

Aus dem Zentrum für Innere Medizin
Medizinische Klinik I
Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf
Direktor: Prof. Dr. H. Greten

**Beeinflussende Faktoren
auf das Ansprechen einer lipidsenkenden Therapie bei Patienten mit
Hyperlipoproteinämie**

Dissertation
zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
dem Fachbereich der Medizin der Universität Hamburg vorgelegt von

Friederike Frey
Hamburg, November 2004

Inhaltsverzeichnis:**I. Arbeitshypothese und Fragestellung****II. Einleitung**

1. Zusammenhang zwischen Atherosklerose und Herz-Kreislaufkrankungen	7
1.2. Risikofaktoren für Atherosklerose	7
1.2. Dyslipoproteinämie als Risikofaktor	7
1.3. Pathomechanismus der Atherosklerose	8
1.3.1. Cholesterinspiegel und Endothelfunktion	9
1.4. Prävention von Atherosklerose	10

2. Lipoproteinstoffwechsel

2.1. Ablauf des Lipoproteinstoffwechsels	10
2.1.1. Der endogene Weg	10
2.1.2. Der exogene Weg	11
2.1.3. Das reverse Transportsystem	11
2.2. Lipoproteine	11
2.2.1. Nomenklatur der Lipoproteine	12
2.3. Apolipoproteine	12
2.4. Lipoprotein (a)	14
2.5. Enzyme des Lipoproteinstoffwechsels	14
2.5.1. Triglyceridlipasen	14
2.5.2. Lipoproteinlipase	15
2.5.3. Hepatische Triglycerid Lipase	16
2.5.4. Lecithin-Cholesterin-Acyl-Transferase	17

3. Pathologie des Lipidstoffwechsels

3.1. Primäre Dyslipoproteinämien	17
3.1.a. WHO-Tabelle zur Übersicht	18
3.1.1. Polygene oder familiäre Hypercholesterinämie	19
3.1.2. Familiärer Apolipoprotein B-100-Defekt	19
3.1.3. Familiäre kombinierte Hyperlipoproteinämie	20
3.1.4. Familiäre Hypoalphalipoproteinämie	20
3.1.5. Familiäre Dysbetalipoproteinämie	21

3.1.6. Remnant-Hyperlipidämie	21
3.1.7. Chylomikronämie	22
3.1.8. Familiäre Hypertriglyceridämie	22
3.2. Hypolipoproteinämie	23
3.3. Lipidspeicherkrankheiten	23
3.4. Sekundäre Dyslipoproteinämien	23
3.4.1. Adipositas	25
3.4.2. Alkoholkonsum	25
3.4.3. Nikotinkonsum	25
3.4.4. Diabetes mellitus	26
3.4.5. Schilddrüsenfunktion	26
4. Einfluss von Genetik auf den Lipidstoffwechsel	
4.1. genetische Varianten	27
4.2. genetische Polymorphismen	27
4.3. ApoE-Genotypen	27
4.4. LPL-Polymorphismen	29
4.4.1. LPL-Polymorphismus -93tg	29
4.4.2. LPL-Polymorphismus D9N	30
4.4.3. LPL-Polymorphismus N291S	30
4.4.4. LPL-Polymorphismus S447X	31
5. Therapie von Lipidstoffwechselstörungen	
5.1. Einfluss von Ernährung und Diät	32
5.1.1. Gesättigte Fette	32
5.1.2. Ungesättigte Fettsäuren	33
5.1.3. MCT-Fette	33
5.1.4. Kohlenhydrate	34
5.1.5. Alkohol	34
5.1.6. Ballaststoffe	34
5.2. Medikamente	35
5.2.1. Fibrate	35
5.2.2. Nikotinsäurederivate	37
5.2.3. Ezetimib	38

5.2.4. ProbucoI	38
5.2.5. Sterine	39
5.2.6. Ionenaustauscherharze	39
5.2.7. Statine	40
5.2.7.1. Durchschnittliche Senkung bei Statintherapie	42
5.3. Extrakorporale LDL-Apherese	43
5.4. Vergleich der Wirkstoffe bezüglich ihrer lipidsenkenden Potenz	44

III. Material und Methoden

1. Zielsetzung der Arbeit	45
2. Patientenklntel	46
3. Ablauf des Therapieschemas in der Lipidambulanz	47
3.1. Ernährungsrichtlinien	48
3.2. Therapie-Richtlinien	48
4. Ausschlusskriterien	50
5. Berechnung des LDL-Quotienten	55

IV. Ergebnisse

1. Beeinflussende Faktoren auf das Therapieansprechen in Bezug auf die LDL-Wert-Entwicklung

1.1. Übersicht über die Gesamtgruppe	56
1.2. Einfluss des LDL- Ausgangwertes auf die weitere Entwicklung des LDL-Wertes	57
1.3. Einfluss des Alters auf die Entwicklung des LDL-Wertes	57
1.4. Einfluss des BMI auf die Entwicklung des LDL-Wertes	58
1.5. Einfluss des Geschlechts auf die Entwicklung des LDL-Wertes	58
1.6. Einfluss der Hyperlipoproteinämieform auf die Entwicklung des LDL-Wertes	59
1.7. Einfluss der Behandlungsform auf die Entwicklung des LDL-Wertes	61
1.8. Einfluss des ApoE-Genotyps auf die Entwicklung des LDL-Wertes	63

2. Beeinflussende Faktoren auf das Ansprechen auf Therapie in Bezug auf die Gesamtcholesterinentwicklung

2.1. Übersicht über die Gesamtgruppe	67
2.2. Einfluss der Therapie auf die Entwicklung des Wertes für Gesamtcholesterin	67

2.3. Einfluss des ApoE-Genotyps für die Entwicklung des Wertes für Gesamtcholesterin	69
2.4. Einfluss der LPL-Polymorphismen für die Entwicklung des Wertes für Gesamtcholesterin	70
2.5. Einfluss des BMI auf die Entwicklung des Wertes für Gesamtcholesterin	71
2.6. Andere beeinflussende Faktoren für die Entwicklung des Wertes für Gesamtcholesterin	71

3. Beeinflussende Faktoren auf das Ansprechen auf Therapie in Bezug auf die HDL-Wert-Entwicklung

3.1. Übersicht über die Gesamtgruppe	72
3.2. Einfluss der Therapieform	72
3.3. Einfluss der LPL-Polymorphismen	73
3.4. Einfluss anderer Faktoren	74

4. Beeinflussende Faktoren auf das Ansprechen auf Therapie in Bezug auf die Triglyceridwert-Entwicklung

4.1. Übersicht über die Gesamtgruppe	74
4.2. Einfluss der Therapieform	75
4.3. Einfluss der LPL-Polymorphismen	76
4.4. Einfluss des ApoE-Genotyps	76
4.5. Einfluss anderer Faktoren	77

5. Betrachtung von Untergruppen

V. Diskussion

1. Einfluss auf die LDL-Reduktion	79
2. Einfluss auf die Cholesterinreduktion	81
3. Einfluss auf die HDL-Entwicklung	81
4. Einfluss auf die Entwicklung der Triglyceridwerte	82
5. Fazit	82

VI. Zusammenfassung

Literaturverzeichnis	86
----------------------	----

Lebenslauf	99
Danksagung	100
Erklärung	101

Einleitung

1. Zusammenhang zwischen Atherosklerose und Herz-Kreislaufkrankungen

Die bedeutendste Todesursache in der westlichen Welt ist die Atherosklerose. Unter Atherosklerose versteht man die Wandverdickung und -verhärtung der größeren arteriellen Blutgefäße. Diese atherosklerotischen Veränderungen führen klinisch v.a. zu koronarer Herzkrankheit (KHK), peripherer arterieller Verschlusskrankheit (pAVK) und zu zerebrovaskulären Erkrankungen.

Klinisch am bedeutsamsten ist die Manifestation der Atherosklerose in den Herzkranzgefäßen. Die koronare Herzkrankheit ist die häufigste Form der Herz-Kreislauf-Krankheiten in den Industrienationen und macht etwa 30% aller Todesfälle pro Jahr aus [1].

1. 2. Risikofaktoren für Atherosklerose

Das Auftreten von Atherosklerose wird von verschiedenen Risikofaktoren beeinflusst. Neben dem erhöhten Low-density-lipoprotein-Cholesterin (LDL) als bedeutendstem isolierten Risikofaktor, gehören als weitere Faktoren der arterielle Hypertonus und Diabetes mellitus Typ II dazu, aber auch Lifestyle-Einflüsse wie Zigarettenkonsum, Adipositas und Bewegungsmangel.

1. 2.2. Dyslipoproteinämie als Risikofaktor für Atherosklerose

Hier muss zunächst differenziert werden zwischen primären und sekundären Dyslipoproteinämien. Bei den primären Dyslipoproteinämien handelt es sich um polygenetische Erkrankungen, die die Funktion von Enzymen, Transportproteinen und Rezeptoren des Fettstoffwechsels betreffen.

Bei den sekundären Dyslipoproteinämien liegt keine klar definierte angeborene Erkrankung des Stoffwechsels vor. Vielmehr bestehen hier Begleitumstände, die zu erhöhten Lipidwerten führen. Hierzu gehören fettreiche und hyperkalorische Kost, Adipositas, Alkoholkonsum, Diabetes mellitus, Hypothyreose, chronische Niereninsuffizienz, nephrotisches Syndrom, Erkrankungen der Leber sowie diverse

Medikamente. Bei den Medikamenten weiß man um die negative Wirkung auf die Lipidwerte von Thiaziddiuretika, β -Blockern, oralen Kontrazeptiva und Steroiden [2].

1. 3. Pathomechanismus der Atherosklerose

Das entscheidende Ereignis bei der Entstehung der Atherosklerose ist die Ablagerung von LDL-Cholesterin in der Arterienwand. Diese löst eine Reihe von Folgereaktionen aus, die entzündlichen Charakter haben [18].

Das LDL-Cholesterin wird durch Oxidation, Glykolisierung (bei Diabetikern), Aggregation, Assoziation mit Proteoglykanen oder Aufnahme in Immunkomplexe so modifiziert, daß es über Scavengerrezeptoren von Makrophagen aufgenommen werden kann [22-27] . Die Aufnahme führt zur Bildung von Schaumzellen unter Beteiligung von Lipidperoxiden und akkumulierten Cholesterinestern. Das LDL kann Schaumzellen aktivieren und besitzt zudem chemotaktische Eigenschaften für Monozyten, so daß eine lokale Entzündungsreaktion eintritt, definiert durch eine Vermehrung der Makrophagen und die Monozytenstimulation [55]. Der Plaque enthält in seinem Zentrum einen Lipidkern, dessen Größe variiert. Stabilität und Instabilität des Plaques werden bestimmt durch die Größe des flüssigen Lipidanteils, die Dicke der Deckplatte des Plaques sowie Anzahl und Aktivität von Monozyten und Makrophagen in der Deckplatte [56] .

Eine Lipidsenkung kann dazu beitragen, daß der flüssige Lipidanteil des Plaques reduziert wird. Eine Senkung des LDL-Cholesterinspiegels kann darüber hinaus die Aktivität der Monozyten und Makrophagen vermindern, von denen letztere sonst durch Produktion von Metalloproteinasen die Deckplatte erodieren können [57] . Bei einem Aufbruch der Deckplatte kommt es zur mechanischen Verengung des Lumens und thrombotisches Material wird frei. Dies kann den Beginn eines akuten Koronarsyndroms bedeuten [58] .

1.3.1. Cholesterinspiegel und Endothelfunktion

Ehe es zur Ausbildung von Plaques kommt, führt ein erhöhtes Serumcholesterin bereits zu einer Beeinträchtigung der Endothelfunktion der Gefäße. Dies betrifft:

1. Die Dilatationsfähigkeit der Arterien
2. die Adhäsionsneigung der Leukozyten und Monozyten
3. die antiaggregatorische und antithrombotische Wirkung des Endothels

Die Dilatationsfähigkeit von Arterien und Arteriolen zeigt sich bei hohem Serumcholesterin eingeschränkt, da Mediatoren wie Prostacyclin, NO und der endothelabhängige hyperpolarisierende Faktor vermindert produziert werden.

Klinische Beobachtungen haben gezeigt, daß Patienten mit eingeschränkter Endothelfunktion, die mit einer verminderten Koronarreserve, aber ohne hämodynamisch signifikante Stenose einhergeht, eine höhere koronarvaskuläre Ereignisrate haben, als Patienten mit besser erhaltener Endothelfunktion [19,20].

Begünstigt wird die Entstehung von Atherosklerose auch durch die verstärkte Bildung von Adhäsionsmolekülen am Endothel: ELAM (endothelial leucocyte adhesion molecule) ICAM (intercellular adhesion molecule) MCP (monocyte chemoattractant protein), VCAM (vascular cell adhesion molecule) sind vermehrt am Endothel nachweisbar. Dies resultiert darin, daß Leukozyten und Monozyten am Endothel haften bleiben und in subendotheliale Strukturen einwandern - ein begünstigender Faktor für die Entstehung von Atherosklerose.

Negativ beeinflusst durch hohes Serumcholesterin wird auch die Produktion von antithrombotischen Faktoren. Gesundes Endothel produziert Prostacyclin und NO, die antiaggregatorisch wirken, Thrombomodulin und heparin-ähnliche Proteoglykane mit antikoagulatorischer Wirkung sowie Gewebe-Plasmin-Aktivator und Urokinase mit profibrinolytischen Eigenschaften. Bei einer Endotheldysfunktion bedingt durch Hypercholesterinämie kommt das Endothel der Produktion dieser Faktoren nur noch ungenügend nach. Folglich wird die klinische Manifestation einer Gefäßerkrankung begünstigt [21].

1. 4. Prävention von Atherosklerose

Zur Prävention kardiovaskulärer Ereignisse sollten daher möglichst niedrige LDL-Cholesterinwerte angestrebt werden. Die West of Scotland Studie belegt eindrucksvoll, daß durch medikamentöse Senkung des LDL-Cholesterinspiegels eine signifikante Reduktion von klinischen kardiovaskulären Ereignissen um 31% erreicht werden kann. Auch die Gesamtsterblichkeit im untersuchten Kollektiv wurde dabei um 20% reduziert [124].

Dies soll nicht den Schluss nahe legen, jede Hypercholesterinämie müsse medikamentös behandelt werden. Die European Society of Cardiology empfiehlt eine Behandlung, sobald die erwartete Gesamt-Ereignisrate 20% erreicht oder übersteigt [132]. (Siehe hierzu die ATP-Guidelines im Teil Material und Methoden).

Im Kapitel 5 der Einleitung soll auf die Möglichkeiten der Cholesterinspiegelsenkung durch medikamentöse oder diätetische Maßnahmen ausführlicher eingegangen werden.

2.Lipoproteinstoffwechsel

2.1. Ablauf des Lipoproteinstoffwechsels

Im Lipoproteinstoffwechsel wird differenziert zwischen einem endogenen, einem exogenen und einem reversen Transportsystem.

2.1.1.Der endogene Weg

Von der Leber synthetisierte Lipide werden über den endogenen Transportweg als Very-low-density-lipoproteins (VLDL) in den Kreislauf sezerniert. Ein Großteil ihrer Triglyceride wird ähnlich den Chylomikronen durch die Lipoproteinlipase (LPL) hydrolysiert. VLDL unterscheiden sich von Chylomikronen durch die Tatsache, daß nur ein Teil von ihnen durch die Hepatozyten aufgenommen wird, während etwa 40% in cholesterinreiche, triglyceridarme LDL umgewandelt werden. LDL haben die Versorgung von extrahepatischem Gewebe mit Cholesterin zur Aufgabe, ca 70% der LDL wird über die LDL-Rezeptoren der Leber wieder aufgenommen [88] .

2.1.2. Der exogene Weg

Über das exogene Transportsystem werden die resorbierten Nahrungslipide transportiert. Mit der Nahrung werden hauptsächlich Triglyceride, freies und verestertes Cholesterin, freie Fettsäuren und fettlösliche Vitamine aufgenommen. In der Mucosa des Dünndarms werden die resorbierten Lipide an Apolipoproteine zu Komplexen verbunden. Das freie Cholesterin wird dabei über die Acyl-CoA-Cholesterin-Acyltransferase fast vollständig verestert und in Chylomikronen eingebaut. Nach der Komplexbildung mit den Apolipoproteinen A-I, A-IV und B-48 werden die Chylomikronen über die Lymphe in den Blutkreislauf abgegeben [86]. (Siehe auch Kapitel 2.5.2. Funktion der LPL)

2.1.3. Das reverse Transportsystem

Über das reverse Transportsystem werden Lipide, besonders Cholesterin aus extrahepatischem Gewebe zurück in die Leber transportiert. Abgesehen von der Haut, über die täglich ca. 100mg an Cholesterin über abgeschilferte Hautzellen abgegeben wird, ist die Leber das Organ, welches als einziges Cholesterin direkt oder indirekt über die Galle ausscheiden kann. Den High-density-lipoproteins (HDL) fällt im reversen Transportsystem eine wichtige Rolle zu: sie können freies Cholesterin aus extrahepatischem Geweben aufnehmen und zurück in die Leber transportieren. Die Leber stellt zusammen mit dem Dünndarm den Syntheseort der HDL dar. Während die HDL der Leber mit den Apolipoproteinen A-I, A-II und E versehen werden, so werden die HDL aus dem Dünndarm mit Apolipoprotein A-I und A-IV komplexiert. Vermittelt durch das Cholesterinestertransferprotein (CETP) können ApoB-haltige Lipoproteine verestertes Cholesterin aufnehmen und über die LDL in die Leber oder zurück in die Peripherie transportieren, dieser Vorgang wird Cholesterin-Ester-Recycling genannt [85].

2.2. Lipoproteine

Lipoproteine fungieren als Transportvehikel für Lipide im Blut. Sie sind hydrophile Lipoproteinkomplexe, die aus Lipiden und einem variablen Anteil an Apolipoproteinen bestehen. Ihre Zusammensetzung ist nicht konstant, da ein ständiger Austausch von Apolipoproteinen und die Spaltung von Lipiden im Stoffwechsel eine fortwährende Umverteilung bedingen.

Allen Lipiden gemeinsam ist der Besitz von besonders vielen lipophilen Gruppen, so daß sie apolare Eigenschaften haben: sie lösen sich schlecht in Wasser. Die Apolipoproteine vermögen einen makromolekularen Komplex mit Triglyceriden und Cholesterin zu bilden, der dann unter Plasmalipoproteinen zusammengefasst wird. Der Proteinanteil der Lipoproteine, die Apolipoproteine, stabilisieren den Komplex und regulieren den Lipidstoffwechsel.

2.2.1.Nomenklatur der Lipoproteine

In der Ultrazentrifuge können Lipoproteine nach ihrer Dichte aufgetrennt werden. Man unterscheidet fünf Hauptfraktionen, die differieren in Lipidzusammensetzung, Gehalt an Apolipoproteinen und Verhältnis zwischen Protein- und Lipidanteil.

1. Chylomikronen - ihre Dichte ist geringer als die der VLDL ($< 0,95\text{g/nl}$)
2. VLDL - Very low density lipoproteins ($0,95\text{-}1,006\text{ g/nl}$)
3. IDL - Intermediate density lipoproteins
4. LDL- Low density lipoproteins ($1,019\text{-}1,063\text{ g/nl}$)
5. HDL - High density lipoproteins ($1,063\text{-}1,121\text{ g/nl}$)

2.3. Apolipoproteine

Bei den Apolipoproteinen handelt es sich um Proteine, die Lipide stabilisieren und transportieren können.

Apolipoproteine werden im Endoplasmatischen Retikulum der Zelle synthetisiert und anschließend im Golgi Apparat mit Lipiden zu fertigen Lipoproteinen verbunden.

Apolipoproteine weisen in ihrer Struktur hydrophobe und hydrophile Bereiche auf. Nach Bildung eines hydrophilen micellaren Komplexes der Apolipoproteine mit den hydrophoben Lipiden wird deren Transport durch den Blutstrom auf diese Weise ermöglicht. Des weiteren wirken Apolipoproteine unterstützend bei der Sezernation von Lipiden aus der Zelle und bei der Lipidaufnahme in die Zelle. Über eine Kofaktorfunktion nehmen Apolipoproteine aktivierenden Einfluss auf Enzyme des Lipidstoffwechsels.

Eingeteilt in verschiedene Klassen wurden die Apolipoproteine von Alaupovic [7]. Apolipoproteine der Klasse A findet man in den alpha-Lipoproteinen, die der Klasse B in

den beta-Lipoproteinen. Die Nomenklatur der verbleibenden Lipoproteine richtet sich nach der Chronologie ihrer Erstbeschreibung.

Die Funktionen der einzelnen Apolipoproteine sind unterschiedlich gut untersucht. Einen Überblick bietet die Tabelle 1. In Kapitel 4 der Einleitung soll zudem auf die Rolle des ApoE im Lipidstoffwechsel ausführlicher eingegangen werden.

Apolipoprotein	Hauptfunktionen
A- I	Strukturprotein, Aktivierung der LCAT, Bindung an HDL-Rezeptoren, Prostacyclin-Stabilisierung
A – II	Aktivierung der hepatischen Lipase
A – IV	Triglyceridstoffwechsel; Aktivierung der LCAT
A- V	Inhibition vonVLDL-Triglycerid-Produktion, Stimulation der LPL-Vermittlung der VLDL-Triglycerid-Hydrolyse[144]
B – 100	Sekretion von Triglyceriden und Cholesterin aus Leber und Dünndarm; Strukturprotein; Bindung an den B/E-Rezeptor; Aktivierung der Lysolecithin-Acyltransferase
B – 48	Resorption von Lipiden und lipidlöslichen Vitaminen aus der Nahrung
C – I	Unterdrückung der Bindung naszierender Lipoproteine an den LDL-Rezeptor und an LRP; Aktivierung der LCAT
C – II	Aktivierung der Lipoproteinlipase
C – III	Inhibierung der Lipoproteinlipase und Interferenz mit Lipoproteinen an Leberrezeptoren
D	Aktivierung und Stabilisierung der LCAT
E	Ligand für den LDL-sowie E-Rezeptor, Ausschleusung von Cholesterin aus peripheren Zellen
F-J	Unbekannt
(a)	unbekannte Funktion in Blutgerinnung und Fibrinolyse

Tabelle 1: Funktionen der Apolipoproteine [8] [144]

2.4. Lipoprotein (a)

Als ein LDL-ähnliches Lipoprotein enthält Lp(a) neben Apo B-100 auch noch das für Lp(a) typische Glykoprotein Apolipoprotein (a). Dieses Glykoprotein ist verantwortlich für die physikochemischen Eigenschaften des Lp(a), die sich vom LDL unterscheiden. Über Stoffwechsel und Abbau von Lp(a) ist bislang nur wenig bekannt. Die quantitative Lp(a)- Bestimmung zeigt, daß die interindividuelle Konzentration an Lp(a) stark schwankt, im Individuum jedoch sehr konstant gemessen wird [80].

Seed et al zeigten 1990, daß Patienten mit genetisch bedingten Hyperlipoproteinämien eine höhere Serumkonzentration von Lp(a) aufwiesen als gesunde Probanden. Eine Ursache wurde bislang nicht bekannt [38]. Miles et al analysierten die Struktur des Lp(a) auf molekularer Ebene und befanden, daß eine Ähnlichkeit zum Serin-Protease-Zymogen-Plasminogen besteht, welches ein Faktor der Gerinnungskaskade ist. Sie mutmaßten, daß Lp(a) auf diese Weise eine Rolle bei Thrombogenese und Atherogenese spielt [79].

Neben seiner Thrombogenität kann Lp(a) genau wie andere Lipoproteine atherogen wirken und wird in Plaques gefunden [78]. In Verbindung mit einer hohen Konzentration an LDL kann eine ebenfalls hohe Konzentration an Lp(a) maßgeblich zum Auftreten kardiovaskulärer Erkrankungen beitragen [81].

Beeinflussen kann man die Plasmakonzentration von Lp(a) nur schwerlich: diätetische Maßnahmen oder Therapie mit Statinen, Fibraten oder Ionenaustauscherharzen zeigten keine senkende Wirkung. Mit Nikotinsäure oder Stanazolol (anaboles Steroid) zeigt sich eine geringfügige Senkung. Einzig die LDL-Apherese vermag die Lp(a)-Konzentration über die Filtration von LDL und Lp(a) aus dem Blut effektiv zu reduzieren [87].

2.5. Enzyme des Lipoproteinstoffwechsels

2.5.1. Triglycerid-Lipasen:

Zu den wichtigsten Lipasen des menschlichen Organismus zählen zwei Enzyme : die gewebständige Lipase, Lipoproteinlipase oder LPL genannt, sowie die hepatische Triglyceridlipase (HTGL).

2.5.2.Lipoprotein-Lipase (LPL)

Aufbau der LPL

Die LPL ist ein Glykoprotein. Erstmals kloniert und sequenziert wurde die LPL 1987 von Wilson et al. Ihr komplementärer DNS-Abschnitt findet sich auf Chromosom 8 in der p22 Region. Ein LPL-Gen verfügt über 10 Exons und 9 Introns. Insgesamt ist es damit 30kb lang [98]. Exon 6 kodiert für die Endothelbindungsstelle, Exon 4,5 und 6 für das aktive Molekülzentrum. Am carboxy-terminalen Ende des Moleküls werden über die letzten Basen die Lipoproteine gebunden. Exon 4 kodiert zusätzlich für die Bindungsstelle für den Cofaktor Apo-C-II, die für die Enzymfunktion wichtig ist.

Die aktive Form besteht aus einem nonkovalenten Homodimer, unterstützt durch Heparansulfat. Bei Zerfall in die monomere Form verliert die LPL ihre Funktion und wird in der Leber abgebaut [99].

Funktion der LPL

Die LPL zeichnet eine Homologie zur Hepatischen Lipase, der Pankreas Lipase und der Zungenlipase aus. Während alle diese Lipasen Triglyceride hydrolysieren, so hydrolysiert die LPL besonders die Triglyceride der Chylomikronen und der VLDL.

Täglich hydrolysiert sie ca. 70-300g an Nahrungstriglyceriden indem sie vornehmlich die Chylomikronen angreift. Alleine kann die LPL die Chylomikronen nicht spalten. Sie benötigt die Gegenwart von Apo C-II, welches die Substratbindung an die LPL unterstützt. Bei einem angeborenen Mangel von LPL oder Apo C-II resultiert eine Hypertriglyceridämie, da die Chylomikronen nicht abgebaut werden können.

Ortsständig ist die LPL im Fettgewebe, im Herzen, in der Lunge und der Skelettmuskulatur. Hauptlokalisation der LPL ist an der luminalen Gefäßwand. Während Heparin die Aktivität der LPL stabilisiert, so wirkt Protaminsulfat als Antagonist, welcher die LPL deaktiviert.

Insulin, Glukokortikoide und diverse Zytokine fördern die Expression der LPL. In Fastenzeiten ist diese Expression im Fettgewebe reduziert, in Muskel- und Herzgewebe gesteigert.

Neben ihrer Funktion als Enzym bei der Hydrolyse der Triglyceride fungiert die LPL noch als Lp-Rezeptor-Ligand und vermittelt so die zelluläre Aufnahme von Lipoproteinen [84].

LPL Quantifizierung

Um die LPL qualifizieren und quantifizieren zu können, nutzt man diagnostisch die höhere Affinität des Heparins zur Heparinbindungsstelle gegenüber der Proteoglykane an der Gefäßwand. Nach Injektion von Heparin bildet sich somit ein Heparin-LPL-Komplex, der frei im Plasma zirkuliert. Die Annahme, daß sich die LPL in Gesamtheit vom Endothel löst, ermöglicht eine exakte Messung.

LPL Defizienz

Bereits 1960 wies man nach, daß bei einer reduzierten LPL-Aktivität eine verminderte Verstoffwechselung der triglyceridreichen Lipoproteine stattfindet [116]. Auch eine intakte hepatische Lipase ist nicht in der Lage die reduzierte LPL-Aktivität zu kompensieren [117]. Es kommt zu einer sehr seltenen Form der Chylomikronämie. Diese autosomal-rezessiv vererbliche Erkrankung kommt nur mit einer Frequenz von 1:1000 000 vor. Bei heterozygoter Erkrankung ist die LPL-Aktivität nur verringert, bei Homozygoten dagegen so verringert, daß schon Kinder durch völliges Fehlen der VLDL und dabei erhöhten Chylomikronen auffallen.

Auch ein defektes C-II-Apoprotein kann genau wie die LPL-Defizienz zur Chylomikronämie führen. Ohne den Kofaktor kann die LPL die triglyceridreichen Lipoproteine nicht hydrolysieren, folglich häufen sie sich im Plasma an. Diese Krankheit wird erst im fortgeschrittenen Alter symptomatisch und verläuft auch dann milder als die vollständige LPL-Defizienz [118, 119].

Die Chylomikronämie wird im folgenden noch ausführlicher behandelt. (Siehe Kapitel 3.1.7. Pathologie des Lipidstoffwechsels, Chylomikronämie)

2.5.3. Hepatische Triglycerid-Lipase (HTGL)

Synthese- und Wirkort der HTGL ist die Leber. Genau wie die LPL fungiert sie als Enzym zur Hydrolyse von Triglyceriden. Anders als die LPL ist ihre Aktivität nicht an Cofaktoren gebunden, wenn es auch Apoproteine gibt, die ihre Leistung noch erhöhen können.

2.5.4. Lecithin-Cholesterin-Acyltransferase (LCAT)

Die LCAT katalysiert die Veresterung von Cholesterin. In einer komplexen Reaktion wird Fettsäure von Lecithin abgespalten und dann auf freies Cholesterin transferiert. Mehr als drei Viertel aller Cholesterinester im Plasma werden von der LCAT katalysiert. Die LCAT-Aktivität wird begünstigt durch diverse Apolipoproteine. Als wichtigster Kofaktor fungiert das Apolipoprotein A-I.

3. Pathologie des Lipoproteinstoffwechsels

3.1. Primäre Dyslipoproteinämien

Primäre Dyslipoproteinämien sind definiert als hereditäre Defekte von Proteinen, z.B. Enzymen, Transportproteinen oder Rezeptoren. Ein Teil dieser Dyslipoproteinämien führt zu einer Erhöhung des LDL-Cholesterins, welches die frühzeitige Entwicklung von Atherosklerose und Herzinfarkten begünstigt. Im folgenden soll ein Überblick gegeben werden über die Prävalenz und die Klinik von den häufigsten Hyperlipoproteinämien. Einen ersten Überblick liefert die Tabelle 2.

Dyslipidämie im Serum	WHO Klassifikation	Mögliche Ursachen	Geschätzte Prävalenz bei Erwachsenen europäischer Abstammung
Hauptsächlich Hypercholesterinämie	Typ IIa (erhöhtes LDL)	1.Polygene Hyperchol. 2.Familiäre Hyperchol. (LDL-Rezeptor-Defekt) 3.Familiärer Apolipoprotein-B-Defekt	20-80% 0-2% 0-2%
Kombinierte Hypercholesterinämie und Hypertriglyceridämie, dabei: Triglyceride 90-360 mg/dl	Typ III (erhöhte Chylomikronen remnants und IDL)	ApoE 2/2	0-0,2%
Triglyceride > 180 mg/dl	Typ V (erhöhte Chylomikronen and VLDL) oder Typ I (erhöhte Chylomikronen)	1.Familiärer LPL-Mangel 2.Heterozygote LPL Mutation	0-1%
Triglyceride < 180 mg/dl	Typ IIb (erhöhtes HDL und VLDL)	1.Familiäre kombinierte HLP 2.Kombinierte HLP	10%
Isoliert erhöhte Triglyceride	Typ IV	Familiäre oder Sporadische Hypertriglyceridämie	1%
Hypoalphalipoproteinämie	Kein WHO-Typ (erniedrigtes HDL)	Meist undiagnostiziert oder assoziiert mit Hypertriglyceridämie	10-25%
Hypobetalipoproteinämie	Kein WHO- Typ (niedriges LDL und häufig VLDL)	Verkürztes Apolipoprotein B	0-0,01%

Tab. 2: Einteilung der Hyperlipoproteinämien. Modifiziert nach Durrington J in Lancet (2003); Vol. 362:717-31

3.1.1. Familiäre und polygene Hypercholesterinämie (Polygenic hypercholesterolemia, familial hypercholesterolemia)

Der Erbgang der familiären Hypercholesterinämie verläuft autosomal-dominant. Sie zählt mit 0,2% Vorkommen in der Bevölkerung zu den häufigsten monogenetisch vererbten Stoffwechselkrankheiten.

Die Betroffenen weisen ein hohes Gesamt- und LDL-Cholesterin auf, sie neigen zu Xanthomen an Sehnen und Haut und leiden an einer früh einsetzenden Koronarsklerose.

Pathogenetisch liegt eine Mutation im Gen für den LDL-Rezeptor vor, was in einer gestörten Funktion des Proteins resultiert. Es existieren mehr als 500 verschiedene Mutationen, denen gemeinsam ist, daß sie zu einer Hypercholesterinämie führen.

Der größere Teil der erkrankten Erwachsenen weist einen Cholesterinspiegel von 300-400mg/dl auf. Die Triglyceridspiegel bewegen sich meistens im Normbereich. Lediglich bei 7,7-28,6% der Fälle ist eine zusätzliche Hypertriglyceridämie erkennbar. Erniedrigt findet sich hingegen die HDL-Konzentration. [35,36,37].

Der hohe Cholesterinspiegel der Betroffenen resultiert in einer frühzeitigen Manifestation der Atherosklerose: Von Stone et al erhobene Daten zeigten, daß 50% aller Männer mit heterozygoter FHC vor ihrem 50. Lebensjahr an Koronarkrankheit sterben [39]. Homozygote Patienten mit FHC erkranken besonders schwer und früh an Atherosklerose. Der Tod vor dem 20. Lebensjahr ist häufig [17]. Schwierig ist, daß Homozygote FHC-Patienten kaum auf Diät und Medikamente ansprechen. Lediglich die LDL-Apherese stellt eine aussichtsreiche Therapie für diese Patienten dar [40,41]. Gentherapeutische Ansätze sind zur Zeit Gegenstand intensiver Forschungsbemühungen. Eine klinische Anwendung ist jedoch noch nicht möglich [42].

3.1.2. Familiärer Apolipoprotein-B-100-Defekt (FDB) (Familial defective apolipoprotein B)

Der familiäre Apo-B-100-Defekt ist charakterisiert durch eine Hypercholesterinämie, die einhergeht mit Xanthombildung und der frühzeitigen Entwicklung einer Atherosklerose. Der Erbgang ist autosomal-dominant. Die Prävalenz wurde zuletzt 1997 auf 1.1000 in einigen westlichen Industrieländern geschätzt [50]. Bei den Betroffenen lässt sich eine Punktmutation mit Aminosäureaustausch im Apolipoprotein B (z.B. ApoB3500) nachweisen. Folge dieser Mutation ist eine um 75% geminderte Bindungsfähigkeit des

LDL an seinem Rezeptor, wobei nur etwa zwei Drittel aller LDL von dem Defekt betroffen sind [51-53].

Klinisch weisen die Patienten mit FDB eine mäßige bis deutliche Hypercholesterinämie auf. Besonders die Zahl der kleinen dichten LDL-Partikel ist erhöht, was man auf den gestörten Apo-B-Stoffwechsel zurückführt [54].

3.1.3. Familiäre kombinierte Hyperlipoproteinämie. (Familial combined or simply combined hyperlipoproteinemia)

Die familiäre kombinierte Hyperlipidämie (FCHL) ist definiert als ererbte Fettstoffwechselstörung, die gekennzeichnet ist durch eine hohe Konzentration von ApoB im Plasma bei gleichzeitiger Hypercholesterinämie und /oder Hypertriglyceridämie.

Im Laufe des Lebens kann sich der Phänotyp ändern, so daß z.B. eine anfängliche reine Hypercholesterinämie um eine Hypertriglyceridämie ergänzt wird. Die betroffenen Angehörigen eines Patienten mit FCHL weisen in der Regel unterschiedliche Lipidphänotypen auf. Diagnostiziert wird die FCHL daher auch durch den Nachweis dieser verschiedenen Lipidphänotypen bei mehreren Verwandten ersten Grades. Die genetischen Ursachen sind unbekannt. Die FCHL ist assoziiert mit einem erhöhten Risiko an einer koronaren Herzkrankheit zu erkranken. Die pathophysiologische Störung liegt hauptsächlich in der Überproduktion von ApoB-haltigen Lipoproteinen. Es sind auch Patienten beschrieben, die normolipidämisch waren bei zu hohen ApoB-Spiegeln [6]

3.1.4. Familiäre Hypo-Alpha-Lipoproteinämie (Hypoalphalipoproteinemia)

Bei der Hypoalphalipoproteinämie ist das HDL erniedrigt. Niedriges HDL ist ein kardiovaskulärer Risikofaktor. Isoliert tritt eine Hypo-Alpha-Lipoproteinämie jedoch nur selten auf. Vielmehr ist das für die Hypoalphalipoproteinämie so typische niedrige HDL-Cholesterin meist vergesellschaftet mit einer Hypertriglyceridämie oder einer gemischten Hyperlipoproteinämie [82]. Ursächlich vermutet man einen genetischen Defekt der Apo A-I, LCAT oder ABC1-Gene [83]. Dabei fällt es schwer Überschneidungen mit anderen familiären Hyperlipoproteinämien auszuschließen.

Zu den Hypoalphalipoproteinämien zählen neben der Tangier-Krankheit (autosomal-dominant vererblicher Defekt des HDL-Stoffwechsels) noch der familiäre Lecithin-

Cholesterin-Acyltransferasemangel sowie der partielle LCAT-Mangel (Fischaugenkrankheit) .

3.1.5.Familiäre Dysbetalipoproteinämie

Die Ursache für die familiäre Dysbetalipoproteinämie ist multifaktoriell. Man geht davon aus, daß der Grunddefekt in der Homozygotie für ein mutiertes Apolipoprotein E (siehe auch Kapitel 4.3. ApoE-Polymorphismen) liegt. Diese Mutation führt zu einer Fehlverteilung der beta-Lipoproteine. Bei diesen noch normolipämischen Verhältnissen kommt es erst dann zu einer Hyperlipoproteinämie Typ III wenn andere Faktoren sich zu diesem Grunddefekt addieren - beispielsweise Schilddrüsenunterfunktion, Diabetes mellitus oder eine Fehlernährung. Klinisch zeigt sich eine deutliche Erhöhung des Plasmacholesterins und der Triglyceride, cholesterinreiche VLDL und hohe ApoE-Spiegel. Die beta-VLDL und IDL tragen den größten Anteil am Gesamtcholesterin im Plasma [60] .

Die Patienten zeigen bereits in jungen Jahren eine Tendenz zu Schlaganfällen, peripherer arterieller Verschlusskrankheit und koronarer Herzkrankheit. Die Inzidenz der Dysbetalipoproteinämie liegt bei etwa 1:2000-3000 in der Bevölkerung [59].

3.1.6.Remnant- Hyperlipidämie (Type III-Hyperlipoproteinemia)

Die Remnant-Hyperlipidämie ist in erster Linie eine Hypertriglyceridämie, die sich klinisch ähnlich wie eine reine Chylomikronämie darstellt. Anders als bei den reinen Chylomikronämien, die ursächlich einen Defekt der LPL und des Apo C-II aufweisen, findet sich hier ein Defekt im Remnantabbau, der zur Akkumulation von Chylomikronenremnants führt und damit auch in Hypertriglyceridämien resultieren kann. Unterscheiden von der Chylomikronämie tut sich die Remnant-Hyperlipidämie durch die Tatsache, daß hier auch das Cholesterin erhöht ist [29] .

3.1.7. Chylomikronämie (Familial lipoprotein lipase deficiency or heterozygous Lpl mutation)

Charakteristisch für die Chylomikronämie ist das Auftreten von Chylomikronen im Nüchternplasma. Bei gesunden Probanden finden sich im nüchternen Zustand keine Chylomikronen mehr, da diese bereits von der Leber verstoffwechselt wurden. Bei Patienten mit Chylomikronämie dauert diese Verstoffwechslung mit ca.48 Stunden zu lange [44].

Ursache für die Chylomikronämie ist zum einen eine LPL-Defizienz. Je nach Genotyp (homo-oder heterozygot) zeigt sich eine fehlende oder verminderte Aktivität der Lipoproteinlipase. Auwerx et al unterteilen hier in drei Klassen:

- Klasse 1 beschreibt die Patienten, bei denen kein LPL-Protein nachweisbar ist
- Klasse 2 beschreibt die Patienten, bei denen keine enzymatische Aktivität vorhanden aber LPL nachweisbar ist
- Klasse 3 beschreibt die Patienten, bei denen LPL-Protein nachweisbar ist, aber ein Heparinbindungsdefekt der LPL angenommen werden muss [45]

Klinisch fallen die Patienten mit LPL-Defizienz auf durch eruptive Xanthome, kolikähnliche Bauchbeschwerden und bereits im Kindesalter mit Wachstumsstörungen. Die homozygote Form kommt bei 1:1000 000 Menschen vor. Nur hier manifestiert sich das Bild der Typ-I-Hyperlipidämie.

Heterozygote tendieren dazu, eine familiäre kombinierte Hyperlipidämie (FHCL) zu entwickeln, gesetzt den Fall, andere Faktoren wie Adipositas, Hyperinsulinämie oder die Einnahme von Medikamenten, die die Plasmalipide erhöhen, kommen dazu.

3.1.8. Familiäre Hypertriglyceridämie (FHTG) (Familial or sporadic hypertriglyceridaemia)

Bei der familiären Hypertriglyceridämie findet sich ein autosomal-dominanter Erbgang, der bei den Betroffenen hohe Triglyceridwerte bei meist normalen Cholesterinwerten auslöst. Das Apo-B liegt meist im Normbereich, das HDL-Cholesterin kann deutlich erniedrigt sein [43].

Pathomechanismus bei dieser Erkrankung ist eine gestörte Synthese von triglyceridreichen Lipoproteinen: in der Leber werden VLDL in normaler Zahl aber mit erhöhtem Anteil an Triglyceriden synthetisiert [46]. Im Plasma zeigt sich folglich ein erhöhter Triglyceridspiegel bei normalen Werten für die VLDL und LDL. Die Höhe der Triglyceridspiegel ist beeinflussbar durch die Ernährung: ein hohes Angebot an Nahrungsfetten und Kohlenhydraten steigert die bereits erhöhten Triglyceridspiegel massiv. Dies kann zu rezidivierenden Pankreatitiden führen.

Da die Zahl der VLDL und LDL-Partikel hingegen bei der FHTG konstant bleibt, ist das Risiko für die Entwicklung einer KHK bei den Betroffenen nicht erhöht [47-49].

3.2.Hypolipoproteinämien

Auch bei den Hypolipoproteinämien wird unterschieden zwischen den primär und sekundär erworbenen. Im Rahmen von schweren Lebererkrankungen, bei Hyperthyreose, chronischer Anämie oder Mangelernährung kann eine Hypolipoproteinämie auftreten. Nimmt man die oben kurz abgehandelte Hypoalphalipoproteinämie aus, so kann pauschalisiert werden, daß eine Hypolipoproteinämie klinisch weniger relevant erscheint, da sie nicht in einer Verschlechterung der Lebensbedingungen oder einer Verkürzung der Lebensdauer resultiert.

3.3. Lipidspeicherkrankheiten (Lipidosen)

Ursache für eine Lipidose ist meistens der Mangel an einem lysosomalen Enzym. Folglich kommt es zur intrazellulären Speicherung von Lipiden . Dieser erblich bedingte Vorgang hat den Stellenwert einer degenerativen Stoffwechselerkrankung. Zu den Lipidosen zählen u.a die Gaucher-Krankheit, die Gruppe der Gangliosidosen und die Niemann-Pick-Krankheit.

3.4.Sekundäre Dyslipoproteinämien

In vielen Fällen liegt keine klar definierte angeborene Stoffwechselerkrankung vor, vielmehr bestehen hier Begleitumstände, die zu erhöhten Lipidwerten führen. Hierzu gehören eine fettreiche und hyperkalorische Kostform, das Vorliegen einer Adipositas,

Alkoholkonsum, Diabetes mellitus, Hypothyreose, chronische Niereninsuffizienz, nephrotisches Syndrom, Lebererkrankungen sowie diverse Medikamente.

Diese sekundären Ursachen von Hyperlipidämie sollten im Vorfeld abgeklärt und bei der Behandlung berücksichtigt werden. Für Patienten mit Diabetes mellitus z.B. gilt es noch niedrigere Zielwerte für das LDL-Cholesterin anzustreben, als bei Personen ohne diese zusätzliche Stoffwechselerkrankung [28].

Für die sekundären Fettstoffwechselstörungen bedingt durch eine Form der Endokrinopathie gilt generell, daß die Beseitigung der endokrinologischen Grunderkrankung durch Therapie auch die Fettstoffwechselstörung rückgängig macht. In den Fällen, in denen die Dys- bzw. Hyperlipidämie trotz Therapie einer zu Grunde liegenden endokrinologischen Erkrankung bestehen bleibt, muss von einer primären Fettstoffwechselstörung ausgegangen werden.

Die folgende Tabelle soll eine Übersicht geben über die häufigsten Ursachen einer sekundär bedingten Hyperlipidämie und ihre Form der Ausprägung [31]:

Kombinierte		
Hypercholesterinämie	Hypercholesterinämie und Hypertriglyceridämie	Hypertriglyceridämie
Hypothyreose	Diabetes mellitus	Diabetes mellitus Typ II
nephrotisches Syndrom	nephrotisches Syndrom	metabolisches Syndrom
Cholestase	Alkohol	Alkohol
	Thiaziddiuretika	Niereninsuffizienz
		Schwangerschaft
		Arzneimittel:
		Kontrazeptiva
		Thiaziddiuretika
		β-Blocker
		Steroide

Tab.3: Ursachen sekundärer Fettstoffwechselstörungen

Im folgenden soll nun ausführlicher auf die sekundär bedingten Hyperlipidämien eingegangen werden.

3.4.1. Adipositas

Übergewicht ist häufig assoziiert mit Bluthochdruck, Diabetes mellitus Typ II und Fettstoffwechselstörungen. Wattigney et al zeigten bereits 1991, daß das Übergewicht jüngerer Patienten assoziiert ist mit einem LDL-Anstieg und HDL-Abfall [123]. Im Rahmen der Adipositas findet sich zudem bei vielen Patienten ein Hyperinsulinismus. Ursächlich wird ein erhöhter Anteil freier Fettsäuren im Plasma vermutet. Diese inhibieren die Insulinbindung an die Leberzellen und fördern die hepatische Glucoseproduktion. Beides resultiert in einer Insulinresistenz und einem Hyperinsulinismus. Es kommt bei den Betroffenen zu einer Hypertriglyceridämie.

3.4.2. Alkoholkonsum

Bei gesunden Personen kann der Konsum von geringen Mengen Alkohol eine Erhöhung der HDL-Konzentration bewirken. Bei Patienten mit Hyperlipidämie oder Personen mit einer Prädisposition zur Hyperlipidämie führt Alkoholgenuß jedoch zu einem erhöhten Triglyceridspiegel. Alkohol stimuliert die Mobilisierung von freien Fettsäuren aus den Fettdepots und damit die VLDL-Synthese. Auf diese Weise entsteht eine Form der Chylomikronämie [131]. Darüber hinaus inhibiert Alkohol bei Probanden mit der entsprechenden Disposition die Lipoproteinlipase, so daß der Abbau von Chylomikronen und VLDL verlangsamt abläuft und die Lipoproteine länger in dieser Form im Plasma verweilen [130]. Ohne die fördernde Wirkung auf die Bindung der LPL akkumulieren die Lipoproteine, folglich steigen die Plasmatriglyceride an.

3.4.3. Nikotinkonsum

Bei einem Vergleich von Rauchern mit Nichtrauchern zeigt sich deutlich, daß Nikotin zu höheren Lipidwerten, bei erniedrigtem HDL führt [120]. Vermutlich ist eine Insulinresistenz hierfür ursächlich verantwortlich, die durch die Nikotin-abhängige Adrenalinstimulation entsteht [121]. Insulin bewirkt eine verstärkte Freisetzung von freien Fettsäuren, die wiederum die Neusynthese von VLDL und Cholesterin fördern. Obwohl die VLDL-Konzentration erhöht ist, bleiben die HDL auf nicht geklärtem Weg

reduziert. Unklar ist jedoch, in wie weit das Ernährungsverhalten von Rauchern den Lipoproteinstoffwechsel beeinflusst [122].

3.4.4. Diabetes mellitus

Unterschieden wird zwischen dem Diabetes mellitus Typ 1 (insulinpflichtiger Diabetes, IDDM) und dem Diabetes Typ 2 (Non Insulin Dependent Diabetes Mellitus, NIDDM).

Während ein gut eingestellter Typ-1-Diabetiker Lipidwerte im Normbereich aufweist, so lässt sich beim Typ-2-Diabetiker trotz greifender Diabetestherapie ein Anstieg der Triglyceride häufig nicht vermeiden [125]. Das Vorkommen von Hypertriglyceridämien ist unter Diabetikern dreimal so häufig wie in der Normalbevölkerung. Die HDL-Werte liegen bei Typ-2-Diabetikern unter der Norm [126]. In der LDL-Fraktion zeigt sich eine Tendenz zur Bildung der kleinen, dichten „small dense LDL“-Partikel, denen eine besondere Atherogenität nachgesagt wird [127,128]. Die VLDL-Fraktion ist erhöht, was Folge einer Überproduktion der Leber und einem defizitären VLDL- Abbau ist [129]. Ursächlich verantwortlich für die hohen VLDL-Spiegel ist das Insulin, welches die Synthese von Apo B100 und damit die Synthese der VLDL erhöht. LDL ist bei Diabetikern vermehrt oxidiert, wodurch für Endothel- und glatte Muskelzellen ein besonders toxisches Milieu entsteht [145]. Eine Adipositas, die häufig mit dem Diabetes Typ 2 vergesellschaftet ist, verstärkt dies durch eine gesteigerte Freisetzung freier Fettsäuren aus vor allem dem vermehrt vorliegenden viszeralen Fettdepot [129].

3.4.5. Schilddrüsenfunktion

Schilddrüsenhormone beeinflussen den Lipidstoffwechsel. So ist nachgewiesen, daß der Wert für den TSH-Spiegel mit dem Wert des Cholesterinspiegels im Plasma korreliert: eine hyperthyreote Stoffwechsellaage geht einher mit einer Abnahme des Gesamtcholesterins über eine Reduktion des LDL. Grund hierfür ist die erhöhte Anzahl an LDL-Rezeptoren induziert durch das Hormon Thyroxin [3].

Hypothyreote Patienten können sowohl eine Hypercholesterinämie als auch eine Hypertriglyceridämie aufweisen. Pathomechanismus hierbei ist der eingeschränkte Abbau über die LDL-Rezeptoren [4].

4. Einfluss von Genetik auf den Lipidstoffwechsel

4.1. Genetische Varianten

Bei translatierten Genen und auch bei Bereichen des Genoms, die nicht translatiert werden, beobachtet man Mutationen, die zu Unterschieden in der Nukleotidsequenz führen. Je nach Häufigkeit des Vorkommens unterscheidet man genetische Varianten von Polymorphismen. Seltene genetische Varianten sind dadurch definiert, daß sie mit geringerer Häufigkeit als 1-2% vorkommen.

4.2. Genetische Polymorphismen

Existieren bezüglich eines Merkmals mit monogener Vererbung mindestens zwei Phänotypen, welche auf mindestens zwei Genotypen zurückzuführen sind, von denen keiner seltener als mit einer Frequenz von 1- 2% in einer Population vorkommt, so spricht man von einem genetischen Polymorphismus [5].

Praktisch alle bisher sequenzierten Gene weisen DNA-Polymorphismen auf. Diese Varianten der DNA können zu einem funktionell unveränderten Genprodukt führen, vorausgesetzt, die Mutation befindet sich im Intron oder die Aminosäuresequenz bleibt unbeeinflusst. DNA-Varianten können aber auch funktionell aktiv sein und zu einer alterierten Aktivität des entsprechenden Proteins führen.

Mutationen, die für den Organismus von Vorteil sind, erfahren eine Erhöhung ihrer Frequenz bedingt durch die natürliche Selektion. Die Variabilität des Genoms wird ausserdem beeinflusst durch zufällige Frequenzveränderungen, den genetic drift, sowie andere, bislang nicht näher definierte Faktoren [34] .

4.3. Apo E Polymorphismen

Das Apolipoprotein E erfüllt im Stoffwechsel mehrere Funktionen, die wichtigste jedoch ist die Vermittlung der Lipoproteinaufnahme aus dem Blutkreislauf als Ligand am Rezeptor. Weiterhin ist es verantwortlich für den Abbau von VLDL remnants und deren Umwandlung in LDL. Es kontrolliert den Abbau von Chylomikronen und ApoE-reichen HDL.

Auf Grund seiner Schlüsselrolle im Lipoprotein-Stoffwechsel hat ApoE großen Einfluß auf die Pathophysiologie der Atherosklerose. Im Tierversuch hat sich gezeigt, daß nach Injektion von ApoE das Plasmacholesterin sinkt und die Elimination von Lipoproteinen beschleunigt abläuft. Dieser Mechanismus wirkt protektiv auf die Gefäße. Im Gegenzug entwickelt sich bei einem Fehlen des ApoE Atherosklerose [15,16].

Es existieren verschiedene Isoformen von ApoE. Ihr individuelles Muster ist bedingt durch einen genetischen Polymorphismus und die posttranslationale Modifikation der Proteine mit einer unterschiedlichen Zahl an Neuraminsäureresten.

Der Apo-E-Polymorphismus hat Auswirkungen auf den Fettstoffwechsel. Dabei werden sowohl der exogene als auch der endogene Weg beeinflusst.

Manifestieren tut sich dieser Einfluss im Abbau von Remnants und der Konzentration von LDL-Cholesterin.

Drei häufige Allele am Apo-E-Locus sind bekannt. Diese werden als E₂, E₃ und E₄ bezeichnet. Phänotypisch unterteilt man drei homozygote (E-2/2, E-3/3, E-4/4) und drei heterozygote (E-2/3, E-4/2, E-3/4) Formen. Wildtyp ist dabei E₃, die anderen beiden Allele entstehen durch einen Aminosäureaustausch: E₃ hat an Position 158 Cystein statt Arginin und E₄ besitzt an Position 112 Arginin statt Cystein. Dabei soll E₄ das Allel unserer ältesten Vorfahren sein - die anderen beiden entstanden entwicklungs-historisch nachdem der Mensch sich in der Evolution vom Schimpansen getrennt hat [9].

Dem ApoE-2 Allel wird ein kardioprotektiver Einfluss zugeschrieben. Grund dafür ist die schlechte Bindungsfähigkeit des ApoE-2 an LDL- und Chylomikronen-remnant-Rezeptoren. Folglich werden die Chylomikronen- und VLDL-Remnants die an ApoE-2 gebunden sind schlechter abgebaut und verweilen im Plasma. Während also die remnant-Konzentration ansteigt, sinkt die der LDL ab, da die Leber mehr LDL-Rezeptoren exprimiert um ihren Cholesterineinstrom zu sichern. Zusätzlich werden weniger Remnants in LDL umgewandelt.

Bei einem Teil der E-2/2-Homozygoten setzt sich der kardioprotektive Effekt jedoch nicht durch, diese Gruppe entwickelt eine Hyperlipoproteinämie Typ III (siehe oben).

Nicht alle Typ III-HLP-Patienten wiederum sind homozygot für ApoE2/2 : es existieren dominante Varianten des ApoE-3 mit hoher Penetranz. Ihr Unterschied vom ApoE2 liegt in der reduzierten Proteoglykanbindung an der Zelloberfläche [19,11].

Hohes LDL-Cholesterin findet sich bei Personen mit dem ApoE-4-Polymorphismus. Erklären lässt sich das mit der in vivo gewonnenen Erkenntnis, daß ApoE-4 schneller als ApoE-3 verstoffwechselt wird [12]. Dieser schnellere Katabolismus führt zu einem hohen

Einstrom von remnants in die Leber, was wiederum eine Reduktion an LDL-Rezeptoren nach sich zieht. Folglich steigen die kursierenden LDL im Plasma an.

Angenommen wird, daß ApoE-4 eine höhere Affinität zu triglyceridreichen Lipoproteinen aufweist und deswegen deren Abbau beschleunigt. So könnte es sein, daß die charakteristische Substitution des Cystein an Position 112 durch Arginin indirekt zu einer veränderten Konformation der bindenden Domäne des Apolipoproteins E führt [13].

Eine weitere Erklärung für die höhere Rezeptoraffinität des ApoE-4 wird darin vermutet, daß ApoE4 im Gegensatz zu ApoE3 und ApoE2 keinen Cysteinrest enthält. Mit dem Cysteinrest des ApoE3 und den zwei Cysteinresten des ApoE2 können Multimere gebildet werden, die durch Disulfidbrücken stabilisiert werden. Verglichen mit den Monomeren weisen die Multimere jedoch eine geringere Affinität zum LDL-Rezeptor auf [14]. Welchen Einfluss die unterschiedliche Affinität zu den Rezeptoren auf die Serumlipide hat, veranschaulicht folgende Tabelle:

	Apo E2	Apo E3	Apo E4
Triglyceride	erhöht	normal	Erniedrigt
Cholesterin	erniedrigt	normal	erhöht

Tabelle 4: Modifiziert nach Sing und Davignon in Arteriosclerosis (1988); Vol. 8: 1-21[114]

Neben seiner Rolle im Lipidstoffwechsel hat ApoE noch eine Reihe von anderen Funktionen. Es ist an regenerativen Prozessen, vor allem im peripheren Nervensystem und an der Immunregulation beteiligt [32].

4.4. LPL-Polymorphismen

Die Patienten der Lipidambulanz des UKE werden im Allgemeinen auf vier Polymorphismen untersucht, auf die hier eingegangen werden soll.

4.4.1.LPL-Polymorphismus Promoter -93TG

Dieser Polymorphismus wurde erstmalig von Yang et al 1995 beschrieben [100]. Es besteht eine Vergesellschaftung zwischen dem -93tg-Polymorphismus und dem D9N-Polymorphismus. Während alle D9N-Träger auch -93tg-Träger sind, so ist der Rückschluss nicht zulässig. Nicht alle -93tg-Träger weisen den D9N-Polymorphismus auf.

Die Gruppe der Afro-Karibianer stellt eine Ausnahme dar: hier können die beiden Polymorphismen auch getrennt voneinander auftreten.

Vergleicht man Gruppen von hyperlipämischen und normolipämischen Patienten, so finden sich in der Gruppe der hyperlipämischen Personen verstärkt LPL -93tg-Träger. Die Patienten mit dem -93tg-Polymorphismus weisen erhöhte Cholesterin- und Lipidwerte bei erniedrigten HDL-Werten auf [101].

4.4.2.LPL-Polymorphismus D9N

Lohse et al beschrieben 1991 erstmals die Punktmutation Asp9Asn (D9N) [102]. Ihre Frequenz liegt bei 2% in der Bevölkerung, wobei der Anteil an Trägern der Punktmutation unter hyperlipämischen Patienten höher ist: hier beträgt die Frequenz 8-10%.

1995 zeigten Mailly et al, daß diese Mutation zu erhöhten Plasmatriglyceridspiegeln führt. Unabhängig von der Tatsache, ob bei den Trägern der Mutation eine Hyperlipidämie bestand oder nicht, zeigten sich vergleichsweise erhöhte Nüchternwerte für die Triglyceride. Auch die Aktivität der LPL im Postheparinplasma zeigte sich bei den Mutationsträgern niedriger als bei den Nichtmutationsträgern. Die Entdeckung, daß auch normolipämische Personen mit der Mutation erhöhte Triglyceride aufweisen ohne, daß eine Hypertriglyceridämie resultiert, ließ Mailly darauf schließen, daß die Mutation lediglich eine Prädisposition für eine Dyslipidämie darstellt. Für die Ausprägung einer Hyperlipidämie bedarf es zusätzlicher Faktoren, die den Lipidstoffwechsel zu beeinflussen vermögen. In Betracht kämen weitere Mutationen, aber auch exogene Faktoren, z.B. Nikotinkonsum, Alkoholzufuhr, Adipositas etc. [103].

4.4.3.LPL-Polymorphismus N291S

Eine niederländische Studie zeigt, daß Träger der Punktmutation Asn291Ser (N291S) eine höhere Gesamttriglyceridkonzentration und eine niedrigere HDL-Konzentration aufweisen. Vergleichbar mit den D9N-Trägern zeigt sich auch hier, daß sowohl gesunde als auch hyperlipidämische Träger der N291S-Mutation zu diesen veränderten Werten neigen [104].

Darüberhinaus zeigt sich bei den heterozygoten Mutationsträgern eine bis zu 40% reduzierte Aktivität der LPL [105].

Ähnlich wie bei der Studie von Mailly, die sich mit den D9N-Trägern befasst, wird hier zu dem Schluss gekommen, daß die Mutation des N291S allein nicht zu pathologischen Lipidwerten führt. Erst im Zusammenhang mit anderen Faktoren kommt es zur Dyslipidämie.

Ein erhöhter BMI kann ein solcher Faktor sein. Fisher et al zeigten, daß Träger der N291S-Mutation, die zusätzlich einen erhöhten BMI hatten, die höchsten Triglyceridkonzentrationen aufwiesen, während bei Mutationsträgern ohne hohen BMI nur geringe Triglyceriderhöhungen festgestellt wurden [106] .

4.4.4.LPL-Polymorphismus S447X

Entdeckt wurde diese Mutation 1990 durch Hata et al. Sie fanden heraus, daß im Exon 9 eine Mutation ein Stop-Codon entstehen lässt, wodurch es zum Fehlen zweier terminaler Aminosäuren kommt [107] .

Diese Mutation ist in hypertriglyceridämischen Personen seltener zu finden. Ferner fällt auf, daß beim Vergleich von Trägern zu Nichtträgern kein Unterschied in den Lipidwerten auszumachen ist. Einzig eine leichte Tendenz zu höheren HDL-Werten lässt sich hierbei verzeichnen. Diese von Stocks et al beschriebene Tendenz beschreiben Kuivenhoven et al in ihrer Untersuchung sogar als signifikant höher [109] .

Eine verminderte LPL-Aktivität lässt sich bei diesem Polymorphismus weder in-vitro noch im Post-Heparin-Plasma feststellen [108].

5. Therapie von Lipidstoffwechselstörungen

Eine Metaanalyse von Studien über Lipidsenkung hat bewiesen, daß eine Absenkung des LDL-Cholesterins um 1% die Ereignisrate um 1,7% reduziert [77] .

Um eine Lipidsenkung zu bewirken bedient man sich pharmakotherapeutischer und diätetischer Maßnahmen. Im folgenden wird ein Überblick gegeben über die Ernährungsmaßnahmen und medikamentösen Möglichkeiten zur effektiven Senkung der Lipidwerte zur Prävention von Atherosklerose und kardiovaskulären Ereignissen.

5.1. Einfluss von Ernährung / Diät auf Fettstoffwechselstörungen

Zu den empfohlenen Ernährungsmaßnahmen bei den diversen Fettstoffwechselstörungen gibt die folgende Tabelle eine Übersicht:

Fettstoffwechselstörung	Maßnahme
Hypercholesterinämie	Fettmodifizierte Ernährung
Hypertriglyceridämie	Absolute Alkoholkarenz
Chylomikronämie	Reduzierung rasch resorbierbarer Kohlenhydrate
	Einschränkung der Fettzufuhr auf 20%
	Verwendung von MCT-Fetten
Familiär kombinierte Hyperlipidämie	Absolute Alkoholkarenz
	Reduzierung rasch resorbierbarer Kohlenhydrate
	Fettmodifizierte Ernährung bei zusätzlich oder isoliert erhöhten Triglyceriden
	Absolute Alkoholkarenz
	Reduzierung rasch resorbierbarer Kohlenhydrate

Tab.5.: Modifiziert nach Hölzl B und Sandhofer F in Schwandt, Richter, Parkhofer (Hrsg.): Handbuch der Fettstoffwechselstörungen. Schattauer Verlag, Stuttgart, New York 1995

5.1.1. Gesättigte Fette

Vielfache Studien haben gezeigt, daß der Anteil gesättigter Fette in der Nahrung eine unabhängige prognostische Bedeutung bezüglich koronarer Ereignisse hat [69]. Maninen et al zeigten, daß der Anteil der gesättigten Fette in der Nahrung die Aktivität des Gerinnungsfaktors VII bestimmt. Die Aktivität des Gerinnungsfaktors VII wiederum beeinflusst die Häufigkeit kardiovaskulärer Ereignisse in einem Kollektiv .

Darüberhinaus wird die Funktion der LDL-Rezeptoren durch gesättigte Fettsäuren eingeschränkt, so daß die LDL-Fraktion im Serum ansteigt [70] .

Diverse prospektive Studien haben sich mit der Progression der Koronarsklerose und dem Anteil an gesättigten Nahrungsfetten beschäftigt. Watts et al zeigten eine Korrelation der aufgenommenen langkettigen gesättigten Fettsäuren mit der angiographischen Progression der KHK. Die gemessenen Effekte zeigten keine Abhängigkeit von der Höhe des Cholesterinspiegels [71].

5.1.2. Ungesättigte Fettsäuren

Ungesättigte Fette werden im Fettstoffwechsel anstelle der gesättigten Fette in den Arachidonsäurestoffwechsel eingeschleust. Dieser Austausch hat entzündungshemmende und antiaggregatorische Auswirkung. Omega-3-Fettsäuren haben darüberhinaus noch positiven Einfluss auf die Funktion des Endothels: sie verbessern die Dilatationsfähigkeit der Arterien.

Enthalten sind Omega-3-Fettsäuren in fettem Fisch wie z.B. Lachs, Thunfisch, Hering oder Forelle. Bei einem Konsum von mindestens einer Fischmahlzeit pro Woche zeigt sich bereits eine Verbesserung der Gesamtüberlebensrate und der koronaren Ereignisrate [72,73].

Während der isokalorische Mehrkonsum von mehrfach-ungesättigten Fetten anstelle von Kohlenhydraten zu einer Reduktion des kardiovaskulären Gesamtrisikos von 38% führt, so zeigt sich bei einem Austausch von gesättigten durch ungesättigte Fettsäuren sogar eine Reduktion von 42% (beides in der Größenordnung von 5% des täglichen Kalorienbedarfs) [74] .

5.1.3.MCT-Fette

MCT-Fette (die Abkürzung steht für engl.: medium chain triglycerides) sind mittelkettige Fettsäuren, die direkt über die Vena portae in die Leber gelangen ohne in Chylomikronen eingebaut zu werden. Bei der Aufnahme von MCT-Fetten wird das System der Chylomikronen und ihre Triglyceridspaltung durch die LPL umgangen [90] . Bei Patienten mit Chylomikronämie sind diese MCT-Fette einzusetzen, da sie die Triglyceridkonzentration effektiv reduzieren. MCT-Fett haben nicht den Rang eines Medikamentes und sind als Lebensmittel („Ceres“) käuflich zu erwerben.

5.1.4.Kohlenhydrate

Ein direkter Einfluss von Kohlenhydraten auf das LDL-Cholesterin ist nicht nachweisbar. Führt man eine hohe Menge an schnell resorbierbaren Kohlenhydraten zu, so verläuft die VLDL-Sekretion der Leber gesteigert ab und die Triglyceridsekretion im Serum steigt an [91].Vollkornprodukte haben neben ihrem Ballaststoffgehalt (siehe unten) den Vorteil langsamer Resorption. Für Patienten mit Hypertriglyceridämie sollte ein Verzicht auf schnell resorbierbare Kohlenhydrate, z.B. Limonaden, Fruchtsäfte u.ä. empfohlen werden.

5.1.5.Alkohol

Durch Alkohol wird die Synthese und Sekretion von VLDL in der Leber gesteigert. Bei hohem Alkoholkonsum inhibiert Alkohol den VLDL-Abbau und es kommt zu einer sekundären Hypertriglyceridämie [92,93]. Bei Patienten mit Hypertriglyceridämie sollte Alkoholgenuss unterbleiben. Alkohol in Maßen hat in Bezug auf Atherosklerose protektive Wirkung: er erhöht den Anteil des HDL-Cholesterins im Serum, vermindert die Aggregation der Thrombozyten und fördert die Fibrinolyse.

5.1.6.Ballaststoffe

Es wird angenommen, daß der Gehalt an Ballaststoffen in der Nahrung bei der Prävention der koronaren Herzkrankheit eine Rolle spielt. Pietinen et al zeigten, daß in einer Gruppe mit hohem KHK-Risiko, die Personen, die mehr als 35g an Ballaststoffen pro Tag zu sich

nahmen das Risiko der Entwicklung der KHK um 30% geringer war gegenüber der Vergleichsgruppe, die weniger als 15g Ballaststoffe pro Tag konsumierten [67].

Dieser Effekt bestätigt sich auch bei Diabetikern. Hier verzeichnet man ein Absinken des Blutzuckers, der Seruminsulinkonzentration und der Glucoseausscheidung im Urin. Gleichzeitig sinkt das VLDL und der Triglyceridspiegel [68].

5.2. Medikamente

Die Pharmakotherapie von Hypercholesterinämien besteht aus mehreren Säulen:

- a. Unterbrechung des enterohepatischen Kreislaufes der Gallensäuren durch z.B. Anionenaustauscherharze
- b. Hemmung der Cholesterinresorption durch Sitosterin, Sitostanol und Ezetimib
- c. Hemmung der HMG-CoA-Reduktase durch Statine
- d. Steigerung der Fettsäureoxidation durch Induktion von PPAR α durch Fibrate oder Nicotinsäure

Im folgenden soll ein Überblick über die Wirkmechanismen, Indikation und Nebenwirkung der gängigsten Präparate zur Senkung des Cholesterinspiegels gegeben werden.

5.2.1.Fibrate

a.Wirkmechanismus

Fibrate sind Ester der Clofibrinsäure. Bekannte Derivate von Clofibrat sind Bezafibrat, Fenofibrat und Gemfibrozil. Ihr Mechanismus zur Senkung des Lipidspiegels wurde erst kürzlich, wenn auch nicht völlig vollständig aufgeklärt: Fibrate beeinflussen mehrere Stoffwechselwege der Lipoproteine in der Leberzelle. Sie bewirken dies über Bindung an nukleäre Transkriptionsfaktoren, die Peroxisomen-Proliferator-aktivierten-Rezeptoren- α (PPAR- α). Über die Bindung an PPAR- α aktivieren Fibrate die Transkription von Genen, die für Apolipoprotein AI, AII, Lipoproteinlipase, Fettsäuretransportierendes Protein FATP und die Acetyl-CoA-Synthetase kodieren. Zusätzlich wird das Gen für das

Cytochrom CYP3A4 vermehrt transkribiert, so daß sich die Rate der β -Oxidation erhöht. Apolipoprotein CIII dagegen wird unter Fibratwirkung vermindert exprimiert.

b.Wirkung

Innerhalb von 2-4 Tagen reduziert sich die Konzentration von VLDL . Die Verwertung von VLDL steigt durch die Aktivitätssteigerung der Lipoproteinlipase deutlich an. Auch die Umwandlung von VLDL in IDL und LDL ist gesteigert. Die Aktivität der hepatischen Triglyceridlipase bleibt hingegen unbeeinflusst.

Fibrate senken das Gesamt- und das LDL-Cholesterin bei Hypercholesterinämie. Der Mechanismus ist allerdings nicht geklärt. Es wird vermutet, daß Fibrate die Konformation der LDL-Partikel modifizieren, so daß eine bessere Bindung an den LDL-Rezeptor gewährleistet werden kann. Darüberhinaus gibt es Hinweise, daß Bezafibrat und Fenofibrat auch die HMG-CoA-Reduktase in geringem Maße hemmen.

HDL wird bei der Therapie mit Fibraten deutlich erhöht. Dies geschieht als Folge der gesteigerten Synthese von Apolipoprotein AI und AII in der Leber.

c.Unerwünschte Wirkungen

Unter Fibrattherapie kann es zu passagerem Anstieg der Transaminasen der Leber und der Kreatinkinase (CK) kommen. Normal verläuft dieser Anstieg asymptomatisch, bei Werten, die das Dreifache (Transaminasen) bzw. Zehnfache (CK) der Norm überschreiten sollte die Therapie unterbrochen werden.

Wahrscheinlich ist die Zunahme von Gallensteinbildung unter Therapie mit Fibraten. Haarausfall, Impotenz, Hautausschläge, Dyspepsie und epigastrale Schmerzen kommen gelegentlich vor.

d.Interaktionen

Wechselwirkungen werden beobachtet bei gleichzeitiger Einnahme von Phenprocoumonderivaten und Sulfonylharnstoffen. Entsprechend erforderlich ist die engmaschige Kontrolle des Quickwertes, des Blutzuckers und die Reduktion von Cumarindosis und Antidiabetikum [33]. Verfügbare Präparate zeigt die Tabelle 6.

Wirkstoff	Handelsname	Dosierung
Clofibrat	Clofibrat Stada	1500-2000 mg / Tag
Etophyllinclofibrat	Duolip	1000 mg / Tag
Bezafibrat	Cedur Azufibrat	600 mg / Tag
Gemfibrozil	Gevilon	900 mg / Tag
Etofibrat	Lipo-Merz	900 mg / Tag
Fenofibrat	Durafenat Fenofibrat-ratiopharm CIL	300 mg / Tag

Tab. 6: Fibrate. Verfügbare Präparate und Dosierungen.

5.2.2. Nikotinsäurederivate

Die Alkoholdehydrogenase der Leber oxidiert Nikotinylalkohol zu Nikotinsäure. Vermutlich setzt erst dann die Wirkung ein. In geringen Dosen von 10mg wirkt Nikotinsäure als Vitamin, bei dessen Mangel Pellagra entstehen kann. In hohen Dosen von 1-6g zeigt Nikotinsäure eine lipidsenkende Wirkung. Wirkmechanismus ist hierbei nicht völlig geklärt. Man nimmt an, daß Nikotinsäure die Lipolyse im Fettgewebe hemmt und entsprechend die freien Fettsäuren im Plasma absinken. Dies führt wiederum in der Leber zu einer Verringerung der Produktion an Lipoproteinen, besonders der VLDL. Darüberhinaus verestert die Leber weniger Glycerol. Auch die Aktivität der Lipoproteinlipase am Kapillarendothel nimmt zu.

Es braucht einen Tag bis nicht nur die Triglyceride sondern auch das Plasmacholesterin absinkt. Dabei zeigt das VLDL eine stärkere Reduktion als das LDL. Das HDL steigt nur langsam an. Indiziert ist Nikotinsäure bei der familiären Hypercholesterinämie

Bei einer Dauertherapie kommt es zur Abnahme der Glucosetoleranz, passageren Anstieg der Transaminasen und der alkalischen Phosphatase.

Kontraindikationen für die Einnahme von Nikotinsäure sind ein manifester Diabetes mellitus und aktive Lebererkrankungen [64]. Verfügbare Präparate gibt die folgende Tabelle wider.

Wirkstoff	Handelsname (z.B.)	Dosierung
Xanthinolnicotinat	Complamin (retard) Xantinol-nicotinat- ratiopharm	1,5- 6 mg /Tag
Inositolnicotinat	Hexanicit (forte) (retard)	1,5- 6 mg /Tag
Acipimox	Olbemox	500-750 mg / Tag
β -Pyridylcarbinol	Pyridylcarbinol- ratiopharm	0,9-2,4g / Tag

Tab. 7: Nikotinsäurederivate. Verfügbare Präparate und Dosierungen.

5.2.3.Ezetimib

Mit Ezetimib (geläufiger Handelsname: Ezetrol) ist ein neues Medikament auf den Markt gekommen, welches über einen noch nicht vollständig geklärten Mechanismus die enterale Resorption von Cholesterin hemmt und LDL-Cholesterin um 14-22% zu senken vermag [110] . Die Aufnahme von Ezetimib erfolgt über die Enterozyten. Nach Resorption ist Ezetimib systemisch als glukoronisierte und unveränderte Substanz nachweisbar.

In Kombination mit einem Statin verordnet ergibt sich eine Cholesterinreduktion, die einer Verachtfachung der Statindosis entspricht: 10mg Statin plus 10mg Ezetimib ergeben eine Senkung, die einer Dosis von 80mg Statin entsprechen würde. Was die Prognoseverbesserung durch Ezetimib angeht, so stehen die Langzeitergebnisse noch aus[111,112]

Bei Patienten mit homozygoter familiärer Hypercholesterinämie bewirkt Ezetimib eine LDL-Reduktion von ca. 20% [113].

5.2.4.Probucol

Probucol senkt sowohl die Konzentration von LDL als auch von HDL-Cholesterin im Plasma. Der Wert von Probucol als Therapeutikum von Fettstoffwechselstörungen ist noch nicht klar definiert. Auf der einen Seite stehen die wünschenswerten Effekte wie die antioxidative Wirkung. Dem gegenüber steht die Tatsache, daß Probucol das HDL senkt und das kardiale Aktionspotential verlängert.

Beweise für die Prävention von Gefäßverengung bei Einnahme von Probucol stehen bislang aus. Der Wirkmechanismus von Probucol ist bislang nicht geklärt. Es ist lipophil und das meiste der wirksamen Substanz ist im Blut mit LDL assoziiert. Probucol persistiert auch Monate nach der Einnahme im Körperfettgewebe. Seinen Höchsteffekt erreicht es 1-3 Monate nach Beginn der Einnahme. Ca.10% der Patienten haben unter Probucol gastrointestinale Probleme. Kontraindiziert ist Probucol bei Patienten mit einem langen Q-T-Intervall im EKG. Substanzen wie Amiodaron, Sotalol oder Terfenadin sollten auch Monate nach Probucoleinnahme vermieden werden, da die Gefahr einer ventrikulären „Torsades de points“ Tachykardie besteht [66] .

5.2.5.Sterine

Hierzu zählen das β -Sitosterin und das Sitostanol. β -Sitosterin ist ein pflanzliches Sterin, das in seiner Struktur dem Cholesterin ähnelt. In einer Tagesdosis ab 1- 6 Gramm aufwärts hemmt es in der Mukosa des Darms die Resorption des Cholesterins aus der Nahrung. Sitostanol ist gesättigtes Sitosterin, welches nicht resorbiert wird und die enterale Resorption von Cholesterin ebenfalls einschränkt. Besonders ausgeprägt beobachtet man die Wirkung des Sitostanol, wenn es in seiner löslichen Form verabreicht wird. Als Margarinezusatz kann es das Gesamtcholesterin um 10,2% und das LDL-Cholesterin um 14,1% senken [65] .

5.2.6. Ionenaustauscherharze

Basische Ionenaustauscherharze (z.B. Colestyramin, Colestipol) besitzen eine hohe Affinität zu Gallensäuren. Nach oraler Gabe kommt es zur Bindung von Gallensäure an das unlösliche, nicht resorbierbare Austauscherharz. Derart gebunden kommt es zu Ausscheidung über die Fäzes. Ionenaustauscherharze können über diesen Bindungsmechanismus die Gallensäureausscheidung um den Faktor zehn steigern. Das entstehende Defizit an Gallensäure im enterohepatischen Kreislauf muss durch Neusynthese von Gallensäuren aus Cholesterin in der Leber ausgeglichen werden. Entsprechend steigt die Zahl der exprimierten LDL-Rezeptoren an der Oberfläche der Leber an und das Serum-LDL-Cholesterin sinkt ab. Ionenaustauscherharze können die Cholesterinkonzentration um 20-30% in ca.zwei Wochen senken.

Angewandt werden sie bevorzugt bei Hyperlipoproteinämie Typ IIa. Eine weitere Indikation ist die chologene Diarrhoe.

Mögliche Nebenwirkungen sind Obstipation, Steatorrhoe und Hypovitaminosen als Folge einer Fettresorptionsstörung der fettlöslichen Vitamine. Ionenaustauscherharze können die Wirkung von Schilddrüsenhormonen, Tetracyclinen, Cumarinderivaten und Digitalisglykosiden einschränken. Entsprechend muss zwischen der Einnahme von z.B. Colestyramin und der Applikation anderer Substanzen ein zeitlicher Mindestabstand von einer Stunde eingehalten werden [63]. Verfügbare Präparate zeigt die Tabelle 8.

Wirkstoff	Handelsname (z.B.)	Dosierung
Colestyramin	Quantalan 50 Pulver 4g	8-24 g / Tag
	Lipocol-Merz Kautabletten 2g	
	Lipocol-Merz Pulver 4g	
Colestipol	Cholestabyl Granulat 5 g	10-30 g / Tag
	Colestid Granulat 5 g	

Tab. 8: Ionenaustauschharze. Verfügbare Präparate und Dosierungen.

5.2.7. Statine

Erstmals entdeckt wurden die Enzyminhibitoren aus einem Penicillium- und einem Aspergillus-Pilz. Aus dem Penicilliumpilz wurde Mevastatin, aus dem Aspergillus Lovastatin isoliert. Die Modifikation einer Seitenkette des Lovastatins führte zu Simvastatin. Aus Mevastatin wurde Pravastatin weiterentwickelt. Mittlerweile verfügt man auch über synthetisch gewonnene Statine – z.B. Fluvastatin. Die größte lipidsenkende Potenz besitzen die neueren Statine Atorvastatin und Simvastatin [142].

a. Wirkmechanismus

HMG-CoA-Reduktase-Inhibitoren hemmen kompetitiv das geschwindigkeitsbestimmende Enzym der Cholesterinsynthese, die HMG-CoA Reduktase. Ihre Affinität zu dem Enzym liegt bis zu 20 000fach höher als die des eigentlichen Substrates, der HMG-CoA.

Die HMG-CoA-Reduktase-Inhibitoren führen intrazellulär zur Hemmung einer der ersten Schritte der Cholesterinbiosynthese: der Umwandlung von HMG-CoA zu Mevalonat.

Der durch die HMG-CoA-Reduktase-Inhibitoren hervorgerufene Mangel an intrazellulären Cholesterin führt zu vermehrter Expression von LDL-Rezeptoren an der Zelloberfläche bzw. zu einer verstärkten Aktivität der vorhandenen Rezeptoren. Die Abnahme des Sterolgehaltes in der Zelle induziert eine verstärkte Transkription des LDL-Rezeptorgens.

Wird ein HMG-CoA-Reduktase-Hemmer eingenommen, so kommt es zu einer dosisabhängigen Reduktion im Plasma von bis zu 40%. Dabei sinkt die Zahl der LDL-Partikel, als auch der Cholesteringehalt des einzelnen Partikels. Einzelne Studien zeigen auch eine Reduktion der Triglyceride um bis zu 25%. Der Cholesteringehalt der VLDL sinkt nur geringfügig, auch die HDL steigen nur leicht an. Die Senkung der Apolipoproteine AI, B und E geht parallel mit der Senkung der Lipide [30] .

b.Unerwünschte Wirkungen

Passagere Anstiege von Serum-Transaminasen und CK sind bei allen Präparaten möglich. Eine klinisch manifeste Myopathie ist hingegen selten und die Inzidenz liegt bei Lovastation unter 0,2%. Charakteristisch hierfür sind ziehende Schmerzen in den Muskeln, proximal betont.

Cerivastatin (unter dem Handelsnamen Lipobay bekannt) wurde 2001 vom Markt genommen, da sich Myopathie-bedingte Todesfälle häuften. Diese traten besonders unter der Kombinationstherapie von Cerivastatin mit Gemfibrozil auf.

Im Tierversuch zeigten sich hintere Schalentrüben der Augen, die beim Menschen jedoch nur vereinzelt auftreten. Gelegentliche ophthalmologische Kontrolle ist dennoch anzuraten. Ferner treten bisweilen Dyspepsien, Flatulenz, leichte Beschwerden epigastral, selten Ekzeme der Haut, Kopfschmerzen oder Schlafstörungen auf.

c.Interaktionen

Interaktionen sind beschrieben worden für die gleichzeitige Anwendung von Phencoumaronpräparaten und Lovastatin: bei einzelnen Patienten fiel eine Verlängerung der Prothrombinzeit auf. Folglich empfiehlt sich eine Überwachung des Quickwertes.

Bei gleichzeitiger Therapie von Lovastatin mit Cyclosporin, Gemfibrozil, Nicotinsäure oder Erythromycin sind Fälle von akuter Rhabdomyolyse mit Myoglobinurie und akutem Nierenversagen beschrieben. Die Lovastatinausscheidung ist bei der gleichzeitigen Gabe der oben genannten Medikamente eingeschränkt. Entsprechend dürfen immunsupprimierte Patienten keine höhere Dosis als 20mg Lovastatin pro Tag erhalten.

d. Verfügbare Präparate von Statinen

Wirkstoff	Handelsname	Dosierung
Lovastatin	Mevinacor	10-80mg / Tag
Simvastatin	Denan Zocor	5-40 mg / Tag
Pravastatin	Liprevil Mevalotin Pravasin	5- 40 mg / Tag
Fluvastatin	Cranoc Locol	20-40 mg / Tag
Atorvastatin	Sortis	5 - 80 mg / Tag

Tab. 9: Statine. Verfügbare Präparate und Dosierungen.

5.2.7.1. Durchschnittliche Senkung der Serumlipide bei Statintherapie.

Diverse große randomisierte Studien haben gezeigt, daß Morbidität und Mortalität der Patienten durch Einnahme von Statinen positiv beeinflusst wird.

Die Scandinavian Simvastatin Survival Study beispielsweise untersuchte 4444 Patienten mit entweder Angina pectoris oder abgelaufenem Myokardinfarkt und fand, daß sich das Risiko an den Folgen dieser Erkrankung zu sterben, durch die Einnahme von Simvastatin um 30% reduzieren ließ. Das Risiko für koronare Gefäßerkrankungen konnte durch die Einnahme der Statine sogar um 42% gesenkt werden [62].

Dabei wurde das LDL-Cholesterin der Teilnehmer dieser Studie durch Simvastatin im Mittel um 35% gesenkt.

Die West of Scotland Coronary Prevention Study untersuchte im Rahmen der Primärprävention 6500 Patienten, deren LDL durch Pravastatin um durchschnittlich 26%

gesenkt wurde. Der CARE (Cholesterol and Recurrent Events) Versuch lieferte als Ergebnis einer sekundärpräventiven Untersuchung eine Senkung des LDL-Cholesterins um 28% durch Pravastatineinnahme.

Bei der homozygoten Form der Hypercholesterinämie wirken Statine nicht. Da bei diesen Patienten ein Unvermögen zur Produktion von LDL-Rezeptoren vorliegt, haben Statine in der Regel keinen senkenden Einfluss auf das LDL-Cholesterin. Einzig Atorvastatin bildet hier eine Ausnahme [61]. Die kürzlich publizierte Reversal Studie [143] konnte zeigen, daß durch die Gabe von Atorvastatin nicht nur eine fast doppelt so starke Senkung des LDL-Cholesterins wie bei der Vergleichssubstanz Pravastatin bewirkt wird (46% vs 25%), sondern das zusätzlich das Wachstum von arteriosklerotischen Plaques verzögert werden kann.

5.3. Extrakorporale LDL-Apherese:

Die LDL-Apherese findet ihre Anwendung bei Patienten, die eine schwere therapieresistente Hypercholesterinämie haben. Das betrifft z.B. Patienten, die homozygot für die familiäre Hypercholesterinämie sind, aber auch Fälle einer schweren Hypercholesterinämie, die unter einer halbjährigen Behandlung mit Medikamenten und Diät ungenügend profitiert haben und ein hohes Risikoprofil aufweisen. Derzeit existieren vier technische Verfahren zur extrakorporalen LDL-Apherese:

1. Immunapherese
2. Heparin-Präzipitation (HELP)
3. Adsorption an geladene Oberflächen (Dextransulfat)
4. Kaskadenfiltration

Bei allen vier Verfahren wird über eine Kubitalvene Blut entnommen, das abhängig von der angewandten Technik von LDL-Cholesterin gereinigt wird. Im Anschluss werden die korpuskulären Blutbestandteile über eine andere Vene refundiert. Allen vier Verfahren gemein ist, daß sie zusätzlich zum LDL auch das Lp(a) eliminieren. Bei der Kaskadenfiltration und HELP wird darüber hinaus noch das Fibrinogen rausfiltriert.

Bei gleichzeitiger Therapie mit einem Statin und wöchentlicher Durchführung der LDL-Apherese ist es möglich, die LDL-Konzentration im Serum auf unter 100mg/dl zu senken. Die Wiederanstiegskinetik für LDL bedingt einen Wert, der zwischen 90-130mg/dl liegt innerhalb eines Elektrophoreseintervalls [94].

5.4. Vergleich der Wirkstoffe bezüglich ihrer lipidsenkenden Potenz

Die folgende Tabelle liefert einen abschließenden Überblick über die zu erwartende Lipidmodifikation in Prozent unter Therapie mit den genannten Substanzen [142].

	LDL-Senkung	HDL-Anstieg	Triglycerid-Senkung
Statine	20-30 %	2-10 %	10-20 %
Fibrate	10-20 %	5-20 %	20-40 %
Ionenaustauscher	10-20 %	3-8 %	↔
Nicotinsäure	20-30 %	10-20 %	20-40 %

Tab. 10: Prozentuale Senkung/Anstieg der Lipide unter den aufgeführten Medikamentengruppen.

II. Material und Methoden:

1. Zielsetzung der Arbeit

Geht man davon aus, daß im Durchschnitt ein Patient durch die Einnahme von Statinen sein LDL-Cholesterin um ca. 30% senken kann, dann stellt sich die Frage wie breit die Streuung dieser Werte ist. Bei einem durchschnittlichen Wert von 30% gibt es Patienten, deren individuelle Senkung des LDL-Wertes über bzw. weit unter diesem erwarteten Wert liegt. Von Interesse ist, welche Faktoren abgesehen von der Compliance eine Rolle beim individuellen Therapieverlauf eines Patienten mit Hyperlipoproteinämie spielen. Ferner interessiert wodurch sich die sogenannten „good-responders“ unterscheiden von den Patienten, die auf die medikamentöse oder diätetische Therapie schlecht ansprechen.

Diese Arbeit soll diverse Faktoren untersuchen, die das Ansprechen auf eine medikamentöse oder diätetische Therapie beeinflussen können. Besonderes Augenmerk ist dabei gerichtet auf die unterschiedlichen Genotypen des Apolipoprotein E.

Die Schlüsselfunktion von ApoE im Lipidstoffwechsel ist vielfach dokumentiert. Der jeweilige ApoE-Genotyp kann die Höhe des LDL-Cholesterinspiegels determinieren. Wie groß der Einfluss des ApoE-Genotyp hier ist, ist umstritten:

Während Sing and Davignon 8,3 % der Varianz im LDL-Cholesterinspiegel über den ApoE-Genotyp erklären konnten [134] sind es in späteren Studien nur noch 1% [136]. Fest steht, daß das ApoE mehr zur Variabilität des LDL-Cholesterins beiträgt als jedes weitere Gen [135].

Ob der ApoE-Genotyp das Ansprechen auf eine Statintherapie beeinflusst ist noch unklar.

Während einige Studien beschreiben, daß Probanden mit dem E2-Allel und z.T. auch mit dem E3-Allel besser auf Statine ansprechen als die E4-Allel-Träger [139,138], verneinen andere Studien diesen Effekt [133, 115]. Auch die Rolle des ApoE-Genotyp bei dem Ansprechen auf diätetische Maßnahmen wird zu überprüfen sein: Tikkanen et al. beschrieben, daß ApoE4-Träger verglichen mit ApoE3 und ApoE2-Trägern besser auf eine fettreduzierte Diät ansprechen [137].

Diese Arbeit hat sich zum Ziel gesetzt, bei einem definierten Patientenkollektiv der Lipidambulanz des UKE den Therapieverlauf zu analysieren. Der Erfolg der Therapie soll zunächst durch die LDL-Verringerung gemessen werden. Dieses Ansprechen soll dann auf beeinflussende Faktoren untersucht werden. Die Therapie als solche (im Vergleich: Fibrat, Statin, Ionenaustauscher und verlängerte Diätphase) zählt dabei auch als beeinflussender

Faktor. Ähnlich soll dann mit der Verringerung des Gesamtcholesterins, der Triglyceride und dem Anstieg des HDL verfahren werden.

2. Patientenkollektiv

Betrachtet werden in dieser Arbeit die Patienten der Lipidambulanz, die sich in der Zeit von Juni 1991 bis Februar 2003 vorstellten. Insgesamt beläuft sich die Zahl der Patienten in der neu geschaffenen Datenbank auf 1664.

Diese Patienten werden im Allgemeinen von niedergelassenen Ärzten überwiesen, die eine Fettstoffwechselstörung bereits diagnostiziert haben. Ziel der Behandlung in der Lipidambulanz ist zum einen, vorausgesetzt die Patienten erklären sich dazu einverstanden, der Ausschluss genetischer Ursachen für die HLP; zum anderen soll für die Patienten der LDL-Zielwert anhand der erhobenen Risikofaktoren bestimmt werden. Orientiert wird sich hierfür an den Adult Treatment Panel (ATP) III Guidelines [97].

Zu diesem Zweck wird bei der Erstvorstellung ein ausführlicher Anamnesebogen erstellt, der besonders auf kardiovaskuläre und andere sekundär durch HLP (Hyperlipoproteinämie) hervorgerufene Krankheiten fokussiert ist. Dabei wird neben der Eigenanamnese eine Familienanamnese erhoben, die klärt, ob auch Verwandte betroffen sind. Die Familienanamnese gilt als positiv, wenn kardiovaskuläre Ereignisse bei Männern unter 60 Jahren, bei Frauen unter 65 Jahren zu verzeichnen sind.

Eine körperliche Untersuchung dokumentiert das Vorhandensein von Xanthomen, Xanthelasma und Arcus lipoides. Ferner wird der Body Mass Index (BMI) aus Größe und Gewicht errechnet.

Bei Bedarf werden neben den üblichen laborchemischen Untersuchungen weitere diagnostische Maßnahmen, so z.B. ein Belastungs-EKG, Dopplersonographie der Carotiden unter Berechnung der Intima Media Dicke (IMD) oder orale Glucosetoleranztests durchgeführt. Im Anschluss an die laborchemischen Untersuchungen erhalten die Patienten eine Diätberatung, die eine individuell passende Ernährungsform vorgibt. Diese Diät wird sechs Wochen eingehalten bevor die Patienten zur zweiten Blutabnahme wieder einbestellt werden.

Bei Patienten, die bei der ersten Blutabnahme noch unter lipidsenkender Medikation standen, wird diese in der Regel abgesetzt, um unbeeinflusste Blutwerte zu erhalten. Ausnahme hier sind Patienten mit bekannter KHK oder medikamentenbezogener Angststörung.

In der Abteilung für klinische Chemie werden die venösen Blutproben, welche nüchtern nach 12 stündiger Nahrungskarenz abgenommen wurden, einheitlich untersucht auf die Werte Gesamtcholesterin, Triglyceride, HDL, LDL. Ferner wird das Lp(a), ApoB, der ApoE -Genotyp und die LPL-Lipase-Form bestimmt. Ebenso werden Leberwerte und endokrinologische Parameter wie HbA1c, TSH basal und gegebenenfalls auch fT3 und fT4 bestimmt.

Sechs Wochen nach der ersten Vorstellung hat man die beeinflussenden Faktoren auf die Blutwerte durch Diät bzw. Absetzen der Medikation reduziert. Nun folgt eine Differenzierung in die Patientengruppe, die mit akzeptablen Werten in die hausärztliche Versorgung entlassen werden kann und in eine zweite Gruppe, die weiterer lipidsenkender Behandlung in der Ambulanz bedarf. Nach weiteren sechs Wochen wird die erste Bilanz des Erfolges der Medikamente und ihrer Nebenwirkungen gezogen. Bei entsprechenden Werten wird erneut entlassen, bei Besserungsbedarf wird die Dosis gesteigert oder die Medikation umgestellt.

Um das Auftreten von möglichen Nebenwirkungen frühzeitig festzustellen werden bei jeder Blutabnahme routinemäßig die Transaminasen, Kreatinin, Kreatinkinase (CK) u.a. mitbestimmt.

Der oben abgerissene Ablauf erfolgt nach Möglichkeit solange, bis die Zielwerte des Patienten erreicht sind. Zielwerte für den einzelnen Patienten werden dabei individuell ermittelt. Hier fließt die Familienanamnese, die Häufung der Risikofaktoren und Anzahl der Vorerkrankungen ein.

Von den 1667 Patienten, die die Basis dieser Analyse bilden, wurden die Daten des Aufnahmeblattes und der weitere Laborverlauf in eine ACCESS-Datenbank eingespeist.

Die Auswertung dieser Daten erfolgte mit der SPSS-Version 11.5.

Zur Anwendung kamen dabei als statistische Verfahren die univariate Varianzanalyse nach Anova, sowie Post-Hoc-Tests nach Scheffé.

3.Ablauf des Therapieschemas in der Lipidambulanz

Wie bereits erwähnt, erhielten die Patienten der Lipidambulanz im UKE ein ärztliches Gespräch zur Festsetzung ihres LDL-Zielwertes auf der Basis der erhobenen Anamnese und der Bewertung der Risikofaktoren. Ferner bekamen sie eine umfassende Ernährungsberatung durch die Diätassistenten. Im folgenden soll kurz skizziert werden, welche Ziele die Ernährungsberatung verfolgt und wie der LDL-Zielwert angesetzt wird.

3.1. Ernährungsrichtlinien

Empfohlen wird eine kalorienreiche, fettarme Kost mit einem Ballaststoffgehalt von mehr als 20g pro Tag. Der Anteil an gesättigten Fetten und Cholesterin sollte möglichst gering gehalten werden: gesättigte Fette sollten weniger als 10% der zugeführten Kalorien ausmachen und Cholesterin weniger als 300mg pro Tag zugeführt werden. Reduziert werden muss der Anteil an Fleisch und tierischen Fetten in der Nahrung. Vollkornprodukten, Gemüse, Obst, Nüssen und Fisch mit hohem Gehalt an Omega-3-Fettsäuren sollte der Vorzug gegeben werden. Ein moderater Alkoholkonsum von weniger als 15g pro Tag ist vertretbar.

Bei adipösen Personen muss zudem die Kalorienzufuhr reduziert werden. Neben der Erkennung der Ursachen für das Übergewicht und der Meidung davon (z.B. Alkohol, zuviel Obst, Süßigkeiten, Konsum von viel versteckten Fetten, Fertiggerichten) steht hier die körperliche Aktivität im Vordergrund. Besonders bei Patienten die unter Hypertonus, erhöhten Triglyceriden oder Diabetes leiden, ist 4-5mal pro Woche etwa 30-45 Minuten mäßig intensive sportliche Betätigung anzustreben. Bei Mittel- und Hochrisikopatienten muss ärztliche Überwachung gewährleistet sein. Die Herzfrequenz sollte stets im ischämie- und beschwerdefreien Bereich liegen [76] .

3.2. Therapie-Richtlinien ATP III GUIDELINES

Die Zielwerte für den einzelnen Patienten werden nach der Anamneseerhebung individuell festgelegt. Dabei gilt, daß für Personen ohne koronare Herzerkrankung die Anzahl der Risikofaktoren maßgebend dafür ist, wie der LDL-Zielwert angesetzt wird. Bei einem Patienten ohne zusätzliche Risikofaktoren (siehe oben) sind höhere LDL-Werte tolerabel. Dagegen sind bei Patienten, die bereits Hinweise für Atherosklerose haben oder Diabetiker sind, deutlich niedrigere Werte anzustreben. Einen Überblick über die Definition von hohen bzw. akzeptablen Lipidwerten liefert die folgende Tabelle.

Lipidwert	Bewertung
LDL-Cholesterin	
< 100	Optimal
100-129	Fast optimal/ oberhalb optimal
130-159	Grenzwertig hoch
160-189	Hoch
>190	Sehr hoch
Gesamtcholesterin	
<200	Wünschenswert
200-239	Grenzwertig hoch
>240	Hoch
HDL-Cholesterin	
<40	Niedrig
>60	Hoch

Tab. 11: ATP III Klassifikation für LDL-, Gesamt- und HDL-Cholesterin. Werte in mg/dl.

Welche Zielwerte für welchen Patienten festgesetzt werden, wird mit Hilfe der erwähnten ATP-Guidelines entschieden. Die Tabelle 12 liefert einen Überblick über die Risikokategorien der Patienten und die erstrebenswerten LDL-Werte.

Risiko Kategorie	LDL-Zielwert
KHK oder KHK Risiko Äquivalent (10 Jahres-Risiko < 20%)	<100mg/dl
Zwei oder mehr Risikofaktoren (10 Jahres-Risiko <20%)	<130mg/dl
0-1 Risikofaktor	<160mg/dl

Risikokategorie	LDL-Wert bei dem therapeutische Änderungen des Lebensstil initiiert werden
KHK oder KHK Risiko Äquivalent (10Jahres-Risiko < 20%)	>100mg/dl
Zwei oder mehr Risikofaktoren (10 Jahres-Risiko <20%)	>130mg/dl
0-1 Risikofaktor	>160mg/dl

Risiko Kategorie	LDL-Wert für den Beginn medikamentöser Therapie
KHK oder KHK Risiko Äquivalent (10 Jahres-Risiko < 20%)	>130mg/dl (<i>zwischen 100-120mg/dl optional Medikamente</i>)
Zwei oder mehr Risikofaktoren (10 Jahres-Risiko <20%)	10-Jahres-Risiko 10-20% >130mg/dl
	10-Jahres-Risiko < 10% <160mg/dl
0-1 Risikofaktor	>190mg/dl

Tab.12: Risiko Kategorien und LDL-Zielwerte.

4. Ausschlusskriterien für die Auswertung

Wie eingangs erwähnt belief sich die Zahl der Patienten in der Datenbank auf 1664. Für die Bewertung eines Therapieverlaufs mussten jedoch Ausschlusskriterien gefunden und Standardisierungen durchgeführt werden.

Für die Bewertung eines Therapieverlaufs war eine Mindestzahl an Besuchen festzulegen. Diese Grenze wurde bei mindestens drei Besuchen gezogen. Patienten, die nur ein-oder zweimal die Lipidambulanz besuchten, fielen aus der Analyse heraus. Hiermit verringerte sich das auszuwertende Material auf 587 Patienten.

Nach Ausschluss der Patienten mit

- gesichertem Diabetes (148 Personen)
- Hyperthyreose (39)
- Hypothyreose (10)
- gesichertem Alkoholmißbrauch (59)
- Triglyceridwerten von über 500g/dl

belief sich die Zahl der auszuwertenden Patienten auf **331**.

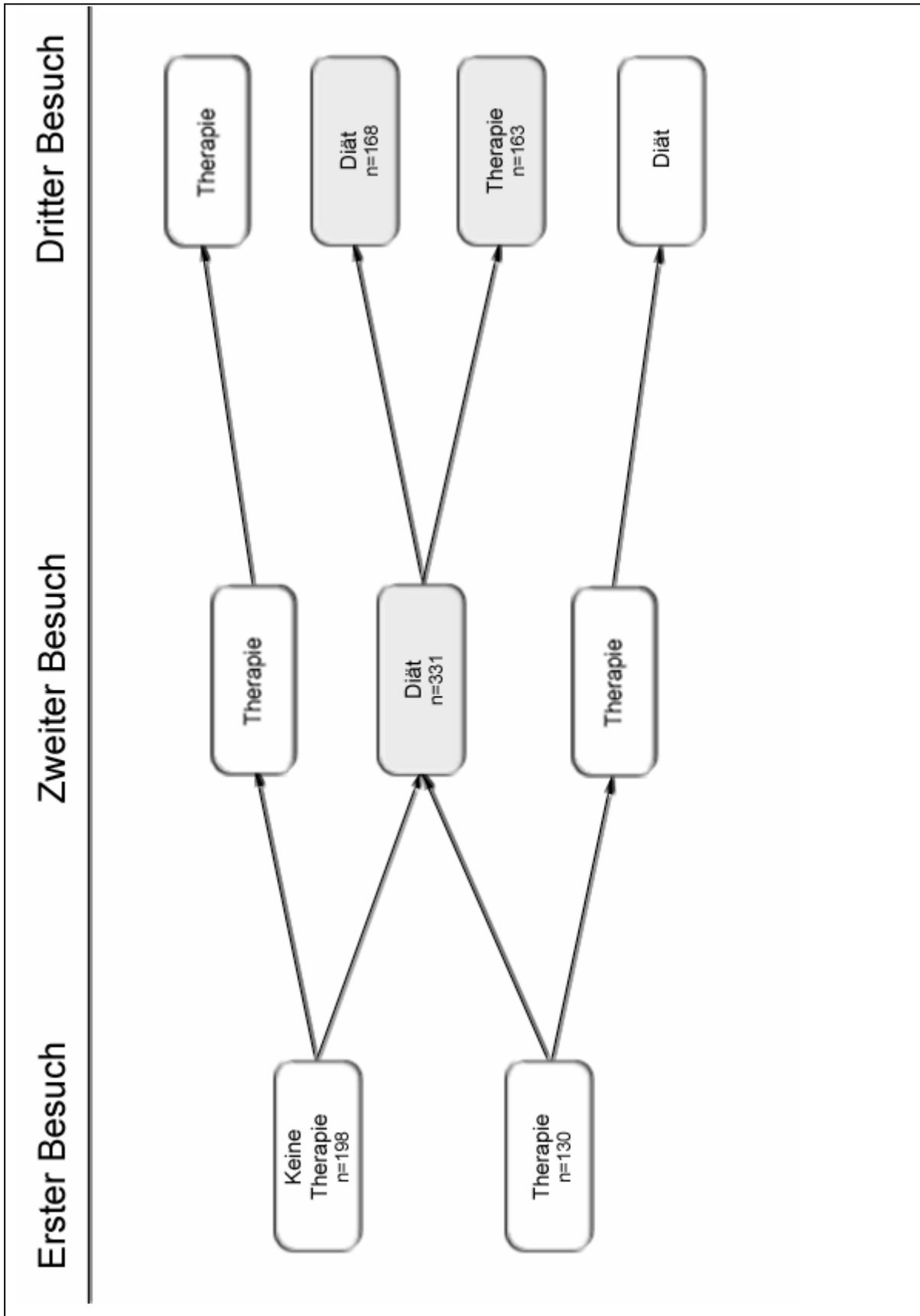
Für die Analyse wünschenswert wäre ein Schema gewesen, nachdem alle Patienten bei ihrem ersten Besuch noch unbehandelt gewesen wären. Jedoch kann eine große Varianz in der Medikation bzw. Therapie, mit der das Patienten Klientel sich bei Erstbesuch vorstellte, auf Grund der Zuweisung durch zuvor ebenfalls diagnostisch und ggf. therapeutisch tätige Hausärzte nicht vermieden werden.

Nachfolgende Tabelle gibt einen Überblick über die Medikation mit der die Patienten sich bei Erstbesuch vorstellten.

Medikation	Anzahl Patienten
Keine Medikation	198
Statin	95
Fibrat	13
Ionenaustauscher	4
Diät	1
Andere	5

Tab.13: Medikation beim ersten Besuch.

Ein weiteres Problem stellt die Tatsache dar, daß eine Gruppe von Patienten ihre Medikation aus unterschiedlichen Gründen (z.B. KHK)während ihrer Zeit in der Lipidambulanz nie vollständig absetzten, entsprechend nie ein Wert ohne Therapie/Diät abgenommen werden konnte. Um eine Vergleichbarkeit zu erreichen, konnten für diese Arbeit nur die Werte von den Patienten verwendet werden, die zu einem Zeitpunkt nur Diät und noch medikamentöse Therapie bekamen. Anders ließ sich die Senkung des LDL-Cholesterins als Folge der begonnenen Therapie nicht präzise genug vergleichen. Die folgende Übersicht zeigt die diversen Therapieverläufe im Schema und beziffert die Menge an Patienten, die für die Analyse dieser Arbeit aus oben genanntem Grund verwertbar blieben.



Tab. 14: Therapieablauf in der Lipidambulanz des UKE

Um eine Vergleichbarkeit zu erzielen, wurden für die Analyse erst die Werte der Patienten verwendet, die unter Diät und ohne Medikation abgenommen worden waren beim jeweils zweiten Besuch. Diese schaffen die Ausgangsbasis für die Analyse. Die Werte vom dritten Besuch wurden als Vergleichsvariable für den Therapieverlauf herangezogen. Betrachtet werden hier nur die Patienten, die therapiert wurden mit fortgesetzter Diät oder mit entweder Atorvastatin, Simvastatin, Ionenaustauschern (hier: ausschliesslich Quantalan) oder Fibraten. Für andere Therapieoptionen waren die Zahlen für die Analyse zu gering. Die Tab. 15 zeigt die Therapieformen bei Besuch zwei.

Therapieform bei Besuch zwei	Häufigkeit (n)	Prozent
fortgesetzte Diät	154	50%
Simvastatin	74	24%
Ionen-austauscher	37	12%
Atorva-statin	27	8,8%
Fibrat	16	5,2%

Tab. 15: Absolute und prozentuale Häufigkeiten der verschiedenen Therapieformen bei Besuch zwei.

Da die Analyse für die LDL-Reduktion ergab, dass kein signifikanter Unterschied zwischen der Lipidsenkung unter Atorvastatin oder Simvastatin bestand, werden diese im Folgenden unter Statintherapie zusammengefasst.

Es sollen nun die 331 Patienten kurz beschrieben werden: Bei einem Geschlechterverhältnis von 200 (Männer) zu 131 (Frauen) stellt sich das Patientenklientel mit folgenden Merkmalen vor:

Gesamtzahl der Patienten	n=331
Alter	45,5779± 12,21057
BMI	26,2701± 3,64047
Geschlecht	200 Männer/131 Frauen
Gesamt-Cholesterin	280mg/dl± 64,672
LDL	197mg/dl± 64,978
HDL	48mg/dl± 15,571
Triglyceride	259mg/dl± 263,973
ApoE-Genotyp 3/3	n = 171
ApoE-Genotyp 3/4	n = 100
ApoE-Genotyp 2/3	n = 30
ApoE-Genotyp 4/4	n = 15
ApoE-Genotyp 2/4	n = 12
LPL-Poly morphismus	Wildtyp: 282 Allelfrequenz 0,021
D9N	
LPL-Polymorphismus – 93tg	Wildtyp: 266 Allelfrequenz 0,028
LPL-Polymorphismus S447X	Wildtyp: 239 Allelfrequenz 0,065
LPL-Polymorphismus N291S	Wildtyp:288 Allelfrequenz 0,032
Bestätigte KHK	n= 45
Bestätigte pAVK	n= 17

Tab. 16: Klinische und genetische Charakteristika der untersuchten Patienten. Werte der Lipide sind Mittelwerte (Angaben in mg/dl). Unstimmigkeiten in den Summenzahlen erklären sich durch z.T. fehlende Genotypen.

Untersucht werden soll, welche unabhängigen Faktoren Einfluss nehmen auf das Ansprechen der Patienten auf eine Therapie ihrer Hyperlipoproteinämie.

Betrachtet werden dabei die folgenden Faktoren:

- Ausgangskonzentration der Lipidwerte
- Alter des Patienten
- BMI des Patienten
- Geschlecht
- Form der Hyperlipoproteinämie
- Erhaltene Therapieform
- ApoE-Genotyp bzw. LPL-Polymorphismus

Als Messparameter für das Ansprechen soll gelten die LDL-Reduktion, zwischen zweitem Besuch (unter Diät) und drittem Besuch (unter Therapie). Vergleichbar soll auch die Entwicklung der Triglycerid-, HDL- und Gesamtcholesterinwerte untersucht werden.

5. Berechnung des LDL-Quotienten.

Um den Therapieerfolg der Behandlungsformen gegenüberstellen zu können, musste die erzielte Senkung bzw. der Anstieg der Lipidwerte der einzelnen Patienten errechnet werden.

Beispielhaft an der Errechnung der Differenz des LDL-Wertes zwischen Diät und weiterer Therapie, soll das Vorgehen erläutert werden.

Das errechnete qLDL (LDL-Differenz in %) ist ein Quotient zwischen dem Ausgangswert und dem Wert unter Therapie, der den Ausgangswert mit einbezieht.

Damit vermieden wird, daß über die Errechnung einer absoluten Differenz zwischen zwei verglichenen LDL-Werten, die Patienten mit den größten LDL-Ausgangswerten als die erfolgreichsten LDL-Senker unter Therapie dastehen, wurde ein LDL-Differenz-Quotient berechnet.

Dabei wurde die Formel

$$1 - (\text{LDL-Wert unter Therapie} / \text{LDL-Wert unter Diät}) * 100$$

angewandt. So errechnet sich eine normierte Differenz in Prozent ausgedrückt, die die Höhe des LDL-Ausgangswertes mit in den Quotienten einbezieht.

Genauso wurde für die Berechnung der Differenz der Triglycerid-HDL- und Gesamtcholesterinwerte verfahren.

III. Ergebnisse

1. Beeinflussende Faktoren auf das Ansprechen auf Therapie in Bezug auf die LDL-Wert-Entwicklung

1.1. Übersicht über die Gesamtgruppe

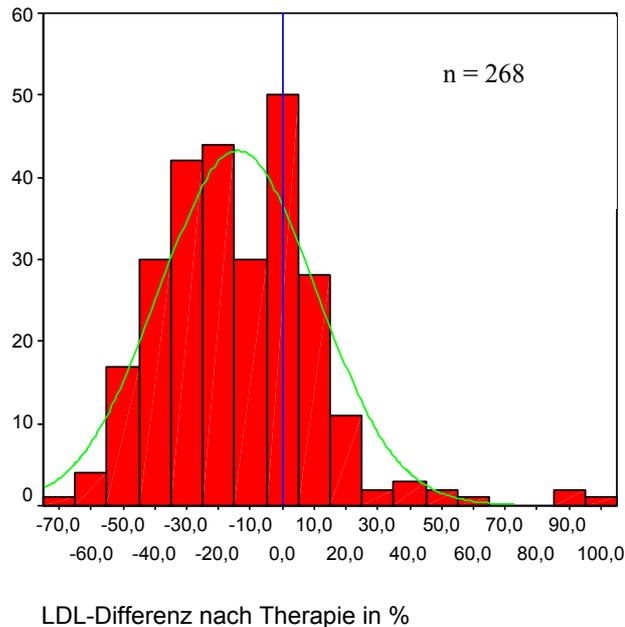


Abb.1: Reduktion des LDL-Cholesterins in Prozent. Verteilung innerhalb der Gesamtgruppe.

Das Histogramm zeigt die Normalverteilung aller Patienten bezogen auf die Reduktion des LDL-Cholesterins in Prozent ausgedrückt. Bei einer Fallzahl von 268 Patienten zeigt sich im Mittel eine LDL-Reduktion von 14%. Diese Grafik bezieht alle Patienten und alle Therapieformen (Behandlung mit Statinen, Fibraten, Ionenaustauschern oder verlängerter Diätphase) mit ein.

1.2. Einfluss der Ausgangswerte auf die LDL-Reduktion

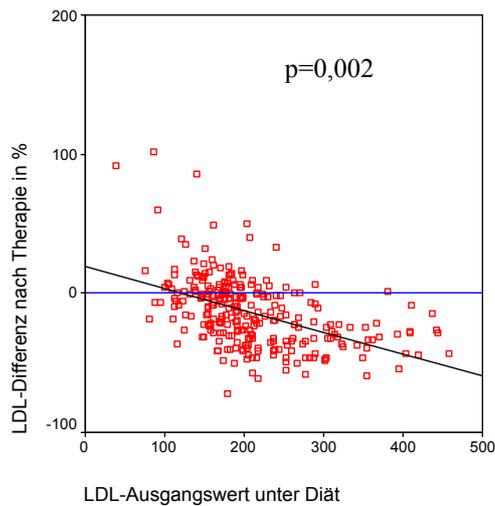


Abb.2: Assoziation zwischen LDL-Ausgangswert und LDL-Senkung.

Das Diagramm zeigt die Korrelation zwischen dem LDL-Ausgangswert, der unter Diät bestimmt wurde und der erreichten LDL-Senkung, die unter fortgesetzter Therapie mit entweder Statinen, Fibraten, Ionenaustauschern oder verlängerter Diätphase erzielt wurde. Trotzdem der Ausgangswert in die Berechnung des Quotienten qLDL mit einbezogen wurde, zeigt sich eine Korrelation der Höhe des Ausgangswertes mit der Höhe des erzielten Quotienten. Dieser ist mit einem p-Wert von 0,002 signifikant.

1.3. Einfluss des Alters auf die LDL-Wert-Entwicklung

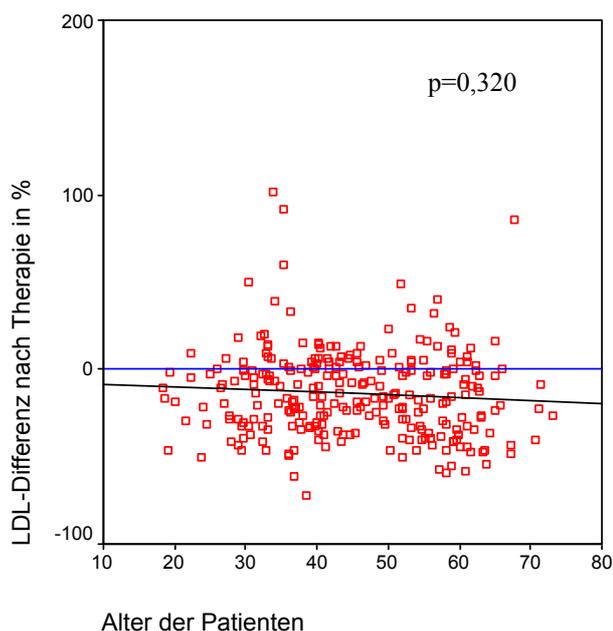


Abb.3: Einfluß des Alters auf die Senkung des LDL-Wertes

Die in schwarz eingezeichnete Regressionsgerade zeigt an, daß das Alter für die LDL-Reduktion keine ($p = 0,320$) signifikante Rolle spielt.

1.4. Einfluss des BMI auf die LDL-Wert-Entwicklung

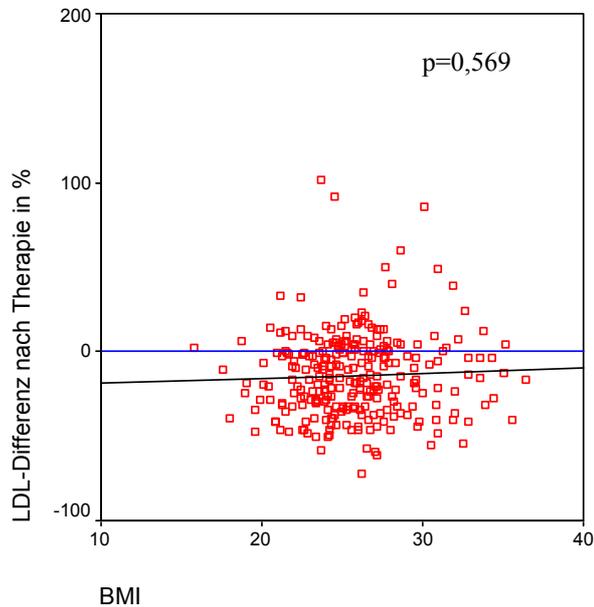


Abb.4: BMI und LDL-Senkung

Die Grafik zeigt, daß dem BMI keine führende Rolle ($p = 0,569$) zugeordnet werden kann, was die Effizienz einer LDL-Reduktion angeht: eine Korrelation zwischen Höhe des BMI und niedrigeren Prozentwerten für die Reduktion ist nicht vorhanden.

1.5. Einfluss des Geschlechts auf die Entwicklung des LDL-Wertes

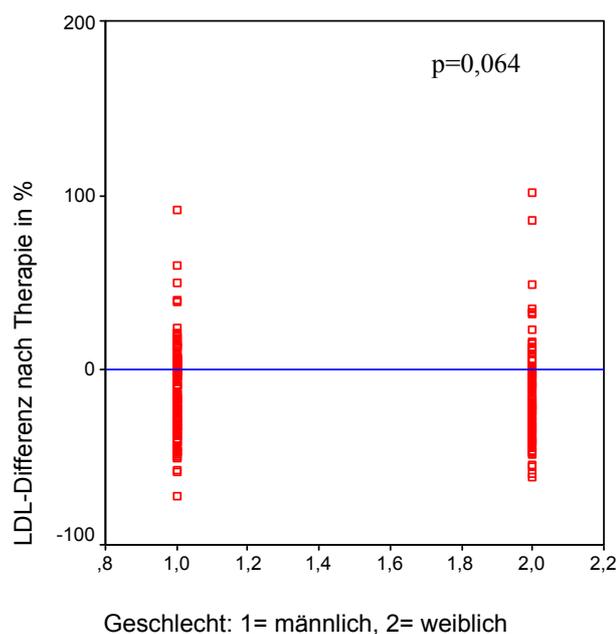


Abb.5: LDL-Reduktion nach Geschlecht.

Aus dem Streudiagramm wird ersichtlich, daß Geschlecht nicht ausschlaggebend ist für die LDL-Reduktion. Der p-Wert beträgt für 0,064 und ist somit nicht signifikant.

1.6. Einfluss der Hyperlipoproteinämie auf die Entwicklung des LDL-Wertes

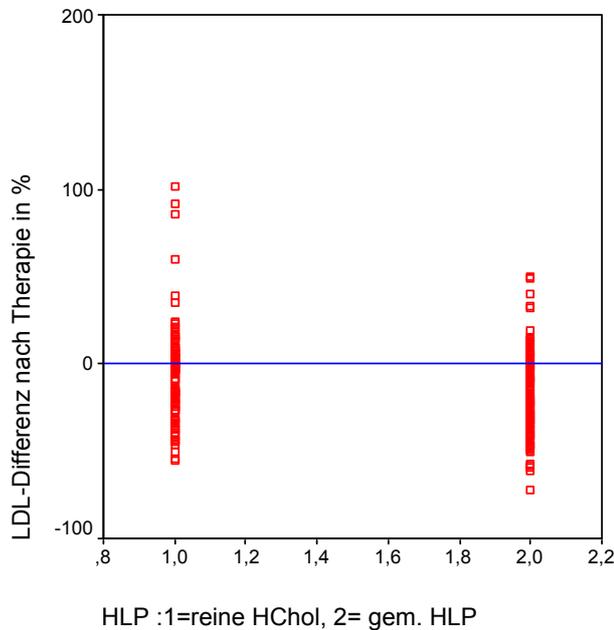


Abb.6: LDL-Reduktion bei reiner Hypercholesterinämie (HChol) und gemischter Hyperlipoproteinämie (gem. HLP)

Im oberen Streudiagramm zeigt sich, daß die Patienten, die an einer reinen Hypercholesterinämie leiden, eine bessere Reduktion des LDL-Cholesterins erreichen. Um diese Tatsache in Relation zu setzen, bedarf es einer weiteren Grafik, die zeigt, daß die Patienten mit der reinen Hypercholesterinämie auch deutlich höhere Ausgangskonzentrationen an LDL-Cholesterin zu Beginn der Therapie aufweisen:

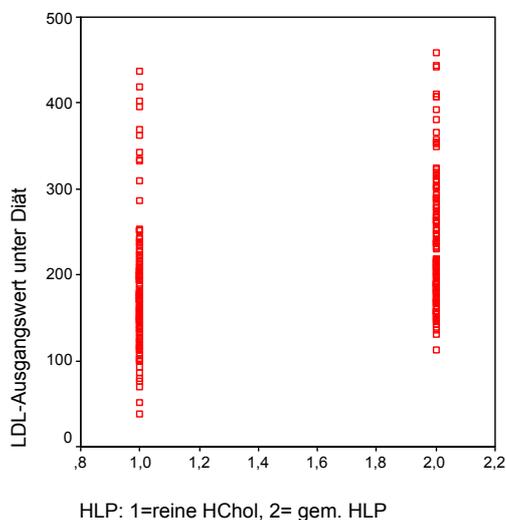


Abb.6: LDL-Ausgangskonzentration und HLP-Form.

Zieht man obige Grafik mit in Betracht, wird deutlich, dass die LDL-Senkung der reinen Hypercholesterinämie-Patienten nicht signifikant höher ist, als die der gemischten HLP-Patienten ($p = 0,233$). Lediglich der Ausgangswert (siehe 1.2.) ist für die erzielte Höhe der LDL-Reduktion mit 0,002 signifikant.

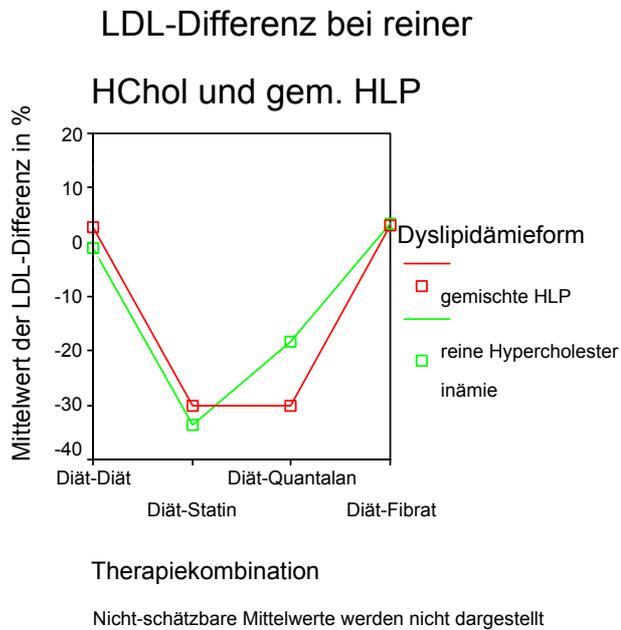


Abb. 8: Therapieansprechen der Patienten in Bezug auf den LDL-Wert unter den aufgeführten Therapieformen

Die beiden Linien zeigen das Therapieansprechen der Patienten mit reiner Hypercholesterinämie (grün) und mit gemischter Hyperlipoproteinämie (rot) im Vergleich. Lediglich bei der Therapie mit dem Ionenaustauscher Quantalan trennen sich die beiden Linien. Die Tendenz, die sich in der Grafik zeigt, wird durch die Statistik nicht erhärtet: der Unterschied im Ansprechen ist nicht signifikant.

1.7. Einfluss der gewählten Therapieform auf die Entwicklung des LDL-Wertes

□

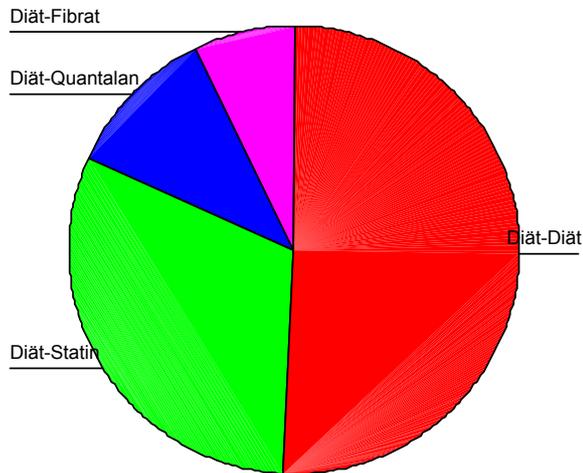


Abb.9: Übersicht über die Therapieformen bei der Gesamtgruppe: Diät 49%, Statine 30,5%, Ionenaustauscher 13%, Fibrat 7%

Im folgenden Streudiagramm sind alle vier Therapieformen auf einer Linie aufgetragen: die LDL-Reduktion zeigt sich am höchsten unter Statin-Therapie.

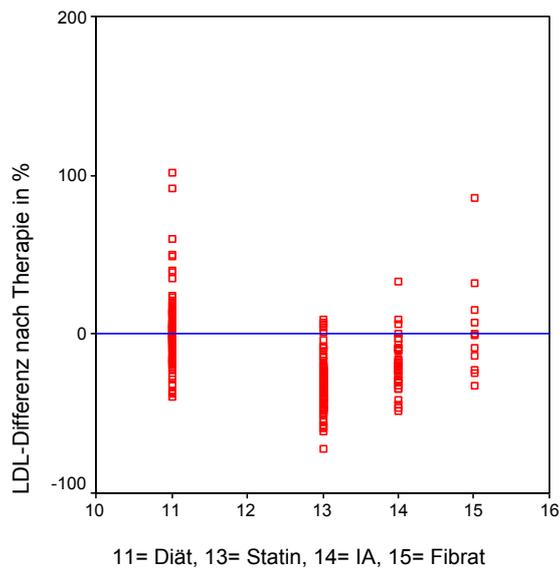


Abb.10: Streudiagramm aller vier Therapieformen. IA=Ionenaustauscher

Die folgenden Histogramme zeigen die LDL-Reduktion bei den diversen Therapieformen. Zur besseren Übersicht, ist die 0-Linie in blau gezogen. Für die Reduktion des LDL-Cholesterins ist die Wahl der Therapie signifikant ($p < 0,001$), die Post-Hoc-Analyse nach Scheffé zeigt, daß die Statintherapie allen drei anderen Formen gegenüber signifikant (jeweils ein p-Wert von $< 0,001$ bzw. 0,012, 0,011) bessere Ergebnisse erzielt, während die Therapie mit Quantalan nur im Vergleich mit einer Therapie mit verlängerter Diät signifikant ($p < 0,001$) besser abschneidet.

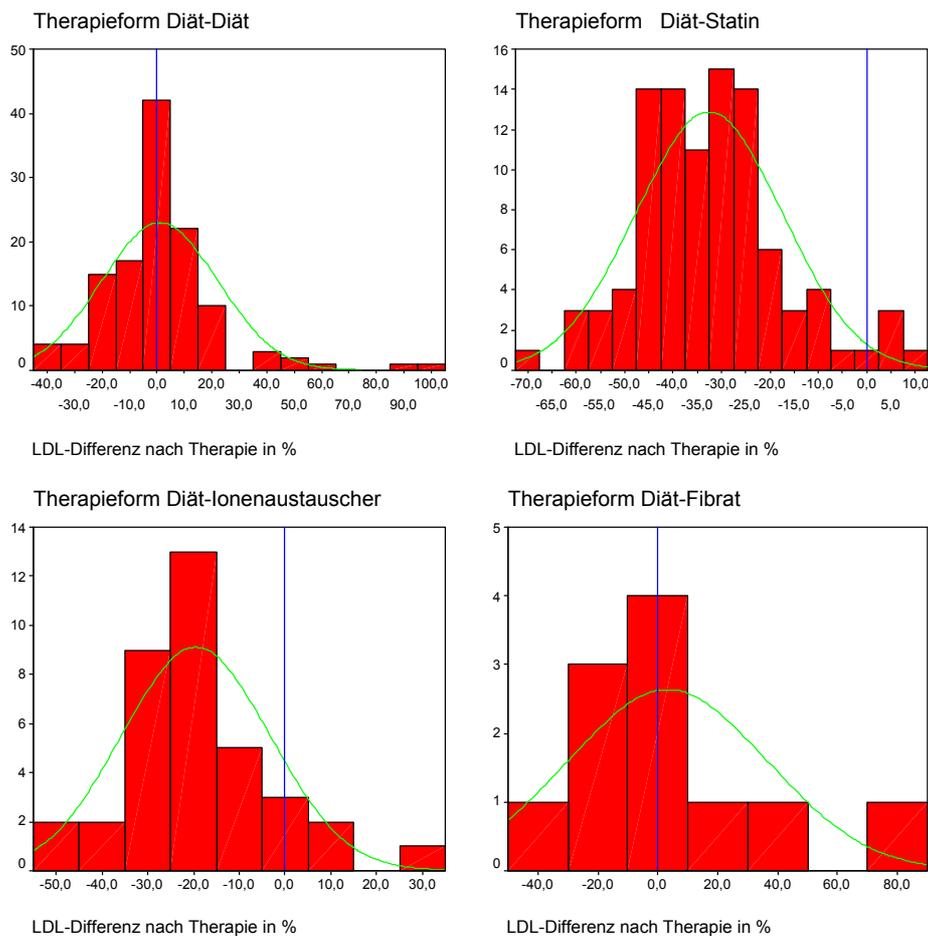


Abb.11: LDL-Reduktion bei den Therapieformen Diät, Statin, Ionenaustauscher, Fibrat.

1.8. Einfluss des ApoE-Genotyps auf die Entwicklung des LDL-Wertes

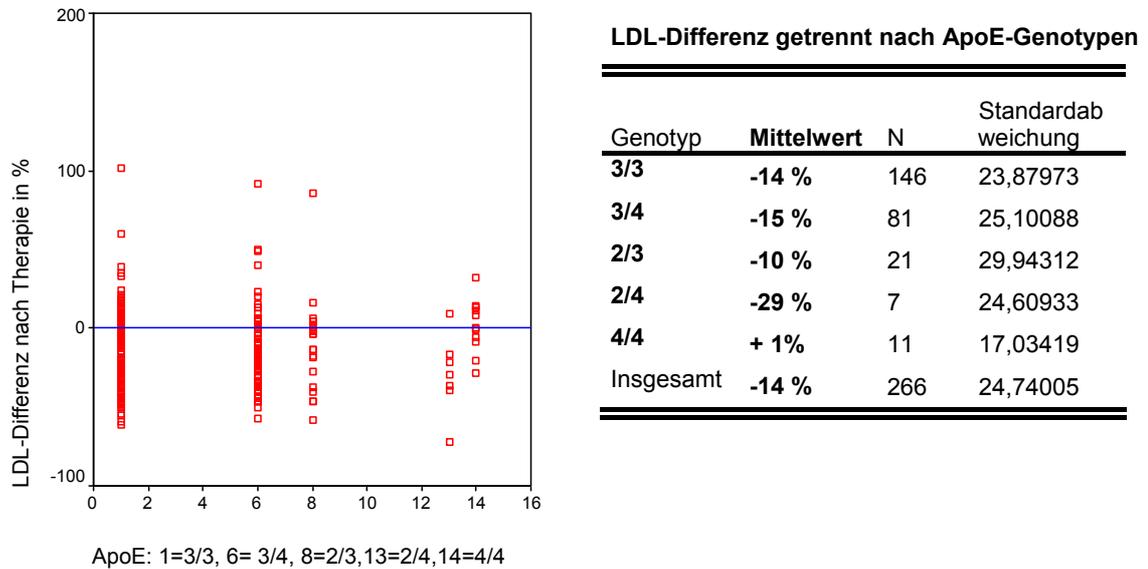


Abb.12: LDL-Senkung und ApoE-Genotyp. Streudiagramm (links) und Tabelle (rechts)

Das obige Streudiagramm verdeutlicht den Umfang der LDL-Cholesterin Senkung unter Therapie in Anhängigkeit vom ApoE-Genotyp. Am effektivsten bei der LDL-Reduktion zeigt sich hier, bei geringer Fallzahl, der ApoE-Typ 2/4.

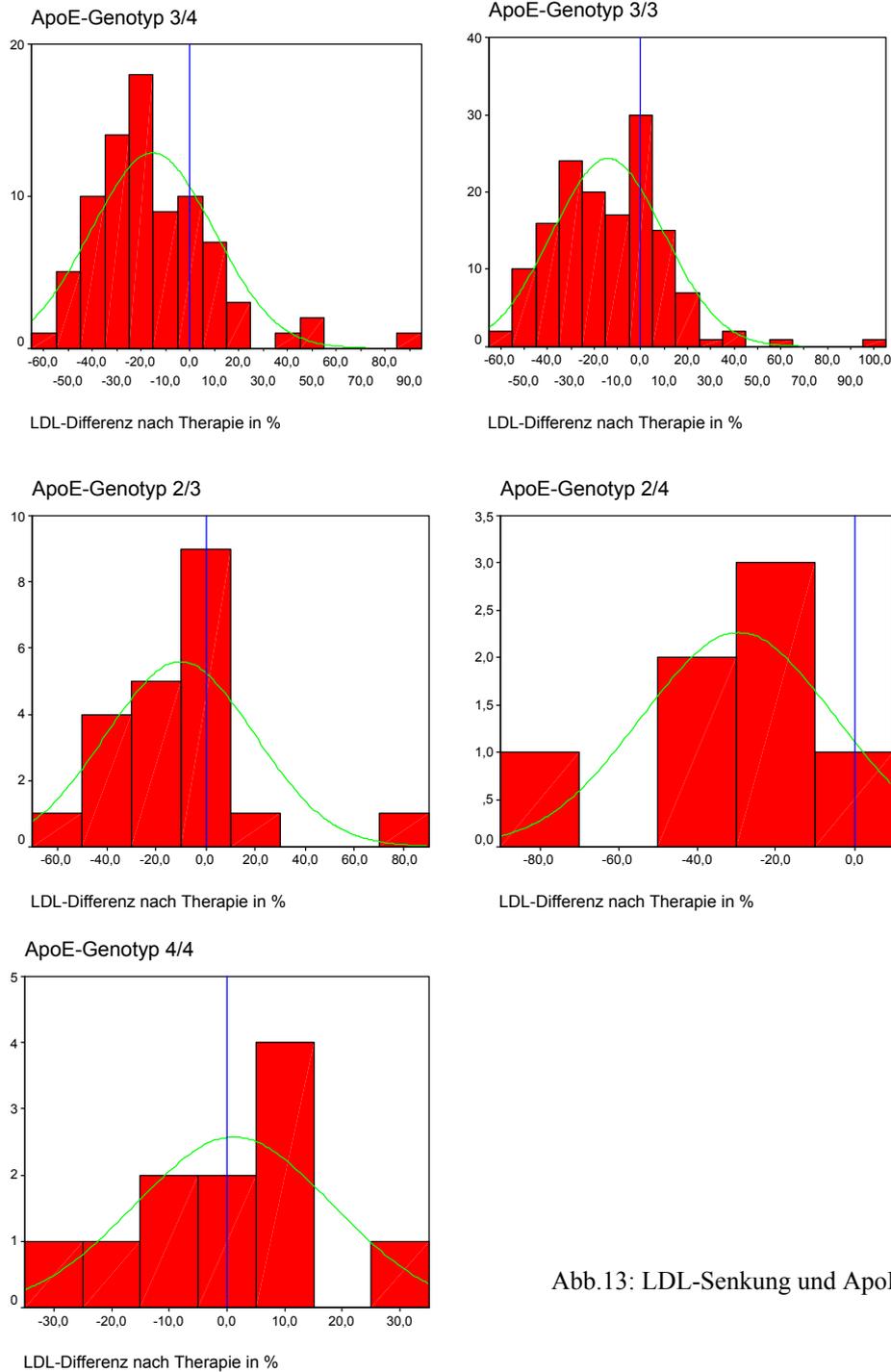


Abb.13: LDL-Senkung und ApoE-Genotyp.

Während die Grafiken eine Tendenz vermitteln, der ApoE-Genotyp 2/4 zeige ein besseres Ansprechen auf Therapie, so sind die Fallzahlen hierfür zu gering um eine statistische Signifikanz zu berechnen. Der Vergleich zwischen den von den Fallzahlen her stärksten Gruppen dem ApoE-Genotyp 3/3 und dem 3/4 bleibt ohne statistische Signifikanz ($p = 0,945$).

Im folgenden Diagramm zeigt sich eine Tendenz des unterschiedlichen Ansprechens der ApoE-Genotypen auf die Therapie mit Quantalan. Die statistische Analyse findet jedoch keine Signifikanz.

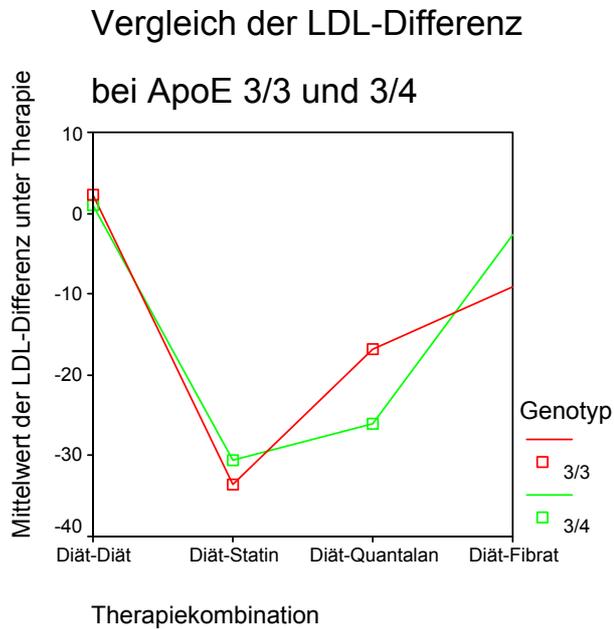


Abb.14: Zusammenfassende Darstellung der LDL-Senkung durch die verschiedenen Therapieformen bei ApoE-Genotypen 3/3 und 3/4

Die folgende Tabelle zeigt, welche ApoE-Genotypen in welchen Therapiekombinationen eingeordnet liegen. Die Analyse findet keine Signifikanz ($p=0,254$) bezüglich des Genotyps und seiner gewählten Behandlungsform.

Genotyp	Therapieform		Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
	Gültig					
2/2	Gültig	Diät-Diät	1	50,0	50,0	50,0
		Diät-Statin				
		Diät-IA				
		Diät-Fibrat	1	50,0	50,0	100,0
		Gesamt	2	100,0	100,0	
3/3	Gültig	Diät-Diät	83	48,5	48,5	48,5
		Diät-Statin	54	31,6	31,6	80,1
		Diät-IA	23	13,5	13,5	93,6
		Diät-Fibrat	11	6,4	6,4	100,0
		Gesamt	171	100,0	100,0	
3/4	Gültig	Diät-Diät	50	50,0	50,0	50,0
		Diät-Statin	35	35,0	35,0	85,0
		Diät-IA	10	10,0	10,0	95,0
		Diät-Fibrat	5	5,0	5,0	100,0
		Gesamt	100	100,0	100,0	
2/3	Gültig	Diät-Diät	17	56,7	56,7	56,7
		Diät-Statin	7	23,3	23,3	80,0
		Diät-IA	2	6,7	6,7	86,7
		Diät-Fibrat	4	13,3	13,3	100,0
		Gesamt	30	100,0	100,0	
2/4	Gültig	Diät-Diät	6	50,0	50,0	50,0
		Diät-Statin	4	33,3	33,3	83,3
		Diät-IA	1	8,3	8,3	91,7
		Diät-Fibrat	1	8,3	8,3	100,0
		Gesamt	12	100,0	100,0	
4/4	Gültig	Diät-Diät	11	73,3	73,3	73,3
		Diät-Statin	2	13,3	13,3	86,7
		Diät-IA	1	6,7	6,7	93,3
		Diät-Fibrat	1	6,7	6,7	100,0
		Gesamt	15	100,0	100,0	

Tab.17: Gewählte Therapieformen bei den aufgeführten ApoE-Genotypen. IA=Ionenaustauscher

2. Beeinflussende Faktoren auf das Ansprechen auf Therapie in Bezug auf die Gesamtcholesterinentwicklung

2.1. Übersicht über die Gesamtgruppe

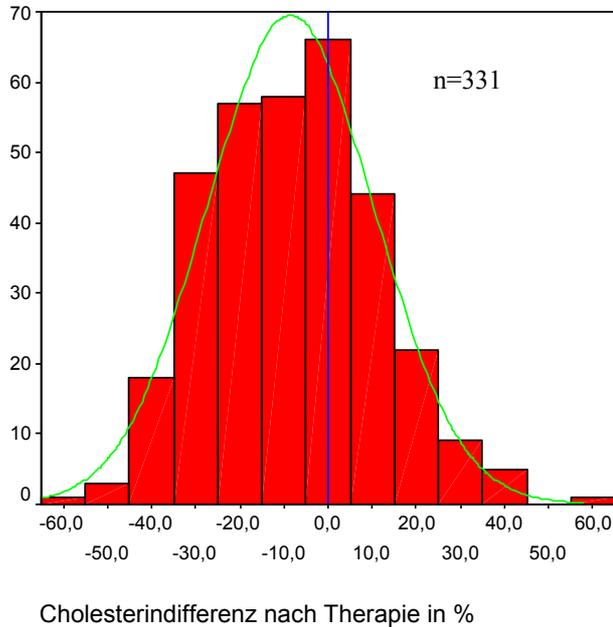


Abb.15: Senkung des Gesamtcholesterin unter Therapie.

Obiges Histogramm zeigt die Normalverteilungskurve der Cholesterinreduktion aller Patienten aus allen vier Gruppen der Behandlung zusammengefasst.

2.2.. Einfluss der Behandlungsform auf die Entwicklung des Gesamtcholesterinwertes

Die Tabelle 14 enthält die Mittelwerte in Prozent ausgedrückt der erreichten Cholesterinreduktion bzw. -steigerung der Patienten aufgeschlüsselt nach den vier Behandlungsformen .

Therapiekombination	Mittelwert	n	Standardabweichung
Diät-Diät	1,7321	168	14,95001
Diät-Statin	-24,6961	102	13,70177
Diät-Ionenaustauscher	-13,5676	37	13,20467
Diät-Fibrat	-4,1250	24	21,28137
Insgesamt	-8,5468	331	18,96840

Tab.18: Mittlere erzielte Cholesterinwertdifferenz in %

Cholesterindifferenz: erreichte Mittelwerte

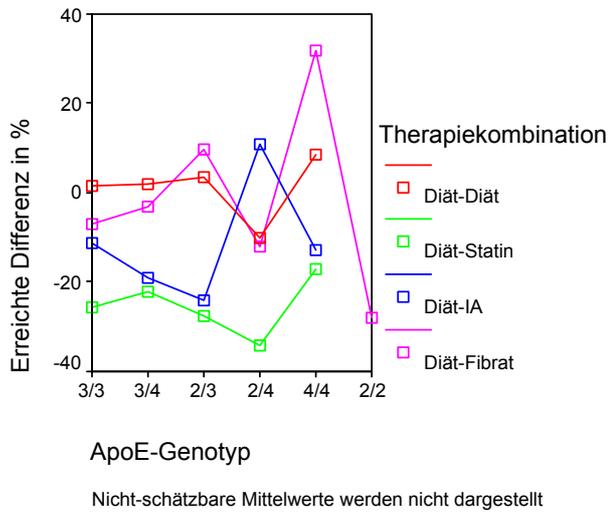


Abb.16: ApoE-Genotyp und erzielte Senkung des Gesamtcholesterin

Die Grafik der aufgetragenen Mittelwerte unter Therapie bezüglich der Cholesterinsenkung zeigt, daß die Statintherapie (grün) die effizienteste Cholesterinsenkung bei allen ApoE-Genotypen bewirkt. Bei der Analyse nach Scheffé zeigt sich, daß die Statintherapie mit $< 0,001$ als p-Wert den anderen drei Behandlungsformen signifikant überlegen ist. An zweiter Stelle rangiert die Therapie mit dem Ionenaustauscher Quantalan, gefolgt von Fibrat- und Diättherapie.

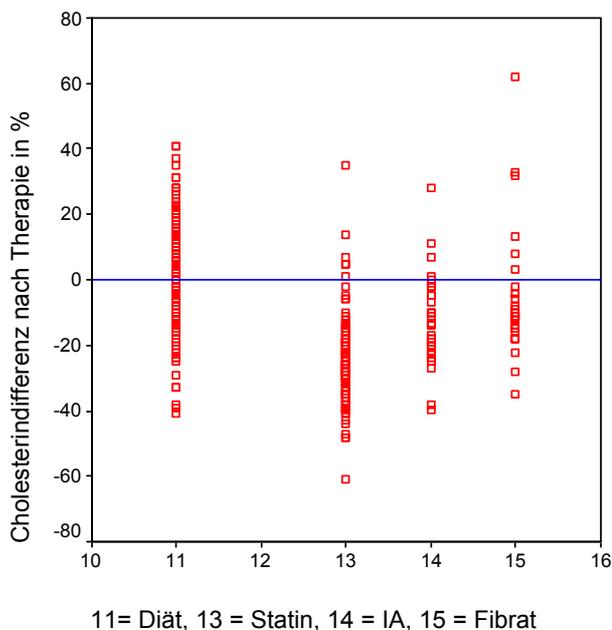


Abb.17: Cholesterinsenkung durch die einzelnen Therapieformen

Die gewählte Therapieform beeinflusst die erreichte Cholesterinreduktion ganz erheblich. Der Signifikanzwert beträgt hier $p < 0,001$.

2.3. Einfluss des ApoE-Genotyps auf die Entwicklung des Gesamtcholesterinwertes

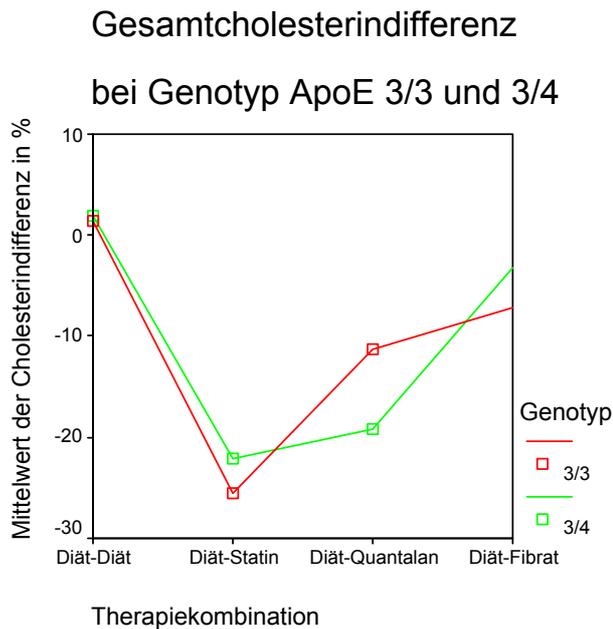
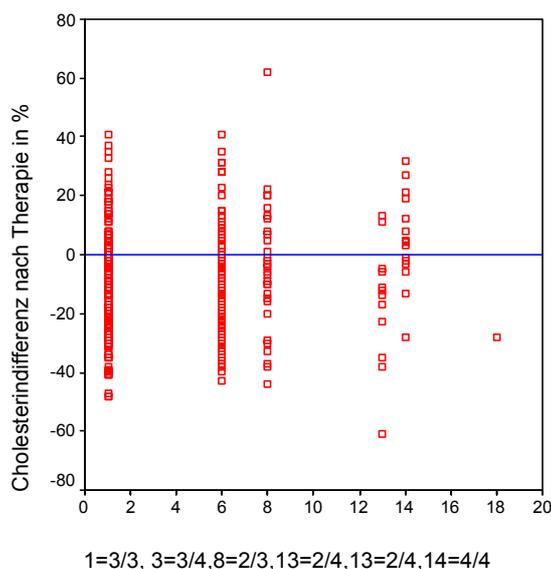


Abb.18: ApoE-Genotypen 3/3 und 3/4 und Gesamtcholesterinsenkung

Die farbigen Linien im obigen Diagramm stellen die verschiedenen ApoE-Genotypen und ihre unter der jeweiligen Therapie erreichte mittlere Senkung des Gesamtcholesterins dar. Auch wenn die Grafik gewissen Tendenzen vermuten lässt, so zeigt sich statistisch keine Signifikanz dafür, daß der ApoE-Genotyp die Cholesterinreduktion unter Therapie beeinflusst. Der P-Wert liegt hier bei 0,092. Lediglich die gewählte Therapie ist für die Cholesterinsenkung mit einer Signifikanz von $p < 0,001$ entscheidend.



Genotyp	Mittelwert	N	Standardabweichung
3/3	-9,3801	171	18,33516
3/4	-8,8600	100	18,51454
2/3	-4,7000	30	22,12683
2/4	-16,5000	12	20,78680
4/4	5,2000	15	15,60769
2/2	-28,0000	1	.
Insgesamt	-8,4468	329	18,96638

Abb.19: ApoE-Genotypen und Gesamtcholesterinsenkung in allen Therapieformen. Streudiagramm (links) und Tabelle (rechts).

Im Streudiagramm sind die Cholesterinreduktionswerte der verschiedenen ApoE-Genotypen nebeneinander aufgetragen. Der ApoE-Genotyp zeigt sich als nicht signifikant ($p=0,092$) für das Ausmass der Cholesterinveränderung unter Therapie.

Die Tabelle drückt die Mittelwerte der erreichten Cholesterinreduktion der unterschiedlichen ApoE-Genotypen in Prozentzahlen aus. Ähnlich wie bei den Werten für die LDL-Cholesterinreduktion zeigt sich, daß der Genotyp 2/4 den höchsten Reduktionswert erzielt. Auch hier reichen die Gruppengrößen für eine statistische Analyse nicht aus, so daß lediglich die Genotypen 3/3 und 3/4 verglichen werden können. Hier zeigt sich keine Signifikanz.

2.4. Einfluss der LPL-Polymorphismen auf die Entwicklung des Gesamtcholesterins

Die folgende Tabelle stellt die durchschnittlich erzielten Cholesterindifferenzwerte der LPL-Polymorphismus-Träger und der nicht-Träger (Wildtyp) gegenüber.

LPL-Polymorphismus	Wildtyp	Träger
D9N	8,83 % \pm 19,2 (n = 282)	5,5 % \pm 17,4 (n = 12)
S447X	8,04% \pm 19 (n = 239)	11,9% \pm 21,8 (n = 31)
N291S	8,65% \pm 18,9 (n = 288)	10,0% \pm 19,7 (n = 18)
-93tg	8,64 % \pm 19,5 (n= 266)	5,86% \pm 16,6 (n = 15)

Tab. 19: Erzielte Senkung des Gesamtcholesterins in Prozent in Abhängigkeit der aufgeführten LPL-Polymorphismen.

Beim Betrachten der erreichten Prozentzahlen lassen sich Tendenzen erkennen. Da die Fallzahlen der Untergruppen jedoch zu gering sind für einen Vergleich, musste eine statistische Analyse der Signifikanz unterbleiben.

2.5. Einfluss des BMI auf die Entwicklung des Gesamtcholesterinwertes

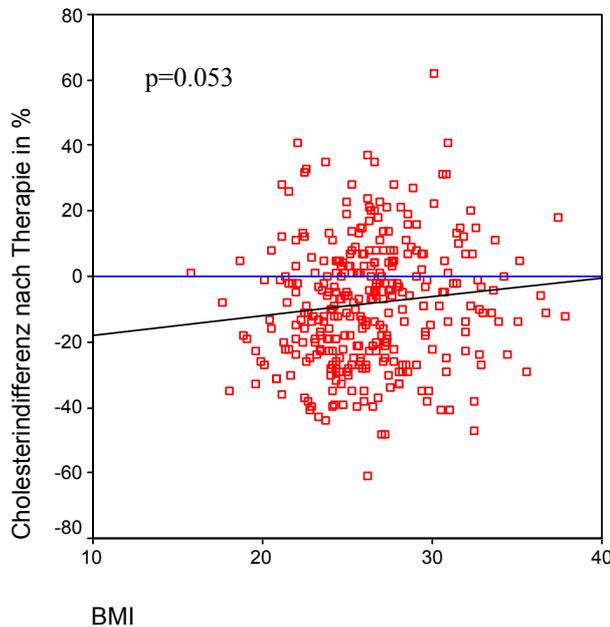


Abb.20: BMI (kg/m²KO) und Senkung des Gesamtcholesterin

Das Streudiagramm mit der Regressiongeraden verdeutlicht, daß ein höherer BMI tendenziell mit schlechteren Werten für die Reduktion des Gesamtcholesterins korreliert. Der p-Wert liegt hier mit 0,053 nur knapp oberhalb der Signifikanzgrenze.

2.6. Einflussfaktoren auf die Entwicklung des Gesamtcholesterinwertes Therapie

Einflussfaktor	Signifikanzniveau
Therapie (Fibrat, Statin, Diät, IA)	p<0,001
Geschlecht	p=0,435
Dyslipidämie (gem.HLP, reine HChol.)	p=0,092
BMI	p=0,053
Alter	p=0,660
ApoE	p=0,099
Ausgangswert für Cholesterin	p<0,001

Tab.20: Überblick: Einflussfaktoren auf die Senkung des Gesamtcholesterins

Der obige Überblick zeigt, daß der Ausgangswert mit der Höhe der erreichten Cholesterinsenkung korreliert. Je höher der Ausgangswert, desto höher auch die erreichte Senkung des Gesamtcholesterins unter lipidsenkender Therapie. Der BMI zeigt eine grenzwertige Signifikanz für die erreichte Cholesterinsenkung: ein hoher BMI geht einher mit einem schlechteren Ansprechen auf lipidsenkende Therapie.

3. Beeinflussende Faktoren auf die Entwicklung des HDL-Wertes

3.1. Übersicht über die Gesamtgruppe

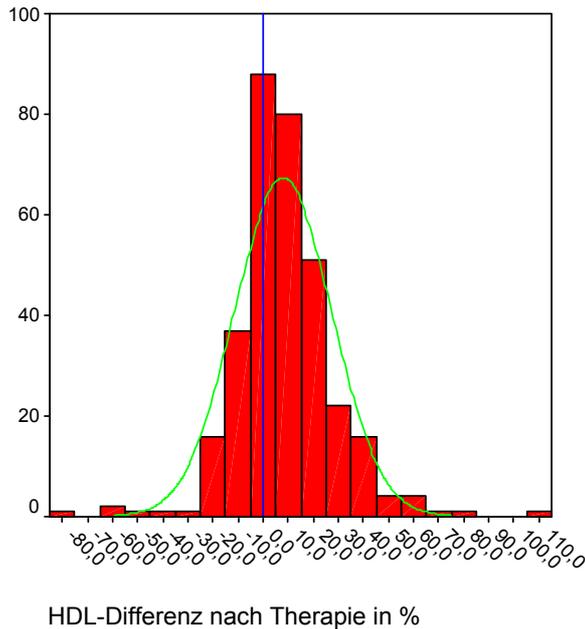


Abb.21: HDL-Wert Entwicklung unter allen 4 Behandlungsformen

Das Histogramm zeigt das Verhalten der HDL-Wert-Entwicklung unter allen vier Behandlungsformen bei der Gesamtgruppe. Im Mittel erreichen alle Patienten einen Anstieg des HDL um 7,97 %.

3.2. Einfluss der Therapieform auf die Entwicklung des HDL-Wertes

Folgende Tabelle enthält die Mittelwerte in Prozent ausgedrückt für den erreichten HDL-Anstieg aufgeschlüsselt nach Behandlungsform.

Therapiekombination	Mittelwert	n	Standardabweichung
Diät-Diät	5,7939	165	19,24188
Diät-Statins	9,3861	101	19,28054
Diät-Ionenaustauscher	6,8919	37	15,16719
Diät-Fibrat	18,6667	24	22,64598
Insgesamt	7,9725	327	19,32486

Tab.21: HDL-Anstieg in Prozent unter den aufgeführten Behandlungsformen

Im Streudiagramm sind die vier Behandlungsformen aufgetragen auf der X-Achse. Auf der Y-Achse ist der erreichte HDL-Anstieg im positiven Prozentbereich abzulesen. Die gewählte Behandlung ist für die erreichte HDL-Differenz mit $p=0,025$ signifikant.

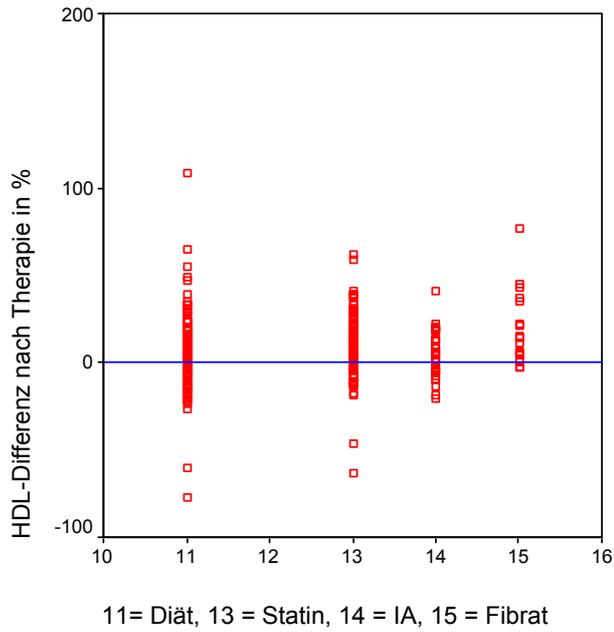


Abb.22: Dynamik der HDL-Werte unter den Behandlungsformen

3.3. Einfluss der LPL-Polymorphismen auf die Entwicklung des HDL-Wertes

LPL-Polymorphismus	Wildtyp	Träger
D9N	7,6 %±18,6 (n = 279)	12 %±14,7 (n = 12)
S447X	7,87 %±18,5 (n = 237)	7,23%±21,7 (n = 31)
N291S	7,46%±18,7 (n = 286)	10,7%±16,3 (n = 17)
-93tg	7,19 %±19,9 (n = 263)	14,0%±15,5 (n = 15)

Tab.22: Erzielter Anstieg des HDL in Prozent in Abhängigkeit der aufgeführten LPL-Polymorphismen.

Während die Tabelle 22 veranschaulicht, daß die Mittelwerte der erreichten HDL-Zunahme unter Therapie bei den LPL-D9N-Polymorphismus-Trägern abweichen von denen des Wildtyps, so zeigt der Blick auf die Fallzahlen erneut, daß eine statistische Analyse nicht zulässig ist. Ein weiterer Faktor, der die errechneten Mittelwerte relativiert, sind die hohen Standardabweichungen innerhalb des Patientenkollektivs.

3.4. Einfluss anderer Faktoren auf die Entwicklung des HDL-Wertes

Einflussfaktor	Signifikanzniveau
Therapie (Fibrat,Statin,Diät,IA)	p=0,025
Geschlecht	p=0,335
BMI	p=0,124
Alter	p=0,723
Dyslipoproteinämie	p=0,714
Ausgangswert HDL	p<0,001

Tab.23: Überblick: Einflussfaktoren auf die Steigerung des HDL-Cholesterins

Neben der gewählten Therapieform ist auch die Höhe des Ausgangswertes des HDL signifikant für die erzielte Erhöhung unter lipidsenkender Therapie.

4. Beeinflussende Faktoren auf das Ansprechen auf Therapie in Bezug auf die Triglyceridwertentwicklung

4.1. Übersicht über die Gesamtgruppe

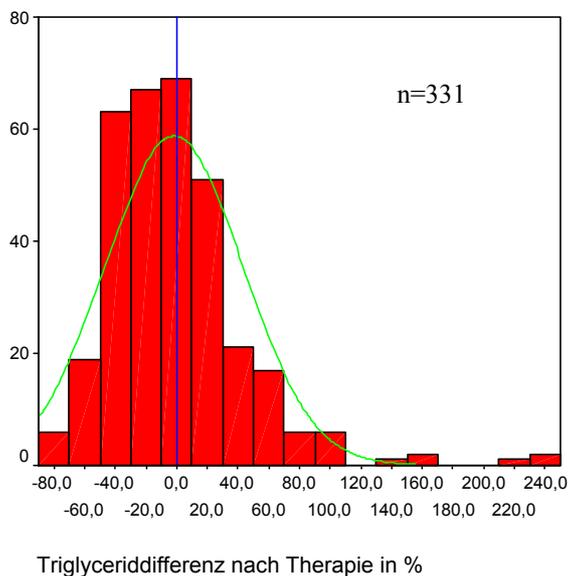


Abb. 23: Senkung der Triglyceride in der Gesamtgruppe unter allen Therapieformen

Das Histogramm zeigt das Ansprechen auf die Therapie der Gesamtgruppe. Im Durchschnitt vermochten die Patienten ihre Triglyceridwerte um 2,67% zu senken.

4.2. Einfluss der Therapieform auf die Triglyceridwertentwicklung

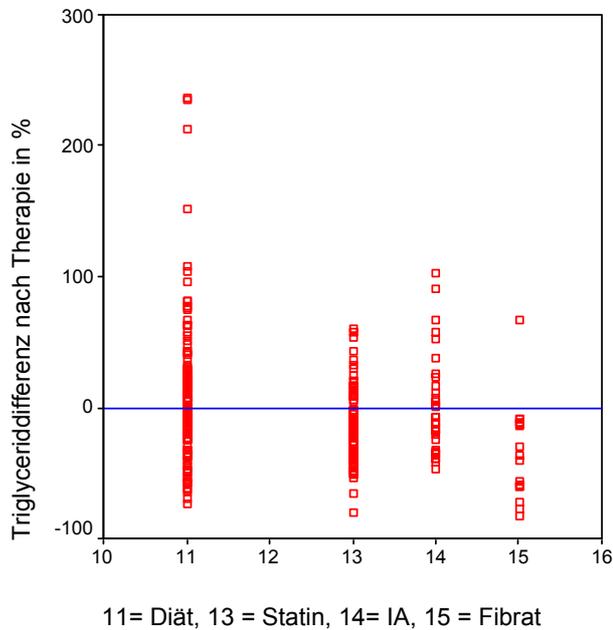


Abb. 24: Vergleich der 4 Behandlungsformen in Bezug auf die TG-Senkung

Im obigen Streudiagramm sind die vier Behandlungsformen nebeneinander aufgetragen, um einen Vergleich bezüglich der erreichten Triglyceridwertreduktion herzustellen. Die Nulllinie ist in blau dargestellt. Die nachfolgende Tabelle enthält die Mittelwerte der erreichten Triglyceridwertveränderung in Prozentzahlen.

Therapiekombination	Mittelwert	n	Standardabweichung
Diät-Diät	8,1654	133	52,01037
Diät- Statin	-14,5169	89	27,64964
Diät-Ionenaustauscher	1,4242	33	38,17806
Diät- Fibrat	-35,2500	16	37,43884
Insgesamt	-2,6679	271	44,62420

Tab. 24: Mittelwerte der erzielten Triglyceridwertveränderungen in Prozent.

4.3. Einfluss der LPL-Polymorphismen auf die Triglyceridwertentwicklung

	Wildtyp	Träger
D9N	3,5%±41,8 (n = 231)	10,3%±35 (n= 10)
S447X	2,93%±43,63 (n = 195)	6,4%±33,28 (n = 27)
N291S	2,57%±43,7 (n= 239)	13,58%±44,01 (n= 12)
-93tg	3,14 %±42,4 (n= 220)	6%±36,2 (n= 11)

Tab.25: Erzielte Senkung der Triglyceride in Prozent in Abhängigkeit der aufgeführten LPL-Polymorphismen.

Obige Tabelle vermittelt den Eindruck, dass die Träger der LPL-Polymorphismen unter Therapie eine bessere Reduktion ihrer Triglyceridwerte erreichen. Erneut verbietet sich eine statistische Analyse auf Grund ungleicher bzw. zu geringer Fallzahlgröße.

4.4. Einfluss des ApoE-Genotyps auf die Triglyceridwertentwicklung

Ein unterschiedliches Ansprechen auf eine triglyceridsenkende Therapie kann nicht über den ApoE-Genotyp erklärt werden. Der Signifikanzwert beträgt hier $p = 0,0562$.

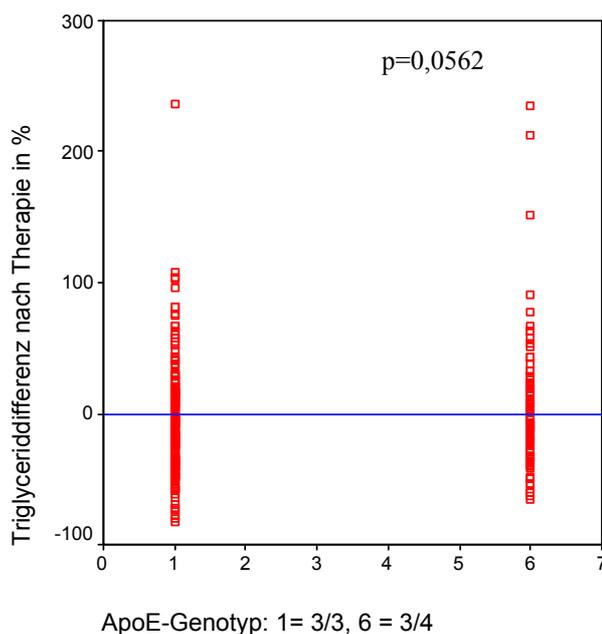


Abb.25: ApoE-Genotypen 3/3 und 3/4 im Hinblick auf die Senkung der Triglyceride unter Therapie

4.5. Andere beeinflussende Faktoren auf die Triglyceridwertentwicklung

Einflussfaktor	Signifikanzniveau
Therapie (Fibrat, Statin, Diät, IA)	p<0,001
Geschlecht	p=0,697
BMI	p=0,732
Alter	p=0,454
ApoE	p=0,562
Triglyceridausgangswert	p<0,001

Tab. 26: Triglyceridwertentwicklung und beeinflussende Faktoren.

5. Betrachtung von Untergruppen

Um den Eindruck zu bestätigen, daß der ApoE-Genotyp die intraindividuelle Varianz beim Ansprechen auf lipidsenkende Therapie nicht signifikant beeinflusst, soll eine abschließende Analyse diese Fragestellung noch etwas differenzieren. Während für die obigen Berechnungen die verschiedenen Behandlungsformen (Statin, Diät, Ionenaustauscher, Fibrat) gemeinsam betrachtet wurden, wird im folgenden lediglich das Therapieansprechen der Genotypen 3/3 und 3/4 auf die Behandlung mit Statintherapie oder Diät betrachtet. Hier ergeben sich folgende Fallzahlen:

Behandlungsform	ApoE-3/3	ApoE-3/4
Diät (n=102)	n = 67	n = 35
Statin (n=86)	n = 53	n = 33

Tab.27: Fallzahlen der durch Diät- und Statintherapie behandelten Träger der Genotypen ApoE 3/3 und ApoE 3/4

Bei der statistischen Analyse, ob ein Unterschied im Ansprechen auf die Behandlung (in der Untergruppe Statintherapie bzw. Untergruppe Diät) gemessen an der erreichten Differenz der Werte für LDL, Gesamtcholesterin, HDL und Triglyceride, erklärt werden kann über den ApoE Genotyp, zeigen sich für den p-Wert keine Signifikanzen.

Behandlungsform	Diät	Statin
LDL-Differenz	p=0,775	p=0,334
Cholesterindifferenz	p=0,856	p=0,231
Triglyceriddifferenz	p=0,317	p=0,774
HDL-Differenz	p=0,925	p=0,701

Tab. 28: Signifikanzniveaus der Triglyceridentwicklung unter Diät- oder Statintherapie. ApoE Genotypen 3/3 oder 3/4

IV. Diskussion

Ziel dieser Arbeit war eine Analyse von beeinflussenden Faktoren der lipidsenkenden Therapie bei Patienten mit bekannten Fettstoffwechselstörungen vorzunehmen. Das Kollektiv bestand dabei aus 331 Patienten der Lipidambulanz des UKE. Untersuchte Faktoren waren Alter, BMI, Geschlecht, Hyperlipoproteinämieform, Lipidausgangswerte und als genetische Parameter der ApoE-Genotyp sowie die Polymorphismen der Lipoproteinlipase -93tg, S447X, N291S und D9N. Dabei sollte betrachtet werden, welche Faktoren den Erfolg einer Behandlung beeinflussen.

Fragestellung war, in wie weit die interindividuelle Variation im Ansprechen auf die Behandlung nicht nur durch die gewählte Behandlungsform sondern z.B. durch den ApoE-Genotyperklärt werden kann.

Besonders an dieser Arbeit ist ihr retrospektiver Charakter, der es ermöglicht, ein Kollektiv ausserhalb einer klinischen Studie zu betrachten. Überprüfung der Compliance, des Einhaltens einer genormten Diät und der Einnahme einer standardisierten Dosis der Medikation konnten nicht wie in einer prospektiven Studie gewährleistet werden, da die Patienten sich nur alle 6 Wochen in der Lipidambulanz vorstellten.

So konzentriert sich die Arbeit darauf, den Therapieverlauf der Daten zu analysieren, die durch Ambulanzpatienten in den Jahren 1991 – 2003 akkumuliert werden konnten. Diese Daten spiegeln wieder, welche Ergebnisse eine lipidsenkende Therapie unter ambulanten Behandlungsbedingungen bei einem Patientenkollektiv erbringen kann, welches nicht stationär oder anderweitig medizinisch überwacht lebt.

1. Einflussfaktoren auf die LDL-Reduktion

Die Analyse hat gezeigt, daß Faktoren wie BMI, Alter, Geschlecht und Hyperlipoproteinämieform die LDL-Senkung durch eine medikamentöse oder diätetische Behandlung nicht signifikant beeinflussten. Lediglich die Therapieform, mit der die Patienten versuchten ihr LDL-Cholesterin zu reduzieren, zeigt sich als signifikant für die Höhe der LDL-Reduktion. Hier erfahren die Patienten unter Therapie mit Statinen das höchste Maß an LDL-Reduktion.

Welche Therapieform die ApoE-Genotypen zugeordnet bekamen wurde auch analysiert. Hier besteht jedoch kein Zusammenhang zwischen ApoE-Genotyp und gewählter Behandlung, der p-Wert beträgt 0,254 und ist somit nicht signifikant.

Welche Therapieform Frauen und Männer zugeordnet bekommen zeigt sich mit einem p-Wert von 0,030 als signifikant. Erklärt werden kann dies über die möglichen Nebenwirkungen der hochwirksamen medikamentösen Therapie und die hierdurch beschränkte Anwendung. Bei jüngeren Frauen mit Kinderwunsch wird versucht die Lipidwerte zunächst über eine Behandlung mit Diät oder einem Ionenaustauscher zu normalisieren.

Bei dem Vergleich der ApoE-Genotypen 3/3 und 3/4 zeigt sich, daß der Unterschied in der Reduktion des LDL-Cholesterins durch den ApoE-Polymorphismus nicht erklärt werden kann. Auch eine Analyse der Untergruppe derjenigen Patienten, welche nur diätetisch behandelt wurden, erbringt keine signifikante Bedeutung des ApoE-Genotyps für die erreichten Veränderungen der Cholesterinwerte. Ein Vergleich mit der hierzu publizierten Literatur erbringt widersprüchliche Daten. Tikkanen et al. beschrieben, dass ϵ /4-Träger besser auf eine Diät ansprechen als ϵ /3- und ϵ /2-Genotypen [96], während Weggemans et al. bei ihrer Metanalyse von 26 kontrollierten Diätstudien keinen Anhalt dafür finden, daß ApoE-Genotypen Einfluss haben auf das Ansprechen auf eine Diät [95]. Während bei Betrachtung der Mittelwerte der ApoE-Genotyp 2/4 mit Abstand die größte LDL-Senkung mit durchschnittlich 29% gegenüber einem 14%-Durchschnittswert erfährt sowie sich ein deutlich unterdurchschnittlicher Wert für den ApoE-4/4-Genotyp verzeichnen lässt, so müssen diese Ergebnisse doch vorsichtig interpretiert werden. Grund hierfür ist eine für eine statistisch aussagekräftige Analyse zu geringe Fallzahl. In diese Analyse konnten dementsprechend nur die Gruppen der ApoE-Genotypen 3/4 und 3/3 eingebunden werden. Hier zeigt sich, daß der Genotyp nicht mit dem Erfolg (gemessen an der LDL-Senkung) einer medikamentösen oder diätetischen Behandlung korreliert.

Die Ausgangswerte der verschiedenen ApoE-Genotypen variieren: der Cholesterinsenkende Effekt von ApoE ϵ /2 wiegt ca. zwei bis dreimal den Cholesterin-anhebenden Effekt von ApoE ϵ /4 auf [75], doch bei dieser Analyse wurde bei der Berechnung der LDL-Senkung unter Therapie der LDL-Ausgangswert mit in die Berechnung des Quotienten einbezogen (siehe Material und Methoden, Berechnungsformel). Entsprechend spielt der Ausgangswert für den Vergleich der Senkung eine untergeordnete Rolle, im Kontrast zum Vergleich absoluter Differenzen zwischen LDL-Ausgangswert und erreichtem Wert unter Therapie. Dennoch zeigt sich, daß die Höhe des Ausgangswertes mit $p=0,002$ signifikant für die erzielte LDL-Senkung ist.

2. Einflussfaktoren auf die Gesamtcholesterinreduktion

Der Einfluss des ApoE auf die Reduktion des Gesamtcholesterins unter Therapie zeigt sich mit einem p-Wert von 0,099 als nicht signifikant. Wohingegen die Therapie wieder mit $p < 0,001$ entscheidend ist für die erreichte Senkung des Gesamtcholesterins. Die Analyse nach Scheffé zeigt hier, daß die Statintherapie mit einer Signifikanz von $p < 0,001$ allen anderen drei Behandlungsformen überlegen ist. An Platz zwei kommt die Therapie mit dem Ionenaustauscher Quantalan, die wiederum der Therapie mit Diät mit einem p-Wert von $< 0,001$ überlegen ist. Die Fibrattherapie liegt mit der Quantalantherapie etwa gleichauf. Der Therapieerfolg zeigt keinen signifikanten Unterschied ($p = 0,053$).

Grenzwertig liegt eine Korrelation zwischen der Höhe des BMI und der Höhe der Reduktion des Cholesterins vor: der p-Wert der Korrelation liegt bei 0,053 und damit leicht über der Grenze zur Signifikanz, dennoch kann eine Tendenz beschrieben werden, nach der ein höherer BMI einhergeht mit einer schlechten Reduktion des Gesamtcholesterins. Andere Faktoren, wie Alter, Geschlecht oder Hyperlipoproteinämieform beeinflussen die erreichte Cholesterinreduktion nicht.

Welchen Einfluss die Tatsache ausübt, ob ein Patient Träger oder nicht-Träger eines LPL-Polymorphismus ist, bleibt letztlich unklar. Während die Mittelwerte Hinweise dafür geben, daß die S447X-Träger bessere und die -93tg-Träger eher schlechtere Cholesterinsenkungswerte erzielen, so musste eine statistische Analyse der Signifikanz hier ausbleiben, da die Fallzahlen der Untergruppen für einen Vergleich zu klein sind. Darüberhinaus muss die Höhe der Standardabweichung von den errechneten Mittelwerten die erzielten Ergebnisse relativieren.

3. Einflussfaktoren auf die HDL-Differenz

Eine Analyse der Mittelwerte zeigt, daß die stärkste Zunahme des HDL-Cholesterins unter Therapie mit Fibraten erfolgt. Diese Patienten erreichten einen Zuwachs von im Durchschnitt über 18%. Die Patienten unter Statintherapie erreichten einen HDL-Anstieg von lediglich 9,39%. Im gesamt errechneten Durchschnitt kam es bei allen behandelten Patienten, unabhängig von ihrer Behandlungsform, zu einem Anstieg des HDL-Cholesterins um 7,96%. Patienten, die mit Ionenaustauschern oder fortgesetzter Diät

behandelt wurden, erreichten nur unterdurchschnittliche Werte: die HDL-Zunahme betrug nur 6,9% bzw. 5,8%.

Die Auswahl der Therapie zeigte sich mit einem p-Wert von 0,025 als signifikant für die erzielte HDL-Differenz. Faktoren wie Alter, BMI, Geschlecht spielten für die Entwicklung des HDL dieses Patientenkollektivs keine Rolle.

Interessante Zahlen bringt der Vergleich der LPL-Polymorphismusträger mit der größeren Gruppe der nicht-Träger: die D9N-Träger zeigen mit 12% eine bessere Zunahme des HDL-Cholesterins als die Nicht-Trägern, die nur 7,6% erreichten. Ähnlich verhielt es sich bei den -93tg-Trägern, die mit 14% HDL-Zunahme fast das Doppelte erreichten als der Wildtyp mit nur 7,19%. Aber auch hier ließ die Asymmetrie der Gruppengröße von Trägern und Nichtträgern keine univariate Signifikanzanalyse zu, so daß die Zahlen lediglich Tendenzen beschreiben.

4. Einflussfaktoren auf die Triglyceridveränderung

Eine Senkung der Triglyceride zu erreichen, stellt sich als schwierig heraus. Im Durchschnitt erzielten unsere Patienten eine Senkung von nur 2,67%. Diese Zahl setzt sich aus vier Größen zusammen. Die Patienten, die mit Fibraten behandelt wurden, erzielten eine Senkung ihrer Triglyceride von durchschnittlich 35,25%, Patienten unter Statintherapie senkten ihre Triglyceridwerte um 14,52%. Unter Diät oder Therapie mit Ionenaustauschern jedoch stiegen die Triglyceridwerte der Patienten an. Die Wahl der Therapieform zeigt sich mit einem p-Wert von <0,001 entsprechend als hochsignifikant.

Andere Faktoren, wie Apo-E-Genotyp, Geschlecht und BMI spielen für das Ausmaß der erreichten Triglyceridsenkung keine signifikante Rolle. Träger von den Polymorphismen der Lipoproteinlipase scheinen nach dieser Analyse im Vorteil: alle Träger verringerten ihre Triglyceridwerte unter Therapie deutlich besser als die Gruppe der Nichtträger. Erneut konnte eine Signifikanzbestimmung nicht erfolgen aus den oben genannten Gründen.

5. Fazit

Diese Arbeit hat diverse Faktoren untersucht, die das Ansprechen auf lipidsenkende Therapien bei Patienten mit Hyperlipoproteinämie beeinflussen können. Die oben erfolgte

Zusammenfassung der Ergebnisse hat gezeigt, daß die untersuchten genetischen Voraussetzungen eines Patienten für den Erfolg seiner Behandlung nur eingeschränkte Bedeutung haben. Möglich ist jedoch, daß eine größer angelegte Studie mit den erforderlichen Fallzahlen die beobachteten Tendenzen bezüglich des besseren Ansprechens auf Therapie bei bestimmten ApoE-Genotypen oder LPL-Polymorphismusträgern bestätigen und vielleicht statistisch erhärten könnte. So erbringt diese Arbeit vor allem Hypothesen, die in weiteren Arbeiten verfolgt werden könnten.

Eine Grenze dieser Arbeit liegt in ihrer retrospektiven Betrachtung der Daten. Mit einer prospektiven Studie ist das Spektrum an Möglichkeiten größer, die Medikation, die Ernährung und das Patientenkollektiv genormter und kontrollierter aufzubereiten, so daß die Analyse der Daten eindeutigere Ergebnisse bringen kann.

Neben der limitierten Fallzahl ist ein weiterer Faktor, der die Aussagekraft der biometrischen Erhebungen schwächt, die Tatsache, daß hier vier Therapiekonzepte (Statine, Fibrate, Ionenaustauscher und Diät) zum Vergleich herangezogen wurden, die in sich eine Varianz aufweisen - diese bedingt durch Compliance, Dosis und verwendete Behandlungsform. Die Betrachtung der ApoE-Genotypen in zwei Untergruppen (Statintherapie bzw. Diätbehandlung) ist in Kapitel 5. der Ergebnisse vorgenommen worden. Auch hier zeigt sich keine Signifikanz, allerdings sind die Fallzahlen in den Untergruppen geringer als in der Gesamtgruppe, was die Aussagekraft dieser Daten einschränkt.

Zusätzlich zu den Faktoren, die unter der Hypothese der Einflussnahme auf das Therapieansprechen untersucht wurden, könnte man weitere Einflussparameter analysieren. Vermutlich sind z.B. die Cytochrom-p-450-Enzyme der Leber und andere Proteine am Medikamentenmetabolismus und damit am Therapieansprechen beteiligt, deren Einfluss hier nicht mit berücksichtigt werden konnte.

Nicht in die Analyse eingeflossen sind ausserdem Variablen wie die Begleitmedikation der Patienten, die abgesehen von den lipidsenkenden Medikamenten eingenommen wurde. So konnte auf mögliche Interaktionen zwischen den Arzneimitteln nicht eingegangen werden.

Um eine interindividuelle Variation im Ansprechen auf Therapie sicher beurteilen zu wollen, müssten die Patienten eingehender beobachtet und dokumentiert werden, als es in einem Ambulanzpatientenkollektiv durchführbar ist. Solche Voraussetzungen wären nur durch einen stationären Aufenthalt oder eine enmaschig überwachte prospektive Studie zu gewährleisten.

V. Zusammenfassung

Diese Arbeit sollte Faktoren untersuchen, die das Ansprechen auf lipidsenkende Therapien beeinflussen. Gemessen wurde dieses Ansprechen an der Differenz (Berechnungsformel siehe Kapitel Material und Methoden) der Werte für Gesamtcholesterin, LDL-Cholesterin, HDL-Cholesterin und Triglyceride.

Hierbei ergab sich, daß die Faktoren Alter, Geschlecht, BMI und Hyperlipoproteinämietyp keine signifikante Rolle für den Ausgang einer lipidsenkenden Therapie spielen. Einzig für die Senkung des Gesamtcholesterins scheint ein hoher BMI nachteilig zu sein. Die Patienten mit einem hohen BMI zeigten schlechtere Werte für die Cholesterinsenkung, eine Tendenz, die bei einem p-Wert von 0,053 als grenzwertig signifikant angesehen werden kann.

Signifikant für die Lipidsenkung ist die Höhe des Ausgangswertes. Dies zeigte sich trotz Verwendung einer Berechnungsformel, die eine normierte Differenz unter Einbeziehung des Ausgangswertes errechnete.

Ebenfalls für den Erfolg einer lipidsenkenden Therapie signifikant ($p < 0,001$) ist die Wahl der Behandlung. Statine zeigten die höchste Wirksamkeit bei der LDL- und Gesamtcholesterinsenkung. Für die Triglyceridsenkung und den HDL-Anstieg hingegen zeigten Fibrate die beste Wirksamkeit.

In Bezug auf die Genetik ließen sich einige Tendenzen erkennen, die sich in der Statistik jedoch nicht signifikant ausdrückten. So zeigte der ApoE-Genotyp 2/4 ein deutlich besseres Therapieansprechen ausgedrückt in Mittelwerten der LDL- und Cholesterinsenkung als alle anderen ApoE-Genotypen. Für einen statistischen Vergleich zulässig waren allerdings jedoch nur die Gruppen der ApoE-Genotypen 3/3 und 3/4. Bei Betrachtung der Mittelwerte für die LDL-Senkung zeigte sich tendenziell, daß der Genotyp 3/4 ein besseres Ansprechen auf die Behandlung mit Ionenaustauschern aufweist. Statistisch zeigte sich jedoch kein signifikanter Unterschied im Ansprechen auf lipidsenkende Therapien. Auch die Tests in der Untergruppe der Patienten, die entweder Statine oder Diät erhielten zeigten keine Signifikanz.

Alle Träger eines der vier untersuchten LPL-Polymorphismen zeigten eine höhere Triglyceridreduktion als die Nichtträger. Die Träger des LPL-Polymorphismus D9N oder -93tg zeigten einen höheren Zuwachs an HDL, als die Gruppe der Nichtträger. Die Träger des LPL-Polymorphismus S447X senkten ihr Gesamtcholesterin überdurchschnittlich, die Träger des LPL-Polymorphismus -93tg nur unterdurchschnittlich. Diese Ergebnisse

bleiben als Tendenzen bestehen, da die geringe Fallzahl an Trägern den statistischen Vergleich mit der Gruppe der Nicht-Träger nicht zuließ.

Literaturverzeichnis:**Referenzen**

- [1] Beaglehole R, LaRosa JC, Heiss G, Davis CE, Williams OD, Tyroler HA, Rifkind BM. Serum cholesterol, diet, and the decline in coronary heart disease mortality. *Prev Med* 1979; 8:5 38-47
- [2] Gohlke H: Sekundäre Lipidämien .Der kardiovaskuläre Risikopatient in der Praxis Uni-Med Verlag, 2003 Bremen, 3:87-88
- [3] Müller-Wieland D, Jockenhövel F, Kotzka J, Krone W: Endokrinologische Erkrankungen und Dyslipoproteinämien in Schwandt P, Richter WO, Parhofer KG: Handbuch der Fettstoffwechselstörungen, Schattauer Verlag, Stuttgart 2001; 2:229-238
- [4] Thompson GA, Soutar AK, Spengel FA, Jadhav A, Gavigan SJP, Myant NB. Defects of receptor mediated low density lipoprotein catabolism in homozygotes familial hypercholesterolemia and hypothyroidism in vivo. *Proc Natl Acad Sci USA* 1991;78:2591-5
- [5] Buselmaier W, Tariverdian G (1999) Variabilität des Genoms , *Humangenetik* 1:20-21
- [6] Austin MA, Horowitz H, Wijsman W, Krauss RM, Brunzell JD : Bimodality of plasma apolipoprotein B levels in familial combined hyperlipidemia, *Atherosclerosis* 94 (1992)67-77
- [7] Alaupovic P , Lee DM, McConathy WJ (1972) Studies on the composition and structure of plasma lipoproteins: distribution of lipoprotein families in major density classes of normal human plasma lipoproteins. *Biochim Biophys Acta* 260: 689-707
- [8] Kostner GM, März W. Zusammensetzung und Stoffwechsel der Lipoproteine in Schwandt P, Richter WO, Parhofer KG (Hrsg.): Handbuch der Fettstoffwechselstörungen, 2001, Stuttgart, Schattauer Verlag 1:13-15
- [9] Hanlon CS, Rubinsztein DC (1995) Arginine residues at codons 112 and 158 in the apolipoprotein E gene correspond to the ancestral state in humans. *Atherosclerosis*. 112:85-90
- [10] Mann WA, Meyer N, Weber W, Meyer S, Greten H, Beisiegel U (1995) Apolipoproteins isoforms and rare mutations: parallel reduction in binding to cells and to heparin reflects severity of associated type III hyperlipoproteinemia. *J.Lipid Res.*36: 517-525
- [11] März W, Hoffmann MM, Scharnagl H, Fisher E, Chen M, Nauck MS, Feussner G, Wieland H(1998) Apolipoprotein E2 (Arg136→Cys) mutation in the receptor binding

domain of apo E is not associated with dominant type III hyperlipoproteinemia. *J. Lipid. Res* 39:658-669

[12] Gregg RE, Brewer HBjr (1988) The role of apolipoprotein E and lipoprotein receptors in modulating the in vivo metabolism of apolipoprotein B-containing lipoproteins in human plasma. *Clin. Chem.* 33: B28-B32

[13] Dong LM, Weisgraber KH (1996) Human apolipoprotein E4 domain interaction. Arginine 61 and glutamic acid 255 interact to direct the preference for very low density lipoproteins. *J. Biol. Chem.* 271: 19053- 19057

[14] Weisgraber KH (1990), Shinto L.H. (1991) Identification of the disulfide-linked homodimer of apolipoprotein E3 in plasma. Impact on receptor binding activity. *J. Biol. Chem.* 266: 12029-12034

[15] Yamada N, Inoue I, Kawamura M, Harada K, Watanabe Y, Shimano H, Gotoda T, Shimada M, Kohzaki K, Tsukada T, et al. (1992) Apolipoprotein E prevents the progression of atherosclerosis in Watanabe heritable hyperlipidemic rabbits *J Clin Invest* 89/2: 706-711

[16] Mahley RW, Weisgraber H, Hussain MM, Greenman B, Fisher M, Vogel T, Gorecki M (1989) Intravenous infusion of apolipoprotein E accelerates clearance of plasma lipoproteins in rabbits. *J Clin Invest.* 83:2125-2130

[17] Goldstein JL, Brown MS : Familial hypercholesterolemia. In: Scriver CRA, Beaudet L, Sly WS, Valle D (eds). *The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease.* 7th ed. Vol II. New Yor: McGraw -Hill; 1996: 1981-2030

[18] Ross R (1999) Atherosclerosis - An inflammatory disease. Review Article *N Engl J Med* 340:115-126

[19] Schächinger V, Britten MB, Zeiher AM (2000) Prognostic impact of coronary vasodilator dysfunction on adverse long-term outcome of coronary heart disease. *Circulation* 101:1899-1906

[20] Suwaidi JA, Hamasaki S, Higano ST, Nishimura R, Holmes DR, Lerman A (2000) Long-term follow-up of patients with mild CAD and endothelial dysfunction. *Circulation* 101:1002-1006

[21] DeCaterina R (2000) Endothelial dysfunctions: common denominators in vascular disease. *Curr Opin Lipidol* 11:9-23

[22] Griendling KK, Alexander RW (1997) Oxidative Stress and cardiovascular disease. *Circulation* 96:3264-3265

- [23] Han J, Hajjar DP, Febbraio M, Nicholson AC (1997) Native and modified low density lipoproteins increase the functional expression of the macrophage class B scavenger receptor, CD 36. *J Biol Chem* 272:21654-21659
- [24] Khoo JC, Miller E, McLoughlin P, Steinberg D (1988) Enhanced macrophage uptake of low density lipoprotein after self-aggregation. *Arteriosclerosis* 8:348-358
- [25] Morel DW, Hessler JR, Chisholm GM (1983) Low density lipoprotein cytotoxicity induced by free radical peroxidation of lipid. *J Lipid Res* 24:1070-1074
- [25] Navab M, Berliner JA, Watson AD, et al. (1996) The Yin and Yang of oxidation in the development of the fatty streak: a review based on the 1994 George Lyman Duff Memorial Lecture. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 16:831-842
- [27] Steinberg D (1997) Low density lipoprotein oxidation and its pathobiological significance. *J Biol Chem* 272:20963-20966
- [28] Franz IW, Bretzel RG, Gohlke H (Hrsg.) (2003) Der kardiovaskuläre Risikopatient in der Praxis, Uni-Med Science, 3:87
- [29] Beisiegel U, Patsch JR. Primäre Dyslipoproteinämien in Schwandt P, Richter WO, (Hrsg.) Handbuch der Fettstoffwechselstörungen, Schattauer Verlag, Stuttgart, New York, 1995, 2:115-135
- [30] Keller C, Wolfram G, Zöllner N in Forth W, Henschler D, Rummel W, Starke K (Hrsg.) Pharmakotherapie bei Fettstoffwechselstörungen, , Allgemeine und Spezielle Pharmakologie und Toxikologie (1996) 24: 553-561
- [31] Schwandt P, Richter WO: Praktische Ratschläge zu Ernährungsumstellung und Pharmakotherapie, 2. Auflage, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH Stuttgart 1998, S. 54
- [32] Kostner GM, März W (1995) Zusammensetzung und Stoffwechsel der Lipoproteine in: Schwandt P, Richter WO (Hrsg) Handbuch der Fettstoffwechselsörungen. Schattauer, Stuttgart New York, S. 3-47
- [33] Keller C, Wolfram G: „Pharmakotherapie bei Fettstoffwechselstörungen“ in Forth W, Henschler D, Rummel W, Förstermann U, Starke K (Hrsg.) Allgemeine und Spezielle Pharmakologie und Toxikologie, Urban & Fischer, München 2001, 26:637-647
- [34] Murken J, Cleve H (1994) (Hrsg.) Variabilität des Genoms, Humangenetik 1:4
- [35] Perhoniemi V, Gylling H, Salmenkivi K: Peripheral atherosclerosis in familial hypercholesterolemia . *J. Intern. Med.* 225 (1989) 379-383
- [36] Jensen J, Blankenhorn DH, Kornerup V : Coronary disease in familial hypercholesterolemia. *Circulation* 36 (1967) 77-82

- [37] Goldstein JL, Brown MS: Familial hypercholesterolemia: identification of a defect in the regulation of 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase activity with overproduction of cholesterol. *Proc. Natl. Acad. USA* 20 (1973) 2804-2806
- [38] Seed M, Hopplicher F, Reavely D, McCarthy S et al: Relation of serum lipoprotein (a) concentration and apolipoprotein (a) phenotype to coronary heart disease in patients with familial hypercholesterolemia. *New Engl. J. Med.* 322 (1990) 1494-1499
- [39] Stone NJ, Levy RI, Fredrikson DS, Verter J: Coronary artery disease in 116 kindreds with familial type II Hyperlipoproteinemia. *Circulation* 49 (1974) 474-488
- [40] Keller C, Schmitz H, Theisen K, Zöllner N: Regression of supra-avalvular aortic stenosis due to homozygous familial hypercholesterolemia following plasmapheresis. *Klin Wschr* (1988) 338-341.
- [41] Thompson GR, Seed M, Niththyanathan S, McCarthy S, Thorogood M: Genotypic and phenotypic variation in familial hypercholesterolemia. *Arteriosclerosis Suppl.* 19 (1989) I-75-I-80
- [42] Wilson JM: Prospects for gene therapy of familial hypercholesterolemia. *Mol. Biol. Med.* 7 (1990) 223-232.
- [43] Brunzell JD, Albers JJ, Chait A, Grundy SM, Groszek E, McDonald JB. Plasma lipoproteins in familial combined hyperlipidemia and monogenic familial hypertriglyceridemia. *J. Lipid Res* 1983; 24: 147-55
- [44] Sprecher DL, Knauer SL, Black DM, Kaplan LA, Akeson AA, Dusing M, Lattier D, Stein EA, Rymaszewski M, Wiginton DA: Chylomicron-retinyl palmitate clearance in type I hyperlipidemic families. *J. Clin. Invest.* 88 (1991) 985-994.
- [45] Auwerx JH, Barbirak SO, Fujimoto WY, Iverius PH, Brunzell JD: Defective enzyme protein in lipoprotein lipase deficiency. *Eur. J. Clin. Invest.* 19 (1989) 433-437
- [46] Brunzell JD, Albers JJ, Chait A, Grundy SM, Gorzek E, McDonald GB: Plasma Lipoproteins in familial combined hyperlipidemia on monogenic familial hypertriglyceridemia *J. Lipid Res.* 24 (1983) 147-155
- [47] Goff DC, Gotto AM: Störungen des Lipoproteinstoffwechsels und ihre Auswirkungen auf das Herz-Kreislauf-System. In: Schwandt, P, Richter WO: *Handbuch der Fettstoffwechselstörungen*, Schattauer Verlag, Stuttgart, New York, (1995), 104-115
- [48] v. Eckardstein A, Funke H, Assmann G: Primäre Dyslipoproteinämien: in Schwandt P, Richter WO: *Handbuch der Fettstoffwechselstörungen*, Schattauer Verlag, Stuttgart, New York, 1995. 145-270

- [49] Sniderman AD, Cianflone K: Hyper-Apo-B und familiäre kombinierte Hyperlipidämie. In: Schwandt P, Richter WO, Handbuch der Fettstoffwechselstörungen, Schattauer Verlag, Stuttgart, New York, 1995, 168-180
- [50] Hansen PS, Defesche JC, Kastelein JJP, Gerdes LU et al: Phenotypic variation in patients heterozygous for familial defective apolipoprotein B (FDB) in three European countries. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 17 (1997) 741-747
- [51] Innerarity TL, Mahley RW, Weisgraber KH, Bersot TP et al. : Familial defective apolipoprotein B- 100: a mutation of apolipoprotein B that causes hypercholesterolemia. *J. Lipid. Res.* 31 (1990) 1337-1349
- [52] Pimstone SN, Gagné SE, Gagné C, Lupien PJ et al.: Mutation in the gene for lipoprotein lipase . A cause for low HDL cholesterol levels in individuals heterozygous for familial hypercholesterolemia. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 15 (1995) 1704- 1712
- [53] Polano MK: Xanthoma types in relation to the type of hyperlipoproteinemia. *Nutr. Metabol.*15 (1973) 107-118
- [54] März W, Baumstark WM, Scharnagl H, Ruzicka V et al.: Accumulation of small dense low density lipoproteins (LDL) in a homozygous patient with familial defective apolipoprotein B- 100 results from heterogenous interactions of LDL subfractions with the LDL receptor. *J. Clin. Invest.*92 (1993) 2922-2933
- [55] Ge J, Erbel Z, Zamorano J, Koch L, Kearney P, Gorge G, Gerber T, Meyer J (1993) Coronary artery remodeling in atherosclerotic disease: an intravascular ultrasound study. *Coron Artery Dis* 4: 981-986
- [56] Davies MJ (1996) Stability and instability: Two faces of coronary atherosclerosis. The Paul Dudley White Lecture 1995. *Circulation* 94:2013-2020
- [57] Ross R (1999) Atherosclerosis- an inflammatory disease. Review article. *N Engl J Med* 340: 115-126
- [58] Franz IW (Hrsg.) Bretzel RG, Gohlke H: Der kardiovaskuläre Risikopatient in der Praxis, (2003) UNI-Med Verlag AG, Bremen, Boston, London
- [59] Chait A, Albers JJ, Brunzell JD : Very low density lipoprotein overproduction in genetic forms of hypertriglyceridemia. *J Lipid Res* 1983; 10:17-22
- [60] Keller C, Zöllner N in Schwandt P, Richter WO, Handbuch der Fettstoffwechselstörungen, Schattauer Verlag, Stuttgart, New York, 1995, 92-93
- [61] Rang HP, Dale MM, Ritter JM: Pharmacology, Edinburgh (1999),16:305-309
- [62] Scandinavian Simvastatin survival Study, *Lancet* 344: 1383-1389, (1994)

- [63] Mutschler E, Geisslinger G, Kroemer HK, Schäfer-Korting M: Arzneimittelwirkungen, (2001) Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, Stuttgart, 4:522-523
- [64] Keller C, Wolfram G : „Pharmakotherapie bei Fettstoffwechselstörungen“ in Forth W, Henschler D, Rummel W, Förstermann U, Starke K (Hrsg.) Allgemeine und Spezielle Pharmakologie und Toxikologie, (2001) Urban &Fischer, München 26:640-647
- [65] Keller C, Wolfram G : „Pharmakotherapie bei Fettstoffwechselstörungen“ in Forth W, Henschler D, Rummel W, Förstermann U, Starke K (Hrsg.) Allgemeine und Spezielle Pharmakologie und Toxikologie, (2001) Urban &Fischer, München 26:640-647
- [66] Rang HP, Dale MM, Ritter JM: Pharmacology, Edinburgh (1999),16:305-309
- [67] Pietinen P, Rimm EB, Korhonen P, Hartmann AM, Willett WC, Albanes D, Virtamo J (1996) Intake of dietary fiber and risk of coronary heart disease in a cohort of Finnish men: The Alpha-Tocopherol, Beta-Carotene Cancer prevention study. *Circulation* 94: 2720-2727
- [68] Chandalia M, Garg A, Lutjohann D, Von Bergmann K, Grundy SM, Brinkley L (2000) Beneficial effects of high dietary fiber intake in patients with type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 342:1392-1398
- [69] Keys A (1970) (ed) Coronary heart disease in 7 countries. *Circulation* 41 (Suppl.I) 1-211
- [70] Maninen V, Elo M, Frick M et al (1988) Lipid alterations and decline of coronary heart disease in the Helsinki Heart Study.*JAMA* 260:641-651
- [71] Watts GF, Jackson P, Burke V, Lewis B, (1996) Dietary fatty acids and progression of coronary artery disease in men. *Am J Clin Nutr* 64:202-290
- [72] Burr ML, Fehily AM, Gilbert JF, Holliday RM, Ellwood PC, Fehily AM, Rogers S, Sweetnam PM, Deadman NM (1989) Effect of changes in fat, fish and fibre intakes on death and myocardial reinfarction: Diet and reinfarction trial (DART). *Lancet* 2:757-761
- [73] Aschiero A, Rimm EB, Stampfer MJ, Giovannuci EL, Willett WC (1993) Dietary intake of marine n-3 fatty acids, fish intake, and the risk of coronary disease among men. *N Engl J Med* 332:977-982
- [74] Kris-Etherton PM, for the Nutrition Committee (1999) Monounsaturated fatty acids and risk of cardiovascular disease.*Circulation* 100: 1253-1258
- [75] Hallman DM, Boerwinkle E, Saha N, et al. The apolipoprotein E polymorphism: a comparison of allele frequencies and effects in nine populations. *Am J Hum Genet* 1991;49:338-349

- [76] Gohlke H, Meinertz T, Kübler W, Mathes P, Gysan DG, Sauer G, Schuler G für die Deutsche Gesellschaft für Kardiologie - Projektgruppe „Prävention“ (2001) Empfehlungen zur umfassenden Risikoverringerung für Patienten mit koronarer Herzerkrankung, Gefäßerkrankungen und Diabetes. *Z Kardiol* 90:148-149
- [77] Pedersen TR, Olsson AG, Faergeman O, Kjekshues J, Wesel H, Berg K, Wilhelmsen L, Haghfelt T, Thorgeirsson G, Pyörälä K, Miettinen T, Christophersen B, Tobert JA, Musliner TA, Cook TJ for The Scandinavian Simvastatin Survival Study Group (1998) Lipoprotein changes and reduction in the incidence of major coronary heart disease events in the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Circulation* 97: 1453-1460
- [78] Cushing GL, Gaubatz JW, Nava ML, Burdick BJ, Bocan TMA, Guyton JR, Weilbaecher D, DeBakey ME, Lawrie GM, Morrisett JD: Quantitation and localisation of apolipoproteins(a) and B in coronary artery bypass vein grafts resected at re-operation. *Arteriosclerosis* 9 (1989) 593-603
- [79] Miles LA, Fless GM, Levin EG, Scanu AM, Plow EF: A potential basis for the thrombotic risks associated with lipoprotein (a). *Nature* 339 (1989) 301-303
- [80] Sing CF, Schultz JS, Shreffler DC: The genetics of the LP antigen II. A family study and proposed models of genetic control. *Ann. Hum. Genet.* 38 (1974) 47-56
- [81] Seed M, Hoppichler F, Reaveley D, McCarthy S, Thompson GR, Boerwinkle E, Utermann G: Relation of serum lipoprotein (a) concentration and apolipoprotein (a) phenotype to coronary heart disease in familial hypercholesterolaemia. *New Engl. J. Med.* 322 (1990) 1494-1499
- [82] Funke H, von Eckardstein A, Pritchard PH, Karas M, Alber JJ, Assmann G: A frameshift mutation in the human apolipoprotein A-I gene causes high density lipoprotein deficiency, partial lecithin: cholesterol-acyltransferase deficiency, and corneal opacities. *J. Clin. Invest.* 1991, 87: 371-376
- [83] Marcil M, Brooks-Wilson A, Clee SM, Roomp K, Zhang LH, Yu L, Collins JA, van Dam M, Molhuizen HOF, Loubster O, Ouullette BFF, Sensen CW, Fichter K, Mott S, Denis M, Boucher B, Pistone S, Genest J, Kastelein JJP, Hayden MR: Mutations in the ABC1 gene in familial HDL deficiency with defective cholesterol efflux. *Lancet* 354: 1341, 1996
- [84] Beisiegel U, Weber W, Bentsson-Olivecrona G (1991) Lipoprotein lipase enhances the binding of chylomicrons to low density lipoprotein receptor-related protein. *Proc Natl Acad Sci USA* 88: 8342-8346

- [85] Kostner GM, März W: : Zusammensetzung und Stoffwechsel der Lipoproteine. In : Schwandt, P, Richter WO : Handbuch der Stoffwechselstörungen, Schattauer Verlag, Stuttgart, New York 2001, 1:39-41
- [86] Kostner GM, März W : Zusammensetzung und Stoffwechsel der Lipoproteine. In : Schwandt, P, Richter WO : Handbuch der Stoffwechselstörungen, Schattauer Verlag, Stuttgart, New York,1995, S.3-44
- [87] Kostner GM, März W : Zusammensetzung und Stoffwechsel der Lipoproteine. In : Schwandt, P, Richter WO : Handbuch der Stoffwechselstörungen, Schattauer Verlag, Stuttgart, New York,1995, S.3-44
- [88] Windler E, Beil FU, Greten H: Fettstoffwechselerkrankungen .In: Classen M, Diehl V, Kochsiek K: Innere Medizin, Urban und Schwarzenberg, 1994
- [89] Hölzl B, Sandhofer F: Sekundäre Dyslipidämien. In: Schwandt P, Richter WO, : Handbuch der Fettstoffwechselstörungen, Schattauer Verlag, Stuttgart, New York, 1995, S. 273-368
- [90] Greenberger NJ, Skillman TG: Medium chain triglycerides. Physiological considerations and clinical implications. New Engl.J.Med.280 (1969) 1045-1058
- [91] Grundy SM: Comparison of monounsaturated fatty acids and carbohydrate for lowering plasma cholesterol. New Engl.J.Med. (1986) 745-748
- [92] Taskinen MR, Nikkila EA, Välimäki M, Sane T, Kuusi T, Kesäniemi YA, Ylikhari R: Alcohol induced changes in serum lipoproteins and their metabolism. Amer.Heart J.113 (1987) 458-464
- [93] Chait A, Mancini M, February AW, Lewis B, : Clinical and metabolic study of alcoholic lipaemia. Lancet II (1972) 62-64
- [94] Richter WO, Schwandt P: Extrakorporale LDL-Apherese. In: Schwandt / Richter: Fettstoffwechselstörungen, Praktische Ratschläge zu Ernährungsumstellung und Pharmakotherapie. 2. Auflage, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH Stuttgart 1998, S.151-154
- [95] Weggemans RM, Zock PL, Ordovas JM, et al. Apoprotein E genotype and the response of serum cholesterol to dietary fat, cholesterol and cafestol. Atherosclerosis 2001; 154:547-555.
- [96] Tikkanen MJ, Huttunen JK, Ehnholm C, et al. Apolipoprotein E4 homozygosity predisposes to serum cholesterol elevation during high fat diet. Arteriosclerosis 1990;10:285-8
- [97] ATP Guidelines III, JAMA 2001, 285 Vol. 19 2486-2497

- [98] Deep SS, Peng R: Structure of the human lipoprotein lipase gene. *Biochemistry* 1989, 28: 4131-4134
- [99] Wallinder L, Peterson J, Olivecrona T, Bengtsson-Olivecrona G (1984) Hepatic and extrahepatic uptake of intravenously injected lipoproteinlipase. *Biochim Biophys Acta* 795:513-524
- [100] Yang WS, Nevin DN, Peng R, Brunzell JD, Deeb SS. A mutation in the promotor of the lipoproteinlipase gene in a patient with familial combined hyperlipidemia and low LPL-activity. *Proc Natl Acad Sci USA* 1995; 92: 4462-4466
- [101] Hall S, Grace C, Miller G, Cruickshank K, Cooper JA, Humphries SE, Talmud PJ. A common mutation in the Lipoprotein Lipase Gene promotor, -93tg is associated with lower Plasma Triglyceride Levels and Increased Promoter Activity in vitro, *Arteriosclerosis, Thrombosis and Vasc. Biology*, 17:10, 1969-1976
- [102] Lohse P, Beg O, Brunzell JD, Santamarina-Fojo S, Brewer HB Jr. Familial chylomicronemia: identification of a unique patient homozygous for two separate mutations in the LPL-Gene. *Arterioscler. Thromb.* 1991, 11: 1415a Abstract
- [103] Maily F, Tugrul Y, Reymer P, Bruin T, Seed M, Groenemeyer B, Asplund-Carlson A, Vallance D, Windler A, Miller G, Kastelein J, Hamsten A, Olivecrona G (1995) A common variant in the gene for lipoprotein lipase (Asp9Asn) *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 15: 468-478
- [104] Reymer, P, Groenemeyer B, Gagne E, Miao Li, Appelman EG, Seidel J, Kromhout D, Bijvoet S, Oever K, Bruin T, Hayden M, Kastelein J (1995) A frequently occurring mutation in the lipoprotein lipase gene (Asn 291Ser) contributes to the expression of familial combined Hyperlipidemia. *Human Molecular Genetics*. Vol. 4 No 9 1543-1549
- [105] Reymer P, Gagne E, Groenemeyer B, Zhang H, Forsyth I, Jansen H, Seidell J, Kromhout D, Lie K, Kastelein J, Hayden M (1995) A lipoprotein lipase mutation (Asn291Ser) is associated with reduced HDL Cholesterol levels in premature atherosclerosis *Nature Genetics* 10:28-34
- [106] Fisher RM, Maily F, Peacock RE, Hamsten A, Seed M, Yudkin JS, Beisiegel U, Feussner G, Miller G, Humphries SE, Talmud PJ. Interaction of the lipoprotein lipase asp 291 ser mutation with body mass index determines elevated plasma triacylglycerol concentrations: a study in hyperlipidemic subjects, myocardial infarction survivors, healthy adults . *Journal of lipid research*, 36 1995
- [107] Hata A, Robertson M, Emi M, Lalouel J. Direct detection and automated sequencing of individual alleles after electrophoretic strand separation: identification of a common

mutation in exon 9 of the human lipoproteinlipase. *Nucleic Acids Res.* 1990; 18: 5407-5411

[108] Stocks J, Thorn JA, Galton D (1992) LPL genotypes for a common termination codon mutation detected by PCR - mediated site - directed mutagenesis and restriction digestion. *J Lipid Res* 33: 853-857

[109] Kuivenhoven JA, Groenemeyer BE, Boer J, Reymer PWA, Berghuis R, Bruin T, Jansen H, Seidell J, Kastelein JP. Ser447stop Mutation in Lipoprotein Lipase is associated with elevated HDL Cholesterol Levels in Normolipidemic Males; *Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology*; 17, 3, 1997

[110] Sudhop T, Lütjohann D, Kodal A et al (2002) Inhibition of Intestinal Cholesterol Absorption by Ezetimibe in Humans. *Circulation* 106: 1943-9

[111] Davidson MH, McGarry T, Bettis R et al (2002) Ezetimibe coadministered with simvastatin in patients with primary hypercholesterolemia. *JACC* 40: 2125-34

[112] Sacks FM (2002) Low density lowering Therapy: An Analysis of the options. *JACC* 40:2135-8

[113] Gagne C, Gaudet D, Bruckert E for the Ezetimibe Study Group (2002) Efficacy and Safety of Ezetimibe Coadministered with Atorvastatin and Simvastatin in Patients with homozygous familial Hypercholesterolemia. *Circulation* 105:2469-75

[114] Davignon J, Gregg RE, Sing CF (1988) Apolipoprotein E Polymorphism and Atherosclerosis. *Arteriosclerosis* 8: 1-21

[115] Pena R, Lahoz C, Ostaza JM, Jimenez J, Subirats E, Pinto X et al. Effect of apoE genotype on the hypolipidaemic response to pravastatin in an outpatient setting. *J Intern Med* 2002;251:518-525

[116] Havel R Gordon Rs jr (1960) Idiopathic hyperlipidemia: Metabolic studies in an affected family. *J Clin Invest* 39: 1777-1782

[117] Krauss RM, Levy RI, Fredrickson DS (1967): Selective measurement of two lipase activities in postheparin plasma from normal subjects and patients with hyperlipoproteinemia. *J Clin Invest* 46:239-244

[118] Breckenridge WC, Little JA, Steiner G, Chow, Poabst M (1978) Hypertriglyceridemia associated with deficiency of apolipoprotein C-II. *N Engl J Med* 298:1265-1273

[119] Brunzell JD (1989) Familial lipoprotein lipase deficiency and other causes of the chylomicronemia syndrome In: *The metabolic basis of the inherited disease* 6th ed Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D eds. McGraw-Hill, New York 1989 1165-1180

- [120] Richter WO, Schwandt P: Immunapherese. In: Schwandt P; Richter WO: Handbuch der Fettstoffwechselstörungen, Schattauer Verlag, Stuttgart, New York, 1995, S. 682-706
- [121] Kershbaum A, Khorsandian R, Caplan RF, Bellet S, Feinberg LJ (1963) The role of catecholamines in the fatty acid response to cigarette smoking *Circulation* 28: 52-57
- [122] Bruckert E, Jakob N, Lamaire L, Truffert J, Percheron F, de Gennes JL (1992) Relationship between smoking status and serum lipids in a hyperlipidemic population and analysis of possible confounding factors *Clin Chem* 38: 1698-1705
- [123] Wattigney WA, Harsha DW, Srinivasan SR, Webber LS, Berenson GS (1991) Increasing impact of obesity on serum lipids and lipoproteins in young adults. *Arch Intern. Med.* 151: 2017-2022
- [124] Sheperd J, Cobbe SM, Ford I, Isles CG, Lorimier AR, Macfarlaine PW, McKillop JH, Packard CJ for the West Of Scotland Coronary Prevention Study Group (WOSCOPS) (1995) Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with
- [125] Hanefeld M, Fischer S, Julius U et al: Risk factors for myocardial infarction and death in newly detected NIDDM: the Diabetes Interventio Study, 11-year follow-up. *Diabetologia* 39 (1996) 1577-1583
- [126] Hanefeld M, Kurktchiev T: Plasma lipids in diabetes. In: New horizons in diabetes mellitus and cardiovascular disease. CJ Schwartz V.G.R. Born, Eds. 89-96 (1995) Current Science. London
- [127] Austin MA: Small dense low-density lipoprotein as a risk factor for coronary heart disease. *Int. J Clin Lab Res* 24 (1994) 187-192
- [128] Temelkova-Kurktchiev T, Hanefeld M, Leonhardt W: Small dense low-density lipoprotein (LDL) in non-insulin-dependent diabetes mellitus (NIDDM) : Impact of hypertriglyceridemia . *Annals of NYAS* 827 (1997) 279-287
- [129] Taskinen MR; Beltz WF, Harper I et al: The effects of non-insulin-dependent diabetes mellitus on VLDL, triglycerides and apo B metabolism: studies before and after sulfonylurea therapy. *Diabetes* 35 (1986) 1268-1277
- [130] Richter MM, Richter WO, Schwandt P (1995) Einfluss von Alkohol auf den Fettstoffwechsel in Handbuch der Fettstoffwechselstörungen Schattauer Verlag 336-339
- [131] Steinberg D, moderator Pearson TA, Kuller LH discussants. Davis conferences (1991) Alcohol and atherosclerosis *Ann.Intern. Med.* 114: 967-976
hypercholesterolemia. *NEngl J Med* 333: 1301-1307
- [132] Wood D, De Backer G, Faergeman O, Graham I, Mancia G, Pyörälä K together with members of the Task Force (1998) Prevention of Coronary Heart Disease in clinical

practice – Recommendations of the second joint Task Force of European and other Societies on Coronary Prevention. *Eur Heart J* 19:1434-1503

[133] O'Malley JP, Illingworth DR. The influence of apolipoprotein E phenotype on the response to lovastatin therapy in patients with heterozygous familial hypercholesterolemia. *Metabolism* 1990;39:150-154

[134] Sing CF, Davignon J. Role of the apolipoprotein E polymorphism in determining normal plasma lipid and lipoprotein variation. *Am J Hum Genet* 1085;37:268-85

[135] Sing CF, Davignon J. Role of the apolipoprotein E polymorphism in determining normal plasma lipid and lipoprotein variation. *Am J Hum Genet* 1085;37:268-85

[136] Schaefer EJ, Lamon-Fava S, Johnson S, et al. Effects of gender and menopausal status on the association of apolipoprotein E phenotype with plasma lipoprotein levels: results from the Framingham offspring Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997; 17:91-94

[137] Tikkanen MJ, Huttunen jK, Ehnholm C et al. Apolipoprotein E4 homozygosity predisposes to serum cholesterol elevation during high fat diet. *Arteriosclerosis* 1990; 10:285-8.

[138] Nestel P, simons L, Barter P, Clifton P, Colquhoun D, Hamilton-Craig I, et al. A comparative study of the efficacy of simvastatin and gemfibrozil in combined hyperlipoproteinemia: prediction of response by baseline lipids, Apo E genotype, lipoprotein(a) and insulin. *Atherosclerosis* 1997; 129:231-239

[139] HWilund KR, Ferrell RE. ApoE gene and gene environment effects on plasma lipoprotein – lipid levels. *Physiol Genomics* 200; 4:101-108

[140] Craig WY, Palomaki GE, Haddow JE (1989) Cigarette smoking and serum lipid and lipoprotein concentrations: an analysis of published data *Brit.Med.J.* 298:784-788

[141] Durrington P: Dyslipidaemia in *The Lancet*, Vol. 362: 717-31,2003

[142] Karow T: Fettstoffwechselstörungen in Karow T, Lang R: *Allgemeine und Spezielle Pharmakologie und Toxikologie*, 2002, Köln, 2.24:251-259

[143] Thuro-Schöffel HC: Reversal Studie anlässlich American Heart Association (AHA) Scientific Sessions Orlando/USA, 12.Nov.2003 in "Der Internist", Vol.45, Heft 4, April 2004

[144] Schaap FG, Rensen PC, Voshol PJ, Vrins C, Van Der Vliet HN, Chamuleau RA, Havekes LM, Groen AK, Willems Van Dijk K: ApoAV reduces plasma triglycerides by inhibiting very low density lipoprotein-triglyceride (VLDL-TG) production and stimulating lipoprotein lipase-mediated VLDL-TG hydrolysis. *J Biol Chem.* April 2004

[145] Löwel H, Koenig W, Engel S, Hörmann A, Keil U. The impact of diabetes mellitus on survival after myocardial infarction: can it be modified by drug treatment? Results of population-based myocardial infarction register follow-up study. *Diabetologia* 43:218-226, 2000.

LebenslaufPersönliche Daten

Name Friederike Frey
Geburtsdatum/Ort 24.06.1978 in Hamburg
Familienstand ledig
Staatsangehörigkeit deutsch

Schulbildung

1984-1988 Grundschule Schottmüllerstrasse
1994-1995 Eupora High School, Mississippi, USA, mit Diploma-Abschluss
1988-1997 Gymnasium Corveystrasse mit Abitur-Abschluss

Studium

1997-1998 Politikstudium mit Vordiplom-Abschluss
1998-2004 Medizinstudium an der Universität Hamburg

Dissertation

Untersuchung diverser Faktoren, die das Ansprechen auf Therapie bei Hyperlipoproteinämie beeinflussen bei Prof.Dr.H.Greten und Prof.Dr. U. Beil, Lipidlabor der Medizinischen Klinik und Poliklinik des Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf

Hamburg, d. 07.11. 2004

Friederike Frey

Danksagung

Bedanken möchte ich mich bei Professor Greten und Professor Beil für die Überlassung des Themas, bei Dr. David Evans, der sich stets viel Zeit für meine Fragen nahm und mich sehr engagiert wissenschaftlich betreute.

Mein Dank gilt ausserdem Herrn Supplieth und Herrn Schoder aus dem Institut für medizinische Datenverarbeitung, die mir viel über Statistik und den Umgang mit SPSS beigebracht haben.

Ich danke Dr. Jens Aberle, der mich im Verlauf von der Suche einer geeigneten Arbeit bis zu ihrer Abgabe sehr freundlich und zeitintensiv unterstützt hat.

Danken möchte ich auch meinem Freund Max, der mir seinen Computer zur Verfügung gestellt und mir immer wieder sehr geduldig dessen Verwendung erklärt hat.

Mein besonderer Dank gilt meinen Eltern für ihre emotionale und finanzielle Unterstützung, ohne die mein Studium und auch diese Dissertation nicht möglich gewesen wären.

Erklärung

Ich versichere ausdrücklich, daß ich die Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst, andere als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel nicht benutzt und die aus den benutzten Werken wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen einzeln nach Ausgabe (Auflage und Jahr des Erscheinens), Band und Seite des benutzten Werkes kenntlich gemacht habe, und daß ich die Dissertation bisher nicht einem Fachvertreter an einer anderen Hochschule zur Überprüfung vorgelegt oder mich anderweitig um Zulassung zur Promotion beworben habe.

Hamburg, den 27.04.2004

Friederike Frey