

MEDIZINISCHE UNIVERSITÄT GRAZ

Gibt es einen Zusammenhang zwischen Myokardinfarkt und Lipoprotein(a) und gibt es eine Möglichkeit dies zu beeinflussen?

Kathrin Ecker

Matr.Nr.: 0633135

BAKKALAUREATSARBEIT

Begutachterin: Dr.ⁱⁿ Anna Gries

Harrachgasse 21/V

A-8010 Graz

Lehrveranstaltung: Physiologie

Eingereicht am: 03. Juni 2009

Ehrenwörtliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Bakkalaureatsarbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe. Weiters erkläre ich, dass ich diese Arbeit in gleicher oder ähnlicher Form noch keiner anderen Prüfungsbehörde vorgelegt habe.



eigenhändige Unterschrift

Graz, am 01. Juni 2009

Inhalt

1. Einleitung	4
2. Koronare Herzerkrankung	6
2.1 Definition und Pathogenese	6
2.2 Verminderte Koronarreserve	6
2.3 Arteriosklerose.....	7
2.4 Angina pectoris.....	8
2.5 Myokardischämie.....	9
3. Myokardinfarkt/ Herzinfarkt	10
3.1 Definition und Pathogenese	10
4. Prävention.....	14
5. Lipoprotein (a).....	16
5.1 Aufbau und Struktur.....	16
5.2 Metabolismus	18
6. Lp(a) und KHK	20
6.1 Methode	20
6.2 Diskussion	28
6.3 Übersichtstabelle der gewählten Artikel.....	30
7. Schlussfolgerung	32
8. Einschränkungen	34
9. Resümee für die Praxis.....	34
10. Begriffserklärung.....	36
11. Inhaltsverzeichnis	36

1. Einleitung

Anhand der aktuellen Jahresergebnisse der Todesursachenstatistik in Österreich wird klar ersichtlich, dass die Anzahl der Todesfälle durch Herz-Kreislauf-Erkrankungen nach wie vor den bedeutendsten Anteil der Gesamttodesfälle einnimmt (Statistisches Bundesamt (24.4.2009)). In diesem Jahrhundert hat die koronare Herzkrankheit weltweit zugenommen und gilt laut WHO als häufigste Todesursache (Weltgesundheitsorganisation (23.4.2009)).

2007 wurden 32.864 Sterbefälle durch Krankheiten des Herz-Kreislauf-Systems verursacht, welche mit 44% die Hauptgruppe der Todesursachen bildet. Unter den kardiovaskulären Todesursachen sind der Herzinfarkt und der Schlaganfall am häufigsten. Jenseits des 70. Lebensjahres werden die Herz-Kreislauf-Krankheiten zur Todesursache Nummer eins und ab 90 machen sie dann 65,3% der Todesfälle aus. An Herzinfarkt verstarben 2007 5.744 Personen, das sind 7,7% aller Sterbefälle. Männer erkranken besonders im Alter ab 40 Jahren. Statistisch betrachtet haben Männer eine mehr als doppelt so hohe Sterberate aufgrund von Herzinfarkt wie Frauen (cardiologycompass (24.4.2009)).

Die Behandlung von Herz-Kreislauf-Erkrankungen stellt nicht nur aus rein medizinischer Sicht eine Herausforderung dar. Auch im Bereich der Gesundheitspolitik ist eine effiziente und bedarfsgerechte Versorgung mit starken Kosten verbunden. Demzufolge verursacht diese Krankheitsgruppe auch die meisten Krankenhausaufnahmen und Krankheitstage. So wurden für Gesundheit 2006 rund 26 Mio. Euro ausgegeben (Statistisches Bundesamt 24.4.2009)).

Der Herzinfarkt wird ausgelöst durch eine Durchblutungsstörung im Herzen. Eine Verengung der zuführenden Gefäße oder ein Blutgerinnsel führt dazu, dass das Herzmuskelgewebe unterversorgt wird und in weiterer Folge abstirbt.

Heute können mehrere Risikofaktoren herausgearbeitet werden, die die Entstehung und Entwicklung einer koronaren Herzkrankheit beeinflussen. Dabei erfolgt eine

Differenzierung zwischen nicht veränderbaren und veränderbaren Risikofaktoren (Mewis et al. 2006, S.132-137).

Ein ungesunder Lebensstil zählt neben dem Alter zu den Hauptrisikofaktoren. Plötzlich auftretende Stresssituationen können die Erkrankung auslösen. Ebenso sind Bluthochdruck, Fettstoffwechselstörungen, Diabetes mellitus, Übergewicht, Rauchen und Bewegungsmangel Faktoren, die einen Herzinfarkt begünstigen. Neben diesen klassischen Risikofaktoren wurden in den letzten Jahren noch andere Faktoren entdeckt. Das Lipoprotein(a) ist zwar ein Partikel aus Fett und Protein gehört aber zur Gruppe der unveränderbaren Risikofaktoren, bei denen ein hoher kausaler Zusammenhang gegeben ist (Zehetgruber, Wallner o.J, S.96).

Im Rahmen der vorliegenden Arbeit liegt besonderes Augenmerk auf dem Herzinfarkt. Ziel ist es, einen Risikofaktor für Herz- und Kreislauferkrankungen näher zu beleuchten. Neben Lebensstil und Umweltfaktoren wird vor allem der genetisch bedingte Lipoprotein(a) Faktor beschrieben. Dabei unterstützt eine Literaturrecherche den Einfluss des Lipoprotein(a) herauszuheben. Daraus ergibt sich folgende Forschungsfrage: „Gibt es einen Zusammenhang zwischen dem Myokardinfarkt und dem Lipoprotein(a) und gibt es eine Möglichkeit dies zu beeinflussen?“

2. Koronare Herzerkrankung

2.1 Definition und Pathogenese

Schmerz, der nicht spricht,

erstickt das volle Herz und macht es brechen. (William Shakespeare)

Nach Pschyrembel wird eine koronare Herzerkrankung oder ischämische Herzerkrankung als „Erkrankung uneinheitlicher Ätiologie, die pathophysiologisch durch eine primäre Koronarinsuffizienz gekennzeichnet ist“ definiert (Pschyrembel (24.4.2009)).

Eine koronare Herzkrankheit bezeichnet eine atherosklerotische und/oder thrombotische Verengung (Stenose) der Herzkranzgefäße. Die arterielle Verschlusskrankheit des Herzens führt zu einer mangelhaften Sauerstoffversorgung der betroffenen Muskelregion, welche bei vollständigem Gefäßverschluss zugrunde gehen kann (Kaltenbach 2000, S.117).

Als Folge einer generalisierten Arteriosklerose können klinische Symptome einer Angina pectoris, eines Myokardinfarktes, von Herzrhythmusstörungen oder von Herzinsuffizienz aufeinanderfolgen. Die verschiedenen Stadien der ischämischen Herzerkrankung können im Laufe von Jahrzehnten durchlaufen werden, sie können aber auch sehr plötzlich innerhalb weniger Stunden auftreten (Erdmann 2000, S.295).

2.2 Verminderte Koronarreserve

Eine verminderte Koronarreserve (ischämische Anoxie) ist kennzeichnend für eine koronare Herzkrankheit. Die Koronarreserve ermöglicht es, den Sauerstoffbedarf des Myokards an eine körperliche oder psychische Belastung anzupassen und kann bei Erfordernis die Durchblutung auf das 5fache des Ruhewertes steigern (Silbernagl, Lang 2005, S.218).

Unter Koronarreserve versteht man die Differenz aus maximaler Koronardurchblutung und Koronardurchblutung in Ruhe und diese beträgt bei gesunden Menschen zirka 4-5 Liter (Lehnert, Schuster 2001, S.338).

2.3 Arteriosklerose

Hauptursache der koronaren Herzerkrankung ist eine Verengung der Arterien, durch Arteriosklerose in über 90% der Fälle. Von einer Koronarsklerose spricht man bei Manifestation der Arteriosklerose an den epikardialen Kranzgefäßen (Lehnert, Schuster 2001, S.338).

Die Vorstellungen über die Entstehung der arteriellen Verschlusskrankheit werden heute von der „Response-to-injury-Hypothese“ geprägt. Fettstreifen sind die am frühesten sichtbaren Zeichen, aus denen sich später fibröse Plaques oder Atherome bilden. Dabei handelt es sich um eine Akkumulation von lipidreichen Monozyten, Makrophagen, Schaumzellen, T-Lymphozyten, Bindegewebe sowie von Cholesterinkristallen in der Intima. Makrophagen setzen reaktive Sauerstoff-Radikale frei, die eingewandertes LDL oxidativ modifizieren welche wiederum das Endothel schädigen und darin gebildetes Stickstoffmonoxyd unwirksam machen. Der Wegfall der NO-Wirkung hemmt seine vasodilatatorische Wirkung und begünstigt somit die Bildung von Spasmen (Renz-Polster et al. 2006, S.65-67).

Unter dem Einfluss toxischer Produkte aus den Makrophagen kommt es zur Thrombo- und Monozytenadhäsion. Die Wachstumsfaktoren der Thrombozyten bewirken eine Proliferation kontraktiler glatter Muskelzellen. Durch die Aufnahme von oxidiertem LDL werden auch aus ihnen Schaumzellen, die in einen produktiven Status mit Bildung von Bindegewebsmatrix aus elastischen Fasern, Kollagenfibrillen und Proteoglykanen die Atherombildung begünstigen. Eine Ansammlung von Lipiden erfolgt in Form von Cholesterin oder Cholesterinestern. Zusätzlich sind die Plaques häufig mit dem Bakterium *Chlamydia pneumoniae* infiziert. Durch die Ausweitung des Gefäßes wachsen die atherosklerotischen Plaques letztendlich in das Lumen hinein und bewirken eine Lumeneinengung, die zur koronaren Herzkrankheit führen kann. Thromben können das Restlumen verlegen und periphere Embolien verursachen. Aufgrund einer Ruptur der Atherome kommt es zu intramuralen Blutungen und Bildung eines okkludierenden Thrombus der Ischämie bzw. Infarkt bewirkt (Erdmann 2000, S.316-325).

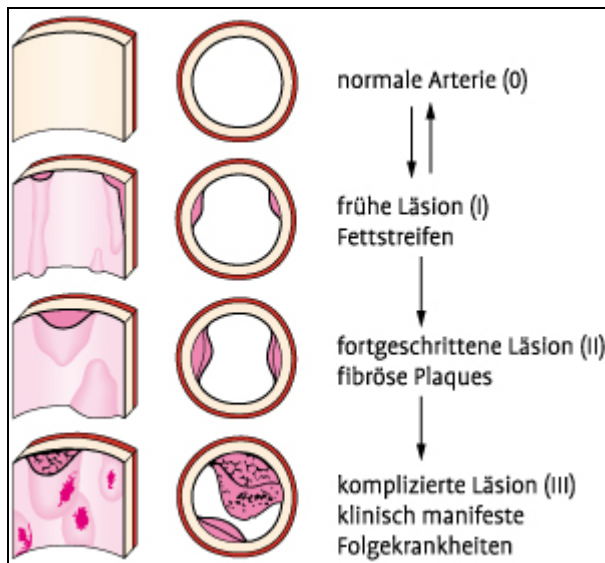


Abb.1: Stadieneinteilung nach der WHO aus Pschyrembel (Pschyrembel (24.4.2009)).

Eine verminderte Koronarreserve macht sich häufig dadurch bemerkbar, dass bereits in Ruhe ein erhöhter Sauerstoffbedarf besteht. Die Kraft, die das Myokard pro Wandquerschnittfläche braucht, um den erhöhten Aortendruck zu überwinden bzw. zum Volumenauswurf aufbringen muss, ist dabei entscheidend. Erreicht das Herz ein kritisches Gewicht von 500g, steigt der O₂ Bedarf sehr stark an, der auch durch die maximale Koronarreserve nicht mehr adäquat gedeckt werden kann (Silbernagl, Lang 2005, S.220).

2.4 Angina pectoris

Die Angina pectoris (Stenokardie) liefert ein typisches Beschwerdebild der Koronarinsuffizienz. Durch die Arteriosklerose ist der poststenotische Blutdruck wesentlich kleiner als der mittlere diastolische Aortendruck und es muss bereits in Ruhe auf die Koronarreserve zurückgegriffen werden, um den Widerstand auszugleichen (Silbernagl, Lang 2005, S.218). Von einer Angina pectoris spricht man bei einer hochgradigen Verengung über 70%, die in mindestens einer der drei großen Koronararterien auftritt. Zusätzlich können eine hypertrophisch obstruktive

Kardiomyopathie (HOCM), Klappenvitien, ein schlecht eingestellter Hypertonus oder Vasospasmen diese Krankheit beeinflussen (Mewis et al. 2006, S144), welche sich häufig bei körperlicher und/oder psychischer Anstrengung in Form eines linksseitigen thorakalen Engegefühls zeigt, dessen Schmerz in Arm und Hals ausstrahlt. Dyspnoe und Müdigkeit sind weitere Ausdrucksformen der Angina pectoris. Die Dauer der Symptomatik hilft bei der Differenzierung zwischen einer stabilen und einer instabilen Angina pectoris. Hält sich die Schmerzintensität von max. 20 Minuten über Monate bei gleichbleibender Belastung und Lokalisation, welche durch Nitroglyzeringabe sistiert, spricht man von der stabilen Angina pectoris. Dem gegenüber steht das akute koronare Syndrom in Form einer instabilen Angina pectoris, eines akuten Herzinfarkts oder eines plötzlichen Herztodes. Zu den seltenen Formen der Angina zählen die Prinzmetal-Angina, Gefäßanomalien und embolischer Koronarverschluß (Schunkert, Kromer 1999, S.2-13)).

Der Schweregrad der Einteilung der Angina pectoris erfolgt nach der Klassifikation der Canadian Cardiovascular Society (CCS). Der instabilen Angina liegt meist eine Plaqueruptur zugrunde, welche nachfolgend einen Thrombus bildet. Infolge der instabilen Angina pectoris liegt das Risiko für einen plötzlichen Myokardinfarkt bei 20% (Lehnert, Schuster 2001, S.339).

2.5 Myokardischämie

Unter normalen Bedingungen deckt das Myokard seinen Energiebedarf aus freien Fettsäuren, Glucose und Lactat. Diese Substrate werden zur aeroben ATP-Bildung verwendet, in Folge dessen werden aus 1 mol Glukose 38 mol ATP gewonnen. Durch die Ischämie erfolgt eine Unterbrechung der Blutzufuhr, die die anaerobe Glykolyse aktiviert. Dabei entstehen Lactat und H⁺ Ionen. Die ATP-Ausbeute ist damit sehr mager mit nur 2 mol ATP und vermehrtem Abbau energiereicher Kreatinphosphate. Schließlich führt die Ansammlung von organischem Phospat und H⁺ Ionen zu einer Störung der Myokardkontraktion. Dauert die Ischämie länger an, entwickelt sich eine intrazelluläre Azidose mit Hemmung der Glykolyse und einer Freisetzung der intrazellulären Enzyme in das Blut (Erdmann 2000, S.312-316).

3. Myokardinfarkt/ Herzinfarkt

3.1 Definition und Pathogenese

Der Herzinfarkt wird unter Pschyrembel beschrieben als, „Nekrose eines umschriebenen Herzmuskelbezirks, meist akut auftretende lebensbedrohlichen Komplikationen (Akutes Koronarsyndrom) bei koronarer Herzkrankheit mit typischen klinischen Symptomen und laborchemischen Veränderungen“ (Pschyrembel (27.4.2009)).

Eine ischämische Myokardnekrose bezeichnet das Absterben von Herzmuskelgewebe. Kommt die Durchblutung in den Koronarien zum Stillstand, kann die Ischämie zu einer Dilatation des Myokards führen. Nach 6-10 Minuten tritt der mechanische Herzstillstand ein. Irreversible Störungen an Muskelzellen des Herzens (Nekrosen) folgen nach 30 Minuten (Hick, Hick 2002, S.70, 71).

Charakterisierend sind dabei der schwere Präkordialschmerz, hämodynamische Auswirkungen sowie Störungen der Erregungsleitung und Rückbildung durch die Unterbrechung der Sauerstoffzufuhr am Herzmuskel. Nach etwa 4-6 Stunden Unterbrechung der Blutzufuhr erreicht der Infarkt seine endgültige Größe, wobei das Ausmaß der Kollateralisierung entscheidend ist. Je nach Merkmal wird beim akuten Herzinfarkt zwischen dem transmuralen Infarkt mit persistierenden ST-Strecken-Hebungen und dem Infarkt ohne ST-Strecken-Hebungen unterschieden (Mewis et al. 2006, S.187). Um die Diagnose eines akuten Myokardinfarkts zu sichern, hat die WHO Richtlinien herausgegeben, denen zufolge 2 der 3 Kriterien vorliegen müssen.

Herzinfarkt:

1. Infarkttypische Beschwerden, anhaltende typische Angina pectoris.
2. Ischämietypische Veränderungen auf seriellen EKGs mit 12 Ableitungen.
3. Anstieg und Abfall spezifischer Herzmuskelenzyme im peripheren Blut (WHO-Richtlinien aus Gerlach, Wagner et al. 2000, S.173).

In 94% der Fälle liegt eine Arteriosklerose mit konsekutiver Thrombose vor, die zum Tod führt (Gerlach et al. 2000, S.173), wo hingegen nur 6% der Todesfälle ein angiographisch normales Koronargefäß aufweisen. Neben der Atherosklerose sind

Arthritis, Wandverdickung der Koronarien (Amyloidose, Mediastinalbestrahlung), Embolien (infektiöse Endokarditis, Mitralklappenprolax,...), angeborene Anomalien der Koronarien (Fisteln, Aneurysma), Kokainabusus, Koronarspasmen (am häufigsten) Auslöser eines Myokardinfarkts (Mewis et al. 2006, S.187-188).

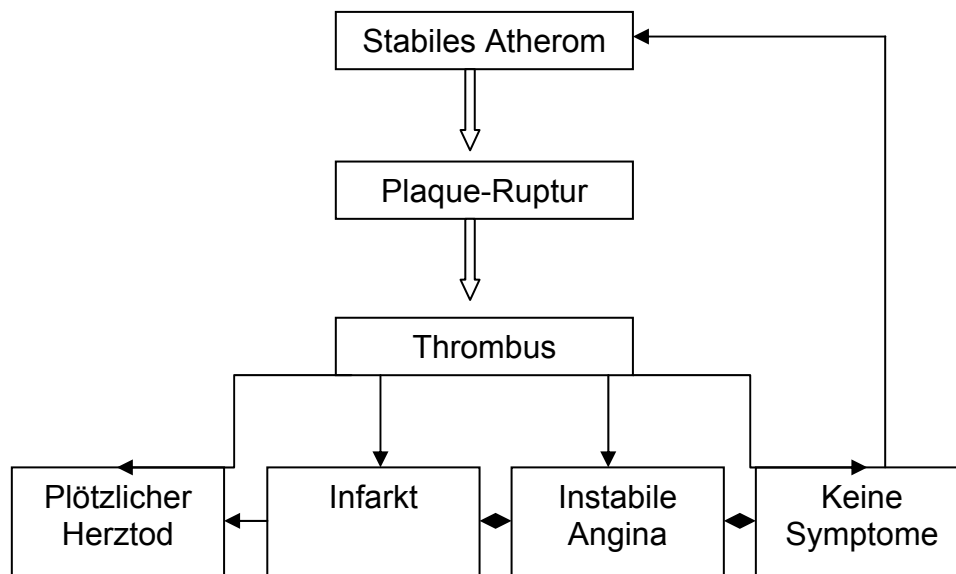


Abb.2: Thrombusbildung (nach Lehnert; Schuster 2001, S.352)

Turbulenzen und Atheromrupturen mit Kollagenexposition begünstigen die Thrombusbildung. In der Regel werden dadurch Thrombozyten aktiviert und es kommt zur Funktionsstörung des Endothels. Die Zellschädigung geht einher mit einem Mangel an Vasodilatoren (NO, Prostacyclin) und antithrombotischen Substanzen (t-PA, Antithrombin III, Heparinsulfat, Protein C, Thrombomodulin und Prostacyclin) (Renz-Polster et al. 2006, S.66-67).

Auslösende Faktoren (Trigger) einer Plaqueruptur, wie extreme körperliche Belastungen, psychische Stresssituationen, plötzliche Blutdruckanstiege oder Nikotinabusus sind heutzutage bekannt. Der akute Myokardinfarkt wird in den meisten Fällen von einem akuten Thoraxschmerz begleitet, neben Übelkeit, Erbrechen und Dyspnoe (Lehnert, Schuster 2001, S.352).

Ein EKG gibt Aufschluss über das Stadium des Infarktes. Selten wird die hochpositive T-Welle in der Phase 0 erfasst. Im Akutstadium erhebt sich die ST-Strecke bei positivem T, die sich nach 1-2 Tagen wieder rückbildet. Im darauffolgenden Stadium entsteht ein Übergang der T-Welle in einen negativen Bereich. Gleichzeitig kommt es zur Umformung des QRS-Komplexes mit Ausbildung von Q-Zacken oder QS-Komplexen. Eine infarkttypische Q-Zacke dauert im Folgestadium mindestens 0,04 Sekunden deren Tiefe beträgt mehr als 25% der gesamten QRS-Tiefe. Sie entsteht dadurch, dass das nekrotische Myokard keine elektrischen Signale liefert, welche die Depolarisierung einleiten. Pathologische Q-Zacken bleiben auch noch nach Jahren bestehen, wohingegen sich eine T-Welle im chronischen Verlauf wieder aufrichten kann oder eine R-Zacke wieder aufbauen. Entsprechend der Ableitungen lässt sich der Infarkt lokalisieren in Vorderwand, Seitenwand und Hinterwandinfarkt. Ein nichttransmuraler Infarkt zeigt gewöhnlich keine Q-Veränderung (Lehnert, Schuster 2001, S.352-357).



- **Stadium 0**
Erstickungs-T:
T positiv, hoch, breit



- **Stadium I**
Q klein
R klein
Deutliche monophasische ST-Streckenhebung
T positiv



- **Stadium II**
Q groß
R klein
ST-Hebung rückläufig
T spitz, negativ



- **Stadium III**
Q groß
R höher als in Stadium II
ST-Hebung verschwunden
T spitz, negativ



- **Stadium IV**
Q noch groß
R wieder normal groß
Keine ST-Hebung, keine ST-Senkung
T wieder positiv

Abb.3: Klassifikation der Entwicklungsstadien des EKG-Befundes bei STEMI (Pschyrembel (01.7.2009)).

Enzyme wie Creatin-Kinase (CK), Serum-Glutamat-Oxalacetat-Transaminase (SGOT), Lactatdehydrogenase (LDH) und Troponin (T) werden durch Zellschädigung freigesetzt. Der Referenzwert für Creatin-Kinase sollte unter 6% des Gesamtwertes liegen und unter 10 u/l. Bei LDH liegt der Referenzwert unter 247 u/l und bei Troponin T bei 0- 0,1 ng/ml. Dabei ist nicht so die Höhe der Konzentration wichtig, sondern die zeitliche Abfolge ihrer Konzentration. Die Creatin-Kinase (CK) vertritt als Leitenzym das Ausmaß der Enzymausschüttung und Größe des Myokardinfarkts, das 4 Stunden nach dem Infarkt auftritt. Vor allem das Enzym CK-MB hat wegen ihrer hohen Sensitivität und Spezifität eine besondere Stellung. Am ca. 2.Tag erreicht das Enzym-SGOT seinen Gipfel, der sich nach 3-4 Tagen normalisiert. Die myokardiale Lactatedhydrogenase (LDH-1) ist von Bedeutung für die Spätidiagnose eines zurückliegenden Infarktes. Troponine zählen derzeit zu den sensitivsten und spezifischsten Parametern, die kleinste myokardiale Schädigungen nach 3-4 Stunden nachweisen können. Zusätzlich ist eine Erhöhung der Leukozyten, Katecholamine, Glucose und Laktate zu verzeichnen (Erdmann 2000 S.389-401).

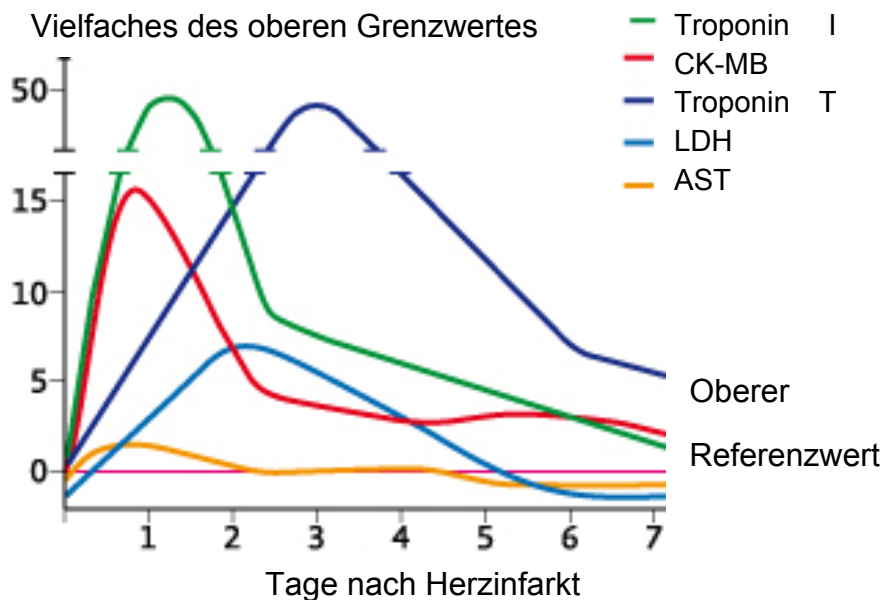


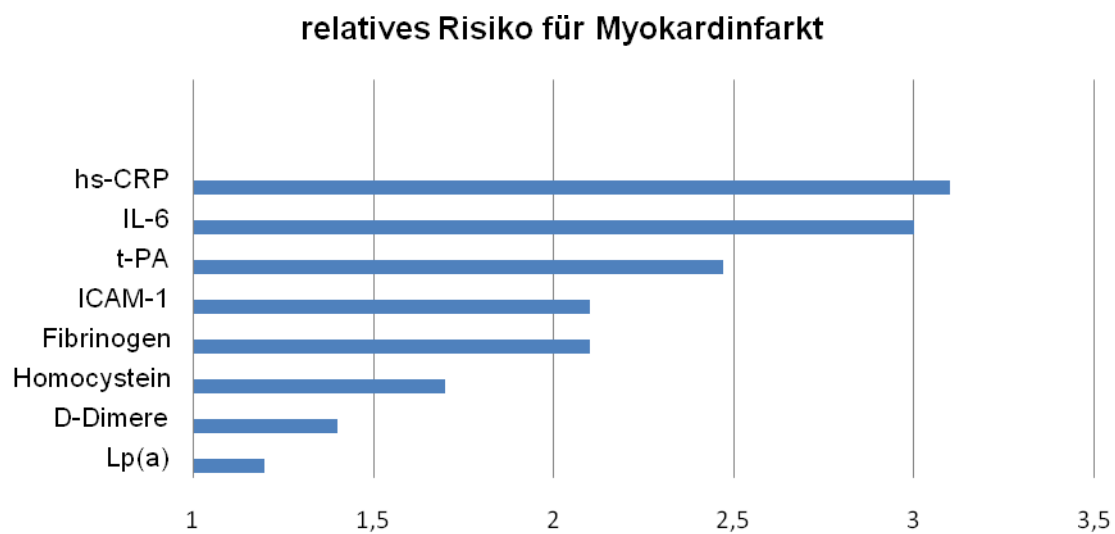
Abb.4: Verlauf kardialer Enzymkonzentrationen im Blut (Pschyrembel (27.4.2009)).

Die Folgen des Myokardinfarkts sind vielfältig und reichen von Herzrhythmusstörungen (ventrikuläre Extrasystolien, Tachykardien, Kammerflimmern), Linksherzinsuffizienz, Herzwandruptur mit Perikardtamponade, Ventrikelseptumruptur, Papillarmuskelabriss über arterielle Embolien bis zu Herzwandaneurysma (Gerlach, Wagner et al. 2000, S. 177).

4. Prävention

Reduktion der Risikofaktoren nach systematischer Risikostratifizierung ist der erste Schritt bei der konservativen Therapie, die dadurch den Verlauf entscheidend mitbestimmt. Zu den Risikofaktoren zählen:

- Hyperlipoproteinämie (VLDL-, LDL- und HDL- Cholesterin, Apolipoproteine)
- Hypertriglyzeridämie
- Familiäre Hypercholesterinämie (FH)
- Sekundäre Dyslipidämien
- Nikotinabusus
- Diabetes mellitus
- Arterielle Hypertonie
- Körperliche Inaktivität und Adipositas (abdominal)
- „neue“ atherogene Faktoren (Homocystein, Fibrinogen, Lipoprotein (a), fibrinolytische Parameter (t-PA, D-Dimere), inapparent erhöhte Entzündungsmarker (hsCRP, ICAM-1, Interleukin-6) (Mewis et al. 2006, S.136).



■ Abb.5: "Neue" atherogene Risikofaktoren (nach Mewis et al. 2006, S.136)

An nicht beeinflussbaren Risikofaktoren werden angeführt:

- Männliches Geschlecht
- Lebensalter über 55 Jahre bei Männern und über 65 Jahre bei Frauen
- Positive Familienanamnese (Pschyrembel (27.4.2009)).

5. Lipoprotein (a)

Auch sinking pre- β -lipoprotein; HDL1 oder Lp(a) genannt.

Das Lipoprotein(a) wurde 1963 erstmals von Kare Berg beschrieben (Sattler 1991, S.18). Es wird definiert als: aus LDL und Apolipoprotein a bestehendes Plasmalipoprotein mit atherogener u. thrombogener Potenz (Pschyrembel (27.4.2009)). Lipoprotein(a) ist demzufolge ein cholesterinreiches LDL-Lipoprotein, das als Apolipoprotein das Apo(a) und das ApoB-100 enthält.

5.1 Aufbau und Struktur

Der Fett-Eiweißkomplex (Lipoprotein(a)) kommt zu $<0,3$ g/l im menschlichen Körper natürlich vor und ist zum größten Teil ein Bestandteil des Low Density Lipoprotein (LDL), sogenannte Lipoproteine niedriger Dichte (1,019–1,063 g/ml) (Berg et al. in Scharzl 1994, S.1). Sie entstehen aus VLDL und bestehen zu 75 % aus Lipiden und zu 25 % aus Apolipoproteinen (Apo-B) diese entsprechen den Betalipoproteinen. LDL transportieren Cholesterol in periphere Zellen (Biesalski, Grimm 2004 S.96)

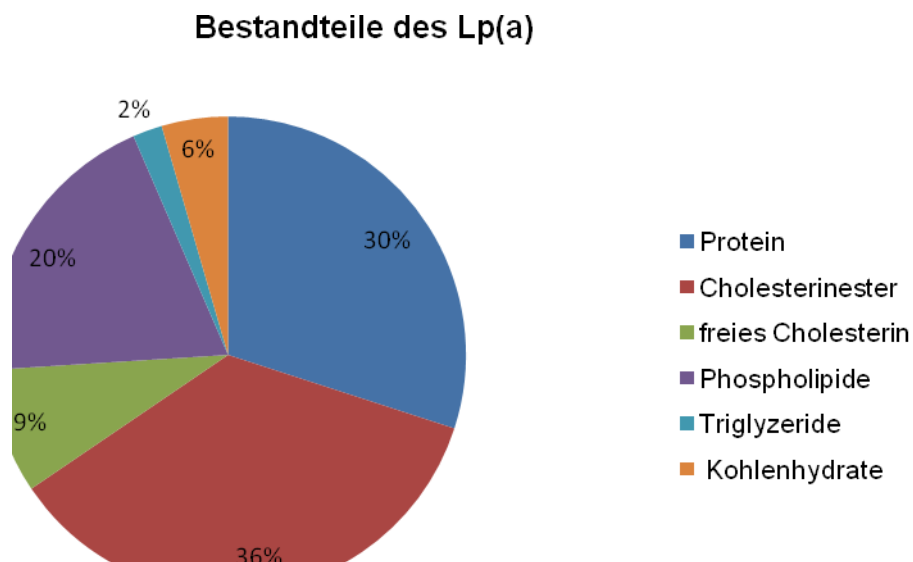


Abb.6: Bestandteile des Lp(a) (nach Kostner in Kardiol 2002, S.321).

Lp(a) besteht aus einem LDL-Partikel, welches Apolipoprotein (Apo) B-100 enthält, das über eine Disulfidbrücke an Apolipoprotein(a) gebunden ist. Apolipoproteine sind Proteinkomponenten der Lipoproteine, die je nach Eigenschaften, in Aminosäuresequenz und Kohlenhydratanteil unterschieden werden können. Alle Apolipoproteine kommen in unterschiedlicher Konzentration in den verschiedenen Lipoproteinen vor (Schulter 2000 S.8, 9). Apo(a) besitzt zudem repetitive Kringel-Strukturen, welche dem Kringel-IV (K-IV) des Plasminogens (Plg) sehr ähnlich sind. Lp(a) bindet zwar an den Plasminogen Rezeptor, eine Aktivierung zu einer aktiven Protease erfolgt jedoch nicht (Sattler 1991, S.5). Die thrombolytische Beschaffenheit von Lp (a) ist mit der großen Ähnlichkeit der Proteinstruktur von Apo(a) und dem Plasminogen verbunden (Gries et al. 1996, S.654).

In der Region des Chromosoms 6 werden die Apo(a)-Phänotypen bestimmt, die vorwiegend die Lp(a)-Konzentration regeln. Je nach Isoform kann ein Mensch entweder ein homo- (1 Isoform) oder heterozygoter (2 Isoformen) Träger sein. Der Lp(a)- Plasmaspiegel wird von der entsprechenden Isoform bestimmt. Anhand bestimmter Verfahren, wie der Agarose-Gel-Elektrophorese sind heute über 30 Apo(a)-Isoformen bekannt. Diese unterscheiden sich in der Anzahl der Wiederholungen der 4. Rundstruktur. Die Nomenklatur der Isoformen des Apo(a) bezieht sich auf die Wanderungsgeschwindigkeiten in der Gel-Elektrophorese im Vergleich zum Apolipoprotein(b) ((Scharzl 1994, S.13)). So wird zu 45% die Plasmakonzentration erblich festgelegt, welche durch Polymorphismen, d.h. eine unterschiedliche Zahl von Kringel 4-Wiederholungen und Mutationen entstehen (Kostner 2002, S.322).

Es wurden auch Unterschiede zwischen schwarzer und weißer Bevölkerung gefunden. Diesbezüglich konnte bei ca. 80% der weißen Bevölkerung eine Lp(a) Plasmakonzentration in der Norm von <0,3 mg/ml festgestellt werden, wohingegen der Plasmaspiegel bei der schwarzen Bevölkerung fast doppelt so hoch liegt. Der Igel besitzt als einzige Tierart auch Lp(a) (Sattler 1991, S.5,6).

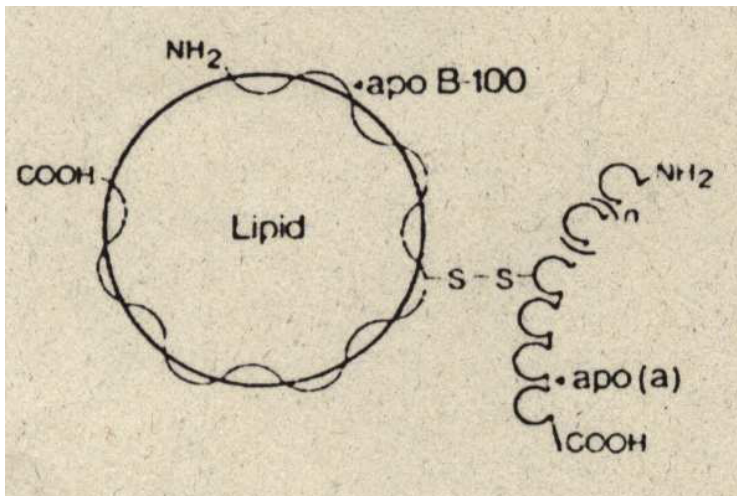


Abb.7: Schematische Darstellung der Struktur des Lipoprotein(a) (nach Armstrong 1990, S.91).

5.2 Metabolismus

Obwohl seit mehr als 30 Jahren Untersuchungen zum Lp(a) stattfinden, ist bislang die physiologische Bedeutung des kovalenten Komplexes aus LDL und Apo(a) noch wenig bekannt (Schwandt, Parhofer 2006, S.217). Aufgrund des hohen Glykosilierungsgrades des Apo(a), des hohen Anteils an Prolin, Seronin und Threonin gibt es Hinweise, dass an diese Aminosäuren angehängte Seitenketten eine hohe Bindungseigenschaft besitzen (Groß 1993, S.2).

In der Leber findet sich der Synthesort des Lp(a). Die Syntheserate von Lp(a) wird stark von der Plasmakonzentration und damit von der Apo(a)-Isoform bestimmt. Die Konzentration des Lipoprotein(a) im Blut, bleibt bei jedem Menschen ein Leben lang nahezu konstant, da es in der Leber in fast immer der gleichen Menge produziert wird. Wie viel Lipoprotein(a) in der Leber gebildet wird, ist genetisch festgelegt und damit individuell bei jedem Menschen verschieden. Erwähnenswert ist ferner, dass Lp(a) im Blut durch Metalloproteinasen abgebaut wird und die dabei entstandenen Apo(a)-Fragmente über die Niere im Harn ausgeschieden werden (Sattler 1991, S.5).

Lipoprotein(a) bindet an Proteoglycane und Glycosaminoglycane und hat eine hohe Affinität zu Fibronectin, Tetranectin, Kollagen und anderer Bindegewebe (Gries et al. 1996, S.648).

Obwohl in der Praxis bereits einige Bestimmungsmethoden angeboten werden, ist die Bestimmung noch nicht einheitlich standardisiert. Zudem ist die individuelle Einschätzung eines hohen Lp(a) Spiegels noch schwierig (Lehnert, Schuster 2001, S.103).

Da der Lipoprotein(a)-Spiegel erblich bedingt ist, lassen sich bedenkliche Lp(a)-Konzentrationen bisher nicht durch eine medikamentöse Therapie mit den verfügbaren Lipidsenkern herabsetzen. Während bedenkliche Cholesterin- und Triglyzeridwerte durch eine gesunde Lebensweise erniedrigt oder sogar in den Normbereich gebracht werden können, haben Alter, Geschlecht, Diät und Rauchergewohnheiten keinen oder nur einen geringen Einfluss auf den Plasma-Lp(a)-Spiegel (Groß 1993, S.3).

Lipoprotein(a) kann bei bedenklichen Konzentrationen im Blut zur Entstehung von Blutgerinnseln führen und ist ein eigenständiger Risikofaktor für Arteriosklerose und seine Folgeerkrankungen, da bei hohen Lp(a)-Spiegeln über 30 mg/dl die Mikrogerinnsel durch den körpereigenen Schutzmechanismus nicht abgebaut werden, sondern sich an diese arteriosklerotischen Wandveränderungen anheften. Die Bedeutung von Lipoprotein(a) als eigenständiger atherogener Risikofaktor konnte durch Versuche von Groß (1993) untermauert werden. Zellkulturversuchen erzielten Klarheit über den Katabolismus des Lipoprotein(a). Demnach wird Lipoprotein(a) nicht nur über LDL-Rezeptoren sondern auch über „Nicht-LDL-Rezeptoren“ in die Zelle aufgenommen. Lipoprotein(a) hemmt die Plasminogenaktivierung, unabhängig davon ob Fibrinogen anwesend ist oder nicht (Groß 1993, S.89). Nach Gries et al. (1996) wird der Effekt von Lp(a) auf die Plättchenaggregation zusätzlich von einer bedeutenden Verringerung der Serotoninfreisetzung und einer reduzierten Bildung von TXA2 begleitet. Bei einer Überschreitung der Lp(a)-Konzentration von 200 mg/l, besteht ein zwei- bis dreifaches Risiko an Arteriosklerose zu erkranken (Sattler 1991, S.18).

6. Lp(a) und KHK

6.1 Methode

Um einen Überblick über bereits durchgeführte und beschriebene Analysen im Kontext mit Lipoprotein(a) sowie deren Einfluss auf die koronare Herzkrankheit (KHK) zu gewinnen, fand im April und Mai eine Literaturrecherche im PubMed, Cinahl und Embase statt. Mit den Suchbegriffen (Lipoprotein(a)) OR (Lp(a)) AND (coronary heart) OR (heart attack) AND (genetic) wurden für den Zeitraum der letzten 10 Jahre Referenzen identifiziert, die anschließend weiter beleuchtet wurden. Zusätzlich dienten die Keywords (therapy) AND (treatment) AND (prevention) um Forschungsarbeiten zur Senkung des Lp(a) Spiegels aufzufinden. Eingeschlossen in die weitere Überprüfung von möglichen Vergleichsmethoden wurden dabei alle Referenzen, bei denen ein vollständiger Abstract nach den Kriterien von Davies und Logan (2008) zur Verfügung stand. Nach dessen Grundlage ein Abstract, Forschungsproblem, Ziele, Methoden inklusive Designs, Subjekte und Vorgehensweise, Ergebnisse, Schlussfolgerungen und/ oder Empfehlungen für die Praxis enthält. Im Folgenden werden die letztlich gefundenen 8 Publikationen skizziert.

Bennet et al. 2008

Im Rahmen der angelegten Studie von Bennet et al. (2008) erfolgte eine Beleuchtung der Risikofaktoren, die den Lp(a) Spiegel und das Risiko einer koronaren Herzkrankheit (CHD) begünstigen. Alle männlichen Bewohner von Reykjavik geboren zwischen 01.01.1907 und 31.12.1934 und alle Frauen, geboren zwischen 1.01.1908 und 31.12.1935, wurden 1967 eingeladen an der Studie teilzunehmen. Angehörige des gehobenen Dienstes für Gesundheits- und Krankenpflege verwalteten Fragebögen, dokumentierten körperliche Maße, notierten Elektrokardiogramme und sammelten Proben des venösen Bluts von den schließlich 8888 männlichen und 9681 weiblichen Teilnehmern ohne Geschichte der myokardialen Infarktbildung. Zu erwähnen ist die hohe Rücklaufquote von 72%. Nichts desto trotz wurde zwischen Studieneintragung und dem Zensieren der Daten bei 2459 Männern und Frauen ein Myokardinfarkt notiert. Wegen der gelegentlichen Nichtverwendbarkeit der Serumproben wurde die vorliegende Untersuchung auf

2047 CHD Fälle und 3921 Lp(a) Kontrollen eingeschränkt. Nach 12 Jahren erfolgte eine weitere Datenaufnahme und Blutuntersuchung. In der Untersuchungsgruppe befanden sich nur „gesunde Teilnehmer“, das heißt Teilnehmer ohne Myokardinfarkt, Angina pectoris oder Schlaganfall. Dagegen diente die Gruppe der ausgeschlossenen Teilnehmer als Hilfsanalyse. Eine Analyse dieser Untergruppe erfolgte nach Geschlecht, Rauchergewohnheiten, systolischem und diastolischem Blutdruck (BP), Konzentrationen der Serumlipide und des C-reaktiven Proteins und Art des CHD Resultates. Wie erwartet kam es bei der Auswertung zu höheren Niveaus der ausgewählten kardiovaskulären Risikofaktoren bei Patienten mit CHD als in den Kontrollen. Es gab keine Wechselbeziehungen zwischen Lp(a) und den kardiovaskulären Risikofaktoren, wie Alter, Geschlecht, Blutdruck, Bodymassindex, C-reagierendes Protein und Albumin. Die Lp(a) Werte in der Gruppe mit CHD korrelierten, obgleich auch schwach, mit den Totalcholesterinwerten, den Triglyzeriden, dem Antigen des Plasminogen Aktivators des Gewebes, dem Serumkreatinin und der Harnsäure. Die Ergebnisse der Studie können einige Resultate in die Praxis implizieren. Erstens hebt die Untersuchung über mehrere Jahre die erhebliche Wechselbeziehung der Risikofaktoren wie Rauchen, Übergewicht und Bluthochdruck mit dem Lp(a) Spiegel hervor und unterstreicht den Einfluss der Lipoproteinlokalisierung auf den Lipoprotein Spiegel. Es ließ sich eine Verbindung zwischen den Lp(a) Niveaus und dem Risiko an CHD in den Einzelpersonen feststellen. Lp(a) Spiegel sind innerhalb der Einzelpersonen über viele Jahre hinweg in hohem Grade beständig und werden nur schwach mit bekannten Risikofaktoren aufeinander bezogen. Nach Meinung der Forschenden werden weitere Untersuchungen benötigt, um Empfehlungen geben zu können.

Kamstrup et al. 2008

In der Studie von Kamstrup et al. (2008) wurde untersucht, ob ein extremes Lipoprotein (A) Niveau das Risiko der myokardialen Infarktbildung in der breiten Bevölkerung beeinflusst. Die Kopenhagener Studie versuchte dabei Messfehler aufzudecken, Rechenfehler und hohe Risikoeinschätzungen zu vermeiden. Im Zuge der Studie wurden 9330 Männer und Frauen der breiten Bevölkerung überprüft, von denen 498 Teilnehmerinnen/Teilnehmer innerhalb von 10 Jahren, einen Myokardinfarkt entwickelten. Bei Frauen über 60 Jahren, mit Nikotinabusus und

Hypertonie konnte ein 10-20% höheres Risiko festgestellt werden, mit einem Lipoprotein(a) Spiegel von >5 und <120 mg/dL. Im Gegensatz dazu bestand bei Männern ein 19%- 35% höheres Risiko. Forscherinnen und Forscher beobachteten in der Studie eine schrittweise Zunahme des Risikos von MI bei Zunahme der Niveaus des Lipoprotein(a), ohne Beweis eines Schwelleneffektes. Extreme Lipoprotein(a) Spiegel sagen Niveaus in drei - vierfacher Zunahme des Risikos von MI in der breiten Bevölkerung und von absoluten 10-Jährigen Risiken von 20%- 35% in den risikoreichen Frauen, sowie in den risikoreichen Männern voraus. In den Schlussfolgerungen der Studie von Kamstrup et al. (2008) finden sich keine Empfehlungen, die das Lipoprotein(a) Screening zur Prävention und Einschätzung des kardiovaskulären Risikos zurzeit rechtfertigen. Aber die Bestimmung des Lipoprotein(a) Spiegel kann bei Patienten mit starker familiärer Vorbelastung der kardiovaskulären Krankheit hilfreich sein, gerade wenn bereits herkömmliche Risikofaktoren untersucht wurden.

Rifai et al. 2004

Die vorliegende amerikanische Studie wurde entworfen, um die Charakteristik der Lp(a) Konzentration und Apo(a) Größe zu bestimmen und dessen Einfluss auf Angina pectoris bei gesunden Männern vorausszusagen. Nach Anwendung der Ein- und Ausschlusskriterien konnten 390 Probanden rekrutiert werden. Davon befanden sich 195 Männer in jener Gruppe, die Angina pectoris entwickelten und 195 Männer in der stabilen Gruppe, die im Zeitraum von 5 Jahren frei von Angina pectoris blieben. Die Studienteilnehmer im Alter zwischen 40-84 Jahren bekamen bereits 1982 einen Fragebogen, der soziodemographische Merkmale und die medizinische Geschichte evaluierte. Eine Auffrischung der erhobenen Daten erfolgte in Abständen von 6 und 12 Monaten. Zum Zeitpunkt der ersten Erhebung 1982 wurden Teilnehmer mit der Diagnose Angina pectoris ausgeschlossen. Am Beginn der Untersuchung stand eine Blutabnahme wobei das Blutplasma bei -80°C von 1982- bis zur Testung aufbewahrt und sicher gelagert wurde. Lp(a) Plasmakonzentrationen wurden gemessen und die Apo(a) Isoform durch die relative Zahl an Kringel 4 Motiven gekennzeichnet. Die Ergebnisse zeigten eine deutlich höhere Lp(a) Konzentration an Männern die später eine Angina pectoris entwickelten als an denen, die dies nicht taten. Probanden mit höherer Lp(a) Konzentration (>158 nmol/L), besonders mit

einem hohen LDL Wert über 1600 mg/L, hatten ein 4-12% höheres Risiko gegenüber anderen. Zusätzlich standen kleine Apo(a) Isoformen in einem kausalen Zusammenhang mit Angina pectoris. Eine multivariante Analyse überprüfte die Beziehung zwischen Apo(a) und Lp(a). Dabei schien lediglich die Apo(a) Größe auf das Risiko signifikant. Die Studie verweist auf zusätzliche Forschungsarbeiten um die Ergebnisse zu untermauern.

Van Wissen et al. 2003

Bereits in der Einleitung bestätigten die Autorinnen/Autoren den Zusammenhang zwischen Lp(a) und koronarer Herzkrankheit. Das Hauptaugenmerk des vorliegenden niederländischen Artikels lag auf der Untersuchung der familiären Hypercholesterinämie (FH) und der Wirkung einer Statin Behandlung zur Senkung des Lp(a) Spiegels. Die bevorzugten Methoden der Stichprobenauswahl und das verwendete Design unterschieden sich nicht von den vorhergehenden Studien. Die heterogene Stichprobe umfasste 325 FH Teilnehmerinnen/Teilnehmer mit einer großen Bandbreite an Eigenschaften. Eine zweijährige, randomisierte, Doppel- Blindstudie sollte festsetzen, ob konkurrenzfähige oder herkömmliche Lipidsenker- Behandlungen die Weiterentwicklung von Arteriosklerose bei FH Patienten verzögern konnten. Eine Behandlung erfolgte entweder mit Atorvastatin 80 mg/Tag (66 Männer, 94 Frauen) oder Simvastatin 40 mg/Tag (62 Männer, 103 Frauen). Nach einer achtwöchigen Placebogabe konnten Lp(a) Werte und Intima- Media- Dicke gemessen werden, um die Ergebnisse anschließend mit der Interventionsgruppe zu vergleichen. Die Messung wurde nach ein und nach zwei Jahren wiederholt. Die analysierten Proben umfassten das Total Cholesterin, LDL-C, High Density Lipoprotein Cholesterin (HDL-C) und Triglyzeride. Anhand einer bekannten Messanalyse konnte im Labor zu allen Apo(a) Isoformen die Größe, auf einer gleichwertigen molaren Basis erhoben werden. Die resultierten Bilder, aus der Messung der Intima- Media- Dicke wurden mit einem halbautomatischen Software-Programm analysiert. Trotz der unterschiedlichen Behandlungen waren kardiovaskuläre Erkrankungen in 31% präsent und gleichmäßig in den zwei experimentellen Gruppen verteilt. Die statistische Auswertung zeigte, dass Atorvastatin das Gesamtcholesterin, LDL-C und die Triglyzeridkonzentrationen deutlich mehr verringerte als Simvastatin. Zusammenfassend zeigte sich nach zwei Jahren eine deutliche Verringerung der

Intima- Media- Dicke durch 0.031 Millimeter in der Atorvastatin Gruppe und nahm um 0.036 Millimeter in der Simvastatin Gruppe zu. Dieser Unterschied zwischen den zwei Behandlungen war in hohem Grade bedeutend ($p < 0.001$). In der Atorvastatin Gruppe verringerten sich die Lp(a) Konzentrationen signifikant nach einem Jahr ($p < 0.001$) und nach zwei Jahren ($p < 0.001$). Die Lp(a) Konzentrationen in der Simvastatin Gruppe verringerten sich ebenfalls nach einem Jahr ($p < 0.001$) und nach zwei Jahren ($p < 0.001$). Der Unterschied bezüglich Lp(a) Verringerung war zwischen den zwei Behandlungen nach einem Jahr ($p = 0.004$), aber nicht nach zwei Jahren signifikant ($p = 0.086$). In dieser Studie war keine Wechselbeziehung zwischen den Lipoprotein(a) Konzentrationen und koronarer Herzkrankheit oder der Intima- Media- Dicke feststellbar. Autorinnen/Autoren beobachteten keine Abnahme der Intima- Media- Dicke nach einer Atorvastatin Gabe. Jedoch verursachte eine Simvastatin Behandlung eine Abnahme der Lp(a) Konzentrationen. Sollte dennoch eine Änderung der Intima Stärke aufgetreten sein, war dies nach Meinung der Autorinnen/Autoren unabhängig vom Lp(a) Spiegel zu betrachten. Am Ende der Studie ließ sich feststellen, dass eine langfristige Statin Behandlung den Lp(a) Spiegel bei FH Patienten erheblich senkt. Dessen ungeachtet war diese Verringerung ohne Bezug zur Intima Stärke, was Zweifel aufkommen lässt. Da sich die Möglichkeit nicht ausschließt, dass eine Verkleinerung des mittleren Lp(a) Spiegels von 20% nicht groß genug ist, messbare Änderungen in der Intimamittel Stärke zu verursachen.

Zimmermann 2002

Zimmermann untersuchte den Lipoprotein(a) Spiegel bei Patienten, die einer invasiven kardiologischen Diagnostik unterzogen wurden. Im ersten Schritt wurde der Schweregrad der koronaren Herzkrankheit mittels Koronar-Scores bestimmt. Mit Hilfe dieses Tests werden quantitativ die unterschiedlichen angiographischen Befunde dargestellt. Bei 404 untersuchten Patienten betrug der Serum-Lipoprotein(a) Spiegel im Median 132 mg/l. Die Patienten wurden in zwei Gruppen unterteilt: Gruppe 1 mit Lp(a) Spiegeln < 132 mg/l, diese wurden als Gruppe mit niedrigem Lp(a) bezeichnet wurde und eine 2. Gruppe mit Lipoprotein(a) Spiegeln > 132 mg/l, die als Gruppe mit hohem Lp(a) bezeichnet wurde. Das Alter, Gewicht und der Bodymaß-Index waren zwischen Patientengruppen mit hohem und niedrigem Lipoprotein(a)-Spiegel nicht

unterschiedlich. Auch die Angina pectoris Symptomatik und andere klassische Risikofaktoren, wie Hypertonie, Diabetes mellitus und Rauchen ergaben zwischen beiden Gruppen keine signifikanten Unterschiede. Das Gesamtcholesterin und HDL-Cholesterin wiesen ebenso keine Ungleichheiten zwischen den Gruppen auf. Patienten mit hohem Lipoprotein(a) Spiegel hatten allerdings ein signifikant höheres LDL-Cholesterin als Patienten mit niedrigerem Lp(a)-Spiegel. Das Fibrinogen war bei Patienten mit hohem Lipoprotein(a) Spiegel ebenfalls signifikant höher als bei Patienten mit niedrigerem Lp(a) Spiegel. Bei der Unterteilung nach dem Median-Splitt-Verfahren zeigte sich für die Patienten mit höheren Lipoprotein(a) Spiegeln ein signifikant höherer Schweregrad der KHK als in der Gruppe der Patienten mit niedrigeren Lp(a)-Spiegeln. Dieses Ergebnis war für alle anderen Koronar-Scores ebenso nachweisbar. Für die Patienten mit dokumentierter KHK zeigte sich für alle untersuchten Koronar-Scores eine Verbindung zwischen Höhe des Lipoprotein(a) Spiegels und Ausmaß der koronaren Herzkrankheit. Anhand einer logistischen Regression konnte für Patienten mit dokumentierter KHK, Lipoprotein(a) als unabhängiger Einflussfaktor einer schweren koronaren Herzkrankheit identifiziert werden. Die vorliegenden Ergebnisse bestätigen, dass das Lipoprotein (a) ein weiterer Risikomarker für die KHK sein kann. Inwieweit eine gezielte therapeutische Beeinflussung der Lipoprotein(a) Serumkonzentration möglich und von klinischer Bedeutung ist, sollte Gegenstand zukünftiger Forschung sein.

Zorio et al. 2006

Die sechste Studie untersuchte ebenfalls das Lipoprotein(a) im Zusammenhang mit myokardialer Infarktbildung und Arteriosklerose. Die Stichprobe umfasste 222 Personen, unter 51 Jahren nach einem akuten Myokardinfarkt (MI) in der ersten Gruppe und im Gegensatz dazu 199 Personen unter 51 Jahren, ähnlicher Geschlechtsverteilung, jedoch ohne akuten Myokardinfarkt oder thrombotischer Erkrankung. Zur Datenerhebung dienten Bluttests, ebenso wurden Angiogramme analysiert, um das Fehlen oder Vorhandensein von Gefäßveränderungen darzustellen. Die vorliegende Studie zeigt die Verwendungsfähigkeit des Lp(a) Spiegels und Isoformen in der Beurteilung eines MI. Lp(a) Spiegel über 30 mg/dl konnten nicht nur mit dem Vorhandensein einer kranzartigen Stenose, sondern auch mit dem Schweregrad der Arteriosklerose verbunden werden und lassen sich in

Folge dessen besonders für Frauen und Männer unter 51 Jahren als Risikofaktor identifizieren. Die Pathogenese der Atherothrombose ist komplex und Lp(a) kann unter anderem einen Teil der Interaktion zwischen Lipiden und Fibrinolyse erklären. Erhöhte Lp(a) Spiegel und eine verringerte fibrinolytischen Aktivität wurden in der Studie beobachtet. Das stützt ihre kombinierte negative Rolle in der Pathogenese von Arteriosklerose. Nach Zorio et al. (2006) kann der Lp(a) Spiegel und die Apo(a) Isoform als Marker vor dem Auftreten eines MI nützlich sein.

Jäger et al. 2009

Die Längskohortenuntersuchung wollte über die Wirksamkeit der Lipid Apheresebehandlung mehr herausfinden, um damit den Lp(a) Spiegel erfolgreich senken zu können. Im Mittelpunkt stand dabei die Frage, ob kombinierte Lipid Apherese (extrakorporale LDL- und Lp(a)-Elimination) und Lipidsenkermedikamente hohe Konzentrationen des Lipoproteins extrem verringern und nachteilige koronare Erkrankungen folglich wirkungsvoller verhindern können als Lipidsenkermedikamente alleine. Geeignete Probanden wiesen dabei eine Arteriosklerose auf mit einem erhöhten Lp(a) Spiegel auf. Im Verlauf der Studie erhielten alle Patienten eine Medikation um den Lipidspiegel zu senken, solange bis die maximal zugelassene Dosis nicht mehr wirkungsvoll war, gefolgt von kombinierter Lipid Apherese und von Lipidsenkermedikation. Die Rate des Primärresultates, (major adverse coronary events) MACE, wurde während beider Zeiträume notiert. Von den insgesamt 120 Patienten betrug die durchschnittliche Dauer der Lipidsenkungstherapie alleine 5,6 +/- 5,8 Jahre und die Dauer von Apherese lag bei 5,0 +/- 3,6 Jahre. Die mittleren Lp(a) Konzentrationen konnten erfolgreich von 4,00 MU mol/l auf 1,07 MU mol/l mit Apheresebehandlung verringert werden. Apherese und Medikamente erzielten eine wirkungsvolle und sichere Senkung des Lp(a) Spiegels. Die Autorinnen/Autoren der Studie empfehlen am Ende der Untersuchung eine Anwendung von Apherese in der Therapie von Patienten bei denen maximale Dosen an Medikamenten alleine nicht zum Ziel führten.

Danik et al. 2008

Es hat auch an Studien nicht gefehlt, die als mögliche Therapie von erhöhtem Lp(a) den Einsatz von Gestagenen testeten. Das Hintergrundwissen aus vorhergehenden Studien implizierte dabei den positiven Effekt der Hormontherapie zur Senkung des Plasma Spiegels aber es fehlte noch an Kenntnissen zur Auswirkung auf kardiovaskuläre Erkrankungen. Danik et al. (2008) forschten an 27,736 gesunden Frauen, von denen 12,075 eine Hormonaktivität im Blut gemessen wurde, wohingegen bei 15,661 nichts festgestellt werden konnte. Das Risiko der ersten kardiovaskulären Erkrankung (nicht fatale myokardiale Infarktbildung, nicht fatales zerebrovaskuläres Ereignis, kranzartiger Revascularisation oder kardiovaskulärer Tod) über einen 10-jährigen Zeitraum wurde mit Cox-proportionalen Gefährmodellen in Bezug auf die Lp(a) Werte und HT-Status festgesetzt und zusätzlich eingestellt auf potentielle Variablen die für Verwirrung gesorgt hätten oder das Ergebnis dadurch beeinflusst hätten. Einstellungen auf Alter, Rauchergewohnheiten, Blutdruck, Diabetes, Bodymassindex, Gesamtcholesterin, HDL, C-reaktives Protein und Behandlungen mit Aspirin und Vitamin E wurden berücksichtigt. Die Untersuchung verlief vielversprechend und am Ende demonstrierte die Arbeit einen Erfolg der Hormontherapie. Lp(a) Werte waren unter den Frauen, die Östrogen/Gestagenpräparate zu sich nahmen wesentlich geringer als in der Vergleichsgruppe. Im Mittelwerte zwischen 9,4 mg/dl in der Interventionsgruppe gegenüber 11,6 mg/dl in der Kontrollgruppe. Der signifikante Unterschied belief sich dabei auf $p < 0.0001$. Nichts desto trotz fanden die Forscherinnen/Forscher keine Beweise dafür, dass eine Hormontherapie auch das Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen verringert. Ein routinemäßiges Erfassen der Lp(a) Werte bei KHK-Patientinnen scheint nach Meinung der Autorinnen/Autoren dennoch gerechtfertigt, ebenso wie der Einsatz einer Hormontherapie mit Östrogen/Gestagenpräparaten im klinischen Bereich. Weitläufigere Forschungen zu diesem Thema werden dennoch angestrebt um gezielte Empfehlungen treffen zu können.

6.2 Diskussion

Tabelle 1 listet alle vorgestellten Publikationen übersichtsartig auf. Die prospektiven und genetischen Studien beweisen, dass hohe Lp(a) Plasmaspiegel einen wichtigen unabhängigen Risikofaktor für eine koronare Herzerkrankung darstellen. Eine Bestätigung lieferte die Studie von Zimmermann (2002), dabei wurden die Lipoprotein(a) Spiegel bei Patienten untersucht, die einer invasiven kardiologischen Diagnostik unterzogen wurden. Zimmermann konnte zeigen, dass das unterschiedliche Ausmaß der koronaren Herzerkrankung, dargestellt als Werte von sieben verschiedenen Koronar-Scores, in Beziehung zur Höhe der Lipoprotein(a) Spiegel stand. Auch in einer prospektiven Studie von Rifai et al. (2004) wurde bei Männern ebenfalls ein Zusammenhang gefunden. Er stellte fest, dass kleine Apo(a) Isoformen bei Patienten mit KHK häufiger sind als bei gesunden Kontrollpersonen. Ein besonders hohes Risiko für Myokardinfarkt haben Personen, die sowohl eine erhöhte Lp(a) Konzentration besitzen wie auch hohe LDL- Konzentrationen. Diese Beobachtung wurde bei einer Untersuchung von van Wissen et al. (2003) an Patientinnen/Patienten mit familiärer Hypercholesterinämie bestätigt. Bei diesen Patientinnen/Patienten, die deutlich erhöhte LDL- Spiegel aufwiesen, stellte das Lp(a) Niveau den wichtigsten Indikator für das Auftreten von kardiovaskulären Erkrankungen dar. Zusätzlich werden in der Studie Maßnahmen zur Behandlung eines erhöhten Lp(a) Spiegels erforscht. Dabei ließ sich feststellen, dass eine langfristige Statin Behandlung den Lp(a) Spiegel bei FH Patienten erheblich senkt. Atorvastatin und Simvastatin verursachten zwar eine Abnahme der Lp(a) Konzentrationen allerdings keine Abnahme an der Intima- Media- Dicke. In Folge dessen geht eine Änderung der Lp(a) Konzentration nicht mit einer Änderung der Intima- Media- Dicke einher. Was nach Meinung der Forscherinnen/Forscher bedeuten würde, dass Lp(a) Konzentrationen bei FH Patienten völlig unabhängig von der Intima- Media- Dicke zu betrachten sind oder höhere Konzentrationen notwendig sind, bevor ein klinischer Effekt offensichtlich wird. Eine derzeit anerkannte Therapie mit der notwendigen Wirkung und Möglichkeit der Langzeittherapie ist die Apherese (extrakorporale LDL- und Lp(a)-Elimination). Diese wurde in einer Arbeit über Lp(a)-senkende Substanzen im Jahre 2009 von Jäger et al. publiziert. Als weitere Therapiemöglichkeit nahm Danik et al. (2008) die Hormontherapie unter die Lupe. Durch eine Hormontherapie änderte sich das Verhältnis der Lp(a) Konzentration mit steigender koronarer Erkrankung bei Frauen. Hormone verringern aber nicht das

Risiko an KHK zu erkranken, daher kann auch diese Möglichkeit nicht als gesichert angesehen werden, um einen Lp(a) Wert und in Folge dessen das Risiko für einen Myokardinfarkt zu dezimieren.

Bezüglich der Validität der Ergebnisse sind schließlich die folgenden limitierenden Aspekte von Bedeutung und müssen bei der Interpretation der Ergebnisse berücksichtigt werden. Die Untersuchungen der einzelnen Forschungsarbeiten wurden in verschiedenen Ländern durchgeführt, wodurch eine problemlose Übertragung der Ergebnisse nicht immer gegeben ist, da kulturelle Unterschiede berücksichtigt werden müssen. Ebenso blieben Unklarheiten über die Stichprobenauswahl bestehen, da nicht in allen Studien die Auswahl der Probanden nachvollziehbar war und Angaben zur Herkunft der Probanden fehlten, wie zum Beispiel in der Arbeit von Zorio et al. (2006). Besonderen Einfluss hat auch die Lagerung der Lp(a) Proben. Schwandt, Parhofer (2006) haben gezeigt, dass nachweisbare Lp(a) Konzentrationen mit der Dauer der Lagerung abnehmen können, auch wenn sie bei -80°C gelagert wurden. Bei der Quantifizierung der Proben kann in den Retrospektiven Studien infolgedessen eine fehlerfreie Übertragung der Ergebnisse nicht gewährleistet werden. Einschränkungen werden nicht in allen Studien identifiziert um den Bericht der Forschenden zu verbessern.

Nicht desto trotz sind die Arbeiten als überwiegend positiv und aufschlussreich zu betrachten. Alle 6 untersuchten Studien sind sowohl inhaltlich, als auch methodisch ähnlich aufgebaut. Deren Probengröße genügte um eine Repräsentativität zu gewährleisten. Lediglich die Studie von Danik et al. enthält eine Stichprobe unter 50 Probanden. Die ethischen Richtlinien wurden bei allen beachtet um valide Ergebnisse zu liefern. Hinsichtlich der jeweils definierten Forschungsfrage sind untereinander Affinitäten erkennbar. Die erwarteten und unerwarteten Erkenntnisse aus den Studien werden in allen Artikeln erklärt und ihre statistische und klinische Bedeutsamkeit angesprochen. Die aktuellen Beurteilungen aus den erst kürzlich veröffentlichten einzelnen Artikeln liefern überzeugende wissenschaftliche Belege, die den Lp(a) Risikofaktor fokussieren. In allen Studien findet sich eine Diskussion, die eine Empfehlung für weiterführende Forschungsarbeiten beinhaltet und die Wichtigkeit für weitere Resultate zur vergleichenden Analyse betont.

6.3 Übersichtstabelle der gewählten Artikel

Titel	Autoren / Autorinnen	Jahr	Design / Methode	Stichprobe	Ergebnis	Setting
Lipoprotein(a) Spiegel und Risk of Future Coronary Heart Disease	Bennet A., Angelantonio ED., Erqou S., Eiriksdottir G., Sigurdsson G., Woodward M., Rumley A., Lowe GDO, Danesh J., Gudnason V.	2008	Lage Prospektive Studie. (Langzeitstudie)	2047 Probanden 3921 Probanden in der Kontrollgruppe.	Es gibt unabhängige, ununterbrochene Verbindungen zwischen Lp(a) Niveaus und dem Risiko für einen Myokardinfarkt.	Reykjavik
Extreme Lipoprotein(a) Spiegel und Risk of Myocardial Infarction in the General Population.	Kamstrup PR., Benn M., Tybjaerg-Hansen A., Nordestgaard BG.	2008	Langzeitstudie, Evaluation des KHK Risikos am Lp(a) Spiegel.	9330 Männer und Frauen der breiten Bevölkerung.	Extreme Lp(a) Werte erhöhen das Risiko für einen Myokardinfarkt um das 3-4 Fache.	Kopenhagen
Apolipoprotein(a) Size and Lipoprotein(a) Concentration and Future Risk of Angina Pectoris with Evidence of Severe Coronary Atherosclerosis in Men.	Rifai N., Ma J., Sacks FM., Ridker PM., Hernandez WJL., Meir J. Stampfer MJ., Marcovina SM.	2004	Randomisierte Fall-Kontroll-Studie	195 Probanden mit Angina Pectoris und 195 gesunde Probanden.	Hohe Lp(a) Werte sagen das Risiko der Angina voraus, welche in Verbindung mit einem hohen LDL-Cholesterin auftritt.	Amerika
Long term statin treatment reduces lipoprotein(a) concentrations in heterozygous familial hypercholesterolaemia.	Van Wissen S., Smitde TJ., Trip MD., de Boo TH., Kastelein JJP., Statenhoef AFH.	2003	Randomisierte Doppelblindstudie	325 heterozygote FH Patienten.	Eine Langfristige Statin Behandlung senkt erheblich das Lp(a) bei FH Patienten	Amsterdam

Titel	Autoren / Autorinnen	Jahr	Design / Methode	Stichprobe	Ergebnis	Setting
Lipoprotein (a) in young individuals as a marker of the presence of ischemic heart disease and the severity of coronary lesions.	Zorio E., Falco C., Arnau MA., España F., Osa A., Ramon LA., Castello R., Almenar L., Palencia MA., Estelles A.	2006	Querschnittstudie	222 Patientinnen/Patienten (<51) nach einem Myokardinfarkt.	Ein Zusammenhang zwischen Lp(a) Konzentration und kleinen Isoformen bei MI wurde festgestellt.	Valencia
Lipoprotein (a) und koronare Herzkrankheit	Zimmermann F.	2002	Laboruntersuchungen und Koronarangiographische Befunde	404 Patienten mit koronarangiographischen Untersuchungen	Bei Patienten mit dokumentierter KHK konnte Lipoprotein (a) als unabhängiger Prädiktor einer schweren koronaren Herzkrankheit identifiziert werden.	Hansestadt
The effectiveness of lipid apheresis treatment to reduce high lipoprotein(a) Spiegel and prevent major adverse coronary events.	Jäger BR., Richter Y., Nagel D., Heigl F., Vogt A., Roeseler E., Parhofer K., Ramlow W., Koch M., Utermann G., Labarrere CA., Seidel D.	2009	Longitudinal cohort study	120 Patienten	Apherese Medikamente erzielen eine wirkungsvolle und sichere Senkung des Lp(a) Spiegels.	Mönchengladbach
Lipoprotein(a), hormone replacement therapy, and risk of future cardiovascular events.	Danik JS., Rifai N., Buring JE., Ridker PM.	2008	Randomisierte Kontrollierte Studie	27 gesunde Frauen	Eine Hormontherapie kann nachweislich den Lp(a) Spiegel senken.	Boston

Tab. 1: Übersichtstabelle der gewählten Artikel

7. Schlussfolgerung

In der Zusammenschau der Ergebnisse lässt sich folgendes Gesamtresümee ziehen. Demzufolge kann am Ende der Arbeit die Forschungsfrage beantwortet werden. „Gibt es einen Zusammenhang zwischen dem Myokardinfarkt und dem Lipoprotein (a) und gibt es eine Möglichkeit dies zu beeinflussen?“

Inzwischen besteht eine überwiegende Übereinstimmung, dass Lp(a) ein unabhängiger genetischer Risikofaktor für Herz-Kreislauf-Erkrankungen ist. Insbesondere bei Patienten, die trotz gut eingestellter Blutfettwerte immer wieder unter Gefäßerkrankungen leiden, kann Lipoprotein(a) die Ursache der Beschwerden sein, denn erhöhte Werte über 30 Milligramm pro Deziliter Blut können eine Verengung der Arterien und darüber hinaus die Entstehung von Thrombosen fördern und so zu lebensbedrohlichen Gefäßkomplikationen führen. Liegt die LDL-Cholesterin-Konzentration über 160 mg/dl steigt das Risiko für einen Myokardinfarkt bereits ab einem Lp(a) Spiegel von 30 mg/dl auf das 4- 12fache an (Rifai et al. 2004). Die Fachärzte schätzen das Herz-Kreislauf-Risiko für einen Patienten als erhöht ein, wenn das LDL-Cholesterin erhöht ist, der Lp(a)-Spiegel hoch ist und zusätzlich Rauchgewohnheiten und Hypertonie vorliegen. Bei Hochrisiko-Patienten mit erhöhtem Lp(a) Spiegel sollte die übrige Lipoprotein-Risikokonstellation normalisiert werden. Hierbei stellt die Senkung des LDL-Cholesterins eine Möglichkeit dar. Die vollständige Begriffsdefinition beinhaltet jedoch, dass die Prävention der Risikofaktoren, wie Rauchen, Übergewicht oder Bluthochdruck einen Nutzen bringt, was für Lp(a) anhand der untersuchten Studien nicht ausreichend belegt werden konnte. Anhand einer Studie konnte durch die Behandlung mit Statinen der Lp(a) Spiegel gesenkt werden. Dabei waren jedoch sehr hohe Dosen von Atorvastatin erforderlich, um eine leichte Senkung des Lp(a) Spiegels zu bewirken. Ein sicheres Medikament für die Langzeittherapie konnte daraus jedoch nicht entwickelt werden. Dennoch konnten Jäger et al. zeigen, dass Apherese in der Therapie eine erfolgreiche Wirkung verzeichnen lässt, da es nachweislich einen erhöhten Lp(a) Spiegel senkt. Bei Patientinnen im postmenopausalen Lebensabschnitt konnten mit der Hormontherapie die Lipoprotein(a) Spiegel signifikant gegenüber der Kontrollgruppe gesenkt werden. Hilfreich für weitere Untersuchungen könnten deshalb ferner Maßnahmen zur Vorbeugung eines erhöhten Lp(a) Spiegels sein.

8. Einschränkungen

Diese Arbeit basiert auf nur 8 Zeitschriftenartikeln, diese besitzen teilweise Einschränkungen, die auch das Ergebnis der Arbeit beeinflussen. Relevante Forschungsarbeiten gehen aus der Suche dennoch hervor, um für die Forschungsfrage gezielte Schlussfolgerungen treffen zu können. Die Recherche dafür wurde allein auf Online- Datenbanken und Bibliotheken beschränkt. Im Zuge der Recherche lässt sich zwar kein Defizit an Forschungen zur Physiologie des Lipoprotein(a) erkennen, jedoch besteht erhöhter Bedarf an fundierten Behandlungsindikationen bei erhöhten Werten. Die Diskussion beinhaltet zusätzlich eine Empfehlung für weiterführende Forschungsarbeiten die auf die physiologische Funktion des Lp(a) näher eingehen, um gezielte Präventivmaßnahmen entwickeln zu können.

9. Resümee für die Praxis

Die pflegerische Praxis und Forschung steht vor einer großen Herausforderung. Durch den demographischen Wandel und auch dem großteils herrschenden schlechten Gesundheitsverhalten in unserer Gesellschaft muss sich das Gesundheitssystem an die Vielzahl der Krankheiten anpassen. Dabei zählt der Herzinfarkt in Österreich noch immer zu den häufigsten Todesursachen. Im Zentrum steht die Frage nach der Auswirkung auf ein erhöhtes Herzerkrankungsrisiko, hierbei kommt dem Lp(a) als genetischer Risikofaktor eine besondere Rolle zu. Im Zuge dieser Arbeit konnten Studien evaluiert werden, die einen Zusammenhang zwischen einem erhöhten Lp(a) Spiegel zum Herzinfarkttrisiko nachweisen. Die vorliegende Arbeit verweist auf weitere Forschungsarbeiten, um neue Erkenntnisse zu gewinnen die zu neuen Ansätzen in der Prävention und Therapie von Herzinfarkt führen.

Für die Pflegewissenschaft bedeuten diese Ergebnisse wiederum, dass weitere Forschung noch dringend benötigt wird, um einerseits Konsens über die pathologische Relevanz des Lp(a) zu erhalten und hiermit das Wissen um diese Erkrankung zu erhöhen. Andererseits sollten auch speziell Reduktionsmaßnahmen weiter erforscht werden, um adäquat unterstützen zu können. Nur dadurch, dass

medizinisches Personal mit adäquatem Wissen ausgestattet ist, können Herz-Kreislaufpatientinnen/Patienten auch eine entsprechende Pflege bekommen.

Letztendlich ist auch an die Verantwortung der Politiker zu appellieren, sich dieser Frage- und Problemstellungen anzunehmen, nicht nur was die Bereitstellung von einschlägigen Mitteln für die Pflegeforschung anbelangt, sondern sich insgesamt auch die oben angesprochene demographische Entwicklung bewusst zu machen, verantwortlich darauf zu reagieren, indem langfristig gesellschaftliche und politische Maßnahmen in die Wege geleitet werden, gerade auch im Hinblick auf Präventions- und Therapiemaßnahmen bei Herz-Kreislaufferkrankungen.

10. Begriffserklärung

Prinzmetal-Angina (S.9): (Synonym: Variantangina oder vasospastische Angina). Darunter wird ein Spasmus der Muskulatur einer Koronararterie mit einer dadurch entstehenden exzentrischen Koronarstenose verstanden, der auch bei normalen Koronararterien auftreten kann (Pschyrembel (28.06.2009)).

11. Inhaltsverzeichnis

Bücher

Erdmann E. (Hg.), Beuckelmann DJ., Böhm M., Meyer J., Steinbeck G. (2000) Klinische Kardiologie. Krankheiten des Herzens, des Kreislaufs und der herznahen Gefäße. 5. Auflage, Springer Verlag, Berlin Heidelberg.

Erdmann E., Riecker G. (Hg.) (1996) Klinische Kardiologie, Krankheiten des Herzens, des Kreislaufs und der herznahen Gefäße. Kapitel 5, koronare Herzkrankheit und Herzinfarkt. 4. Auflage, Springer Verlag, Berlin Heidelberg.

Gerlach U., Wagner H., Wirth W. (2000) Innere Medizin für Pflegeberufe. 5. Auflage, Georg Thieme Verlag, Stuttgart.

Groß EG., März W. (Hg.) (1993) Lipoprotein(a): Isolierung, Charakterisierung und atherogene Mechanismen. 3. Auflage, neue medizinische Bibliothek, Michael Itschert, Gardez Verlag, Mainz.

Jaross W., Bergmann S., Hanefeld M., Dude H. (1995) Advances in lipoprotein and atherosclerosis research: diagnostics and treatments. Proceeding of the 8th international Dresden Lipid Symposium 1994. Gustav Fischer Verlag, Jena.

Kaltenbach M. (Hg.) (2000) Kardiologie kompakt. Dr. Dietrich Steinkopff Verlag, GmbH & Co. Kg, Darmstadt.

Lehnert H., Schuster HP. (2001) Innere Medizin. 3. Auflage, Georg Thieme Verlag, Stuttgart.

Mewis C., Riessen R., Spyridopoulos I. (2006) Kardiologie compact. Alles für Station und Facharztprüfung. 2. Auflage, Georg Thieme Verlag, Stuttgart.

Pschyrembel W. (2007) Klinisches Wörterbuch. 261. Auflage, Walter de Gruyter Verlag, Berlin.

Renz-Polster H., Krautzig S., Aries S., Braun J. (2006) Basislehrbuch Innere Medizin. 3. Auflage, Elsevier, Urban und Fischer, München.

Sattler W. (1991) Untersuchung der Biosynthese und atherogener Mechanismen von Lp(a). Inaugural Dissertation zur Erlangung der Doktorwürde an der Naturwissenschaftlichen Fakultät der Karl-Franzens-Universität, Graz.

Schulter V. (2000) The impact of LDL, Lp(a), recombinant apo(a) and urinary apo(a) fragments on angiogenesis. Inaugural Dissertation zur Erlangung der Doktorwürde an der Naturwissenschaftlichen Fakultät der Karl-Franzens-Universität, Graz.

Schunkert H., Kromer EP. (1999) Rationelle Diagnostik und Therapie bei koronarer Herzerkrankung. Springer Verlag, Berlin Heidelberg.

Schwandt P., Parhofer K. (Hg) (2006) Handbuch der Fettstoffwechselstörungen: Dyslipoproteinämien und Atherosklerose: Diagnostik, Therapie und Prävention. 3. Auflage, Schattauer Verlag, S.216-231.

Schwarzl B. (1994) Einfluss von verschiedenen Pharmaka auf die immunologische Bestimmung des Lipoprotein(a). Diplomarbeit zur Erlangung des akademischen Grades eines Magisters der Pharmazie an der Naturwissenschaftlichen Fakultät der Karl-Franzens-Universität Graz.

Statistik Austria. (2008) Demographisches Jahrbuch 2007. 1. Auflage, Verlag Österreich GmbH, Wien.

Zehetgruber W., Wallner T. (2005) Herzensbildung. Ein medizinischer Ratgeber zu Herz-Kreislaufkrankungen. Facultus Verlags- und Buchhandels AG, Linz.

Artikel

Armstrong VW. (1990) Lipoprotein(a). Charakteristik eines besonderen Lipoprotein und dessen mögliche klinische Bedeutung. *Ther Umsch* Volume 47, S.91-475.

Bennet A., Angelantonio ED., Erqou S., Eiriksdottir G., Sigurdsson G., Woodward M., Rumley A., Lowe GDO, Danesh J., Gudnason V. (2008) Lipoprotein(a) Spiegel and Risk of Future Coronary Heart Disease. *Arch Intern Med.*, Volume 168, Nummer 6, American Medical Association, S.598-608.

Danik JS., Rifai N., Buring JE., Ridker PM. (2008) Lipoprotein(a), hormone replacement therapy, and risk of future cardiovascular events. *Journal of the American College of Cardiology*, Volume 52, Nummer 2, Boston, S.124-131.

Gries A., Gries M., Wurm H., Kenner T., Ijsseldijk M., Sixma JJ., Kostner GM., (1996) Lipoprotein(a) Inhibits Collagen-Induced Aggregation of Thrombocytes. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, Volume 16, American Heart Association, S.648-655.

Jäger BR., Richter Y., Nagel D., Heigl F., Vogt A., Roeseler E., Parhofer K., Ramlow W., Koch M., Utermann G., Labarrere CA., Seidel D. (2009) Longitudinal cohort study on the effectiveness of lipid apheresis treatment to reduce high lipoprotein(a) Spiegel and prevent major adverse coronary events. *Nature Clinical Practice Cardiovascular Medicine*, Volume 6, Nummer 3, Mönchengladbach, S.229-239.

Kostner GM. (2002) *Journal für Kardiologie. Österreichische Zeitschrift für Herz-Kreislaufkrankungen.* Lipoprotein(a): Metabolismus und Beeinflussung des Plasmaspiegels. Volume 9, Krause & Pachernegg GmbH, Verlag für Medizin und Wirtschaft, Gablitz, S.321-324.

Kamstrup PR., Benn M., Tybjaerg-Hansen A., Nordestgaard BG. (2008) Extreme Lipoprotein(a) Spiegel and Risk of Myocardial Infarction in the General Population. *Circulation*, Volume 117, American Heart Association, Dallas S.176-184.

Mintert E. (1999) Familienuntersuchungen bei Patienten mit Hypercholesterinämie und familiärer Belastung mit vorzeitiger KHK. Welche Rolle spielen Homocystein und oxidierte Low Density Lipoproteine als Risikofaktoren bei diesen Patienten?

Dissertation zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin des Fachbereichs Medizin der Universität Hamburg.

Rifai N., Ma J., Sacks FM., Ridker PM., Hernandez WJL., Meir J. Stampfer MJ., Marcovina SM. (2004) Apolipoprotein(a) Size and Lipoprotein(a) Concentration and Future Risk of Angina Pectoris with Evidence of Severe Coronary Atherosclerosis in Men. *Clinical Chemistry*, Volume 50, Nummer 8, American Association for Clinical Chemistry, S.1364–1371.

Van Wissen S., Smilde TJ., Trip MD., de Boo TH., Kastelein JJP., Stalenhoef AFH. (2003) Long term statin treatment reduces lipoprotein(a) concentrations in heterozygous familial hypercholesterolaemia. *Heart*, Volume 89, Amsterdam, S.893-896.

Zlatohlavek L., Zidova K., Vrablik M., Haas T., Prusikova M., Svobodava H., Ceska R. (2008) Lipoprotein(a) and Its Position among Other Risk Factors of Atherosclerosis. *Physiological Research*, Volume 57, Institute of Physiology v.v.i., Academy of Sciences, Prag, S.777-783.

Zorio E., Falco C., Arnau MA., España F., Osa A., Ramon LA., Castello R., Almenar L., Palencia MA., Estelles A. (2006) Lipoprotein (a) in young individuals as a marker of the presence of ischemic heart disease and the severity of coronary lesions. *Haematologica*, Volume 91, Ferrata Storti Foundation, Valencia, S.562-565.

Internetquellen

The HealthCentral Network (2009), Arlington, Virginia, viewed 24. April 2009, <http://www.healthcentral.com/heart-disease>.

WHO Weltgesundheitsorganisation Regionalbüro für Europa (2009) Über die WHO, viewed 23. April 2009, <http://www.euro.who.int/aboutwho?language=German>.