert. Eine detaillierte Beschreibung der Methode findet sich bei Eisenhauer et al. (1987).

### 2.4. CO<sub>2</sub>-Reaktivität

Vor der Durchführung dieser Untersuchung wurde bei allen in Frage kommenden Patienten eine extra- und intrakranielles Dopplersonographie vorgenommen, um Personen auszuschließen, deren zu untersuchende Gefäße eine über 50%ige Stenosierung aufwiesen oder eine Okklusion eines für die ZNS-Versorgung relevanten Gefäßes hatten oder die kein erkennbares Strömungssignal für die Messung der mittleren kranialen Arterien aufwiesen.

Die CO<sub>2</sub>-Reaktivität wurde 30 Minuten vor und 30 Minuten nach Durchführung der HELP bestimmt. Nach Zustimmung der Patienten zur dopplersonographischen Untersuchung wurde die Dopplersonographie mit dem Gerät MultiDop X4 (Fa. DWL) vorgenommen. Die Patienten befanden sich in entspannter Sitzhaltung. Die 2 MHz-Sonde wurde bilateral über dem temporalen Knochenfenster fixiert, wo die höchste Intensität und Reagibilität des Blutflusses der rechten und linken Kranialarteriengefäßdurchblutung in einer Tiefe von 45-55 innerhalb des Schädels gemessen werden konnten. Die beidseitige Gefäßdurchblutung wurde kontinuierlich gemessen und digital für die spätere offline-Auswertung aufgezeichnet. Zusätzlich wurden der Blutdruck unblutig gemessen (Gerät Finapres, Fa. Omeda) sowie das Herzzeitvolumen und der Puls bestimmt (Bioimpedanz-Methode, Fa. Okypka).

Für die CO<sub>2</sub>-Reaktivitätsmessung war es notwendig, dass die Patienten durch ein Plastik-Mundstück einatmeten, während eine Nasenklammer die Nasenlöcher verschloss. Ein Regelmechanismus erlaubte die sofortige Umstellung der Einatmung von Raumluft auf eine Prüfatmosphäre (5% CO<sub>2</sub>, 95% O<sub>2</sub>). Die Patienten begannen mit dem Einatmen von Raumluft für eine Zeitspanne von 30-60 Sekunden, bis ein steady state

der mittleren Arterienflussrate erreicht war. Dann wurden sie gebeten, für eine Zeitspanne von weiteren 30-60 Sekunden zu hyperventilieren. Danach wurde den Patienten erlaubt, für eine weitere Minute normal zu atmen. Im nächsten Schritt wurden die Patienten mit dem Prüfgas für mindestens eine Minute beatmet, bis die mittlere Arterienflussrate und der CO<sub>2</sub>-Partialdruck stabil wurden.

Für die offline-Analyse der Daten wurde der mittlere zerebralarterielle Blutfluss aus den Doppler-Kurven zu verschiedenen Zeitpunkten bestimmt: in Ruhe (Normokapnie), während Hyperventilation nach Erreichen des Steady State (Hypokapnie) und nach einminütiger Einatmung der CO<sub>2</sub>-reichen Prüfatmosphäre und entsprechender Stabilisierung des CO<sub>2</sub>-Partialdrucks und Flussrate (Hyperkapnie).

Die CO<sub>2</sub>-Reaktivität wurde als prozentuale Veränderung der mittleren zerebralarteriellen Durchflussrate in Hyperkapnie im Vergleich zur Normokapnie berechnet:

$$\text{CO}_2\text{-Reaktivität} = \frac{(\text{MFV}_{\text{Hyperkapnie}} - \text{MFV}_{\text{Normokapnie}}) \times 100\%}{\text{MFV}_{\text{Normokapnie}}}$$

Veränderungen der CO<sub>2</sub>-Reaktivität wurden als absolute prozentuale Differenzen berechnet:

$$\text{CO}_2\text{-Reaktivitäts-Veränderung} = \text{CO}_2\text{-Reaktivität}_{\text{nach HELP}} - \text{CO}_2\text{-Reaktivität}_{\text{vor HELP}}$$

## 2.5. Blutviskosität

Die Blutviskosität (in mPascal) wurde vor und nach der HELP-Behandlung gemessen.

## 2.6. Reservekapazität

Etwa 5 Minuten vor und 30 Minuten nach Beendigung der HELP-Therapie erfolgte die Testung der zerebrovaskulären Reservekapazität.

## 2.7. Statistische Methoden

Die Daten der Studie wurden mittels des Statistikprogramms Social Package for Social Sciences (SPSS/PC+) für Windows verarbeitet. Es wurden nicht-parametrische Prüfmethoden (Mann-Whitney-Test, Wilcoxon-Test, Korrelationsverfahren nach Spearman) verwendet, wobei das Signifikanzniveau auf  $p \leq 0,05$  gesetzt wurde. An beschreibender Statistik wurden Mittelwert (MW), Standardabweichung (SD), Median (Med), Minimum (Min) und Maximum (Max) benutzt.

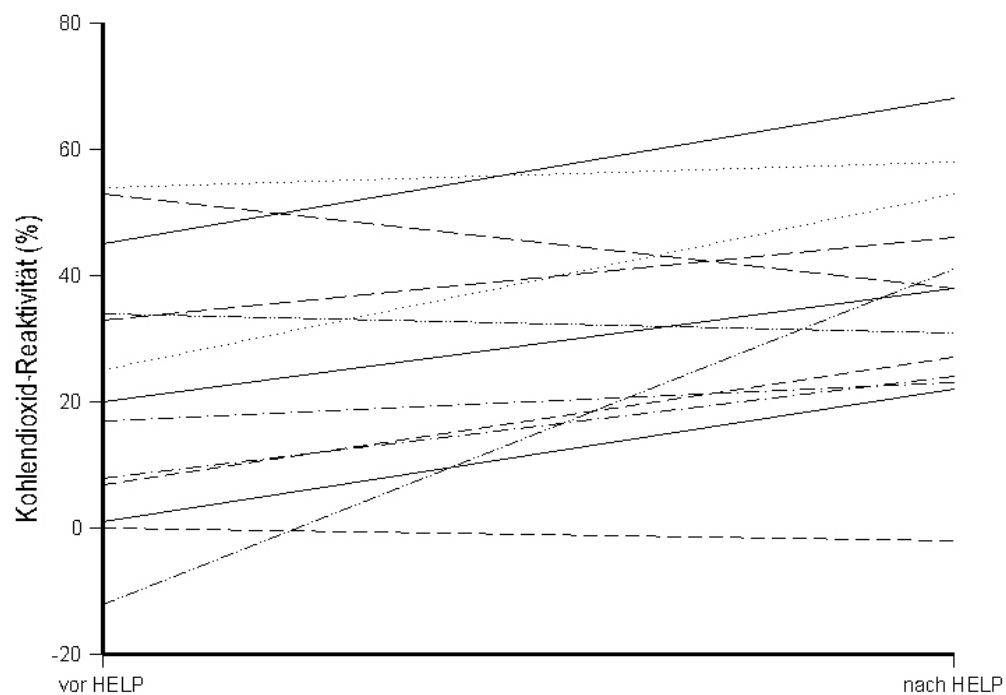


### 3. Ergebnisse

#### 3.1. CO<sub>2</sub>-Reaktivität vor und nach aktueller HELP-Behandlung

Die CO<sub>2</sub>-Reaktivität wurde vor und nach der aktuellen HELP-Therapiesitzung bestimmt. Sie betrug vor der Therapie  $21,9 \pm 21,0\%$  (Median 20%) und schwankte zwischen -12% bis 54%. Nach der HELP-Behandlung war sie auf  $35,9 \pm 18,2\%$  (Median 38%) gestiegen und schwankte nun zwischen Werten von -2% und 68%. Die festgestellte Differenz war statistisch signifikant ( $p = 0,0107$ ).

Die Abbildung 1 zeigt, dass es bei drei Patienten nach der HELP zu einer Verschlechterung der CO<sub>2</sub>-Reaktivitätswerte kam, während 10 Patienten eine z.T. erhebliche Besserung der Werte im Vergleich vor der aktuellen Therapie zeigten.



**Abbildung 1:** CO<sub>2</sub>-Reaktivität (%) im Gesamtkollektiv vor und nach der HELP-Behandlung

Die Höhe der CO<sub>2</sub>-Reaktivität vor HELP ( $r = 0,456$ ;  $p = 0,117$ ) und nach HELP ( $r = 0,173$ ;  $p = 0,571$ ) korrelierte jeweils nicht mit der bisherigen HELP-Gesamttherapiedauer der Patienten in Monaten.

Um zu überprüfen, ob die nach der aktuellen HELP-Behandlung ermittelte CO<sub>2</sub>-Reaktivität von der Stärke der prozentualen Reduktion der gemessenen Laborparameter abhing, wurde eine Korrelation der Parameter durchgeführt (s. Tab.2).

Bei zwei der sechs Laborparameter, nämlich der HDL- und der Lipoprotein(a)-Konzentration, gab es einen deutlichen und signifikanten positiven Zusammenhang mit der CO<sub>2</sub>-Reaktivität nach HELP. Je höher die CO<sub>2</sub>-Reaktivität ausfiel, desto stärker waren auch HDL- und Lipoprotein(a)-Werte reduziert worden. Bei den Laborparametern Gesamtcholesterin, LDL, Triglyzeride und Fibrinogen fand sich ein entsprechender Zusammenhang mit der CO<sub>2</sub>-Reaktivität hingegen nicht.

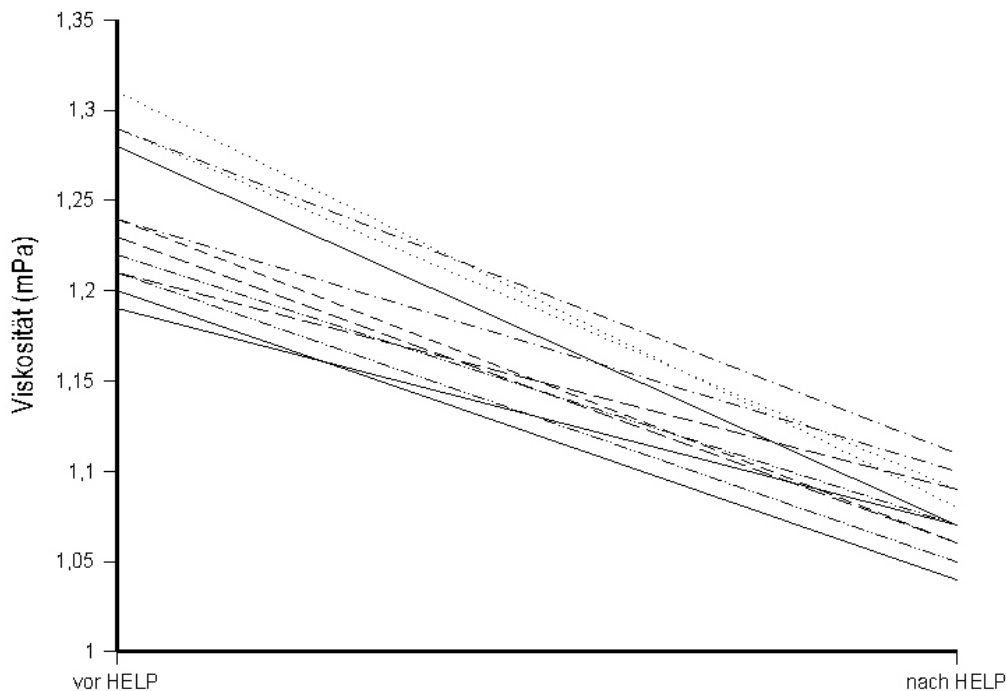
Tab.2: Korrelation (nach Spearman) zwischen der CO <sub>2</sub> -Reaktivität nach HELP-Behandlung mit der prozentualen Reduktion der laborchemischen Parameter (Gesamtcholesterin, LDL, HDL, Triglyzeride, Lipoprotein(a), Fibrinogen), relevante und signifikante Korrelationen sind <b>fett</b> markiert		
Parameter (proz. Reduktion zwischen Zeitpunkt vor und nach HELP)	Zeitpunkt nach HELP CO <sub>2</sub> -Reaktivität x Parameter	
	r	p-Wert
Gesamtcholesterin	0,415	0,158
LDL	0,138	0,654
HDL	<b>0,619</b>	<b>0,024</b>
Triglyzeride	-0,118	0,700
Lipoprotein(a)	<b>0,727</b>	<b>0,005</b>
Fibrinogen	0,325	0,279

r = Spearman'scher Korrelationskoeffizient

### 3.2. Viskosität vor und nach aktueller HELP-Behandlung

Die Viskosität des Blutes wurde vor und nach der aktuellen HELP-Therapiesitzung gemessen bestimmt. Sie betrug vor der Therapie  $1,23 \pm 0,04$  mPa (Median 1,23 mPa) und schwankte zwischen 1,19 bis 1,31 mPa. Nach der HELP-Behandlung war sie auf  $1,07 \pm 0,02$  mPa (Median 1,07 mPa) gefallen und schwankte nun zwischen Werten von 1,04 bis 1,11 mPa. Die festgestellte Differenz war statistisch signifikant ( $p = 0,0015$ ).

Die Abbildung 2 zeigt, dass es bei allen Patienten nach der HELP zu einer Verringerung der Verschlechterung der Viskositätswerte kam.



**Abbildung 2:** Viskosität (mPa) im Gesamtkollektiv vor und nach der HELP-Behandlung

Die Höhe der Viskosität vor HELP ( $r = 0,609$ ;  $p = 0,027$ ) korrelierte positiv und statistisch signifikant mit der bisherigen HELP-Gesamttherapiedauer. Sie fiel demnach desto höher aus, je länger die Patienten bereits mit HELP behandelt worden waren. Nach Ende der HELP-Sitzung jedoch fand sich dieser Zusammenhang nicht mehr ( $r = 0,110$ ;  $p = 0,719$ ).

Um zu überprüfen, ob die nach der aktuellen HELP-Behandlung gefundene Viskosität von der Stärke der prozentualen Reduktion der gemessenen Laborparameter abhing, wurde eine Korrelation der Parameter durchgeführt (s. Tab.3). Es fand sich jedoch bei keinem der Laborparameter ein entsprechender Zusammenhang mit der Viskosität.

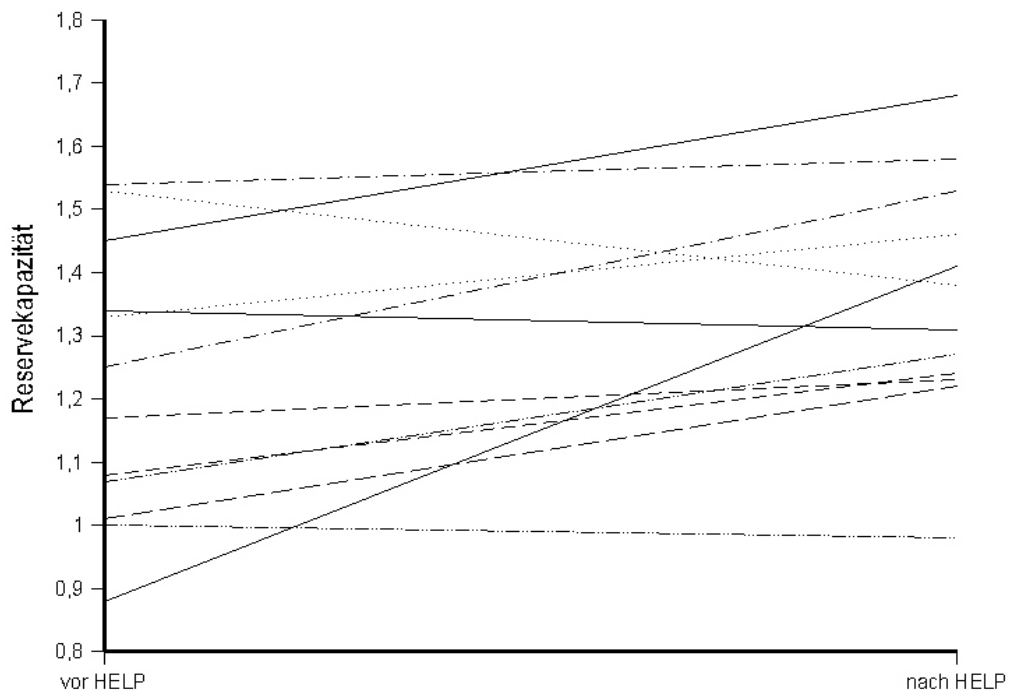
Tab.3: Korrelation (nach Spearman) zwischen der Viskosität nach HELP-Behandlung mit der prozentualen Reduktion der laborchemischen Parameter (Gesamtcholesterin, LDL, HDL, Triglyzeride, Lipoprotein(a), Fibrinogen), relevante und signifikante Korrelationen sind <b>fett</b> markiert		
Parameter (proz. Reduktion zwischen Zeitpunkt vor und nach HELP)	Zeitpunkt nach HELP Viskosität x Parameter	
	r	p-Wert
Gesamtcholesterin	-0,319	0,288
LDL	0,380	0,200
HDL	-0,136	0,658
Triglyzeride	-0,497	0,084
Lipoprotein(a)	-0,031	0,921
Fibrinogen	0,247	0,416

r = Spearman'scher Korrelationskoeffizient

### 3.3. Reservekapazität vor und nach aktueller HELP-Behandlung

Die Reservekapazität wurde vor und nach der aktuellen HELP-Therapiesitzung bestimmt. Sie betrug vor der Therapie  $1,22 \pm 0,22$  (Median 1,21) und schwankte zwischen 0,88 bis 1,54. Nach der HELP-Behandlung war sie auf  $1,35 \pm 0,19$  (Median 1,34) gestiegen und schwankte nun zwischen Werten von 0,98 bis 1,68. Die festgestellte Differenz war statistisch signifikant ( $p = 0,0186$ ).

Die Abbildung 3 zeigt, dass es bei drei Patienten nach der HELP zu einer Reduktion der Reservekapazität kam, während bei neun Patienten eine z.T. erhebliche Besserung der Werte im Vergleich vor der aktuellen Therapie auftrat.



**Abbildung 3:** Reservekapazität im Gesamtkollektiv vor und nach der HELP-Therapie

Die Höhe der Reservekapazität vor HELP ( $r = 0,280$ ;  $p = 0,379$ ) korrelierte nicht mit der bisherigen HELP-Gesamttherapiedauer in Monaten. Nach Abschluss der HELP ( $r = 0,643$ ;  $p = 0,024$ ) fand sich aber eine signifikante, positive Korrelation zwischen Reservekapazität und HELP-Gesamttherapiedauer. Die Reservekapazität fiel nach der

HELP-Therapie desto größer aus, je länger die Patienten bereits eine HELP-Therapie erhalten hatten.

Um zu überprüfen, ob die nach der aktuellen HELP-Behandlung ermittelte Reservekapazität von der Stärke der prozentualen Reduktion der gemessenen Laborparameter abhing, wurde eine Korrelation der Parameter durchgeführt (s. Tab.4). Ein entsprechender Zusammenhang fand sich jedoch bei keinem der geprüften Laborparameter.

Tab.4: Korrelation (nach Spearman) zwischen der Reservekapazität nach HELP-Behandlung mit der prozentualen Reduktion der laborchemischen Parameter (Gesamtcholesterin, LDL, HDL, Triglyzeride, Lipoprotein(a), Fibrinogen), relevante und signifikante Korrelationen sind **fett** markiert

Parameter (proz. Reduktion zwischen Zeitpunkt vor und nach HELP)	Zeitpunkt nach HELP Reservekapazität x Parameter	
	r	p-Wert
Gesamtcholesterin	0,140	0,665
LDL	0,021	0,948
HDL	0,147	0,649
Triglyzeride	-0,007	0,983
Lipoprotein(a)	-0,438	0,155
Fibrinogen	0,056	0,863

r = Spearman'scher Korrelationskoeffizient

### 3.4. Veränderung der Blutfett-Parameter und des Fibrinogens durch die HELP-Behandlung

Die Gesamtcholesterinkonzentration betrug vor der HELP-Therapie im Durchschnitt  $244,6 \pm 45,6$  mg/dl (Median 230 mg/dl) und schwankte zwischen 177-332 mg/dl. Nach der HELP-Behandlung war die Konzentration auf im Mittel  $117,1 \pm 15,5$  mg/dl (Median 118 mg/dl) gefallen, wobei nun der niedrigste Wert 91 mg/dl und der höchste Wert 147 mg/dl betrug. Der Unterschied zwischen beiden Zeitpunkten war statistisch signifikant ( $p = 0,0015$ ). Durch die Apherese war somit eine Reduktion des Gesamtcholesterins nach Therapieende auf  $48,6 \pm 6,1\%$  des Ausgangswertes erreicht worden bzw. die durchschnittliche Reduktion des Gesamtcholesterins betrug  $51,3 \pm 6,1\%$ . Die prozentuale Reduktion des Gesamtcholesterins durch die HELP-Behandlung korrelierte nicht mit der bisherigen HELP-Therapiedauer der Patienten in Monaten ( $r = -0,368$ ;  $p = 0,216$ ).

Das LDL-Cholesterin wurde zu drei Zeitpunkten ermittelt - vor Beginn der HELP-Therapie überhaupt sowie vor und nach der aktuell untersuchten HELP-Behandlung. Durch die HELP-Therapie konnte eine deutliche und signifikante Reduktion des LDL-Cholesterins erreicht werden (s. Tab.5).

Tab.5: LDL-Konzentration (mg/dl) vor Beginn der HELP-Behandlung, vor aktueller HELP-Therapie und nach aktueller HELP-Therapie			
1.-3. Zeitpunkt	MW $\pm$ SD	Median	Min.-Max.
1. vor Beginn der HELP-Behandlung	$171,8 \pm 37,7$	165	115 - 242
2. vor aktueller HELP-Therapie	$142,9 \pm 39,8^{1)}$	147	90 - 231
3. nach aktueller HELP-Therapie	$68,2 \pm 20,4^{2,3)}$	64	42 - 118

<sup>1)</sup> Vergleich (Wilcoxon-Test) zwischen 1. und 2. Zeitpunkt ( $p = 0,0253$ )

<sup>2)</sup> Vergleich (Wilcoxon-Test) zwischen 3. und 1. Zeitpunkt ( $p = 0,0015$ )

<sup>3)</sup> Vergleich (Wilcoxon-Test) zwischen 3. und 2. Zeitpunkt ( $p = 0,0015$ )

Unter der bereits etwa 1,5 Jahre laufenden HELP-Behandlung hatte sich die LDL-Konzentration im Serum von ursprünglich im Mittel 171,8 mg/dl auf 142,9 mg/dl signifikant reduziert ( $p = 0,0253$ ). Durch die aktuelle HELP-Behandlung konnte der vor

dem Durchlauf vorhandene durchschnittliche LDL-Wert von 142,9 mg/dl auf 68,2 mg/dl signifikant reduziert werden ( $p = 0,0015$ ). Selbstverständlich war auch die LDL-Konzentration nach der aktuellen HELP-Behandlung signifikant niedriger als jene vor Beginn der HELP-Therapiephase ( $p = 0,0015$ ).

Durch die aktuelle HELP-Apherese war somit eine Reduktion des LDL-Cholesterins nach Therapieende auf  $48,1 \pm 7,3\%$  des Ausgangswertes vor der aktuellen HELP-Behandlung erreichbar bzw. die durchschnittliche Reduktion des LDL-Cholesterins betrug zwischen dem 2. und 3. Messzeitpunkt  $51,8 \pm 7,3 \%$ .

Die prozentuale Reduktion des LDL-Cholesterins durch die HELP-Behandlung korrelierte mit der bisherigen HELP-Therapiedauer der Patienten in Monaten ( $r = 0,533$ ;  $p = 0,061$ ) deutlich und fast statistisch signifikant. Daraus ist abzulesen, dass die Reduktion des LDL desto stärker war, je länger die Patienten eine HELP-Therapie erhalten hatten.

Die HDL-Konzentration betrug vor der aktuellen HELP-Therapie im Durchschnitt  $41,6 \pm 5,9$  mg/dl (Median 41 mg/dl) und schwankte zwischen 29-50 mg/dl. Nach der HELP-Behandlung war die Konzentration auf im Mittel  $35,3 \pm 5,5$  mg/dl (Median 35 mg/dl) gesunken, wobei nun der niedrigste Wert 24 mg/dl und der höchste Wert 44 mg/dl betrug. Der Unterschied zwischen beiden Zeitpunkten war statistisch signifikant ( $p = 0,0015$ ). Durch die Apherese war somit eine Reduktion des HDL nach Therapieende auf  $85,0 \pm 5,1\%$  des Ausgangswertes erreicht worden bzw. die durchschnittliche Reduktion des HDL betrug  $14,9 \pm 5,1 \%$ .

Die prozentuale Reduktion des Gesamtcholesterins durch die HELP-Behandlung korrelierte nicht mit der bisherigen HELP-Therapiedauer der Patienten in Monaten ( $r = 0,143$ ;  $p = 0,642$ ).

Das Lipoprotein(a) wurde zu drei Zeitpunkten ermittelt - vor Beginn der HELP-Therapie überhaupt sowie vor und nach der aktuell untersuchten HELP-Behandlung. Durch die HELP-Therapie konnte eine deutliche und signifikante Reduktion des Lp(a) erreicht werden (s. Tab.6).



Tab.6: Lp(a)-Konzentration (mg/dl) vor Beginn der HELP-Behandlung, vor aktueller HELP-Therapie und nach aktueller HELP-Therapie			
1.-3. Zeitpunkt	MW $\pm$ SD	Median	Min.-Max.
1. vor Beginn der HELP-Behandlung	72,8 $\pm$ 65,9	53	5 - 245
2. vor aktueller HELP-Therapie	73,0 $\pm$ 62,1 <sup>1)</sup>	66	5 - 245
3. nach aktueller HELP-Therapie	34,9 $\pm$ 25,5 <sup>2,3)</sup>	31	5 - 96

<sup>1)</sup> Vergleich (Wilcoxon-Test) zwischen 1. und 2. Zeitpunkt (p = 0,6566)

<sup>2)</sup> Vergleich (Wilcoxon-Test) zwischen 3. und 1. Zeitpunkt (p = 0,0300)

<sup>3)</sup> Vergleich (Wilcoxon-Test) zwischen 3. und 2. Zeitpunkt (p = 0,0015)

Unter der bereits etwa 1,5 Jahre laufenden HELP-Behandlung hatte sich die Lp(a)-Konzentration im Serum im Vergleich zu Zeitpunkt vor dem Beginn der Gesamttherapiephase nicht signifikant verändert (p = 0,6566). Durch die aktuelle HELP-Behandlung konnte der vor dem Durchlauf vorhandene durchschnittliche LP(a)-Wert von 73,0 mg/dl auf 34,9 mg/dl signifikant reduziert werden (p = 0,0300). Selbstverständlich war auch dann die Lp(a)-Konzentration im Vergleich zum Wert vor Beginn der gesamten HELP-Therapiephase (p = 0,0015) signifikant niedriger.

Durch die aktuelle HELP-Apherese war eine Reduktion des Lp(a) nach Therapieende auf 57,5  $\pm$  21,2% des Ausgangswertes vor der aktuellen HELP-Behandlung möglich bzw. durch die aktuelle Behandlung war eine Senkung des Lp(a)-Spiegels um 42,4  $\pm$  21,2% möglich.

Die prozentuale Reduktion des Lp(a) durch die aktuelle HELP-Behandlung korrelierte nicht mit der bisherigen HELP-Therapiedauer der Patienten in Monaten (r = 0,184; p = 0,547).

Die Triglyzeridspiegel wurden zu drei Zeitpunkten ermittelt - vor Beginn der HELP-Therapie überhaupt sowie vor und nach der aktuell untersuchten HELP-Behandlung. Durch die HELP-Therapie konnte eine deutliche und signifikante Reduktion der Triglyzeride erreicht werden (s. Tab.7).

Tab.7: Triglyzerid-Konzentration (mg/dl) vor Beginn der HELP-Behandlung, vor aktueller HELP-Therapie und nach aktueller HELP-Therapie			
1.-3. Zeitpunkt	MW $\pm$ SD	Median	Min.-Max.
1. vor Beginn der HELP-Behandlung	253,7 $\pm$ 118,7	204	114 - 510
2. vor aktueller HELP-Therapie	267,8 $\pm$ 127,6 <sup>1)</sup>	233	111 - 510
3. nach aktueller HELP-Therapie	102,9 $\pm$ 64,7 <sup>2,3)</sup>	96	39 - 254

<sup>1)</sup> Vergleich (Wilcoxon-Test) zwischen 1. und 2. Zeitpunkt (p = 1,0000)

<sup>2)</sup> Vergleich (Wilcoxon-Test) zwischen 3. und 1. Zeitpunkt (p = 0,0024)

<sup>3)</sup> Vergleich (Wilcoxon-Test) zwischen 3. und 2. Zeitpunkt (p = 0,0015)

Unter der bereits etwa 1,5 Jahre laufenden HELP-Behandlung hatte sich die Triglyzerid-Konzentration im Serum im Vergleich zu Zeitpunkt vor dem Beginn der Gesamttherapiephase nicht signifikant verändert (p = 1,0000). Durch die aktuelle HELP-Behandlung konnte der vor der aktuellen Therapie vorhandene durchschnittliche Triglyzerid-Wert von 267,8 mg/dl auf 102,9 mg/dl signifikant reduziert werden (p = 0,0015). Die Triglyzeridkonzentration nach Ende der aktuellen HELP-Therapie war erwartungsgemäß signifikant niedriger (p = 0,0015) als jene vor erstmaligem Beginn einer HELP-Therapie (p = 0,0024).

Durch die aktuelle HELP-Apherese war eine Reduktion der Triglyzeridkonzentration auf 39,1  $\pm$  16,0% des Ausgangswertes vor der aktuellen HELP-Behandlung möglich bzw. durch die aktuelle Behandlung war eine Senkung der Triglyzeridspiegel um 60,8  $\pm$  16,0% erreichbar.

Die prozentuale Reduktion der Triglyzeride durch die aktuelle HELP-Behandlung korrelierte nicht mit der bisherigen HELP-Therapiedauer der Patienten in Monaten (r = -0,297; p = 0,325).

Die Fibrinogen-Konzentration betrug vor der aktuellen HELP-Therapie im Durchschnitt 349,8  $\pm$  99,5 mg/dl (Median 312 mg/dl) und schwankte zwischen 235-486 mg/dl. Nach der HELP-Behandlung war die Konzentration auf im Mittel 153,3  $\pm$  44,7 mg/dl (Median 155 mg/dl) gesunken, wobei nun der niedrigste Wert 94 mg/dl und der höchste Wert 244 mg/dl betrug. Der Unterschied zwischen beiden Zeitpunkten war statistisch signifikant (p = 0,0015). Durch die Apherese war somit eine Reduktion des

Fibrinogens nach Therapieende auf  $44,1 \pm 5,4\%$  des Ausgangswertes erreicht worden bzw. die durchschnittliche Reduktion des Fibrinogens lag bei  $55,8 \pm 5,4\%$ .

Die prozentuale Reduktion des Fibrinogenwertes durch die HELP-Behandlung korrelierte nicht mit der bisherigen HELP-Therapiedauer der Patienten in Monaten ( $r = 0,467$ ;  $p = 0,108$ ).

#### 4. Diskussion

Im Rahmen der vorliegenden Studie wurden 13 männliche Patienten im Alter zwischen 46-57 Jahren, die an koronarer Herzkrankheit litten, untersucht. Sieben dieser Patienten hatten zuvor eine Herztransplantation erhalten. Das Durchschnittsalter betrug 57 Jahre. Die Altersverteilung der eigenen Patienten entspricht damit derjenigen aus anderen Studien, die auch KHK-Patienten untersucht haben, welche einer HELP zugeführt wurden. Wang et al. (2004) berichteten über insgesamt 22 Patienten, von denen 18 männlich und vier weiblich waren. In dieser Studie lag das mittlere Alter bei 57,3 Jahren. Die 34 Patienten von Otto et al. (2004), 20 Männer und 14 Frauen, waren im Durchschnitt 52 Jahre alt. Pulawski et al. (2003) beschrieben 12 Patienten, die jeweils zur Hälfte männlich bzw. weiblich waren und bei denen ein Durchschnittsalter 57 Jahre betrug.

Im Rahmen der vorliegenden Studie lag einer der Schwerpunkte auf der Messung der CO<sub>2</sub>-Reaktivität. Diese ist ein Marker für die CVR. Vor der HELP-Behandlung lag sie bei den eigenen Patienten im Durchschnitt bei 21,9% und danach bei 35,9%. Der Unterschied war signifikant. 10 Patienten zeigten z.T. erhebliche Steigerungen ihrer CO<sub>2</sub>-Reaktivität, bei drei Patienten fiel die CO<sub>2</sub>-Reaktivität nach der HELP-Therapie aber ab. Es ergab sich eine signifikante Korrelation der steigenden CO<sub>2</sub>-Reaktivität zu den sinkenden HDL- und Lipoprotein(a)-Spiegeln. Auch die zerebrovaskuläre Reservekapazität zeigte signifikante Verbesserungen. Vor der HELP-Apherese lag sie bei unseren Patienten im Mittel bei 1,22 und danach bei 1,35. Bei drei Patienten reduzierte sie sich aber. Bei neun Patienten ergaben sich hingegen z.T. erhebliche Steigerungen der Reservekapazität. Sie war umso höher, je länger die bisherige HELP-Therapie der Patienten bereits war. Diese Korrelation war signifikant.

Horstkotte und Mellwig (2003) analysierten bei 15 ihrer Patienten die maximale Sauerstoffaufnahme (Peak VO<sub>2</sub>) und die Sauerstoffaufnahme in der anaeroben Schwelle (VO<sub>2</sub>-AT) im Rahmen eines standardisierten, rampenförmig ansteigenden Belastungsprogramms durch ein offenes Spiroergometriesystem unter atemzugweiser Registrierung der Parameter des Gasaustausches. Die maximal erreichte Sauerstoffaufnahme stieg von 24,3 auf 25,2 ml/kg/Min, wobei der Unterschied nicht signifikant

ausfiel. Die Sauerstoffaufnahme an der anaeroben Schwelle stieg von 15,1 auf 18,5 ml/kg/Min, wobei dieser Unterschied signifikant war.

Die vorliegende Arbeit konnte nachweisen, dass eine einzelne LDL-Apherese mit dem HELP-System die CO<sub>2</sub>-Reaktivität signifikant verbessert. Diese Verbesserung ist trotz intraindividuelle Schwankungen signifikant und reproduzierbar. Auch Izumi et al. (1996) beobachteten eine erhöhte CO<sub>2</sub>-Reaktivität nach Defibrination mit Bartroxobin. Bei ihren gesunden Probanden ging dieser Anstieg jedoch mit einem erhöhten zerebralen Blutfluss einher. Der unabhängige Anstieg der CO<sub>2</sub>-Reaktivität der eigenen Patienten der vorliegenden Studie legt einen direkten Einfluss der HELP-Apherese auf die zerebrovaskuläre Reaktivität nahe. Die HELP-Apherese bei unseren Patienten hatte einen sehr starken Effekt auf die CO<sub>2</sub>-Reaktivität. Ein niedriger, ursprünglicher CO<sub>2</sub>-Reaktivitätswert repräsentiert eine endotheliale Dysfunktion. Die HELP-Apherese führte also zu einer Normalisierung der gestörten endothelialen Funktion. Dies wurde bereits früher für die peripheren und koronaren Arterien nachgewiesen (Stadler et al. 1997, Tamai et al. 1997). Patienten mit initial hoher CO<sub>2</sub>-Reaktivität und normaler Endothelfunktion können sich wahrscheinlich nicht weiter verbessern.

Um den direkten Einfluss der HELP-Apherese auf die Endothelfunktion und die CVR zu erklären, können unterschiedliche Mechanismen herangezogen werden. Bei Schweinen mit lang andauernder Hypercholesterinämie traten vasokonstriktive Effekte von Endothelin 1 deutlich hervor, während vasorelaxierende Effekte von endothelabhängigen Relaxing Factor bzw. NO<sub>2</sub> vermindert waren. Dieses Ungleichgewicht führte zu einem verstärkten vaskulären Tonus (Mathew et al. 1997).

Bezüglich der Kurzzeiteffekte konnten Andrews et al. (1987) eine Hemmung der endothelabhängigen Relaxation nach nativer, nicht chemisch verursachter LDL-Exposition im Rahmen eines in-vitro-Modells (Hasenaorta) zeigen. Die Autoren gingen davon aus, dass ein rezeptorabhängiger Mechanismus die Hemmung der endothelabhängigen Relaxation vermittelte. Kugiyama et al. (1990) zeigten, dass die Inhibition der Gefäßrelaxation nur nach Gabe von oxidiertem, nicht aber nach Gabe nativem LDL-Cholesterin nachweisbar war. Diese kontroverse Ergebnisse könnten auf einem unzureichenden Schutz von nativem LDL vor Oxidation in der Studie von Andrews et

al. (1987) beruhen. Das oxidierte LDL könnte der Hauptfaktor für die Hemmung der arteriellen Relaxation sein.

In einer früheren Studie untersuchten Hein und Kuo (1998) den Einfluss nativen und oxidierten LDLs auf die koronaren Arteriolen von jungen Schweinen. Sie fanden eine Hemmung der NO<sub>2</sub>-mediierten Vasorelaxation nach einer Stunde Exposition beider LDL-Formen. Oxidiertes LDL führte zu stärkerer Inhibition als natives LDL. Die inhibitorischen Effekte beider LDL-Formen konnten durch die Gabe einer zellgängigen Superoxid-Fängersubstanz verhindert werden. Dies legt die Vermutung nahe, dass Superoxid-Anionen bei der LDL-mediierten Hemmung der Vasorelaxation eine Rolle spielen. Galle et al. (1991) benutzten bovine arterielle Endothelzellen, um die Kurzeit-effekte beider LDL-Formen zu untersuchen. Sie zeigten, dass oxidiertes LDL und zu einem geringeren Grad auch natives LDL endothelabhängigen Relaxing-Factor nach seiner Freisetzung aus dem Endothel inaktivierten. Dies lässt die Vermutung eines weiteren Pathways der LDL-mediierten, vasomotorischen Verbesserung zu. Alle diskutierten Mechanismen der Verbesserung der arteriellen Relaxation durch LDL-Cholesterin können möglicherweise die beobachteten Anstiege der zerebrovaskulären Reaktivität, die bei den eigenen Patienten nachgewiesen wurde, erklären. Man könnte spekulieren, dass die LDL-Reduktion zu einer LDL-abhängigen Verbesserung der arteriellen Relaxation führt und auf diese Weise zu einer Normalisierung der CVR beiträgt. Die HELP-Apherese beeinflusst bei Patienten mit ischämischer Herzerkrankung und Hyperlipidämie direkt die zerebrovaskuläre Reaktivität durch die Normalisierung der Endothelfunktion. Bei verminderter zerebraler Perfusion kann diese endothel-abhängige CVR-Verbesserung positive Effekt auf die zerebrale Mikrozirkulation haben.

In der eigenen Arbeit wurde die Reservekapazität auch mittels dopplersonographischer Messung bestimmt. Vor der Therapie betrug sie im Mittel 1,22 (0,88 - 1,54) und nach der HELP-Behandlung war sie auf 1,35 (0,98 - 1,68) gestiegen. Der Unterschied war signifikant. Die Reservekapazität mittels dopplersonographischer Messung fiel nach der HELP-Therapie umso größer aus, je länger die Patienten bisher bereits eine HELP-Therapie erhalten hatten. Zwar ist die transkranielle dopplersonographische Messung

auch ein von anderen Autoren eingesetztes Verfahren zur Messung der zerebrovaskulären Reservekapazität (Arnold et al. 1999, Hata et al. 1994, Hetzel et al. 1998, Levi et al. 1997, Markus und Harrison 1992, Piepgras et al. 1993), dennoch gibt es keine vergleichbare Studie, die mittels dopplersonographischer Messung die Effekte einer HELP-Apherese untersucht hat. Die vorliegende Studie ist die einzige, die dieses Untersuchungsverfahren zur Evaluierung des Effektes einer solchen Apherese eingesetzt hat. Die erzielten Ergebnisse zeigen, dass eine einzelne HELP-Apherese in der Lage ist, die dopplersonographisch nachweisbare Reservekapazität bei den betroffenen Patienten deutlich und signifikant zu verbessern.

Kastrup et al. (1998) wiesen mittels transkranieller Dopplersonographie nach, dass die zerebrovaskuläre Reaktivität mit zunehmendem Alter bei Frauen signifikant abnahm, bei Männern aber nicht. Ferner konnte gezeigt werden, dass bei zerebraler Arteriosklerose oder Zerebralinfarkt die zerebrovaskuläre CO<sub>2</sub>-Aktivität vermindert ist (Schieve und Wilson 1953). Stoll et al. (1996) untersuchten die zerebrovaskuläre Reservekapazität mittels transkranieller Doppersonographie und mittels Breath-Holding-Test an 36 Patienten, die an einer unilateralen, symptomatischen Stenose oder Okklusion der A. carotis interna litten. Die Autoren fanden heraus, dass die Reservekapazität bei hochgradigen Verschlüssen deutlich vermindert war. Diese Arbeiten lassen zusammen mit den eigenen Ergebnissen den Schluss zu, dass mit einer HELP-Apherese auch bei symptomatischen Patienten mit Hirnarterienstenosen positive Effekte auf die zerebrovaskuläre Reservekapazität zu erwarten wären.

Vor der aktuellen HELP-Behandlung waren die eigenen Patienten im Durchschnitt 18,6 Monate lang wegen erhöhter Blutfettwerte in 1-4wöchigen Intervallen mit HELP behandelt worden. Vor Beginn der HELP-Therapie lagen die LDL-Werte bei den einzelnen Patienten ein- bzw. mehrfach über 180 mg/dl und die Lipoprotein(a)-Werte über 45 mg/dl. Beide waren nicht medikamentös oder diätetisch beeinflussbar. Vor dem Start der HELP-Therapie lag der mittlere LDL-Spiegel der Patienten bei 171,8 mg/dl, das Lipoprotein bei 72,3 mg/dl und die Triglyzeride bei 253,7 mg/dl. Auch diese Daten entsprechen vergleichbaren Studien der Literatur.

So betrug der LDL-Spiegel der Patienten von Schuff-Werner (2003) im Mittel 276 mg/dl bei einem mittleren HDL-Wert von 45 mg/dl. LDL-Werte über 250 mg/dl lagen bei 42,2% aller Patienten von Schuff-Werner (2003) vor, obwohl neun der 10 Patienten unter einer maximalen, konventionellen lipidsenkenden Behandlung standen.

Vor der aktuellen HELP, die in der vorliegenden Studie auch separat ausgewertet wurde, lag das LDL der Patienten bei 142,9 mg/dl. Dies war signifikant niedriger als die vor der erstmaligen HELP-Behandlung gemessenen 171,8 mg/dl. Nach der aktuellen HELP-Behandlung lag der mittlere LDL-Spiegel bei noch 68,2 mg/dl, was 48,1% des Ausgangswertes entsprach. Auch dieser Unterschied war signifikant. Die Reduktion betrug 51,8%. Das prozentuale Ausmaß der Reduktion korrelierte signifikant mit der bisherigen HELP-Dauer. Das Gesamtcholesterin betrug vor der aktuellen HELP im Durchschnitt 244,6 mg/dl, nach der HELP nur noch 117,1 mg/dl. Der Unterschied war signifikant. Der Wert, der nach der HELP gemessen wurde, entspricht 48,6% des Ausgangswertes. Die Reduktion betrug 51,3%. Das HDL lag vor der aktuellen HELP bei 41,6 mg/dl, nach der HELP betrug es 35,3 mg/dl. Dies entspricht 85% des Ausgangswertes und auch hier war der Unterschied signifikant, die Reduktion lag bei 14,9%. Vor der aktuellen HELP hatten die Patienten im Mittel 73,0 mg/dl Lipoprotein(a) im Serum, nach der Therapie lag jenes bei 34,9 mg/dl, was 57,5% des Ausgangswertes entspricht. Auch dieser Unterschied war signifikant. Die Reduktion betrug 42,4%. Die Triglyzeride waren vor der aktuellen HELP-Therapie mit 267,8 mg/dl gemessen worden. Nach der HELP-Therapie betrug dieser Wert im Mittel noch 102,9 mg/dl. Dies entspricht 39,1% des Ausgangswertes und der Unterschied war signifikant, die Reduktion betrug 60,5%. Insgesamt zeigte sich also eine deutliche und signifikante positive Beeinflussung sämtlicher Lipidparameter durch die HELP-Apherese. Dies wird von anderen Autoren bestätigt.

Unmittelbar vor der HELP-Behandlung maßen Pulawski et al. (2003) bei ihren Patienten im Mittel folgende Werte: Gesamtcholesterin 255 mg/dl, LDL 164 mg/dl, HDL 60 mg/dl und Triglyzeride 135 mg/dl. Eine einmalige HELP-Apherese reduzierte das Gesamtcholesterin um 54% und das LDL um 47%. Otto et al. (2004) hatten bei ihren Patienten vor der aktuellen LDL-Apherese Gesamtcholesterinwerte von 237 mg/dl, danach 110 mg/dl. Das LDL lag in ihrer Studie vorher bei 158 mg/dl, danach bei



55 mg/dl. Das HDL veränderte sich von 45 mg/dl auf 38 mg/dl und die Triglyzeridspiegel waren vorher 166 mg/dl und nachher bei 90 mg/dl. Wang et al. (2004) berichteten über Werte vor der HELP-Apherese von Gesamtcholesterin 216 mg/dl und nachher von 107 mg/dl, was einer Reduktion von 50,3% entspricht. Die Triglyzeride (vorher: 232,7 mg/dl; nachher: 117 mg/dl) konnten um 53,3% gesenkt werden. Das LDL (vorher: 128,6 mg/dl; nachher 49,8 mg/dl) konnte um 61,4% reduziert werden. Das HDL (vorher: 47,6 mg/dl; nachher 37,8 mg/dl) wies eine Reduktion von 17% auf. Der vor der HELP 91,3 mg/dl betragende Lipoprotein(a)-Gehalt konnte auf 32,5 mg/dl gesenkt werden (Reduktion 61,7%). Wang et al. (2004) hatten also eine HELP-bedingte Reduktion von Gesamtcholesterin, LDL und Lipoprotein(a) von jeweils mehr als 50% erreichen können. In der Studie von Julius et al. (2002) wurden insgesamt sechs Patienten entweder mit Lipidfiltration unter Verwendung verschiedener Filter oder mit HELP behandelt. Im ersten Durchgang lag die mittlere Reduktionsrate des LDL bei 54%, im zweiten anderen Durchlauf bei 61,3%. Das HDL wurde im ersten Durchgang mit HELP um 0,4% erhöht, im zweiten Durchgang um 1,3% vermindert. Die Konzentration der Triglyzeride wurde im ersten Durchgang mittels HELP um 60,7% vermindert, im zweiten Durchgang um 51,6% reduziert. Die Lipoprotein(a)-Reduktion betrug im ersten Durchlauf 61,5% und im zweiten Durchgang 56,3%. Einzelmesswerte ihrer Prüfergebnisse gaben Julius et al. (2002) leider nicht an. Koren et al. (1992) berichteten über 12 Patienten, die mit HELP behandelt wurden. Vor der Behandlung lag das mittlere Gesamtcholesterin bei 236 mg/dl, danach bei 114 mg/dl (Reduktion: 51%). Die Triglyzeride lagen bei 164 mg/dl und sanken auf 102 mg (Reduktion: 39%). Das LDL betrug vor der HELP-Behandlung 157 mg/dl und danach 52 mg/dl (Reduktion: 73%). Das HDL wurde vor der Therapie mit 52 mg/dl gemessen und fiel auf 44 mg/dl (Reduktion: 15%). Lipoprotein(a) veränderte sich von 6,8 mg/dl auf 3,6 mg/dl (Reduktion: 47%). Bis auf die Triglyzeride waren alle durch die HELP-Behandlung erzielten Unterschiede statistisch signifikant. Ramunni et al. (2003) berichteten im Rahmen einer Kasuistik über eine 46jährige Frau mit Hypercholesterinämie, deren Gesamtcholesterin vor der Therapie 216 mg/dl betrug. Danach lag es bei 111 mg/dl. Das LDL veränderte sich von 142 mg/dl auf 67 mg/dl, das HDL von 42 mg/dl auf 35 mg/dl. Auch in der Studie von Walzl et al. (1993a) kam es bei 26 Patienten mit

akutem Apoplex und 22 Patienten mit Multi-Infarkt-Demenz nach HELP-Therapie jeweils zu signifikanten Senkungen von Gesamtcholesterin, LDL, Lipoprotein(a) und Triglyzeriden. Walch et al. (1996) berichteten über fünf Patienten mit Hörsturz, die mittels HELP therapiert wurden. Ihr Gesamtcholesterin betrug vor der Therapie im Durchschnitt 190,8 mg/dl und danach 106,8 mg/dl. Die LDL-Spiegel lagen bei 116,2 mg/dl bzw. bei 62,0 mg/dl. Die HDL-Werte wurden von 33 mg/dl auf 29,2 mg/dl abgesenkt. Lipoprotein(a) lag vor der Therapie bei 33,6 mg/dl und danach bei 22,1 mg/dl. Bis auf das HDL wurden damit alle gemessenen Lipidparameter signifikant abgesenkt. In der Studie von Blessing et al. (2003), bei der 12 Patienten zur Verhinderung von frühen Verschlüssen nach koronarer Bypass-Operation mittels HELP-Apherese behandelt wurden, wurde das LDL durch eine einzelne HELP-Apherese im Durchschnitt um etwa 50% gesenkt. Bezogen auf den maximalen Wert vor der Operation und den minimalen Wert am zweiten postoperativen Tag betrug die LDL-Senkung sogar 62,3%. Die Gesamtcholesterin-Senkung betrug in diesem Zeitraum 43,6%, die Triglyzerid-Senkung 64,3%, die HDL-Senkung 32,9% und die Lipoprotein(a)-Senkung 34,7%. Die 35 Patienten aus der Studie von Mellwig et al. (2003) mit koronarer Herzkrankheit wiesen unmittelbar nach der HELP-Apherese eine Senkung des Gesamtcholesterins von 251 mg/dl auf 120 mg/dl im Durchschnitt auf. Das LDL wurde von 175 mg/dl auf 77 mg/dl gesenkt. Die Reduktion in Bezug auf den Ausgangswert betrug für das Gesamtcholesterin 41,3% und für das LDL 55,2%. Damit entsprechen die eigenen Reduktionsraten von LDL, Lipoprotein(a), Triglyzeriden und HDL in etwa den Resultaten anderer Studien, die ebenfalls Patienten mit koronarer Herzerkrankung mit HELP behandelt haben.

Der nachhaltigste Effekt der Lipidsenkung ist die günstige Beeinflussung der Endothelfunktion. Bei Patienten mit KHK kommt es durch erhöhte LDL-Cholesterinwerte zu deutlichen und schweren Einschränkungen der endothelabhängigen koronaren Vasodilatationsfähigkeit. Dies ist durch die Interaktion von LDL-Cholesterin und Stickstoffmonoxid (NO) erklärbar (Horstkotte und Mellwig 2003). NO wird in der Endothelzelle synthetisiert und von dort freigesetzt. Durch hohe LDL-Konzentrationen werden im oxidierten Zustand die Bioverfügbarkeit von NO vermindert und der myokar-

diale Gefäßtonus durch Hemmung der rezeptor- und strömungsvermittelten endothel-abhängigen Vasodilatation verändert (Celermajer 1997). Mit einer LDL-Apherese kann eine schnelle LDL-Senkung erzielt werden, die dann unmittelbar auf das Gefäßsystem Einfluss nimmt. Nach Horstkotte und Mellwig (2003) kommt es durch LDL-Apherese innerhalb von 24 Stunden zu einer Verbesserung der koronaren Vasodilatationskapazität. Dies führen die Autoren in hohem Maße auf die bedeutsame LDL-Senkung zurück. Mit der Abnahme des LDL-Cholesterins und der nachfolgend verbesserten koronaren Perfusion ist eine Steigerung der Sauerstoffaufnahme und durch die verbesserte NO-Verfügbarkeit ein antiischämischer Effekt verbunden. Dies lässt den Schluss zu, dass eine möglichst schnelle und deutliche LDL-Cholesterinsenkung den therapeutischen Nutzen am zügigsten erzielen lässt. Nach Horstkotte und Mellwig (2003) scheint der Einsatz der HELP-Therapie bei Herztransplantierten den Verlauf bzw. die Entwicklung der Transplantatvaskulopathie günstig zu beeinflussen. Die Prognose der Herztransplantierten wird wesentlich durch das Auftreten der Arteriosklerose der Koronararterien bestimmt (Braun 2003). Die häufig sich begleitend entwickelnde Hypercholesterinämie kann mit CSE-Hemmern aufgrund der Interaktionen mit Immunsuppressiva nur unzureichend therapiert werden. In der Studie von Jaeger et al. (1997) wurden 10 herztransplantierte Patienten durchschnittlich 3,6 Jahre mittels Statinen plus HELP-Therapie behandelt und einer zweiten Gruppe von 10 Herztransplantierten gegenübergestellt, die nur mit Statinen behandelt worden waren. Bei einem der 10 Patienten in der HELP-Gruppe trat eine Transplantatvaskulopathie auf und im gleichen Zeitraum waren 7 von 10 Patienten der Kontrollgruppe davon betroffen. (Die Patienten von Jaeger sind zum Teil mit den Patienten dieser Studie identisch). Dies zeigt eindrücklich, welchen wichtigen Beitrag die HELP-Therapie zur Prävention und Therapie der Transplantatvaskulopathie und damit zum Überleben der transplantierten Organe und Patienten leisten kann (Horstkotte und Mellwig 2003).

Die HELP-Apherese gilt als etabliertes Verfahren zur Sekundärprophylaxe von Patienten mit koronarer Herzkrankheit, die trotz aller diätetischen und medikamentösen Therapieoptionen stark erhöhte LDL-Werte aufweisen. Unter einer Dauerbehandlung kommt es zu einem deutlichen LDL-Abfall und zu einer Reduktion der oxidierten

LDL-Abbauprodukte. Damit wird die Bioverfügbarkeit von NO negativ beeinflusst (Mellwig et al. 2003, Napoli et al. 1997, Ohara et al. 1993).

Es kann zu einer endothelvermittelten Vasodilatation mit konsekutivem Mismatch von myokardialem Sauerstoffbedarf und -angebot kommen. Die Verbesserung der Parameter für die koronare Flusskapazität führen Mellwig et al. (2003) auf eine Zunahme des endothelvermittelten Anteils der Vasodilatation im Bereich der Widerstandsgefäße, vorzugsweise der kleinen Arterien sowie der epikardialen Gefäße, zurück. Vor allem Widerstandsgefäße mit einem Durchmesser unter 200 µm werden durch eine zunehmende Hypercholesterinämie negativ in ihrer Vasodilatationsfähigkeit beeinträchtigt (Zeiger et al. 1993).

Durch die HELP-Apherese kann es nachweisbar zu bedeutsamen Verbesserungen der Blutrheologie kommen (Kleophas et al. 1990, Schuff-Werner et al. 1989). Dies beruht auf der deutlichen Reduktion der Plasmaviskosität durch die erhebliche LDL- und Fibrinogensenkung. Da es durch wiederholte Behandlungen zu einem stabilen, niedrigeren Niveau (steady state) kommt, kann eine einzelne Apherese, wenn sie nicht die erste ist, die Plasmaviskosität auch nur etwas geringer beeinflussen. Dennoch ist angesichts des Ausmaßes der Fibrinogensenkung und der bekannten Auswirkungen auf die Erythrozytenaggregation ein additiver hämorrheologischer Effekt als Teilursache der verbesserten Myokardperfusion wahrscheinlich (Mellwig et al. 2003).

Im eigenen Patientenkollektiv wurden die Fibrinogenspiegel von im Mittel 349,8 mg/dl vor der HELP-Behandlung auf im Durchschnitt 153,3 mg/dl nach der Therapie signifikant abgesenkt. Dies entspricht 44,1% des Ausgangswertes bzw. einer Reduktion um 55,8%. Auch die Fibrinogensenkung, die in dieser Studie dokumentiert wurde, wird von anderen Autoren bestätigt.

Durch eine einzige HELP-Apherese wurde in der Studie von Otto et al. (2004) an insgesamt 34 Patienten der Fibrinogenspiegel von vor der Behandlung 3,28 g/l auf 2,13 g/l nachher signifikant gesenkt. Allerdings konnte durch nachfolgende LDL-Apherenen kein Langzeiteffekt auf die Fibrinogenkonzentration erzielt werden. Wang et al. (2004) gaben bei ihren 22 Patienten vor der HELP-Apherese Fibrinogenspiegel von im Mittel 339,3 mg/dl an, die nach der Therapie bei 115,8 mg/dl lagen. Die Reduktion betrug

66,1% und war signifikant. Lane et al. (1993) berichteten bei 33 Patienten über eine Fibrinogensenkung um 158,2 mg/dl, was im Durchschnitt 58% entspricht. Ramunni et al. (2003) berichteten bei ihrer Patientin vor der Therapie von einem Fibrinogenspiegel von 306 mg/dl und nach der Therapie von 125 mg/dl. Walzl et al. (1993a) konnten bei 26 Patienten mit akutem Apoplex und bei 22 Multi-Infarkt-Demenz-Patienten ebenfalls eine signifikante Fibrinogenreduktion nachweisen. Bei den fünf Tinnitus-Patienten von Walch et al. (1996) betrug das Fibrinogen vor der Therapie im Mittel 240,8 mg/dl, danach 146,2 mg/dl und auch hier war der Unterschied signifikant. Der Fibrinogenspiegel der 12 Patienten nach koronarer Bypass-Operation in der Studie von Blesing et al. (2003) sank im Mittel von 447 mg/dl auf 228 mg/dl nach der Apherese am zweiten postoperativen Tag ab, was einer Reduktion um ca. 50% entspricht. Mellwig et al. (2003) hatten bei 35 Patienten mit koronarer Herzkrankheit und Hypercholesterinämie vor der HELP-Apherese einen durchschnittlichen Fibrinogenspiegel von 287 mg/dl gemessen, der nachher auf 155 mg/dl gesunken war. Walzl et al. (1993b) berichteten über 40 Patienten mit zerebralem Multi-Infarkt-Geschehen, bei denen das Fibrinogen von 583,2 mg/dl mittels HELP-Apherese auf 324,2 mg/dl mit anschließender Benzafibratbehandlung und auf 355,5 mg/dl ohne anschließende Benzafibratbehandlung gesenkt werden konnte.

Fibrinogen spielt eine wesentliche Rolle im Rahmen der Arterogenese, wobei erhöhte Fibrinogenspiegel zu einer Störung des gesamten hämorrhologischen Musters führen können. Fibrinogen wird in der Leber produziert und zählt zu den sog. Akut-Phase-Proteinen, weshalb dessen Plasmaspiegel bei Entzündungen, Infektionen, neoplastischen Prozessen oder Traumen erhöht ist. Bei arteriosklerotischen Prozessen kommt es zur Involvierung einer Reihe von Mechanismen, die auch bei der Entzündung eine Rolle spielen, und daher ist es denkbar, dass erhöhte Fibrinogenkonzentrationen Hinweise auf ein arteriosklerotisches Geschehen geben könnten (Walzl et al. 1993b). Dies wird durch epidemiologische Untersuchungen gestützt wie die Northwick Park Heart-Studie (Meade und North 1977), die Götheborg-Studie (Grotta 1985) und die Framingham Heart-Studie (Kannel et al. 1987a, Kannel et al. 1987b).

Diese Studien weisen darauf hin, dass es sich bei erhöhten Plasma-Fibrinogenwerten um einen wichtigen, unabhängigen Risikofaktor für die Entstehung von Herz- und oder

Gehirninfarkten handelt. Durch die Senkung des Fibrinogens kommt es zu einer Verbesserung der Plasmaviskosität und einer Abnahme der Aggregationsbereitschaft der Erythrozyten. Trotz seines Anteils von nur 4% am Gesamteiweiß im Serum ist Fibrinogen aufgrund seiner Molekülgröße (341 kD) und -länge (700 nm) für 20-25% der Plasmaviskosität verantwortlich (Harkness 1981, Horstkotte und Mellwig 2003, Schuff-Werner et al. 1989).

In der eigenen Studie lag die Plasmaviskosität vor der HELP-Therapie bei 1,23 mPa, nachher bei bei 1,07 mPas. Der Unterschied war signifikant. Bei allen untersuchten Patienten nahm die Viskosität ab. Es fand sich auch eine signifikante Korrelation zur bisherigen HELP-Therapiedauer (in Monaten).

Auch Julius et al. (2002) berichteten über eine signifikante Abnahme der Plasmaviskosität durch die HELP-Apherese. In einer ihrer Gruppen lag die Reduktion bei 10,6%, in der anderen Gruppe bei 11,1%. In der Studie von Mellwig et al. (2003) an 35 Patienten mit KHK und Hypercholesterinämie waren die Veränderungen der Blutviskosität signifikant. Der Ausgangswert lag im Mittel bei 1,28 mPa und nach der HELP-Therapie bei 1,17 mPa, was einer Abnahme um 7,8% entspricht.

Wie erwartet, war die Blutviskosität nach der HELP-Apherese deutlich reduziert. Durch die HELP-Apherese werden neben dem Lipoprotein(a) auch die die Adhäsionsmoleküle ICAM-1, VCAM-1 und P-Selektin, denen eine Schlüsselrolle in der Entstehung und Progression der Arteriosklerose zukommt, deutlich gesenkt (Horstkotte und Mellwig 2003). Der Effekt der LDL-Apherese resultiert sowohl in strukturellen wie auch funktionellen Veränderungen der Gefäßwand (Horstkotte und Mellwig 2003). Schuff-Werner et al. (1994) konnten bei 33 Patienten, die über zwei Jahre wöchentlich einmal mittels HELP-Apherese behandelt worden waren, angiographische Veränderungen der Koronarmorphologie nachweisen. Bei 26,7% der untersuchten Koronarsegmente wurde eine Regression, bei 57,8% keine Veränderung und bei 15,5% eine Progression festgestellt.

Die eigenen Ergebnisse sowie die Studien der Literatur unterstreichen den kurzfristig erreichbaren, positiven Effekt einer LDL-Senkung mittels HELP. Dabei dürften die

Verbesserung der Endothelfunktion und der damit verbundene antiischämische, anti-thrombotische und antiproliferative Effekt der Schlüssel für das Verständnis der geringeren Rate kardiovaskulärer Ereignisse unter HELP-Behandlung bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit und Hypercholesterinämie sein (Mellwig et al. 2003).

Die HELP-Apherese ist in diesem Zusammenhang deshalb nicht nur unter dem Aspekt der Prävention der Progressionshemmung der koronaren Herzkrankheit, sondern als kurativer Behandlungsansatz zu verstehen (Mellwig et al. 2003).

Unter Berücksichtigung der eigenen Ergebnisse und jener der übrigen Studien kann davon ausgegangen werden, dass durch eine drastische Absenkung der Fibrinogenspiegel mittels der HELP-Apherese eine Reduktion von Bypass-Frühverschlüssen zu erzielen ist (Blessing et al. 2003). Zahlreiche Studien konnten bei Herztransplantierten nachweisen, dass die gleichzeitige Cholesterin-, Fibrinogen- und CRP-Senkung mittels HELP-Apherese eine alleiniger Cholesterinsenkung deutlich überlegen ist (Jaeger et al. 1997, Jaeger et al. 2001, Park et al. 1996, Seidel 2003). Bei 829 Patienten, die im Rahmen der Sekundärprävention einer KHK mit der Kombination lipidsenkender Medikamente und HELP-Apherese behandelt wurden, konnte Seidel (2003) eine Senkung der Mortalität von 11,6 pro 1.000 Patientenjahre nachweisen. Auch wenn es für dieses Patientenkollektiv keine randomisierte Kontrollgruppe geben kann, sprechen die Zahlen angesichts der Erkrankungsschwere der behandelten Patienten für sich. Besonders bei Hochrisiko-Patienten nach Herztransplantation und schwerer Hypercholesterinämie hat sich die HELP-Therapie klinisch eindrucksvoll bewährt und leistet einen wichtigen Beitrag zur Prävention und Therapie bei der Transplantatarteriosklerose und damit zum Langzeitüberleben der transplantierten Organe und Patienten (Seidel 2003).

## 5. Zusammenfassung

Die vorliegende Studie befasst sich mit 13 männlichen Patienten, die zwischen 46-57 Jahren alt waren und an koronarer Herzkrankheit litten. Bei sieben Patienten war zuvor eine Herztransplantation durchgeführt worden. Das Durchschnittsalter der Patienten betrug 57 Jahre.

Vor der aktuellen HELP-Behandlung waren die Patienten im Mittel 18,6 Monate lang wegen erhöhter Blutfettwerte in 1-4wöchigen Intervallen bereits mittels HELP behandelt worden. Vor Beginn der generellen HELP-Therapie lagen die LDL-Werte bei den Patienten ein- bis mehrfach über 180 mg/dl und die Lipoprotein(a)-Werte über 45 mg/dl. Die Werte waren medikamentös oder diätetisch nicht mehr beeinflussbar. Die aktuelle HELP-Therapie reduzierte den mittleren LDL-Spiegel um 51,8%. Das prozentuale Ausmaß der Reduktion korrelierte signifikant mit der bisherigen HELP-Therapiedauer. Das Gesamtcholesterin wurde bei den Patienten um 51,3% reduziert, das HDL um 14,9%. Das Lipoprotein(a) wurde um 42,4% gesenkt, die Triglyzeride um 60,5%. Alle Lipidparameter wurden durch die HELP-Apherese deutlich und signifikant erniedrigt. Die Fibrinogenspiegel wurden um 55,8% und statistisch signifikant reduziert. Die Plasmaviskosität nahm durch die HELP-Apherese ebenfalls signifikant ab. Es zeigte sich auch eine signifikante positive Korrelation zur bisherigen HELP-Apheresedauer in Monaten. Die CO<sub>2</sub>-Reaktivität nahm von 21,9% vor der aktuellen HELP-Sitzung auf 35,9% signifikant zu. Sie korrelierte mit den sinkenden HDL- und Lipoprotein(a)-Spiegeln. Auch die zerebrovaskuläre Reservekapazität zeigte signifikante Verbesserung (vor HELP: 1,22; nach HELP: 1,35). Sie war umso höher, je länger die HELP-Therapie bereits andauerte.

Insgesamt konnte diese Studie erstmals nachweisen, dass eine einzelne LDL-Apherese mit dem HELP-System sämtliche Lipidparameter, Plasmafibrinogenwerte und damit auch die Plasmaviskosität sowie die CO<sub>2</sub>-Reaktivität signifikant verbessern kann. Die signifikante CO<sub>2</sub>-Reaktivitäts-Änderung wurde bisher noch in keiner Studie untersucht. Die vorliegende Arbeit ist die erste ihrer Art, die sich mit dieser Thematik befasst hat. Der unabhängige Anstieg der CO<sub>2</sub>-Reaktivität legt einen direkten Einfluss der HELP-Apherese auf die zerebrovaskuläre Reservekapazität nahe. Damit hat die vorliegende



Arbeit erstmals nachgewiesen, dass eine HELP-Apherese auch bei erst- und einmaliger Durchführung in der Lage ist, klinisch relevante und signifikante Verbesserung der zerebrovaskulären Reservekapazität zu erbringen. Die HELP-Apherese führte zu einer Normalisierung der endothelialen Funktion.

Diese Ergebnisse lassen den Schluss zu, dass die HELP-Apherese vor allem für Hochrisiko-Patienten nach Herztransplantation und mit schwerer Hypercholesterinämie eignet, um einen wichtigen Beitrag zur Prävention und Therapie der Transplantatarteriosklerose und damit dem Langzeitüberleben der Transplantate und der Patienten zu leisten.

Möglicherweise profitieren Patienten mit akutem Schlaganfall von der Verbesserung der Reservekapazität durch die HELP Apherese.

## 6. Literatur

Aalkjoer C, Poston L: Effects of pH on vascular tension: which are the important mechanisms? *J Vasc Res*, 33, 347-359, 1996

American Heart Association: Heart Disease and Stroke Statistics - 2003 Update. <http://www.americanheart.org>

Andrews H, Bruckdorfer K, Dunn R, Jacobs M: Low-density lipoprotein inhibit endothelium-dependent relaxation in rabbit aorta. *Nature*, 327, 237-239, 1987

Armstrong VW, Kratzin H, Seidel D: Lipoprotein Lp(a): structure and metabolism. In: Steinmetz, Kaffarnik, Schneider (Eds.): Cholesterol transport system and their relation to atherosclerosis. Springer Verlag, Berlin, 56-63, 1989

Arnold JAC, Modaresi KB, Thomas N, Taylor PR, Padayachee TS: Carotid plaque characterization by duplex scanning. Observer error may undermine current clinical trials. *Stroke*, 30, 61-65, 1999

Assmann G, Cullen P, Schulte H: The Munster heart study (PROCAM): results of follow up at 8 years. *Eur Heart J*, 19 (Suppl.A), A2-A11, 1998

Bhakdi S, Dorweiler B, Kirchmann R, Torzewski J, Weise E: On the pathogenesis of atherosclerosis: enzymatic transformation of human low density lipoprotein to an atherogenic moiety. *J Exp Med*, 182, 1959-1971, 1995

Blessing F, Jaeger BR, Oberhoffer M, Reichart B, Seidel D: Verhinderung von Frühverschlüssen nach koronarer Bypassoperation durch postoperative Reduktion des Plasmafibrinogens mittels H.E.L.P.-Apherese. Erste Auswertung von 12 im Rahmen dieser Studie behandelten Patienten (44 Bypässe). *Z Kardiol*, 92 (Suppl.3), 42-47, 2003

Bosch T, Schmidt B, Kleophas W, Otto V, Samtleben W: LDL hemoperfusion - a new procedure for LDL apheresis: biocompatibility results from a first pilot study in hypercholesterolemic atherosclerosis in patients. *Artif Organs*, 21, 1060-1065, 1997

Braun P: Die Rolle des intravasalen Ultraschalls zur Beurteilung der Transplantatvaskulopathie. *Z Kardiol*, 92 (Suppl.3), 48-52, 2003

Carr MC, Brunzell JD: Abdominal obesity and dyslipidemia in the metabolic syndrome: importance of type 2 diabetes and familial combined hyperlipidemia in coronary artery disease risk. *J Clin Endocrinol Metab*, 89, 2601-2607, 2004

Celermajer DS: Endothelial dysfunction: does it matter? Is it reversible? *J Am Coll Cardiol*, 30, 325-333, 1997

Chisolm G, Steinberg D: The oxidative modification hypothesis of atherogenesis: an overview. *Free Radic Biol Med*, 28, 1815-1826, 2000

Cremer P, Nagel D, Labrot B, Mann H, Muche R, Elster H, Seidel D: Lipoprotein Lp(a) as predictor of myocardial infarction in comparison to fibrinogen, LDL cholesterol and other risk factors: results from the prospective Göttingen Risk, Incidence and Prevalence Study (GRIPS). *Eur J Clin Invest* 24: 444-445, 1994

Cremer P, Nagel D, Mann H, Labrot B, Müller-Berninger R, Elster H, Seidel D: Ten-year follow-up results from the Goettingen Risk, Incidence and Prevalence Study (GRIPS). I. Risk factors for myocardial infarction in a cohort of 5790 men. *Atherosclerosis*, 129, 221-230, 1997

Dahl A, Lindegaard KF, Russel D, Nyberg-Hansen R, Rootwelt K, Sorteberg W, Nornes H: A comparison of transcranial doppler and cerebral blood flow studies to assess cerebral vasoreactivity. *Stroke*, 23, 15-19, 1992

DeGennes JL, Touraine R, Maunand B, Truffert J, Laudat P: Formes homozygotes cutanéotendineuses de xanthomatose hypercholestérolémique dans une observation familiale exemplaire: Essai de plasmaphérèse à titre de traitement héroïque. *Soc Med Hosp Paris*, 118, 1377-1402, 1976

Durack-Bown I, Giral P, d'Ivernois JF, Bazin C, Chadarevian R, Benkritic A, Bruckert E: Patients' and physicians' perceptions and experience of hypercholesterolaemia: a qualitative study. *Br J Gen Pract*, 53, 851-857, 2003

Eisenhauer T, Armstrong VW, Wieland H, Fuchs C, Scheler F, Seidel D: Selective removal of low density lipoprotein (LDL) by precipitation of low pH: first clinical application of the HELP system. *Klin Wochenschr*, 65, 161-168, 1987

Euroaspire I and II Group: Clinical reality of coronary prevention guidelines: a comparison of EUROASPIRE I and II in nine countries. *Lancet*, 357, 995-1001, 2001

Fless GM, zum Mallen ME, Scanu AM: Physicochemical properties of apolipoprotein(a) and lipoprotein(a-) derived from the dissociation of human plasma lipoprotein(a). *J Biol Chem*, 261, 8712-8718, 1986

Fonarow GC: Statin therapy after acute myocardial infarction: are we adequately treating high-risk patients? *Curr Atheroscl Rep*, 4, 99-106, 2002

Fülesdi B, Limburg M, Bereczki D, Kaplar M, Molnar C, Kappelmayer J, Neuwirth G, Csiba L: Cerebrovascular reactivity and reserve capacity in type II diabetes mellitus. *J Diabetes Comp*, 13, 191-199, 1999

Galle J, Mülsch A, Busse R, Bassenge E: Effects of native and oxidized low density lipoproteins on formation and inactivation of endothelium derived relaxing factor. *Arteriosclerosis*, 11, 198-203, 1991

Gaw A: The care gap: underuse of statin therapy in the elderly. *Int J Clin Pract*, 58, 77-785, 2004

Grotta JC: Fibrinogen as a risk factor in cardiovascular disease. *N Engl J Med*, 312, 120-124, 1985

Hamann GF: Der akute Hirninfarkt: Pathophysiologie und moderne Therapiekonzepte. *Radiologe*, 37, 843-852, 1997

Harkness J: Measurement of plasma viscosity. In: Lowe GD, Barbanei JC, Forbes CD (Eds.): *Clinical aspects of blood viscosity and cell deformability*. Springer Verlag, Berlin, 79-87, 1981

Hata R, Mastumoto M, Handa N, Terakawa H, Sugitani Y, Kamada T: Effects of hemodialysis on cerebral circulation evaluated by transcranial doppler ultrasonography. *Stroke*, 25, 408-412, 1994

Haverkate F, Thompson SG, Pyke SDM, Gallimore JR, Pepys MB: Production of C-reactive protein and risk of coronary events in stable and unstable angina. *Lancet*, 349, 462-466, 1997

Heart Protection Study Collaborative Group: MRC/BHF heart protection study of cholesterol lowering with simvastatin in 20356 high-risk individuals: new evidence, implications and outstanding issues. *Curr Opin Lipidol*, 7, 341-355, 2002

Hein TW, Kuo L: LDLs impair vasomotor function of the coronary microcirculation: role of superoxide anions. *Circ Res*, 83, 404-414, 1998

Hense HW: Epidemiologie der arteriellen Hypertonie und Implikationen für die Prävention. *Dtsch Med Wschr* 125: 1397-1402, 2000

Hetzel A, Braune S, Guschlbauer B, Dohms K: CO<sub>2</sub> reactivity testing without blood pressure monitoring? *Stroke*, 30, 398-401, 1999

Hinzpeter B, Klever-Deichert G, Wendland G, Lauterbach KW: Die koronare Herzkrankheit und die Sozialversicherung. *Herz*, 25, 515-525, 2000

Horstkotte D, Mellwig KP: Heparininduzierte extrakorporale LDL-Präzipitation (H.E.L.P.). *Z Kardiol*, 92 (Suppl.3), 1-5, 2003

Huber P, Handa J: Effects of contrast material, hypercapnia, hyperventilation, hypertonic glucose and papaverine on the diameter of the cerebral arteries: angiographic determination in man. *J Invest Radiol*, 2, 17-32, 1967

International Stroke Trial Collaborative Group: The International Stroke Trial (IST): a randomized trial of aspirin, subcutaneous heparin, both, or neither among 19.435 patients with acute ischemic stroke. *Lancet*, 349, 1569-1581, 1997

Izumi Y, Tsuda Y, Ichihara S, Takahashi T, Matsuo H: Effects of defibrination on hemorheology, cerebral blood flow velocity, and CO<sub>2</sub> reactivity during hypocapnia in normal subjects. *Stroke*, 27, 1328-1332, 1996

Jacobson TA: „The Lower the Better“. Hypercholesterolemia therapy: a reliable clinical guideline? *Ann Intern Med*, 133, 549-554, 2000

Jaeger BR, Meiser B, Nagel D, Überfuhr P, Thiery J, Brandl U, Brückner W, von Scheidt W, Kreuzer E, Steinbeck G, Reichart B, Seidel D: Aggressive lowering of fibrinogen and cholesterol in the prevention of graft vessel disease after heart transplantation. *Circulation*, 96 (Suppl. II), 154-158, 1997

Jaeger BR, Marx P, Pfefferkorn T, Hamann G, Seidel D: Heparin-mediated extracorporeal LDL/Fibrinogen Precipitation – H.E.L.P. – in coronary and cerebral ischemia. *Acta Neurochir*, 73 (Suppl.), 81-84, 1999

Jaeger BR, Goehring P, Schirmer J, Uhrig S, Lohse P, Kreuzer E, Reichart B, Seidel D: Consistent lowering of clotting factors for the treatment of acute cardiovascular syndromes and hypercoagulability: a different pathophysiological approach. *Ther Apher*, 5, 252-259, 2001

Julius U, Metzler W, Pietzsch J, Faßbender T, Klingel R: Intraindividual comparison of two extracorporeal LDL apheresis methods: Lipidfiltration and HELP. *Int J Artif Organs*, 25, 1180-1188, 2002

Kannel WB, D'Agostino RB, Belanger AJ: Fibrinogen, cigarette smoking and risk of cardiovascular disease: insights from the Framingham Study. *Am Heart J*, 113, 1006-1010, 1987a

Kannel WB, Wolf PA, Castelli WP, D'Agostino RB: Fibrinogen and risk of cardiovascular disease. *J Am Med Assoc*, 258, 1183-1186, 1987b

Kastrup A, Dichgans J, Niemeier M, Schabet M: Changes of cerebrovascular CO<sub>2</sub> reactivity during normal aging. *Stroke*, 29, 1311-1314, 1998

Kim C, Hofer TP, Kerr EA: Review of evidence and explanations for suboptimal screening and treatment of dyslipidemia in women. *J Gen Intern Med*, 18, 854-863, 2003

Kleophas W, Leschke M, Tschöpe D, Martin J, Schauseil S, Schottenfeld Y, Strauer BE, Gries FA: Akute Wirkung der extrakorporalen LDL-Cholesterin- und Fibrinogen-Elimination auf Blutrheologie und Mikrozirkulation. *Dtsch Med Wochenschr*, 115, 3-7, 1990

Klever-Deichert G, Hinzpeter B, Hunsche E, Lauterbach KW: Kosten koronarer Herzkrankheiten über die verbleibende Lebenszeit von KHK-Fällen - Eine Analyse des aktuellen Bestandes an KHK-Fällen in Deutschland aus gesellschaftlicher Perspektive. *Z Kardiol*, 88, 991-1001, 1999

Koren E, Armstrong VW, Mueller G, Wilson PR, Schuff-Werner P, Thiery J, Eisenhauer T, Alaupovic P, Seidel D: Apolipoprotein A-I and apolipoprotein B containing lipoprotein particles in coronary patients treated with extracorporeal low density precipitation (HELP). *Atherosclerosis*, 95, 157-170, 1992

Kratzin H, Armstrong VW, Niehaus M, Hilschmann N, Seidel D: Structural relationship of an apolipoprotein(a) phenotype (570 kO) to plasminogen: homologous kringle domains are linked by carbohydrate-rich regions. *Biol Chem Hoppe Seyler*, 368, 1533-1544, 1987

Krebs A, Krebs K, Keller F: Retrospective comparison of 5 different methods for long-term LDL-apheresis in 20 patients between 1986 and 2001. *Int J Artif Organs*, 27, 137-148, 2004

Kugiyama K, Kerns S, Morrisett J, Roberts R, Hzenry P: Impairment of endothelium-dependent arterial relaxation by lysolecithin in modified low-density lipoprotein. *Nature*, 244, 160-162, 1990

Lane DM, McConathy WJ, Laughlin LO, Comp PC, von Albertini B, Gibson SM, Bricker LA, Kozlovskis P, Dorrier C: Weekly treatment of diet/drug-resistant hypercholesterolemia with the Heparin-induced Extracorporeal Low-Density Lipoprotein Precipitation (HELP) system by selective plasma low-density lipoprotein removal. *Am J Cardiol*, 71, 816-822, 1993

Levi CR, O'Malley HM, Fell G, Roberts AK, Hoare MC, Royle JP, Chan A, Beiles BC, Chambers BR, Bladin CF, Donnan GA: Transcranial doppler detected cerebral microembolism following carotid endarterectomy. High microembolic signal loads predict postoperative cerebral ischaemia. *Brain*, 120, 621-629, 1997

Lüscher TF, Tanner FC, Noll G: Lipids and endothelial function: effects of lipid-lowering and other therapeutic interventions. *Curr Opin Lipidol*, 7, 234-240, 1996

Mabuchi H, Michishita I, Takeda M: A new low density lipoprotein apheresis system using two dextran sulfate cellulose columns in an automated column regenerating unit (LDL continuous apheresis). *Atherosclerosis*, 68, 19-26, 1989

Markus HS, Harrison MJG: Estimation of cerebrovascular reactivity using transcranial doppler, including the use of breath-holding as the vasodilatory stimulus. *Stroke*, 23, 668-673, 1992

Martin-Campos JM; Escola-Gil JC, Ribas V, Blanco-Vaca F: Apolipoprotein A-II, genetic variation on chromosome 1q21-q24, and disease susceptibility. *Curr Opin Lipidol*, 15, 247-253, 2004

Martinet W, Kockx M: Apoptosis in atherosclerosis: focus on oxidized lipids and inflammation. *Curr Opin Lipidol*, 12, 535-541, 2001

Mashima R, Witting PK, Stocker R.: Oxidants and antioxidants in atherosclerosis. *Curr Opin Lipidol*, 12, 411-418, 2001

Mathew V, Cannan C, Miller V, Barber A, Hasdai D, Schwarz R, Holmes D, Leman A: Enhanced endothelin-mediated coronary vasoconstriction and attenuated basal nitric oxide activity in experimental hypercholesterolemia. *Circulation*, 96, 1930-1936, 1997

Matteis M, Troisi E, Monaldo BC, Caltagirone C, Silvestrini M: Age and sex differences in cerebral hemodynamics. A transcranial Doppler, including the use of breath-holding as the vasodilatory stimulus. *Stroke*, 23, 669-673, 1998

Meade TW, North WRS: Population-based distributions of haemostatic variables. *Br Med Bull* 33, 283-288, 1977

Meade TW, Ruddock V, Sterling Y, Chakrabarti R, Miller GJ: Fibrinolytic activity, clotting factors, and long-term incidence of ischaemic heart disease in the Northwick Park Heart Study. *Lancet*, 342, 1076-1079, 1993

Mellwig KP, Baller D, Gleichmann U, Moll D, Betker S, Weise R, Notohamiprodijo G: Improvement of coronary vasodilatation capacity through single LDL-apheresis. *Atherosclerosis*, 139, 173-178, 1998

Mellwig KP, Baller D, Schmidt HK, van Buuren F, Wielepp JP, Burchert W, Horstkotte D: Myokardiale Perfusion unter HELP-Apherese. Objektivierung durch PET. *Z Kardiol*, 92 (Suppl. 3), 30-37, 2003

Moyad MA: Introduction of risk assessment and serum risk markers for the prevention of coronary heart disease and other potential conditions that impact men's health, part I: what do I tell my patients? *Urol Clin North Am*, 31, 195-198, 2004

Mukamal KJ, Kronmal RA, Tracy RP, Cushman M, Siscovick DS: Traditional and novel risk factors in older adults: cardiovascular risk assessment late in life. *Am J Geriatr Cardiol*, 13, 69-80, 2004

Napoli C, Ambrosio G, Scarpato N, Corso G, Palumbo G, D'Armiento FP, Mancini FP, Malorni A, Formisano S, Ruocci A, Cali A, Chiariello M: Decreased low-density lipoprotein oxidation after repeated selective apheresis in homozygous familial hypercholesterolemia. *Am Heart J*, 133, 585-595, 1997

Ohara Y, Peterson TE, Harrison DG: Hypercholesterolemia increases endothel superoxide anion production. *J Clin Invest*, 91, 2446-2451, 1993

Okamoto M, Etani H, Yagita Y, Kinoshita N, Nukada TA: Diminished reserve for cerebral vasomotor response to L-Arginine in the elderly: evaluation by transcranial doppler sonography. *Gerontology*, 47, 131-135, 2001

Otto C, Geiss HC, Empen K, Parhofer KG: Long-term reduction of C-reactive protein concentration by regular LDL apheresis. *Atherosclerosis*, 174, 151-156, 2004

Park JW, Merz M, Braun P: Regression of transplant coronary artery disease during chronic LDL-apheresis. *J Heart Lung Transplant*, 15, 572-579, 1996

Pfefferkorn TK, Knüppel HP, Jaeger BR, Thiery J, Hamann GF: Increased cerebral CO<sub>2</sub> reactivity after heparin-mediated extracorporeal LDL precipitation (HELP) in patients with coronary heart disease and hyperlipidemia. *Stroke*, 30, 1802-1806, 1999

Pfefferkorn T, Stuckrad-Barre S von, Herzog J, Gasser T, Hamann GF, Dichgans M: Reduced cerebrovascular CO<sub>2</sub> reactivity in CADASIL. A transcranial doppler sonography study. *Stroke*, 32, 17-21, 2001

Piepgras A, Hartl WH, Fürst H, Schmiedek P: Transkranielle Doppler-Sonographie und zerebrovaskuläre Reservekapazität. *Radiologe*, 33, 639-644, 1993

Pulawski E, Mellwig KP, Horstkotte D: H.E.L.P.-Apherese und oxidativer Stress. *Z Kardiologie*, 92 (Suppl.3), 38-41, 2003

PROCAM-Studie (Münster Heart Study): <http://www.chd-taskforce.com>

Ramunni A, Morrone LF, Baldassarre , Montagna E, Saracino A, Coratelli P: Effectiveness of long-term heparin-induced extracorporeal LDL precipitation (HELP) in improving coronary calcifications. *Int J Artif Organs*, 26, 252-255, 2003

Ridker PM, Cushman M, Stampfer MJ, Tracy RP, Hennekens CH: Inflammation, aspirin and the risk of cardiovascular disease in apparently healthy men. *N Engl J Med*, 336, 973-979, 1997

Ringelstein B, Sievers C, Ecker S, Schneider P, Otis S: Noninvasive assessment of CO<sub>2</sub>-induced cerebral vasomotor response in normal individuals and patients with internal carotid artery occlusions. *Stroke*, 19, 963-969, 1988

Scandinavian Simvastatin Survival Study Group: Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet*, 344, 1383-1389, 1994

Schieve JF, Wilson WP: The Influence of age, anesthesia and cerebral arteriosclerosis on cerebral vascular reactivity to CO<sub>2</sub>. *Am J Med*, 15, 171-174, 1953

Schuff-Werner P: Langzeitergebnisse mit der H.E.L.P.-Apherese. *Z Kardiologie*, 92 (Suppl.3), 28-29, 2003



Schuff-Werner P, Schutz E, Seyde WC, Eisenhauer T, Janning G, Armstrong V, Seidel D: Improved haemorheology associated with a reduction in plasma fibrinogen and LDL in patients being treated by heparin-induced extracorporeal LDL precipitation (HELP). *Eur J Clin Invest*, 19, 30-37, 1989

Schuff-Werner P, Gohlke H, Bartmann U, Baggio G, Corti MC, Dinsbacher A, Eisenhauer T, Grutzmacher P, Keller C, Kettner U: The HELP-LDL-apheresis multi-centre study, an angiographically assessed trial on the role of LDL-apheresis in the secondary prevention of coronary heart disease. II. Final evaluation of effect of regular treatment on LDL-Cholesterol plasma concentration and the course of coronary heart disease. *Eur J Clin Invest*, 24, 724-732, 1994

Schuff-Werner P, Schuetz E, Seyde W, Eisenhauer T, Janning G, Armstrong V, Seidel D: Improved haemorheology associated with a reduction in plasma fibrinogen and LDL in patients being treated by heparin-induced extracorporeal LDL precipitation (HELP). *Eur J Clin Invest*, 19, 30-37, 1998

Seidel D: Stellenwert der LDL-Apherese in der Behandlung der koronaren Herzerkrankung. Rationale für eine gezielte adjuvante Therapie. *Z Kardiol*, 92 (Suppl.3), 6-27, 2003

Shimabukuro T, Sunagawa M, Ohta T: Low-density lipoprotein particle size and its regulatory factors in school children. *J Clin Endocrinol*, 89, 2923-2927, 2004

Stadler RW, Ibrahim SF, Lees RS: Peripheral vasoactivity in familial hypercholesterolemic subjects treated with heparin-induced extracorporeal LDL-precipitation (HELP). *Atherosclerosis*, 128, 241-249, 1997

Stoll M, Hamann G: Die zerebrovaskuläre Reservekapazität. *Nervenarzt*, 73, 711-718, 2002

Stoll M, Treib J, Hamann G, Jost V, Argyropalu RBO, Haass A: Wertigkeit verschiedener TCD-Tests zur Ermittlung der zerebrovaskulären Reservekapazität. *Ultraschall Med*, 15, 243\_247, 1994

Stoll M, Seidel A, Treib J, Hamann GF: Influence of different techniques of breath holding on the measurement of cerebrovascular reserve in carotid artery disease. *Stroke* 27: 1132-1133, 1996

Szabo S, Sheth RN, Novak L, Rozsa L, Ficzer A: Cerebrovascular reserve capacity many years after vasospasm due to aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Stroke*, 28, 2479-2482, 1997

Tamai O, Matsuoka H, Itabe H, Wada Y, Kohno K, Imaizumi T: Single LDL apheresis improve endothelium-dependent vasodilatation in hypercholesterolemic humans. *Circulation*, 95, 76-82, 1997

Teupser D, Thiery J (2002): Molekulare Mechanismen der Atherosklerose und Risikofaktoren der koronaren Herzerkrankung. In: Therapie von Fettstoffwechselstörungen bei Risikopatienten. Uni Med, 24-30, 2002

The Heart Protection Study: What are its implications for practice? Br J Cardiol, 9, 16-21, 2002

Thomas HP, Steinhagen-Thiessen E: Lipoprotein(a). Aspekte der Pathophysiologie, Epidemiologie und Behandlung. Z Kardiol, 92 (Suppl.3), 53-58, 2003

Thompson GR: LDL apheresis. Atherosclerosis, 167, 1-13, 2003

Thompson GR, Lowenthal R, Myant R: Plasma exchange in the management of homozygous familial hypercholesterolaemia. Lancet, I, 1208-1211, 1975

Thompson SG, Kienast J, Pyke S, Haverkate F, van de Loo JCW: Hemostatic factors and the risk of myocardial infarction or sudden death in patients with angina pectoris. N Engl J Med, 332, 635-641, 1995

Treib J, Haaß A, Koch D, Stoll M, Ohlmann D, Schimrigk K: TCD-Untersuchung über den Einfluß der Hämodynamik auf die zerebrale Autoregulation bei akuten Hirninfarkt. Ultraschall Med, 17, 64-67, 1996

Turkoski B: An ounce of prevention. Drugs used to treat hyperlipidemia (Part 2). Orthop Nurs, 23, 184-189, 2004

Walch C, Anderhofer W, Walzl M: Die H.E.L.P.-Therapie (Heparin-induzierte extrakorporale LDL-Präzipitation) beim Hörsturz. Laryngo-Rhino-Otol, 75, 641-645, 1996

Wang Y, Blessing F, Walli AK, Überfuhr P, Fraunberger P, Seidel D: Effects of heparin-mediated extracorporal lipoprotein-reduction precipitation beyond lowering proatherogenic lipoproteins - reduction of circulating proinflammatory and procoagulatory markers. Atherosclerosis, 175, 145-150, 2004

Walzl M, Lechner H, Walzl B, Schied G: Improved neurological recovery of cerebral infarctions after plasmapheretic reduction of lipids and fibrinogen. Stroke, 24, 1447-1451, 1993a

Walzl M, Walzl B, Schied G, Lechner G: Die Assoziation zwischen Fibrinogen und Blutsenkungs-Geschwindigkeit bei kombinierter extrakorporaler und medikamentöser fibrinogensenkender Therapie. Wien Klin Wschr, 105, 404-407, 1993b

Wright DJ, Grayson AD, Jackson M, Dainty C: The reality of treating dyslipidaemia in patients with coronary heart disease: a primary care survey. Int J Clin Pract, 57, 488-491, 2003

Yokoyama S, Hayashi R, Satani M, Yamamoto A: Selective removal of low density lipoprotein in plasma pheresis in familial hypocholesterolemia. *Arteriosclerosis*, 5, 613-622, 1985

Zeicher AM, Drexler H, Saurbier B, Just H: Endothelium-mediated coronary blood flow modulation in humans. Effects of age, atherosclerosis, hypercholesterolemia, and hypertension. *J Clin Invest*, 92, 652-662, 1993

### Danksagung

Meinen herzlichen Dank möchte ich aussprechen an Herrn Prof. Dr. med. G. F. Hamann für die Überlassung der interessanten Themenstellung.

Herrn Dr. med. T. K. Pfefferkorn möchte ich an dieser Stelle meinen Dank für die konstruktive und wohlwollende Betreuung der Studie aussprechen.

Dem Personal des HELP-Labors sowie Frau Dr. Jäger und Prof. Dr. Thiery von der Klinischen Chemie der Universität München danke ich herzlich für die freundliche Unterstützung im Rahmen der Patientenuntersuchung und laborchemischen Bestimmungen der Blutproben.

Nicht zuletzt möchte ich mich bei den mittels HELP behandelten Patienten bedanken, ohne deren Mitarbeit die vorliegende Studie nicht zustande gekommen wäre.

LebenslaufAngaben zur Person

Name: Hans-Peter Knüppel  
 geboren: 17. Juli 1967 in Berlin  
 Konfession: evangelisch  
 Familienstand: verheiratet seit dem 8.12.1989, drei Kinder

Schulbildung

1973-1977 Grundschule Puchheim Ort  
 1977-1987 Gymnasium Puchheim

Wehrdienst

1987-1988 Luftwaffe im Fliegerhorst Fürstenfeldbruck

Hochschulbildung

1988-1990 Studium der Rechtswissenschaften in München  
 1991-1997 Studium der Medizin an der Ludwig-Maximilian-Universität München  
 2001-2004 Public Health Studium an der LMU München  
 Magisterarbeit an der Abteilung für Kinder- und Jugendpsychiatrie der LMU bei Prof. Frank, Thema: Kinder- und jugendpsychiatrische Konsiliartätigkeit, Verhaltensbeurteilung durch anfordernde Ärzte

Berufstätigkeit

2/1998 - 7/1999 Tätigkeit als Arzt im Praktikum in der Neurologischen Abteilung der Universität Ulm; neben der Patientenversorgung erfolgte auch die Betreuung von Studien bei Schlaganfallpatienten und Patienten mit Multipler Sklerose  
 9/1999 - 11/1999 Assistenzarzt in der Psychiatrie im Bezirkskrankenhaus Haar  
 12/1999 - 5/2000 Assistenzarzt in der Inneren Abteilung im Krankenhaus Gerolzhofen  
 6/2000 - 5/2001 Assistenzarzt an der Fachklinik Bad Heilbrunn, einer Rehaklinik mit Weiterbildungsermächtigung Chirurgie; Allgemeinmedizinische Tätigkeit auf einer orthopädisch-internistischen Station  
 7/2004 - 6/2005 Assistenzarzt in der Praxis Dr. Gamisch, Holzkirchen