

Aus der Nephrologischen Abteilung der Medizinischen Klinik
des Klinikums Coburg
Akademisches Lehrkrankenhaus der Universität Würzburg
Chefarzt Prof. Dr. H. Hennemann

Hyperlipoproteinämie IIa und Schwangerschaft

Inaugural-Dissertation

Zur Erlangung der Doktorwürde
der Medizinischen Fakultät
der
Bayerischen Julius-Maximilians-Universität zu Würzburg

vorgelegt von
Anna Schellenberger
aus Neubrunn

Würzburg, Januar 2007

Referent: Professor Dr. med. H. Hennemann
Koreferent: Professor Dr. med. Chr. Wanner
Dekan: Professor Dr. med. M. Frosch

Tag der mündlichen Prüfung: 24.04.2007

Die Promovendin ist Ärztin.

Meinen Eltern

Inhaltsverzeichnis:

1. Einleitung	1
2. Fallbeschreibung	2
2.1. Vorstellung der Patientin	2
2.2. Krankengeschichte	3
2.3. Tabellarische Zusammenfassung der Krankheitsgeschichte	8
3. Lipidstoffwechsel	10
3.1. Bestandteile des Lipidstoffwechsels	10
3.2. Physiologie des Lipidstoffwechsels	14
3.3. Pathophysiologie des Lipidstoffwechsels	16
3.3.1. Einteilungsmöglichkeiten	16
3.3.2. Familiäre Hyperlipidämie II a	18
3.3.2.1. Begriffsbestimmung	18
3.3.2.2. Diagnosestellung	18
3.4. Therapeutische Optionen	19
3.4.1. Allgemein	19
3.4.2. Medikamente	20
3.4.2.1. Fibrate	20
3.4.2.2. Nikotinsäure/-derivate	21
3.4.2.3. Anionenaustauscherharze	21
3.4.2.4. Hemmstoffe der Hydroxy-Methyl-Glutaryl-CoA- Reduktase (CSE Hemmer)	21
3.4.2.5. Sitosterol	22
3.4.3. Extrakorporale Methoden	23
4. Lipidapherese	24
4.1. Historischer Überblick	24
4.2. Indikationen zur Lipidapherese	24
4.3. Aphereseverfahren	25
4.3.1. Heparin induzierte extrakorporale LDL Präzipitation (HELP)	25
4.3.2. Adsorption an Dextransulfat	27
4.3.3. Membran-Differential Filtration / Lipidfiltration	28

4.3.4. Immunadsorption	28
4.3.5. Direkte Adsorption von Lipiden aus Vollblut (DALI)	29
4.4. Vergleich der Lipidaphereseverfahren	30
5. Diskussion	31
5.1. Lipidapherese in der Schwangerschaft	31
5.1.1. Lipidapherese in der Schwangerschaft anhand des Fallbeispiels	31
5.1.2. Vergleich anhand der Literatur	35
6. Zusammenfassung	39
7. Literaturverzeichnis	40

1. Einleitung

Zur Lipidapherese in der Schwangerschaft liegen in der Literatur nur wenige kasuistische Mitteilungen vor^{23,37, 39}.

Die homozygote Form der familiären Hypercholesterinämie ist eine seltene Erkrankung. Hieran erkrankte Patienten sind resistent gegenüber pharmakologischer Therapie. Die Gesamtprognose ist eher schlecht, die Patienten versterben ohne effiziente Therapie meist an koronaren Ereignissen innerhalb der ersten zwei Lebensdekaden.

Plasmaaustauschverfahren haben die Gesamtprognose dieser Patientenklientel verbessert.

Entsprechend ist auch eine Schwangerschaft bei Patientinnen mit familiärer homozygoter Hypercholesterinämie eher eine Ausnahme⁶⁰. Schon der normale Verlauf einer Schwangerschaft führt durch die hormonellen Veränderungen zu einem Anstieg der VLDL- und LDL-Cholesterinanteile im Blut⁶⁰. Patientinnen, die aufgrund genetischer Veränderungen schon eine präexistente Hypercholesterinämie aufweisen, steigen auch während der Schwangerschaft entsprechend mit den Serumlipidwerten an. Das Hauptproblem einer deutlichen Hypercholesterinämie während der Schwangerschaft liegt in der Gefahr der akuten nekrotisierenden Pankreatitis sowie in der Gefahr der veränderten Fließeigenschaften des Blutes mit myokardialen Zwischenfällen.

Die durch Hypertriglyceridämie verursachte Pankreatitis während der Schwangerschaft ist eine seltene Komplikation mit allerdings teils verheerenden Folgen für Mutter und Kind bis hin zu einer Sterblichkeit von 20 %^{17, 23, 52, 55}. Konservative Behandlungsmethoden reichen meist nicht aus bzw. medikamentöse Möglichkeiten sind im Rahmen einer Schwangerschaft eingeschränkt einsetzbar, um die zum Teil massiv erhöhten Blutfettwerte ausreichend senken zu können.

So bleibt als alternative Behandlungsmethode die extrakorporale Lipidentfernung, wenn auch insgesamt geringe Erfahrung bezüglich der Anwendung während der Schwangerschaft besteht.

2. Fallbeschreibung

2.1. Vorstellung der Patientin

Berichtet wird über eine 1982 in Russland geborene Patientin, die seit dem Jahr 2000 im Rahmen einer Lipidapheresebehandlung bei homozygoter Hypercholesterinämie in der nephrologischen Abteilung des Klinikums Coburg betreut wird.

Die Patientin wurde zuvor von 1994 bis 1999 in der Universitätsklinik Erlangen behandelt, dort wurde die Diagnose der homozygoten Form der familiären Hypercholesterinämie gestellt und die Lipidapherese im HELP Verfahren eingeleitet. Vorerkrankungen waren nicht bekannt, eine Dauermedikation bestand nicht. Zur Familienanamnese ist folgendes zu berichten (vgl. Abb. 1. Stammbaum): Die Großmutter väterlicherseits litt an einer Hypercholesterinämie, ebenso seien bei den drei Brüdern des Vaters deutlich erhöhte Blutfettwerte bekannt, ein Bruder erlitt bereits einen Myokardinfarkt, die Schwestern des Vaters sind gesund. Mütterlicherseits verstarb der Großvater an einem Myokardinfarkt in jungen Jahren, der Bruder der Mutter hat eine bekannte Hyperlipidämie. Im Rahmen der weiteren Diagnostik bei der Patientin wurden dann erhöhte Blutfettwerte bei beiden Elternteilen festgestellt. Der ältere Bruder der Patientin ist gesund und weist keine pathologischen Cholesterinwerte auf.

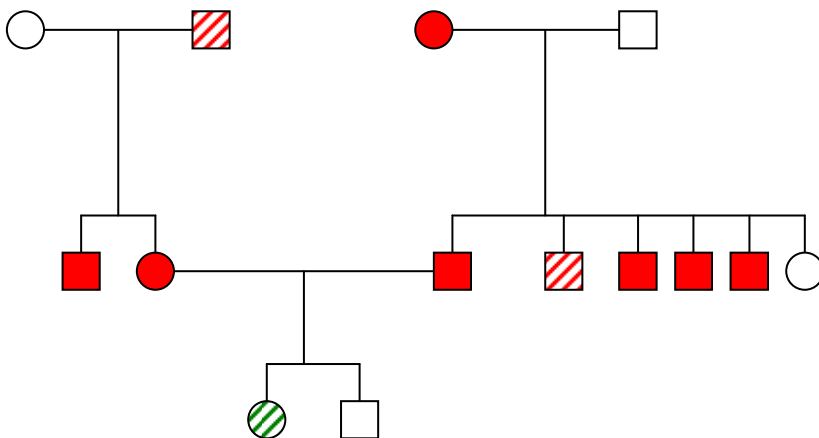


Abb. 1: Familienstammbaum: :rot gekennzeichnet sind Angehörige mit erhöhten Cholesterinwerten, die Indexpatientin ist grün markiert, Angehörige mit manifester koronarer Herzerkrankung sind gemustert dargestellt

2.2. Krankengeschichte

Die erste stationäre Aufnahme der Patientin erfolgte im April 1994 nach Vorstellung in der endokrinologischen Sprechstunde der Abteilung für Kinder- und Jugendmedizin der Universität Erlangen.

Vorausgehend bestand eine Anamnese von seit zwei Jahren bestehenden „gelblichen Flecken“ an beiden Händen und Ellenbogen, weshalb sie im Heimatkrankenhaus in Russland betreut wurde, jedoch ohne entsprechend weiterführende Diagnostik oder Therapie. Nach Umsiedelung nach Deutschland 1993 erfolgte die erste pädiatrische Vorstellung, bei deutlich erhöhten Serumcholesterinwerten wurde die Patientin an die Universität Erlangen verwiesen.

Cholesterin [mg/dl]	831
LDL Cholesterin [mg/dl]	764

Tab. 1: Cholesterinwerte bei erster ambulanter Vorstellung in Deutschland
(Umrechnungsfaktor Cholesterin [mg/dl] in [mmol/l] = 38,67)

Nach Kontrolle der Blutfettwerte in der ambulanten Sprechstunde der Universitätsklinik wurde die Diagnose einer ausgeprägten Hypercholesterinämie Typ II a mit extrem hohem atherogenem Risiko gestellt, der Verdacht auf eine homozygote Form geäußert und eine stationäre Abklärung empfohlen.

		Normwerte (nach ⁶¹)
Triglyceride im Serum [mg/dl]	64	≤ 35
Cholesterin [mg/dl]	673	≤ 200
LDL Cholesterin [mg/dl]	648	≤ 135
VLDL Cholesterin [mg/dl]	24	
HDL Cholesterin [mg/dl]	29,2	≤ 35
Lp(a) [mg/l]	56,2	< 300
Apolipoprotein B/A1 [g/l]	5,1	0,55-1,75

Tab. 2: Lipidprofil bei Erstvorstellung Univeristätsklinik Erlangen

Im Rahmen des stationären Aufenthaltes im April 1994 bestätigte sich nach Anlage einer Hautfibroblastenkultur der Verdacht auf das Vorliegen einer homozygoten Form der familiären Hypercholesterinämie. Die molekulargenetische Analyse zeigte: im Exon 4 des LDL Rezeptorgens liegt die Mutation c.534 T>G (p.Asp178Glu) heterozygot vor, des weiteren im Exon 5 des LDL Rezeptorgens die Mutation c.798 T>A(p.Asp266Glu) heterozygot vor – beide Veränderungen sind als krankheitsverursachend anzusehen. Bei der Patientin zeigte sich eine LDL Rezeptoraktivität von nur 7 % der Norm. Eine erneute Kontrolle der Serumlipide zeigt Tabelle 3.

Cholesterin [mg/dl]	747
LDL Cholesterin [mg/dl]	624
VLDL Cholesterin [mg/dl]	24
HDL Cholesterin [mg/dl]	25

Tab 3: Kontrolle der Serumlipide

Zwischenzeitlich wurden bei beiden Elternteilen der Patientin, bisher unbekannt, deutlich erhöhte Blutfettwerte festgestellt (Mutter: Gesamtcholesterin 299 mg/dl; Vater: Gesamtcholesterin 394 mg/dl) .

Mit der Patientin und ihren Eltern wurde die Diagnose mit entsprechenden Therapieoptionen besprochen. Die Durchführung einer Lipidapharese wurde festgelegt. Eine lipidsenkende Therapie wurde mit HMG CoA Reduktasehemmer und Cholestyramin begonnen (Mevinacor® 10 mg ½ Tbl. abends, Quantalan® 50mg 3 x ½ Tbl), zusätzlich wurde unter der Vorstellung eines antioxidativen Effektes Vitamin E verabreicht.

Eine Kontrolle der Serumlipide nach entsprechender diätetischer Lebensweise sowie medikamentöser Therapie zeigte keine nennenswerte Senkung des Gesamtcholesterins.

Triglyceride im Serum [mg/dl]	71
Cholesterin [mg/dl]	649
LDL Cholesterin [mg/dl]	620
VLDL Cholesterin [mg/dl]	5
HLD Cholesterin [mg/dl]	25
Lp(a) [mg/l]	> 60

Tab 4: Lipidprofil nach medikamentöser und diätetischer Behandlung

Vorbereitend erfolgte 1994 in der Klinik Neckargemünd die Anlage einer Radialis-Cephalica Fistel am linken Unterarm. Der postoperative Überwachungszeitraum in der Kinderklinik Erlangen zeigte sich komplikationslos. Wegen Thrombosierung der Shuntanlage wurde im Februar 1995 eine Revision notwendig – dies erfolgte erneut im Klinikum Neckargemünd.

Im März 1995 konnte dann mittels HELP Verfahren die Lipidapherese durchgeführt werden. Dies geschah in wöchentlichen Abständen, zusätzlich erfolgte die Therapie mit Quantalan®, Mevinacor® und Malton E®. Die Therapie wurde von der Patientin gut vertragen und verlief komplikationslos.

Triglyceride im Serum [mg/dl]	56
Cholesterin [mg/dl]	187
LDL Cholesterin [mg/dl]	205
HLD Cholesterin [mg/dl]	35

Tab 5: Lipidprofil nach HELP Apherese:

Wegen Hypertonie wurde im Januar 1996 ein erneuter stationärer Aufenthalt notwendig. Eine diagnostizierte Arteria subclavia Stenose rechts zeigte sich als nicht interventionsbedürftig.

Im Juli 1996 wurde eine Koronarangiographie durchgeführt, hier ergab sich der Befund eines kompletten Verschlusses der rechten Herzkranzarterie. Eine Intervention wurde bei guter Perfusion über Kollateralen als nicht notwendig erachtet.

Die Lipidapherese im HELP Verfahren wurde bis Dezember 1999 in der Universitätsklinik Erlangen fortgesetzt.

Seit Januar 2000 befindet sich die Patientin in wöchentlichen Therapieabständen in der nephrologischen Abteilung des Klinikums Coburgs. Zu Beginn wurde die Lipidfiltration mit Citrat durchgeführt, seit März 2004 wurde das HELP Verfahren angewandt. Seit Anfang August 2006 wird wieder eine Lipidfiltration durchgeführt. 2004 wurden stationäre Aufenthalte in der kardiologischen Abteilung des Klinikum Coburg notwendig. Im September 2004 befand sich die Patientin unter Verdacht auf supraventrikuläre Tachykardie stationär, dokumentiert wurde eine Sinustachykardie, eine weiterführende Diagnostik wurde bei beschwerdefreier Patientin nicht eingeleitet. Wegen rezidivierender Ruhedyspnoe befand sich die Patientin im Oktober und November 2004 erneut in stationärer Behandlung. Eine Koronarangiographie wurde unter dem Verdacht auf eine Progression der bekannten koronaren Herzerkrankung durchgeführt, zeigte aber keine relevante Befundprogredienz, so dass auf eine Intervention verzichtet werden konnte. Die Aorteninsuffizienz, welche als Ursache der Beschwerden gesehen wurde, stellte sich bekannt mittelgradig dar, eine operative Sanierung wurde nicht notwendig.

Zwischenzeitlich wurde die Patientin schwanger. Unter engmaschiger kardiologischer und gynäkologischer Betreuung konnte die HELP Behandlung während der gesamten Schwangerschaft einmal wöchentlich fortgesetzt werden. Bei aufgetretener Übelkeit sowie Blutdruckschwankungen mit hypotonen Werten wurden die Sitzungen allerdings verkürzt. Die Blutfettwerte zeigten sich wie folgt:

	vor Apherese	nach Apherese
Triglyceride im Serum [mg/dl]	65	22
Cholesterin [mg/dl]	245	91
LDL Cholesterin [mg/dl]	194	60
HDL Cholesterin [mg/dl]	38	27

Tab 6: Beispiel einer Änderung des Lipidprofils vor / nach Apheresebehandlung am Klinikum Coburg

Im Juni 2006 wurde per Kaiserschnitt ein gesundes Kind zur Welt gebracht. Bei Geburt lagen die Cholesterinwerte im Normbereich (145 mg/dl). Eine weiterführende Diagnostik fand bei dem Kind bisher nicht statt.

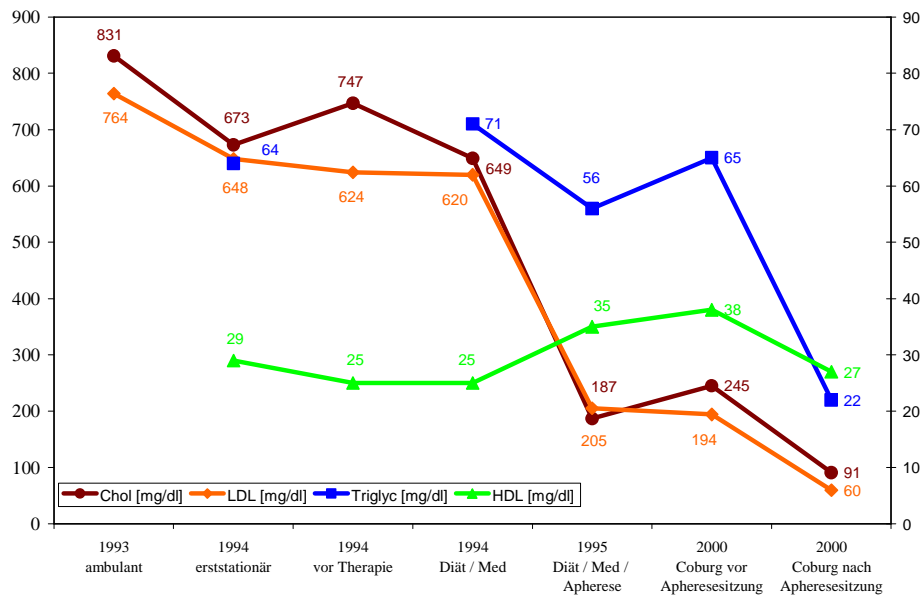


Abb. 2: Zeitlicher Verlauf der Cholesterin- und Triglyceridwerte vor / bei der ersten Vorstellung im Klinikum Coburg

2.3. Tabellarische Zusammenfassung der Krankengeschichte

05/1992	Erstmalige Vorstellung Klinik Russland wegen „gelblichen Flecken“ an den Händen, keine weitere Diagnostik oder Therapie
03/1993	Übersiedelung nach Deutschland
02/1994	Erstmalige Vorstellung beim Pädiater, erhöhte Cholesterinwerte (Serumcholesterin 831 mg/dl, LDL Cholesterin 764 mg/dl) , Vorstellung endokrinologische Sprechstunde der Uniklinik Erlangen: seit zwei Jahren „gelbliche Flecken“, histologisch juveniles Xanthogranulom; Kontrolle der Laborparameter: ausgeprägte Hypercholesterinämie Typ II a mit extrem hohem artherogenem Risiko, V.a. homozygote Form; Abklärung in einem stationären Aufenthalt empfohlen
04/1994	Uniklinik Erlangen: LDL Rezeptorbestimmung in Hautfibroblasten: Rezeptoraktivität von nur 7 % der Norm, somit homozygote (oder compound heterozygote) Form der familiären Hypercholesterinämie nachgewiesen. Myokardtechnetiumszintigraphie unauffällig; EKG unauffällig, Echokardiographie mit Aortenklappeninsuffizienz II°
12/1994	Klinik Neckargemünd: Anlage einer Radialis-Cephalica Fistel am linken Unterarm
02/1995	Klinik Neckargemünd: Neuanastomose der Radialis-Cephalica Fistel bei Shuntverschluß seit 12/1994 (jetzt Seit-zu Seit Technik)
03/1995	Universitätsklinik Erlangen: Beginn der Aphaesebehandlung mit H.E.L.P. Verfahren einmal wöchentlich
01/1996	Universitätsklinik Erlangen: stationärer Aufenthalt zur Abklärung Hypertonie; keine Interventionen, bekannte A. subclavia Stenose rechts
07/1996	Universitätsklinik Erlangen: Koronarangiographie: kompletter Verschluß der RCA (ausreichende Perfusion über Kollaterale, keine Intervention)
03/1999	Klinik Neckargemünd: erneute Shuntrevision bei Verschluß
bis 12/1999	Lipidapheresebehandlung Universitätsklinik Erlangen
seit 01/2000	Lipidapherese im Klinikum Coburg, Abteilung für Nephrologie

09/2004	Klinikum Coburg, Abteilung für Kardiologie: Vorstellung wegen Verdacht auf supraventrikuläre Tachykardie; weiterführende Diagnostik bei dokumentierter Sinustachykardie nicht durchgeführt
10/2004	Klinikum Coburg, Abteilung für Kardiologie: Vorstellung wegen rezidivierender Ruhedyspnoe
11/2004	Klinikum Coburg, Abteilung für Kardiologie: Kontrollkoronarangiographie: keine relevante Befundprogredienz, mittelgradige Aortenklappeninsuffizienz als Ursache der Beschwerden anzusehen, aktuell keine Indikation zur operativen Sanierung; kein Nachweis von Nierenarterienstenosen, unverändert bekannte A. subclavia Stenose rechts
06/2006	Klinikum Coburg, Abteilung für Frauenheilkunde: primäre Sectio caesarea (Sohn, 2430 g, small and light for date, normaler Gesamtcholesterinwert 145 mg/dl), bisher komplikationslose Entwicklung, noch keine genetische Abklärung erfolgt.

Tab. 7: Darstellung des Krankheitsverlaufes

3. Lipidstoffwechsel

3.1. Bestandteile des Lipidstoffwechsels

Als Lipide bezeichnet man eine große, chemisch heterogene Gruppe organischer Substanzen, die nicht in Wasser und gut in organischen Lösungsmitteln löslich sind. Unter Plasmalipiden werden Neutralfette (= Triglyceride), Phospholipide, Cholesterin und -derivate wie Cholesterolester sowie freie Fettsäuren zusammengefasst. Triglyceride sind Ester von Glycerin mit drei Fettsäureresten, das heißt ein Gemisch verschiedener Triacylglycerine. Sie dienen dem Körper hauptsächlich als Energielieferant sowie zur Energiespeicherung. Der Referenzwert für Triglyceride liegt bei $\leq 200 \text{ mg/dl}$ [$2,30 \text{ mmol/l}$]⁶¹. Die Bestimmung der Triglyceride erfolgt nach Nüchternblutentnahme und dient der Früherkennung des Arterioskleroserisikos sowie zur Überwachung einer lipidsenkenden Therapie.

Cholesterin ist ein im Körper synthetisierter essentieller Bestandteil der Zellmembranen und Lipoproteine sowie Vorläufer für die Synthese von Steroidhormonen und Gallensäuren. Der Referenzwert von Cholesterin liegt bei $\leq 200 \text{ mg/dl}$ [$5,2 \text{ mmol/l}$]⁶¹. Die Bestimmung des Cholesterinspiegels erfolgt, wie auch bei den Triglyceriden, nüchtern und dient als Verlaufskontrolle medikamentöser oder diätetischer Therapien von Lipidstoffwechselstörungen sowie als Marker für das Atheroskleroserisiko.

Phospholipide sind hydrolysierbare Lipide mit Phosphorsäureresten und dienen als Hauptstruktur dem Aufbau von Zellmembranen.

Fettsäuren sind als aliphatische Monocarbonsäuren obligater Bestandteil der Triglyceride, Sphingolipide und Glycerinphosphatide. Fettsäuren kann man einteilen anhand der chemischen Struktur in gesättigte Fettsäuren (Summenformel $C_nH_{2n}O_2$) wie z.B. Palmitinsäure, Stearinsäure und einfach oder mehrfach ungesättigte Fettsäuren (Summenformel $C_nH_{2(n-x)}O_2$, wobei x der Anzahl der Doppelbindungen entspricht) wie z.B. Ölsäure, Linolsäure, Arachidonsäure. Alternativ sind sie zu unterscheiden hinsichtlich der Möglichkeit des Organismus, die Fettsäuren selbst zu synthetisieren. Sogenannte essentielle Fettsäuren können im Körper nicht synthetisiert werden und müssen somit mit der Nahrung aufgenommen werden, wohingegen der Organismus

nicht-essentielle Fettsäuren selbst synthetisieren kann. Fettsäuren werden durch Hydrolyse aus Nahrungslipiden und endogenen Lipiden freigesetzt.

Da sie nicht wasserlöslich sind, müssen Lipide im Blut an Trägerproteine gebunden werden, die sogenannten Apolipoproteine. Diese Apolipoproteine spielen eine wichtige Rolle nicht nur als Transportprotein, sondern auch als Rezeptorbindungsprotein, als Aktivatoren von lipolytischen Enzymen und als Vermittler weiterer biologischer Funktionen. Apolipoprotein AI und AII stellen die Hauptapoproteine des HDL Cholesterins dar, Apoprotein B ist Hauptapoprotein des LDL Cholesterin.

	Haupt-Lipoprotein	Funktion	Vorkommen
ApoAI	HDL,Chy	Strukturprotein für HDL, aktiviert LCAT	Darm, Leber
ApoAII	HDL,Chy	Strukturprotein für HDL	Leber
ApoAIV	HDL,Chy	Unbekannt	Darm
ApoAV	VLDL	Unbekannt	Leber
ApoB48	Chy	Strukturprotein für Chylomikronen	Darm
ApoB100	VLDL,IDL,LDL,Lp(a)	Strukturprotein für VLDL, LDL, IDL, Lp(a); Ligand für LDL Rezeptor	Leber
ApoCI	Chy,VLDL,HDL	Unbekannt	Leber
ApoCII	Chy,VLDL,HDL	Kofaktor für Lipoproteinlipase	Leber
ApoCIII	Chy,VLDL,HDL	inhibiert die Lipoproteinbindung an Rezeptoren	Leber
ApoD	HDL	Unbekannt	Milz, Gehirn, Gonaden
ApoE	Chy.re,IDL,HDL	Ligand für LDL Rezeptor	Leber
ApoH	Chy,VLDL,HDL,LDL	B2-glykoprotein I	Leber
ApoJ	HDL	Unbekannt	Leber
ApoL	HDL	Unbekannt	unbekannt
Apo(a)	Lp(a)	Unbekannt	Leber

Tab 8: Charakterisierung der Apolipoproteine [modifiziert nach ²⁹]

Eine Unterteilung der Lipoproteine ist möglich nach der Dichte in der Ultrazentrifugation in:

- Chylomikronen
- Very low density Lipoproteine (VLDL)
- Intermediate density Lipoproteine (IDL)
- Low density Lipoproteine (LDL)
- High density Lipoproteine (HDL).

Eine weitere Unterteilung ist möglich entsprechend ihrer Ladung (elektrische Mobilität) in:

- β -Lipoproteine
- prä- β -Lipoproteine
- α -Lipoproteine

Unterteilt werden können sie entsprechend des Apolipoproteinanteils in :

- Lp-AI
- Lp-AI:aII
- Lp-B:CIII
- Lp-B:E Partikel

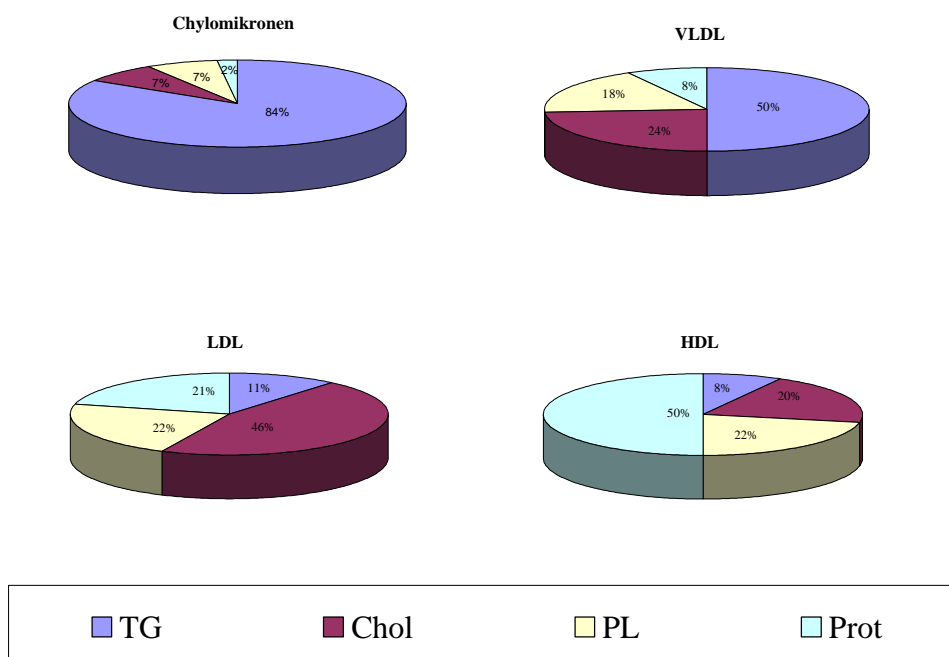


Abb. 3: Zusammensetzung der Lipoproteine [modifiziert nach ⁴⁷]

Chylomikronen haben eine Größe von 100-1000 nm und eine Dichte von $<0,95$ g/ml. Sie bestehen nahezu ausschließlich aus Lipiden mit einem Triglyceridanteil von 98 % und nur zu 2% aus Protein. In der Elektrophorese verbleiben Chylomikronen als größte Lipoproteine am Startpunkt. Chylomikronen sind normalerweise nur im postprandialen Plasma vorhanden. Sie werden in der Darmmukosa synthetisiert, über das Lymphsystem dem Blut zugeführt und transportieren die mit einer fettreichen Mahlzeit aufgenommenen exogenen Triglyceride. Anschließend werden sie in Muskulatur und Fettgewebe durch die Lipoproteinlipase zu Remnants (Chylomikronenreste) abgebaut, welche wiederum in der Leber Vorstufen von VLDL und HDL sind.

Very low density Lipoproteine (VLDL) sind 30-90 nm groß und haben eine Dichte von 0,950-1,006 g/ml. Der Proteinanteil beträgt 10-15 % und der Lipidanteil 85-90 %. Die VLDL wandern in der Elektrophorese vor den β -Globulinen und werden deswegen auch als prä- β -Lipoproteine bezeichnet. Sie transportieren endogene Triglyceride. Durch die Abgabe von Fettsäuren gehen sie in IDL und LDL über. Als Hauptapolipoprotein dient Apo B 100.

Intermediate density Lipoproteine (IDL) entstehen nach Abgabe von Fettsäuren aus VLDL und werden zum großen Teil an Muskulatur und Fettgewebe gegeben. Sie haben eine Dichte von 1,006-1,019 g/ml⁵¹.

Low density Lipoproteine (LDL) verhalten sich in der Elektrophorese mit einer Größe von 20 nm und einer Dichte von 1,019-1,063 g/ml wie die β -Globuline. LDL bestehen zu 75 % aus Lipiden und zu 25 % aus Apolipoproteinen (Apo-B). Nach Hydrolyse von VLDL dienen Low density Lipoproteine vor allem dem Transport von veresterten Cholesterinen in periphere Zellen. Als Bindungsprotein für den LDL Rezeptor an periphere Zellen besitzen sie ein einheitliches Apolipoprotein (Apo B100).

High density Lipoproteine (HDL, ältere Bezeichnung: α -Lipoproteine) zeichnen sich durch einen besonders hohem Proteinanteil (50 %) und verhältnismäßig niedrigen Cholesterinanteil (50 %) aus. Sie haben eine Größe von 7-10 nm und eine Dichte von 1,063-1,210 g/ml beschrieben. High density Lipoproteine werden als HDL1 in Leber und Darmmukosa gebildet und im Blut in HDL2 umgewandelt. Sie transportieren Cholesterin aus den peripheren Zellen in die Leber und sind in der Lage, das in Gefäßwänden abgelagerte Cholesterin aufzunehmen und an IDL weiterzugeben.

3.2. Physiologie des Lipidstoffwechsels

Das Lipidtransportsystem hat zwei Hauptaufgaben. Einerseits werden Triglyceride aus Leber und Darm in Fett und Muskelgewebe gebracht. Zum Zweiten wird Cholesterin in das periphere Gewebe zur Membransynthese, zur Hormonsynthese sowie zur Synthese von Gallensäuren transportiert.

Chylomikronen entstehen bei der Fettresorption aus dem Darm, gelangen über den Lymphweg ins Blut und geben nach Spaltung der Triglyceride durch die Lipoproteinlipase den sogenannten Klärfaktor, Fettsäuren, an das Fettgewebe zur Speicherung sowie an die Muskulatur als Brennstoff ab. Es verbleiben Überreste (sogenannte Remnants) mit hohem Cholesterolesteranteil die über den Remnant Rezeptor (Apoprotein B – nur in Leberzellen vorkommend) in die Leber aufgenommen werden. Das so aufgenommene Cholesterin wird zum Teil in Gallensäuren umgewandelt und über die Galle an den Darm abgegeben, zum anderen Teil zusammen mit Apoproteinen, Phospholipiden und Triglyceriden in VLDL Form wieder in den Kreislauf eingeschleust. Im Weiteren nehmen die Muskulatur und das Fettgewebe aus den VLDL die durch Lipoproteinlipasen abgespaltenen Fettsäuren auf, es entsteht IDL. IDL bindet zum Einen an LDL Rezeptoren der Leber, in der Leber wird IDL zu LDL abgebaut unter Freiwerden von Cholesterin und Hemmung der Cholesterinbiosynthese durch Blockade der Hydroxy-Methyl-Glutaryl-Coenzym A-Reduktase bzw. Stimulierung der Bildung von Cholesterin durch Aktivierung der Acetyl-CoA-Cholesterin-Acyltransferase. Zum Anderen entsteht aus IDL durch weitere Abspaltung von Triglyceriden LDL. LDL bindet an spezifische Rezeptoren in der Leber oder anderen Körperzellen, welche Cholesterin zum Aufbau von Zellmembranen benötigen. HDL, welches in der Leber oder aus Chylomikronen gebildet wird, kann Cholesterin aus Körperzellen aufnehmen. Dieses wird im Plasma durch die Lecithin-Cholesterin-Acyltransferase verestert und auf IDL übertragen und gelangt somit zurück in den Kreislauf bzw. wird als ganzes Partikel in die Leberzellen aufgenommen und metabolisiert.

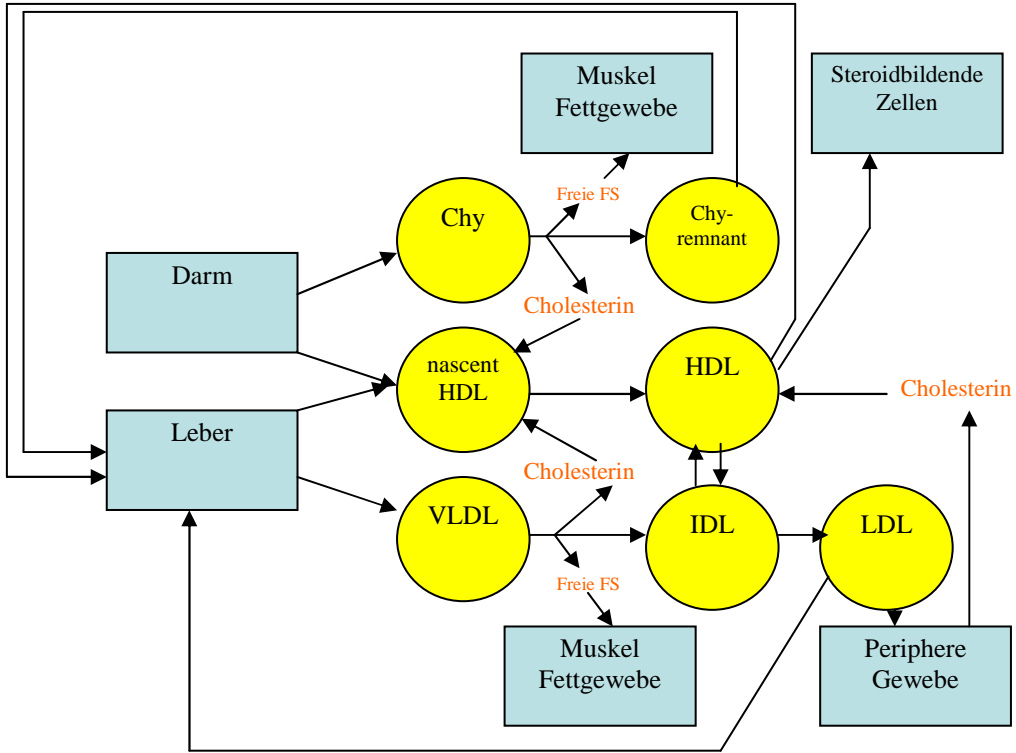


Abb. 4: Lipoproteinstoffwechsel [modifiziert nach ^{13, 29, 61}]

3.3. Pathophysiologie des Lipidstoffwechsels

3.3.1. Einteilungsmöglichkeiten

Bei Störungen des Lipidstoffwechsels resultieren entweder qualitative (Dyslipoproteinämien) oder quantitative Veränderungen der Lipoproteinzusammensetzung, welche im Falle erniedrigter Konzentration von Lipoproteinen als Hypolipoproteinämien und im Falle erhöhter Konzentrationen bestimmter Lipoproteine im Serum als Hyperlipoproteinämien bezeichnet werden. Bei den Hypolipoproteinämien unterscheidet man sogenannte primäre Erkrankungen infolge angeborener Störungen mit Fehlen verschiedener Apolipoproteinanteile, z.B. die Tangier Krankheit mit Fehlen des Apolipoprotein A oder das Bassen Kornzweig Syndrom mit Fehlen des Apolipoprotein B von sogenannten sekundären Erkrankungen, welche z.B. infolge Malabsorptionssyndrom, Hyperthyreose, Lebererkrankungen oder Hunger auftreten.

Die Hyperlipoproteinämien werden ebenfalls eingeteilt in primäre Störungen, d.h. genetisch bedingte, autosomal vererbte Erkrankungen und sehr viel häufiger vorkommende sekundäre Hyperlipoproteinämien wie z.B. bei Diabetes mellitus, Adipositas, biliärer Zirrhose, Pankreatitis, Hypothyreose, fettreichen Mahlzeiten, Alkoholgenuß oder durch medikamentöse Ursachen⁵¹.

Die im klinischen Alltag und der vorherrschenden Zahl der Publikationen verwendete Einteilung ist mit allen Einschränkungen die nach Fredrickson, welche eine phänotypische Einteilung darstellt, die das Muster der verschiedenen Lipoproteine in der Elektrophorese und nicht die Ätiologie oder Genetik berücksichtigt. Ursprünglich nicht berücksichtigt wurde in dieser Klassifikation die Fraktion der HDL¹⁴.

Typ	Synonym	Chol	Triglyc	HDL	LDL	Xanthome	Atherogenität
I	fettinduzierte Hypertriglyceridämie	n	↑	↓	↓	Eruptiv	-
II a	Hypercholesterinämie	↑	n	Oft ↓	↑	Tendinös, tuberös	+++
II b	gemischte Hyperlipidämie	↑	↑	Oft ↓	↑	Tendinös, tuberös	+++
III	Broad-β-Disease	↑	↑	Oft ↓	n - ↑	Plan, tubero- eruptiv	+++
IV	endogene Hypertriglyceridämie	n - ↑	↑	Oft ↓	n	Tubero- eruptiv	++
V	endogen-exogene Hypertriglyceridämie	n - ↑	↑	Oft ↓	n - ↑	Tubero- eruptiv	+

Tab. 10: Einteilung nach Frederickson [modifiziert nach ^{29, 61}]

Mit zunehmendem Verständnis für die zugrunde liegenden Pathomechanismen und genetischen Grundlagen der metabolischen Defekte wurde eine alternative Einteilung entwickelt ⁶¹ :

Hyperlipoproteinämie Typ I: Es besteht ein autosomal rezessiv vererbter Defekt der Lipoproteinlipase (Triglyceridlipase) mit resultierender Hyperchylomikronämie durch verlangsamten Abbau der Chylomikronen.

Hyperlipoproteinämie Typ IIa/b: Dieser vorwiegend autosomal dominant vererbter Defekt mit Mangel an LDL Rezeptoren führt infolgedessen zu einer Enthemmung der Cholesterinsynthese.

Hyperlipoproteinämie Typ III: Durch Veränderung des Apoproteins E (Vorliegen einer Isoform) ist die Affinität der IDL zur den LDL Rezeptoren verändert, somit kommt es zu einer verminderten Elimination der IDL aus der Blutbahn.

Hyperlipoproteinämie Typ IV: Die Pathogenese ist noch nicht geklärt ⁶¹.

Hyperlipoproteinämie Typ V: Die Pathogenese ist noch unklar ⁶¹.

3.3.2. Familiäre Hyperlipidämie II a

3.3.2.1. Begriffsbestimmung

Die familiäre Hypercholesterinämie ist eine der häufigsten Stoffwechselstörungen und assoziiert mit einem hohen Risiko für koronare Herzerkrankung³¹.

Sie tritt in der homozygoten Form mit einer Prävalenz von 1 : 1.000.000 auf⁵⁴.

Die familiäre Hypercholesterinämie wird verursacht durch Mutationen im LDL – Rezeptorgen⁴³ bzw. Mutation im Gen für das Apolipoprotein B²⁶. Da bei der homozygoten Form beide Allele für den LDL Rezeptor mutiert sind, ist der LDL Spiegel im Blut entsprechend deutlich erhöht⁴³. Die Serum-Cholesterinwerte liegen unbehandelt bei 500 – 1200 mg/dl. Die HDL Konzentration ist meist vermindert.

Kutane Xanthome, welche sich schon in der Kindheit ausbilden, sind meist der Grund für den ersten Arztkontakt. Verschiedene Arteriosklerosemanifestationen wie die koronare Herzerkrankung entstehen innerhalb der ersten oder zweiten Lebensdekade⁴³.

Die gesamte Bandbreite arteriosklerotischer Manifestationen präsentiert sich bei Patienten mit homozygoter familiärer Hypercholesterinämie in verkürztem Zeitintervall.⁴⁸ Der Zusammenhang zwischen LDL Erhöhung und Artherosklerose ist epidemiologisch ausreichend belegt¹⁴.

3.3.2.2. Diagnosestellung

Die Diagnosestellung erfolgt über die ausgeprägte LDL Cholesterinerhöhung, die klinische Symptomatik sowie die Familienanamnese²¹.

Ergänzend ist eine funktionelle Analyse der LDL Rezeptoraktivität an Blutmonozyten und Hautfibroblasten möglich⁴³.

3.4. Therapeutische Optionen

3.4.1. Allgemein

Durch eine zielgerichtete Ernährung kann das Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse gesenkt werden ²⁰.

Die Ernährung sollte sich laut der Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie an folgenden Richtlinien orientieren ^{19,20}: kaloriengerecht und ballaststoffreich, fettarm (gesättigte Fettsäuren < 10 % der Gesamtenergie, Cholesterin < 300 mg/Tag) sowie mit hohem Anteil an ein- und mehrfach ungesättigten Fettsäuren beziehungsweise einem hohen Anteil an n-3-Fettsäuren. Das bedeutet, dass der Anteil an Fleisch und tierischem Fett (z.B. Butter, Sahne, Eier) in der Nahrung gering gehalten werden sollte. Die Zufuhr von reichlich (bis zu fünf Portionen am Tag) frischem Gemüse, Salaten und Obst ist zu empfehlen, zweimal wöchentlich sollte Seefisch (Hering, Makrele, Lachs) aufgenommen werden. Bei der Nahrungszubereitung sollten pflanzliche Öle verwendet werden (Olivenöl, Walnussöl, Maiskeimöl, Rapsöl, Sojaöl). Kohlehydratreiche Lebensmittel (Vollkornprodukte, Obst und Gemüse) enthalten viele Ballaststoffe sowie sekundäre Pflanzenstoffe und sind primär zu empfehlen. Bei Männern sollte der Alkoholgenuß 30 g/Tag, bei Frauen 20 g/Tag nicht überschreiten. Die Anpassung der Ernährung, eine Gewichtsreduktion, regelmäßiges körperliches Training sowie die Änderung des Lebensstils sind sicherlich Basis jeder fettmodifizierten Therapie. Bei Patienten mit manifester koronarer Herzerkrankung muß ergänzend zu diesen Maßnahmen eine entsprechende medikamentöse Therapie eingeleitet werden ²⁰.

	LDL Cholesterin (mg/dl)	Triglyceride (mg/dl)
0-1 Risikofaktoren	<160	<150
≥2 Risikofaktoren und 10 J Risiko (PROCAM-Score) > 10 %	<130	
≥ 2 Risikofaktoren und 10 J Risiko (PROCAM-Score) 10-20 %	<100	
manifeste koronare Herzerkrankung (oder symptomatische cerebrovaskuläre Insuffizienz, periphere AVK, Aneurysma der A. abdominalis) oder 10 J Risiko (PROCAM-Score) > 20% und/oder Diabetes mellitus	<70	

Tab. 11: Zielwerte für Triglyceride sowie LDL Cholesterin [modifiziert nach ^{21, 49}]

Risikofaktoren:

- Alter (Männer >45 Jahre, Frauen > 55 Jahre oder vorzeitige Menopause)
- HDL Cholesterin < 40 mg/dl
- Nikotin
- Hypertonie (d.h. 140/90 mmHg oder antihypertensive Therapie)
- positive Familienanamnese für koronare Herzerkrankung

3.4.2. Medikamente

3.4.2.1. Fibrate (Aryloxyalkancarbonsäuren)

Clofibrat als Prototyp dieser Substanzgruppe wird aufgrund nicht signifikanter Senkung der Gesamtmortalität sowie Nebenwirkungen wie vermehrte Bildung von Gallensteinen sowie Auftreten von Lebertumoren, Myositissymptomen, Potenzstörungen und Haarausfall nur noch selten eingesetzt. Durch Hemmung der Lipoproteinsynthese (v.a. VLDL) sowie Steigerung der Lipoproteinlipasenaktivität kommt es zu vermehrter VLDL-IDL-LDL Umwandlung. Die Senkung des Cholesterinspiegels beruht auf einer verminderten Synthese der HMG-CoA-Reduktase. Beobachtet wird eine Senkung des

Triglyceridspiegels im Blut um 30-50 % allerdings nur eine geringe Senkung des Gesamtcholesterins um 10 % bei Erhöhung des HDL Cholesterins ⁴⁷.

3.4.2.2. Nicotinsäure/-derivate

Sie bewirken eine Senkung der Konzentration freier Fettsäuren sowie der Triglycerid- und Cholesterinplasmaspiegel. Die lipidsenkende Wirkung kommt durch eine Hemmung der Fettmobilisation (Lipolysehemmung) im Rahmen einer Blockade der Triglyceridlipase sowie durch Abnahme der VLDL Synthese in der Leber zustande. Desweiteren kommt es zu einer Aktivitätserhöhung der Lipoproteinlipase ⁴⁷.

3.4.2.3. Anionenaustauscherharze

Hierzu gehören unter anderem Cholestyramin und Colestipol. Durch eine hohe Affinität zu Gallensäuren werden diese an die Austauscherharze gebunden und mit dem Stuhl ausgeschieden. Hierdurch kommt es zu einer Unterbrechung des enterohepatischen Kreislaufs der Gallensäuren. Dadurch kann die Gallensäureausscheidung bis fast auf das Zehnfache gesteigert werden, das entstehende Defizit wird über Neusynthese aus Cholesterin ausgeglichen. Durch Abnahme der intrazellulären Cholesterinkonzentration vermehrt sich der Anteil der LDL-Rezeptoren, so dass mehr LDL aus dem Blut aufgenommen werden kann. Über diesen Wirkmechanismus werden Cholesterinsenkungsraten von 20-30% beschrieben ⁴⁷.

3.4.2.4. Hemmstoffe der Hydroxy-Methyl-Glutaryl-CoA-Reduktase (CSE Hemmer)

Zur Gruppe der sogenannten Statine gehören z.B. Lovastatin, Simvastatin und Pravastatin. Durch Hemmung der Cholesterinsynthetase (CSE) = HMG-CoA-Reduktase sinkt die intrazelluläre Cholesterinkonzentration. Hieraus resultiert eine vermehrte LDL-Rezeptorbildung und letztlich eine vermehrte Cholesterinaufnahme aus dem Blut. Über diesen Weg kann es zu einer Senkung des LDL sowie des Gesamtcholesterins um 20-40 % kommen ⁴⁷.

3.4.2.5. Sitosterol

Durch Interaktion mit der Cholesterinresorption kommt es zur Senkung des Gesamtcholesterinspiegels.

	Haupt- indikation	Mechanismus	Nebenwirkungen
Fibrate	TG ↑	Lipoproteinlipaseaktivität ↑ VLDL Synthese ↓	Hautrötung, erhöhte Glukose und Harnsäure, gastrointestinale Nebenwirkungen
Nikotinsäure derivate	LDL ↑ HDL ↓ TG ↑	hepatische VLDL Synthese ↓	Hautrötung, gastrointestinale Beschwerden
Anionen- austauscher- harze	LDL ↑	Gallensäureausscheidung ↑ LDL-Rezeptorexpression ↑	erhöhter TG Spiegel, Verstopfungen
CSE- Hemmer	LDL ↑	Cholesterinsynthese ↓ LDL-Rezeptorbildung ↑	Myalgie, Arthralgie, Transaminaseerhöhung, Dyspepsie
Sitosterol	Chol ↑	Cholesterinresorption ↓	gastrointestinale Nebenwirkungen

Tab. 12 : Mechanismus und Nebenwirkungsprofile der Lipisenker[modifiziert nach ²⁹]

3.4.3. Extrakorporale Methoden

Hier werden Behandlungsverfahren zusammengefasst, die durch extrakorporale Elimination bestimmter Blutbestandteile Therapieeffekte erzielen ¹⁵.

Man bezeichnet sie als sogenannte Aphereseverfahren, das heißt Verfahren zur Entfernung pathogener Stoffe durch Präzipitation, Adsorption oder Antikörper.

In Deutschland sind derzeit fünf Methoden zur Entfernung von Lipoproteinen aus dem Blut bekannt. Diese werden im Folgenden beschrieben. Eingegangen werden soll hierbei auf die Immunadsorption, die Dextransulfatadsorption, die HELP Apherese, das DALI Verfahren sowie auf die Membrandifferentialabsorption. Die Durchführung der LDL Apherese ist in vielen europäischen Ländern fest etabliert.

In der Bundesrepublik Deutschland besteht bei Erfüllung der NUB Richtlinien generell ein Vergütungsanspruch ¹⁵.

4. Lipidapherese

4.1. Historischer Überblick

Mitte der siebziger Jahre untersuchte Dr. Gil Thompson (Hammersmith Hospital, London) Kinder mit homozygoter Hypercholesterinämie, die unter hoffnungslos hohen Cholesterinwerten litten sowie multiple Xanthome und eine manifeste koronare Herzerkrankung aufwiesen.

Er etablierte ein Plasmaaustauschverfahren, welches bisher in experimenteller Behandlung von Patienten mit Leberversagen oder Leukämie eingesetzt wurde. Das Ergebnis war ein dramatischer Effekt auf die Regression der Hauteffloreszenzen. Zur gleichen Zeit etablierte Dr. Paul Lupiu (Laval University Quebec, Kanada) eine weiterentwickelte Methode. Er benutzte Heparin-Agarose Gel, um LDL zu entfernen. Nach Bindung des LDL Cholesterins wurde das so gereinigte Blut dem Patienten reinfundiert. Publiziert wurde dieses Verfahren 1975/1976.

Nach der Immunadsorption von LDL wurde später in Japan die chemische LDL-Apherese entwickelt ^{8, 63, 65}.

4.2. Indikationen zur Lipidapherese:

Als klare, absolute Indikation zur Durchführung einer Lipidapherese ist die familiäre Hypercholesterinämie in homozygoter Ausprägung zu sehen ⁴.

Eine relative Indikationsstellung besteht bei Patienten, welche trotz maximaler diätetischer und medikamentöser Therapie über mindestens zwei Jahre eine Serum-LDL-Konzentration über 190 mg % aufweisen bei gleichzeitig nachgewiesener schwerer angiographisch gesicherter Koronarsklerose mit gravierender Progredienz sowohl des klinischen als auch des angiographischen Befundes ⁴.

Allein der Arteriosklerosenachweis an Karotiden, abdominellen Arterien oder Arterien der Extremitäten zum Beispiel mittels Duplexsonographie ist für die Indikationsstellung nicht ausreichend ⁴.

Die Durchführung der LDL Apherese ist über maximal zwei Jahre indiziert, nur bei Befundregredienz oder Befundkonstanz sollte diese dann auch weitergeführt werden ⁴.

Grundsätzlich sollte bei erheblichem Kostenaufwand ohne bisher ausreichend randomisierte Interventionsstudien die Indikationsstellung zur LDL Apherese kritisch erfolgen.

4.3. Aphereseverfahren

In Deutschland werden gegenwärtig fünf verschiedene Aphereseverfahren zur Senkung des LDL Spiegels im Blut durchgeführt ¹⁴.

4.3.1 Heparin induzierte extrakorporale LDL Präzipitation (HELP)

Die Heparin induzierte extrakorporale LDL-Präzipitation ist eines der verbreitetsten Verfahren zur LDL- Cholesterin-Elimination ⁴⁴. 1982 erstmals publiziert ⁵⁸, in den Folgejahren anhand von Tierversuchen auf Toxizität geprüft, zwischen 1985 und 1986 an freiwilligen Probanden untersucht, wurde das Verfahren erstmals 1987 als Therapieform in entsprechenden Zentren eingeführt ⁴⁴.

Die HELP Apherese gilt als technisch ausgereiftes und standardisiertes System, es erlaubt die komplikationslose Reperfusion des vom LDL Cholesterin gereinigten Blutes – auch nach langjähriger Behandlungsdauer ist eine Blutkomponentensubstitution nicht notwendig ^{12, 44}.

Mittels des HELP Verfahrens kann Lp(a), welches medikamentös und diätetisch nicht zu beeinflussen ist, im Mittel um 57,4 % gesenkt werden ⁴⁶.

Die Funktion dieses Verfahrens basiert auf der spezifischen Präzipitation von LDL, Lp(a) sowie Fibrinogen bei saurem pH in Anwesenheit von Heparin ⁴⁴.

Ausgenutzt wird die Tatsache, dass bei einer Erniedrigung des pH-Wertes die positive Ladung des Apolipoprotein B Anteils zunimmt. Durch Zugabe negativ geladenen Heparins entstehen große LDL-Heparin-Fibrinogen Komplexe, welche präzipitieren und mit einem Polycarbonfilter zurückgehalten werden können ¹⁴.

Anschließend wird das Heparin entfernt, der pH-Wert durch Bikarbonatdialyse in einen physiologischen Bereich gebracht und das vom LDL gereinigte Plasma zusammen mit den zellulären Blutbestandteilen, welche im Rahmen der Primärseparation entfernt wurden, dem Patienten wieder zugeführt ^{14, 18}. Mit dem HELP Verfahren werden vor

allem LDL, Fibrinogen, CrP und Lp(a) entfernt, der Anteil der entfernten anderen Proteine ist deutlich geringer ¹⁴.

Im Regelfall werden im Rahmen dieser Therapie 2,5-4,0 l Blutplasma pro Woche behandelt ⁴⁴.

Verschiedene Anwendungsbeobachtungen und Langzeitstudien dokumentieren die positiven Effekte dieses Behandlungsverfahrens.

Hennerici M et al konnten 1991 in einer unstrukturierten Fallserie mittels quantitativer dreidimensionaler Ultrallschalluntersuchung eine Regression von Plaques der Karotiden nach HELP Behandlung dokumentieren ³⁰.

Schuff W et al zeigten 1994 in einer offenen prospektiven unkontrollierten Studie, dass nach zwei Jahren wöchentlicher HELP Therapie bei Patienten mit KHK bei 16 von 51 Patienten eine Regression der KHK zu beobachten war ⁵⁷. Die Zulassung der HELP Apherese durch das Deutsche Gesundheitsministerium wurde verknüpft mit der Notwendigkeit einer 5 jährigen Beobachtungsstudie, um Sicherheit und Effizienz zu dokumentieren. Diese Überwachung ähnelt einem Patientenregister, die Ergebnisse wurden von Schuff W 2003 in der Zeitschrift für Kardiologie veröffentlicht ⁵⁶.

Donner et al beschrieben in einer prospektiven Fallserie mit 34 Patienten mit schwerer KHK und heterozygoter familiärer Hypercholesterinämie lediglich bei drei Patienten eine Regression ²⁴. Rückschlüsse auf die Auswirkungen der HELP Apherese lassen sich bei fehlender Vergleichsgruppe und unstrukturierter medikamentöser Therapie nicht ziehen.

1998 untersuchten Mellwig KP et al mittels Positronen-Emissions-Tomographie-Messung die funktionelle Koronarreserve vor und unmittelbar nach HELP Apherese bei Patienten mit familiärer Hypercholesterinämie und dokumentierter KHK ^{14, 45}. Nach einer einzigen HELP Behandlung zeigte sich die Plasmaviskosität leicht verringert, die koronare Vasodilatationskapazität circa 30 % verbessert.

44 Patienten mit schwerer (allerdings nicht homozygoter) Hypercholesterinämie wurden 1998 von Park et al in einer unkontrollierten Fallserie untersucht. HELP kam wöchentlich zur Anwendung, nach 1-2 Jahren zeigten 73 % der Patienten eine Verbesserung des klinischen Status ⁵⁰.

4.3.2 Adsorption an Dextransulfat

Bei der Adsorption an Dextransulfat binden die positiv geladenen Apolipoprotein B Anteile von LDL und VLDL sowie von Lp(a) an die negativ geladenen Moleküle des auf einer Säule an Zellulose gebundenen Dextransulfates, nachdem in einem vorherigen Schritt das Plasma mittels Kapillarfilter separiert wurde. Die Antikoagulation wird mit Heparin durchgeführt³⁴.

Die Dextransulfat-Säulen sind nach Regeneration mehrfach verwendbar¹⁴.

Die circa 90-120 min dauerende Behandlung wird in wöchentlichen Abständen durchgeführt³⁴. Das Verfahren ist insgesamt gut verträglich^{28,34}.

Erwähnenswert ist die Tatsache, dass aufgrund der Generierung hoher Bradykininkonzentrationen³⁴ durch Blutkontakt mit Dextransulfat Patienten unter ACE-Hemmertherapie dieses Verfahren nicht anwenden dürfen, es besteht die Gefahr schwerer hypotoner Kreislaufdysregulationen^{7,33}.

Die LDL Apherese mittels Dextransulfatadsorption ist die am besten untersuchte LDL Apheresetechnik¹⁴.

Knisel untersuchte 1994 die Wirksamkeit von Immunadsorption und der Dextransulfatadsorption an acht Patienten mit familiärer Hypercholesterinämie³⁸. Bei sechs Patienten wird von einer klinischen Besserung der KHK berichtet.

Gordon veröffentlichte 1992 eine Studie an Patienten mit familiärer Hypercholesterinämie die mittels Dextransulfatadsorption behandelt wurden und beschrieb die Rate der LDL und Lp(a) Senkungen²⁷.

1995 wurde durch Thompson eine Studie zur Regression der Arteriosklerose an den Koronararterien an 39 Patienten durchgeführt (20 erhielten zusätzlich zur medikamentösen Therapie zweimal wöchentlich eine Dextransulfatapherese). Es zeigte sich eine Regression bei fünf der 20 mittels Simvastatin und Dextransulfatapherese behandelten Patienten, bei dreizehn dieser Patienten kam es zu keiner weiteren Veränderung⁶².

Kroon sowie Aengevaeren^{1,40} zeigten in Studien, dass bei Patienten mit familiärer Hypercholesterinämie die LDL Apherese zusätzlich zur medikamentösen Lipidsenkung gegenüber konventioneller medikamentöser lipidsenkender Therapie mit Statinen keine wesentlich zusätzliche Wirkung auf angiographische Endpunkte hat. Wahrscheinlich

wird die Größe vorbeschriebener atherosklerotischer Veränderungen reduziert und deren Voranschreiten aufgehalten sowie höchstwahrscheinlich die regionale Minderperfusion des Myokards bei zusätzlicher Aphereseherapie verbessert ¹⁴. In einer offenen Fallkontrollstudie von Mabuchi wurden 1998 Patienten mit heterozygoter familiärer Hypercholesterinämie mit und ohne Apheresebehandlung verglichen. In der LDL Apheresegruppe traten weniger kardiale Ereignisse auf ⁴¹. Insgesamt zeigt sich in verschiedenen randomisierten Vergleichsstudien zur Dextransulfatapherese bei familiärer Hypercholesterinämie eine signifikant größere Verringerung des Serum LDL Cholesterins als bei Patienten ohne Aphereseherapie ¹⁴.

4.3.3. Lipidfiltration / Membran-Differential-Filtration (MDF) / Doppelmembranfiltration / Doppelfiltrations-Plasmapherese(DFPP) / Kaskadenfiltration

Die Membrandifferentialfiltration (auch als Doppelfiltrations – Plasmapherese, DFPP bezeichnet) wurde von der japanischen Arbeitsgruppe um Agishi entwickelt und stellt die erste Methode der Lipidapherese dar, in welcher die Nachteile des Plasmaaustausches vermieden werden ^{22, 36}. Nach der Trennung humoraler von zellulären Bestandteilen des Blutes durch Plasmaseparation erfolgt die gröÙenselektive Filtration hochmolekularer Plasmabestandteile, indem Bestandteile mit einem Durchmesser von 25 – 40 nm an dem Lipidfilter zurückgehalten werden während andere Substanzen ungehindert durchtreten können ^{22, 36}. Der Begriff der Lipidfiltration wurde geprägt, um die technischen Neuerungen widerzuspiegeln, welche in den neunziger Jahren zu Weiterentwicklungen der Filtersysteme führten mit verbesserter Trennungseigenschaft aber auch anderen Geräteeigenschaften, wie der Möglichkeit, die Filtration bereits bei Temperaturen von 38,5 °C durchzuführen. Die Lipidfiltration wird 1-2 mal wöchentlich mit guter Verträglichkeit und Cholesterinsenkung um 60 % durchgeführt ^{14, 36}.

4.3.4. Immunadsorption

Bei der Immunadsorption wird die Entfernung des LDL und anderer Lipoproteine durch kovalent an Sepharose gebundene Antikörper gegen Apolipoprotein B erreicht; die

Antikörper werden aus dem Plasma immunisierter Schafe gewonnen. Die verwendeten Säulen sind regenerierbar¹⁴. Die Vorteile der Immunadsorption liegen in ihrer großen Selektivität und Effektivität, d.h. alle Apo-B-100 haltigen Lipoproteine werden adsorbiert. Eher nachteilig zu bewerten ist die aufwändige Technologie⁶.

In einer Studie von Richter et al 1993 zum Einfluss der LDL Immunadsorption ohne medikamentöse Senkung der Lipide zeigte sich nach dreijähriger Therapie eine verminderte Häufigkeit pectanginöser Beschwerden^{14, 53}.

Eine weitere Studie, die nicht nur die Senkung der LDL Werte beschreibt, ist 1986 von Hombach et al durchgeführt wurden. Nach der Immunadsorption konnte bei 21 von 79 Patienten eine Regression der angiographisch dargestellten Koronarstenosen gezeigt werden³².

4.3.5. Direkte Adsorption von Lipiden aus Vollblut (DALI)

Anders als bei allen zuvor genannten Aphereseverfahren, in welchen vor der LDL Elimination die Plasmaseparation steht, wird bei dieser 1996 eingeführten Form der Apherese LDL Cholesterin und Lp (a) direkt aus dem Vollblut eliminiert¹⁰. Durch Umgehung der Plasmaseparation wird der extrakorporale Kreislauf wesentlich vereinfacht mit Erhöhung des Bedienungskomforts¹⁰.

Das entnommene Blut wird mit einer ACD-A Lösung (acid citrate dextrose A) antikoaguliert¹⁰ (möglich ist auch eine zusätzliche anfängliche Heparin-gabe) und direkt über einen selektiven Adsorber geleitet. Das Adsorbermaterial besteht aus kleinen Polyacrylamidkügelchen mit einem Durchmesser von 150-200 µm, welche an Polyacrylsäure gebunden sind¹⁰. Bei einer Porengröße von 100 nm können lediglich die Plasmabestandteile des Blutes, nicht aber die zellulären Bestandteile an der elektrostatischen Interaktion zwischen negativ geladenen Polyacrylatanionen und positiv geladenen Apo B Anteilen von LDL, Lp(a) und VLDL teilnehmen¹⁰. Die Behandlungsdauer liegt zwischen 1,5 und 2 Stunden.

Nach Literaturchsicht konnten keine Studien identifiziert werden, bei denen neben Laborwerten noch andere Zielparameter bestanden; klinische Endpunkte wurden bei keiner Studie beurteilt.

In der größten prospektiven Studie wurden 63 Patienten erfasst (Hyperlipidämie, Koronarerkrankung) welche in einwöchigem Behandlungsintervall über ein Jahr beobachtet wurden ^{10,11}.

Erwähnt werden muß auch bei diesem Verfahren – wie schon bei der Dextransulfatadsorption – die Kontraindikation von ACE Hemmern bei der DALI Apherese aufgrund der Bradykinin induzierten Nebenwirkungen ¹⁰.

4.4. Vergleich der Lipidaphereseverfahren

Verfahren:		MDF	LF	HELP	DALI	DESA	IA
mittlere Absenkungsrate vor/nach Apherese in %	LDL - Chol.	56-61	61	55-60	45-67	65-72	62-69
	HDL -Chol.	26-43	6	5-17	bis 6	5-17	9-15
	Lp (a)	58-66	61	46-86	28-59	bis 49	51-70

Tab. 13 : Cholesterinsenkung durch Apherese [modifiziert nach ¹⁴]

Mittlere Protein-Eliminationsraten der LDL – Aphereseverfahren (in der Literatur angegebene prozentuale Absenkung der Ausgangswerte direkt nach der LDL Apherese bei der Behandlung des einfachen Plasmavolumens)

Wenn auch tendenziell unterschiedliche Meßgrößen wie Eliminationsraten der verschiedenen Verfahren bestehen, so lassen sich diese nicht in klinisch differente Endpunkte fassen. Im Vergleich von Dextransulfatadsorption, Immunadsorption und DALI bei Patienten mit therapierefraktärer familiärer Hypercholesterinämie konnte Bambauer vergleichbare Veränderungen von Gesamtcholesterin, LDL, HDL und Triglyceridwerten aufzeigen, die klinischen Endpunkte in den verschiedenen Patientengruppen waren ebenso ohne signifikante Unterschiede ⁵.

5. Diskussion

5.1. Lipidapherese in der Schwangerschaft

Während des normalen Schwangerschaftsverlaufes kommt es infolge hormoneller Veränderungen durch den Einfluß von Östrogen und Progesteron auf den Lipidstoffwechsel zu Veränderungen der Cholesterinkonzentrationen im Serum³⁷. Die LDL Apherese sollte als Therapie der Wahl angewendet werden bei schneller Erhöhung des LDL Cholesterins sowie der Triglyceride im Verlauf einer Schwangerschaft, da derartig schnelle Veränderungen mit erheblichen Komplikationen wie Pankreatitis oder akuter Myokardischämie verbunden sind.³⁷.

Die Lipidapherese stellt ein effektives Verfahren zur Behandlung von Hypercholesterinämien dar, welches auch während der Schwangerschaft unter Berücksichtigung besonderer Risiken für Mutter und Kind sicher eingesetzt werden kann³⁵.

5.1.1. Lipidapherese in der Schwangerschaft anhand des Fallbeispiels

Die Patientin wurde nach fünfjähriger komplikationsloser Lipidapheresebehandlung, welche die Verfahren HELP, DALI sowie LF umfasste im Juni 2005 schwanger. Dargestellt wird im Folgenden die Cholesterinveränderung im gesamten Behandlungsintervall 2000-2006 (Abbildung 6) sowie die Cholesterinveränderung in Abhängigkeit von den verwendeten Aphereseverfahren im genannten Zeitraum (Abbildung 7).

Ergänzend zeigt Abbildung 8 eine Gegenüberstellung der Gesamtcholesterin- bzw. LDL Cholesterinwerte vor, während und nach der Schwangerschaft.

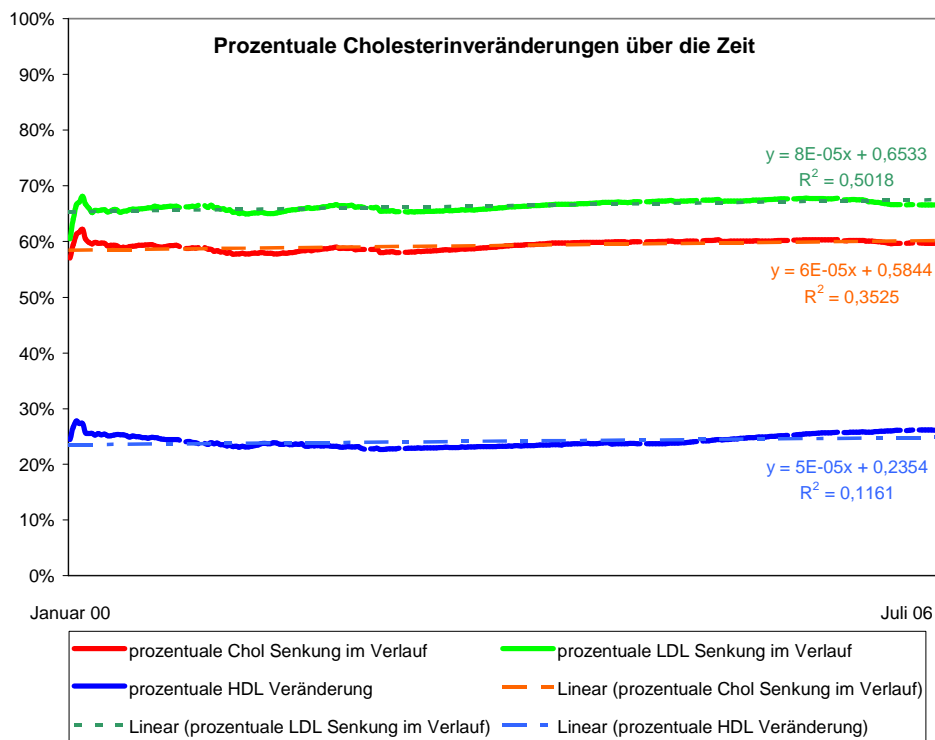


Abb. 6: Prozentuale Cholesterinveränderung über den bisherigen Behandlungszeitraum...

Geradengleichung: $y = ax - b$ (wobei die Steigung durch a und der Nulldurchgang durch b definiert ist)

R bezeichnet den Korrelationskoeffizient; der Korrelationskoeffizient beschreibt den Zusammenhang zwischen Wertepaaren und damit deren lineare Abhängigkeit; R kann Werte zwischen -1 und $+1$ annehmen

R^2 bezeichnet den Bestimmtheitsgrad (bei einer perfekten Linearität ist $R^2 = 1$, die Werte korrelieren gut linear)

Die gestrichelte Linie bezeichnet eine Trendkurve, welche versucht, einen linearen Zusammenhang zu finden. Wenn R nahe 1 , dann besteht vermutlich ein linearer Zusammenhang der Werte, je näher R gegen 0 läuft, umso geringere Linearität ist gegeben.

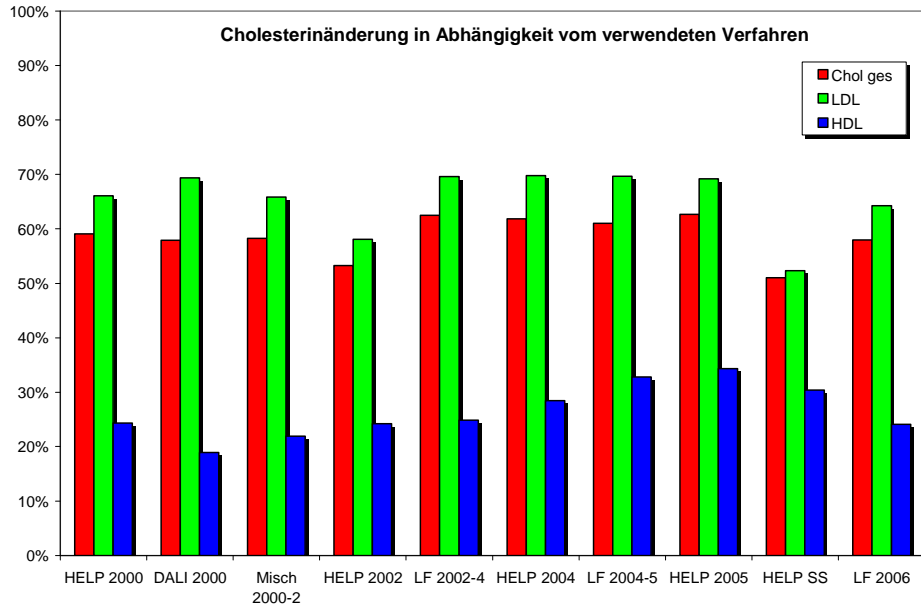


Abb. 7: Effektivität der Lipidsenkung in Abhängigkeit vom Aphereseverfahren im bisherigen Behandlungsintervall

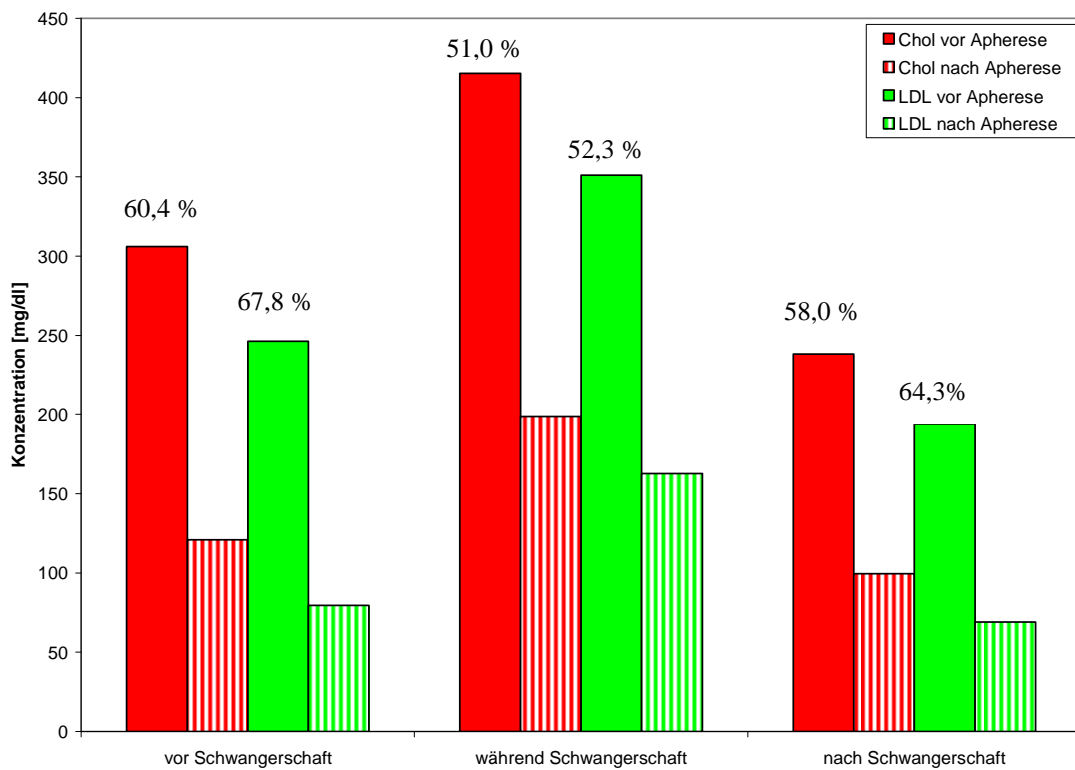


Abb.8: Gesamtcholesterin/LDL-Cholesterinwerte vor, während und nach der Schwangerschaft mit Angabe der Senkung in Abhängigkeit vom Ausgangswert in %

Nach Bekanntwerden der Schwangerschaft wurde die Patientin intensiv interdisziplinär betreut durch die Abteilungen für Gynäkologie, Nephrologie und Kardiologie.

Während der gesamten Schwangerschaft wurde als Verfahren zur Lipidapherese die heparininduzierte extrakorporale LDL Präzipitation eingesetzt.

Die bisherige lipidsenkende Medikation wurde beendet.

Abgesehen von einem zwischenzeitlich bestehenden Vena cava Kompressionssyndrom traten keine Komplikationen auf.

Die Blutdruckabfälle, welche ursprünglich als unerwünschte Nebenwirkung der HELP Therapie zu vermuten waren, wurden der vasovagalen Reaktion in der Schwangerschaft zugeschrieben.

Blutungskomplikationen traten nicht auf.

Bei Geburt zeigte sich das Kind mit normalen Serumcholesterinwerten in nur leicht wachstumsgeminderter Form.

Während der Schwangerschaft waren die Serumcholesterin- und LDL-Werte sowohl vor als auch nach Apheresebehandlung höher als die Vergleichswerte in der Vor- und Nachschwangerschaftsphase. Diese Beobachtung korreliert mit den physiologisch zu beobachtenden Veränderungen in der Schwangerschaft. Die Senkung der Cholesterinwerte durch die Apherese betrug während der Schwangerschaft im Mittel 51 %. Im Vergleich hierzu konnten vor der Schwangerschaft die Cholesterinwerte um 60,4 % und nach der Schwangerschaft um 58 % gesenkt werden. Auch die Senkung der LDL-Cholesterinwerte durch die Therapie war während der Schwangerschaft weniger deutlich (im Mittel 52,3 %) als vor bzw. nach der Schwangerschaft (mit 67,8 % bzw. 64,3 %).

Vor und in der Schwangerschaft wurde die Lipidapherese mit dem HELP Verfahren durchgeführt, nach der Schwangerschaft wurde die Lipidfiltration eingesetzt.

Nach Sichtung und Auswertung aller bestimmten Laborparameter haben alle im Behandlungsintervall verwendeten Lipidaphereseverfahren eine Effektivität von 59,67 – 66,58 % - dies ist vergleichbar mit den in der Literatur zu findenden Werten.

(Vergleich Abbildung 6 und 7 mit Tabelle 13)

5.1.2. Vergleich anhand der Literatur

Im Folgenden soll eine Zusammenfassung publizierter Fallbeispiele zur Anwendung der Lipidapherese in der Schwangerschaft gegeben werden.

1991 wurde von Archard der Fall einer schwangeren Patientin publiziert, welche bei schwerer Hypertriglyceridämie eine akute Pankreatitis entwickelte und nach zweimaliger Anwendung der Membran-Differential-Filtration innerhalb weniger Stunden eine deutliche Verbesserung der klinischen Beschwerdesymptomatik zeigte³. Der anschließende Schwangerschaftsverlauf war unauffällig.

Ein weiterer Fall einer schwangeren Patientin wird von Ahner 1993 publiziert². Hier handelte es sich um eine Patientin, welche ab der 24. Schwangerschaftswoche bei deutlicher Hypertriglyceridämie mittels Immunadsorption zur Triglyceridsenkung behandelt wurde. Auch hier zeigte sich der Verlauf der weiteren Schwangerschaft als komplikationslos.

Swoboda beschreibt 1993 den Fall einer schwangeren Patientin mit Hypertriglyceridämie und hierdurch induzierter Pankreatitis, welche ab der 24. Schwangerschaftswoche mittels Plasmaaustausch und Immunadsorption erfolgreich therapiert werden konnte⁵⁹.

Kroon et al. veröffentlichten 1994 einen Artikel, in dem von einer schwangeren Patientin berichtet wurde, welche an homozygoter familiärer Hypercholesterinämie litt und in den ersten 6 Wochen sowie von der 14.-36. Schwangerschaftswoche mittels Dextransulfatadsorption behandelt wurde³⁹. Die Dextransulfatapherese wurde zweiwöchentlich durchgeführt. Während des gesamten Schwangerschaftsverlaufs traten keine mütterlichen kardialen Ereignisse auf, Zeichen für eine kindliche Fehlentwicklung waren nicht zu erkennen, die gesamte Schwangerschaft verlief komplikationslos³⁹.

Der Fallbericht einer Patientin mit homozygoter familiärer Hypercholesterinämie und chronischer Dextransulfatadsorption wird von Teruel 1995 publiziert⁶⁰.

Nach Feststellung der Schwangerschaft wurde die Behandlung mittels Apherese für zwei Monate zunächst abgebrochen, konnte anschließend wöchentlich während des gesamten Schwangerschaftsverlaufs komplikationslos durchgeführt werden. Weder seitens der Mutter noch seitens des Kindes traten Komplikationen auf.

Von Beigel publiziert wurden die Fallbeschreibungen von zwei Frauen mit homozygoter familiärer Hypercholesterinämie, welche während ihrer insgesamt fünf Schwangerschaften mit dem Plasmaaustauschverfahren behandelt wurden. Eine Schwangerschaft musste aufgrund von Synkopen bei schwerer Aortenklappenstenose abgebrochen werden. Die übrigen vier Schwangerschaften verliefen mit dieser Therapie komplikationslos. Eine der Patientinnen wurde mittels Plasmaaustausch behandelt, dieser wurde ab der 15. Schwangerschaftswoche viermal wöchentlich durchgeführt, ab der 27. Schwangerschaftswoche 10-14 tägig bei ansteigenden Serumtriglyceridwerten und Störungen der uteroplacentaren Zirkulation. Der weitere Schwangerschaftsverlauf und die Geburt verliefen komplikationslos. Bei der gleichen Patientin wurde eine zweite Schwangerschaft drei Jahre später in gleicher Weise komplikationslos überwacht, die dritte Schwangerschaft dieser Patientin musste wegen schwerer Aortenklappenstenose terminiert werden. Die zweite Patientin erhielt während der gesamten Schwangerschaft Plasmaaustauschtherapie 10-14 tägig, kurzzeitig musste das Behandlungsintervall wegen notwendiger Endarteriektomien bei arteriovenösen Verschlüssen verlängert werden. Die Schwangerschaft und auch die 17 Monate später in gleicher Weise verlaufende zweite Schwangerschaft der Patientin verlief komplikationslos für Mutter und Kind⁹.

Cashin Hemphill publizierte 2000 den Fall einer schwangeren Patientin mit familiärer heterozygoter Hypercholesterinämie, welche vor der Schwangerschaft aufgrund eines Myokardinfarktes medikamentös behandelt wurde. Während der Schwangerschaft wurde unter Pausieren der Statinmedikation mit dem HELP Verfahren therapiert. Der weitere Verlauf zeigte sich komplikationslos¹⁶. Diese Patientin litt an einer ausgeprägten koronaren Herzerkrankung mit Notwendigkeit der vierfach aortokoronaren Bypassversorgung. Unter Statintherapie sowie entsprechender diätetischer Therapie konnten die Serumcholesterinwerte in akzeptablen Bereichen registriert werden. Die Statintherapie wurde nach Bekanntwerden der Schwangerschaft beendet, mittels diätetischer Therapie konnte der rasche Anstieg der Serumcholesterinwerte nicht verhindert werden. Somit wurde mit der zweimal wöchentlichen HELP Behandlung begonnen und bis zum Ende der 38 Wochen dauernden Schwangerschaft durchgeführt. Es gab während der Behandlung keine Zwischenfälle. Vor Behandlung betrug das Serumcholesterin 381 mg/dl, der

Wert für LDL Cholesterin lag bei 272 mg/dl. Nach der Behandlung mittels HELP wurden Serumcholesterinwerte von 247 mg/dl sowie Serum LDL Werte von 159 mg/dl gemessen. Zusammenfassend ließ sich im genannten Fall die sichere und effektive Reduktion der Serumcholesterinwerte während der Schwangerschaft im Rahmen einer HELP Apheresebehandlung dokumentieren.

Fünf schwangere Patientinnen mit familiärer Hyperlipidämie und akuter Pankreatitis wurden mittels Plasmaaustausch, Immunadsorption behandelt. Diese Fallberichte veröffentlichte Dittrich 2002²³. Retrospektiv wurden 126 extrakorporale Behandlungen beschrieben, hierbei kamen Immunadsorption, Plasmaaustausch sowie die Kombination beider Verfahren zum Einsatz. Die Behandlungsmethoden zeigten sich als sicher und effektiv, die Komplikationsrate war verglichen mit früheren Schwangerschaften niedrig. Alle Patientinnen hatten vorbestehende metabolische Funktionsstörungen (familiäre Hypertriglyceridämie). Verglichen wurden drei verschiedene Behandlungsverfahren. Das Plasmaaustauschverfahren hatte leichte Vorteile gegenüber der Immunadsorption. Die Erfahrung zeigte, dass in 82 Behandlungen während komplizierter Schwangerschaften die Reduktion des Serumcholesterinspiegels sowie die schnelle klinische Besserung der akuten Pankreatitis zu verzeichnen war.

2003 erschien der Fallbericht von Makino et al, in welchem die Behandlung von acht Frauen mit familiärer homozygoter Hypercholesterinämie mittels LDL Apherese beschrieben wird. Nur eine der Frauen, welche schon 15 Jahre mittels Apherese behandelt wurde war beschwerdefrei. Zwei Patientinnen starben an kardiovaskulären Ereignissen. Nur zwei Frauen wurden schwanger. Beide Schwangerschaften verliefen im Rahmen der zweiwöchentlichen Apheresebehandlung komplikationslos⁴².

Besonders die Lipidfiltration als auch das HELP Verfahren wirken nicht nur positiv auf das Lipidprofil einer schwangeren Frau sondern verbessern auch die Fließeigenschaften des Blutes. Dies wird erreicht durch zusätzliche Entfernung verschiedener rheologisch wirksamer Substanzen wie z.B. dem Fibrinogen²⁵.

	PA	DESA	MF	IA	HELP	Kombination zweier Verfahren
Homozygote familiäre hypercholesterinämie	2	2	0	0	0	0
Heterozygote familiäre Hypercholesterinämie	0	0	0	0	1	0
Heterozygote familiäre Hypercholesterinämie mit Pankreatitis	2 (Beginn nach der SS)	0	0	0	0	0
Hypertriglyceridämie mit Pankreatitis	3	0	1	1	0	3 (IA+PA)

Tab. 14: Zusammenfassung publizierter Fallberichte von Patientinnen mit Hyperlipoproteinämie, welche während der Schwangerschaft mittels extrakorporaler Therapie behandelt wurden [modifiziert nach ³⁷]

6. Zusammenfassung

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass bei Patienten mit homozygoter familiärer Hypercholesterinämie die Apherese als Therapieverfahren der Wahl zu sehen ist ⁴⁸.

Insgesamt gibt es in der Literatur wenige Fallbeschreibungen von Patientinnen mit familiärer homozygoter Hypercholesterinämie, welche während ihrer Schwangerschaft einer Lipidapherese unterzogen wurden.

Jedoch stellt die Lipidapherese ein effektives Verfahren der Behandlung dar und kann auch während der Schwangerschaft ohne die Risiken für Mutter und Kind außer Acht zu lassen durchgeführt werden ³⁶.

Zur Zulässigkeit der ansonsten obligatorischen Begleitmedikation bei Lipidapherese mit Statin oder Ezetimib im Falle einer Schwangerschaft divergieren die Ansichten in der Literatur. Zumindest in den hier aufgeführten Fällen konnten ebenso wie bei unserem Fall keine schädlichen Nebenwirkungen auf den Feten registriert werden.

Die Kosten pro Apheresebehandlung belaufen sich bei allen Verfahren auf 1.000 – 1.300 €. Bei einer notwendigen einmal wöchentlichen Behandlung entstehen Gesamtkosten von 40.000 – 65.000 € pro Jahr⁶⁴, dies entspricht etwa dem drei- bis vierfachen einer Dialysebehandlung oder etwa dem heutigen Preis eines Mittelklasseautos. Ein hoher Preis, der aber durch die Tatsache relativiert wird, dass diese Patienten im Erwerbsleben verbleiben. Wünschenswert wäre eine Methode, die die mehrmalige Verwendung der Filter gestattet.

7. Literaturverzeichnis

1. Aengevaeren WR, Kroon AA, Stalenhoef AF et al. Low density lipoprotein apheresis improves regional myocardial perfusion in patients with hypercholesterolemia and extensive coronary artery disease. LDL Apheresis Atherosclerosis Regression Study (LAARS).
J Am Coll Cardiol (1996) ; 28 (7): 1696-1704
2. Ahner R, Speiser P, Swoboda K et al. Hyperlipidemia – induced pancreatitis in pregnancy. Successful long – term treatment by extracorporeal elimination of triglyceride-rich lipoproteins.
Gynakol Geburtshilfliche Rundsch (1993) ; 33 Suppl 1 : 337
3. Archard JM, Westeel PF, Moriniere P et al. Pancreatitis related to severe hypertriglyceridemia during pregnancy treatment with lipoprotein apheresis.
Intensive care Med (1991) ; 17: 236-237
4. AWMF, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften; Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie- Herz – und Kreislaufforschung; Indikation zur LDL Elimination als extrakorporales Hämotherapieverfahren (LDL Apherese).
Z Kardiol 86 (1997) : 487-482
5. Bambauer R Low density Lipoprotein Apheresis: Clinical Results with different Methods.
Artif Organs (2002) ; 26 (2) : 133-139
6. Bambauer R, Latza R Ist die Lipoprotein(a) Apherese zur kardiovaskulären Risikoreduktion notwendig
Dialyse aktuell (2005) ; 9 (5) : 14-19
7. Bambauer R, Olbricht C, Schoeppe E, Low density lipoprotein apheresis for prevention and regression of atherosclerosis: clinical results.
Ther Apher Dial (1997) ; 1 (3) : 242-248
8. Bambauer R, Schiel R, Latza R. Low-density Lipoprotein Apheresis: An Overview.
Ther Apher Dial (2003) ; 7(4): 382-390

9. Beigel Y, Bar J, Cohen M et al: Pregnancy outcome in familial homozygous hypercholesterolemic females treated with long term plasma exchange. *Acta Obstet Gynecol Scand* (1998); 77: 603-608
10. Bosch T, Keller C, Vollblut-LDL-Apherese mit DALI. *Lipidreport* (2002); 9 : 24–28
11. Bosch T, Schenzle D, Dräger J for the DALI Study group. Direct adsorption of LDL und Lp(a) from whole blood: results of the first clinical long term study using DALI. *J Clin Apher* (2002); 17: 161-169
12. BRAUN, Melsungen AG H.E.L.P. Wissenschaftliche Informationen, Ein Verfahren zur Therapie schwerer Fettstoffwechselstörungen, <http://www.help-therapie.de/an/verfahren.cfm>
13. Braunwald´s Heart Disease, A Textbook of Cardiovascular Medicine; 7 th Edition; Elsevier Saunders (2005): 1013-1032
14. Bundesausschuss der Ärzte und Krankenkassen, Zusammenfassender Bericht des Arbeitsausschusses „Ärztliche Behandlung“ des Bundesausschusses der Ärzte und Krankenkassen über die Beratungen gemäß § 135 Abs. 1 SGB V vom 25.07.2003; Therapeutische Hämapheresen, selektive Verfahren mit Plasmadifferentialtrennung
15. Bundesverband Medizintechnologie e.V. (BVMed) „Die Therapeutische Apherese – der Einsatz innovativer extrakorporaler Therapieverfahren, 2001, 1-4
16. Cashin-Hemphill L, Noone M, Abbott J et al, Low density lipoprotein apheresis during pregnancy. *Am J Cardiol* (2000); 86 (10): 1160
17. De Chalain TM, Michel WL, Berger GM : Hyperlipidemia, pregnancy and pancreatitis. *Surg Gynecol Obstet* (1988); 167 (6): 469-473
18. Deutsche Arbeitsgemeinschaft für klinische Nephrologie e.V. Dialysestandard 2006, 34-45

19. Deutsche Gesellschaft für Kardiologie- Herz- und Kreislaufforschung (DGK), Leitlinie „Diagnose und Behandlung der chronischen koronaren Herzerkrankung“ Ziele in der Sekundärprävention, Erstelldatum 22.06.1998, letzte Überarbeitung 18.03.2003
20. Deutsche Gesellschaft zur Bekämpfung von Fettstoffwechselstörungen und ihren Folgeerkrankungen DGFF e.V., Empfehlungen zur „Vereinheitlichung von Referenzwerten für das Lipidprofil auf Laborberichten“ März 2005, <http://www.lipid-liga.de/inhalt/empfehlungen.htm#index6>
21. Deutsche Gesellschaft zur Bekämpfung von Fettstoffwechselstörungen und ihren Folgeerkrankungen DGFF e.V. „Diagnose und Therapie von Fettstoffwechselstörungen“ März 2006, <http://www.lipid-liga.de/inhalt/empfehlungen.htm>
22. Diamed Medizintechnik, Technik der Lipidfiltration – Betrachtungen zur Wirksamkeit und Verträglichkeit auf Grundlage medizinischer und biochemisch-physikalischer Daten; <http://www.diamed-koeln.de/de/ldlapherese.php>
23. Dittrich E, Schmaldienst S, Langer M et al Immunoadsorption and Plasma Exchange in Pregnancy
Kidney Blood Press Res (2002); 25: 232-239
24. Donner MG, Richter WO, Schwandt P; Long term effect of LDL Apheresis on coronary heart disease.
Eur J Med Res (1997); 16 (2): 270-274
25. Drager J , Petzold S, Ristau H et al.: QUASA – the apheresis registry . Z Kardiol (2003); 92 (suppl. 3): III 68-72
26. Goldstein JL, Brown MS. Molecular Medicine. The Cholesterol Quartet.
Science (2001); 292 (5520): 1310-1312
27. Gordon BR, Kelsey SF, Bilheimer DW et al. Treatment of refractory familial hypercholesterolemia by low density lipoprotein apheresis using an automated dextran sulfate cellulose adsorption system. The Liposorber Study Group.
Am J Cardiol (1992); 70(11): 1010-1016

28. Gordon BR, Kelsey SF, Dau PC et al, Long term effects of low density lipoprotein apheresis using an automated dextran sulfate cellulose adsorption system.
Am J Cardiol (1998); 81: 407-411
29. Harrison´s Principles of Internal Medicine; 16 th Edition, Mc GrawHill (2005), 2286-2298
30. Hennerici M, Kleophas W, Gries FA; Regression of carotid plaques during low density lipoprotein cholesterol elimination.
Stroke (1991); 22 (8): 989-992
31. Hollman G, Olsson AG, Ek AC, Disease knowledge and adherence to treatment in patients with familial hypercholesterolemia.
J Cardiovasc Nurs (2006); 21 (2):103-108.
32. Hombach V, Borberg H, Gadzkowski A et al: Regression of coronary sclerosis in familial hypercholesterolemia IIa by specific LDL apheresis.
Dtsch Med Wochenschr (1986); 111 (45): 1709-1715
33. Keller C, Gruetzmacher P, Bahr F et al: LDL apheresis with dextran sulphate and anaphylactoid reactions to ACE inhibitors.
Lancet (1993); 340: 60-61
34. Keller C, Stellenwert der LDL Apherese in der Behandlung der Hypercholesterinämie und ihrer artherosklerotischen Gefäßkomplikationen, Dextransulfatzellulose LDL Apherese
Lipidreport (2002); 11: 18-23
35. Klingel R, Göhlen B, Fassbender C et al Lipidapherese in der Schwangerschaft, Grundlagen einer interdisziplinären Indikationsstellung.
Lipidreport (2002); 11: 29-32
36. Klingel R, Göhlen B, Fassbender G et al. Fortschritte der Lipidapherese am Beispiel der Membran-Differential-Filtration/Lipidfiltration.
Lipidreport (2002); 11: 12-16
37. Klingel R, Göhlen B, Schwarting A et al: Differential indication of lipoprotein apheresis during pregnancy.
Ther Apher Dial (2003); 7(3): 359-364

38. Knisel W, Pfohl M, Muller M et al, Comparative long term experience with immunoadsorption and dextran sulfate cellulose adsorption for extracorporeal elimination of low density lipoproteins.
Clin Investig (1994); 72(9): 660-668
39. Kroon A, Swinkels D, Dongen V-P et al, Pregnancy in a patient with homozygous familial hypercholesterolemia treated with long term low density lipoprotein apheresis.
Metabolism (1994); 43: 1164-1170
40. Kroon AA, Aengevaeren WRM, van der Werf T, et al. LDL Apheresis regression study LAARS. Effect of aggressive versus conventional lipid lowering treatment on coronary atherosclerosis.
Circulation (1996); 93: 1826-1835
41. Mabuchi H, Koizumi J, Shimizu M et al. Long term efficacy of low density lipoprotein apheresis on coronary heart disease in familial hypercholesterolemia. Hokuriku FH LDL Apheresis Study Group.
Am J Cardiol (1998); 82 (12): 1489-1495
42. Makino H, Harada-Shiba M Long term Effect of Low density Lipoprotein Apheresis in Patients with homozygous familial hypercholesterolemia.
Ther Apher Dial (2003); 7(4): 397-401
43. Marais AD, firth JC, Blom DJ , Homozygous familial hypercholesterolemia and its management.
Semin Vasc Med (2004); 4(1): 43-50.
44. Mellwig K, Heparininduzierte extrakorporale LDL Präzipitation (HELP).
Lipidreport (2002); 11: 5-10
45. Mellwig KP, Baller D, Gleichmann U et al. Improvement of coronary vasodilatation capacity through single LDL apheresis.
Atherosclerosis (1998); 139(1): 173-178
46. Mellwig KP, Schmidt HK, Gleichmann U. Lipidapherese: Maximaltherapie bei Hypercholesterinämie.
Herz/Kreisla (1997); 29: 176-180

47. Mutschler, Ernst, Arzneimittelwirkungen, Lehrbuch der Pharmakologie und Toxikologie, 7. Auflage, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH Stuttgart, (1997): 431-439
48. Naoumova RP, Thompson GR, Soutar AK. Current management of severe homozygous hypercholesterolemias.
Curr Opin Lipidol (2004); 15(4): 413-422
49. NCEP National Cholesterol Education Program. Executive Summary of the third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP). Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults, JAMA 2001, 285 pp 2486-2497
<http://www.nhlbi.nih.gov/guidelines/cholesterol>
50. Park JW, Merz M, Braun P. Effect of HELP LDL Apheresis on outcomes in patients with advanced coronary atherosclerosis and severe hypercholesterolemia
Atherosclerosis (1998); 139(2): 401-409
51. Pschyrembel, Klinisches Wörterbuch, 258. Auflage, de Gruyter (1998)
52. Ramin KD, Ramin SM, Richey SD et al: Acute pancreatitis in pregnancy.
Am J Obstet Gynecol (1995); 173(1): 187-191
53. Richter W, Jacob BG, Ritter MM et al. Three year treatment of familial heterozygous hypercholesterolemia by extracorporeal low density lipoprotein immunoadsorption with polyclonal apolipoprotein B antibodies.
Metabolism (1993); 42(7): 888-889
54. Richter WO, Schwandt P, Low density lipoprotein apheresis.
Lancet (1995); 346 (8967): 116-117
55. Sanderson SL, Iverius PH, Wilson DE. Successful hyperlipemic pregnancy.
JAMA (1991); 265 (14): 1858-1860
56. Schuff W, Clinical long-term-results of H.E.L.P.– Apheresis.
Z Kardiol (2003); 92 (Suppl 3): III 28-29

57. Schuff W, Gohlke H, Bartmann U et al, The HELP LDL apheresis multicentre study, an angiographically assessed trial on the role of LDL apheresis in the prevention of coronary hart disease.II. Final evaluation of the effect of regular treatment on LDL cholesterol plasma concentration and the course of coronary heart disease. The HELP Study Group. Heparin induced extra-corporeal LDL precipitation.
Eur J Clin Invest (1994); 24 (11): 724-732
58. Seidel D, Wieland H. Ein neues Verfahren zur selektiven Messung und extrakorporalen Elimination von low density Lipoproteinen.
J Clin Chem Clin Biochem (1982); 20: 684-685
59. Swoboda K, Derfler K, Koppensteiner R et al. Extracorporeal lipid elimination for treatment of gestational hyperlipidemic pancreatitis.
Gastroenterology (1993); 104: 1560-1562
60. Teruel J, Lasuncion M, Navarro J et al, Pregnancy in a patient with homozygous familial hypercholesterolemia undergoing low-density lipoprotein apheresis by dextran sulfate adsorption
Metabolism (1995); 44: 929-933
61. Thomas, Lothar: Labor und Diagnose, Indikation und Bewertung von Laborbefunden für die medizinische Diagnostik, 5. Auflage, TH Books (1998), 171-213
62. Thompson GR, Maher VMG, Matthews S et al. Familial hypercholesterolaemia regression study: a randomized trial of low density lipoprotein apheresis.
Lancet (1995);345: 811-816
63. Thompson J, Thompson P, A systematic review of LDL apheresis in the treatment of cardiovascular disease.
Atherosclerosis (2006); 189 (1): 31-38
64. Wanner C, Hörl W Dialyseverfahren in Klinik und Praxis, 6. vollständig neu bearbeitete Auflage; 2004 Georg Thieme Verlag Stuttgart Absatz: LDL-Aphereseverfahren von Schettler V und Wieland E S 116-133.
65. Yokoyama S Brief History of Low density Lipoprotein Apheresis.
Ther Apher Dial (2003); 7(4): 378-381

Abkürzungsverzeichnis:

Acetyl-CoA	Acyl-Coenzym A
Apo	Apolipoprotein
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften
BUB Richtlinien	Richtlinien zu Untersuchungs- und Behandlungsmethoden
Chol	Cholesterin
Chy	Chylomikronen
CSE	Cholesterinsynthese-Enzym
CrP	C-reaktives Protein
DALI	Direkte Adsorption von Lipiden aus Vollblut
DESA	Dextransulfatadsorption
DFPP	Doppelfiltrationsplasmapherese
DSA	Digitale Subtraktionsangiographie
HDL	High density lipoprotein
HELP	Heparin induzierte extrakorporale LDL Präzipitation
HMG-CoA	β -Hydroxy- β -Methylglutaryl-Coenzym-A
IA	Immunadsorption
IDL	Intermediate density lipoprotein
KHK	Koronare Herzerkrankung
LCAT	Lecithin-Cholesterol-Acyltransferase
LDL	Low density lipoprotein
Lp(a)	Lipoprotein (a)
MDF	Membran-Differential-Filtration
pAVK	peripher arterielle Verschlusskrankheit
PL	Phospholipide
Prot	Protein
TG	Triglyceride
VLDL	Very low density lipoprotein

Danksagung

Besonders bedanken möchte ich mich bei Herrn Prof. Dr. Hennemann für die Überlassung des Themas und die Betreuung der Arbeit sowie seinen Glauben an ein gutes Gelingen.

Ferner danke ich Herrn Oberarzt Dr. Buchholz für seine freundliche und hilfreiche Unterstützung.

Mein besonderer Dank gilt meinen Eltern für ihre stets liebevolle Unterstützung sowie Frau Dr. Hanne Weinand und Herrn Wolfram Machann, die mich als enge Freunde seit meinem Studium begleiten und unterstützen.

Ganz besonders danken möchte ich Herrn Dr. Axel Jakob für all seine Geduld und Hilfe sowie die Ermutigungen zu allen Zeiten an das Gelingen dieser Arbeit zu glauben.

Danke.

Lebenslauf

Persönliche Daten:

Name:	Schellenberger
Vorname:	Anna
Geburtsdatum:	15.10.1978
Geburtsort:	Meiningen
Wohnort:	96450 Coburg Alexandrinenstraße 7
Staatsangehörigkeit:	deutsch
Familienstand:	ledig

Schulbildung:

August 1985 - Juni 1991:	Grundschule Jüchsen
August 1991 – Juni 1997:	Henflinggymnasium Meiningen
29.06.1997:	Abitur

Studium:

November 1997 – Mai 2004:	Studium der Humanmedizin Julius – Maximilian – Universität Würzburg
September 1999	Ärztliche Vorprüfung
März 2001	Erster Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
März 2003	Zweiter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
Mai 2004	Dritter Abschnitt der Ärztliche Prüfung
27.05.2004	Studienabschluß

Berufliche Daten:

Juli 2004 – Oktober 2004:	Ärztin im Praktikum am Klinikum Coburg Innere Medizin / Fachabteilung für Kardiologie
01.10.2004	Approbation als Ärztin (§ 3 der Bundesärzteordnung)
seit Oktober 2004	Assistenzärztin am Klinikum Coburg Innere Medizin / Fachabteilung für Kardiologie

Anna Schellenberger

Coburg, Januar 2007