

Aus der Klinik für Kinder- und Jugendmedizin
des Universitätsklinikum Hamburg- Eppendorf
Direktor: Prof. Dr. med. Kurt Ullrich

**Medikamentöse und diätetische Therapie der Hyperlipidämie im Kindesalter:
Evaluation von Wirksamkeit, Nebenwirkungen und Compliance im
Patientenkollektiv der Kinder-Lipidambulanz von 1997-2000**

D i s s e r t a t i o n
Zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin

Dem Fachbereich Medizin der Universität Hamburg vorgelegt von

Sonja Maria Brümmer
aus Bad Kreuznach

Hamburg, 2002

Angenommen von dem Fachbereich Medizin
der Universität Hamburg am:

Veröffentlicht mit Genehmigung des Fachbereichs
Medizin der Universität Hamburg

Prüfungsausschuß, der/die Vorsitzende:

Prüfungsausschuß: 2. Gutachter/in:

Prüfungsausschuß: 3. Gutachter/in:

Inhaltsverzeichnis

| | | |
|----------|---|-----------|
| 1 | Einleitung | 3 |
| 1.1 | Lipoproteinstoffwechsel | 4 |
| 1.1.1 | Lipoproteine | 4 |
| 1.1.2 | Apolipoproteine | 6 |
| 1.1.3 | Exogener Stoffwechselweg | 6 |
| 1.1.4 | Endogener Stoffwechselweg | 7 |
| 1.1.5 | Reverser Cholesterintransport | 9 |
| 1.1.6 | Cholesterinhomöostase | 11 |
| 1.1.7 | Apolipoprotein E | 14 |
| 1.1.8 | Lipoprotein (a) | 17 |
| 1.2 | Primäre Hyperlipoproteinämien | 19 |
| 1.2.1 | Hypercholesterinämien | 20 |
| 1.2.1.1 | Familiäre Hypercholesterinämie | 21 |
| 1.2.1.2 | Polygenetische Hypercholesterinämie | 23 |
| 1.2.2 | Familiäre gemischte Hyperlipoproteinämie | 24 |
| 1.2.3 | Dysbetalipoproteinämie | 25 |
| 1.2.4 | Hypertriglyceridämie | 26 |
| 1.2.4.1 | Familiäre Hypertriglyceridämie | 26 |
| 1.2.4.2 | Lipoproteinlipase Mangel | 27 |
| 1.2.4.3 | Apoprotein C-II Mangel | 28 |
| 1.3 | Erhöhung des Lipoprotein (a) | 29 |
| 1.4 | HDL-Mangel | 31 |
| 1.5 | Sekundäre Hyperlipoproteinämien | 32 |
| 1.6 | Pathogenese der Arteriosklerose | 34 |
| 1.7 | Therapie der Hyperlipidämien | 39 |
| 1.7.1 | Ernährung | 40 |
| 1.7.1.1 | Cholesterin und Fettsäuren | 41 |
| 1.7.1.2 | Ballaststoffe | 44 |
| 1.7.1.3 | Vitamine und Phytosterine | 45 |
| 1.7.2 | Medikamente | 45 |
| 1.7.2.1 | Gallensäureaustauscherharze | 46 |
| 1.7.2.2 | Das β -Sitosterin | 52 |
| 1.7.2.3 | Fibrate | 53 |
| 1.7.2.4 | HMG-CoA Reduktase Hemmer | 55 |
| 1.7.3 | Körperliche Aktivität | 56 |
| 2 | Ziel der Arbeit | 58 |
| 3 | Patientenkollektiv und Methode | 59 |
| 3.1 | Therapierichtlinien der Kinderlipidambulanz | 59 |
| 3.2 | Patientenbetreuung in der Kinderlipidambulanz | 61 |
| 3.3 | Meßmethoden | 64 |
| 3.4 | Studiendesign | 65 |
| 3.4.1 | Rekrutierung der Patienten | 65 |
| 3.4.2 | Stammdaten | 65 |
| 3.4.3 | Meßzeitpunkte und VerlaufsvARIABLEN | 67 |
| 3.4.4 | Gruppenbildung | 68 |
| 3.5 | Statistik | 70 |

| | | |
|----------|--|------------|
| 4 | Ergebnisse | 71 |
| 4.1 | Beschreibung der Gesamtstichprobe | 71 |
| 4.2 | Effektivität diätetischer Maßnahmen bei Hyperlipidämien | 74 |
| 4.2.1 | Hypercholesterinämie | 74 |
| 4.2.2 | Gemischte Hyperlipidämie | 83 |
| 4.2.3 | Hypertriglyceridämie | 88 |
| 4.3 | Effektivität der Gallensäureaustauscherharze bei Hypercholesterinämie | 90 |
| 4.3.1 | Dosis-Wirkungsprofil | 98 |
| 4.3.2 | Nebenwirkungen | 99 |
| 4.3.3 | Compliance | 100 |
| 4.4 | Verteilung der Apolipoprotein E-Genotypen | 108 |
| 4.5 | Verteilung des Lipoprotein (a) und der familiären KHK-Belastung | 109 |
| 4.6 | Korrelation zwischen der Lipoprotein (a)-Konzentration und den Cholesterinwerten | 112 |
| 5 | Diskussion | 114 |
| 5.1 | Diätetischer Einfluß auf die Lipoproteinkonzentration | 114 |
| 5.2 | Medikamentöser Einfluß auf die Lipoproteinkonzentration | 117 |
| 5.3 | Dosis-Wirkungsprofil | 120 |
| 5.4 | Vitamine | 121 |
| 5.5 | Nebenwirkungen | 121 |
| 5.6 | Compliance | 122 |
| 5.7 | Apolipoprotein E | 123 |
| 5.8 | Lipoprotein (a) und familiäres KHK-Risiko | 124 |
| 5.9 | Ausblick für die Kinderlipidambulanz | 125 |
| 6 | Zusammenfassung | 127 |
| 7 | Literaturverzeichnis | 129 |

Anhang

Danksagung

Lebenslauf

Erklärung

1 Einleitung

In Deutschland und anderen westlichen Industrienationen stellen arteriosklerotische Gefäßerkrankungen eine häufige Todesursache dar. Die Arteriosklerose ist ein an der Arterienwand sich abspielender Prozeß, der schon frühzeitig das Gefäßendothel schädigt und in dessen Verlauf es zu einem Elastizitätsverlust und zur Stenosierung der betroffenen Arterie kommt. Mögliche Folgen davon sind die koronare Herzkrankheit (KHK), eine cerebrovaskuläre Insuffizienz oder die periphere arterielle Verschlusskrankheit. Durch Autopsie-Studien weiß man, daß erste arteriosklerotische Veränderungen bereits im Kindes- bzw. Jugendalter in Form der sogenannten „fatty streaks“ erkennbar sind [PDAY-Study 1990, Bogalusa-Heart-Study 1986]. Es ist heute unumstritten, daß die Hauptrisikofaktoren für die Entstehung der Arteriosklerose erhöhte LDL-Cholesterinwerte, arterieller Hypertonus, Nikotinabusus und Diabetes mellitus sind. Weitere Risikofaktoren werden in erhöhten Triglyceridspiegeln, erniedrigtem HDL-Cholesterin, Übergewicht, Bewegungsmangel, erhöhtem Lipoprotein (a), Homocysteinämie, Hyperfibrinogenämie, im männlichem Geschlecht und in einer familiären Häufung von koronaren Herzerkrankungen gesehen.

Im Hinblick auf die epidemiologische Bedeutung der Arteriogenese, kommt der Primärprophylaxe, also dem Eliminieren bzw. Minimieren von Risikofaktoren eine immer wichtigere Rolle zu. Zudem zeigten Untersuchungen, daß eine Senkung des Cholesterinspiegels das kardiovaskuläre Risiko reduziert.

Pathologisch erhöhte Cholesterinwerte können durch fett- und cholesterinreiche Ernährung, andere Erkrankungen, Medikamente oder durch eine genetische Fettstoffwechselstörung (Hyperlipoproteinämie) verursacht sein. Die meisten primären (genetischen) Hyperlipoproteinämien können bereits im Kindesalter diagnostiziert und behandelt werden. Der erste Schritt in der Therapie von Hyperlipoproteinämien besteht in einer cholesterin- und fettärmeren Ernährungsweise. Das National Cholesterol Education Program gab dazu Richtlinien heraus. Erst nach Ausschöpfen der diätetischen Maßnahmen ist eine medikamentöse Therapie angezeigt. Hierzu stehen im Kindesalter im wesentlichen die Gallensäureaustauscherharze (Colestyramin, Colestipol) und β -Sitosterin zur Verfügung. Obwohl die Gallensäureaustauscherharze eine nachweisliche cholesterinsenkende Wirkung besitzen, wird diese oft durch die im Verlauf der Behandlung abnehmende Patientencompliance abgeschwächt.

In dieser Arbeit wird die Effektivität diätetischer und medikamentöser Maßnahmen bei Hyperlipidämien im Patientenkollektiv der Kinderlipidambulanz des Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf näher untersucht.

1.1 Lipoproteinstoffwechsel

1.1.1 Lipoproteine

Lipide bilden eine heterogene Gruppe von Substanzen, zu denen freie Fettsäuren, Triglyceride, Phospholipide, Steroide und fettlösliche Vitamine gehören. Sie übernehmen zahlreiche, essentielle Funktionen im menschlichen Organismus. Sie sind verantwortlich für die Bildung der typischen Doppelschichtstruktur aller zellulärer Membrane, stellen im Fettgewebe gespeicherte Energiereserven zur Verfügung und sind das Grundgerüst einer Vielzahl von Hormone (als Cholesterin für die Steroidhormone, als ungesättigte Fettsäuren für die Gruppe der Eicosanoide). Aufgrund der hydrophoben Eigenschaften der Lipide, erfordert ihr Transport in wässrigen Medien, wie im Blut oder in der extrazellulären Flüssigkeit, eine spezielle Strategie. Die im Plasma vorliegenden unveresterten sog. freien Fettsäuren werden an Albumin gebunden transportiert. Die Triglyceride, Cholesterin, Cholesterinester und Phospholipide werden in Verbindung mit spezifischen Proteinen in Form von Lipoproteinen im Blut befördert.

Lipoproteine sind mizellenartig aufgebaut. Sie bestehen aus einem Kern mit hydrophoben Triglyceriden und Cholesterinester und einer Hülle mit freiem Cholesterin, Phospholipiden und spezifischen Proteinen, den Apolipoproteinen. Die äußere hydrophile Schicht dient somit als Grenzfläche zwischen dem apolaren Kern und dem Serum. Es gibt verschiedene Lipoproteinklassen, die sich in ihrer Lipidzusammensetzung, ihrem Lipid-Protein-Verhältnis und ihrem absoluten Gehalt an einzelnen Apolipoproteinen unterscheiden (Tab. 1.1).

| Lipoprotein | Protein | Cholesterin | Cholesterin- ester | Triglyceride | Phospho- lipide | Apo- proteine |
|--------------------|---------|-------------|-----------------------|--------------|--------------------|-------------------------|
| Chylo- mikronen | 1,5-2,5 | 1-3 | 3-5 | 84-89 | 7-9 | A-I, A-II, B48, C, E |
| VLDL | 5-10 | 5-10 | 10-15 | 50-65 | 15-20 | B100, C, E |
| IDL | 15-20 | 8 | 22 | 30 | 22 | B100, C, E |
| Lp (a) | 34 | 9 | 36 | 3 | 18 | B100, (a) |
| LDL | 20-25 | 7-10 | 35-40 | 7-10 | 15-20 | B100 |
| HDL | 40-55 | 3-4 | 12 | 3-5 | 22 | A-I, A-II, E |

Tab. 1.1 Zusammensetzung der Lipoproteine in % [modifiziert nach Cook et al. 1994]

Lipoproteine können aufgrund ihrer physikochemischen Eigenschaften von einander getrennt werden (siehe Abb. 1.1). Zwei Methoden nehmen dabei hinsichtlich der Nomenklatur der Lipoproteine und hinsichtlich der diagnostischen Bedeutung eine herausragende Rolle ein.

Klassifiziert wurden die Lipoproteine nach ihrer Dichte. Demnach unterscheidet man folgende Plasmalipoproteine:

Chylomikronen, VLDL („very low density lipoproteine“), IDL („intermediate density lipoproteine“), LDL („low density lipoproteine“), HDL („high density lipoproteine“).

In der Elektrophorese werden die Lipoproteine anhand unterschiedlicher Nettoladungen, die aus der Proteinzusammensetzung resultiert, von einander isoliert. Die Typisierung der Hyperlipoproteinämien nach Fredrickson geht auf dieses Verfahren zurück. Das HDL wandert dabei in der α -Bande, LDL in der β -Bande und die VLDL in der prä- β -Bande. Die triglyceridreichen Chylomikronen zeigen keine elektrophoretische Beweglichkeit und bleiben an der Auftragsstelle liegen.

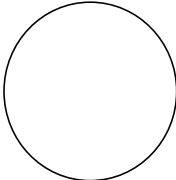
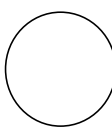


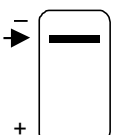
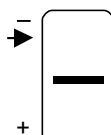
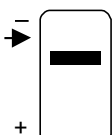
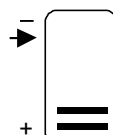
| Dichteklasse | Chylomikronen | VLDL | LDL | HDL |
|----------------------------|---|---|---|---|
| ρ | 0,9 g / ml | | 1,006 g / ml | 1,063 g / ml |
| S_f | 10^6 | 400 | 20 | 0 |
| Form und Durchmesser |  |  |  |  |
| Lipid / Protein-Verhältnis | 100 - 1000 99 / 1 | 30 - 70 90 / 10 | 15 - 25 78 / 22 | 7,5 x 10 50 / 50 |
| Apolipoproteine | AI, AIV, CI, CII, CIII, E, B ₄₈ | CI, CII, CIII, E, B ₁₀₀ | B ₁₀₀ (C, E) | AI, AII, AIV, CI, CII, CIII, E |
| Elektrophorese |  |  |  |  |
| | Chylomikronen | Prä- β -Lipoproteine | β -Lipoproteine | α -Lipoproteine |

Abb. 1.1 Einteilung und Eigenschaften der Serumlipoproteine [Löffler 1999]

1.1.2 Apolipoproteine

Apolipoproteine sind nicht nur Lösungsvermittler der Plasmalipide, sondern sind für die Stabilität der Lipoproteine verantwortlich. Darüberhinaus bestimmen sie die metabolische Umsatzgeschwindigkeit von Lipoproteine, indem sie als Kofaktoren Enzymaktivitäten modulieren und dirigieren den Lipoproteintransport in Zielorgane, indem sie sich als Liganden an spezifische Oberflächenrezeptoren binden. Die Nomenklatur geht auf Alaupovic zurück [Alaupovic et al. 1972]. Die wichtigsten Apolipoproteine und ihre bisher entdeckten Funktionen gehen aus der Tab. 1.2 hervor.

| Apolipoprotein | Funktion |
|-----------------------|--|
| A-I | Strukturprotein, Aktivierung der LCAT, Bindung an HDL-Rezeptoren |
| A-II | Aktivierung der hepatischen Lipase (?) |
| A-IV | Triglyceridstoffwechsel, Aktivierung der LCAT |
| B-100 | Sekretion von Triglyzeriden und Cholesterin aus Leber, Strukturprotein, Bindung an den LDL-Rezeptor |
| B-48 | Transport von Lipiden und lipidlöslichen Vitaminen aus dem Darm |
| C-I | Unterdrückung der Bindung naszenter Lipoproteine an den LDL-Rezeptor und an LRP, Aktivierung der LCAT |
| C-II | Aktivierung der Lipoproteinlipase |
| C-III | Inhibierung der Lipoproteinlipase und Interferenz bei der Bindung von Lipoproteinen an Leberrezeptoren |
| E | Ligand für den LDL- und VLDL-Rezeptor und LRP |

Tab. 1.2 Funktion der Apolipoproteine [modifiziert nach Kostner and März 1995]

1.1.3 Exogener Stoffwechselweg

Unter dem exogenen Weg versteht man den Transport aufgenommener Nahrungslipide zur Leber (siehe Abb. 1.2). Nahrungslipide bestehen zu 90% aus Triglyceriden, der restliche Anteil setzt sich aus Cholesterin, Cholesterinester, Phospholipiden, Sphingolipiden und fettlöslichen Vitaminen zusammen. Die Fettverdauung beginnt im Magen, wird im Duodenum fortgeführt und ist ein Zusammenspiel von den im Zungengrund (von-Ebnerdrüsen), Magen und Pankreas gebildeten Lipasen, der durch die Gallensäuren geförderten Fettemulgierung und der Darmmotorik. Endprodukt dieses Verdauungsprozesses sind Mizellen, deren Lipidbestandteile (freie Fettsäuren, 2-Monoglyceride, Phospholipide, Cholesterin) im Jejunum resorbiert werden. Nach der Resorption werden in den Dünndarmenterozyten die Triglyceriden resynthetisiert. Aus diesen werden zusammen mit den anderen Lipiden und oberflächlich lokalisierten Apolipoproteinen Apo B 48, Apo A-I, Apo A-IV Chylomikronen gebildet. Für die Synthese der Chylomikronen und deren anschließenden Sekretion ist

Apolipoprotein B 48 notwendig [Bassen and Kornzweig 1950]. Chylomikronen transportieren fast ausschließlich langkettige Fettsäuren (> 12 C-Atome). Kurz- und mittelkettige Fettsäuren werden direkt an das Blut abgegeben und an Albumin gebunden. Die triglyceridreichen Chylomikronen treten in die Lymphgefäße über und gelangen über den Ductus thoracicus unter Umgehung der Leber in den systemischen Blutkreislauf. Dort, aber auch bereits im Interstitium der Enterozyten, treten die Chylomikronen mit den HDL in Verbindung und nehmen von ihnen Apolipoproteine C auf (Apo C-I, Apo C-II und Apo C-III). Das Apolipoprotein C-II aktiviert als Kofaktor die Lipoproteinlipase [Garfinkel and Schotz 1987]. Die Lipoproteinlipase wird vor allem von den Parenchymzellen des Fett- und Muskelgewebes synthetisiert. Sie sitzt gebunden an Proteoglykanketten der luminalen Oberfläche der Kapillarendothelien auf. Dort, im Kapillarbett des Fett- und Muskelgewebes hydrolysiert sie die Triglyceride der Chylomikronen in freie Fettsäuren und β -Monoglyceride [Olivecrona et al. 1990]. Die freien Fettsäuren werden in das nahegelegende Gewebe aufgenommen und dienen den Muskelzellen als Energielieferant oder werden als Fett in den Adipozyten gespeichert. Während der Lipolyse werden die Chylomikronen über den HDL-Pool mit Apolipoprotein E angereichert und geben an diesen die von ihnen nicht mehr benötigten Oberflächenkomponenten wie Apolipoproteine A-I, A-IV, C und Phospholipide in Form von sogenannten „surface remnants“ (engl. remnants = Überbleibsel) ab. Der Transfer wird von Transferproteinen, wie z.B. das Phospholipid-Transferprotein vermittelt. Am Ende dieses Umbauprozesses bleiben kleinere Chylomikronen übrig (= Chylomikronen-Remnants), die vor allem aus Cholesterinester und Apolipoprotein E bestehen. Die Chylomikronen-Remnants gelangen nun zur Leber, wo sie durch das fenestrierte Endothel der Lebersinusoide in den Disse-Raum eintreten. Dort nehmen sie weitere Apolipoprotein E Moleküle auf, die von der Leber sezerniert werden [Brown et al. 1991]. Diese Anreicherung mit Apolipoprotein E und die zusätzliche Einwirkung von Lipoproteinlipase [Beisiegel et al. 1991] wird dafür verantwortlich gemacht, daß die Chylomikronen-Remnants von der Leber nicht nur durch die LDL-Rezeptoren, sondern auch durch das LDL-receptor-related-protein aufgenommen werden [Kowal et al. 1989, Herz et al. 1988, Beisiegel et al. 1989].

1.1.4 Endogener Stoffwechselweg

Im Hungerzustand wird das periphere Gewebe von der Leber über den endogenen Weg mit Triglyceriden als Energielieferanten und mit Cholesterin versorgt (siehe Abb. 1.2). Die von der Leber bereitgestellten Triglyceride entstammen vor allem dem Intermediärstoffwechsel. Das Cholesterin ist entweder durch die Chylomikronen angeliefert oder von der Leber selbst synthetisiert worden. Diese Lipide werden nun zusammen mit Phospholipiden, Apolipoprotein B 100, die jeweils auch durch eine hepatische Neusynthese gebildet worden sind und Apolipoprotein E, sowie mit kleinen Mengen an Apolipoprotein C schrittweise zu VLDL Partikeln zusammengebaut und ins Plasma sezerniert [Gibbons 1990]. Die Größe der

VLDL wird durch die Menge der in der Leber verfügbaren Triglyceride bestimmt. Übermäßige Kalorienzufuhr, große Mengen an gesättigten und einfach ungesättigten Fettsäuren, Diabetes mellitus oder exzessiver Alkoholkonsum stimulieren die Bildung von großen triglyceridreichen VLDL-Partikeln. Packard und Shepherd entdeckten neben dieser großen VLDL1 Fraktion auch eine kleinere VLDL2, die sich allerdings in der späteren Metabolisierung unterscheiden [Packard and Shepherd 1997].

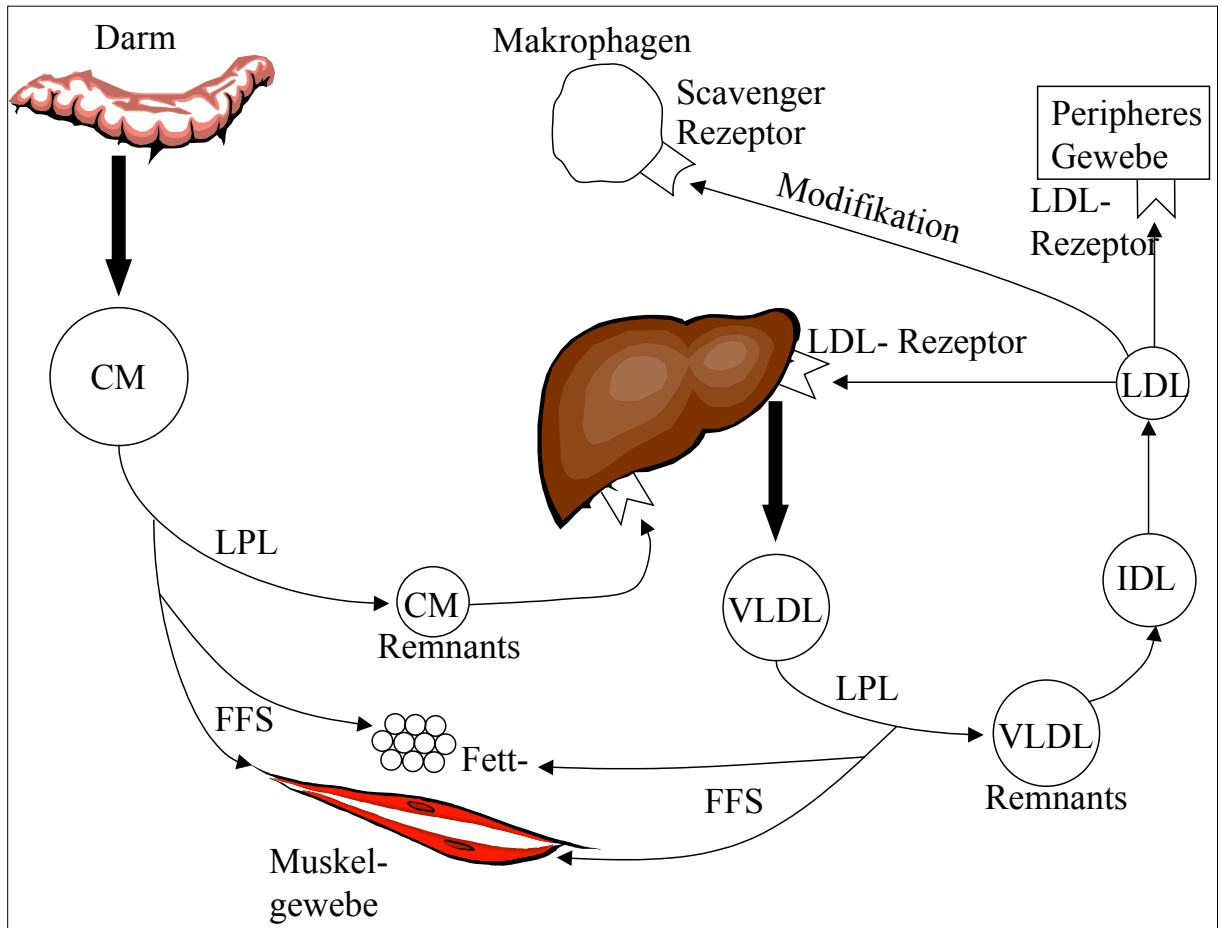


Abb. 1.2 Schematische Darstellung des exogenen (linke Seite) und endogenen (rechte Seite) Lipoprotein-Stoffwechsels (CM: Chylomikronen, FFS: freie Fettsäuren, LPL: Lipoproteinlipase)

In der Blutbahn angekommen, treten die VLDL mit den HDL in Kontakt. Diese reichern die neu synthetisierten VLDL mit den Apolipoproteinen E und C weiter an und tauschen, vermittelt durch das Phospholipid-Transferprotein, freies Cholesterin gegen Phospholipide mit ihnen aus. Des weiteren interagieren die VLDL mit der Lipoproteinlipase, die den größten Teil der Triglyceride in den VLDL hydrolysiert. Dabei fungiert, wie schon bei der Lipolyse der Chylomikronen, das Apolipoprotein C-II als Kofaktor der Lipoproteinlipase. Das Apolipoprotein C-III moduliert einerseits die Aktivität der Lipoproteinlipase und verhindert andererseits die vorzeitige Wiederaufnahme der VLDL in die Leber. Im Verlauf der Lipolyse kommt es zu einem Transfer von den Apolipoproteinen C und einem Teil des freien Cholesterins auf die HDL. Die HDL verestern mit Hilfe der Lecithin-Cholesterin-

Acyltransferase (LCAT) das freie Cholesterin und übertragen es wieder zurück auf die VLDL mittels des Cholesterol-Ester-Transfer-Protein (CETP) [Hester et al. 1987].

Während der Lipolyse nimmt die Größe der VLDL ab. Infolge der Austauschprozesse werden sie reich an Cholesterinester und Apolipoprotein E. Sie werden nun VLDL-Remnants genannt. Den VLDL-Remnants stehen nun zwei Metabolisierungswege offen. Entweder werden sie durch die Apolipoprotein E vermittelte Bindung über die LDL-Rezeptoren in die Leber aufgenommen oder sie werden über den Zwischenschritt der IDL in LDL Partikel umgewandelt. Der Anteil der VLDL, die letztendlich zu LDL umgebaut werden ist sehr variabel, er liegt zwischen 50 und 90% und hängt u. a. von der ursprünglichen VLDL-Partikelgröße ab. Größere VLDL Partikel, wie z.B. die VLDL1 Fraktion werden überwiegend direkt aus dem Plasma eliminiert, hingegen werden über die Hälfte der kleineren VLDL, wie z.B. die VLDL2, in LDL überführt.

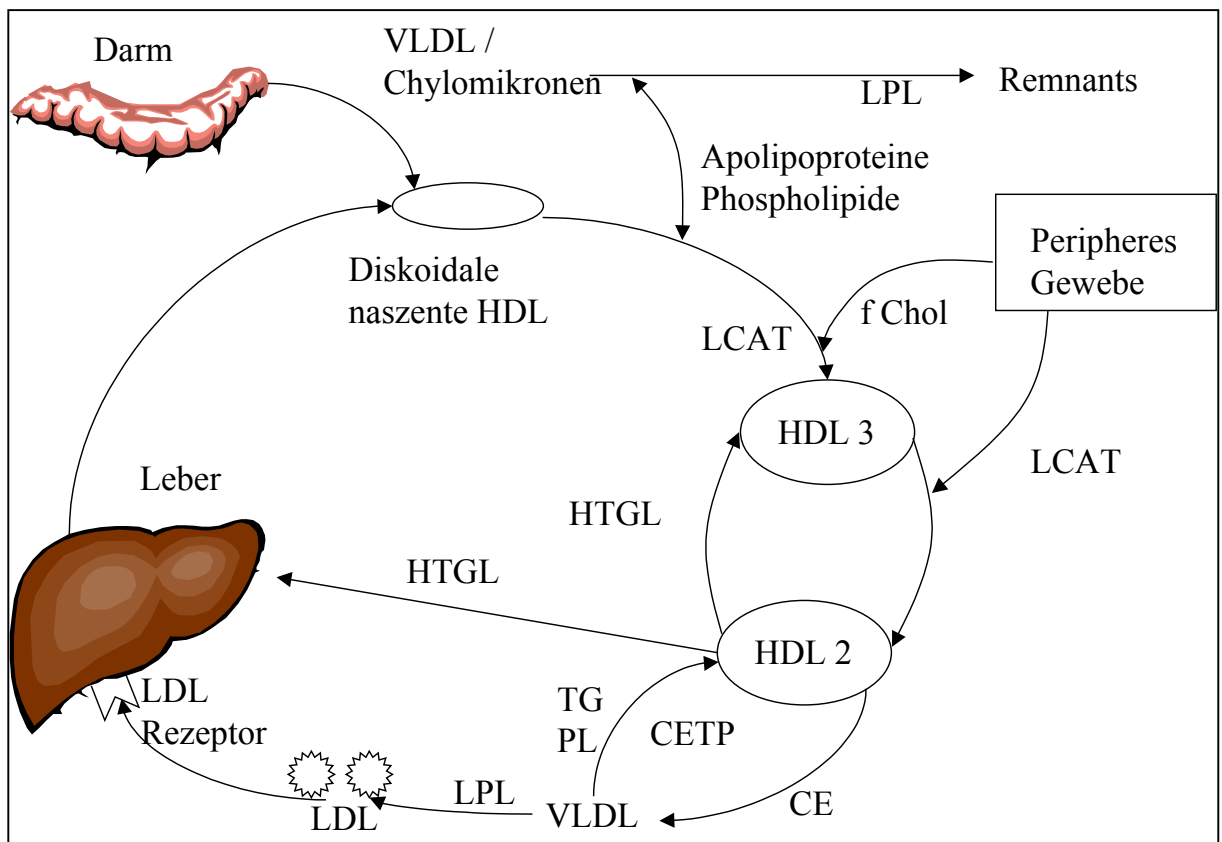
Die einzelnen Metabolisierungsschritte, die die VLDL-Remnants durchlaufen bevor sie zu LDL umgebaut werden, sind bisher noch nicht ganz geklärt. Die Hepatische Triglyceridlipase (HTGL), die insbesondere kleine und dichte VLDL-Remnants umsetzt, und das Apolipoprotein E spielen wohl eine entscheidende Rolle dabei [Sing and Davignon 1985, Nazaki et al. 1986]. Sicher ist, daß die Triglyceride der VLDL-Remnants weiter hydrolysiert werden, sie Cholesterinester aus den HDL vermehrt aufnehmen und der Apolipoprotein E Anteil verloren geht. LDL Partikel transportieren 65-75% des gesamten Plasmacholesterins und besitzen als einziges Apolipoprotein nur noch das Apolipoprotein B 100.

Beim Stoffwechselgesunden werden ungefähr zwei Drittel des gebildeten LDL über LDL-Rezeptoren überwiegend von der Leber, aber auch vom peripheren Gewebe, wie die Nebennierenrinde oder die Gonaden, die Cholesterin als Präkursor für die Steroidhormonsynthese verwenden, aufgenommen. Das andere Drittel wird über den sogenannten „Scavenger pathway“ LDL-Rezeptor unabhängig eliminiert. Dieser kann auf zellulärer Ebene nach mehreren Mechanismen erfolgen. Entweder über niedrig-affine Rezeptoren mittels adsorptiver Endozytose und Pinozytose oder über Scavenger-Rezeptoren, die spezifisch modifizierte LDL, z.B. oxidierte LDL, erkennen. Scavenger-Rezeptoren werden vor allem von Makrophagen und anderen Zellen des retikulo-histiozytären Systems (RHS) exprimiert. Durch die Aufnahme oxidiertes LDL werden Makrophagen zu Schaumzellen transformiert und leiten so erste arteriosklerotische Veränderungen in der Gefäßwand ein.

1.1.5 Reverser Cholesterintransport

Die Leber ist das einzige Organ das Cholesterin direkt oder in Form von Gallensäuren ausscheiden kann. Hierfür muß das Cholesterin aus der Peripherie zur Leber transportiert werden. Diese Funktion wird durch den HDL Metabolismus übernommen [Johnson et al. 1991, Schmitz et al. 1991]. HDL werden von der Leber und Darm gebildet oder entstehen

indirekt aus den Oberflächenremnants des Chylomikronen- und VLDL-Katabolismus. Neu synthetisierte, sogenannte naszierende HDL sind diskoidale Partikel, die Phospholipide, reichlich Apolipoproteine A (Apo A-I, A-II und A-IV) und Apolipoprotein E enthalten. Sie entziehen Zellmembranen in extrahepatischen Geweben freies Cholesterin, das anschließend durch die Lecithin-Cholesterin-Acyltransferase (LCAT) verestert wird [Glomset 1968]. Hierbei tritt das Apolipoprotein A-I als Kofaktor auf. Durch diese sukzessive Beladung von hydrophoben Cholesterinestern, die im Kern der Partikel eingelagert werden, nehmen die diskoidalen HDL an Größe zu und erlangen so eine sphärische Struktur. Diese HDL-Partikel werden aufgrund ihrer Dichte als HDL₃ bezeichnet. Aus diesen HDL₃ werden, durch weitere Absorption von freiem Cholesterin und dessen Veresterung durch das Enzym LCAT,



Partikel mit größerem Durchmesser und geringerer Dichte, die HDL₂ Partikel [Kunitake et al. 1992].

Abb. 1.3 Schematische Darstellung des HDL-Stoffwechsels (fChol: freies Cholesterin, CE: Cholesterinester, TG: Triglyceride, PL: Phospholipide)

Die Cholesterinester der HDL₂ können nun auf verschiedenen Wegen in die Leber oder wieder zurück in die peripheren Zellen (Cholesterinester Recycling) gelangen. Entweder werden die Cholesterinester durch das Cholesterol-Ester-Transfer-Protein (CETP) auf Apolipoprotein B-haltige Lipoproteine (VLDL, LDL) übertragen und stehen über die LDL-Rezeptor vermittelte Aufnahme der Leber zur Verfügung oder sie bleiben mit den HDL assoziiert und werden durch diese direkt zur Leber transportiert. Letzteres trifft wohl auch für die Untergruppe der HDL- Partikel zu, die mit Apolipoprotein E beladen sind. Die Aufnahme

der HDL in die Leber findet wohl unter Beteiligung der hepatischen Triglyceridlipase (HTGL) statt. Darüberhinaus können HDL-Cholesterinester auch selektiv, d.h. ohne dass die Lipoproteine endozytiert werden, auf Hepatozyten oder andere periphere Zellen übertragen werden.

HDL₂ Partikel sind wieder in HDL₃ Partikel konvertierbar. In der postprandialen Phase werden zunächst mit Hilfe der CETP Triglyceride und Phospholipide der triglyceridreichen Lipoproteinen (Chylomikronen, VLDL) im Austausch gegen Cholesterinester auf die HDL₂ übertragen [Tall 1986]. In einem zweiten Schritt spaltet die hepatische Triglyceridlipase (HTGL) die aufgenommenen Triglyceride und Phospholipide, was zur Folge hat, daß die HDL₂ in kleinere und dichtere HDL₃ verwandelt werden [Jackson et al. 1987, Patsch et al. 1984]. HDL₃ kann nun wieder in den Zyklus des reversen Cholesterintransports eintreten. Dieser zentripetale Cholesterintransport wird für die antiatherogene Wirkung der HDL-Lipoproteine verantwortlich gemacht [Gordon et al. 1977, Miller 1990].

1.1.6 Cholesterinhomöostase

Cholesterin ist nicht nur ein essentieller Bestandteil tierischer Membranen, der dadurch rigider und wasserundurchlässiger wird, sondern auch eine Ausgangssubstanz für die Synthese der Gallensäure, der Steroidhormone (Glucocorticoide, Mineralcorticoide, Progesteron, Östrogene, Androgene, Testosteron) und des Vitamin-D₃-Metaboliten Calcitriol. Cholesterin kann durch die Acyl-CoA-Cholesterin-Acyltransferase (ACAT) in Cholesterinester überführt werden, welches dann in den intrazellulären Lipidtropfen gespeichert wird. Die meisten Gewebe tierischer Organismen sind dazu befähigt, Cholesterin aus Acetyl-CoA, der aktivierten Essigsäure, aufzubauen. Zunächst kondensieren vermittelt durch die Hydroxymethylglutaryl-CoA-Synthase (HMG-CoA-Synthase) Acetoacetyl und Acetyl-CoA zu Hydroxymethylglutaryl-CoA (HMG-CoA). Dieses wird durch die gleichnamige Reduktase zu Mevalonat umgewandelt. Zwischenprodukte des Mevalonatstoffwechsels sind aktive Isoprene, die durch Polymerisierung Squalen bilden, deren Struktur bereits das Steroidgerüst erkennen lassen. Nach einer weiteren mehrstufigen Reaktion ist die Cholesterinneubildung abgeschlossen. Schrittmacherenzym für die gesamte Cholesterinbiosynthese ist die HMG-CoA-Synthase und die Hydroxymethylglutaryl-CoA-Reduktase (HMG-CoA-Reduktase). Die Aktivität der HMG-CoA-Reduktase kann um den Faktor 200 variieren und ist somit einer der am stärksten regulierten Enzyme der Zelle [Goldstein und Brown 1990].

Ein enzymatischer Cholesterinabbau findet im menschlichen Organismus kaum statt. Hauptausscheidungsort des Cholesterins ist die Leber. Die Cholesterinmengen, die über die Haut durch Epithelabschiffung oder über die Steroidhormonausscheidung durch den Urin verloren gehen, können hierbei vernachlässigt werden. Wie im vorhergehenden Kapitel schon erwähnt wurde, wird das Cholesterin entweder unverändert oder nach Umwandlung in Gallensäuren (Cholat, Desoxychol, Chenodesoxychol) bzw. nach deren Konjugation, mit

Taurin oder Glycin in Form von konjugierten Gallensalzen über die Galle ausgeschieden. Die konjugierten Gallensalze fungieren hierbei, aufgrund ihrer zusätzlichen polaren Aminosäureseitenkette als Detergenzien und erhöhen durch Mizellenbildung die Wasserlöslichkeit des Cholesterins, so daß dies in größeren Mengen in Lösung gehalten werden kann. 98% der sezernierten Gallensalze werden im Ileum rückresorbiert und gelangen über das Pfortaderblut wieder in die Leber. Über diesen enterohepatischen Kreislauf, der von einem Gallensäuremolekül etwa 18 mal durchlaufen werden kann, wird der hepatische Gallensäurepool aufgefüllt, ohne auf das vorhandene Cholesterin zurückgreifen zu müssen. Eine Unterbrechung dieses enterohepatischen Kreislaufs, wie durch die Gallensäureaustauscherharze verursacht (Kapitel 1.7.2.1), bedeutet, daß eine vermehrte Gallensäuresynthese aus Cholesterin stattfindet.

Täglich wird vom menschlichen Organismus etwa 1g Cholesterin ausgeschieden, das entweder durch biogene Neusynthese oder durch exogen zugeführtes Cholesterin ersetzt werden muß. Die Cholesterinbiosynthese findet beim Menschen überwiegend in extrahepatischen Geweben statt. Aus der Nahrung aufgenommenes Cholesterin wird im wesentlichen durch die LDL von der Leber in die Peripherie transportiert (s. Kapitel 1.1.4). Zur Deckung ihres Cholesterinbedarfs bevorzugen die Zellen das durch die LDL bereitgestellte Cholesterin. Mit zunehmender extrazellulärer LDL Konzentration wird die intrazelluläre Cholesterinsynthese gehemmt. Vermittler dieses regulatorischen Gegenspiels

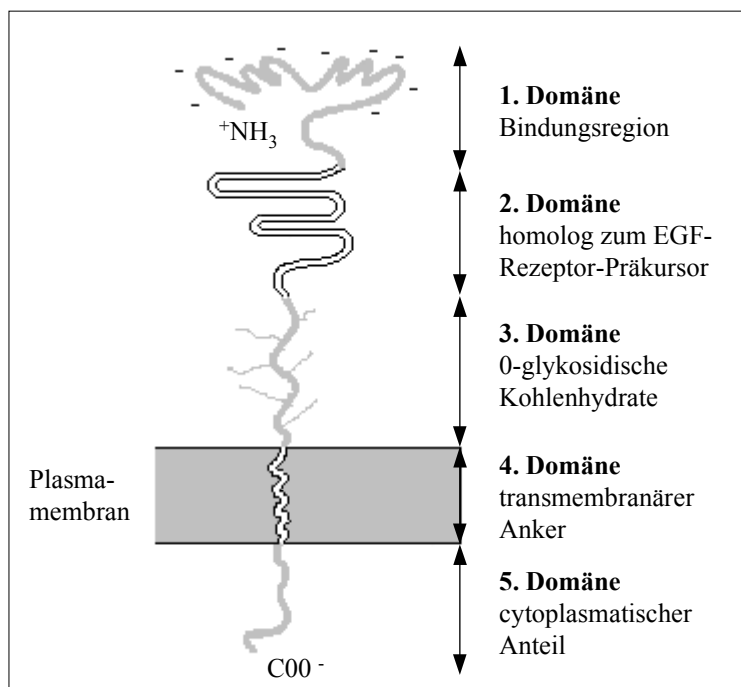
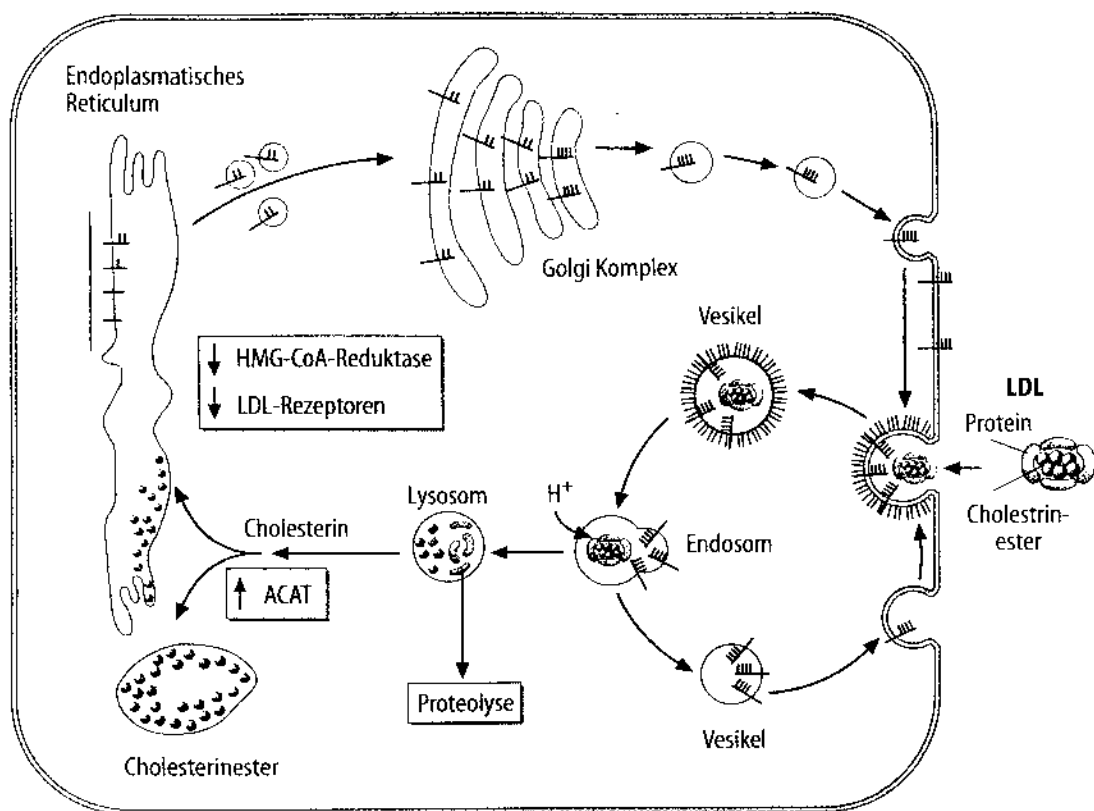


Abb. 1.4 Aufbau des LDL-Rezeptors (EGF: epidermal growth factor) [Löffler 1999]

ist der LDL-Rezeptor [Brown und Goldstein 1986]. Dieser wird im endoplasmatischen Retikulum synthetisiert und über den Golgi-Apparat zur Zellmembran befördert.

Er besteht aus insgesamt 5 Domänen (siehe Abb. 1.4). Der LDL-Rezeptor besitzt an dem aminoterminalen Ende eine cysteinreiche, überwiegend aus negativ geladenen Aminosäureresten bestehende Domäne, die als Bindungsstelle für das Apolipoprotein B

100, Apolipoprotein E und wohl auch für die Lipoproteinlipase [Medh et al. 1996] dient. Nach Bindung eines Liganden wird der LDL-Rezeptor-Ligand-Komplex in sogenannten „coated pits“ (Stachelsaumgrübchen) gesammelt. Das sind spezielle Membranregionen, wo nur die Membranproteine angereichert werden, die zur Endozytose bestimmt sind. Umhüllt werden die „coated pits“ von einem Clathringerüst. Als „coated vesikel“ werden sie inkorporiert, verlieren den glathrinhaltigen „coat“ und werden zu Endosomen. Eine intraendosomale pH-Wert Erniedrigung bewirkt die Dissoziation von Rezeptor und Ligand. Die LDL-Rezeptoren schnüren sich, noch bevor das Endosom mit einem Lysosom fusioniert, ab und wandern zurück zur Zellmembran. In dem nun entstandenen sekundären Lysosom werden die Cholesterinester der LDL durch die Einwirkung von lysosomaler saurer Lipase hydrolysiert. Das unveresterte Cholesterin wird freigesetzt und greift über mehrere Angriffspunkte in die Regulation des zellulären Cholesterinspiegels ein. Es supprimiert die Transkription der mRNA für die LDL-Rezeptoren, der HMG-CoA Reduktase [Metherall et al. 1989, Osborne 1991] und der HMG-CoA-Synthase. Des weiteren reduziert das freie Cholesterin mittels negativer Feedback Hemmung die Aktivität der vorhandenen HMG-CoA-Reduktase und HMG-CoA-Synthase. Darüberhinaus aktiviert es das Enzym ACAT, welches das freie Cholesterin wieder verestert und es somit in seine Speicherform überführt. Abb. 1.5 stellt den



Regulationsmechanismus und den LDL-Rezeptor Zyklus schematisch dar.

Abb. 1.5 LDL-Rezeptorzyklus und Regulation der Cholesterinbiosynthese [Löffler 1999]

Zusammengefaßt bedeutet dies, daß bei übermäßigem Cholesterinangebot die LDL-Rezeptoren nach unten reguliert werden, umgekehrt, daß bei cholesterinreicher Ernährung LDL-Rezeptoren vermehrt exprimiert werden und somit durch Bindung cholesterinreicher LDL-Partikel zur Senkung des extrazellulären Cholesterinpools beitragen.

Ernährung, Ausmaß der Gallensäurerückresorption, Aktivität der LDL-Rezeptoren und der HMG-CoA-Reduktase sind infolge dessen wichtige Einflußgrößen des Cholesterinspiegels im Plasma. Faktoren, die die Aktivität der LDL-Rezeptoren erhöhen, sind z.B. einfach und mehrfach ungesättigte Fettsäuren, Schilddrüsenhormone, hochdosierte Östrogene, Insulin, insulin-like growth factor [Streicher et al. 1996], bestimmte Wachstumsfaktoren und Zytokine (TNF- α , IL-6).

1.1.7 Apolipoprotein E

Das Apolipoprotein E nimmt eine wichtige Rolle in der Metabolisierung der Lipoproteine ein. Seine Isoformen beeinflussen den Lipidstoffwechsel in so einem entscheidenden Maße, daß sie z.T. zu einer frühzeitigen Arterioskleroseentwicklung führen können. Im folgenden soll auf das Apolipoprotein E näher eingegangen werden.

Das Apolipoprotein E besteht aus 299 Aminosäuren und hat ein Molekulargewicht von 34200 DA [Rall et al. 1982]. Es wird überwiegend von Hepatozyten synthetisiert. Andere Organe, wie Gehirn, Niere und Milz sind zwar auch in der Lage Apolipoprotein E zu sezernieren, führen aber zu keiner weiteren Erhöhung des zirkulierenden Apolipoprotein E Pools. Die Funktion des Apo E in diesen Geweben ist bisher noch unklar.

Das Apolipoprotein E ist wesentlicher Bestandteil vieler Lipoproteine, wie z.B. der Chylomikronen, Chylomikronen-Remnants, VLDL, IDL und der HDL_e, einer Untergruppe der HDL. Apolipoprotein E besitzt eine hohe Affinität zu dem LDL-Rezeptor. Es bindet auch an das LDL-receptor-related-protein [Kowal et al. 1989, Herz et al. 1988] und vermittelt die Aufnahme der Chylomikronen-Remnants und VLDL in die Leber. Weiterhin ist das Apolipoprotein E Ligand für den VLDL-Rezeptor, der vor allem an extrahepatischen Organen wie Herz und Skelettmuskel vorkommt und für die rezeptorvermittelte Aufnahme der VLDL und VLDL-Remnants verantwortlich ist [Takahashi et al. 1992]. Darüberhinaus ist das Apolipoprotein E an der Konversion von VLDL zu LDL beteiligt.

Das Gen für das Apolipoprotein E liegt auf dem Chromosom 19 und unterliegt einem genetischen Polymorphismus. Die drei häufigsten Allele am Apo E Locus werden mit $\epsilon 2$, $\epsilon 3$ und $\epsilon 4$ bezeichnet. Sie kodieren insgesamt sechs verschiedene Isoformen, drei homozygote (E2/2, E3/3, E4/4) und drei heterozygote (E2/3, E2/4, E3/4) Phänotypen [Davignon et al. 1988, Zannis and Breslow 1981]. Neben diesen Isoformen gibt es noch eine Vielzahl weiterer Mutationen [Mann et al. 1995], die allerdings aufgrund ihrer Seltenheit hier nicht

weiter beschrieben werden. Wie epidemiologische Studien zeigten, kommt das Allel $\epsilon 3$ bzw. der Phänotyp E3/3 in der Bevölkerung am häufigsten vor, es wird daher auch als Wildtyp bezeichnet. Die beiden abnormen Allele ($\epsilon 2$, $\epsilon 4$) leiten sich durch Aminosäureaustausch von dem Wildtyp ab. Das Apo E-2 besitzt an der Position 158 statt der Aminosäure Arginin die Aminosäure Cystein. Bei dem Apo E-4 wird die Position 112 von der Aminosäure Arginin besetzt, statt wie beim Wildtyp von Cystein [Weisgraber et al. 1981].

| Isoform | Position 112 | Position 158 | Rezeptorbindung (%) |
|---------|--------------|--------------|---------------------|
| Apo E-3 | Cystein | Arginin | 100 |
| Apo E-2 | Cystein | Cystein | 2 |
| Apo E-4 | Arginin | Arginin | 100 |

Tab. 1.3 Polymorphismus des Apolipoprotein E

Die Isoformen weisen unterschiedliche Nettoladungen auf und können dadurch, mittels einer isoelektrischen Fokussierung, voneinander getrennt werden. Zudem unterscheiden sie sich in ihrem Cysteingehalt, der sie zur Ausbildung von Disulfidbrücken befähigt, so daß sie teilweise als Multimere vorliegen. Apo E-3 enthält einen Cysteinrest und bildet entweder Homodimere oder Apo E/A-II-Heterodimere. Da das Apo E-2 zwei Cysteinreste besitzt, kann es sich in Form von Multimere zusammenfügen. Das Apo E-4 hat keinen Cysteinrest und liegt somit ausschließlich als Monomer vor. Dies hat Auswirkungen auf die Affinität zum LDL-Rezeptor [Weisgraber and Shinto 1991]. Multimere binden im Vergleich zu den monomeren Formen wesentlich schlechter an den LDL-Rezeptor. Somit weisen die einzelnen Apo E Isoformen unterschiedliche Bindungsaktivitäten auf, was ihren unterschiedlichen Einfluß auf den endogenen und exogenen Cholesterintransport erklärt. Das Apo E-2 bindet nur sehr schlecht sowohl an den LDL-Rezeptor als auch an das LDL-receptor-related-protein, welches einen wesentlichen Teil der Chylomikronen-Remnants katabolisiert. Dies hat zur Folge, daß Chylomikronen-Remnants und VLDL verzögert abgebaut werden und im Blut akkumulieren. Der damit verbundene verminderte Cholesterintransport in die Leber führt zu einer gegenregulatorischen Erhöhung von LDL-Rezeptoren auf den Hepatozyten. Gleichzeitig werden VLDL in verringertem Maße in LDL umgewandelt. Beides führt zu einem Absinken der LDL-Konzentration. Homozygote Apo E-2 Träger haben eine normolipämische Dysbetalipoproteinämie, eine Fehlverteilung der β -Lipoproteine, die durch niedrige Cholesterinspiegel, deutlich vermindertes LDL-Cholesterin, recht hohem VLDL-Cholesterin und grenzwertig erhöhten Triglyceriden gekennzeichnet ist.

Das Apo E-4 hingegen hat einen umgekehrten Effekt. Obwohl es in vitro eine gleich starke Affinität zum LDL-Rezeptor wie das Apo E-3 zeigt, werden Apo E-4 haltige Lipoproteine, vor allem Chylomikronen-Remnants und VLDL wesentlich schneller vom Organismus

katabolisiert. Dies führt zu einem vermehrten Einstrom von Cholesterin in die Leber, die ihrerseits die Expression von LDL-Rezeptoren drosselt. Da die Konversion von VLDL in LDL ebenfalls durch das Apo E-4 beschleunigt wird, führt dies insgesamt zu einer Erhöhung des LDL-Cholesterins und einer Abnahme der Chylomikronen-Remnants und der VLDL-Konzentration. Allerdings kann das Apo E-4 auch mit erhöhten Serumtriglyceridspiegeln einhergehen [Ghiselli et al. 1982, Dallongeville et al. 1992]. Welche Mechanismen hierfür verantwortlich sind, bleiben bisher noch im Verborgenen. Das Apo E-4 ist mit einem erhöhten Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen assoziiert. Dies geht aus einer Metaanalyse von Wilson et al. hervor, in der 16 Studien hinsichtlich Apolipoprotein E Allelfrequenzen und der Häufigkeit von koronaren Herzerkrankungen analysiert wurden. Unterstützt wird dies durch die Tatsache, daß in der finnischen Bevölkerung, die eine sehr hohe Inzidenz des Myokardinfarktes zeigt, das ϵ 4-Allel doppelt so häufig vorkommt, wie in anderen Populationen [Ehnholm et al. 1986]. Tab. 1.4 stellt die Häufigkeiten der Apo-E-Phänotypen von Deutschland und Finnland gegenüber.

| | Deutschland 1982 | Finnland 1986 |
|--------------|-------------------------|----------------------|
| Anzahl | n=1031 | n=615 |
| Phänotyp | | |
| E-4/E-4 | 2,8 | 6,3 |
| E-4/E-3 | 22,9 | 31,9 |
| E-3/E-3 | 59,8 | 54,0 |
| E-3/E-2 | 12,0 | 6,7 |
| E-2/E-2 | 1,0 | 0,3 |
| E-4/E-2 | 1,5 | 0,8 |
| Allele | | |
| ϵ 4 | 15,0 | 22,7 |
| ϵ 3 | 77,3 | 73,3 |
| ϵ 2 | 7,7 | 4,1 |
| Referenz | Utermann et al. 1982 | Ehnholm et al. 1986 |

Tab. 1.4 Häufigkeiten der Apolipoprotein E-Phänotypen und Genfrequenzen in %

Erwähnenswert ist noch, daß das Allel ϵ 4 mit der Alzheimer Erkrankung assoziiert ist. Es fördert die Bildung der β -amyloiden Fibrillen im Gehirn, die typisch für die Alzheimer Demenz sind [Castano et al. 1995].

1.1.8 Lipoprotein (a)

Da die Erhöhung des Lipoprotein (a) ein unabhängiger Risikofaktor für die Entwicklung der Arteriosklerose (siehe Kapitel 1.6) darstellt, wird im folgenden auf die Besonderheiten des Lipoprotein (a) eingegangen.

Das Lipoprotein (a) ist ein LDL enthaltendes Lipoprotein, das neben dem Apolipoprotein B 100 das Lp(a) spezifische Glykoprotein Apolipoprotein (a) enthält. Das im Lp(a) gebundene LDL enthält im Vergleich zu anderen LDL mehr Triglyceride und wird an der Oberfläche von einem Apolipoprotein B 100 Molekül überzogen [Fless et al. 1986]. Das Apolipoprotein B 100 ist durch eine Disulfidbrücke mit dem Apolipoprotein (a) verbunden (siehe Abb. 1.6).

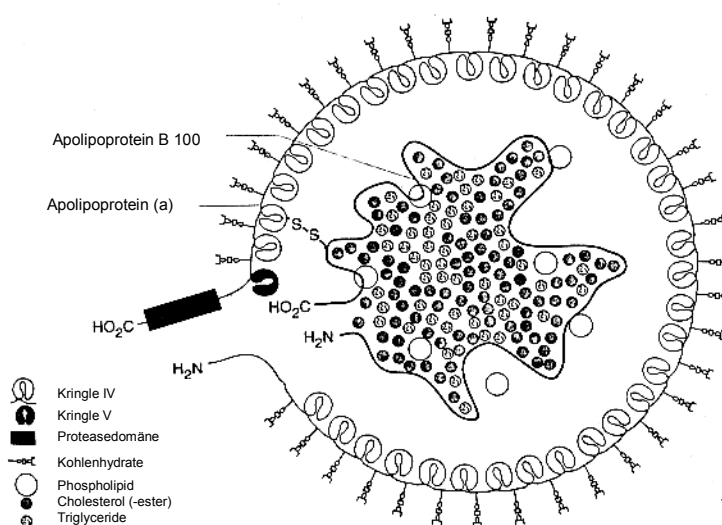


Abb. 1.6 Schematische Darstellung der Lipoprotein (a) Struktur

Das Apolipoprotein (a) weist eine große Heterogenität hinsichtlich Größe, Gewicht und Dichte auf, bedingt durch den genetisch festgelegten Proteinanteil und dem Ausmaß der Glykosylierungen [Fless et al. 1984]. In Tab. 1.5 sind die Eigenschaften von LDL und Lp(a) gegenübergestellt.

| | LDL | Lp (a) |
|--------------------------------------|------------------|---|
| Elektrophoretische Mobilität | β | Prä- β_1 |
| Dichte (g/ml) | 1,04 | 1,07 (1,043-1,115) |
| Partikeldurchmesser (°A) | 200-225 | 236-255 |
| Molekulargewicht (Da) | $2,4 \cdot 10^6$ | $3,8 \cdot 10^6$ ($3 - 7 \cdot 10^6$) |
| Proteinanteil (g/mol) | 520 000 | 820 000 – 1 200 000 |
| Gewichtsanteil der Kohlenhydrate (%) | | 28,1% |

Tab. 1.5 Physikalisch-chemische Eigenschaften von LDL und Lp(a) [Kraft and Utermann 2000]

Aufgrund des hohen Gehalts an Neuraminsäure ist das Apolipoprotein (a) wasserlöslich. Eaton und seinen Mitarbeitern gelang es 1987 die Aminosäuresequenz des Apolipoprotein (a) darzustellen, dabei fanden sie heraus, daß das Apolipoprotein (a) eine starke Homologie zu der Serinprotease Plasminogen aufweist. Ähnlich wie Plasminogen besitzt das Apolipoprotein (a) eine Proteindomäne und zwei verschiedene „Kringel“ Strukturen (benannt nach einem dänischen Gebäck), die den Kringel Motiven IV und V des Plasminogen entsprechen. Kringel V ist im Lp(a) nur einmal vorhanden und befindet sich zwischen der Proteasedomäne und den zahlreichen Kopien des Kringel IV, die tandemartig nacheinander angeordnet sind. Die Anzahl der Kringel IV Strukturen bestimmt die Größe des Lipoprotein (a)-Partikels. Infolge einer Substitution von Arginin durch Serin in der Proteindomäne kann das Apolipoprotein (a) nicht in eine aktive Protease umgewandelt werden. Das Gen für das Apolipoprotein (a) liegt in enger Nachbarschaft zu dem Plasminogen-Gen auf dem langen Arm des Chromosoms 6 (6q2.6-2.7). Utermann et al. und Boerwinkle et al. fanden heraus, daß das Apo (a) einem genetischen Polymorphismus unterliegt, der zu verschiedenen Isoformen führt, die sich in ihrem Molekulargewicht unterscheiden und unterschiedlich hohe Lipoprotein (a)-Konzentrationen im Blut bedingen. Dabei besteht zwischen dem Molekulargewicht und der Lipoprotein (a)-Plasmakonzentration eine inverse Korrelation. Die ursprünglichen sechs Isoformen (heute sind mehr als 30 Isoformen bekannt) wurden nach ihrer elektrophoretischen Mobilität in bezug auf die des Apolipoprotein B100 benannt, ein F-Typ (fast), ein B-Typ und vier S-Typen (slow). Die Isoformen F und B verursachen die höchsten und die Isoform S4 einen niedrigen Lipoprotein(a)-Spiegel. Die entsprechenden Allele werden kodominant vererbt. Somit können bei Heterozygoten zwei Isoformen im Blut nachgewiesen werden, die zusammen eine bestimmte Lipoprotein (a)-Konzentration bewirken. Diese Konzentration bleibt zeitlebens konstant.

Bevölkerungsuntersuchungen zeigten, daß die Lp(a)-Konzentration innerhalb einer Population stark variiert, wobei bei dem größten Teil niedrige Lp(a)-Spiegel gemessen werden. Daraus resultiert bei Kaukasiern und Chinesen eine schiefe Verteilung der Lp(a)-Konzentration [Sandholzer et al. 1991]. Ungefähr 40% dieser Variabilität der Lp(a)-Konzentration läßt sich durch den genetischen Polymorphismus von Apolipoprotein (a) erklären. Des weiteren fand man eine Vielzahl weiterer Polymorphismen und seltenen Sequenzvariationen in Introns und Exons des Apolipoprotein (a)-Gens. Darüberhinaus ist der individuelle Lp(a)-Plasmaspiegel bei demselben Apolipoprotein (a) Protein von der jeweiligen Syntheserate abhängig [Rader et al. 1991].

Hauptsyntheseort für das Apolipoprotein (a) ist die Leber [Kraft et al. 1989], die gleichzeitig auch der wichtigste Produzent für das Apolipoprotein B 100 darstellt. Es wird angenommen, daß das Lipoprotein (a) erst extrazellulär durch die Bindung des hepatisch sezernierten Apolipoprotein (a) an die LDL-Partikel entsteht. Welche physiologische Bedeutung die geringen Mengen an Apo(a)-mRNA haben, die man in Gehirn und Testes nachgewiesen hat

[Tomlinson et al. 1989], bleibt offen. Zumal beide Organe durch Blut-Gewebsschranken von der systemischen Zirkulation getrennt sind und auch kein Apolipoprotein B 100 synthetisieren können. Der Abbauweg des Lipoprotein (a) ist noch nicht eindeutig geklärt. Sicher ist, das Lp(a) mit geringer Affinität an den LDL-Rezeptor bindet und von diesem metabolisiert wird, wie Untersuchungen an Patienten mit genetischem LDL-Rezeptor Defekt ergaben [Floren et al. 1981, Krempler et al. 1983]. Wie Haberland et al. zeigten, kann das Lp(a) nach Modifikation durch Malondialdehyd auch über den scavenger pathway abgebaut werden und somit die atherogen wirkende Schaumzellbildung unterstützen. Aus neueren Untersuchungen weiß man, daß auch die Niere als ein wichtiges Ausscheidungsorgan in Frage kommt. Dafür sprechen die Befunde, bei denen man Kringle-haltige Fragmente im Urin nachgewiesen hat [Mooser et al. 1996] und weil ein Lipoprotein (a) Konzentrationsgefälle zwischen der Arteria und Vena renalis existiert [Kronenberg et al. 1997].

Zusammengefaßt kann festgestellt werden, daß das Lipoprotein (a) aufgrund seiner Struktur zu den Kringle-haltigen Proteasen des fibrinolytischen und Blutgerinnungssystems gehört und somit kein Lipoprotein im eigentlichen Sinne darstellt. Es ist vielmehr als ein Bindeglied zwischen der Arteriogenese und der Thrombogenese anzusehen (siehe Kapitel 1.3).

1.2 Primäre Hyperlipoproteinämien

Bei Fettstoffwechselstörungen unterscheidet man zwischen den sehr seltenen Lipidspeicherkrankheiten (z.B. M. Gaucher) und den Hypo- und Hyperlipoproteinämien. Hyperlipoproteinämien charakterisieren sich durch die erhöhten Lipoproteinkonzentrationen im Serum. Somit gibt es die Gruppe der Hypercholesterinämien, der Hypertriglyceridämien und die der gemischten Hyperlipidämien. Fredrickson unterschied schon in den 60er Jahren Veränderungen der Lipoproteinfraktionen nach elektrophoretischer Auftrennung in fünf verschiedene Typen (I-V). Diese Typisierung basierte auf dem phänotypischen Erscheinungsbild und wird in dieser Hinsicht bei der Beschreibung von Hyperlipoproteinämien auch heute noch verwendet. Sie berücksichtigte allerdings noch nicht die sich hinsichtlich arteriosklerotischer Gefäßerkrankungen prognostisch günstig auswirkende HDL-Cholesterin Fraktion. Nach ätiologischen Gesichtspunkten teilt man die Hyperlipoproteinämien in primäre mit hereditärem Ursprung und in sekundäre ein. Sekundäre Hyperlipoproteinämien sind bedingt durch exogene Faktoren (Ernährung, Übergewicht, Alkohol, Medikamente) oder durch endokrinologische oder andere Grunderkrankungen (Diabetes mellitus, Hypothyreose, nephrotisches Syndrom, Cholestase). Primären Hyperlipoproteinämien liegen genetisch bedingte Enzym-, Rezeptor- oder Apolipoproteinsynthesedefekte zugrunde.

Die Cholesterin- und Triglyceridkonzentrationen im Plasma sind geschlechts- und altersabhängig. Der durchschnittliche Cholesterinspiegel bei Frauen liegt geringfügig höher als bei Männern. Als allgemeine Richtwerte können bei einer Nüchternblutentnahme gelten: Gesamtcholesterin <220mg/dl, LDL-Cholesterin <150mg/dl, HDL-Cholesterin >40mg/dl (bei Frauen, >35mg/dl (bei Männern), Triglyceride <150mg/dl, VLDL-Triglyceride <30mg/dl.

In diesem Kapitel werden zunächst die wichtigsten primären Hyperlipidämien vorgestellt, ein Überblick gibt Tab. 1.6.

| Lipidphänotyp | Genetischer Defekt | Phänotyp n. Fredrickson | Klinische Symptome |
|--|---------------------|-------------------------|--|
| Familiäre Hypercholesterinämie | LDL-Rezeptor Defekt | Ila | Xanthome, erhöhtes Risiko für AS |
| Polygene Hypercholesterinämie | multifaktoriell | Ila | Keine Xanthome, erhöhtes Risiko für AS |
| Familiäre gemischte Hyperlipoproteinämie | Apo B 100 Erhöhung? | Ila, IIb, IV | Erhöhtes Risiko für AS |
| Dysbetalipoproteinämie | Apo E-2 Homozygotie | III | Xanthome, erhöhtes Risiko für AS |
| Familiäre Hypertriglyceridämie | unbekannt | IV | Erhöhtes Risiko für AS |
| Lipoproteinlipase Mangel | LPL-Mangel | I | Chylomikronämie-syndrom |
| Apoprotein C-II Mangel | Apo C-II Mangel | I, V | Chylomikronämie-syndrom |

Tab. 1.6 Charakteristika der primären Hyperlipoproteinämien (AS: Arteriosklerose)

1.2.1 Hypercholesterinämien

Erhöhte Nüchternwerte für Cholesterin beruhen bei normalem Triglyceridspiegel fast immer auf einer Erhöhung des LDL-Cholesterins, da zwei Drittel des Gesamtcholesterins durch die LDL Fraktion transportiert wird. Isolierte Hypercholesterinämien sind entweder durch die Mutation in einem einzelnen Gen verursacht (monogen) oder entstehen durch das Zusammenwirken genetisch prädisponierender Faktoren, durch äußere Einflüsse und sind somit polygenen Ursprungs. Bekannte monogen vererbte Hypercholesterinämien sind die familiäre Hypercholesterinämie (FH) und der familiäre Defekt von Apolipoprotein B 100. Letzterer liegt eine autosomal dominant vererbte Mutation des Apolipoprotein B 100 zugrunde. Diese beruht auf einem Aminosäureaustausch mit struktureller Anomalie des Apolipoprotein B, das infolgedessen eine verminderte Affinität zu dem LDL-Rezeptor aufweist, was somit zu einem verzögerten LDL-Abbau führt.

1.2.1.1 Familiäre Hypercholesterinämie

Die familiäre Hypercholesterinämie wird durch Mutationen im LDL-Rezeptorgen verursacht [Goldstein and Brown 1973]. Bisher sind über 250 verschiedene Mutationen gefunden worden [Ose 1999], die mindestens einen der folgenden fünf Rezeptoreigenschaften beeinträchtigen: 1.Klasse: Rezeptorsynthese, 2.Klasse: Transport eines Rezeptorvorläuferproteins vom endoplasmatischen Retikulum zur Zelloberfläche, 3.Klasse: Rezeptor-Liganden Bindung, 4.Klasse: Rezeptorgruppierung in den coated pits und Rezeptorinternalisierung, Klasse 5: Rezeptorrecycling. LDL-Rezeptor Allele können auch in Rezeptor-negative, also solche, die kein oder nur funktionsloses Rezeptorprotein produzieren oder in Rezeptor-defiziente, die zumindest noch eine residuale Rezeptoraktivität hervorrufen, eingeteilt werden [Hobbs et al. 1990 und 1992]. Die familiäre Hypercholesterinämie wird autosomal kodominant vererbt. Bei heterozygoten Merkmalsträgern besteht ein Mangel an LDL-Rezeptoren auf der Zelloberfläche, bei homozygot Erkrankten sind hingegen gar keine funktionstüchtigen LDL-Rezeptoren mehr nachzuweisen. Diese ungenügende Expression von LDL-Rezeptoren, die insbesondere die Hepatozyten betrifft, die fast 80% der LDL aufnehmen, führt zu einer verzögerten Clearance des LDL-Cholesterins aus dem Plasma. Injiziert man intravenös radioaktiv markiertes LDL, so verlängert sich bei Heterozygoten die Halbwertszeit von 2,5 (entspricht der von Gesunden) auf 4,5 Tagen und Homozygote benötigen 6 Tage, um die Hälfte der LDL abzubauen [Bilheimer 1987]. Darüberhinaus kommt es auch noch zu einer Überproduktion von LDL. Die Leber sezerniert vermehrt VLDL, die aufgrund der fehlenden LDL-Rezeptor abhängigen Elimination, in hohem Maße in LDL konvertiert werden. Beide Mechanismen führen dazu, daß der LDL-Cholesterinspiegel im Plasma exzessiv ansteigt.

Die Inzidenz der heterozygoten Form beträgt 1:500¹ mit LDL-Cholesterinkonzentrationen zwischen 275 und 550mg/dl. Bei 10% der Patienten sind die Triglyceride zusätzlich erhöht [Bilheimer 1987], die VLDL Konzentration liegt im Normbereich und der HDL Spiegel kann vermindert sein. Insgesamt liegt eine phänotypische Hypercholesterinämie des Typs IIa vor. Bei Neugeborenen kann bereits im Nabelschnurblut eine erhöhte LDL Konzentration gemessen werden. Typischerweise tritt bei unbehandelten Patienten eine frühzeitige koronare Herzerkrankung auf, die sich durch pectanginöse Beschwerden, Herzinfarkte ohne Frühwarnsymptome oder im schlimmsten Falle durch einen plötzlichen Herztod manifestiert. Die Männer erkranken zwischen der 3. und 4. Lebensdekade, Frauen durchschnittlich 10 Jahre später. 50% der Männer sind bereits vor dem 50. Lebensjahr an ihrer koronaren Herzkrankheit [Stone et al. 1974] verstorben. Äußerlich kommt es an der Achillessehne und an den Strecksehnen der Handwurzeln zu den für die familiäre Hypercholesterinämie

¹ In einigen Bevölkerungen, wie z.B. im Libanon, Südafrika oder bei Ashkenasi-Juden liegen diese Häufigkeiten höher. Bestimmte Genmutationen kommen dort häufiger vor, was auf Emigrationen europäischer Familien z.B. nach Südafrika zurückzuführen ist. Dieses Phänomen wird als „founder“-Effekt bezeichnet, der durch Konsanguinität noch unterstützt wurde.

pathognomonischen Xanthomen, die durch LDL-Cholesterinablagerung in Gewebsmakrophagen (Schaumzellen) zustande kommen. 75% aller betroffenen Erwachsenen weisen solche Hauterscheinungen auf. Prädilektionsstellen für Hautxanthome sind die Streckseiten der Ellenbogen sowie der Knie und die Glutäalregion. Cholesterin lagert sich auch im Bereich des Augenlids in Form von Xanthelasma oder in der Kornea als Arcus lipoides ab. Treten Xanthelasma oder Arcus lipoides schon in jungen Jahren auf, sind sie Ausdruck einer Hyperlipidämie. Besonders bei älteren Menschen müssen sie aber nicht mit erhöhten Lipidwerten assoziiert sein.

Die homozygote Form kommt mit einer Häufigkeit von 1:1 000 000 vor und ist durch Plasmacholesterinspiegel von mehr als 600mg/dl bis zu 1000 mg/dl gekennzeichnet. Bereits im Kindesalter entwickelt sich eine aggressive koronare Herzerkrankung. Die Arteriosklerose betrifft vor allem Cholesterinablagerungen im Bereich der Aortenklappen und der Aortenwurzel, die zu einer Aortenstenose unter Einbeziehung der Koronarostien führt. LDL-Rezeptor Negative erkranken sehr schwer und versterben häufig vor dem 20. Lebensjahr [Goldstein und Brown 1989], hingegen überleben einige rezeptordefekte Homozygote das 50. Lebensjahr [Mabuchi et al. 1989]. Nahezu alle Patienten zeigen Haut- als auch Sehnenxanthome. Plane Xanthome, die in den Interdigitalfalten gelegen sind, kommen nur bei der homozygoten Form vor.

Die Diagnose einer familiären Hypercholesterinämie stützt sich auf die Messung der mindestens über das zweifache der Norm erhöhten LDL-Cholesterinwerte, die Erfassung von Xanthomen und auf eine evt. bereits manifestierte koronare Herzerkrankung. Der Familienanamnese kommt hierbei eine wesentliche Bedeutung zu. Zum einen, weil bei einer mäßigen Erhöhung der Cholesterinwerte (250-300mg/dl) eine polygene Hypercholesterinämie differenzialdiagnostisch abgegrenzt werden muß und zum anderen, weil auch die Hälfte der Verwandten 1.Grades eines Patienten an der familiären Hypercholesterinämie erkranken. Die Diagnose wird untermauert, falls bei Verwandten ersten Grades des Patienten (Eltern, Geschwister, Kinder) tendinöse Xanthome oder eine Hypercholesterinämie von über 350mg/dl festgestellt wird. Bei Kindern kommen solch hohe LDL-Cholesterinwerte nur bei der familiären Hypercholesterinämie vor. Beweisend bei Homozygoten ist der Nachweis fehlender LDL-Rezeptoraktivität an kultivierten Fibroblasten oder Lymphozyten. Allerdings ist der Übergang zwischen normaler LDL-Rezeptoraktivität und der von heterozygot Erkrankten fließend. Durch molekulargenetische Techniken ist es heutzutage möglich den jeweils zugrundeliegenden Gendefekt der Hypercholesterinämie nachzuweisen. Es ist vor allem wichtig, eine familiäre Hypercholesterinämie frühzeitig zu diagnostizieren, um durch intensive therapeutische Maßnahmen den kardiovaskulären Folgeerkrankungen vorzubeugen. Dies trifft insbesondere für das Kindesalter zu. Das Make Early Diagnosis - Prevent Early Deaths Programm - kurz MedPed genannt - ist solch eine Initiative. MedPed ist ein internationales Projekt, unterstützt von der Weltgesundheitsorganisation WHO, das sich zum Ziel gemacht hat, betroffene Familien

ausfindig zu machen und sie über das Risiko einer familiären Hypercholesterinämieerkrankung aufzuklären. Weltweit beteiligen sich über 30 Länder daran. Dadurch stieg zwischen 1994 und 1997 die Zahl der identifizierten heterozygoten FH Familien von etwa 800 auf über 20 000 [Ose 1999]. In Deutschland existieren insgesamt 5 solcher MedPed Zentren in Berlin, Freiburg, Hamburg, Hannover und München.

Zur Therapie der familiären Hypercholesterinämie ist zu sagen, daß bei der heterozygoten Form durch diätetische Maßnahmen eine Reduktion des Cholesterinspiegels um 5-20% erreicht werden kann [Connor 1993]. Durch die zusätzliche Gabe von Medikamenten, wie Gallensäureaustauscherharze bei Kindern oder die Kombination mit HMG-CoA Reduktase Hemmern bei Erwachsenen, kann dieser Effekt noch gesteigert werden. LDL-Rezeptor-negativ homozygot Erkrankte sprechen auf die eben erwähnten Maßnahmen kaum an. Lediglich bei Homozygoten mit LDL-Rezeptordefizienz ist eine geringfügige Zunahme von LDL-Rezeptoren möglich. Hier kann eine signifikante Senkung des LDL-Cholesterins nur durch eine LDL-Apherese Behandlung, die alle 4-6 Wochen wiederholt werden muß, erreicht werden. In seltenen Fällen kann eine Transplantation einer gesunden Leber mit normaler LDL-Rezeptoraktivität in Erwägung gezogen werden.

1.2.1.2 Polygenetische Hypercholesterinämie

85% der Patienten mit einer mäßigen Erhöhung des LDL-Cholesterinspiegels leiden nicht an einer monogenen Hypercholesterinämie. Vielmehr wird diese als eine komplexe Wechselwirkung zwischen verschiedenen Genen, Ernährungs- und Umweltfaktoren verursacht. In der Kindheit ist der Cholesterinspiegel nur leicht, im Erwachsenenalter steigt er dann stärker an und liegt bei 240-350mg/dl. Als Auslöser werden die Höhe des Fett- und Cholesterinkonsums, Übergewicht, mangelnde körperliche Bewegung, das Alter und bei Frauen die abnehmende Östrogenstimulation des LDL-Rezeptors in der Menopause dafür angesehen. Pathophysiologisch liegt der polygenen Hypercholesterinämie wohl zum Teil eine gesteigerte Synthese als auch ein verminderter Katabolismus des LDL zugrunde. Genetische prädisponierende Faktoren hierfür sind nach Grundy noch unbekannte Strukturdefekte des Apolipoprotein B 100 und Enzymdefekte z.B. von LCAT oder CETP. Utermann macht eher genetische Polymorphismen des Apolipoprotein E oder des Lipoprotein (a) für die Variabilität des Serumcholesterinspiegels verantwortlich. Wie bereits in den ersten Kapiteln beschrieben, vermittelt Apolipoprotein E die Aufnahme von Chylomikronen-Remnants, VLDL-Remnants und Apo E-haltiger HDL über LDL- oder LRP-Rezeptoren in die Leber. Die verschiedenen Isoformen e2, e3 und e4 des Apolipoproteins E weisen dabei unterschiedlich starke Affinitäten zu dem LDL- Rezeptor auf, so daß dadurch der Abbau der Remnants beeinflusst wird, was sich somit auf die Höhe der Serumkonzentrationen von Cholesterin, LDL-Cholesterin, Apolipoprotein B und Apolipoprotein E auswirkt.

Sehnenxanthome treten bei Patienten mit polygener Hypercholesterinämie nicht auf. In der Familienanamnese zeigt sich, daß meist nur ein Familienmitglied betroffen ist. Das Arteriosklerosisrisiko, das sicherlich höher als in der gesunden Bevölkerung ist, hängt entscheidend von dem Vorhandensein weiterer Risikofaktoren (z.B. Rauchen, arterieller Hypertonus) ab. Nach der Framingham-Studie haben Patienten mit dem Allel $\epsilon 4$ ein erhöhtes KHK-Risiko.

1.2.2 Familiäre gemischte Hyperlipoproteinämie

Bei ungefähr 10% der Patienten mit einer Hyperlipoproteinämie kann diese primäre Fettstoffwechselstörung nachgewiesen werden. Sie manifestiert sich während der Adoleszenz oder erst im frühen Erwachsenenalter und geht mit einem erhöhten kardiovaskulären Risiko einher. 10% der Patienten mit frühzeitiger Arteriosklerose haben eine familiär gemischte Hyperlipoproteinämie. Im Kindesalter kommt sie kaum häufiger als die familiäre Hypercholesterinämie vor und tritt in jungen Jahren als milde Hyperlipidämie in Erscheinung [Cortner et al. 1990, Ose und Tonstad 1995]. Bei der familiären gemischten Hyperlipoproteinämie kommt es zu einer isolierten LDL-Cholesterin Erhöhung (250-350mg/dl; Typ IIa), zu einer isolierten Triglyceridämie (250-500mg/dl; Typ IV) oder es sind beide Lipidwerte erhöht (Typ IIb). Allen diesen verschiedenen Lipidphänotypen, die auch innerhalb eines Individuums oder in betroffenen Familie wechseln können, liegt eine Überproduktion von Apo-B-haltigen Lipoproteinen (VLDL Partikel) in der Leber zugrunde [Grundy et al. 1987, Sniderman et al. 1980]. 1973 beschrieben Goldstein et al. die familiäre gemischte Hyperlipoproteinämie zunächst als ein autosomal dominantes Krankheitsbild. Es scheint allerdings nach neuerer Erkenntnis auch polygenetische Vererbungen zu geben [Kwiterovich 1993, Wojciechowski et al. 1991]. Die Diagnose wird anhand von Lipidwertbestimmungen zu unterschiedlichen Zeitpunkten in Verbindung mit einer Familienuntersuchung gestellt. Liegt eine familiär gemischte Hyperlipoproteinämie vor, dann sind Verwandte ersten Grades auch davon betroffen und weisen einen der drei Lipidphänotypen auf. Übergewichtigkeit und Diabetes mellitus sind in solchen Familien häufig zu finden. Da unter Umständen die Lipidwerte intermittierend im Normbereich liegen können, das Apolipoprotein B aber erhöht gemessen wurde, werden diese Phänotypen auch als Hyperapobetalipoproteinämien bezeichnet. Der Begriff der Hyperapobetalipoproteinämien wird von einigen Autoren [Sniderman et al. 1980] gegenüber der Bezeichnung familiär gemischte Hyperlipoproteinämie vorgezogen, da sie eher der funktionellen Störung Rechnung trägt. Pathophysiologisch werden, wie oben bereits erwähnt, zu viele Apolipoprotein B-haltige Partikel von der Leber sezerniert und fallen nach der physiologischen Umsetzung als LDL Partikel vermehrt an. Zusätzlich liegt eine verzögerte postprandiale Triglycerid-Clearance vor [Kwiterovich 1988], d.h., daß weniger Fettsäuren ins periphere Gewebe aufgenommen werden und folglich diese vermehrt in die Leber gelangen.

Die genauen Ursachen hierfür sind im Detail noch nicht geklärt. Es gibt allerdings Hinweise, daß verschiedene Mechanismen dafür in Frage kommen. Wie Cianflone untersucht hat, wird die Sekretion des Apolipoprotein B nach exogener Zufuhr von Fettsäuren durch das Ausmaß der Cholesterinveresterung im Hepatozyten reguliert. Dies würde bedeuten, daß jeder Mechanismus, der die intrazelluläre Cholesterinesterkonzentration erhöht, eine gesteigerte Sekretionsrate von Apolipoprotein B nach sich zieht. Des weiteren fand man heraus, daß es eine umgekehrt signifikante Korrelation zwischen der Triglyceridsynthese im peripheren Gewebe, vermittelt durch das Acylation Stimulation Protein (APS) [Cianflone et al. 1989] und dem Apolipoprotein B Spiegel im Plasma gibt. Bei einem Drittel der familiär gemischten Hyperlipoproteinämie Patienten ist ein heterozygoter Lipoproteinlipase Mangel nachzuweisen. Beide Tatsachen sind wohl im Zusammenhang mit der verzögerten Triglycerid-Clearance zu sehen.

1.2.3 Dysbetalipoproteinämie

Diese Erkrankung tritt mit einer Häufigkeit von 1:2000-3000 in der Bevölkerung auf. Ursache dieser Fettstoffwechselstörung ist eine Mutation im Apolipoprotein E, das eine Homozygotie für das Apo E-2 Allel aufweist. Aufgrund der fast aufgehobenen Bindungsaktivität von Apo E-2 zum LDL-Rezeptors bzw. LDL-receptor-related-protein werden Chylomikronen-Remnants und VLDL nur verzögert abgebaut und akkumulieren im Blut (siehe Kapitel 1.1.7). Die nicht metabolisierten VLDL Partikel zeigen in der Ultrazentrifugation neben der normalen Prä- β - auch abnorme β -Mobilität. Die Konstellation Apo E-2/2 per se zeigt eine normolipämische Dysbetalipoproteinämie mit niedrigen Serumcholesterinkonzentrationen (130mg/dl und niedriger), deutlich erniedrigtem LDL-Cholesterin, recht hohem VLDL-Cholesterin, grenzwertig aber signifikant erhöhten Triglyceriden und hohe Spiegel von Apolipoprotein E. Die normolipämische Dysbetalipoproteinämie stellt ein labiles Gleichgewicht dar, die ohne zusätzliche Störungen gut kompensiert wird. Kommen weitere Faktoren, die unabhängig zur Hyperlipidämie führen, hinzu, wie andere Gendefekte für Hyperlipoproteinämien, Diabetes mellitus, Schilddrüsenunterfunktion, Adipositas, Fehlernährung, dann entwickeln diese Personen eine Typ-III-Hyperlipoproteinämie nach Fredrickson [Utermann 1982]. Je nach Art der auslösenden Ursache, kommt es zu unterschiedlichen Phänotypen:

- Moderate Erhöhung sowohl des Cholesterins als auch der Triglyceride
- Massive Hypertriglyceridämie mit deutlicher Hypercholesterinämie
- Cholesterin höher als Triglyceride (selten)

Allen diesen Konstellationen ist das niedrige LDL-Cholesterin, das massiv erhöhte IDL- und VLDL-Cholesterin, dessen Verhältnis in unterschiedlich starkem Maße zueinander variiert, gemein.

Die Erkrankung manifestiert sich selten vor dem Erwachsenenalter. Pathognomonisch für das klinische Erscheinungsbild sind Xanthomata striata palmaris, gelbliche Handlinienxanthome. Tuberöse Xanthome zeigen sich häufig an Ellenbogen, Knie und Knöcheln. Die Patienten entwickeln frühzeitig arteriosklerotische Verschlusskrankheiten insbesondere der Koronar- und peripheren Arterien.

Die familiäre Dysbetalipoproteinämie lässt sich sehr gut mit diätetischen Maßnahmen und durch Korrektur der auslösenden Faktoren behandeln. Mittel der ersten Wahl bei notwendiger medikamentöser Therapie sind die Fibrate [Steinmetz and Kaffarnik 1995].

1.2.4 Hypertriglyceridämie

Hypertriglyceridämien beruhen entweder auf einer verminderten Elimination triglyceridreicher Lipoproteine (Chylomikronen, VLDL) oder einer vermehrten hepatischen Triglyceridsezernierung durch abnorme VLDL. Ursache der zuerst genannten Hypertriglyceridämie sind seltene Stoffwechseldefekte, wie der Lipoproteinlipase- oder der Apolipoprotein C-II Mangel. Phänotypisch resultiert bei beiden eine Chylomikronämie (Typ I nach Fredrickson). Die andere ist die familiäre Hypertriglyceridämie, bei der meist nur die VLDL-Triglyceride erhöht sind (Typ IV). Triglyceride werden üblicherweise nach einer 12-stündigen Nahrungskarenz bestimmt, da sie im Gegensatz zu den cholesterinbeladenen Lipoproteinen (LDL, HDL), postprandialen Schwankungen unterliegen.

1.2.4.1 Familiäre Hypertriglyceridämie

Die familiäre Hypertriglyceridämie wird autosomal dominant vererbt und selten vor dem 20. Lebensjahr exprimiert. Sie geht mit einer erhöhten Inzidenz von myokardialen Infarkten einher. Bei Nüchterntriglyceridwerten zwischen 200 und 750mg/dl und normalem Gesamt- und LDL-Cholesterinspiegel besteht der Verdacht auf eine familiäre Hypertriglyceridämie. Das HDL-Cholesterin ist häufig erniedrigt. Die Diagnose erhärtet sich, wenn durch eine Familienuntersuchung bei Verwandten ersten Grades ebenso isolierte Hypertriglyceridämien festgestellt werden. Im Unterschied zu der familiär gemischten Hyperlipoproteinämie, werden hier keine anderen Lipoproteinphänotypen gefunden. Die familiäre Hypertriglyceridämie ist oft assoziiert mit Übergewicht, Glukoseintoleranz, Hyperurikämie (auch als metabolisches Syndrom bezeichnet), Bewegungsmangel, Alkoholabusus, erhöhtem Verzehr von einfachen Kohlenhydraten und ungesättigten Fettsäuren. Die Patienten weisen keine Sehnenxanthome oder Xanthelasma auf. Charakteristischerweise sezerniert die Leber bei einer familiären Hypertriglyceridämie große triglyceridreiche VLDL Partikel. Die Anzahl der produzierten VLDL Partikel ist jedoch – im Gegensatz zu der familiär gemischten Hyperlipoproteinämie – nicht erhöht. Die genaue Erklärung dieses Pathomechanismus steht allerdings noch aus. Die Aktivität der Lipoproteinlipase kann bei 1-5% der Patienten vermindert sein, was durch eine heterozygote Mutation im Lipoproteinlipasegen verursacht wird. Aus therapeutischer Sicht ist

die Tatsache wichtig, daß Patienten mit familiärer Hypertriglyceridämie bei Stoffwechsellagen mit erhöhtem Substrat- und Kalorienangebot, wie z.B. bei Adipositas oder vermehrtem Alkoholkonsum, mit einem massiven Anstieg der Triglyceride reagieren, so daß die Werte teilweise 1000mg/dl übersteigen können. In dieser Situation sind dann in der Zirkulation vermehrt Chylomikronen nachzuweisen, was wohl während der postprandialen Phase auf einen relativen Mangel der Lipoproteinlipase hinweist. Das Plasma ist bei Triglyceridspiegeln unter 400mg/dl in der Regel klar. Trüb erscheint es, wenn entweder die Triglyceridkonzentration diesen Wert übersteigt oder die VLDL- bzw. Chylomikronenpartikel groß genug sind, um Licht zu brechen.

Die Patienten profitieren am meisten von einer Reduzierung der Zufuhr schnell resorbierbarer Kohlenhydrate (Mono- und Disaccharide), einer fettarmen Ernährung und von einer Gewichtsabnahme, letzteres gilt insbesondere für adipöse Patienten.

1.2.4.2 Lipoproteinlipase Mangel

Diese sehr seltene autosomal rezessiv vererbte Erkrankung kommt in der homozygoten Form mit einer Häufigkeit von 1:1 000 000 vor und beruht auf einer stark verminderten oder fehlenden Aktivität der Lipoproteinlipase. Die Lipoproteinlipase hydrolysiert die Triglyceride im Kern der VLDL und Chylomikronen und ist wohl auch bei der Aufnahme der Chylomikronen-Remnants in die Leber beteiligt (siehe Kapitel 1.1.3). Chylomikronen werden bei einem Lipoproteinlipase Mangel nur verzögert abgebaut und sind noch bis zu 48 Stunden nach einer fettreichen Mahlzeit nachzuweisen. Sie akkumulieren im Blut und bewirken eine ausgeprägte Hypertriglyceridämie mit Werten von über 1000 bis 10 000mg/dl (Typ-I-Phänotyp). Die VLDL-Spiegel sind normal die HDL- und LDL-Cholesterinspiegel meist erniedrigt. Die Lipämie läßt das Plasma milchig bis sahnig aussehen, lagert man das Blut über Nacht im Kühlschrank bilden die Chylomikronen aufgrund ihrer geringen Dichte eine dicke cremige Schicht über dem klaren Rückstand. Nur in der homozygoten Form ist das Vollbild des Chylomikronämiesyndroms zu sehen. Das Chylomikronämiesyndrom manifestiert sich häufig schon vor dem 10. Lebensjahr mit rezidivierenden Bauchschmerzen, die Ausdruck einer beginnenden Pankreatitis sein können. Triglyceridwerte oberhalb von 2000mg/dl führen zu Mikrozirkulationsstörungen im Bereich des Pankreas, die dann das Risiko einer akuten Pankreatitis in sich bergen. Äußerlich treten eruptive Xanthome in Erscheinung, kleine gelbliche Papeln am Körperstamm und Extremitäten, die durch Chylomikronen Einlagerungen in Makrophagen (Schaumzellen) entstehen. Abhängig von der Chylomikronenkonzentration im Blut kann es auch an den Retinagefäßen zu lipämischen Ablagerungen kommen (Lipaemia retinalis). Ein weiteres häufiges klinisches Zeichen ist die Hepatosplenomegalie. Auch lassen sich Schaumzellularinfiltrationen im Knochenmark nachweisen. Die Diagnose läßt sich bereits durch den „Kühlschrank-Test“ vermuten und wird durch die Messung der Lipoproteinlipaseaktivität nach Heparin-gabe bestätigt. Heparin fördert

die Freisetzung der an das Gefäßendothel gebundenen Lipoproteinlipase, so daß sie anschließend vermehrt im Plasma vorliegt. Bei homozygot Erkrankten bleibt dieser Konzentrationsanstieg aus, zusätzlich ist die Aktivität der Lipoproteinlipase kaum nachzuweisen. Selbst bei obligat Heterozygoten, also Eltern von homozygoten Kindern, kann eine deutlich erniedrigte Lipoproteinlipaseaktivität im Postheparinplasma festgestellt werden [Babirak et al. 1989, Iverius et al. 1986]. Es gibt zahlreiche bekannte Mutationen im Lipoproteinlipasegen. Einige davon treten auch in der heterozygoten Form bei anderen Hyperlipidämien auf, z.B. die Mutation im Promoter des Lipoproteinlipasegens bei familiär gemischter Hyperlipoproteinämie [Yang et al. 1995]. Der Aminosäureaustausch an der Position 9 von Asparaginsäure in Asparagin [Mailly et al. 1995] und die Substitution von Asparagin in Serin an der Position 291 [Reymer et al. 1995] werden beide assoziiert mit erhöhtem Triglycerid- und niedrigem HDL-Spiegel, insbesondere bei Personen mit erhöhtem Body-mass-Index [Fisher et al. 1995]. Die Häufigkeit klinisch gesunder Merkmalsträger, also Personen mit einer verborgenen Mutation im Lipoproteinlipasegen, wird auf 1:500 geschätzt.

1.2.4.3 Apoprotein C-II Mangel

Bei dieser sehr selten vorkommenden autosomal rezessiven Erkrankung fehlt der Kofaktor der Lipoproteinlipase, das Apolipoprotein C-II. Die in normaler Menge vorhandene Lipoproteinlipase wird somit nicht aktiviert und steht für den Abbau der beiden triglyceridreichen Lipoproteine (Chylomikronen und VLDL) nicht zur Verfügung. Es kommt zu ähnlich hohen Triglyceridspiegeln wie bei dem Lipoproteinlipase Mangel. Es akkumulieren entweder Chylomikronen isoliert (Typ I) oder zusammen mit VLDL-Partikeln (Typ V) im Plasma. Die LDL- und HDL-Cholesterinwerte liegen im unteren Normbereich. Patienten mit homozygotem Defekt erkranken erst im Erwachsenenalter aufgrund noch einer bestehenden Restaktivität der Lipoproteinlipase an dem Chylomikronämiesyndrom. Dieses zeigt die gleichen klinischen Merkmale wie bei dem Lipoproteinlipase Mangel. Die Patienten sind vor allem durch die rezidivierenden Pankreatitiden gefährdet, eruptive Xanthome treten seltener in Erscheinung. Hinweis auf die Diagnose gibt auch hier der „Kühlschrank-Test“ (s.o.). Beweisend ist der fehlende immunologische Nachweis des Apoprotein C-II nach gelelektrophoretischer Fokussierung des VLDL. Transfundiert man Patienten Plasma von gesunden Personen, in dem Apoprotein C-II in normaler Konzentration vorhanden ist, dann kommt zu einem signifikanten Abfall der Triglyceride. Bei Individuen mit heterozygotem Defekt ist die Plasmakonzentration des Apoprotein C-II um die Hälfte reduziert, die Lipidwerte werden davon allerdings nicht beeinflusst.

1.3 Erhöhung des Lipoprotein (a)

Bereits in den 70er Jahren fanden Dahlen et al., Berg und Frick et al. bei Patienten mit bereits klinisch manifester Koronarsklerose bzw. bei Überlebenden eines Myokardinfarktes höhere Lipoprotein (a)-Konzentrationen als bei gesunden Kontrollpersonen. Weitere epidemiologische [Hoefler et al. 1988, Schreiner et al. 1993, Scanu 1992, Sandholzer et al. 1992, Genest et al. 1992] und vor allem prospektive Studien, wie die GRIPS-Studie belegen, daß das Lipoprotein (a) als ein unabhängiger genetischer Risikofaktor für koronarvaskuläre und cerebrovaskuläre Erkrankungen anzusehen ist [Cremer et al. 1993]. Die Höhe des Lipoprotein (a)-Spiegels unterliegt im wesentlichen genetischen Einflüssen, die durch kodominant vererbte Isoformen (siehe Kapitel 1.1.8), vermittelt werden. Die Größe der Isoform korreliert hierbei mit der Anzahl der Kringle-IV-Strukturen. Neuere Untersuchungen [Kraft et al. 1996, Wild et al. 1997] stellten fest, daß bei KHK-Patienten vermehrt kleine Apolipoprotein (a)-Isoformen, also solche Isoformen mit einem geringen Gehalt an Kringle-IV Motiven nachzuweisen waren. Der Normbereich des Lipoprotein (a) liegt zwischen 0 und 25 mg/dl Werte von über 60 mg/dl gelten als deutlich erhöht; es sind sogar Werte von über 400 mg/dl gemessen worden. Bisher konnte allerdings noch kein allgemein gültiger Schwellenwert, ab dem man von einem erhöhten koronaren Risiko ausgehen kann, ermittelt worden.

Sorensen et al. untersuchten mittels eines hochauflösenden Ultraschalls 30 Kindern im Alter zwischen 7 und 17 Jahren mit familiärer Hypercholesterinämie, darunter befanden sich zwei Kinder, die einen homozygoten LDL-Rezeptor-Defekt aufwiesen, die endotheliale Vasodilatation an der Femoralarterie. Sie korrelierten die bei diesen Kindern gemessene reaktive hyperämische, also postischämische, endothelabhängige Dilatation und die durch sublinguale Glyceryltrinitrat Gabe verursachte endothelunabhängige Vasodilatation mit den Lipid- und den Lipoprotein (a)-Werten. Im Vergleich zu gesunden Probanden konnte mit hoher Signifikanz bei den hypercholesterinämischen Kindern kaum bis gar keine reaktive hyperämische Dilatation festgestellt werden. Die Glyceryltrinitrat induzierte Vasodilatation war hingegen nicht unterschiedlich. Weiterhin fanden Sorensen et al. heraus, daß die endothelabhängige Dilatation bei Kindern mit familiärer Hypercholesterinämie von der Höhe der Lipoprotein (a)-Konzentration abhängig ist.

Welche Mechanismen für die Pathogenität des Lipoprotein (a) verantwortlich sind, ist Gegenstand aktueller Forschungen. Bekannt ist, daß der Nachweis von Lipoprotein (a) in arteriosklerotischen Plaques und resezierten koronaren Bypassen, auf eine direkt atherogene Wirkung des Lipoprotein (a) schließen läßt [Cushing et al. 1989, Rath et al. 1989]. Hierunter ist wohl die Fähigkeit des Lipoprotein (a) einzuordnen, welches in vitro mit

hoher Affinität an Proteoglykane bindet [Dahlen et al. 1978, Bihari-Varga et al. 1988]. In vivo ist diese Bindung für die Retention der Plasmalipide in der Arterienwand verantwortlich. Zweitens kann das Apolipoprotein (a), aufgrund seiner strukturellen Ähnlichkeit mit Plasminogen an Plasminogenrezeptoren auf Endothelzellen und zirkulierenden Blutzellen, insbesondere Monozyten binden. Diese kompetitive Hemmung des Plasminogenrezeptors führt zu einer verminderten fibrinolytischen Aktivität und zu einer potentiell gesteigerten Thrombogenese [Miles et al. 1989, Gonzalez-Gronow et al. 1989]. Weitere Interaktionen mit Fibrinolytika unterstützen diesen Effekt. Zum einen inhibiert das Lipoprotein (a) die durch die Streptokinase induzierte Umwandlung von Plasminogen in Plasmin [Karadi et al. 1988, Edelberg et al. 1989]. Zum anderen kann das Apolipoprotein (a) mittels seiner multiplen Kringle IV Motive an immobilisiertes Fibrin bzw. Fibrinogen binden und verhindert so durch kompetitive Hemmung die fibrinabhängige Aktivierung von Plasminogen durch den tissue-type plasminogen activator (t-PA) [Loscalzo et al. 1988 and 1990, Rouy et al. 1991]. Dieser hat als lokales Fibrinolytikum die Eigenschaft nur an Fibrin gebundenes Plasminogen umzuwandeln. Inwieweit diese Ergebnisse von klinischer Bedeutung sind, muß noch abgewartet werden, da bei Personen mit einem erhöhten Lipoprotein (a)-Spiegel bisher noch keine erniedrigten fibrinolytischen Aktivitäten gemessen wurden.

Neben dieser thrombogenen Wirkung unterstützt das Apolipoprotein (a) auch, wie oben schon erwähnt, die Arteriogenese. Das Lipoprotein (a) kann wohl ähnlich wie die LDL-Partikel das Gefäßendothel durchdringen und in den subendothelialen Raum gelangen. Dort unterliegt es chemischen Modifikationen, so daß es über den Scavenger Rezeptor in ortsständige Makrophagen aufgenommen werden kann, die dann ihrerseits in Schaumzellen konvertieren (siehe Kapitel 1.6) [Haberland et al. 1989]. Es gibt wohl auch andere, spezifische Lipoprotein (a) / Apolipoprotein (a)-Rezeptoren auf cholesterinreichen Makrophagen, die für die intrazelluläre Aufnahme verantwortlich sind [Bottalico et al. 1993, Kessler et al. 1994]. Darüberhinaus gilt das Lipoprotein (a) als Proliferationsfaktor für glatte Muskelzellen [Grainger et al. 1993]. Diese Wirkung wird auf die verminderte Bildung von Plasmin, dessen Umwandlung aus Plasminogen durch das Apolipoprotein (a) inhibiert wird, zurückgeführt. Plasmin aktiviert einen transformierenden Wachstumsfaktor (TGF- β), der die Proliferation von Zellen hemmt.

Patienten mit hohen Lipoprotein (a)-Konzentrationen haben insbesondere dann ein hohes Risiko für eine koronare Herzerkrankung, wenn bei ihnen zusätzlich erhöhte LDL-Cholesterinwerte vorliegen [Armstrong et al. 1986]. Wie man aus Studien an Patienten mit familiärer Hypercholesterinämie weiß, gilt der Lipoprotein (a)-Spiegel als wichtigster Indikator für das Auftreten kardiovaskulärer Erkrankungen [Seed et al. 1990, Utermann et al. 1989]. Andererseits können die Lipidspiegel bei Kindern mit einer ausgeprägten positiven Familienanamnese hinsichtlich einer KHK-Erkrankung, im Normbereich liegen. Deshalb sollte die Lipoprotein (a)-Serumkonzentration, neben den LDL-Cholesterinwerten zur

Erkennung eines Hochrisikopatienten herangezogen werden [Genzel-Boroviczény et al. 1997].

Leider sind erhöhte Lipoprotein (a)-Konzentrationen kaum therapeutisch beeinflussbar. Neuere Untersuchungen zeigten, daß das Lipoprotein (a) sich signifikant durch die Gabe von Fischöl [Herrmann et al. 1995] bzw. durch eine an gesättigten Fettsäuren reiche Diät [Clevidence et al. 1997] senken ließ. Interessanterweise kann auch der Konsum von Alkohol, insbesondere von Rotwein ähnlichen Effekt erzielen. Eine normale körperliche Aktivität hat keinen Einfluß auf die Lipoprotein (a)-Werte [Mackinnon et al. 1997]. Bei den lipidsenkenden Medikamenten scheint lediglich das Niacin alleine oder in Kombination mit dem Aminoglykosid Neomycin einen Lipoprotein (a) senkenden Effekt zu haben [Kostner 1988, Gurakar et al. 1985]. Die Ergebnisse, ob hohe Dosen von N-Acetylcystein einen erhöhten Lipoprotein (a)-Spiegel senken können, sind noch uneinheitlich [Gavish and Breslow 1991, Hansen 1991]. Die einzige Möglichkeit das Lipoprotein(a) effektiv zu senken, stellt die LDL-Apherese dar, die allerdings nur wenigen Hochrisikopatienten vorbehalten ist.

1.4 HDL-Mangel

Die sehr seltenen primären, also auf genetischer Grundlage beruhenden Hypoalphalipoproteinämien, haben im Vergleich zu den Hyperlipoproteinämien eine wesentlich geringere klinische Relevanz. Das Erforschen pathophysiologischer Zusammenhänge bei diesen Erkrankungen, dient vor allem dazu, den HDL Metabolismus besser zu verstehen, um letztendlich den noch unklaren Mechanismen der, nach epidemiologischen Untersuchungen postulierten Antiatherogenität der HDL, näher zu kommen. Primären Hypoalphalipoproteinämien liegen Mutationen in verschiedenen Genen zugrunde, z.B. ein Defekt im Apolipoprotein A-I-, C-III- oder A-IV-Gen. In der Tab. 1.7 sind zwei weitere Krankheitsbilder vorgestellt.

Hypertriglyceridämien sind häufig mit niedrigen HDL-Cholesterinspiegeln assoziiert. Dies inverse Verhältnis liegt wohl in der engen Beziehung des HDL Metabolismus mit dem der triglyceridreichen Lipoproteinen (Chylomikronen und VLDL). Zum einen werden bei der Lipolyse der Chylomikronen und der VLDL Oberflächenremnants abgespaltet, die Vorläuferstufen von HDL-Partikeln darstellen. Zum anderen wird durch das Cholesterin-Ester-Transfer-Protein (CETP) die Cholesterinester der HDL auf die VLDL-Partikel transferiert. Letzteres führt dazu, daß bei erhöhten VLDL-Triglyceridspiegeln vermehrt cholesterinarme HDL der HDL₃ Fraktion vorliegen, die dann in gesteigertem Maße abgebaut werden.

Dem Polymorphismen des Apolipoprotein E wird auch ein gewisser Einfluß auf die HDL-Cholesterinkonzentration zugesprochen. Personen mit dem Phänotyp Apo-E 4/3 zeigten

insgesamt niedrigere HDL- und höhere LDL-Spiegel als Individuen mit dem homozygoten Wildtyp (Apo-E 3/3).

| | Tangierkrankheit | Fischaugenerkrankung (LCAT-Störung) |
|-----------------------------|---|---|
| Alter der Erstmanifestation | Kindheit | Frühes Erwachsenenalter |
| Plasmalipidanomalität | Niedriges Cholesterin, Triglyceride normal oder erhöht | Gesamtcholesterin variabel mit deutlicher erniedrigtem Cholesterinester und Erhöhung des nicht veresterten Cholesterins, erhöhtes VLDL, Zusammensetzung aller Lipide abnorm |
| Klinische Manifestation | Große gelborange Tonsillen, Hornhauttrübungen, rez. Polyneuropathien, keine vorzeitige Arteriosklerose | Hornhauttrübungen, hämolytische Anämie, Niereninsuffizienz, verfrühte Arteriosklerose |
| Pathogenese | Anomale Cholesterinaufnahme in die Makrophagen und / oder gestörter Flux aus den Makrophagen, erhöhte Apo-A-I-Clearance | Erniedrigte LCAT-Aktivität im Plasma führt zur Akkumulation von nichtverestertem Cholesterin im Plasma und Körpergewebe |
| Therapie | Keine | Fettrestriktion, Nierentransplantation |

Tab. 1.7 Die Tangier- und Fischaugenkrankheit (LCAT: Lecithin-Cholesterin-Acyltransferase) [modifiziert nach Ginsberg and Goldberg 1999]

1.5 Sekundäre Hyperlipoproteinämien

Wie bereits einleitend im Kapitel über primäre Hyperlipoproteinämien erwähnt, wirken sich sowohl Ernährungsgewohnheiten (z.B. hohe Kalorienzufuhr, die zu Übergewicht führt, Alkoholabusus) als auch häufige Stoffwechselerkrankungen, wie Diabetes mellitus und Hypo- bzw. Hyperthyreose auf den Lipoproteinstoffwechsel aus. Akut oder chronische Erkrankungen der Nieren oder der Leber können Ursachen von Hypercholesterinämien oder Hypertriglyceridämien sein. Die Therapie der Grunderkrankung führt im allgemeinen rasch zu einer Normalisierung der Lipidwerte. Die Einnahme von Glucocorticoiden, oralen Kontrazeptiva, Thiaziddiuretika und Betablocker kann ebenso sekundäre

Hyperlipoproteinämien auslösen. Die nachfolgende Aufzählung gibt über die Lipidveränderungen im Plasma bei den verschiedenen Ursachen Auskunft.

Hypercholesterinämie

- Alimentäre Zufuhr (gesättigte Fette und Cholesterin)
- Hypothyreose
- Anorexia nervosa
- Obstruktive Gallenwegserkrankungen
- Idiopathisches Nephrotisches Syndrom
- Proteinurie mit $> 1\text{g/m}^2/24\text{h}$, z.B. bei chron. Glomerulonephritis
- Chron. Niereninsuffizienz
- M.Cushing
- Akute intermittierende Porphyrie
- Glykogenose Typ I, III und VI
- Idiopathische Hyperkalzämie
- Medikamente: Glucocorticoide (kurzfristig), Progesteron, Ciclosporin, Thiaziddiuretika, Androgene,

Hypertriglyceridämie

- Adipositas
- Hyperalimentation (parenterale Ernährung mit Kohlenhydraten)
- Alkoholabusus
- Diabetes mellitus Typ II
- Chron. Niereninsuffizienz
- Nephrotisches Syndrom mit schwerer Proteinurie
- Lipodystrophie
- Glykogenose Typ I, III und VI
- Operative Ausschaltung des Ileums
- Streß, Sepsis
- Akute Hepatitis,
- systemischer Lupus erythematodes
- Monoklonale Gammopathie bei multiplem Myelom oder Lymphom
- Hypothyreose
- Idiopathische Hyperkalzämie
- M. Addison, M. Cushing, M. Gaucher
- Schwangerschaft
- Medikamente: Östrogene, Isotretinoid (synth. Derivat des Retinol), Betarezeptorenblocker, Glucocorticoide (langfristig), Gallensäureaustauscherharze, Thiaziddiuretika

Hypocholesterinämie

- Malresorption
- Chron. Anämie
- Hyperthyreose
- Chron. Lebererkrankung
- Chron. Infektionserkrankungen (AIDS, Tuberkulose)
- Myeloproliferative Erkrankungen
- Monoklonale Gammopathie

Niedriges HDL

- Malnutrition
- Adipositas
- Zigarettenrauch
- Diabetes mellitus Typ II

- Medikamente: Betablocker, Anabole Steroide, Gestagene, Thiaziddiuretika, Glucocorticoide (langfristig)

Da in dem Patientenkollektiv dieser Arbeit einige übergewichtige Patienten zu finden sind, soll hier kurz auf den Lipoproteinmetabolismus bei Adipositas eingegangen werden. Zur Definition einer Adipositas wird der Body-mass-Index (BMI), das ist der Quotient aus dem Körpergewicht (in kg) und dem Quadrat der Körperlänge (in m), herangezogen. Der BMI ist alters- und geschlechtsabhängig. Rolland-Cachera et al. haben diese Beziehung für das Kindesalter graphisch in Form von BMI-Percentilenkurven dargestellt. Diese Somatogramme werden auch in dieser Untersuchung zur Beurteilung einer Adipositas zugrunde gelegt. Eine Adipositas liegt dann vor, wenn die alters- und geschlechtsspezifische 97^{er} Percentile überschritten ist. Epidemiologische Studien [Berns et al. 1989, Wattigney et al. 1991] haben gezeigt, daß adipöse Personen höhere Triglyceride, mäßig höheres LDL-Cholesterin und niedrigeres HDL-Cholesterin im Vergleich zu normalgewichtigen Vergleichspersonen aufweisen, wobei die Lipidwertänderungen mit dem Körpergewicht korrelierten. Des weiteren fand man heraus, daß die Körperfettverteilung (stammbetont, gluteofemoral, intraabdominal) in engem Zusammenhang mit der Entwicklung eines Diabetes mellitus Typ II bzw. einem metabolischen Syndrom (Hypertonus, Insulinresistenz, Hyperinsulinämie, pathologische Glukosetoleranz, Hyperurikämie) oder einer kardiovaskulären Erkrankung steht. Hierbei zeigt der intraabdominale Fettverteilungstyp das größte und der gluteofemorale das geringste Risiko für eine koronare Herzerkrankung. Die Ursache scheint in der Insulinresistenz und dem damit konsekutiv verbundenen Hyperinsulinismus zu liegen. Viszerale Adipozyten liefern aufgrund ihrer erhöhten Lipoproteinlipaseaktivität, die trotz erhöhtem Insulinspiegel kaum gehemmt wird [Björntorp 1990], der Leber über die Pfortader vermehrt freie Fettsäuren. Diese führen zu einer erhöhten hepatischen VLDL Sekretion. Gleichzeitig findet man bei viszeraler Adipositas eine erniedrigte Lipoproteinlipaseaktivität und eine erhöhte Aktivität der hepatischen Triglyceridlipase. Beides führt zu einem verzögerten VLDL Katabolismus, einem vermehrten Transfer von Triglyceriden von VLDL zu LDL oder HDL Partikeln im Austausch von Cholesterinestern [Després et al. 1989] und zur Bildung von dichten LDL Partikeln. Letzteres entsteht durch die Umsetzung von triglyceridreichen LDL, die vornehmlich das Substrat der hepatischen Triglyceridlipase darstellen.

1.6 Pathogenese der Arteriosklerose

Der Begriff Arteriosklerose bezeichnet allgemein eine Wandverdickung und –verhärtung von arteriellen Blutgefäßen. Arteriosklerotische Läsionen entwickeln sich an größeren Arterien insbesondere an Bifurkationen. Wichtige Prädilektionsorte sind z.B. die Koronararterien, die Aorta, die hirnversorgenden Carotisgefäße und die Iliakalgefäße. Die klinische Manifestation resultiert aus einem stenosierenden Prozeß, der in Abhängigkeit der Lokalisation zu

folgenden Erkrankungen führen kann: koronare Herzkrankheit mit der möglichen Folge eines akuten Myokardinfarkts, periphere arterielle Verschlusskrankheit und cerebrovaskuläre Insuffizienz mit dem Endpunkt des cerebralen Insults. Hierbei kommt der koronaren Herzkrankheit, als häufigste Todesursache in den westlichen Industrienationen, die bedeutendste Rolle zu. Aus den Ergebnissen von prospektiven epidemiologischen Langzeitstudien, wie z.B. der Framingham Studie, weiß man, daß zahlreiche Risikofaktoren für die Entstehung einer Arteriosklerose verantwortlich sind. Zum einen gibt es unabhängige Risikofaktoren, wie Geschlecht, Alter und familiäre Disposition, letzteres ist gleichbedeutend mit einer positiven Familienanamnese (siehe Kapitel 3.1) und zum anderen abhängige Risikofaktoren, also solche, die man beeinflussen kann. Einige der abhängigen Risikofaktoren können aufgrund der Ergebnisse aus Interventionsstudien (z.B. Multiple Risk Factor Intervention Trial) und Befunden aus der Grundlagenforschung als kausale Faktoren der KHK angesehen werden. Diese klassischen Hauptrisikofaktoren sind: erhöhtes Gesamtcholesterin, insbesondere eine Erhöhung des LDL-Cholesterins, arterieller Hypertonus und Nikotinabusus. Die Höhe des LDL-Cholesterins korreliert sehr eng mit dem kardiovaskulären Risiko [Kannel et al. 1979; National Institute of Health Consensus Conference 1993]. Auch hat man herausgefunden, daß das Überwiegen von kleinen dichten LDL-Partikeln das KHK-Risiko drei- bis siebenfach erhöht [Austin et al. 1988, Lamarche et al. 1997]. Kleine dichte LDL-Partikel sind Bestandteil des atherogenen Lipoprotein Phänotyps, der mit erhöhten Triglycerid-, IDL- und VLDL-Spiegeln und erniedrigter HDL-Konzentration einhergeht. Andere Risikofaktoren, die mit hoher Wahrscheinlichkeit zu einer Arteriosklerose führen, sind Diabetes mellitus, Adipositas [Hubert et al. 1983], körperliche Inaktivität und eine Erniedrigung des HDL-Cholesterinspiegels [Frick et al. 1987]. Weitere Faktoren, die mit einer koronaren Herzerkrankung assoziiert sind und diese somit beeinflussen, sind psychosoziale Belastungen, erhöhte Triglyceride, insbesondere bei niedrigem HDL-Cholesterin [The International Committee for the Evaluation of Hypertriglyceridemia 1991], erhöhtes Lipoprotein (a), Homocysteinämie, Hyperfibrinogenämie, Antioxidantien (Vitamine A, E, C) und Alkoholkonsum. Das individuelle KHK-Risiko ist einerseits von der Art und Anzahl der Risikofaktoren abhängig, da das gleichzeitige Vorliegen mehrerer Risikofaktoren ein überproportionales Ansteigen verursacht und andererseits von dem Vorhandensein protektiver Faktoren, wie z.B. von der Höhe des HDL-Cholesterinspiegels und einer hohen Antioxidantienzufuhr.

Die Pathogenese der Arteriosklerose ist ein jahrzehntelanger Prozeß, der bereits im Kindesalter beginnen kann, wie Autopsie-Studien an Kindern und Jugendlichen belegen [Stary 1989]. Man geht heute davon aus, daß die Initialprozesse der Arteriosklerose eine Retention von Apolipoprotein-B-haltigen Lipoproteinen (vor allem der cholesterinreichen LDL-Partikeln) in der Intima und deren anschließende Oxidation bzw. Modifikation darstellen. Oxidierte LDL-Partikel werden über Scavenger-Rezeptoren in Makrophagen aufgenommen,

die sich dadurch in Schaumzellen verwandeln [Williams and Tabas 1995]. Im weiteren Verlauf löst dieses Initialereignis eine Kaskade von Reaktionen aus, bei der es zu einer Proliferation der Makrophagen und einer sekundären Einwanderung von glatten Muskelzellen aus der Media in die Intima kommt.

Im Folgenden werden zunächst die Wandveränderungen beschrieben und anschließend die Oxidation der Lipoproteine mit den Wirkungen auf die Arteriogenese.

Noch bevor es zu einer strukturellen Wandveränderung kommt, ist bereits eine funktionelle Störung des Endothels nachweisbar. Diese Störung der endothelzellabhängigen Relaxation, die durch die Freisetzung von „endothelium-derived relaxing factor“ EDRF (ist identisch mit Stickstoffmonoxid, NO) vermittelt wird, ist durch ein vermindertes Ansprechen des Endothels auf vasodilatatorische Substanzen (Serotonin, Bradykinin oder Acetylcholin) gekennzeichnet [Yasue et al. 1990]. Der erste Schritt besteht in der Akkumulation von Apo-B-haltigen Lipoproteinen (z.B. LDL, VLDL, IDL, Lp(a)) in der Intima der Gefäßwand. Dort werden sie durch Proteoglykane zurückgehalten, die mit dem Apolipoprotein B in Wechselwirkung treten. Kleine dichte LDL-Partikel weisen eine besonders hohe Affinität zu den Proteoglykanen auf. Die Retention wird wohl auch von Enzymen, wie die Lipoproteinlipase und die Sphingomyelinase verstärkt [Rumsey et al. 1992, Tabas et al. 1993]. Der Vorgang ist abhängig von der Cholesterinkonzentration des Plasmas und betrifft vor allem die arteriellen Gefäßabschnitte, die durch einen turbulenten Blutfluß besonderen Scherkräften ausgesetzt sind. Man nimmt an, daß es dadurch zu einer vermehrten Expression LPL bindender Moleküle kommt [Hoff and Wagner 1986, Cardoso and Mourao 1994]. Die LDL-Partikel werden, wie noch beschrieben wird, oxidiert und von Makrophagen über den Scavenger-Rezeptoren aufgenommen. Scavenger-Rezeptoren findet man auch auf Endothelien und Kupffer-Sternzellen. Sie bilden eine heterogene, strukturell nicht verwandte Proteingruppe, die ein sehr breites Ligandenspektrum haben, so daß sie wichtige Schutzfunktionen im Organismus wahrnehmen (Eliminierung von modifizierten Proteinen und pathogener Keime) [Greaves et al. 1998, Hampton et al. 1991]. Der Scavenger-Rezeptor unterliegt keiner Feedback Hemmung (im Gegensatz zu dem LDL-Rezeptor), ist somit nicht sättigbar, so daß Makrophagen sich unkontrolliert mit Cholesterin überladen und dadurch in Schaumzellen transformiert werden. Die Ansammlung von Schaumzellen und Lipiden in der Intima nennt man „fatty streaks“, die erste makroskopisch faßbare atheromatöse Läsion. Fatty streaks bewirken keine Einengung des Gefäßlumens. Sie können sich entweder wieder zurückbilden oder zu fibrösen Plaques entwickeln [Faggiotto and Ross 1984]. Fibröse Plaques (Atherom) sind proliferierende Läsionen, die aus einem nekrotischen Kern zwischen Intima und Media und einer darüberliegenden fibrösen Deckplatte bestehen. Der nekrotische Kern enthält Zellreste abgestorbener Schaumzellen, Cholesterinester und Lipoproteine. Nekrotisierende Makrophagen setzen Wachstumsfaktoren frei, die einerseits die Einwanderung glatter Muskelzellen aus der Media in die Intima anregen und die andererseits

eine Neovaskularisierung der Gefäßwand einleiten. Eingewanderte Muskelzellen verändern ihren Phänotyp, sie verlieren ihre kontraktile Komponente und beginnen Proteine der extrazellulären Matrix (Kollagen Typ IV) zu sezernieren [Ross 1993], so daß der Plaque an Volumen zunimmt. Darüberhinaus können glatte Muskelzellen auch modifizierte LDL-Partikel aufnehmen [Ismail et al. 1994] und ebenso zu Schaumzellen transformiert werden. Fibröse Plaques ragen in das Gefäßlumen hinein. Setzt sich der Prozeß fort, kommt es zur Ausbildung komplizierter Läsionen, die durch eine Verhärtung der Arterienwand gekennzeichnet ist, bedingt durch Proliferation glatter Muskelzellen und Kollagensynthese im Intimabereich. Endothelzellen solcher Läsionen sind in ihrer Funktion stark gestört. Sie können ihre normalerweise gerinnungshemmenden, antiproliferativen und gefäßtonusregulierenden Eigenschaften nicht mehr wahrnehmen. Durch thrombotische Auflagerungen, Fissuren, Blutungen, Ulzerationen und Ruptur des Plaques kann es leicht zu einem Verschuß der Arterie kommen.

Die Oxidation der LDL-Partikel findet in der Gefäßwand statt. LDL werden durch direkte Interaktion mit Endothelzellen, Makrophagen, Monozyten, glatten Muskelzellen und sogar durch Lymphozyten oxidativ verändert [Berliner and Haberland 1993]. Diese zellinduzierte Oxidation ist in ihren einzelnen Mechanismen noch nicht ganz geklärt. Wahrscheinlich wird der Oxidationsvorgang durch zelleigene prooxidative Enzyme wie Lipoxygenase, Phospholipase A₂, Myeloperoxidase und NADPH-Oxidase vermittelt [Chait and Heinecke 1994, Parthasarathy et al. 1989]. Hierbei entstehen Lipid- oder Wasserstoffperoxide, HOCl, reaktive Tyrosyl-Radikale und Sauerstoffradikale. Die Peroxide führen zu einer Peroxidation der mehrfach ungesättigten Fettsäuren der LDL-Partikel an deren Reaktionsende Aldehyde, wie Malondialdehyd, Hexanal, Propanal, 4-Hydroxynonenal, Pentanal, 4-Hydroxyoctenal entstehen [Jürgens et al. 1987]. Die Aldehyde binden an positiv geladene freie Aminosäuren von Apolipoprotein B 100, damit wird das LDL-Partikel elektronegativer [Steinbrecher et al. 1987]. Freie Radikale spalten die Peptidbindungen und fragmentieren somit das Apolipoprotein B 100. Beide Mechanismen führen dazu, daß das oxidierte LDL nicht mehr vom LDL-Rezeptor erkannt wird und nun ein Ligand für die Scavenger-Rezeptoren darstellt. Es gibt neben diesen oxidativ veränderten LDL auch noch andere LDL Modifikationen, die dadurch ebenfalls von Makrophagen aufgenommen werden: Komplexe mit Proteoglykanen, Konjugation mit Glukose, Komplexe mit Antikörpern, enzymatisch modifizierte LDL oder aggregierte LDL.

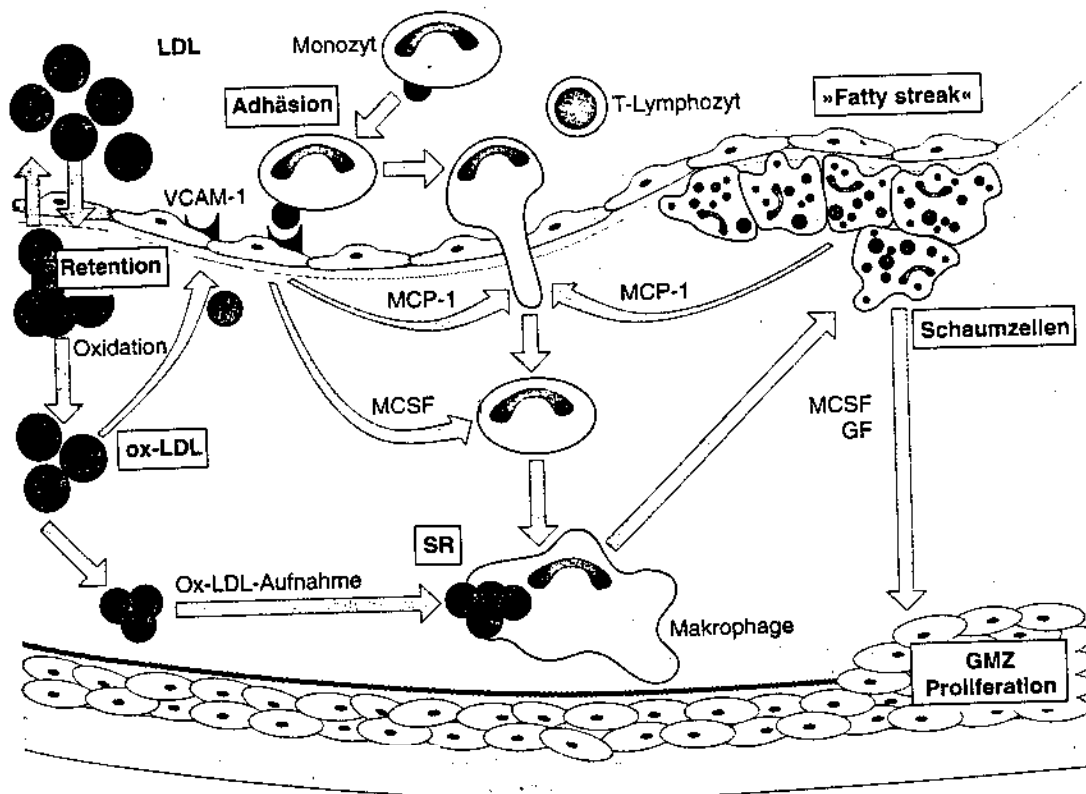


Abb. 1.7 LDL-Oxidation und Arteriogenese [Thiery and Teupser 2000]

Oxidierte LDL-Partikel sind neben der Schaumzellbildung für weitere Zellreaktionen verantwortlich, die die Arteriogenese unterhalten. Sie stimulieren an den Endothelzellen die Expression von Adhäsionsmolekülen (E-Selektin, VCAM-1, ICAM-1)¹ und von Chemokinen (MCP-1, MCSF, GM-CSF, G-CSF, TGF- β)¹. Hierdurch können vermehrt zirkulierende Monozyten und T-Lymphozythen am Endothel anhaften [Forstegard et al. 1991] und unter der Einwirkung von Chemokinen in die Intima einwandern [Navab et al. 1996]. Unter dem Einfluß des Monocyt-colony-stimulating factor (MCSF) wird die Transformation von eingewanderten Monozyten zu Makrophagen beschleunigt, die Scavenger-Rezeptoren ausbilden und somit oxidierte/modifizierte LDL aus dem Interstitium entfernen. Oxidierte LDL-Partikel besitzen selbst eine ausgeprägte zelltoxische und endothelschädigende Wirkung [Ross 1993]. Zudem vermindern sie die NO-Bildung des Endothels. Darüberhinaus hemmen oxidierte LDL den reversen Cholesterintransport, in dem sie die Cholesterinabgabe aus der Membran verhindern [Kritharides et al. 1995].

¹ VCAM-1: vascular cell adhesion molecule-1; ICAM-1: interzelluläres Adhäsionsmolekül; MCP-1: human macrophage chemoattractant and activating factor (MCAF); GM-CSF: Granulozyten-Makrophagen-colony-stimulating factor; G-CSF: Granulozyten-colony-stimulating factor; TGF- β : transformierender Wachstumsfaktor - β

1.7 Therapie der Hyperlipidämien

Ziel einer lipidsenkenden Therapie ist es, der Entwicklung bzw. Fortschreiten einer Arteriosklerose entgegenzuwirken, um somit die Morbidität (Primärprävention) als auch die Mortalität kardiovaskulärer Erkrankungen (Sekundärprävention) zu senken. Interventionsstudien belegen, daß es durch eine diätetische und medikamentöse Lipidsenkung zu einer Reduzierung der Myokardinfarktinzidenz und der kardialen Mortalitätsrate kommt [LRC-Studie 1984, West of Scotland Coronary Prevention Studie 1995, Scandinavian simvastatin survival study group 1994]. Man hat berechnen können, daß eine Abnahme der Plasmacholesterinkonzentration um 10% im Durchschnitt innerhalb von 3 Jahren eine Senkung der kardialen Ereignisse um etwa 25% bewirkt [Law et al. 1994]. Darüberhinaus konnte man in der Interventionsstudie der Cholesterol-Lowering Atherosclerosis Study angiographisch eine Regression der arteriosklerotischen Läsionen von Koronararterien nachweisen [Blankenhorn et al. 1987]. Dies wird von anderen Untersuchern bestätigt, die ebenfalls eine Rückbildung von arteriosklerotischen Plaques unter cholesterinsenkender Therapie beobachtet haben [Duffield et al. 1986, Blankenhorn et al. 1991, Lichtlen et al. 1992]. Eine Abnahme des Cholesterinspiegels führt ferner zu einer verbesserten Endothelfunktion, die bei fortschreitender Arteriosklerose durch die eingeschränkte endothelabhängige Vasodilatation, infolge der verminderten Freisetzung des EDRF/NO bestimmt wird. Dies trifft sowohl für Patienten mit klinisch manifester koronarer Herzkrankheit [Treasure et al. 1995] als auch für hypercholesterinämische Patienten mit koronar angiographischem unauffälligem Befund zu, bei denen man bereits eine Endotheldysfunktion nachweisen kann [Leung et al. 1993, Stroes et al. 1995]. Einzelne klinische Studien berichten, daß auch die zusätzliche Gabe von antioxidativ wirkenden Vitaminen, wie das Vitamin E (α -Tocopherol), C (Ascorbinsäure) oder β -Carotine (Provitamin A) die EDRF-Freisetzung des Endothels verbessern und somit die endothelabhängige Vasodilatation erhöhen [Mietus-Snyder and Malloy 1998, Gokce et al. 1999, Levine et al. 1996]. Erklärt werden diese Ergebnisse dadurch, das ein hoher Gehalt von z.B. Tocopherol in LDL-Partikel, diese vor dem Angriff von Oxidantien schützen und somit die atherogene Wirkung von oxidierten LDL-Partikel verhindern [Esterbauer et al. 1991, Reaven et al. 1993]. Im Rahmen der Sekundärprävention zeigt die Cambridge Heart Antioxidant Study bei zusätzlicher Vitamin E Substitution eine Abnahme aller kardiovaskulärer Ereignisse [Stephens et al. 1996]. Inwieweit eine erhöhte Vitaminzufuhr auch in der Primärprävention zu einer Senkung der kardialen Morbidität und Mortalität führt, bleibt abzuwarten.

Zusammengefaßt kann festgehalten werden, daß die Behandlung von Hyperlipoproteinämien einen wichtigen Stellenwert in der Prävention der koronaren Herzkrankheit hat. Die Zusammensetzung und Konzentrationen der Lipoproteine unterliegen sowohl endogenen Faktoren, wie genetisch determinierte Enzym- und

Rezeptoraktivitäten, als auch exogenen Einflüssen, wie Ernährung und körperliche Aktivität. Unter den Umweltfaktoren kommt der Ernährung die entscheidende Rolle zu. Durch verminderte Zufuhr von gesättigten Fettsäuren und Cholesterin kann insbesondere das atherogene LDL-Cholesterin gesenkt werden. Patienten deren Hypercholesterinämie auf primär genetische Ursachen zurückzuführen sind, werden mit einer ausschließlichen Ernährungsmodifikation jedoch keine suffiziente Reduzierung ihres Cholesterinspiegels erreichen. Hier ist zusätzlich eine lipidsenkende Pharmakotherapie notwendig.

1.7.1 Ernährung

In epidemiologischen Studien wurde der ernährungsbedingte Einfluß auf den Gesamt- und LDL-Cholesterinspiegel eruiert [Keys 1970, Shekelle et al. 1981, Lewis et al. 1978]. Es stellte sich heraus, daß der Anteil der gesättigten Fettsäuren und des Cholesterins in der Nahrung positiv und die Aufnahme von mehrfach ungesättigten Fettsäuren negativ mit der Höhe der Cholesterinkonzentration im Plasma korrelierten. Ferner stand die Menge an aufgenommenen gesättigten Fettsäuren und Cholesterin in direktem Zusammenhang mit einem erhöhten Koronarrisiko. Die prospektive Nurses Health Study, in der über 80 000 gesunde Frauen in ihrem Ernährungsverhalten analysiert wurden, fand heraus, daß der Ersatz von gesättigten durch einfach und mehrfach gesättigte Fette in der Ernährung einer koronaren Herzerkrankung vorbeugen kann [Hu et al. 1997]. Interventionsstudien, wie die Leiden-Interventions-Studie, belegen, daß eine streng cholesterinarme und vegetarische Kost mit einer Erhöhung des Anteils an mehrfach ungesättigter Fettsäuren zuungunsten der gesättigten Fettsäuren nicht nur die Plasmacholesterinkonzentrationen senkt und den HDL-Cholesterinspiegel erhöht, sondern auch die Koronarsklerose zum Stillstand bzw. zur Regression bringen kann [Arntzenius et al. 1985]. In der Finnish Mental Hospital Study erreichte man durch eine Ernährungsmodifikation bei gesunden Probanden ebenfalls eine Abnahme der Herzinfarktinzidenz [Miettinen et al. 1972]. Diätetische Maßnahmen beeinflussen nicht nur die Konzentration und Zusammensetzung von Lipoproteinen, sondern wirken sich auch auf die Bildung von Eicosanoide in Thrombozyten, Monozyten und Endothelzellen aus.

Das National Cholesterol Education Program (NCEP) hat sich daher einerseits als Ziel gesetzt, Kinder aus Familien mit erhöhtem KHK-Risiko und/oder erhöhten Plasmacholesterinwerten frühzeitig zu behandeln und andererseits den Cholesterinspiegel amerikanischer Kinder und Jugendlicher durch Ernährungsumstellung zu senken, um eine Primärprävention von KHK-Erkrankungen zu erreichen. Die im Report of the Expert Panel des NCEP veröffentlichten Ernährungsempfehlungen sind insbesondere für Hypercholesterinämie Patienten zugeschnitten, können aber auch für andere Formen der Hyperlipidämien als Richtlinie gelten.

Die NCEP rät allen gesunden Kindern und Jugendlichen, die älter als 2 Jahren¹ sind zu einer abwechslungsreichen Ernährung, die für eine altersgemäße Nährstoff- und Energiezufuhr sorgt und somit zu einem normalen Wachstum und normaler Entwicklung beiträgt. Nicht mehr als 30% des Gesamtkalorienbedarfs sollte dabei in Form von Fett, 55% in Form von komplexen Kohlenhydraten und 15% als Proteine zugeführt werden. Die Zusammensetzung des Fettgehalts sollte im optimalen Fall maximal 10% an gesättigten, mindestens 10% an mehrfach ungesättigten und zwischen 10 und 15% an einfach ungesättigten Fettsäuren enthalten. Die tägliche Cholesterinaufnahme von maximal 300mg sollte nicht überschritten werden. Eine generelle vegetarische Ernährung wird nicht empfohlen, doch es sollten Fette pflanzlicher Herkunft bevorzugt werden. Dies ermöglicht eine ausreichende Zufuhr von Vitaminen und Ballaststoffen. Diese Richtlinien stimmen mit Empfehlungen anderer Assoziationen, wie American Heart Association, American Academy of Pediatrics und Arbeitsgemeinschaft für Pädiatrische Stoffwechselstörungen überein. Sie alle empfehlen als primäre Therapiemaßnahme der Hyperlipidämien eine cholesterin- und fettarme Ernährung, die sogenannte Step I Diet, wie sie eben beschrieben wurde. Hypercholesterinämie Patienten sollten ihren Konsum an gesättigten Fettsäuren bis auf 7% der Gesamtkalorien und ihre Cholesterinzufuhr auf 200mg/d weiter beschränken (Step II Diet). Eine Ernährungsumstellung muß mindestens über einen Zeitraum von 3-4 Wochen eingehalten werden, damit zwischen den Lipoproteinen sich wieder ein neues Gleichgewicht einstellen kann und diagnostische sowie therapeutische Aussagen möglich sind.

Die Senkung des Gesamt- und LDL-Cholesterins durch eine solche Ernährungsumstellung sind individuell sehr unterschiedlich. Diese individuellen Schwankungen werden durch die Höhe der Ausgangslipidwerte, der zugrundeliegenden Fettstoffwechselstörung, der diätetischen Compliance, einer Körpergewichtsreduktion, genetische Polymorphismen der Apolipoproteine E, B, A, C und der LDL Partikelgröße bestimmt [Denke 1995].

Mit einer Ernährungsmodifikation kann eine 15-20% Senkung des LDL-Cholesterins erreicht werden [Koletzko and Herzog 1999].

1.7.1.1 Cholesterin und Fettsäuren

Das mit der Nahrung aufgenommene Fett und Cholesterin beeinflussen die Cholesterinhomöostase. Wie in dem gleichnamigen Kapitel beschrieben wurde, hängt der LDL-Cholesterinplasmaspiegel im wesentlichen von der Aktivität des LDL-Rezeptors und der endogenen Cholesterinsynthese ab. Beides wird in unterschiedlichem Maße von gesättigten Fettsäuren und Cholesterin moduliert. Der quantitative Zusammenhang wurde von Dietschy untersucht und ist in der Abb. 1.8 zu sehen.

¹ Säuglinge und Kleinkinder bis zu 2 Jahren benötigen aufgrund ihres schnellen Wachstums eine energiedichtere und somit fettreichere Ernährung als ältere Kinder. In den ersten sechs Lebensmonaten stellt die Muttermilch hierbei die beste Ernährung da.

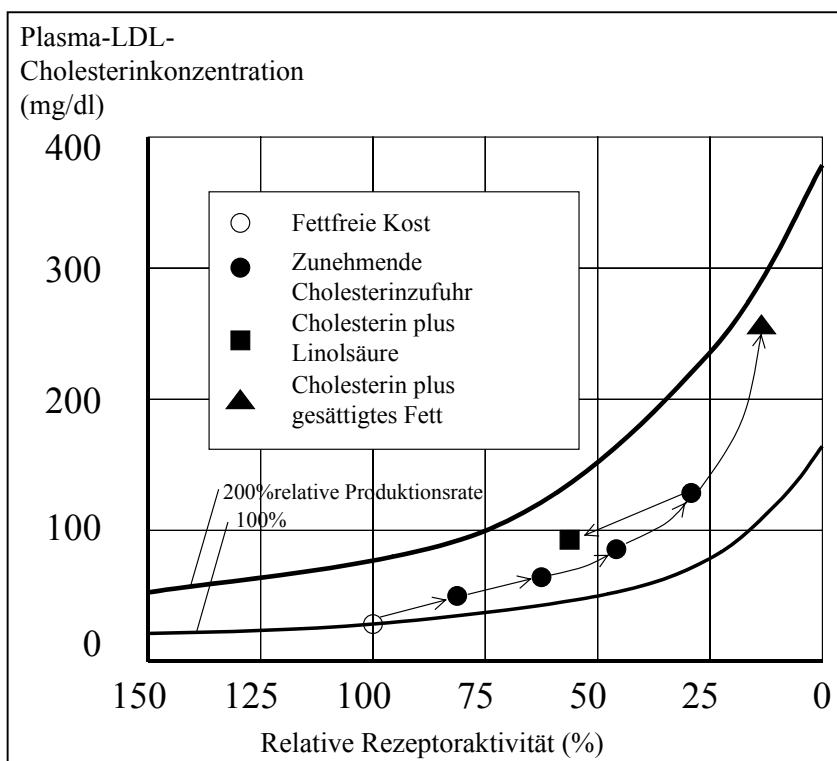


Abb. 1.8 Die LDL-Cholesterinplasmakonzentration in Abhängigkeit von der Rezeptoraktivität und der LDL-Produktionsrate [Dietschy 1990]

Man erkennt, daß, je geringer die relative Rezeptoraktivität ist, um so stärker sich eine Verdopplung der LDL-Produktionsrate auf die LDL-Cholesterinkonzentration im Plasma auswirkt. Darüberhinaus erkennt man, daß eine zunehmende Cholesterinzufuhr die LDL Fraktion im Plasma nur mäßig, hingegen die Kombination von Cholesterin und gesättigten Fetten, eine wesentlich deutlichere Zunahme des LDL-Cholesterins im Plasma hervorruft. Ursache dieser Anstiege liegen in einer Verminderung der LDL-Rezeptoraktivität, bzw. in der Erhöhung der LDL-Syntheserate. Der mäßige cholesterinbedingte Anstieg wird im wesentlichen nur durch eine Abnahme der LDL-Rezeptoraktivität bewirkt. Die gesättigten Fettsäuren hingegen steigern zudem noch die LDL-Syntheserate und verursachen eine stärkere Abnahme der LDL-Rezeptoraktivität. Ersetzt man gesättigte durch mehrfach ungesättigte Fette in der Ernährung, wird die gesteigerte Syntheserate durch eine erhöhte LDL-Rezeptoraktivität kompensiert.

Zusammengefaßt bedeutet dies, daß eine Nahrung reich an gesättigten Fettsäuren und Cholesterin zwar die hepatische Cholesterinsynthese hemmt, aber zu einer übersteigerten LDL-Cholesterinproduktion bei gleichzeitiger reduzierter rezeptorabhängiger Aufnahme des LDL-Cholesterins aus dem Plasma führt. Folglich erhöht sich im Plasma die LDL-Cholesterinkonzentration, das nun Angriffspunkt für oxidative Prozesse darstellt und dadurch über alternative Stoffwechselwege, wie den Scavenger pathway, zu einer vermehrten Anreicherung von Cholesterin in der Gefäßwand sorgt.

Der Einfluß der Fettsäuren auf die LDL-Cholesterinkonzentration im Plasma hängt von der Anzahl der Kohlenstoffatome, ihrer Häufigkeit und Art der Doppelbindungen ab. Bereits in den 60er Jahren untersuchten Keys und Hegsted die unterschiedliche Wirkung der gesättigten und mehrfach ungesättigten Fette auf den Cholesterinspiegel und formulierten dies sogar in mathematischen Formeln. Sie fanden heraus, daß der cholesterinanhebende Effekt der langkettigen gesättigten Fettsäuren etwa doppelt so groß ist wie der senkende Effekt von mehrfach ungesättigten Fettsäuren. Dabei erhöhen Laurinsäure (C12:0) und Myristinsäure (C14:0) den Cholesterinspiegel stärker als Palmitinsäure (C:16), hingegen haben die Stearinsäure (C:18:0) und mittelkettige Fettsäuren, mit weniger als 10 Kohlenstoffatomen, gar keinen Einfluß auf den Cholesterinspiegel. Neuere Studien belegen [Mensink and Katan 1990, Zock and Katan 1992], daß auch einfach ungesättigte Fettsäuren mit trans-Konfiguration, wie sie in Butter oder durch die Fettverhärtung in Margarine vorkommen, einen ähnlich starken cholesterinsteigernden Effekt haben wie langkettige ungesättigte Fettsäuren. Langkettige ungesättigte Fettsäuren sind vor allem in Produkten tierischer Herkunft zu finden und werden somit häufig in Verbindung mit Cholesterin, das ausschließlich tierischen Ursprungs ist, aufgenommen. Cholesterin, gesättigte Fettsäuren und trans-Fettsäuren erhöhen darüber hinaus die Aktivität des Cholesterin-Ester-Transfer-Protein (CETP), das für den Austausch neu gebildeter Cholesterinester vom HDL zum VLDL und LDL sorgt. Die Folge ist eine vermehrte Bildung von LDL Partikeln im Plasma [Koletzko and Herzog 1999].

Mehrfach ungesättigte Fettsäuren, wie Linolsäure (C18:2, omega-6) kommen vor allem in Maiskeim- oder Sonnenblumenöl vor. Der cholesterinsenkende Effekt ist dosisabhängig und ist bis zu einer täglichen Aufnahme von 50 g nachzuweisen [Vergroesen and de Boer 1971]. Mehrfach ungesättigte Fettsäuren erhöhen die LDL-Abbaurrate (wie oben beschrieben) und reduzieren die Aktivität der Lecithin-Cholesterin-Acyltransferase (LCAT). Dieses Enzym verestert das von HDL aus dem peripheren Gewebe aufgenommene Cholesterin und ist an der Umwandlung der „naszierenden“ HDL in HDL₃ und HDL₂ beteiligt (siehe Kapitel 1.1.5). Somit kann ein hoher Gehalt an mehrfach ungesättigten Fettsäuren in der Nahrung das antiatherogen wirkende HDL senken.

Andererseits können mehrfach ungesättigte Fettsäuren aufgrund ihrer labilen Doppelbindungen leicht Angriffspunkte für Sauerstoffradikale sein, die die LDL Partikel oxidieren und somit die Atherogenität von LDL Partikeln fördern. Zudem gab es in der Vergangenheit Berichte darüber, daß eine hohe Zufuhr von ungesättigten Fettsäuren ein erhöhtes Krebsrisiko darstellt [National Research Council 1982, Sidney and Farquhar 1983]. Wegen dieses Oxidationsrisikos sollte der Anteil der mehrfach ungesättigten Fettsäuren an der Gesamtkalorienzufuhr 10% nicht übersteigen. Zusätzlich sollte auf eine ausreichende Zufuhr von Antioxidantien wie Vitamin C, E und Carotinoiden geachtet werden.

Mehrfach ungesättigte Fettsäuren der omega-3 Reihe, wie Eicosapentaensäure (C20:5) und Docosahexaensäure (C22:6), sind reichlich in Seefischen und Fischölen vorhanden. Aus diesen essentiellen Fettsäuren werden Eicosanoide (z.B. Prostazyklin I₃ und Leukotrien B₅) gebildet, die z.B. vasodilatatorisch und thrombozytenaggregationshemmend wirken. Erst in hoher Dosierung (> 10 g / Tag) senken sie auch die VLDL Fraktion, indem sie deren Synthese in der Leber senken und gleichzeitig deren Abbau durch Steigerung der Lipolyse fördern.

Einfach ungesättigte Fettsäuren (Ölsäure C18:1, omega-9), die vorwiegend in Olivenöl und Rapsöl vorhanden sind, senken, ebenso wie mehrfach ungesättigte, den Cholesterinspiegel. Dieser Effekt ist neben der direkten Wirkung auf den LDL-Rezeptor auch indirekt durch das Ersetzen cholesterinsteigernder langkettiger Fettsäuren in der Ernährung zu erklären.

Cholesterin kommt ausschließlich in Nahrungsmitteln tierischer Herkunft vor und wird dem Organismus durch den Verzehr von Fleisch, Eiern und Innereien zugeführt. In westlichen Ländern werden täglich zwischen 600mg und 800mg Cholesterin aufgenommen, wovon intestinal nur etwa die Hälfte resorbiert wird. Der Anteil des resorbierten Cholesterins ist zum einen von dem Cholesteringehalt und zum anderen von dem Gesamtfettanteil der Nahrung abhängig. Letzteres beruht darauf, daß das freie wasserunlösliche Cholesterin durch andere Nahrungslipide in Form der Mizellen in Lösung gehalten wird. Eine Cholesterinzufuhr von bis zu 400-500 mg pro Tag führt zu einer Erhöhung des Cholesterinplasmaspiegels. Werden wesentlich größere Mengen konsumiert, sinkt die Cholesterinresorption im Darm, so daß die Cholesterinkonzentration im Plasma fast unverändert bleibt. Folglich erreicht man mit diätetischen Maßnahmen dann erst eine cholesterinsenkende Wirkung, wenn die täglich aufgenommene Cholesterinmenge nicht mehr als 300mg beträgt.

1.7.1.2 Ballaststoffe

Unter Ballaststoffen bezeichnet man zahlreiche Substanzen aus pflanzlicher Nahrung, die durch die Verdauungsenzyme des menschlichen Organismus nicht abgebaut werden können. Größtenteils handelt es sich dabei um Kohlenhydrate wie Zellulose, Pektin und Guar, die die Darmtätigkeit anregen und so Obstipationsneigungen entgegenwirken können. In Wasser lösliche Ballaststoffe, wie Pektin, Guar und β -Glukan (in Haferkleie vorhanden) haben zudem eine lipidsenkende Wirkung. Durch eine Diät, die reichhaltig an löslichen Ballaststoffen ist, konnte in klinischen Studien eine bis zu 15%ige Reduzierung des Gesamtcholesterins festgestellt werden [Coats 1998]. Allerdings ist die Wirkung der einzelnen Ballaststoffe sehr unterschiedlich [Kwiterovich 1995]. Ripsin errechnete in einer Metaanalyse, daß bei einer täglichen Zufuhr von mindestens 3g β -Glukan, das entspricht etwa 40g Haferkleie, das Gesamtcholesterin durchschnittlichen um 5,9mg/dl abnimmt [Ripsin 1992].

Lösliche Ballaststoffe erhöhen die Viskosität des Nahrungsbreis im Dünndarm. Dies verhindert die Rückresorption der Gallensäuren, so daß die Leber das Defizit durch Gallensäureneusynthese aus dem körpereigenen Cholesterinpool kompensieren muß. Zudem verhindert ein sehr visköser Darminhalt die Absorption von Nahrungscholesterin. Beide Mechanismen bewirken eine Abnahme des Gesamtcholesterins im Plasma. Eine weitere Erklärung könnte darin liegen, daß durch bakteriellen Abbau aus löslichen Ballaststoffen im Kolon kurzkettige Fettsäuren, u.a. auch Propionsäuren, entstehen, die absorbiert werden und in der Leber eine Hemmung der Cholesterinbiosynthese bewirken.

1.7.1.3 Vitamine und Phytosterine

Eine hohe Zufuhr von antioxidativ wirkenden Vitaminen, wie α -Tocopherol, Ascorbinsäure oder β -Carotinoide, beugt der Oxidation von LDL-Partikeln durch Sauerstoffradikale vor. Zudem ist eine gesteigerte Antioxidanzzufuhr deshalb wichtig, um dem erhöhten Oxidationsrisiko, das durch den vermehrten Anteil an ungesättigten Fettsäuren in der Ernährung besteht, entgegenzuwirken. Die Einnahme anderer Vitamine, wie Folsäure, Vitamin B6 und Vitamin B12 führt außerdem zu einer Reduzierung einer eventuell im Blut erhöhten Homocysteinkonzentration, welche ein Risikofaktor für die koronare Herzkrankheit darstellt [Omenn et al. 1998].

Phytosterine binden im Darm Cholesterin und wirken dadurch cholesterinsenkend. In Form des β -Sitosterins wird es als Arzneimittel angeboten (siehe Kapitel 1.7.2.2). Neuerdings befinden sich auch phytosterinangereicherte Margarinen auf dem Markt, deren Wirksamkeit in Studien nachgewiesen wurde [Gylling and Miettinen 1999, Hallikainen and Uusitupa 1999, Miettinen et al. 1995, Gylling et al. 1995]. Es wird empfohlen neben der allgemeinen Ernährungsmodifikation täglich 20g einer phytosterinhaltigen Margarine zu verzehren. Hierunter kann der LDL-Cholesterinspiegel zusätzlich zwischen 8 und 15% gesenkt werden.

1.7.2 Medikamente

Zur Primärprävention bei Kindern sind die Gallensäureaustauscherharze Mittel der 1. Wahl. Sie greifen in den enterohepatischen Gallensäurezyklus ein. Das β -Sitosterin ist das Mittel der 2. Wahl, es hemmt die Absorption von Cholesterin im Darm. Fibrate senken vor allem erhöhte Triglyceridspiegel. Die HMG-CoA Reduktase Hemmer, die durch die Inhibierung des gleichnamigen Enzyms die Cholesterinbiosynthese reduzieren, sind die effektivsten Medikamente zur Behandlung einer schweren LDL-Hypercholesterinämie. Fibrate und HMG-CoA-Reduktase Hemmer sind im Kindesalter aufgrund ihres Nebenwirkungsspektrums nicht zugelassen. Sie sind bisher nur im Rahmen von klinischen Studien angewendet worden. Da sich diese Arbeit mit der Wirksamkeit vor allem der beiden zuerst genannten Medikamente

(Anionenaustauscher und β -Sitosterin) beschäftigt, wird bei ihnen auf die pharmakologischen Beschreibungen ausführlicher eingegangen.

1.7.2.1 Gallensäureaustauscherharze

Diese Medikamentengruppe beinhaltet zwei Wirksubstanzen, das Colestyramin und das Colestipol. Ihre Hauptindikation besteht in der Behandlung der LDL-Hypercholesterinämie bei im Normbereich liegenden Triglyceridwerten. Auch die sehr seltene β -Sitosterolämie (s.u.) kann mit ihnen effektiv therapiert werden. Ein weitere Indikation ist der bei Cholestase auftretende Juckreiz. Anionenaustauscherharze werden zu den Mahlzeiten meist in Form eines Granulats oder Pulvers eingenommen. Die tägliche Dosierung von Colestyramin liegt zwischen 8 und 24 g, die von Colestipol zwischen 10 und 30 g.

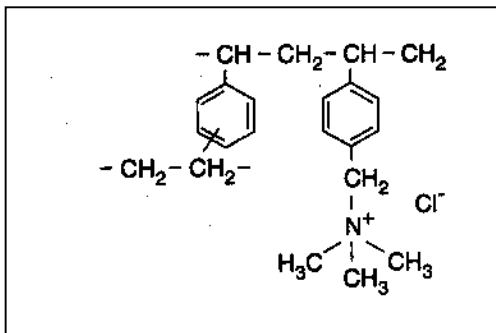


Abb. 1.9 Strukturformel von Colestyramin [Richter and Schwandt 1995]

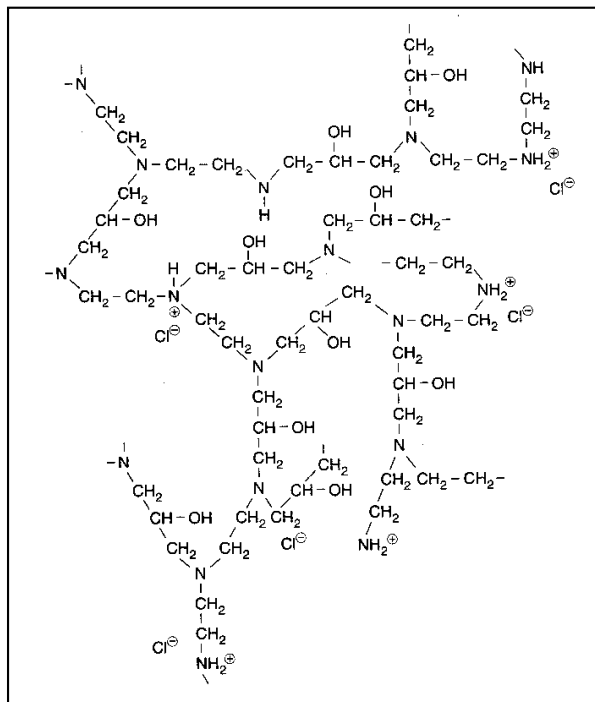


Abb. 1.10 Strukturformel von Colestipol [Richter and Schwandt 1995]

Das Colestyramin ist das Chloridsalz eines aus Styren und Divinylbenzol aufgebauten basischen Polymers, das eine zusätzliche Trimethylbenzyl-Ammoniumgruppe besitzt (siehe Abb. 1.9). Das daran gebundene Chloridion steht für den Ionenaustausch zur Verfügung.

Das Colestipol ist ebenfalls ein basisches Polymer, das sich aus Tetraäthylenpentamin und 1-Chlor-2,3-Epoxypropan zusammensetzt (siehe Abb. 1.10). Es trägt insgesamt fünf protonierte (chloridhaltige) Aminogruppen. Beide Substanzen sind zwar hydrophil, lassen sich aber in Wasser kaum lösen.

Colestyramin und Colestipol binden im Austausch gegen ihre Chloridionen Gallensäuren im Darm. Hierfür benötigt das Colestyramin 4,4 mEq Chlorid für die Bindung von 2,2 mEq Cholat, das Colestipol gibt 7,5 mEq Chlorid ab, um 1,1 mEq Cholat zu binden [Hunninghake and Probstfield 1977]. Diese Bindungen sind irreversibel und erfolgen Temperatur- und pH-wertunabhängig. Die gebundenen Gallensäuren können somit nicht wieder rückresorbiert werden, so daß sie mit dem Stuhl ausgeschieden werden. Dadurch wird der enterohepatische Kreislauf der Gallensäuren unterbrochen [Grundy et al. 1971, Parkinson et al. 1970]. Dies führt zu einem Absinken des hepatischen Gallensäurepools (siehe Kapitel 1.1.6), was folglich in der Leber die Gallensäuresynthese aus Cholesterin stimuliert. Schlüsselenzym ist hierbei die Cholesterin-7 α -Hydroxylase [Chiang et al. 1990]. Der dabei erhöhte hepatische Cholesterinbedarf wird über die Regelmechanismen, wie sie im Kapitel Cholesterinhomöostase erläutert wurden, gedeckt. Zum einen kommt es zu einer erhöhten Expression von LDL-Rezeptoren auf der Oberfläche der Hepatozyten, so daß bereits in Lipoproteinen vorhandenes Cholesterin vermehrt metabolisiert wird und zum anderen wird über die Aktivierung der Hydroxymethylglutaryl-CoA-Reduktase (HMG-CoA-Reduktase) die Cholesterinbiosynthese gesteigert. Somit erhöht sich die fraktionelle Abbaurrate der LDL, die im wesentlichen für die LDL-Cholesterinsenkung der Gallensäureaustauscherharze, wie die Anionenaustauscher auch genannt werden, verantwortlich ist [Levy and Langer 1972]. Weiterhin beeinflussen Colestyramin und Colestipol die Komposition der LDL-Partikel. Sie werden kleiner und dichter, ein zuvor hohes Verhältnis zwischen Cholesterin und Proteinanteil verringert bzw. normalisiert sich [Young et al. 1989].

Die Unterbrechung des enterohepatischen Gallensäurezyklus bewirkt ferner eine Stimulation der Phosphatidsäure-Phosphatase [Angelin et al. 1981], welches das Schlüsselenzym in der hepatischen Triglyceridsynthese ist. Die Folge ist eine erhöhte Produktion und Sekretion von triglyceridreichen VLDL-Partikeln [Beil et al. 1982, Angelin et al. 1990]. Deshalb ist die Gabe von Ionenaustauscherharzen bei primär erhöhten Triglyceriden kontraindiziert.

Unter der Therapie mit Gallensäureaustauscherharzen beobachtet man gelegentlich und vor allem bei einer deutlichen LDL-Cholesterinsenkung (>25%) einen geringfügigen Anstieg des HDL-Cholesterins [Carrilho et al. 1997, McPherson 1999]. Verursacht wird dies wohl durch eine verminderte Aktivität des Cholesterol-Ester-Transfer-Proteins (CETP) [Korhonen et al. 1999], sowie auch durch eine erhöhte Aktivität der Lecithin-Cholesterin-Acyltransferase

(LCAT) [Wallentin 1978]. Unter Colestyramineinnahme verzeichnet das HDL₂ und das Apolipoprotein A-I eine geringe Konzentrationserhöhung [Shepherd 1989]. Die Plasmaspiegel von den Apolipoproteinen A-II, E, C-III und (a) bleiben unverändert. Interessant ist zu bemerken, daß die Lipidperoxidation in den LDL durch Colestyramin vermindert werden kann. [Hoffman et al. 1992].

Zahlreiche Studien aus den 70er und 80er Jahren, u.a. auch die groß angelegte LRC-Studie untersuchten die Effektivität der Anionenaustauscherharze. Es stellte sich heraus, daß die Wirksamkeit nicht nur dosisabhängig war, sondern auch von anderen Faktoren, wie der Höhe der Ausgangslipidwerte, der zugrundeliegenden Fettstoffwechselstörung, der Behandlungsdauer, dem Geschlecht und Alter beeinflusst wurde. Trotz dieser Einflußgrößen ließ sich eine nicht ganz lineare Dosis-Wirkungs-Beziehung errechnen [Farah et al. 1977]. Eine Dosierung von 8-12g Colestyramin täglich reduziert das LDL-Cholesterin um 12-18%, mit 16g pro Tag erreicht man eine 24%ige Abnahme und unter der maximalen Tagesdosis von 24g ist eine Senkung bis zu 34% möglich [Glueck et al. 1972, West and Lloyd 1973, Levy et al. 1973, Weisweiler et al. 1979, Witztum et al. 1979, Shepherd et al. 1980, Peters and Hunninghake 1985, Steinhagen-Thiessen et al. 1987]. Die Einnahme von 15 – 30g Colestipol erbrachte ein 16-30% Reduzierung des LDL-Cholesterins und des Gesamtcholesterins zwischen 7-34% [Nye et al. 1972, Miller et al. 1973, Sachs and Wolfman 1974, Ryan et al. 1975, Harvengt and Desager 1976, Less et al. 1976, Dorr et al. 1978, Kuo et al. 1979]. Bei beiden Substanzen konnte meist ein leichter Anstieg des HDL-Cholesterins von 3 -14% verzeichnet werden. Die Triglyceride erhöhten sich durchschnittlich um 5-25%. Mit weit stärkeren Anstiegen ist allerdings zu rechnen, wenn bereits zu Beginn der Therapie die Triglyceridwerte oberhalb von 300mg/dl gemessen werden.

Bei Kindern mit familiärer Hypercholesterinämie konnten Tonstad et al. mit einer täglichen Dosierung von 8g Colestyramin eine signifikante Gesamt- und LDL-Cholesterinsenkung von 11,5% bzw. 16,9% erreichen. Der HDL-Cholesterinspiegel stieg nicht signifikant um 13,4% und die Triglyceridwerte blieben unverändert. Die Konzentration des Apolipoprotein B nahm leicht ab, die des Apolipoprotein A-I hingegen leicht zu. Gering dosiertes Colestipol (2-12g/Tag) vermag das LDL-Cholesterin um 20% abzusenken [Tonstad and Ose 1996]. Hennermann et al. behandelten ein ähnliches Patientenkollektiv mit Anionenaustauschern (0,6 g/kg/Tag) und verzeichneten eine Abnahme des LDL- und Gesamtcholesterins von 25,9% bzw. 29,7%. Der HDL₂ und der Apolipoprotein B-Spiegel nahmen ebenso signifikant um 15,6% bzw. 28,9% ab.

Liacouras et al. untersuchten sowohl Kinder mit familiär gemischter Hyperlipoproteinämie als auch mit heterozygoter familiärer Hypercholesterinämie. Unter einer mittleren Dosierung von 16g pro Tag reduzierten sich die Gesamt-, LDL-Cholesterin- und Apolipoprotein B-Werte in der erstgenannten Gruppe um 22%, 32% und 18%, bzw. in der anderen Gruppe um 20%,

26% und 16%. Zudem stiegen die Triglyceride bei gemischter Hyperlipoproteinämie um 65% exzessiv an.

Bei Kindern, die unabhängig von der zugrundeliegenden Fettstoffwechselstörung erhöhte Cholesterinwerte aufwiesen, ließ sich unter einer mittleren Tagesdosis von 0,36g/kg Körpergewicht das Gesamtcholesterin um 33% und das LDL-Cholesterin um 37,5% signifikant senken [Koletzko et al. 1992]. Einen Überblick der Untersuchungsergebnisse bei Kindern gibt Tab. 1.8.

| | Tonstad et al. 1996 | Tonstad and Ose 1996 | Hennermann et al. 1998 | Liacouras et al. 1993 | Koletzko et al. 1992 |
|---|---|---|--|---|--|
| Hyperlipidämie | FH | FH | FH | FH GHL | FH GHL |
| Anzahl der Patienten (m / w) | D: 96 (57 m / 39 w) M: 36 (20 m / 16 w) | 27 (23 m / 4 w) | 17 | FH: 25 (13 m / 12 w) GHL: 37 (18 m / 19 w) | D:35 (31FH+4GHL) M:14 (13FH+1GHL) |
| Alter (in Jahren) | 6 - 11 | 10 - 16 | 2 - 16 | 6 - 13 | 2 - 17 |
| Dauer | D: 1 Jahr M: 1 Jahr | M: 6 Monate | D: 10,6 Monate M: 24,9 Monate | M: 6 - 12 Monate | D: 17,5 Monate M: 27,9 Monate |
| Diät | NECP-Richtlinie Fett<30%d.Gcal Chol.<300mg/d (=Step-I-Diet) | GFS<10% Chol.<200mg/d | AAP-Richtlinie: Fett<30% d.Gcal Chol.:150-300mg/d | NECP-Richtlinie Fett<30% d.Gcal Chol.<300mg/d (=Step-I-Diet) | GFS<10% Chol.: <100mg/1000kcal |
| Medikament | Colestyramin 8g | Colestipol 2 - 12 g | Colestyramin 0,6g/kg KG Colestipol 0,6g/kg KG Sitosterin 3-4g/d | Colestyramin 8 - 24g | Colestyramin 0,36 g/kg KG |
| Gesamt- cholesterin | D: -4,4% M: -11,5% | M: -17% | D: -9,1% (n.s.) M: -29,7% | M:FH: -20% M:GHL: -22% | D: -11,7% M: -33% |
| LDL | D: -5,5% M: -16,9% | M: -20% | D: -6,5% (n.s.) M: -31% | M:FH: -26% M:GHL: -32% | D: -17,3% M: -37,5% |
| HDL | D: unverändert M: +13,4% (n.s.) | M: -7% (n.s.) | D: unverändert M: -15,6% (HDL2) | M:FH: +5% (n.s.) M:GHL: -11% (n.s.) | D: unverändert M: unverändert |
| TG | D: unverändert M: unverändert | M: -13% (n.s.) | D: unverändert M: -10% (n.s.) | M:FH: +17% (n.s.) M:GHL: +65% | D: unverändert M: unverändert |
| Apo B | D: unverändert M: -13% (n.s.) | keine Angaben | D: -3,3% (n.s.) M: -28,9% | M:FH: -16% (n.s.) M:GHL: -18% (n.s.) | keine Angaben |
| Apo A-I | D: +5% (n.s.) M: +7% (n.s.) | keine Angaben | D: -7,4% (n.s.) M: -11% (n.s.) | keine Angaben | keine Angaben |
| Nebenwirkungen (abs. Häufigkeit) | Nausea (1) Erbrechen (1) Geschmack (12) Kopfschmerzen (1) Diarrhoe (3) | Flatulenz (1) Einnahme- schwierigkeiten (3) Bauch- schmerzen (1) | Geschmack (1) gastrointestinale NW (1) | Nausea (12) Geschmack (45) Obstipation (1) Meteorismus (2) | Obstipation Völlegefühl Meteorismus |

Tab. 1.8 Studien im Überblick (FH: familiäre Hypercholesterinämie, GHL: gemischte Hyperlipoproteinämie, D: Diätphase, M: Medikationsphase, NECP: National Education Cholesterol Program, Gcal: Gesamtkalorien, GFS: gesättigte Fette, Chol.: Cholesterin, AAP: American Academy of Pediatrics)

Sowohl Colestyramin als auch Colestipol werden intestinal nicht resorbiert und somit nicht verstoffwechselt, sie beeinflussen aber die Resorption von anderen Substanzen. Chloridionen, die bei der Bindung von Gallensäuren freigesetzt werden, können vermehrt im Darm aufgenommen werden. Über den Urin werden sie dann wieder ausgeschieden, was zu einem pH-Wert Abfall und zu einer Anreicherung von Kalzium im Urin führt. Das Bikarbonat hingegen erfährt einen gegensätzlichen Effekt. Es konkurriert mit den Gallensäuren um die Bindung an den Ionenaustauscherharzen und wird infolgedessen vermehrt ausgeschieden [Runeberg et al. 1972]. In Einzelfällen mit entsprechender Grundkrankheit (Durchfallerkrankungen, Niereninsuffizienz) kann dies eine hyperchlorämische metabolische Azidose bewirken [Scheel et al. 1992]. Bei normaler Nierenfunktion ist allerdings mit keinen Elektrolytveränderungen oder Ungleichgewichten im Säure-Base-Verhältnis zu rechnen.

Weitere Interaktionen bestehen mit sauren Medikamenten (z.B. orale Antikoagulanzen, Herzglycoside, Barbiturate, Thiaziddiuretika, Thyroxin), die dadurch nur verringert absorbiert werden. Deshalb sind solche Medikamente entweder eine Stunde vor der Einnahme von Anionenaustauscherharzen oder separat von ihnen einzunehmen.

Gallensäuren sind essentiell für die Resorption fettlöslicher Vitamine. In diesem Zusammenhang wurde immer wieder auf die beeinträchtigte Aufnahme von Vitamin A, D, K, Folsäure und Eisen hingewiesen, obwohl experimentelle Daten nur über die Vitamin A Absorption vorliegen [Barnhard and Heaton 1973]. In der Mehrzahl der Langzeitverläufe fanden sich keine Hinweise auf erniedrigte Plasmaspiegel von Vitamin D, dessen wirksamsten Metaboliten Calcitriol, Vitamin B12, Vitamin A, Vitamin E, Parathormon oder Eisen [Hoogwerf et al. 1992, Schlierf et al. 1985, West and Lloyd 1980, Glueck et al. 1974].

Erstmalig berichteten West and Lloyd (1980) von einer Erniedrigung des Folsäurespiegels, der eine Substitution von 5mg Folsäure pro Tag erforderlich machte. Eine Abnahme des Vitamin D und E Spiegels wurden von Tsang et al. (1978) und Schwarz et al. (1980) beobachtet. In jüngster Zeit stellten Tonstad und seine Mitarbeiter in Norwegen sowohl unter der Therapie mit Colestipol als auch mit Colestyramin reduzierte Plasmakonzentrationen von Folsäure, Vitamin E, 25-OH-Vitamin D und Carotinoiden fest [Tonstad, Knudtzon et al. 1996, Tonstad, Sivertsen et al. 1996]. Tonstad et al. berichteten auch erstmalig von einer Abnahme des Vitamin E - Cholesterin – Verhältnisses [Tonstad, Sivertsen et al. 1996].

Von manifesten Vitaminmangelzuständen unter einer Anionenaustauschertherapie ist allerdings nicht auszugehen. Lediglich drei Patienten mit prädisponierenden Grunderkrankungen (Dünndarmerkrankung, biliäre Zirrhose) wurden bisher klinisch auffällig [Heaton et al. 1972, Gross and Brotman 1970]. Es wird daher empfohlen, den Vitaminstatus während der Behandlung mit Gallensäureaustauscherharzen regelmäßig zu kontrollieren, um gegebenenfalls eine Substitutionstherapie zu beginnen.

Andere Blutparameter, wie Plasmafibrinogen, Plasma- und Vollblutviskosität, Erythrozytenaggregation und -deformierbarkeit, als auch Gesamteiweiß, Quick-Wert und

anorganisches Phosphat, werden von Colestyramin und Colestipol nicht beeinflusst. Hinsichtlich einem möglichen Anstieg der alkalischen Phosphatase liegen unterschiedliche Ergebnisse vor [Levy 1970, Nye et al. 1972].

Die Nebenwirkungen der Anionenaustauscherharze sind meist subjektiver Natur. Am häufigsten beklagen sich die Patienten über den unangenehmen Geschmack und den komplizierten Einnahmemodus des Granulats. Es werden mittlerweile auch Präparate mit verschiedenen Geschmacksrichtungen oder auch Kautabletten angeboten. Colestyraminhaltige Kautabletten werden von vielen Patienten besser akzeptiert [McCrindle et al. 1997]. Andere objektivierbare Nebenwirkungen sind gastrointestinalen Ursprungs. An erster Stelle ist hier die Obstipation zu nennen. Sie kann zum einen durch eine einschleichende Dosierung über Wochen und zum anderen durch eine ausreichend große Trinkmenge bei der Medikamenteneinnahme vermieden bzw. gelindert werden. Weitere unangenehme Nebenwirkungen sind Blähungen, Spannungsgefühl im Abdomen, epigastrisches Völlegefühl und Nausea.

Kruse et al. untersuchten das Complianceverhalten von 43 jungen Erwachsenen unter Colestipoltherapie über 5 Jahre. Beurteilungsgrundlage waren einerseits die vom Patienten gemachten Angaben und andererseits die ärztliche Einschätzung. Dabei war ein cholesterinsenkender Effekt bei 30% der Patienten noch am Ende des Beobachtungszeitraums zu verzeichnen. Hingegen zeigten 70% der Patienten eine mangelnde Compliance. Liacouras et al. beobachteten 87 Kinder, die mit Colestyramin behandelt wurden. Nach Ablauf des ersten Jahres nahm nur noch die Hälfte der Kinder regelmäßig ihr Medikament. Am Ende des zweiten Jahres reduzierte sich dieser Anteil auf 30%. Während des dritten Jahres sank die Compliance bis auf nahezu Null Prozent ab. Als Hauptgrund, weshalb bei Patienten die Compliance langfristig abnimmt, führen die Autoren überwiegend auf den unangenehmen Geschmack und den komplizierten Einnahmemodus der Gallensäureaustauscherharze zurück.

In der Kombinationstherapie bietet sich besonders die Verbindung mit HMG-CoA-Reduktase Hemmern an. Sie wirken synergistisch mit den Anionenaustauscherharzen, in dem sie die erhöhte Aktivität der HMG-CoA-Reduktase, die Folge der erhöhten hepatischen Gallensäuresynthese ist (s.o.), zusätzlich hemmen. Hierunter läßt sich eine weitere Senkung des LDL-Cholesterins zwischen 43 und 61% erreichen [Leren et al. 1988].

1.7.2.2 Das β -Sitosterin

Das β -Sitosterin gehört ebenso wie die Anionenaustauscherharze zu der Gruppe der resorptionshemmenden Lipidsenker. Es findet vor allem Verwendung in der Behandlung von mäßigen Hypercholesterinämien mit einer täglichen Dosierung von 1,5-6 g. β -Sitosterin wird in zwei Darreichungsformen als Granulat und als Pastillen angeboten. Der cholesterinsenkende Effekt beginnt schleichend nach einer Woche und erreicht erst nach einmonatiger Therapiedauer sein Maximum.

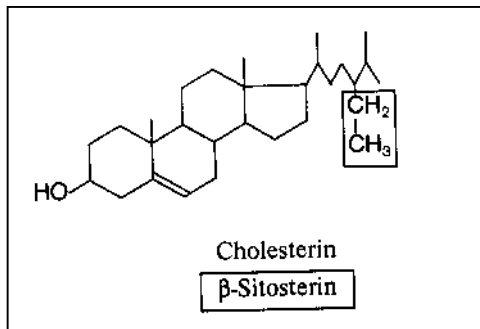


Abb. 1.11 Strukturformel des β -Sitosterins [Estler et al. 1994]

β -Sitosterin ist ein Pflanzensteroid und unterscheidet sich von dem Cholesterin nur durch eine zusätzliche Ethylgruppe an C-24 in der Seitenkette (siehe Abb. 1.11). Es vermindert die enterale, sowohl die exogene als auch die biliäre Cholesterinresorption durch kompetitive Hemmung im Darm um ca. 25-65% [Best et al. 1954, Peterson 1951]. Diese Wirkung kann durch mehrere Mechanismen erklärt werden. Zum einen bildet es zusammen mit Cholesterin unlösliche Kristalle [Darris 1955, Pollak 1953], und zum anderen verhindert es den Einbau von Cholesterin in Mizellen [Armstrong and Carey 1987, Ikeda et al. 1989], der für die Cholesterinresorption notwendig ist. Des weiteren interferiert das β -Sitosterin die Cholesterinveresterung, die vor dem Eintritt der Chylomikronen in die Lymphe stattfindet, ohne allerdings auf die Aktivität der intestinalen Acyl-CoA-Cholesterin-Acyltransferase (ACAT) einzuwirken [Best 1958, Swell et al. 1954]. Ferner blockiert es Bindungsstellen an Lipoproteine, die für den Cholesterintransport durch die intestinale Mukosa notwendig sind [Glover and Green 1957]. Die Cholesterinbiosynthese wird anscheinend von β -Sitosterin nicht gehemmt [Boberg et al. 1989].

Nur 5% des eingenommenen β -Sitosterins werden normalerweise (Ausnahme ist die β -Sitosterolämie, s.u.) intestinal resorbiert und, da es in den Enterozyten kaum verestert wird, bindet es sich in freier Form an die Oberfläche der Chylomikronen. Resorbiertes β -Sitosterin wird rasch in unveränderter Form über die Galle ausgeschieden.

Das β -Sitosterin reduziert im wesentlichen das LDL-Cholesterin, was somit insgesamt zu einer Senkung des Gesamtcholesterins und zu unveränderten HDL-Cholesterin- und Triglyceridspiegeln führt [Lesesne et al. 1955, Farquhar et al. 1956]. Die Konzentrationen der Apolipoproteine, auch die des Apolipoprotein B bleiben davon unberührt. Mit einer mittleren

Dosis von 5-6 g/Tag erreicht man eine Abnahme des Gesamtcholesterins um 10-15%. Eine Dosiserhöhung auf 6-18g/ Tag bewirkt eine Steigerung dieses Effektes auf insgesamt 10-30% [Kaffarnik et al. 1977]. Eine weitere Reduzierung des Gesamtcholesterins ist bei höheren Dosierungen von bis zu 25g/ Tag nicht festzustellen [Best et al. 1955, Oster et al. 1976].

Für das β -Sitosterin sind bis auf leichte abdominelle Beschwerden keine wesentlichen Nebenwirkungen beschrieben worden. Allergische Reaktionen, wie Ödeme und Exantheme sind, generell bei der Einnahme von Medikamenten, nie ganz auszuschließen. Die Resorption fettlöslicher Vitamine (Vitamine E, D und K) wird durch β -Sitosterin nicht beeinflusst, hingegen verringert sich der α - und β -Carotinspiegel bei gleichzeitiger Einnahme von β -Sitosterin dosisabhängig um bis zu 19% [Hendriks et al. 1999]. Eine Anwendungsbeschränkung bei Niereninsuffizienz liegt nicht vor, da das β -Sitosterin biliär eliminiert wird. Kontraindikationen bestehen bei Galleabflußstörungen und homozygoter β -Sitosterolämie, eine sehr seltene rezessiv vererbte Erkrankung, bei der das β -Sitosterin zu 20-40% aus dem Darm resorbiert und nur in geringem Maße biliär ausgeschieden werden kann, so daß es im Körper akkumuliert.

1.7.2.3 Fibrate

Hauptindikation dieser Medikamentengruppe ist die Behandlung von Hypertriglyceridämien, wie sie bei isolierten Hypertriglyceridämien und gemischten Hyperlipoproteinämien vorkommen. Erst in zweiter Linie finden Fibrate bei einer LDL-Hypercholesterinämie Verwendung. In Abhängigkeit von der zugrundeliegenden Fettstoffwechselstörung beeinflussen sie die Plasmakonzentration des LDL-Cholesterins in unterschiedlicher Art und Weise. Häufig verwendete Präparate sind Bezafibrat (600 mg/d), Fenofibrat (300 mg/d), Gemfibrozil (900mg/d) und das Clofibrat (1500-2000 mg/d). Auch wenn sie geringfügig quantitative Unterschiede in ihrer Wirkung zeigen, bewirken Fibrate eine Senkung der triglyceridreichen VLDL-Partikel und ferner eine Erhöhung des HDL-Cholesterins. Zudem regulieren sie die fraktionelle Abbaurate der LDL, so daß diese bei einer Hypercholesterinämie angehoben und bei einer Hypertriglyceridämie gesenkt wird. Somit resultiert eine Abnahme des LDL-Cholesterin und des damit assoziierten Apolipoprotein B bei isolierten Hypercholesterinämien (Typ II a) und ein Anstieg im Falle einer Hypertriglyceridämie.

Hauptursache der Triglyceridsenkung der Fibrate ist die Stimulation der Lipoproteinlipase. Aber auch andere Gene des Lipoproteinstoffwechsel können auf Transkriptionsebene moduliert werden. Eine wichtige Rolle in dem Wirkmechanismus übernimmt hierbei nach neueren Erkenntnissen der perixosome proliferator-activated receptor (PPAR). Dieser stellt einen intrazellulären Rezeptor für Hormone und andere Substrate dar und kommt in 3 Formen (α , β oder γ) vor. PPAR α ist im wesentlichen in der Leber nachzuweisen, ferner auch

in Herzmuskel- und Nierenzellen, Enterozyten, und glatten Muskelzellen der Aorta [Braissant et al. 1996, Staels et al. 1998]. Fibrate binden nur an PPAR α . Das dadurch aktivierte PPAR α vereinigt sich mit einem weiteren Zellkernrezeptor, dem Retinoid-X-Rezeptor. Dieser Komplex kann nun mit dem PPAR response element (PPRE), das in der Promotorregion bestimmter Gene liegt, interagieren. Die Bindung führt zu einer vermehrten Transkription folgender Gene des Fettstoffwechsels: Apolipoprotein A-I und A-II [Berthou et al. 1996, Vu-Dac et al. 1994, Vu-Dac et al. 1995], Lipoproteinlipase [Schoonjans et al. 1996], Fettsäuretransportprotein [Martin et al. 1997], Acyl-CoA Synthetase [Schoonjans et al. 1995]. Die Transkription des Apolipoprotein C-III Gen wird hingegen gehemmt [Hertz et al. 1995]. Dadurch kommt es zu einer Abnahme der peripheren Lipolyse, da die Transkription der Lipoproteinlipase im Fettgewebe und in der Muskulatur über PPAR γ vermittelt wird. Die erhöhte Aktivität des Fettsäuretransportproteins und der Acyl-CoA Synthetase bewirken, daß die Leber vermehrt Fettsäuren aufnimmt und diese überwiegend zur Energiegewinnung verwendet. Ferner inhibiert der aktivierte PPAR α -Komplex die Fettsäureneusynthese. Insgesamt steigern somit die Fibrate den VLDL-Katabolismus und verringern die VLDL-Synthese- und Sekretionsrate.

Darüberhinaus vermittelt PPAR α auch eine antiinflammatorische Wirkung [Madej et al. 1998, Marx et al. 1999]. Ferner vermindern Fibrate die Plasmakonzentration von Fibrinogen, Plasminogen-Aktivator-Inhibitor-1 und des C-reaktiven Proteins [Arts et al. 1997, Stahlberg et al. 1991].

Die triglyceridsenkende Wirkung der Fibrate ist bei der isolierten Hypertriglyceridämie am deutlichsten und liegt zwischen 28-60%. Das HDL- und LDL-Cholesterin kann jeweils um bis zu 29% ansteigen. Bei der gemischten Hyperlipidämie ist eine Triglyceridabnahme von bis zu 46% und eine LDL-Cholesterinsenkung von bis zu 32% zu erwarten. Das HDL-Cholesterin erhöht sich durchschnittlich um mehr als 10%. Bei der isolierten Hypercholesterinämie verringern sich die Gesamt- und LDL-Cholesterinspiegel zwischen 10-20% und das HDL-Cholesterin stieg um 10% an [Richter and Schwandt 1995].

Becker et al. (1992) behandelten 7 Kinder im Alter zwischen 5 und 10 Jahren mit schwerer heterozygoter familiärer Hypercholesterinämie mit Bezafibrat in einer täglichen Dosierung von 10 bis 20mg/kg Körpergewicht. Nach dreimonatiger Therapiedauer reduzierte sich das Gesamt- und LDL-Cholesterin um 18% bzw. 28%. Das HDL-Cholesterin erhöhte sich um 17%.

Fibrate werden in der Regel gut vertragen. Häufig treten gastrointestinale Nebenwirkungen in Form von epigastrischen Schmerzen, Völlegefühl, Obstipation, Diarrhoe oder Kopfschmerzen auf. Vermutlich erhöhen Fibrate die Lithogenität der Gallenflüssigkeit, so daß dies mit einem erhöhten Risiko für Gallensteinbildung einhergeht. Zu Beginn der Therapie kann es zu einem passageren Transaminaseanstieg kommen. In seltenen Fällen

kann eine Myopathie mit Erhöhung der Serumcreatinphosphokinase ausgelöst werden, insbesondere bei Kombination mit HMG-CoA-Reduktasehemmern.

Fibrate werden rasch und vollständig im Darm resorbiert. Die Eiweißbindung ist mit über 95% sehr hoch und Ursache für die erhöhte Wirkung von oralen Antikoagulanzen. Die Ausscheidung erfolgt überwiegend renal. Es sollte auf eine entsprechende Dosisanpassung bei niereninsuffizienten Patienten geachtet werden.

1.7.2.4 HMG-CoA Reduktase Hemmer

Wie eingangs erwähnt besitzen die HMG-CoA Reduktase Hemmer eine stark LDL senkende Wirkung, so daß sie vor allem bei schwerer LDL-Hypercholesterinämie und gemischten Hyperlipoproteinämien, bei denen eine LDL-Cholesterinerhöhung im Vordergrund steht, angewendet werden. Folgende Wirksubstanzen stehen zur Verfügung: Lovastatin (aus *Aspergillus terreus* gewonnen), Simvastatin und Pravastatin (beide durch chemische Modifikation aus Lovastatin entstanden), Fluvastatin, Cerivastatin und Atorvastatin (synthetische Substanzen). Die einzelnen Substanzen unterscheiden sich insbesondere in ihrer Pharmakokinetik. Die HMG-CoA Reduktase Hemmer entfalten ihre Wirkung am besten, wenn sie abends bzw. zur Nacht eingenommen werden, da die HMG-CoA Reduktase in den frühen Morgenstunden die höchste Aktivität aufweist.

Die HMG-CoA Reduktase Inhibitoren interagieren mit der Coenzym-A Bindungsstelle der Hydroxymethylglutaryl-CoA Reduktase und hemmen somit kompetitiv den geschwindigkeitsbestimmenden Schritt der hepatischen Cholesterinbiosynthese, die Konversion von HMG-CoA zu Mevalonsäure (siehe Kapitel 1.1.6). Infolge der verminderten Cholesterinsynthese kommt es kompensatorisch zu einer erhöhten Expression der LDL-Rezeptoren an der Oberfläche der Hepatozyten. Auf diese Weise steigt die fraktionelle Abbaurate von LDL an, so daß diese vermehrt aus dem Blut eliminiert werden [Reihner et al. 1990]. Darüberhinaus verringern die HMG-CoA Reduktase Hemmer die Syntheserate von LDL und deren Cholesteringehalt [Ojala et al. 1990]. Die Cholesterinsyntheserate wird allerdings durch die HMG-CoA Reduktase Hemmung kaum beeinflusst, da gegenregulatorisch die Menge der HMG-CoA Reduktase und anderer Enzyme der Cholesterinsynthese zunimmt [Goldberg et al. 1990]. Dies gewährleistet keine Funktionsausfälle anderer essentieller Non-sterol-Produkte des Mevalonatstoffwechsels (z.B. Ubichinon ein Elektronencarrier der Atmungskette und Dolichol, das an der Glykosylierung sekretorischer Proteine beteiligt ist).

In zahlreichen Studien wurde die Wirksamkeit der HMG-CoA Reduktase Hemmer untersucht [Bradford et al. 1991 (EXEL-Studie), Farmer et al. 1992, McPherson et al. 1992, Mitchel et al. 1993, Sweany et al. 1993, Lambrecht et al. 1993, Blum 1994, Wierzbicki et al. 1998]. Für Lovastatin läßt sich in Abhängigkeit der Dosis (20mg, 40mg, 80mg) eine LDL-Cholesterinsenkung zwischen 24 und 40% verzeichnen. Die Triglyceride nehmen zwischen

10 und 19% ab und die HDL-Cholesterinzunahme schwankt zwischen 7 und 10%. Mit Simvastatin lassen sich ähnlich starke Effekte erreichen. Die Therapie mit Pravastatin (10mg, 20mg, 40mg) erzielt eine 19 bis 27%ige Reduzierung von LDL-Cholesterin. Die Triglyceridwerte verringern sich um 9-15%, das HDL-Cholesterin erhöht sich um 12-16%. Fluvastatin (20mg, 40mg) reduziert das LDL-Cholesterin um bis zu 25%. Die Triglyceride nehmen um 10% ab, das HDL-Cholesterin um 8% zu. Unter Atorvastatin (20mg) wird eine Abnahme des Gesamt- und LDL-Cholesterin von 41% bzw. 45% erzielt. Die Triglyceride lassen sich um 34% senken und das HDL-Cholesterin steigt nur leicht um 2% an.

Im Rahmen von Studien wurden auch Kinder mit familiärer Hypercholesterinämie mit HMG-CoA Reduktase Hemmern behandelt [Stein 1989, Stein et al. 1999, Knipscheer et al. 1996]. Stein et al. behandelten 67 Kinder und Jugendliche im Alter von 10 bis 17 Jahre über 48 Wochen mit Lovastatin. Die tägliche Dosierung wurde sukzessiv von 10mg, über 20mg auf 40mg gesteigert, entsprechend reduzierte sich das LDL-Cholesterin um 17%, 24% und 27%. Das Wachstum, die sexuelle Reifung, der Hormon und Ernährungsstatus unterschieden sich nicht zur Placebogruppe. Lediglich der Vitamin E Spiegel nahm LDL-parallel ab. In einer anderen 12-wöchigen Kurzzeitstudie verabreichte man 72 Kindern 5mg, 10mg bzw. 20mg Pravastatin pro Tag. Das Gesamt-, LDL- und VLDL-Cholesterin nahmen um 24,6%, 32,9% und 24,5% ab, das HDL-Cholesterin um 10,8% zu [Knipscheer et al. 1996].

Selten kommt es unter HMG-CoA Reduktase Hemmer zu nebenwirkungsbedingten Therapieabbrüchen. Häufige Nebenwirkungen sind Kopfschmerzen, Übelkeit, Meteorismus, Diarrhoe, Obstipation, Völlegefühl und ekzematöse Hautausschläge. Zu dosisabhängigen Transaminaseerhöhungen kann es sowohl zu Beginn als auch im Verlauf der Behandlung kommen. Ein ebenfalls dosisabhängiger Anstieg der Creatinkinase kann auftreten, welcher in seltenen Fällen ein Myopathiesyndrom oder eine Rhabdomyolyse ankündigt. Das Risiko für eine Myopathie steigt unter einer Kombination mit Fibraten, Nicotinsäure oder Ciclosporin an.

1.7.3 Körperliche Aktivität

Körperliche Inaktivität gilt als Risikofaktor für die Entwicklung einer koronaren Herzkrankheit. Regelmäßiges körperliches Training wirkt der Arteriogenese entgegen [Morris et al. 1980]. Ausdauertraining verändert das Lipoproteinprofil, was am ehesten durch den Einfluß auf die im Lipoproteinstoffwechsel beteiligten Enzymaktivitäten zu erklären ist [Berg et al. 1988, Haskell 1985]. Es kommt insgesamt zu einer Erniedrigung der Triglyceride, der VLDL und der LDL, bei gleichzeitiger Erhöhung der HDL-Konzentration, letzteres ist besonders auf die gestiegene HDL₂-Fraktion zurückzuführen. Entsprechend verändern sich die Apolipoproteinkonzentrationen. Das Hauptapolipoprotein der LDL-Partikel, das Apolipoprotein B nimmt ab, hingegen nimmt das Hauptapolipoprotein der HDL-Partikel, das Apo A-I zu. Andere Apolipoproteine, wie Apo A-II, Apo C-II, Apo C-III, Apo E, Apo (a)

verzeichnen keine Abweichungen. Zudem zeigt sich auch in den LDL-Subfraktionen eine Umverteilung. Bei trainierten Hypercholesterinämie Patienten reduzieren sich signifikant die als atherogen geltenden kleinen dichten LDL-Partikel und es kommt zu einer Vermehrung der mittelgroß bis großen LDL-Partikel [Halle et al. 1990].

Dieser positive Effekt auf den Lipidstatus ist nach Ausdauerbelastungen zu beobachten. Eine Ausdauerbelastung ist so definiert, daß der Energiebedarf zu mehr als 90% durch oxidative Prozesse (aerob) abgedeckt wird. Erst nach einer Belastungsdauer von 30 Minuten wird auch die Fettverbrennung zur aeroben Energiegewinnung herangezogen. Ein Ausdauertraining, wie zum Beispiel Langstreckenlauf, mit dem Umfang von mindestens 15 km/Woche (3-4x wöchentlich für jeweils 30 Minuten) über 6-12 Monate, würde diesen Kriterien entsprechen [Williams et al. 1982].

Eine Steigerung der körperlichen Aktivität wirkt sich sowohl auf den muskulären als auch den peripheren Lipidstoffwechsel aus. Die Aktivität der Lipoproteinlipase nimmt insbesondere in den hoch oxidativen (Typ-I) Muskelfasern zu. Die muskuläre intrazelluläre Lipoproteinlipase regeneriert freie Fettsäuren, die aus Triglyceridspeichern sowohl des Fett- als auch des Muskelgewebes und aus den zirkulierenden Lipoproteinen stammen [Keul 1975, Oscai and Palmer 1988]. Entscheidend für das oben beschriebene Lipoproteinprofil unter Einfluß von Ausdauertraining ist der gesteigerte Katabolismus triglyceridreicher Lipoproteine (VLDL), der durch die gesteigerte Aktivität der endothel gebundenen Lipoproteinlipase induziert wird. Während dieser Lipolyse werden Remnants, bestehend aus freiem Cholesterin, Proteinen und Phospholipiden, auf die kleinen und dichten HDL₃-Partikel übertragen. Infolge einer ebenfalls durch körperliche Bewegung induzierten Aktivitätssteigerung der Lecithin-Cholesterin-Acyltransferase (LCAT), das Enzym, das freies Cholesterin auf den HDL-Partikel verestert, kommt es zu einer Anreicherung von großen cholesterinesterreichen HDL₂-Partikeln [Dufaux et al. 1982]. Es ist anzunehmen, daß die Erhöhung der als antiatherogen einzuordnenden HDL₂-Fraktion durch zwei weitere Mechanismen unterstützt wird. Zum einen kommt es zu einem vermehrten Cholesterinester- und Triglyceridaustausch zwischen HDL und LDL vermittelt durch die erhöhte belastungsinduzierte Aktivität des Cholesterol-Ester-Transfer-Proteins (CETP) [Frey et al. 1993, Baumstark et al. 1993], zum anderen nimmt die Aktivität der hepatischen Triglyceridlipase (HTGL), die die Umwandlung von HDL₂ zu HDL₃ - Partikeln katalysiert, unter körperlicher Belastung ab [Haskell 1985].

Körperliche Aktivität, im Sinne von Ausdauersport, sollte somit in der Behandlung von Hypercholesterinämien und Hypertriglyceridämien fest integriert werden. Es unterstützt die lipidsenkende Wirkung der Ernährungsmodifikation bzw. der medikamentösen Therapie und fördert zudem die Gewichtsreduzierung adipöser Patienten.

2 Ziel der Arbeit

Ziel dieser Arbeit ist eine Qualitätskontrolle des Behandlungskonzeptes der Kinderlipidambulanz des Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf in dem Zeitraum von 1997 und 2000. Es wird die Effektivität der diätetischen Maßnahmen und die Wirksamkeit der medikamentösen Therapie bei den verschiedenen Hyperlipidämien (Hypercholesterinämie, gemischte Hyperlipidämie und Hypertriglyceridämie) beurteilt. Die Effektivität der cholesterin- und fettarmen sowie fettmodifizierenden Diät, gemäß den Ernährungsrichtlinien des National Cholesterol Education Program (NCEP) wird an der quantitativen Reduzierung der Cholesterinkonzentrationen gemessen. Die Bewertung der medikamentösen Therapie mit Gallensäureaustauscherharzen bei den Hypercholesterinämiepatienten bezieht zudem eine Analyse der Nebenwirkungen und der Compliance mit ein.

Weitere Teilaspekte der Datenauswertung sind:

- Die Verteilung der Apolipoprotein E-Genotypen darzustellen.
- Die Verteilung des Lipoprotein (a) und die Häufigkeit der familiären KHK-Belastung festzustellen.
- Die Lipid- und Lipoprotein (a)-Werte zwischen den Kindern mit einem familiären KHK-Risiko und den Kindern ohne eine familiäre KHK-Belastung zu vergleichen.
- Festzustellen, ob es Korrelationen zwischen den Lipoprotein (a)-Konzentrationen und den Gesamt- und LDL-Cholesterinwerten gibt.

Das Ausmaß von cholesterin- und fettreduzierter Diät sowie die Wirksamkeit von Gallensäureaustauscherharzen bei Hyperlipidämie bzw. Hypercholesterinämie Patienten sind zwar in kontrollierten Studien hinlänglich aufgezeigt worden, doch sind immer wieder Zweifel an der praktischen Durchführbarkeit, insbesondere an der medikamentösen Therapie geäußert worden. Anhand der retrospektiven Auswertung der in der Kinderlipidambulanz erhobenen Daten, soll die Effektivität des diätetischen und medikamentösen Therapiekonzeptes in der ambulanten Patientenbetreuung herausgearbeitet und ggf. vergleichend zu anderen Studien dargestellt werden.

3 Patientenkollektiv und Methode

3.1 Therapierichtlinien der Kinderlipidambulanz

Die in der Kinderlipidambulanz des Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf verwendeten diagnostischen und therapeutischen Richtlinien basieren auf den Empfehlungen der Arbeitsgemeinschaft für Pädiatrische Stoffwechselstörungen (APS) [Koletzko et al. 1996]. Zur Beurteilung der Gesamt-, LDL-, HDL-Cholesterinwerte und der VLDL- und Triglyceridwerte dienen die geschlechts- und altersspezifischen Percentilen der LRC-Studie [Recommendations for the treatment of hyperlipidemia in adults 1984].

Der erste Schritt zur Diagnose einer primären Fettstoffwechselstörung stellt der Ausschluß von sekundären Ursachen eines erhöhten Cholesterinspiegels, wie zum Beispiel Hypothyreose, Diabetes mellitus, nephrotisches Syndrom oder Leberfunktionsstörungen (siehe Kapitel 1.5) dar. Von einer Hypercholesterinämie ist auszugehen, wenn bei mindestens 2 Nüchternblutentnahmen im Abstand von 3 - 4 Wochen das Gesamtcholesterin über der entsprechenden 95^{er} Percentile liegt. Bei diesen Kindern wird eine Lipoproteinanalyse veranlaßt. Befindet sich der Gesamtcholesterinwert in einem mäßig erhöhten Bereich (75^{er} bis 95^{er} Percentile), entscheidet die Konstellation der übrigen Lipidwerte zueinander das weitere therapeutische Vorgehen. In beiden Fällen sollten aber auch andere Risikofaktoren für eine koronare Herzerkrankung eruiert werden.

Die Lipoproteinanalyse umfaßt die Bestimmung von Gesamt-, LDL-, HDL-Cholesterin, VLDL und Triglyceriden. Bei einem altersspezifischen normalen HDL-Cholesterin (>35mg/dl) sollte das LDL-Cholesterin in einem Bereich zwischen 130 und 150 mg/dl liegen. Eine weitere Kontrolle sollte innerhalb der nächsten 2 Jahre stattfinden. Übersteigt das LDL-Cholesterin einen Wert von 150 mg/dl wird über die Notwendigkeit einer mäßig reduzierten cholesterin- und fettarmen Ernährung informiert und auf die Reduzierung von Risikofaktoren hingewiesen. Nimmt das LDL-Cholesterin extrem hohe Werte an (>250 mg/dl), so ist nach einer familiären Fettstoffwechselstörung bzw. nach einem Apolipoprotein E Polymorphismus zu fahnden. Diese Patienten werden über eine erforderliche Ernährungsmodifikation unterrichtet und darunter die Lipidwerte nochmals nachkontrolliert.

Liegen bei mindestens 2 Nüchternblutabnahmen (nach 12 Stunden fasten) die Cholesterin- und die Triglyceridwerte über der alters- und geschlechtsspezifischen 95^{er} Percentile, besteht der Verdacht auf einer gemischten Hyperlipidämie. Eine Hypertriglyceridämie liegt dann vor, wenn unter gleichen Entnahmebedingungen die Triglyceride deutlich oberhalb der entsprechenden 95^{er} Percentile bestimmt werden. Diese ist meist assoziiert mit einem erhöhtem Body-mass-Index oder mit einer abnormen Isoform des Apolipoprotein E. Liegt eine schwere Hypertriglyceridämie vor (Triglyceride>600mg/dl), sollte eine Untersuchung der Lipoproteinlipase und des Apolipoprotein C-II erfolgen.

Kommt es unter diätetischen Maßnahmen nicht zu einer effektiven Absenkung des Gesamt- und LDL-Cholesterins, so ist über eine zusätzliche medikamentöse Therapie zu entscheiden. Dies hängt erstens von der Höhe des LDL-Cholesterins, zweitens von einem familiären KHK-Risiko und drittens von dem Vorhandensein weiterer Risikofaktoren (z.B. Erhöhung des Lipoprotein (a) oder HDL-Cholesterin Mangel) ab. Ein familiäres KHK-Risiko liegt dann vor, wenn eine der beiden folgenden Kriterien erfüllt werden: a), insgesamt 3 Myokardinfarkte in der 1. und 2. Generation. b), ein Myokardinfarkt, Angina pectoris Beschwerden oder eine KHK, die eine Intervention mittels PTCA oder Bypass-Operation erforderlich machten bei Verwandten 1. oder 2. Grades und zwar bei Frauen vor dem 65. Lebensjahr und bei Männern vor dem 55. Lebensjahr [modifiziert nach Ose und Tonsted 1995, WHO consultation 1997]. Als weitere Risikofaktoren gelten ein erhöhtes Lp(a) (>25mg/dl) und ein vermindertes HDL-Cholesterin unter die alters- und geschlechtsspezifische 10^{er} Percentile. Mit einer medikamentösen Therapie wird in der Kinderlipidambulanz Eppendorf nicht vor dem 6. Lebensjahr begonnen, mit Ausnahme von besonderen Risikopatienten.

Zusammengefaßt kann für alle Kinder älter als 6 Jahre folgendes gesagt werden:

Führt eine adäquate Diät über einen Zeitraum von 6-12 Monaten zu keiner suffizienten Gesamt- und LDL-Cholesterinsenkung, dann ist die Indikation zu einer medikamentösen Therapie wie folgt gegeben:

- LDL > 190 mg/dl oder
- LDL > 160 mg/dl mit familiärem KHK-Risiko und/oder Lp(a) > 50 mg/dl.

Medikamente 1. Wahl zur lipidsenkenden Therapie im Kindesalter sind die Gallensäureaustauscherharze, Cholestyramin und Colestipol (siehe Kapitel 1.7.2.1). Um die subjektiv sehr unangenehmen gastrointestinalen Nebenwirkungen wie Völlegefühl, Meteorismus und Obstipation zu vermeiden, wird über 3-6 Wochen einschleichend dosiert, bis eine Enddosis von 0,2-0,3 g/kg erreicht ist. Die Einnahme erfolgt zu den Mahlzeiten, auf 2-3 Einzeldosen verteilt. Der im Beipackzettel beschriebene Einnahme-Eßabstand von ca. 30 Minuten ist in der Praxis kaum umsetzbar und kann aus pharmakodynamischer Sicht und aus compliance Gründen nicht empfohlen werden. Aufgrund der Darreichungsform als Granulat sollte auf eine ausreichende Flüssigkeitszufuhr geachtet werden. Als angenehmer wird die Einnahme von den Patienten empfunden, wenn sie das Granulat in Flüssigkeit vorquellen lassen oder es einfach unter das Essen mischen. Es sind verschiedenste Präparate z.Zt. im Handel. Bevorzugt werden insbesondere zuckerfreie Präparate, um ein Kariesrisiko zu vermeiden. Ein Mittel der 2. Wahl ist das Sitosterol, das im Vergleich zu den Gallensäureaustauscherharzen eine insgesamt schwächere Wirksamkeit besitzt. Die Indikation ist insbesondere dann gegeben, wenn die Triglyceride primär in einem grenzwertig hohen Bereich liegen. Bei einigen Patienten hat es sich als Kombinationspräparat zu Cholestyramin bewährt. Es wird ebenso wie die Gallensäureaustauscherharze einschleichend dosiert, bis zu einer Enddosis von 3-6g pro Tag verteilt auf 2-3 Einzeldosen.

Wie im Kapitel 1.7.2 bereits erwähnt, sind die effektivsten Lipidsenker die HMG-CoA-Reduktase Hemmer, als Medikamente für Kinder nicht zugelassen. Lediglich in Ausnahmefällen, wie schwer betroffene Kinder mit positiver Familienanamnese, bei denen sowohl diätetische Maßnahmen als auch eine Ionenaustauschertherapie insuffizient waren, werden diese Medikamente verwendet. Eine entsprechende Aufklärung und schriftliches Einverständnis der Eltern sind für diese Fälle zwingend erforderlich. Nach Beginn der Therapie sollten Transaminasen und Creatinkinase zunächst nach 4 Wochen, dann regelmäßig alle 3 Monate kontrolliert werden. Fibrate finden besonders bei gemischten Hyperlipidämien und Hypertriglyceridämien Verwendung. Ebenso wie bei den HMG-CoA-Reduktase Hemmern besteht auch hier eine eingeschränkte Anwendbarkeit im Kindesalter. Eine solche medikamentöse Therapie sollte möglichst erst nach der Pubertät beginnen.

3.2 Patientenbetreuung in der Kinderlipidambulanz

Im folgenden wird die Vorgehensweise bei der Erst- und den Wiedervorstellungen erläutert: Die Erstvorstellung in der Fettstoffwechselsprechstunde beinhaltet die Labordiagnostik, ein Patientengespräch und eine Diätberatung.

Die Labordiagnostik umfaßt bei der Erstvorstellung:

- den Lipidstatus (Gesamtcholesterin, Triglyceride, LDL, HDL, VLDL, Apo B 100, Apo A-I, Lipoprotein a, Apo E Genotyp),
- die fettlöslichen Vitamine A, C, D, D3, E,
- das Homocystein,
- den Gerinnungsstatus mit Fibrinogen,
- das Blutbild,
- die Leberwerte (GOT, GPT, GGT),
- die Nierenwerte (Kreatinin, Harnstoff, Harnsäure),
- die Pankreaswerte (Amylase, Lipase),
- den Blutzucker,
- die Elektrolyte (Natrium, Kalium, Chlorid),
- das Eisen und
- bei V.a. sekundäre Hyperlipidämie, die Schilddrüsenwerte (TSH, fT3, fT4).

Im Patienten- bzw. Elterngespräch wird zunächst eine ausführliche Familienanamnese hinsichtlich familiärer Häufungen von Hyperlipidämien, koronarer Herzkrankheit, cerebralen Insulten und Adipositas erhoben. Es wird nach Vorerkrankungen des Kindes, Ernährungsgewohnheiten, sportliche Aktivität und regelmäßigen Medikamenteneinnahmen, insbesondere nach oraler Corticoid- bzw. östrogenhaltigen Dauermedikationen gefragt.

Daran anschließend findet ein ausführliches Informationsgespräch statt, das, je nach Wissenstand der Eltern und Konstellation des Lipidstatus, folgende Punkte berücksichtigt:

- Erläuterung des Lipidstatus¹ mit der unterschiedlichen Wertigkeit des an LDL und HDL gebundenen Cholesterins,
- die Ursache und den Erbmodus familiärer Hypercholesterinämien,
- die Funktion des Apolipoprotein E, abnormer Isoformen und daraus resultierende Hyperlipidämien,
- erhöhte Cholesterin- und Triglyceridwerte als ein wesentlicher Risikofaktor für die Entstehung einer Arteriosklerose und das damit verbundene Risiko für eine KHK-Erkrankung,
- Abklärung weiterer unabhängiger Risikofaktoren, wie z.B. Erhöhung von Lipoprotein (a), Homocystein, Fibrinogen und Reduzierung von abhängigen Risikofaktoren (Adipositas, Rauchen, hormonelle Antikonception),
- die Notwendigkeit der Senkung des Gesamt- und LDL-Cholesterins bei gleichzeitiger Erhöhung des HDL-Cholesterins,
- die Grundzüge der Ernährungsmodifikation mit Reduzierung des Fett- und Cholesteringehalts und die Erhöhung der ungesättigten Fette zuungunsten der gesättigten Fette in der Ernährung,
- den Zusammenhang zwischen Ausdauersport und erhöhtem HDL-Spiegel,
- die Indikationen einer zusätzlichen medikamentösen Behandlung,
- Festlegung der individuellen Vorgehensweise.

Nun folgt die Messung des Körpergewichts und der Körpergröße. In der anschließenden körperlichen Untersuchung wird insbesondere auf die Inspektion der Haut und der Augen zur Erfassung von Xanthomen, Xanthelasma oder Arcus lipoides Wert gelegt. Die Messung des Blutdrucks und des Pulses schließen die Untersuchung ab.

Nach der Erstvorstellung wird für jeden Patienten ein standardisierter Anamnesebogen erstellt, der einen Familienstammbaum, die wichtigsten Befunde aus der Labordiagnostik und dem Patientengespräch enthält.

Die Diätberatung richtet sich nach den Ernährungsrichtlinien des National Cholesterol Education Program (NCEP). Zunächst verschafft sich der Diätassistent durch ein Ernährungsprotokoll einen Überblick über die aktuelle Nahrungszusammenstellung des Patienten. Er erklärt die Wirkung von Cholesterin und der unterschiedlichen Fette auf den Plasmacholesterinspiegel. Anschließend erläutert er die Grundsätze der Ernährungsumstellung. Es sollte auf eine altersentsprechende Energie- und Nährstoffzufuhr

¹ Der genaue Apo E Genotyp wird den Eltern aufgrund der Assoziation der Isoform ε4 mit Alzheimer Erkrankungen nicht mitgeteilt, sondern nur, ob eine normale oder abnormale Form vorliegt.

geachtet werden, wobei Fette nur maximal 30%, Eiweiße 15% und Kohlenhydrate mit 55% den größten Teil des täglichen Gesamtkalorienbedarfs abdecken sollten. Der Gehalt an gesättigten Fetten sowie an einfach und mehrfach ungesättigten Fettsäuren sollte möglichst zu je 10% gleichmäßig verteilt sein. Insgesamt wird eine Reduzierung der gehärteten und trans-ungesättigten Fettsäuren angestrebt. Die Cholesterinzufuhr sollte nicht mehr als 300mg pro Tag betragen. Zudem wird eine überwiegend vegetarische Kost empfohlen, um zum einen den Fett- und Cholesteringehalt in der Ernährung zu senken und zum zweiten, um eine ausreichende Zufuhr von Vitaminen und Ballaststoffen zu gewährleisten. Ein wesentlicher Inhalt der Ernährungsberatung ist, dem Patienten als auch den Eltern Ansätze zur praktischen Umsetzung der Ernährungsmodifikation zu geben. Wichtig ist außerdem, daß dem Patienten und seinen Eltern eine gesündere Lebensweise, wie z.B. mehr körperliche Bewegung und weniger Alkohol, vermittelt werden soll und nicht nur „restriktive Diättrichtlinien“. Adipösen Kindern wird angeraten, insbesondere durch Reduzierung von zuckerhaltigen Lebensmitteln ihr derzeitiges Körpergewicht zu halten, um relativ zu ihrem Längenwachstum den Body-mass-Index zu senken.

Nicht unerwähnt sollte bleiben, daß bei extremer Hypertriglyceridämie eine wirksame Fettreduktion ohne die Gabe von mittelkettigen Fettsäuren, sogenannten MCT-Fetten, kaum möglich ist. Diese Fette werden nicht in Chylomikronen eingebaut, sondern gelangen direkt über die Pfortader zur Leber (siehe Kapitel 1.1.3).

Besteht nach dieser ersten Diätberatung weiterhin bei dem Patienten und seinen Eltern Klärungsbedarf oder sollte während der diätetischen oder medikamentösen Behandlung die Diät vernachlässigt werden, dann kann an dem nächsten Wiedervorstellungstermin eine erneute Ernährungsberatung stattfinden.

Die erste Verlaufskontrolle sollte frühestens nach Ablauf von 6 Wochen erfolgen. Die sich daran anschließenden Wiedervorstellungstermine richten sich nach dem Therapieerfolg und werden in einem 3-6 Monatsabstand durchgeführt. Bei guter Einstellung reicht eine jährliche Untersuchung aus.

Die Wiedervorstellung beinhaltet zum einen eine Nüchternblutentnahme und zum anderen ein davon zeitlich versetztes Patienten- bzw. Elterngespräch und eine körperliche Untersuchung. Laborchemisch wird der Lipidstatus, das Blutbild, der Eisenspiegel, bei Bedarf auch die Leber- und Nierenwerte, die Elektrolyte und die Creatinkinase bestimmt. Die Kinderlipidambulanz bietet den Eltern die Möglichkeit an, die Blutentnahme beim Hausarzt oder örtlichen Kinderarzt durchführen zu lassen und das Blut anschließend direkt an das Lipidlabor zu schicken.

Während des Elterngesprächs wird zunächst eine kurze Zwischenanamnese erhoben. Es wird nach dem körperlichen Befinden, den Veränderungen im Ernährungsverhalten und den körperlichen Aktivitäten gefragt. Daran schließt sich die Erläuterung der aktuellen Lipidwerte und des weiteren therapeutischen Vorgehens, nach den im Kapitel 3.1 dargelegten

Richtlinien, an. Das Arztgespräch bei der Wiedervorstellung dient nicht nur der reinen Befundmitteilung, sondern soll durch praktische Tips und Ratschläge den Patienten und seine Eltern motivieren, die begonnene Ernährungsumstellung beizubehalten. Bei Patienten, die schon länger betreut werden, kann von Zeit zu Zeit anstelle der persönlichen Wiedervorstellung, die telefonische Rücksprache stehen.

Ist bereits mit einer lipidsenkenden Medikation begonnen worden, interessiert zusätzlich in der Anamnese die aktuell genommene Menge, die Verträglichkeit bzw. Nebenwirkungen und die regelmäßige Einnahme. Hinsichtlich der Labordiagnostik wird darauf geachtet, daß einmal jährlich der Vitaminstatus überprüft wird. Bei Risikopatienten bzw. Kindern mit einer schweren Hyperlipidämie wird alle 3-5 Jahre eine Carotis-Duplexsonographie durchgeführt, um eine beginnende Arteriosklerose frühzeitig zu erkennen.

3.3 Meßmethoden

Die Messungen wurden im biochemischen Stoffwechsellabor, das von Frau Prof. Dr. Beisiegel geleitet wird, durchgeführt.

Für die Analyse des Lipidstatus wurde EDTA Plasma verwendet. Das Gesamtcholesterin, HDL-Cholesterin und die Triglyceride wurden mit den kommerziellen enzymatischen Testkits der Firma Roche Diagnostics (Mannheim, Germany) bestimmt. Das Gesamtcholesterin und das HDL-Cholesterin wurden mit der Cholesterin CHOD-PAP Methode gemessen. Die HDL-Cholesterinbestimmung erfolgte, nachdem durch die Zugabe von Phosphorwolframsäure und Magnesiumionen, Chylomikronen, VLDL und LDL präzipitiert wurden.

Die Triglyceride wurden mit dem Testkit MPR 2 (701912) nach der GPO-PAP Methode bestimmt. Das LDL-Cholesterin ist nach der Friedewald Formel berechnet worden [Friedewald et al. 1972]:

$$\text{LDL-Cholesterin in mg/dl} = \text{Gesamtcholesterin} - \text{HDL-Cholesterin} - \text{Triglyceride} / 5$$

Apolipoprotein A-I, Apolipoprotein B 100 und das Lipoprotein (a) wurden mit dem kinetischen Nephelometer von BECKMANN (Array 360 System) in Verbindung mit den jeweiligen Beckmann Reagenzienkits bestimmt. Die Methode basiert auf der Messung, der durch Immunpräzipitate entstehenden Streulichtzunahme. Diese wird in Abhängigkeit der Antigen-Antikörper-Reaktionsgeschwindigkeit in ein Signal umgewandelt, das proportional zu der Konzentration in der Ausgangsprobe ist. Für die Apolipoprotein A-I und Apolipoprotein B 100 Bestimmung wurden die Reagenzienkits Nr. 449300 bzw. Nr. 449310, die Antikörper aus behandeltem Ziegen Serum enthalten, verwendet.

Die zu messenden Lipoprotein (a) Proben wurden zunächst mittels einer Fällungsreaktion aufgearbeitet und anschließend mit dem Reagenzienkit Nr. 465360, das aufgearbeitetes Kaninchenserum beinhaltet, behandelt.

Die Apolipoprotein E Genotypisierung erfolgte nach der von Hixson und Vernier [1990] beschriebenen Methode.

Es wurden vier häufige Mutationen im Lipoproteinlipasegen untersucht. Zunächst wurden die entsprechenden Regionen des Lipoproteinlipasegens mittels PCR amplifiziert. Die Bestimmung der 93 T→G Substitution in der Promotorregion ist von Monsalve et al. 1990, der Nachweis der Asp 9→Asn Variante von Mailly et al. 1995 beschrieben worden. Bei Zhang et al. 1995 ist die Methode zur Bestimmung der Asn 291→Ser Mutation und bei Hata et al. 1990 der Nachweis der Ser 447→Ter Substitution, die zu einem Stoppcodon führt, beschrieben.

3.4 Studiendesign

Die Verlaufsbeobachtung gliedert sich in zwei Abschnitte. Der erste Abschnitt ist die Diätphase, die dann, bei entsprechender Indikation, in die Medikationsphase übergeht. Zu Beginn und in jeder weiteren Phase werden Blutentnahmen durchgeführt. Die Zeitintervalle zwischen den einzelnen Blutentnahmen sind aufgrund der retrospektiven Betrachtungsweise nicht einheitlich.

3.4.1 Rekrutierung der Patienten

Es wurden alle die Patienten in der Basisdatei erfaßt, die in dem Zeitraum von Januar 1997 bis November 2000 in der Kinderlipidambulanz des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf vorstellig wurden. Bereits begonnene Behandlungen wurden fortgesetzt oder nach o.g. Therapierichtlinien (Kapitel 3.1) modifiziert. Betreut wurden alle Patienten im wesentlichen von derselben Kinderärztin.

3.4.2 Stammdaten

Für jeden Patienten wurde ein Stammdatenblatt erstellt, das neben anamnestischen Informationen auch laborchemische Ausgangswerte enthält und im wesentlichen Befunde des standardisierten Anamnesebogens widerspiegelt:

1. Geburtsdatum.
2. Geschlecht.
3. Welcher Anlaß führte zu der ersten Untersuchung der Lipidwerte? (Routineuntersuchung beim Hausarzt, im Rahmen von Vorsorgeuntersuchungen U_x oder J1, durch familiäre Belastung mit Hyperlipidämie, durch die Kinderlipidambulanz selbst, innerhalb des MedPed-Programms oder infolge einer akuten Pankreatitis).

4. Ist eine Familienuntersuchung im Rahmen des MedPed-Programms veranlaßt worden?
5. Gibt es eine familiäre Häufung von Hyperlipidämien?
6. Besteht bei Verwandten der 1. oder 2. Generation eine koronare Herzerkrankung bzw. sind diese an deren Folgen (z.B. Myokardinfarkt) verstorben?
7. Leiden Familienmitglieder in der 1. oder 2. Generation an einer cerebralen Durchblutungsstörung oder sind infolgedessen (z.B. cerebraler Insult) verstorben?
8. Existiert ein familiäres KHK-Risiko gemessen an den folgenden beiden Kriterien: a), insgesamt 3 Myokardinfarkte in der 1. und 2. Generation oder b), ein Myokardinfarkt, Angina pectoris Beschwerden oder eine KHK, die eine Intervention mittels PTCA oder Bypass-Operation erforderlich machten bei Verwandten 1. oder 2. Grades bei Frauen vor dem 65. Lebensjahr und bei Männern vor dem 55. Lebensjahr ?
9. Ist eine vollständige Familienuntersuchung (Eltern und Geschwister) durchgeführt worden?
10. Sind spezifische Hauteffloreszenzen wie
Xantome,
Xanthelasmen oder
Arcus lipoides bei der körperlichen Untersuchung festzustellen?
11. Besteht eine orale Dauermedikation mit corticoid- oder östrogenhaltigen Medikamenten?
12. Funktionszustand der Schilddrüse (Hypo-, Hyper- oder Euthyreose).
13. Homocystein in $\mu\text{mol/l}$.
14. Vitamin A in mg/l .
15. 25-Hydroxy-Vitamin D in ng/ml .
16. 1,25-Dihydroxy-Vitamin D3 in pg/ml .
17. Vitamin E in mg/l .
18. Vitamin C in mg/l .
19. Fibrinogen in mg/dl .
20. Harnsäure in mg/dl .
21. GOT in U/l.
22. GPT in U/l.
23. Genetik der Lipoproteinlipase (Wildtyp, Hetero- oder Homozygoten Form) bzgl. häufiger LPL-Mutationsorte:
Promoter (-93 T→G) ,
Asp 9→Asn,
Asn 291→Ser,
Ser 447→Ter.
24. Genotyp des Apolipoprotein E.
25. Datum der Erstdiagnose.
26. Datum der Erstvorstellung in der Kinderlipidambulanz.

27. Beginn der Ernährungsumstellung (Monat und Jahr).
28. Hauptdiagnose (Hypercholesterinämie, gemischte Hyperlipidämie, Hypertriglyceridämie).
29. Nebendiagnose (Erhöhung des Lipoprotein (a), Adipositas, HDL-Mangel).

3.4.3 Meßzeitpunkte und VerlaufsvARIABLEN

Der erste Meßzeitpunkt stellt die Blutentnahme vor Beginn einer Diät dar. Einige Patienten hatten bereits zum Zeitpunkt der Erstvorstellung mit einer cholesterinreduzierten Kost begonnen. In solch einem Fall mußten Lipidwerte, die in anderen Laboren bestimmt wurden, in die Datei mit aufgenommen werden. Dies hat allerdings zur Folge, daß nicht bei allen Patienten der extern bestimmte Ausgangslipidstatus Werte für LDL und HDL enthält.

Die weiteren Meßzeitpunkte definieren sich aus der Anzahl der Wiedervorstellungen. Insgesamt wurden für die Diätphase 4 und für die Medikationsphase 6 Wiedervorstellungstermine in der Datei eingerichtet. Jeder Patient ist zunächst in der Diätphase erfaßt, unabhängig von einem eventuellen späteren Medikationsbeginn. Für 3 Patienten mit außergewöhnlich langen Verläufen wurden, der besseren Dokumentation wegen, separate Dateien angelegt.

Zu den VerlaufsvARIABLEN zählen:

1. Datum der Blutentnahme.
2. Alter des Patienten.
3. Gewicht in kg.
4. Größe in cm.
5. Body-mass-Index (BMI).
6. Percentile des Körpergewichts.
7. Percentile der Körperlänge.
8. Gesamtcholesterin in mg/dl.
9. Triglyceride in mg/dl.
10. LDL-Cholesterin in mg/dl.
11. HDL-Cholesterin in mg/dl.
12. VLDL-Triglyceride in mg/dl.
13. Lipoprotein (a) in mg/dl.
14. Apolipoprotein B 100 in mg/dl.
15. Apolipoprotein A-I in mg/dl.
16. Hämoglobin in g/dl.
17. Eisen in $\mu\text{mol/l}$.
18. Sportliche Aktivität mittels einer 3-Punkte-Skala (Schulsport oder aktives Kleinkind, 1-2 mal pro Woche Sport, häufiger als zweimal pro Woche Sport).

19. Beurteilung der diätetischen Compliance mittels einer 3-Punkte-Skala (gut, mäßig, schlecht).

Für diejenigen Patienten, die zusätzlich mit einem lipidsenkenden Pharmakon behandelt wurden, kommen folgende Meßwerte in der Medikationsphase hinzu:

1. Beginn der Medikation (Monat und Jahr).
2. Medikamentengruppe des lipidsenkenden Pharmakon (Gallensäureaustauscherharze, β -Sitosterin, Fibrate, HMG-CoA-Reduktase Inhibitor).
3. Handelsname des verordneten Medikamentes.
4. Genommene Dosis des Medikamentes in g.
5. Beurteilung der medikamentösen Compliance in einer 3-Punkte-Skala (gut, mäßig, schlecht).
6. Nebenwirkungen (Obstipation, Meteorismus, Völlegefühl, andere Nebenwirkungen).
7. Datum einer Medikationsänderung in Monat und Jahr.
8. Verordnete Medikamentendosis in g.
9. Die jährlichen Kontrollen des Vitaminstatus (A, D, D3, E, C).
10. Datum und Ergebnis der Carotisduplexsonographie.

3.4.4 Gruppenbildung

Insgesamt haben sich in dem knapp 3-jährigen Zeitraum von Januar 1997 bis November 2000 139 Kinder und deren Eltern in der Lipidambulanz vorgestellt. Darunter waren 10 Kinder, bei denen keine Hyperlipidämie diagnostiziert wurde. In weiteren 6 Fällen wurde eine solitäre Erhöhung des Lipoprotein (a) festgestellt, die keine therapeutische Konsequenz nach sich zog. Bei einem Patient konnte die Hypercholesterinämie auf einen körperlichen Katabolismus infolge Hochleistungssports zurückgeführt werden, bei einem anderen Patient war die Hypertriglyceridämie alimentär bedingt, so daß beide Kinder von der Auswertung ausgeschlossen wurden. 26 Patienten ließen sich nur einmalig beraten und nahmen keine Wiedervorstellungstermine wahr. Um etwa gleich lange Zeitintervalle zu vergleichen, konnten die Daten von 2 Patienten nicht mit in die Analyse eingehen. Somit reduzierte sich die Anzahl der in die Gesamtstichprobe aufgenommenen Patienten auf 93.

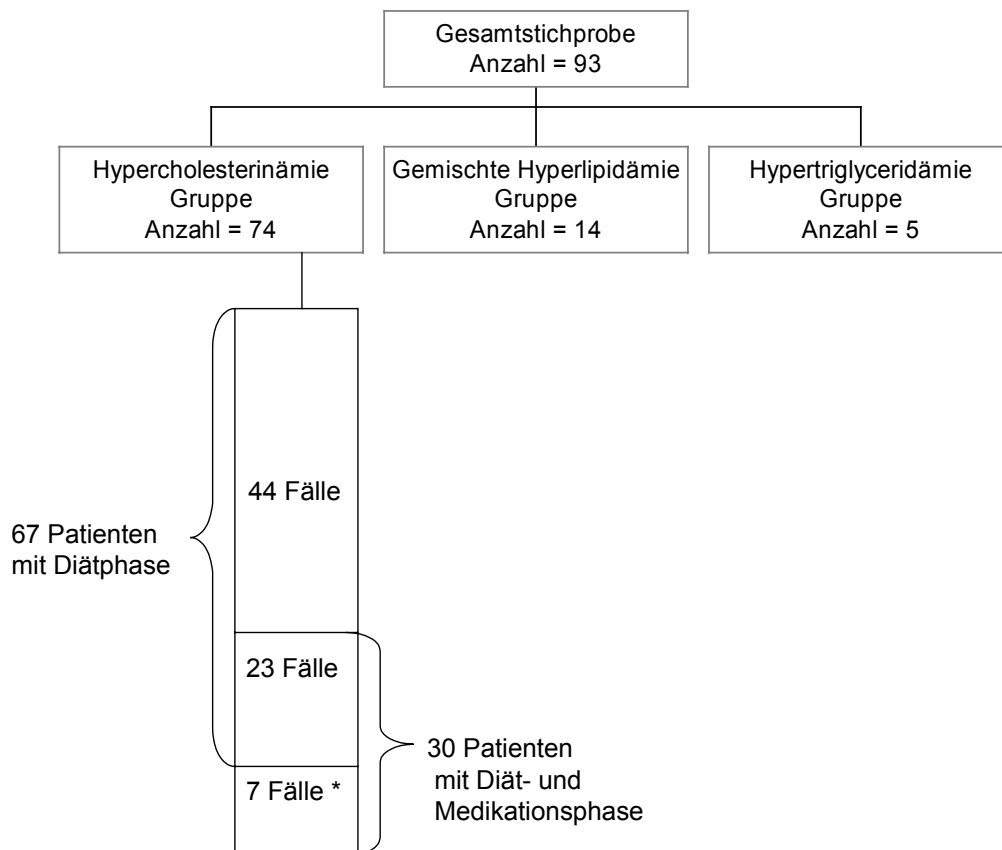
Die 93 Patienten der Gesamtstichprobe sind anhand ihrer Hauptdiagnosen in Gruppen zusammengefaßt worden (siehe Abb. 3.1). Da die Hypercholesterinämien als ein KHK-Risikofaktor am bekanntesten ist, bildet die Gruppe der Hypercholesterinämien mit 74 Patienten die größte Gruppe. In die Auswertung der Effektivität von diätetischen Maßnahmen flossen die Daten von 67 dieser Hypercholesterinämie Patienten ein. Die Größe des Stichprobenumfangs ließ eine zusätzliche Unterteilung in Geschlecht einerseits und Altersklassen andererseits (älter und jünger als 10 Jahre) zu. Die Ergebnisse sind für die

gesamte Stichprobe an vier und für die Untergruppen an drei Meßzeitpunkten errechnet worden.

Bei 14 Patienten wurde eine gemischte Hyperlipidämie diagnostiziert. In dieser Gruppe konnten die Lipidwerte vor Diätbeginn mit denen an zwei weiteren Verlaufskontrollen verglichen werden.

Eine Hypertriglyceridämie bestand lediglich bei 5 Patienten. Da es sich hier um eine sehr geringe Fallzahl handelt, sind diese Triglyceridveränderungen in Form von Einzelfalldarstellungen aufgezeigt.

Von den 74 Hypercholesterinämie Patienten bekamen 32 eine zusätzliche lipidsenkende Medikation. Davon haben 2 Patienten keine Gallensäureaustauscherharze, sondern HMG-CoA Reduktase Hemmer eingenommen. Diese insgesamt 30 Kinder und Jugendliche bilden die Stichprobe zur Analyse des Wirkungsgrades der Anionenaustauscherharze. Zusätzlich wurden die Ergebnisse geschlechtsspezifisch dargestellt. Insgesamt wurden die Lipidwerte, sowohl für die gesamte Stichprobe als auch für die beiden Untergruppen an sieben Meßzeitpunkten analysiert: vor Diätbeginn, zwei Verlaufskontrollen während der Diätphase und vier Verlaufskontrollen innerhalb der Medikationsphase.



* Für 7 Patienten liegen für die Diätphase keine bzw. nur Werte in zu großen Zeitabständen im Vergleich zu den anderen Fällen vor.

Abb. 3.1 Gruppenbildung nach Diagnose

Im Ergebnisteil des Kapitels 4.5 ist die Gesamtstichprobe nicht in Diagnosegruppen, sondern nach dem Vorhandensein einer familiären KHK-Belastung, soweit dies beurteilbar war, neu eingeteilt worden. Die eine Gruppe umfaßt 45 Kindern, nämlich alle diejenigen Patienten, in deren Familien eine KHK-Belastung festzustellen war. Die andere setzt sich aus 34 Kinder ohne ein familiäres KHK-Risiko zusammen.

3.5 Statistik

Für die Datenauswertung wurde das statistische Softwareprogramm STATISTICA Version 5.1 von der Firma Stat Soft GmbH (Niederlassung, Hamburg) verwendet.

Die Ergebnisse sind bis auf wenige Ausnahmen als Mittelwerte mit Standardabweichung angegeben. Bei Variablen, die schief (Lipoprotein (a)-Konzentration) bzw. nicht normalverteilt waren (Beobachtungszeitraum, Dauer zwischen Erstdiagnose und Erstvorstellung, im Kapitel Beschreibung der Gesamtstichprobe), ist die Angabe des Median bevorzugt worden.

Wie bereits im vorherigen Abschnitt erwähnt, ist aufgrund einer zu geringen Fallzahl auf eine statistische Aufarbeitung in der Gruppe der Hypertriglyceridämien verzichtet worden. Die Analyse der medikamentösen Compliance basiert ebenfalls auf einer Einzelfalldarstellung. Veränderungen von Gesamtcholesterin, LDL-Cholesterin, HDL-Cholesterin und Triglyceriden während der Diätphasen bzw. Medikationsphase, wurden mit dem nicht-parametrischen Wilcoxon-Test für gepaarte Stichproben geprüft. Es wurde auf etwa gleich lange Zeitintervalle geachtet, ggf. wurden die Lipidwerte einzelner Patienten an den jeweiligen Verlaufskontrollen nicht berücksichtigt. Sowohl die Apolipoprotein A-I und Apolipoprotein B Konzentrationen als auch die Lipidwerte der geschlechts- und altersbezogenen Untergruppen sind statistisch nicht getestet worden.

Für den Vergleich der Lipidwerte (Lipoprotein (a), Gesamtcholesterin, LDL-Cholesterin, HDL-Cholesterin und Triglyceride) zwischen den beiden Gruppen mit bzw. ohne familiäre KHK-Belastung ist der nicht-parametrische Mann-Whitney-Test für ungepaarte Variablen verwendet worden.

Die Korrelationen zwischen den Lipoprotein (a)-Konzentrationen und den Gesamt- und LDL-Cholesterinwerten sind mit dem Spearman-Korrelationskoeffizient überprüft worden.

Gemäß der Bonferroni-Korrektur konnten nur Ergebnisse mit einem p-Wert kleiner als 0,001 als Signifikant gewertet werden. Signifikante Ergebnisse sind im Text ausdrücklich erwähnt, alle anderen p-Werte können dem Anhang B entnommen werden.

4 Ergebnisse

4.1 Beschreibung der Gesamtstichprobe

Insgesamt sind die Daten von 93 Patienten in diese Untersuchung einbezogen worden. Darunter waren 55 Mädchen und 38 Jungen. Das Durchschnittsalter bei Erstvorstellung betrug 8,8 Jahre ($s=4,0$). Die Diagnose einer Hyperlipidämie wurde durchschnittlich im Alter von 8,3 ($s=4,1$) Jahren gestellt. 5,1 (Median) Monate später stellten die Eltern ihre Kinder in unserer Lipidambulanz vor. Der Median des gesamten Beobachtungszeitraums aller Hyperlipidämien war 11 Monate. Darunter befanden sich sowohl Kurz- (0,7 Monate) als auch Langzeitverläufe von bis zu 14,3 Jahren (siehe Tab. 4.1).

Die Untersuchung der Lipidwerte wurde bei 41 Kindern (44,1%) aufgrund der bereits bekannten familiären Hyperlipidämie veranlaßt. Durch hausärztliche Routineuntersuchungen bzw. während eines stationären Aufenthaltes, fielen bei 37 (39,8%) Kindern ein erhöhter Gesamtcholesterinwert auf. 7 Patienten (7,5%) wurden infolge einer Vorsorgeuntersuchung an die Lipidambulanz überwiesen. Im Rahmen des MedPed-Programms konnten bei 4 (4,3%) Kindern und durch die Familienuntersuchung der Lipidambulanz bei einem Kind (1,1%) die Fettstoffwechselstörung erkannt werden. Bei einer Patientin manifestierte sich die Hyperlipidämie klinisch in Form von rezidivierenden Pankreatitiden. Nur bei 2 Patienten blieb unklar, wie der Kontakt zur Lipidambulanz zustande kam.

Eine vollständige Familienuntersuchung wurde bei 25 (26,9%) Patienten durchgeführt. Bei weiteren 41 (44%) Kindern wurde die Familie gezielt, d.h. entweder Eltern oder Geschwister untersucht. Bei etwa einem Drittel (29%) der Kinder (27) brachte keine Familienuntersuchung durchgeführt werden.

Aus 16 Familien wurden insgesamt 18 Patienten im MedPed Programm neu erfaßt.

In der Gesamtstichprobe haben 45 (48,4%) Patienten ein familiäres KHK-Risiko. Bei 34 Patienten (36,5%) konnte hingegen kein Risiko erhoben werden. Die übrigen 14 Patienten konnten aufgrund unzureichender Dokumentation bzw. fehlender Information über einen Familienzweig, infolge von Scheidung oder im Ausland lebender Verwandten, weder der einen noch der anderen Kategorie zugewiesen werden.

Die körperlichen Untersuchungen hinsichtlich Xanthelasma bzw. Arcus lipoides waren bei allen Patienten unauffällig. Eine 5 jährige Patientin zeigte zum Zeitpunkt der Erstvorstellung ein planes Xanthom im Bereich des rechten Schultergürtels.

Vor Therapiebeginn betrug das mittlere Körpergewicht 35,7 kg ($s=18,2$) und die durchschnittliche Körperlänge 134,7 cm ($s=23,6$). Der daraus sich ergebende Body-mass-Index betrug $18,3 \text{ kg m}^{-2}$ ($s=3,9$).

Exemplarisch sind die Wachstumskurven und die Body-mass-Index Verläufe von Patienten, die schon mehrere Jahre diätetisch bzw. medikamentös behandelt werden, in Abb. 4.1 dargestellt.

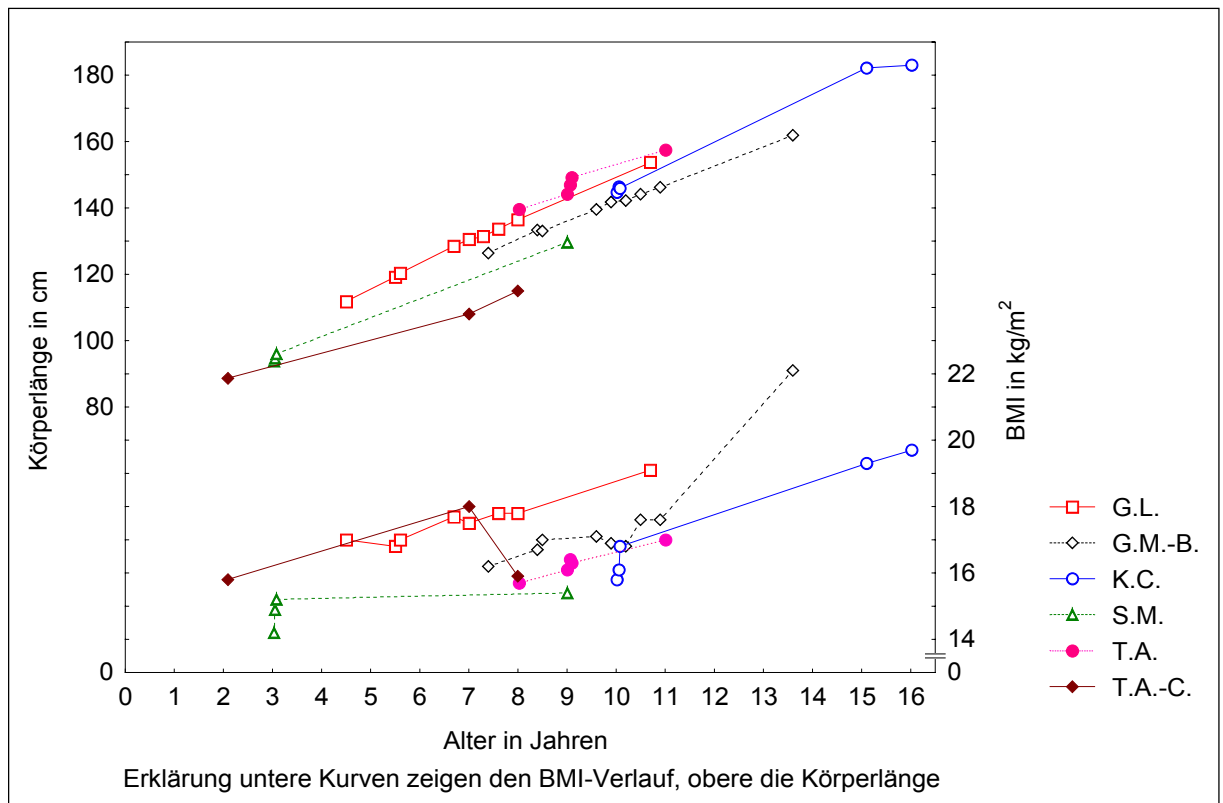


Abb. 4.1 Wachstumskurven (oben) und Body-mass-Index Verläufe (unten) von Langzeitpatienten

Eine Eisenmangelanämie konnte bei keinem Patienten festgestellt werden.

Die Schilddrüsenwerte, die bei 49 Patienten bestimmt wurden, lagen alle im euthyreoten Bereich.

Drei Patientinnen nahmen regelmäßig orale Anitkonzeptiva ein.

Zu den in Tabelle 4.1 aufgeführten Mittelwerten der Vitamine ist anzumerken, dass bei einigen Patienten der jeweilige Normwert unterschritten wurde. Das Vitamin A, bei 65 Patienten gemessen, wurde mit 0,1 mg/dl bei einer Patientin als erniedrigt gemessen. Das Vitamin D zeigte unter Berücksichtigung der Winter und Sommerwerte bei 9 von 44 Patienten eine Erniedrigung. Bei 2 Patienten unterschritt das Vitamin D₃, das bei 37 Kindern bestimmt wurde, den unteren Grenzwert von 15,9 pg/ml. Die Vitamin E- und Vitamin C-Konzentrationen wurden insgesamt bei 64 bzw. 32 Patienten untersucht.

Eine Erhöhung des Homocysteins ist bei niemandem (n=58) nachgewiesen worden. Der Mittelwert liegt mit 5,4 µmol/l im unteren Normbereich.

Für das Fibrinogen errechnet sich ein Mittelwert von 284,7 mg/dl. Bei 6 von 63 Patienten wurde das Fibrinogen mit über 350 mg/dl gemessen, wobei der höchste Wert mit 497 mg/dl ermittelt wurde. Eine Adipositas lag bei der Hälfte (3) dieser Patienten vor.

Die Harnsäure und die Transaminasen lagen bei allen Patienten im Normbereich.

| Gesamtstichprobe (n = 93 Kinder) | Normbereiche | |
|---|--|---------------|
| Geschlecht | | |
| - Mädchen | 55 | |
| - Jungen | 38 | |
| Alter bei EV (Jahre) | 8,8 +/- 4,0 | |
| Alter bei Diagnosestellung (Jahre) | 8,3 +/- 4,1 | |
| Beobachtungszeitraum (Median, Min - Max) | 11 Monate 0,7 Monate bis 14,3 Jahre | |
| Anlaß der EV | | |
| - bek. fam. HLP | 41 | |
| - Hausarzt | 37 | |
| - Vorsorge-Ux | 7 | |
| - Med Ped | 4 | |
| - Familienuntersuchung | 1 | |
| - Pankreatitis | 1 | |
| - unbekannt | 2 | |
| Familienuntersuchung | | |
| - vollständig | 25 | |
| - Eltern oder Geschwister | 41 | |
| - keine | 27 | |
| im Med Ped Program neu erfaßte Kinder | 18 | |
| familiäres KHK-Risiko | | |
| ja | 45 | |
| nein | 34 | |
| unklar | 14 | |
| Körpergewicht (kg); n = 78 | 35,7 +/- 18,2 | |
| Körperlänge (cm) | 134,7 +/- 23,6 | |
| BMI (kgm⁻²) | 18,3 +/- 3,9 | |
| Vitamine | | |
| - Vitamin A (mg/l); n = 65 | 0,6 +/- 0,2 | 0,2 - 1,2 |
| - Vitamin D (ng/ml); n = 44 | 12,2 +/- 6,2 | 7,5 - 49,0 |
| - Vitamin D3 (pg/ml); n = 37 | 39,2 +/- 13,5 | 15,9 - 55,6 |
| - Vitamin E (mg/l); n = 64 | 16,3 +/- 5,1 | 5,0 - 16,0 |
| - Vitamin C (mg/l); n = 32 | 10,0 +/- 3,0 | 5,0 - 15,0 |
| Homocystein (µmol/l); n = 58 | 5,4 +/- 1,6 | < 18,0 |
| Fibrinogen (mg/dl); n = 63 | 284,7 +/- 54,4 | 180,0 - 350,0 |
| Harnsäure (mg/dl); n = 73 | 4,2 +/- 1,0 | 2,5 - 7,0 |

Tab. 4.1 deskriptive Daten der Gesamtstichprobe

Insgesamt wurden bei 26 Patienten die Lipoproteinlipase genetisch hinsichtlich eines Polymorphismus untersucht (siehe Kapitel 3.1). Es wurden bei 7 Patienten Mutationen nachgewiesen. Bei 3 dieser Patienten fand sich der Polymorphismus Asn 291→ Ser. Ein Aminosäureaustausch bei Ser 447→Ter ergab sich bei 5 Patienten. Beide Mutationen ließen sich bei einem Mädchen mit gemischter Hyperlipidämie nachweisen.

Die Verteilung der Nebendiagnosen sieht wie folgt aus: Ein erhöhter Lipoprotein (a)-Wert ist bei 28 (30,1%) Patienten festgestellt worden. Bei 25,7% (19 Kinder) aller hypercholesterinämischen Patienten, bei 57,1% (8) der Patienten mit gemischter Hyperlipidämie und bei einem (20%) von 5 hypertriglyceridämischen Patienten lag das Lipoprotein (a) über 30 mg/dl. 19 Patienten (20,4%) des Gesamtkollektivs waren adipös. Die Verteilung auf die einzelnen Gruppen ist unten stehender Tab. 4.2 zu entnehmen. Eine HDL-Minderung ist lediglich bei 3 Kindern festzustellen.

| | Erhöhung des Lipoprotein (a) | Adipositas | HDL-Mangel |
|---------------------------------|-------------------------------------|-------------------|-------------------|
| Hypercholesterinämie (n=74) | 19 (25,7%) | 7 (9,4%) | 0 |
| Hypertriglyceridämie (n=5) | 1 (20%) | 4 (80%) | 3 (60%) |
| gemischte Hyperlipidämie (n=14) | 8 (57,1%) | 8 (57,1%) | 0 |
| Gesamtstichprobe (n=93) | 28 (30,1%) | 19 (20,4%) | 3 (3,2%) |

Tab. 4.2 Häufigkeit der Nebendiagnosen in den einzelnen Gruppen

4.2 Effektivität diätetischer Maßnahmen bei Hyperlipidämien

4.2.1 Hypercholesterinämie

Unter den in dieser Gruppe insgesamt erfaßten 67 Kindern befinden sich 41 Mädchen und 26 Jungen. 27 Patientinnen waren jünger und 14 älter als 10 Jahre. Die 26 Jungen verteilen sich gleichmäßig auf die beiden Altersklassen (je 13 Personen). Zusammengenommen errechnet sich ein mittleres Alter zu Beginn der Diät von 8,7 Jahren (s=3,9). Die erste Kontrolle der Lipidwerte nach Beginn der Ernährungsmodifikation erfolgte durchschnittlich nach 3,4 Monaten (s=2,8). Nach im Mittel weiteren 4,9 Monaten (s=2,8) stellten sich 31 Patienten ein zweites Mal vor. Die dritte Verlaufskontrolle bezieht sich auf Werte von 9 Patienten, bei denen im Mittel 7,8 Monate (s=3,5) später der Lipidstatus erneut überprüft wurde.

Bei 7 der untersuchten Kinder bestand neben einer Hypercholesterinämie auch eine Adipositas. 5 Patienten weisen einen Polymorphismus innerhalb des Lipoproteinlipasegens auf.

Aus Abb. 4.2 und Abb. 4.3 wird ersichtlich, daß das Gesamt- und LDL-Cholesterin durch eine fett- und cholesterinarme Ernährung von durchschnittlich 290,8mg/dl auf 261,2mg/dl bzw. von 219,4mg/dl auf 198,1 mg/dl gesenkt wird. Dies entspricht einer signifikanten ($p < 0,001$) Reduzierung von 10% bzw. 9,8%. An dem zweiten Wiedervorstellungstermin, 4,9 Monate nach der Erstvorstellung, veränderte sich der Mittelwert für das Gesamtcholesterin mit 259,9 mg/dl kaum und das LDL-Cholesterin nahm geringfügig um 3,2mg/dl weiter ab. Für diese Werte errechnet sich ebenfalls ein Signifikanzniveau von $p < 0,001$. Wird die Diät fortgeführt, so kann sowohl das Gesamt- als auch das LDL-Cholesterin weiter gesenkt werden. Da hier keine statistische Signifikanz nachgewiesen werden konnte, läßt sich nur vermuten, ob eine langfristige Diät einen zusätzlichen positiven Effekt auf die Lipidwerte ausübt.

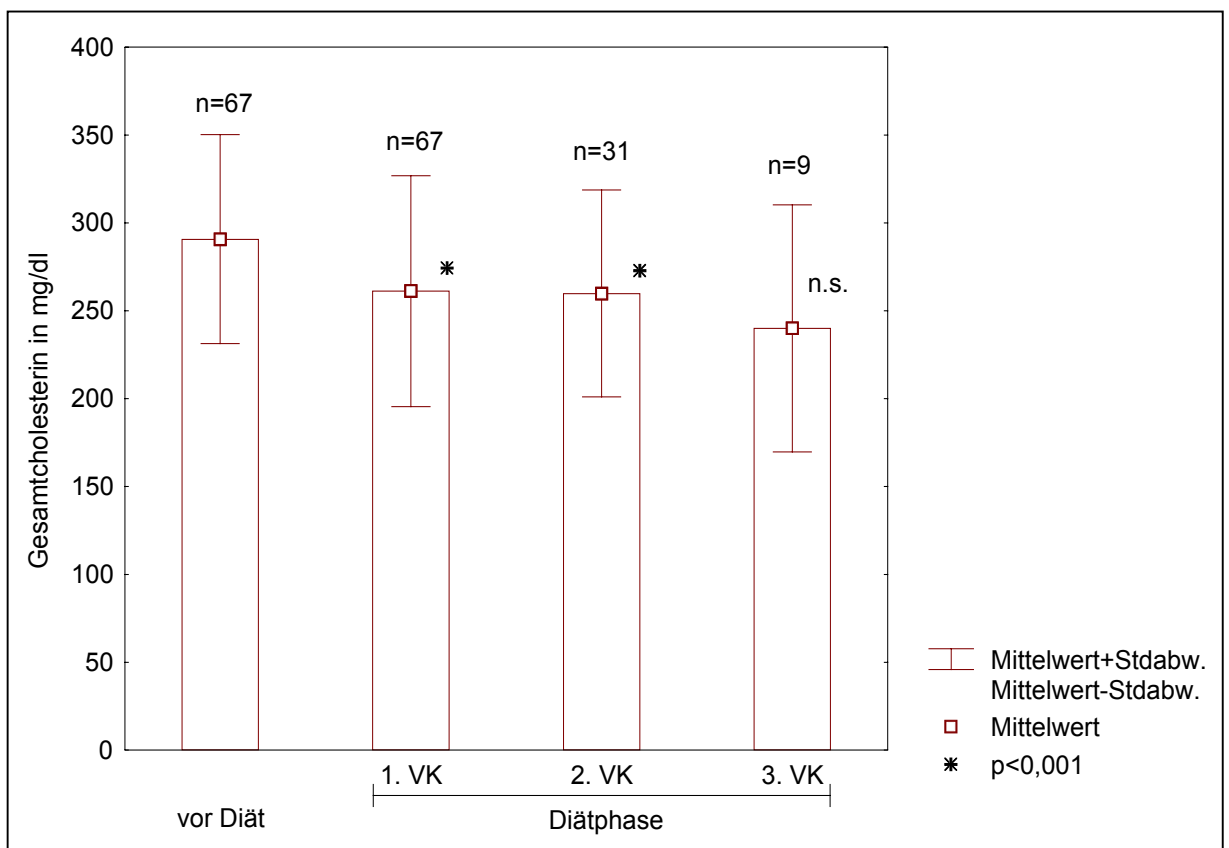


Abb. 4.2 Verlauf der Gesamtcholesterinkonzentration unter Diät aller Hypercholesterinämie Patienten (VK: Verlaufskontrolle, n.s.: nicht signifikant)

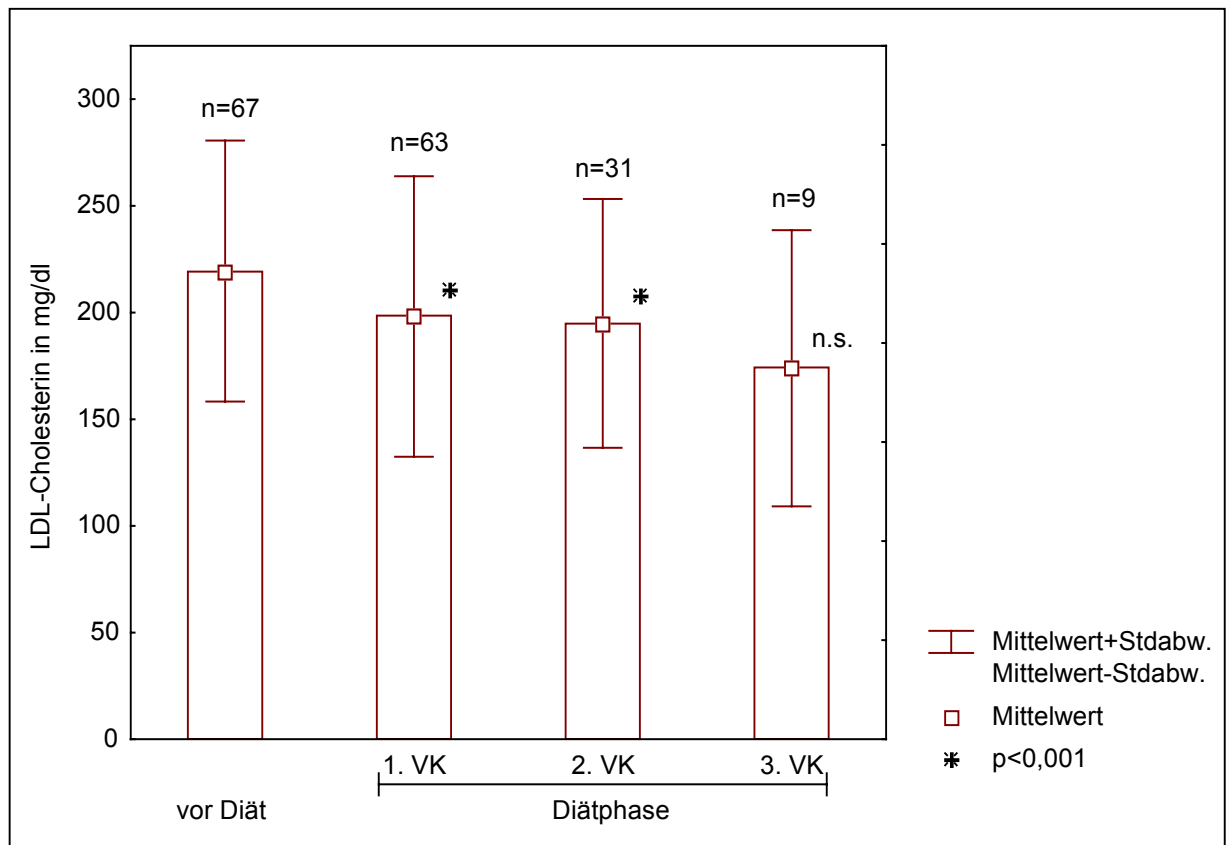


Abb. 4.3 Verlauf der LDL-Cholesterinkonzentration unter Diät aller Hypercholesterinämie Patienten (VK: Verlaufskontrolle, n.s.: nicht signifikant)

Sieht man sich die Ergebnisse in der Altersstufe jünger als 10 Jahre an (Abb. 4.4 und Abb. 4.5), so stellt man fest, daß die Durchschnittswerte für Gesamt- und LDL-Cholesterin bei der ersten Verlaufskontrolle bei den Mädchen (261mg/dl bzw. 199,3mg/dl) und Jungen (257,2mg/dl bzw. 194,6mg/dl) in etwa gleich hoch sind. Verglichen mit den Ausgangswerten ergibt sich allerdings bei den Mädchen eine stärkere Absenkung für das Gesamtcholesterin (um 35,7mg/dl, -12%) und das LDL-Cholesterin (um 29,2mg/dl, -12%) als bei den Jungen. Diese reduzierten das Gesamtcholesterin von 277,9mg/dl um 20,7mg/dl (7,4%) und das LDL-Cholesterin von 208,8mg/dl um 14,2mg/dl (6,8%).

Die zweite Verlaufskontrolle zeigt hingegen ein umgekehrtes Verhältnis zwischen Jungen und Mädchen. Hier verzeichnen die Jungen eine Abnahme des Gesamtcholesterins um 22,5mg/dl auf 234,7mg/dl (-8,7%) und des LDL-Cholesterins um 19,8mg/dl auf 174,8mg/dl (-10,1%). Bei den Mädchen erhöhten sich die Mittelwerte des Gesamtcholesterins von 261mg/dl auf 270,8mg/dl (+3,7%) und des LDL-Cholesterins von 199,3mg/dl auf 205,7mg/dl (+3,2%).

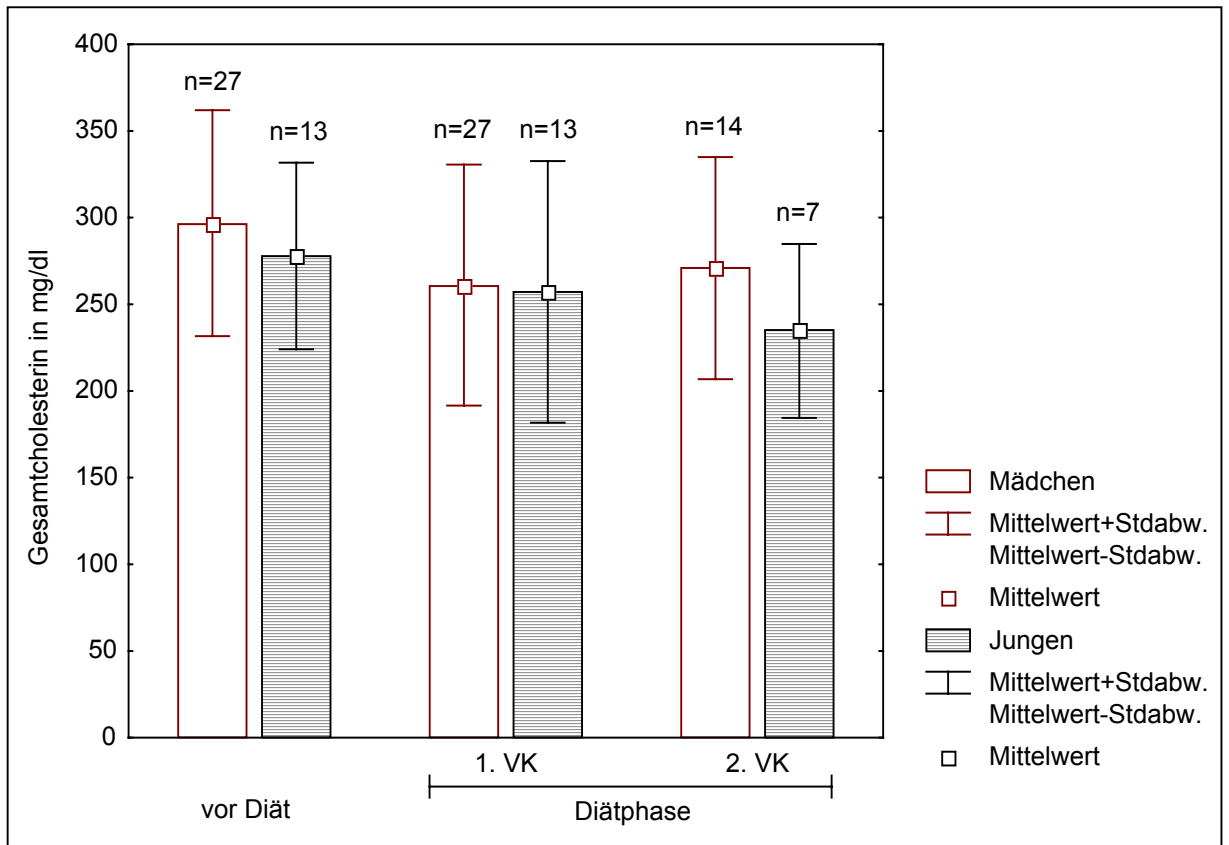


Abb. 4.4 Verlauf der Gesamtcholesterinkonzentration unter Diät von Mädchen und Jungen jünger als 10 Jahre in der Hypercholesterinämie Gruppe (VK: Verlaufskontrolle)

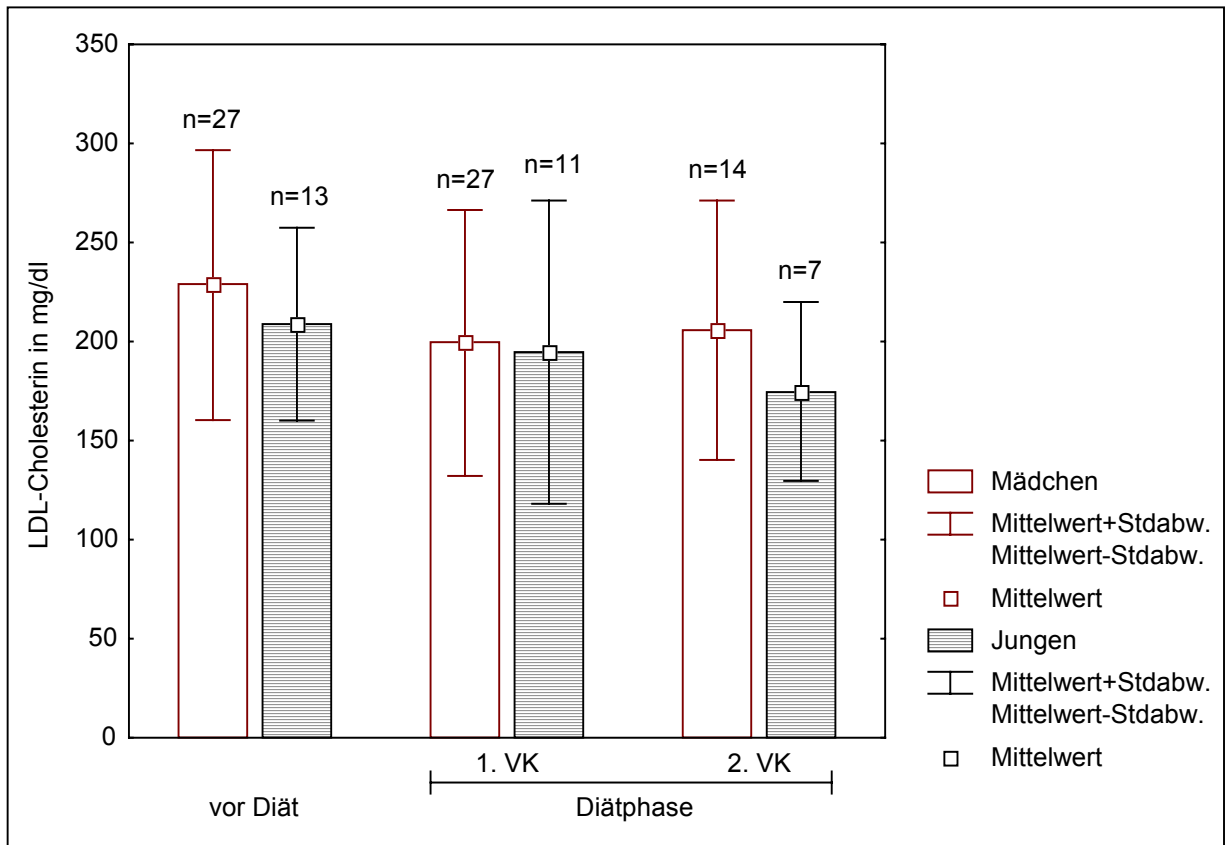


Abb. 4.5 Verlauf der LDL-Cholesterinkonzentration unter Diät von Mädchen und Jungen jünger als 10 Jahre in der Hypercholesterinämie Gruppe (VK: Verlaufskontrolle)

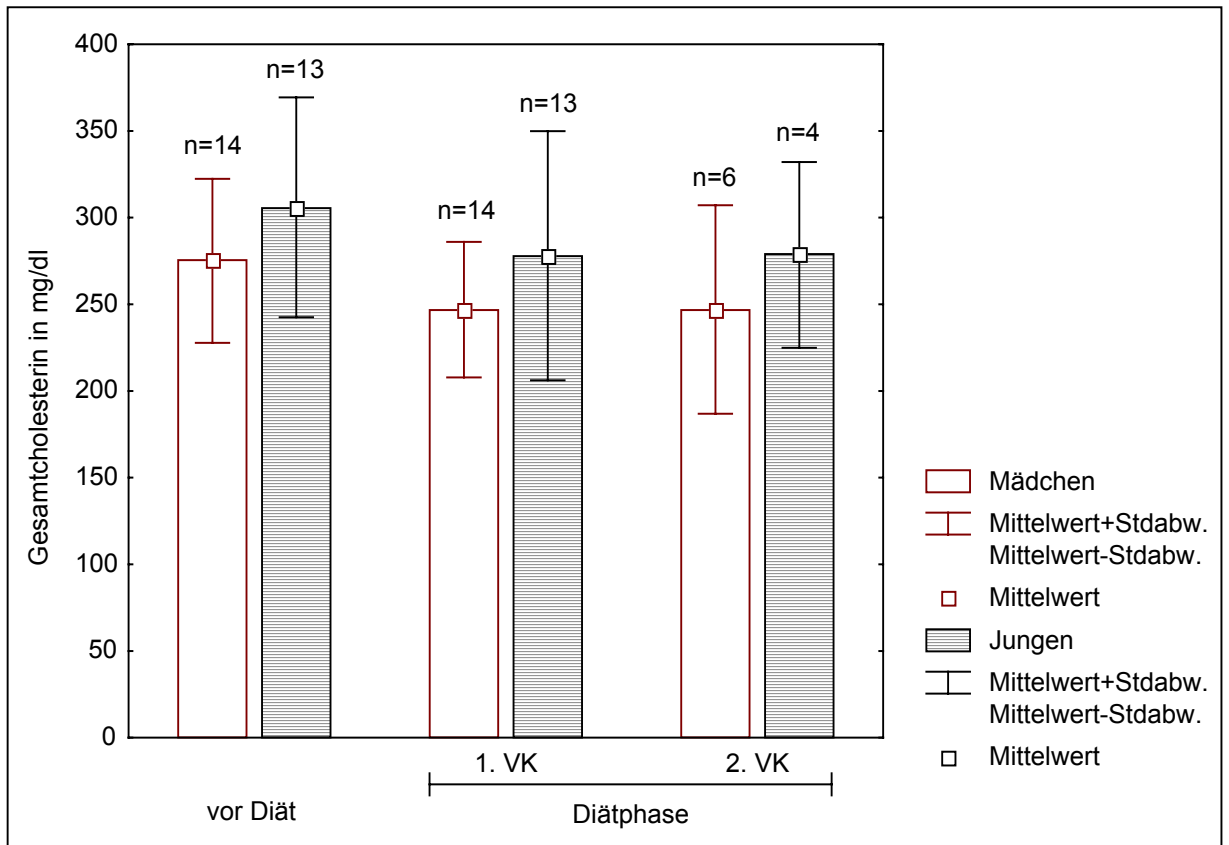


Abb. 4.6 Verlauf der Gesamtcholesterinkonzentration unter Diät von Mädchen und Jungen älter als 10 Jahre in der Hypercholesterinämie Gruppe (VK: Verlaufskontrolle)

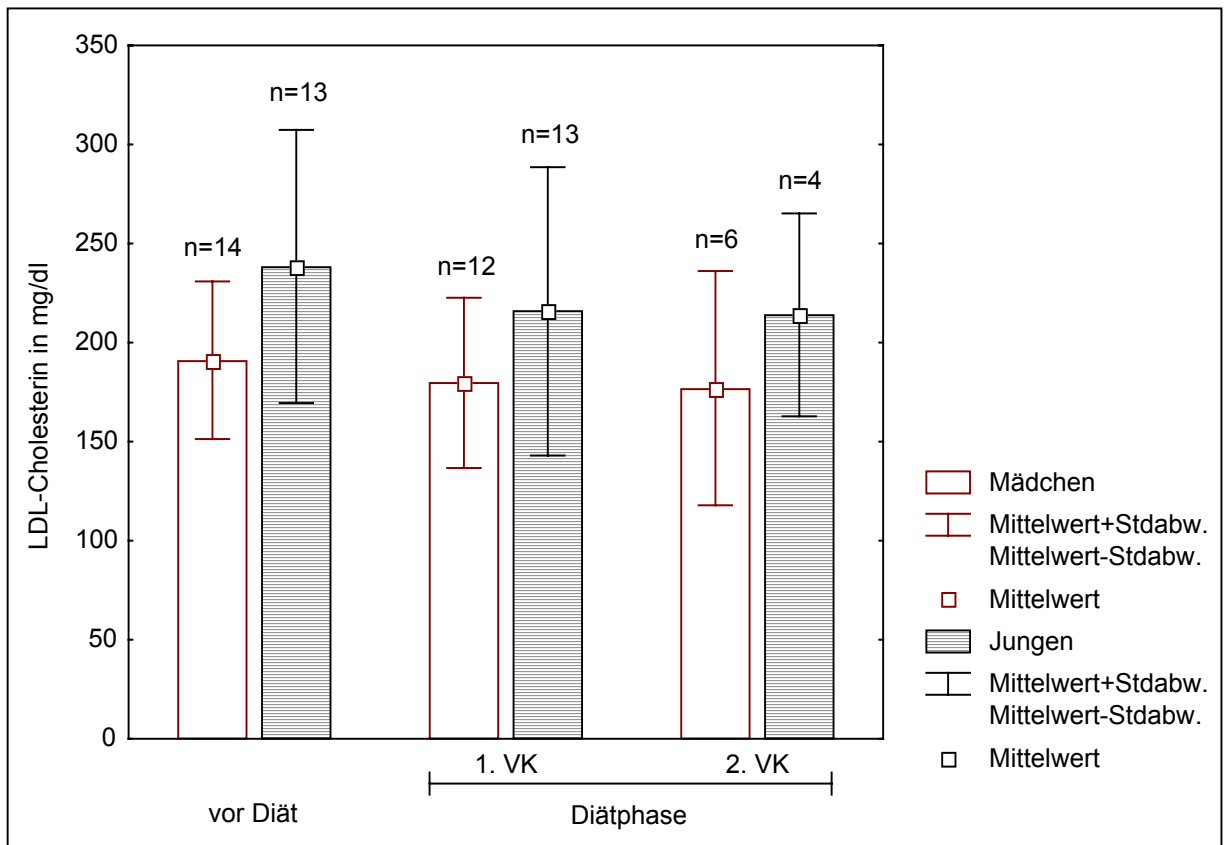


Abb. 4.7 Verlauf der LDL-Cholesterinkonzentration unter Diät von Mädchen und Jungen älter als 10 Jahre in der Hypercholesterinämie Gruppe (VK: Verlaufskontrolle)

In der Altersgruppe älter als 10 Jahre weisen die Jungen zu allen Meßzeitpunkten höhere Durchschnittswerte als die Mädchen auf. Das Gesamtcholesterin senkt sich bei beiden Geschlechtern nach Diätbeginn um etwa 28mg/dl gleich stark ab. In Zahlen ausgedrückt heißt dies bei den Mädchen eine Reduzierung von 275mg/dl auf 246,9mg/dl (10,2%) und bei den Jungen eine von 305,9mg/dl auf 278mg/dl (9,1%). Das LDL-Cholesterin nimmt allerdings bei den Jungen um 9,4% (von 238,4mg/dl auf 215,8mg/dl) deutlicher ab als bei den Mädchen mit nur 5,9% (von 191,1mg/dl auf 179,7mg/dl). Wie man aus der Abb. 4.6 und Abb. 4.7 leicht erkennen kann, bleiben die Cholesterinspiegel im weiteren Verlauf unverändert (bzgl. Statistik siehe Kapitel 3.5).

Faßt man die Ergebnisse beider Altersgruppen zusammen so kann man sagen, daß eine fett- und cholesterinarme Ernährung bei Mädchen und Jungen zu einer Erniedrigung des Gesamt- und LDL-Cholesterins führt. Tendenziell zeigt sich bei den Mädchen im Verlauf eine Abschwächung des anfänglichen Diäterfolges. Hingegen ist bei den Jungen eher ein weiteres Absinken zu erkennen. Hier liegt die Vermutung nahe, daß die Jungen langfristig ihre Diät konsequenter einhalten als die Mädchen.

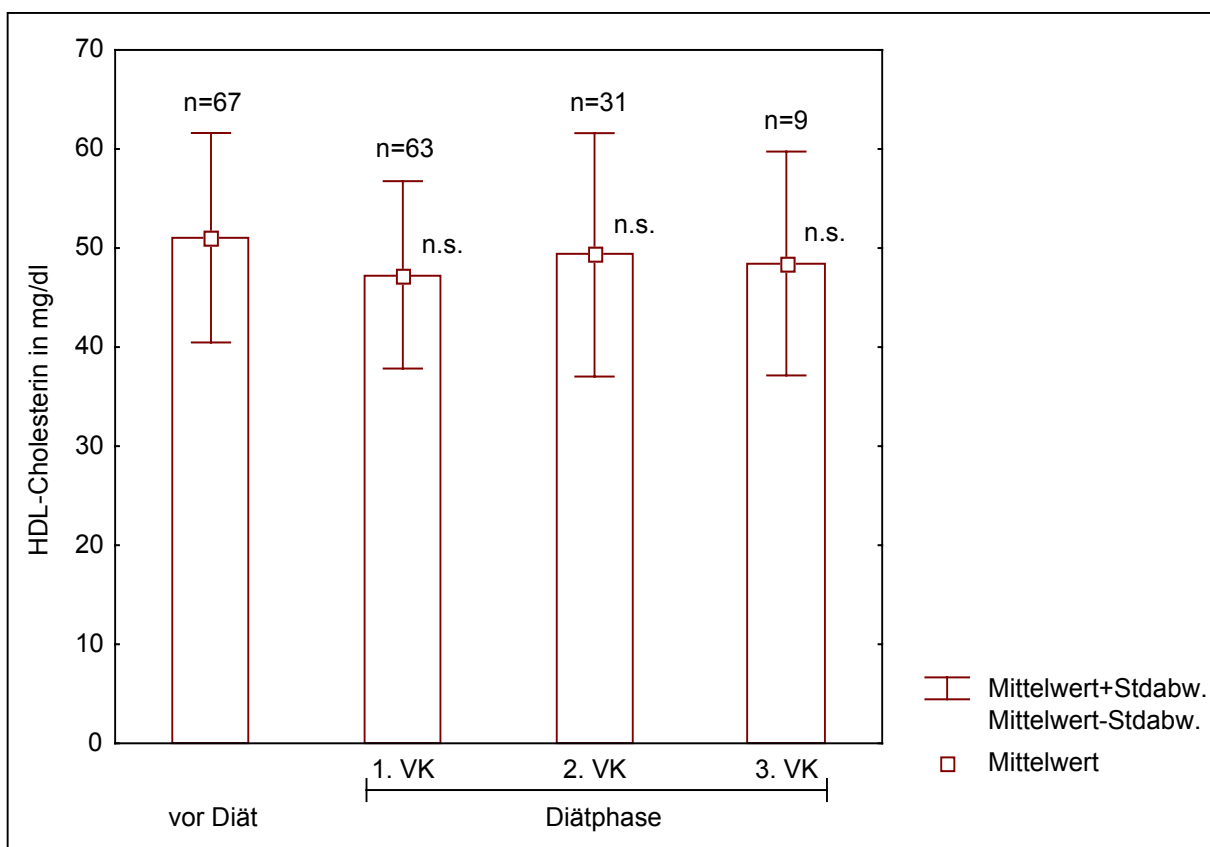


Abb. 4.8 Verlauf der HDL-Cholesterinkonzentration unter Diät aller Hypercholesterinämie Patienten (VK: Verlaufskontrolle, n.s.: nicht signifikant)

Die Veränderungen des HDL-Cholesterinspiegels (Abb. 4.8) unterscheiden sich zu keinem Meßzeitpunkt signifikant von einander. Der Ausgangswert von 51mg/dl wird während des Beobachtungszeitraums nicht weiter erhöht. Bei der ersten Verlaufskontrolle sinkt der HDL-Cholesterinspiegel geringfügig auf 47,3mg/dl ab, steigt dann auf 49,3mg/dl und wird am Ende mit 48,4mg/dl ermittelt. Die Diagramme der geschlechts- und altersabhängigen Betrachtungsweise sind im Anhang A aufgeführt und zeigen ebenfalls die gerade beschriebenen Tendenzen.

Die Triglyceride bleiben, wie man der Abb. 4.9 entnehmen kann, von der Ernährungsumstellung unbeeinflusst. Der Basiswert von 79,1mg/dl unterliegt kaum einer Schwankung, lediglich nach einer längeren Diätphase ist ein nicht signifikanter Anstieg auf 88,3mg/dl zu verzeichnen. Die Abb. 4.10 und Abb. 4.11 stellen die Ergebnisse beider Altersklassen dar. Betrachtet man die Mittelwerte der jüngeren Mädchen, so sind diese vor Diät um 12,1mg/dl, unter Diät um 11,2mg/dl bzw. 10,4mg/dl niedriger als bei den älteren Mädchen. Letztere haben im Vergleich mit den gleichaltrigen Jungen deutlich höhere Triglyceridwerte. Der Ausgangswert beträgt bei den Mädchen 91,3mg/dl und bei den Jungen 73,2mg/dl. Der erste Verlaufswert liegt bei den Mädchen bei 88,3mg/dl und bei den Jungen bei 75mg/dl. Der zweite Verlaufswert wird für die Mädchen mit 90,2mg/dl und für die Jungen mit 64,2mg/dl errechnet. Die Unterschiede hinsichtlich der Ausgangswerte sind in den alters- und geschlechtsspezifischen Percentilen der LRC-Studie wiederzufinden und werden wohl unter Diät beibehalten.

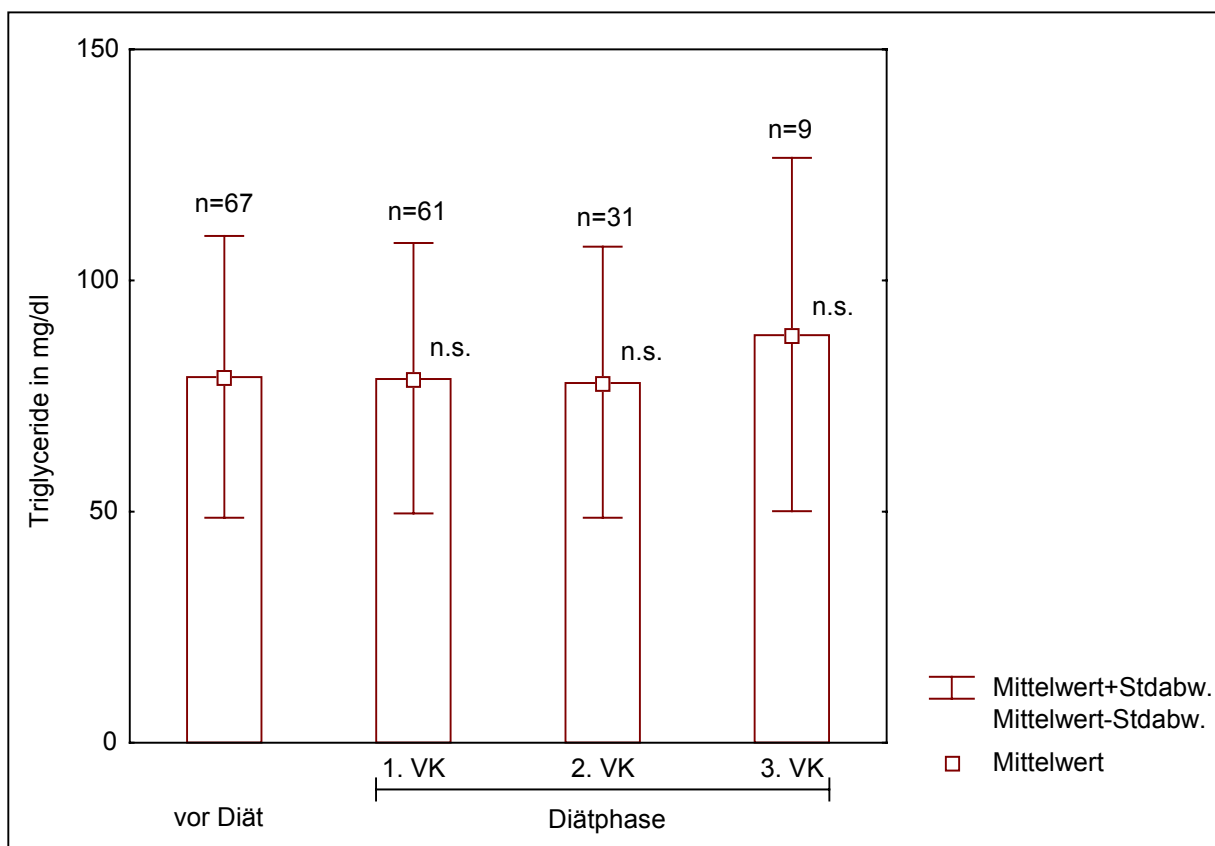


Abb. 4.9 Verlauf der Triglyceridkonzentration unter Diät aller Hypercholesterinämie Patienten (VK: Verlaufskontrolle, n.s.: nicht signifikant)

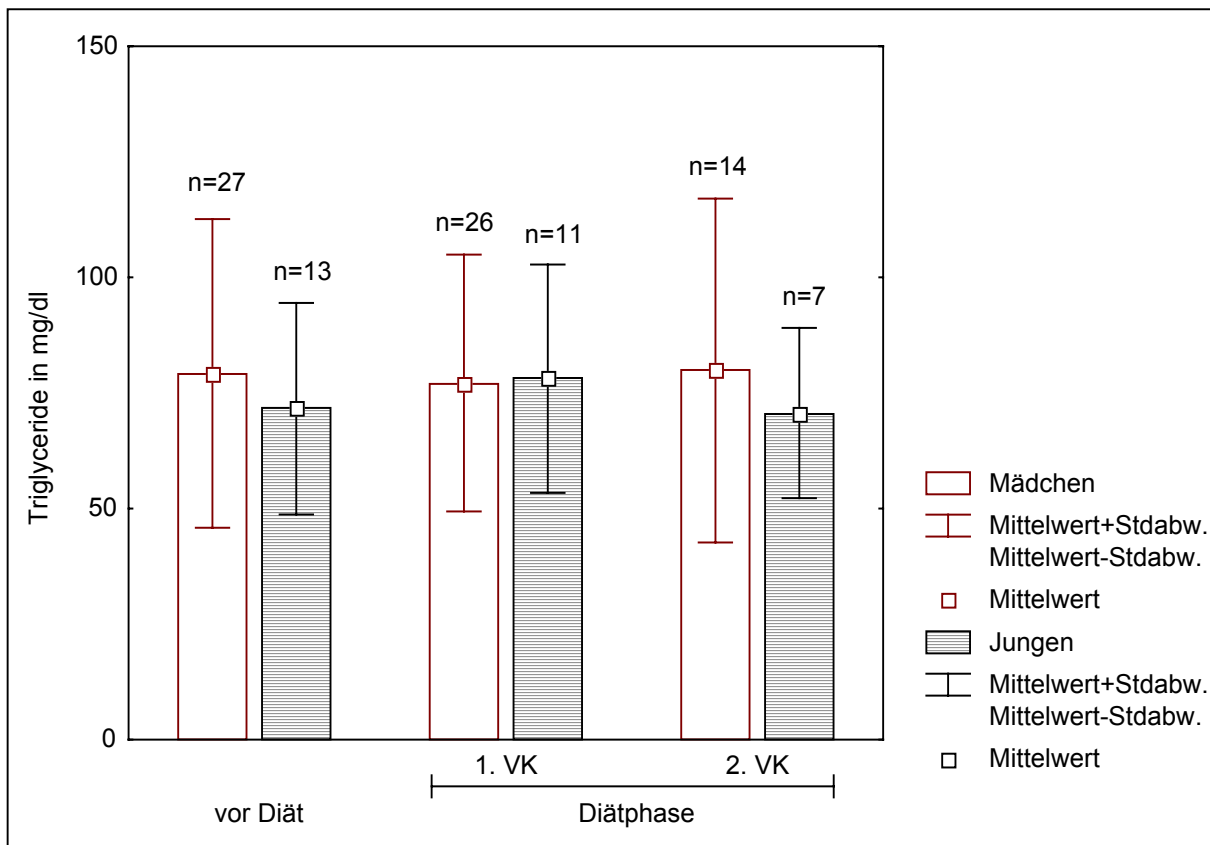


Abb. 4.10 Verlauf der Triglyceridkonzentration unter Diät von Mädchen und Jungen jünger als 10 Jahre in der Hypercholesterinämie Gruppe (VK: Verlaufskontrolle)

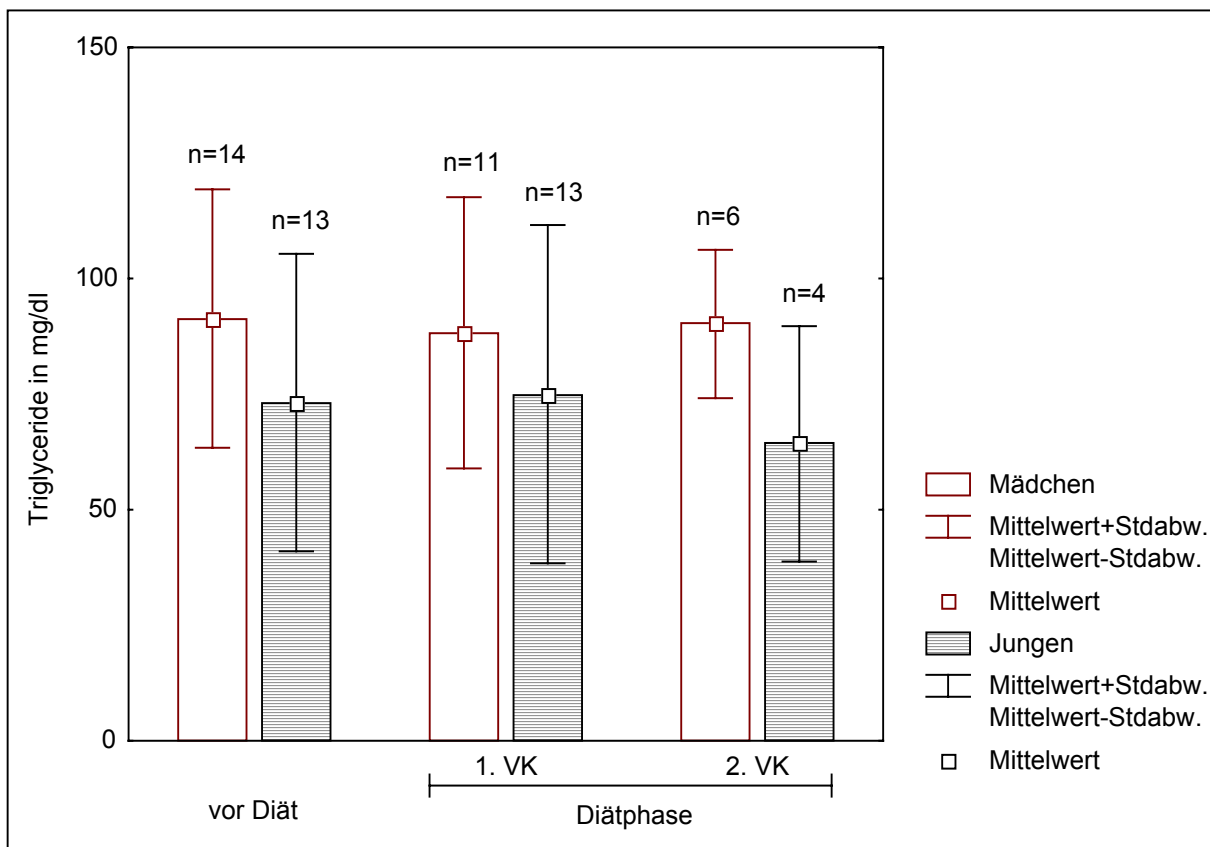


Abb. 4.11 Verlauf der Triglyceridkonzentration unter Diät von Mädchen und Jungen älter als 10 Jahre in der Hypercholesterinämie Gruppe (VK: Verlaufskontrolle)

Der Abb. 4.12 ist zu entnehmen, daß der Apolipoprotein B Spiegel vor Diätbeginn von 145,2mg/dl unter Diät zunächst auf 126mg/dl, dann auf 129,9mg/dl und schließlich auf 113,7mg/dl abnimmt. Somit ist der Apolipoprotein B Verlauf, wie zu erwarten war, kongruent zu dem des LDL-Cholesterins. Das Apolipoprotein A-I (Abb. 4.13) steigt von 126,7mg/dl kontinuierlich unter Diät auf 134,3mg/dl an. Verglichen mit dem relativ konstanten Verlauf des HDL-Cholesterins nimmt das Apolipoprotein A-I hingegen durch cholesterin- und fettarme Kost schrittweise zu (bzgl. Statistik siehe Kapitel 3.5).

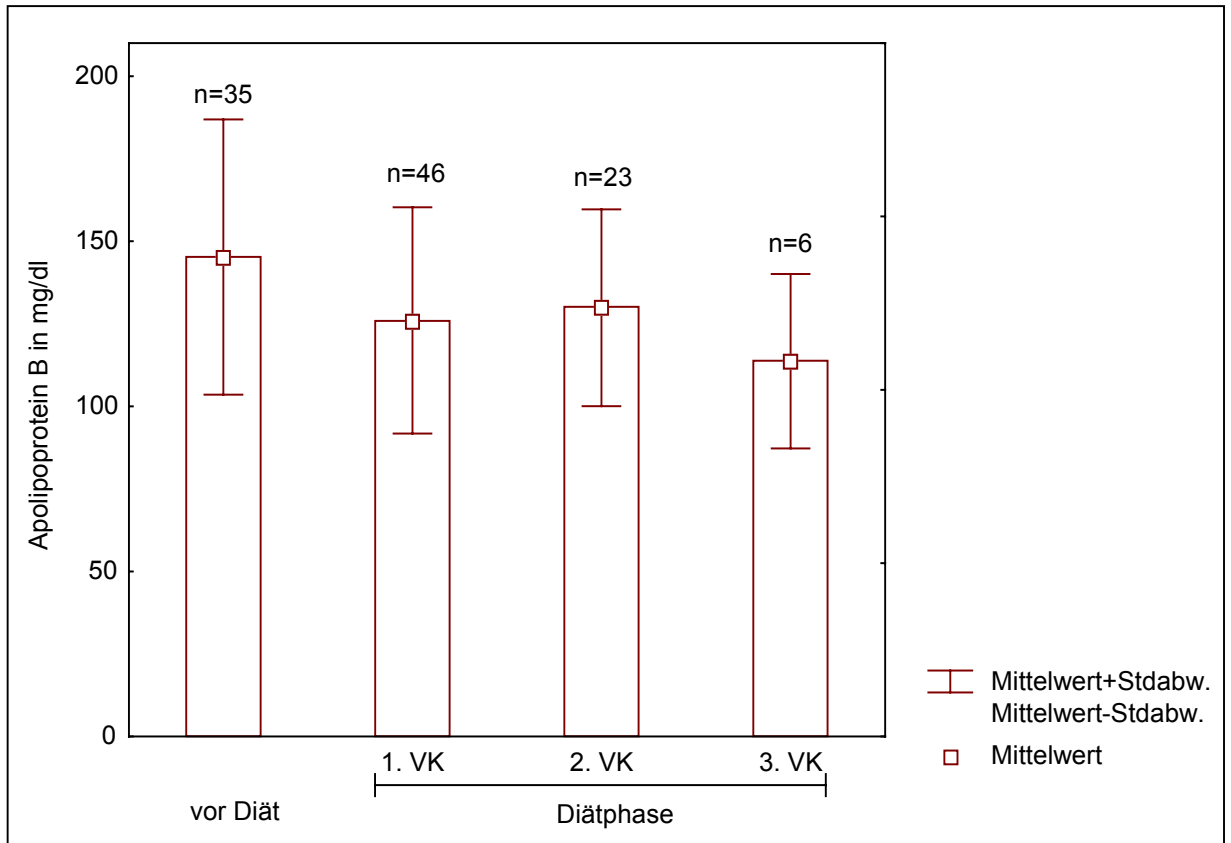


Abb. 4.12 Verlauf der Apolipoprotein B Konzentration unter Diät aller Hypercholesterinämie Patienten (VK: Verlaufskontrolle)

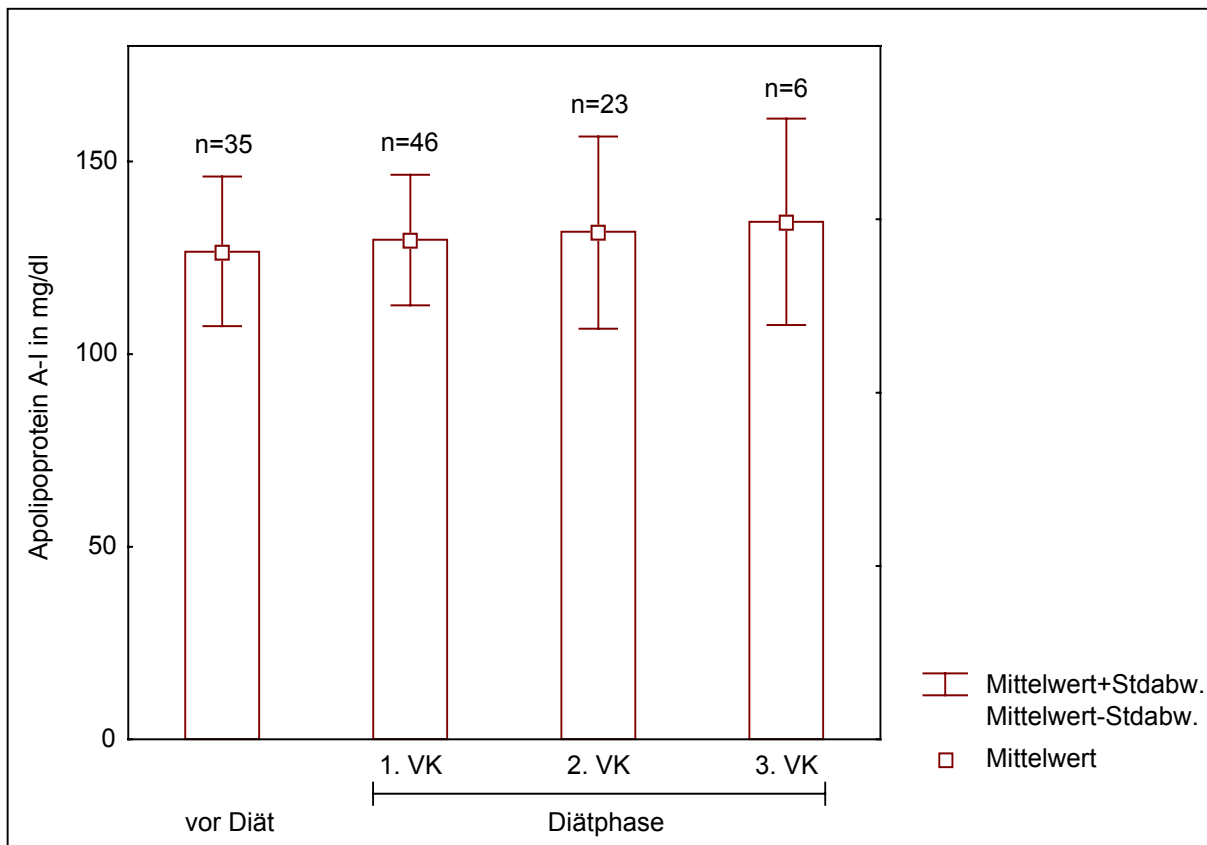


Abb. 4.13 Verlauf der Apolipoprotein A-I Konzentration unter Diät aller Hypercholesterinämie Patienten (VK: Verlaufskontrolle)

4.2.2 Gemischte Hyperlipidämie

Diese Gruppe setzt sich aus 7 Mädchen und 7 Jungen zusammen. Das mittlere Alter dieser 14 Patienten betrug zu Beginn der Diät 10,6 Jahre ($s=3,9$). Der Jüngste war 4,4 und die Älteste 16,4 Jahre alt. Die erste Verlaufskontrolle erfolgte, nachdem im Durchschnitt 2,6 Monate ($s=1,1$) eine Ernährungsumstellung eingehalten wurde. Die Hälfte der Patienten (7) kam 5,3 Monate ($s=2,5$) später wieder, um ihren Lipidstatus ein zweites mal überprüfen zu lassen.

Ein genetischer Polymorphismus der Lipoproteinlipase wurde bei 2 Patienten gefunden, wobei eine Patientin, wie bereits im Kapitel 4.1 erwähnt, zwei Punktmutationen (an der Stelle 291 und 447) aufwies. Bei 8 Patienten stellte man neben den erhöhten Lipidwerten zusätzlich eine Adipositas fest.

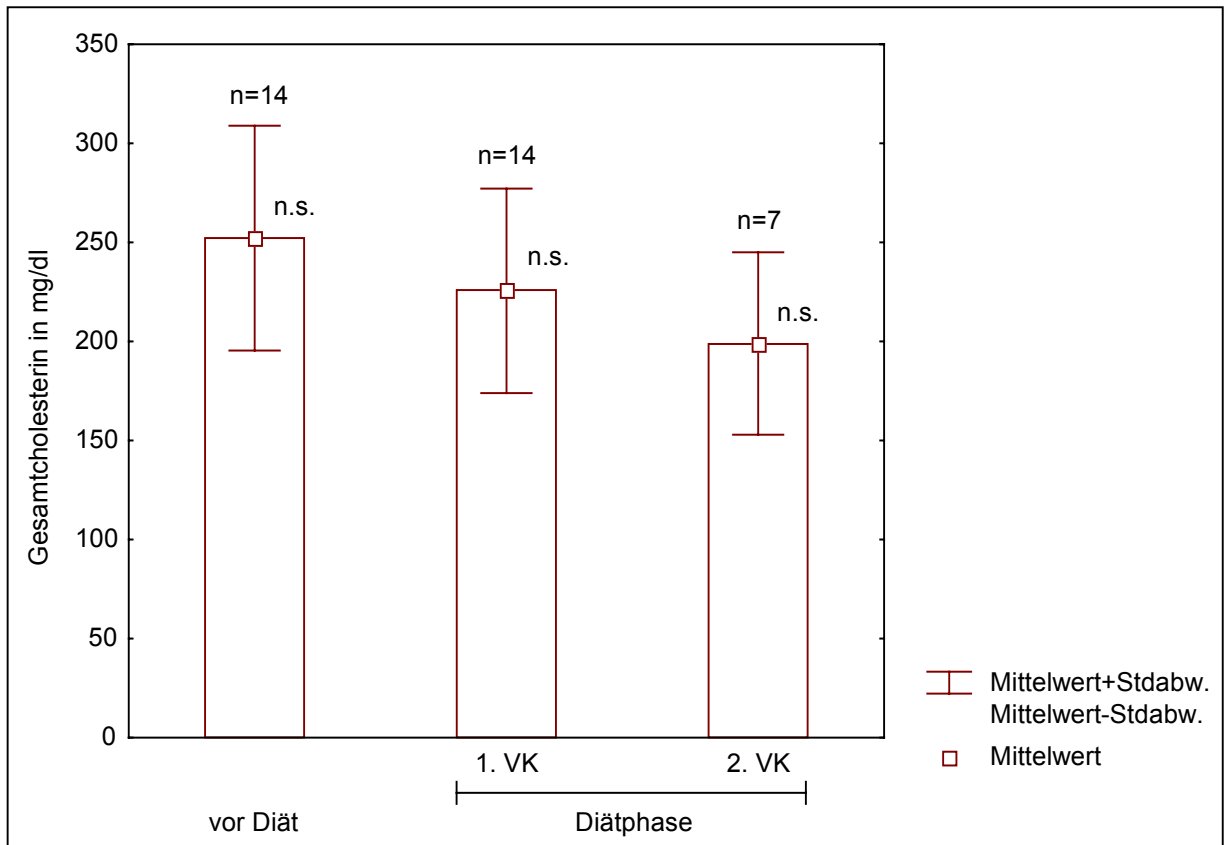


Abb. 4.14 Verlauf der Gesamtcholesterinkonzentration unter Diät bei den Patienten mit gemischter Hyperlipidämie (VK: Verlaufskontrolle, n.s.: nicht signifikant)

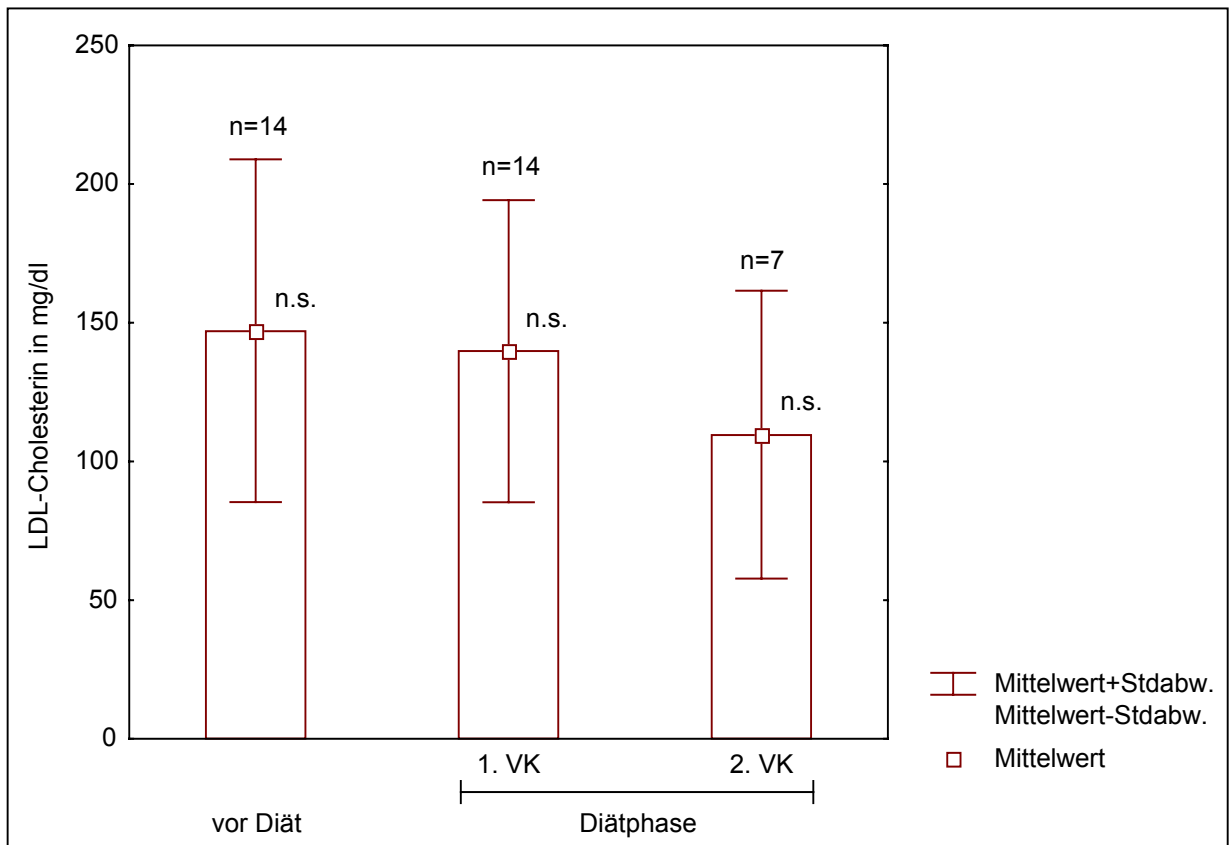


Abb. 4.15 Verlauf der LDL-Cholesterinkonzentration unter Diät bei den Patienten mit gemischter Hyperlipidämie (VK: Verlaufskontrolle, n.s.: nicht signifikant)

Die Abb. 4.14 stellt den Verlauf des Gesamtcholesterins dar. Wie man deutlich sehen kann, wird das Gesamtcholesterin durch eine cholesterinarme und fettmodifizierte Diät um 26,6 mg/dl von 252,1mg/dl auf 225,5mg/dl gesenkt. Durch die Fortführung der Diät reduziert sich das Cholesterin nochmals um den gleichen Betrag auf 199mg/dl. Trotz dieser klaren Abnahme von 17,5% entspricht dies, gemäß der Bonferroni-Korrektur, nicht dem Signifikanzniveau von $<0,001$.

Der LDL-Cholesterinspiegel (Abb. 4.15) wird im Gegensatz zu dem Gesamtcholesterin zu Beginn der Ernährungsumstellung kaum beeinflusst. Er erniedrigt sich lediglich um 7,4mg/dl auf 139,7mg/dl. Erst nach einer etwa 8-monatigen Diät nimmt das LDL-Cholesterin nicht signifikant um 25,4% auf 109,7mg/dl ab und liegt somit im Durchschnitt unter der entsprechenden 95^{er} Perzentile.

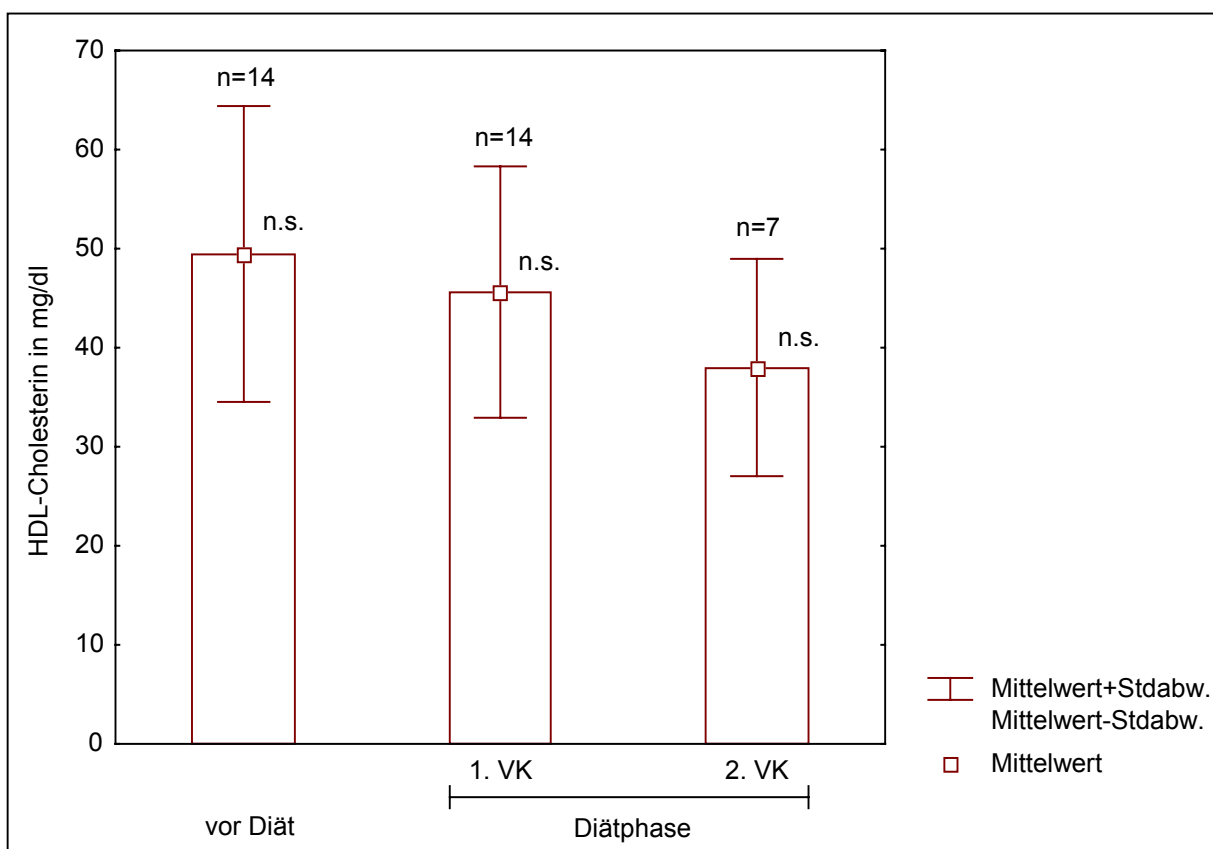


Abb. 4.16 Verlauf der HDL-Cholesterinkonzentration unter Diät bei den Patienten mit gemischter Hyperlipidämie (VK: Verlaufskontrolle, n.s.: nicht signifikant)

Wie aus der Abb. 4.16 zu entnehmen ist, zeigt das HDL-Cholesterin eine ähnliche Dynamik wie das Gesamtcholesterin. Es wird mit zunehmender Diätdauer stetig vermindert, an der ersten Verlaufskontrolle um 3,9mg/dl und an der zweiten Wiedervorstellung um 7,6mg/dl. Für diese Absenkung von 49,5mg/dl auf 38mg/dl lässt sich keine Signifikanz nachweisen.

Die Triglyceriden profitieren von einer Ernährungsumstellung am meisten (Abb. 4.17). Allerdings sind auch hier zu keinem Meßzeitpunkt signifikante Abweichungen zum Ausgangswert von 278,6mg/dl zu ermitteln. Zunächst sinken die Triglyceride auf 201,3mg/dl (s=128) und steigen am Ende der Beobachtungszeit auf 225,3mg/dl (s=165,9) wieder an. Wie aus der Größe der Standardabweichungen zu erkennen ist, streuten die Triglyceridwerte erheblich.

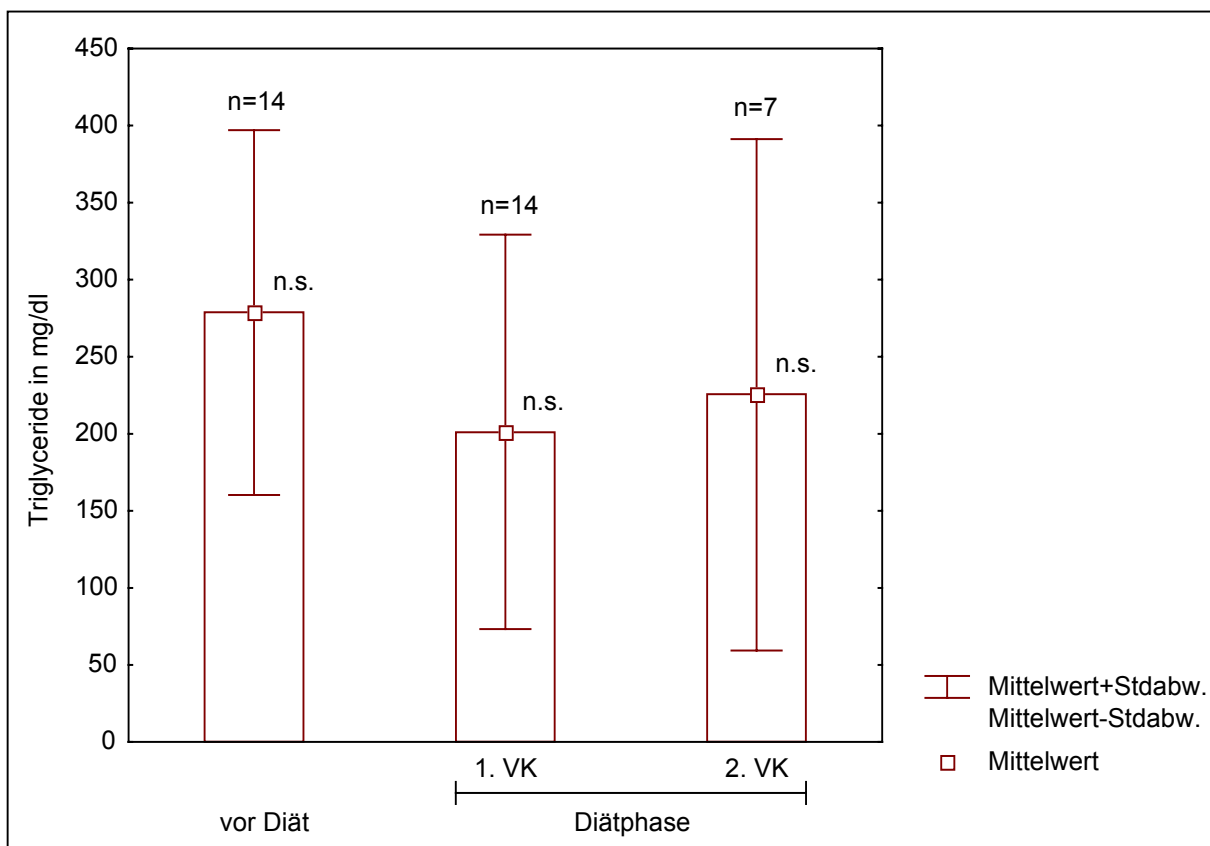


Abb. 4.17 Verlauf der Triglyceridkonzentration unter Diät bei den Patienten mit gemischter Hyperlipidämie (VK:Verlaufskontrolle, n.s.: nicht signifikant)

Die Apolipoprotein B und A-I Veränderungen verhalten sich parallel zu dem LDL- bzw. HDL-Cholesterinverlauf (Abb. 4.18 und Abb. 4.19). Das Apolipoprotein B, vor Therapiebeginn mit 115mg/dl gemessen, erfährt erst nach längerer Diät eine deutliche Absenkung auf 85,8mg/dl. Das Apolipoprotein A-I reduziert sich schrittweise um jeweils 10mg/dl von 147,3mg/dl auf 126,2mg/dl (bzgl. Statistik siehe Kapitel 3.5).

Zusammengefaßt kann gesagt werden, daß alle Lipidwerte unter einer cholesterinarmen, fettreduzierten und –modulierenden Diät anhaltend gesenkt werden. Die Ergebnisse erreichen allerdings nicht das Signifikanzniveau von 0,001. Die jeweils errechneten p-Werte können im Anhang B nachgeschlagen werden. Auffallend ist, daß der HDL-Cholesterinspiegel während der gesamten Diätphase sukzessiv abfällt.

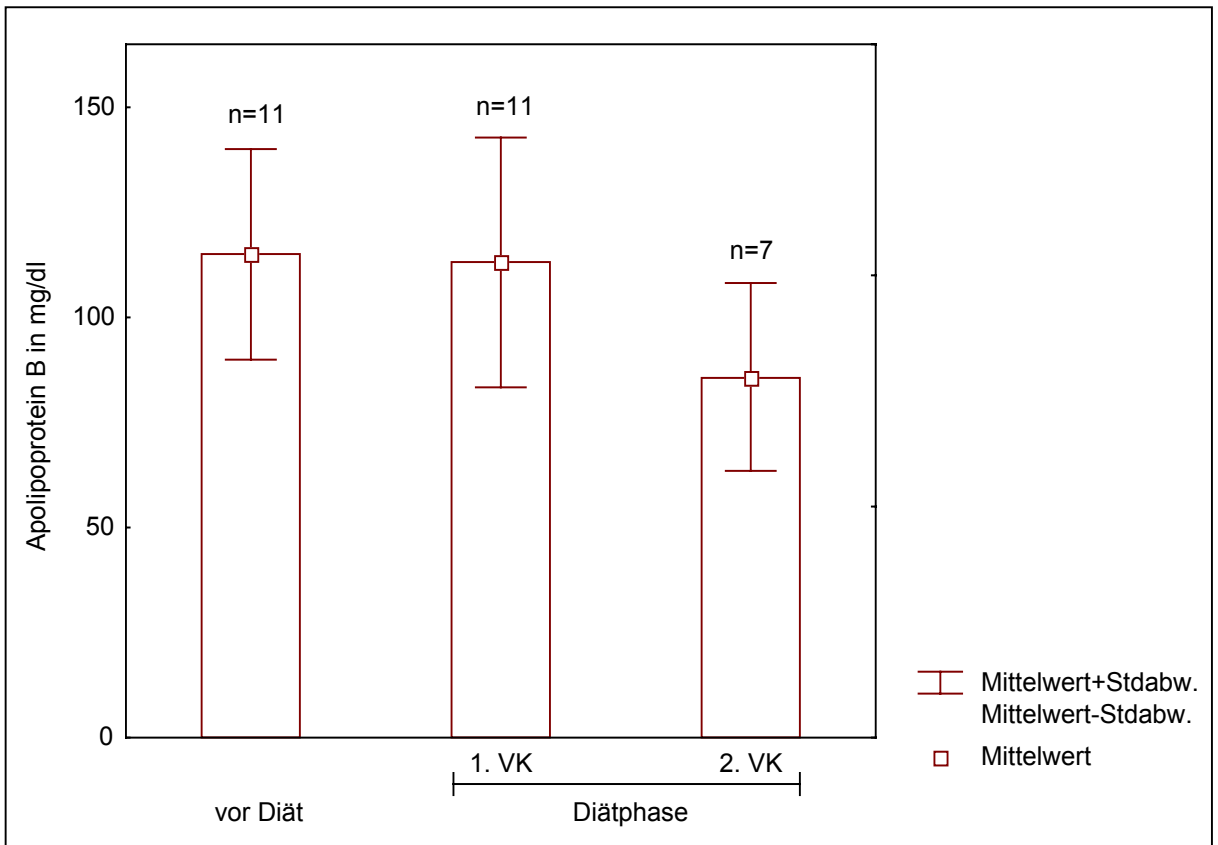


Abb. 4.18 Verlauf der Apolipoprotein B Konzentration unter Diät bei den Patienten mit gemischter Hyperlipidämie (VK: Verlaufskontrolle)

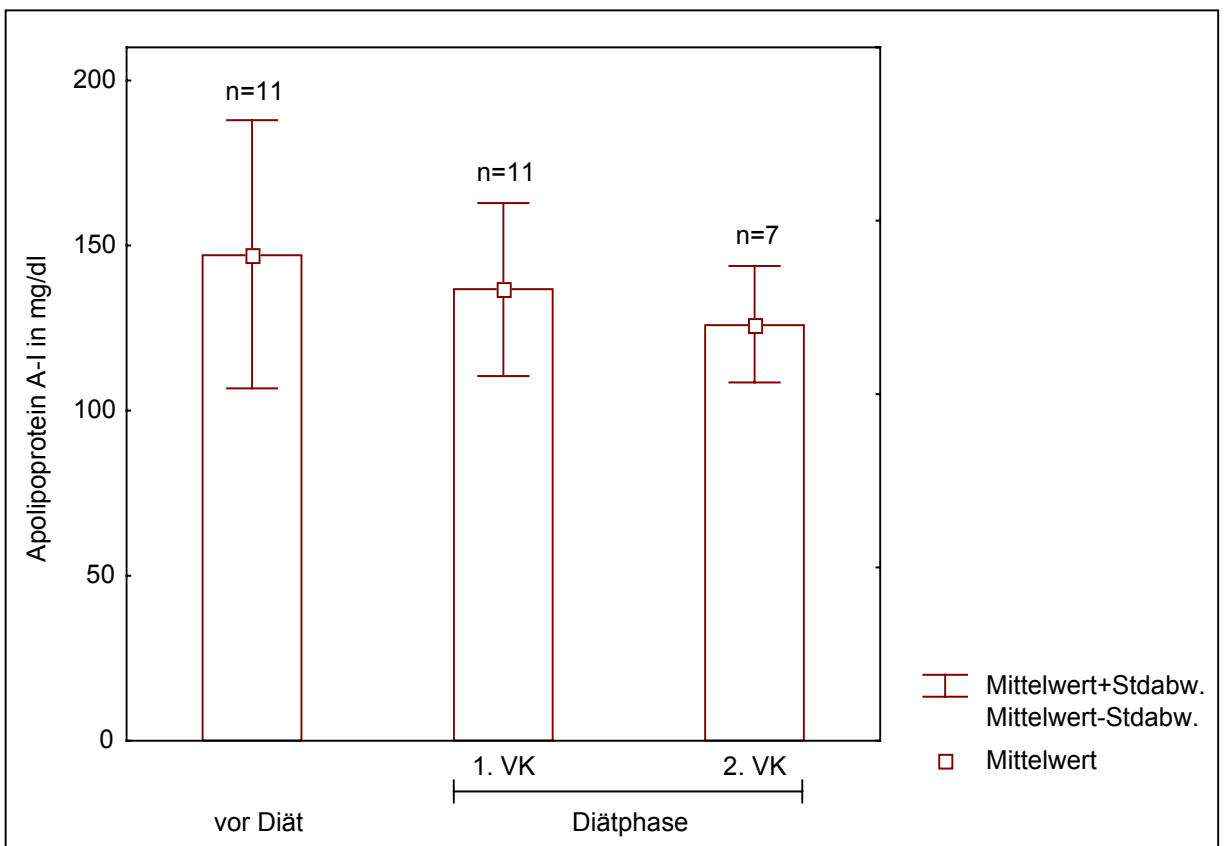


Abb. 4.19 Verlauf der Apolipoprotein A-I Konzentration unter Diät bei den Patienten mit gemischter Hyperlipidämie (VK: Verlaufskontrolle)

4.2.3 Hypertriglyceridämie

Diese mit Abstand kleinste Gruppe umfaßt 5 Patienten, 2 Jungen und 3 Mädchen. Zur Beginn der Diät war die Jüngste 8,5 Jahre, die anderen Patienten zwischen 13 und 15 Jahre alt. Die Beobachtungszeiträume waren sehr unterschiedlich und lagen zwischen 2,9 und 33,5 Monaten.

Bei 4 der 5 Patienten bestand zudem noch eine Adipositas. Ein Mangel an HDL-Cholesterin ließ sich bei 3 Patienten nachweisen. Bei 2 Patienten konnten beide Nebendiagnosen (Adipositas und HDL-Mangel) gestellt werden. Ein genetischer Polymorphismus innerhalb des Lipoproteinlipasegens fand sich bei keinem.

In den beiden Abb. 4.20 und Abb. 4.21 sind die Triglyceridwerte im Behandlungsverlauf von den 5 Hypertriglyceridämie Patienten dargestellt.

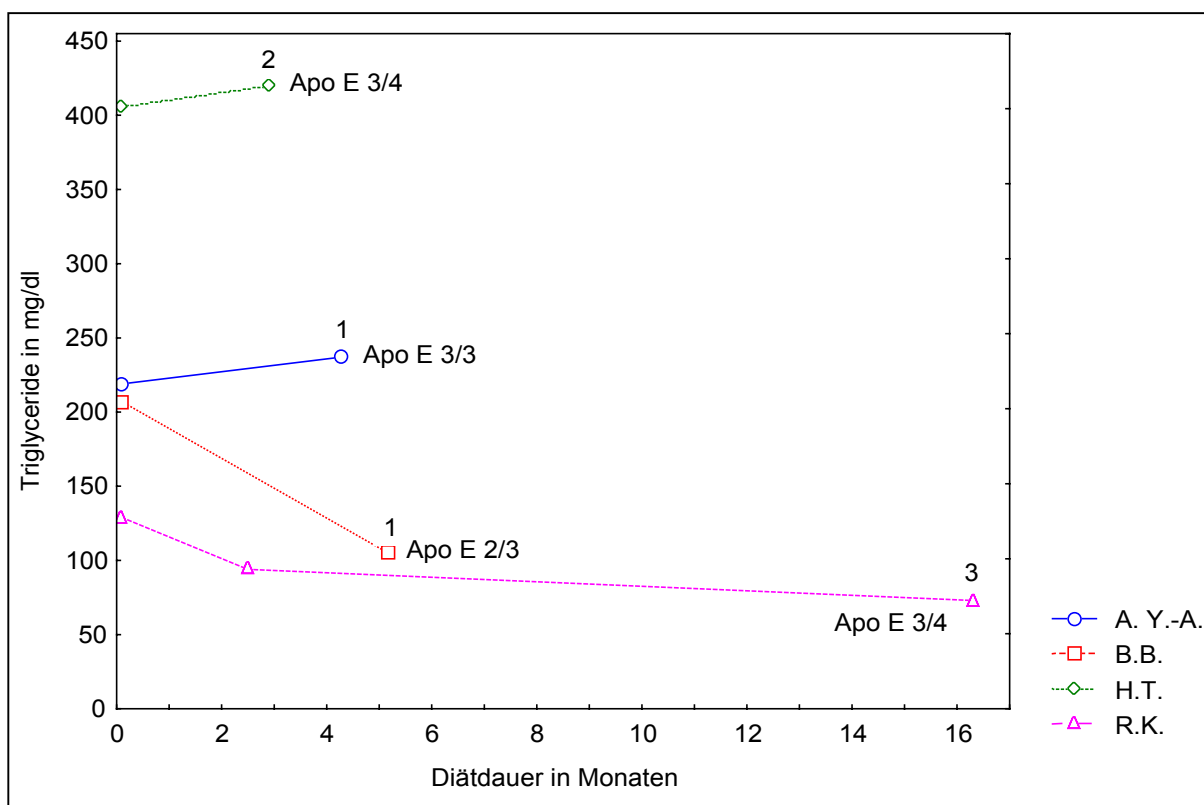


Abb. 4.20 Die Triglyceridwerte von 4 Hypertriglyceridämie Patienten. Die Hypertriglyceridämie wird zusätzlich durch Adipositas (1), HDL-Minderung (2) bzw. beides (3) begünstigt.

Nur bei den Patienten B.B, R.K. und O.Y sind die Triglyceride unter einer cholesterin- und insbesondere fettarmen Ernährung gesenkt worden. Bei dem Patienten B.B. gingen die Triglyceridwerte innerhalb 6 Monate nach Diätbeginn um die Hälfte zurück. Der Patient B.B. ist heterozygot für das Allel $\epsilon 2$ des Apolipoprotein E. In dem Phänotyp (Apo E 2/3) und der Adipositas (BMI $26,2\text{kg/m}^2$) sind sicherlich zwei ursächliche Faktoren für die Triglyceriderhöhung zu sehen.

Die Patientin R.K. ist eine der beiden Patientinnen, die neben der nur leicht ausgeprägten Triglyceriderhöhung (129mg/dl entspr. der 95^{er} Percentile) zusätzlich wegen eines verminderten HDL-Cholesterinspiegels (25mg/dl) und Adipositas (BMI 23,7kg/m²) behandelt wurde. Das Apolipoprotein A-I war analog zu dem HDL-Cholesterinspiegel ebenfalls deutlich mit 89mg/dl vermindert. Im Verlauf der knapp 1,5-jährigen Behandlung reduzierte die Patientin, die zudem viel Sport trieb, ihr Körpergewicht um 6,9kg (BMI 20,9kg/m²). Darunter normalisierte sich der Triglyceridspiegel (73mg/dl), das HDL-Cholesterin erhöhte sich sukzessiv auf 33mg/dl und das Apolipoprotein A-I stieg parallel dazu auf 101mg/dl an.

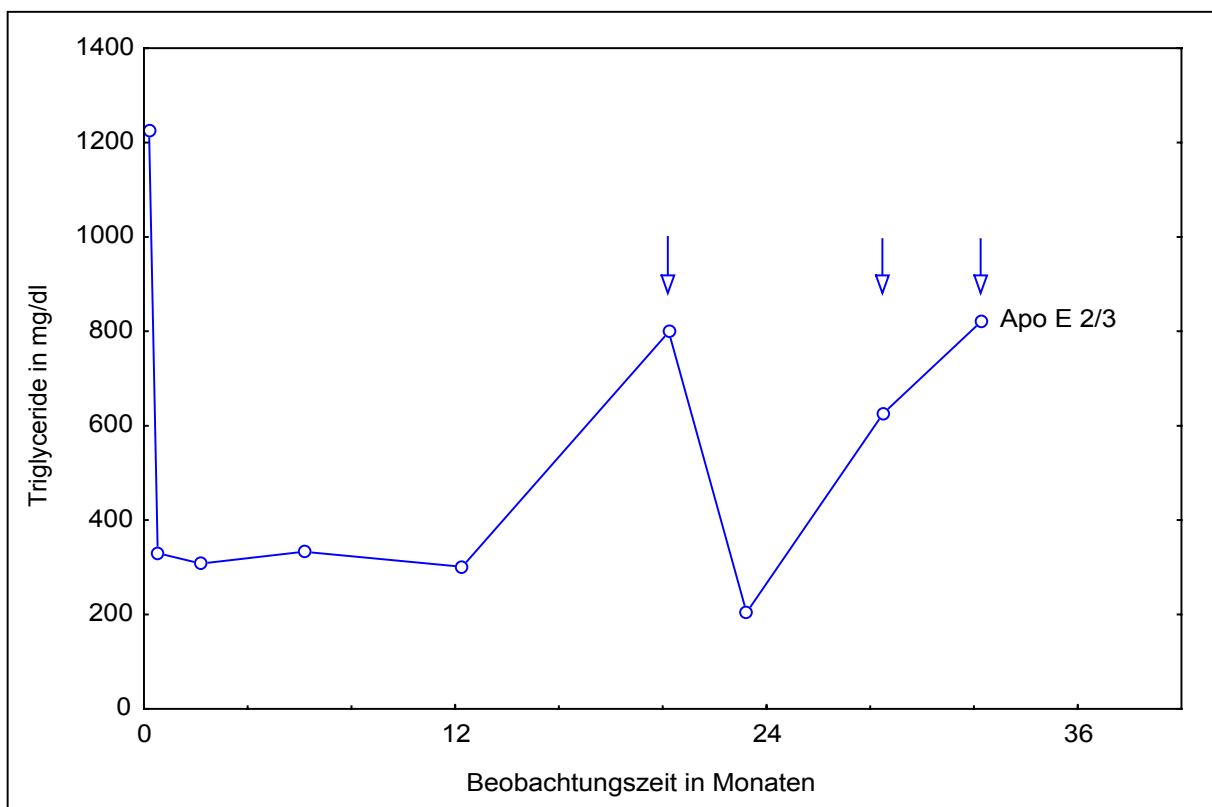


Abb. 4.21 Die Triglyceridwerte der Patientin O.Y. ("Diätfehler mit Pfeilen markiert)

Bei der Patienten O.Y. besteht eine extensive Hypertriglyceridämie mit Anfangswerten von 1224mg/dl. Nach der Umstellung auf eine cholesterinarme und fettmodifizierende Ernährung fielen die Triglyceridwerte rasch auf 330mg/dl ab. Während der folgenden 12 Monate blieben die Triglyceride auf einem Niveau zwischen 300mg/dl und 330mg/dl. Welchen Einfluß die Ernährung auf die Triglyceridkonzentration im Blut hat, verdeutlichen die Triglyceridanstiege bei mangelnder diätetischer Compliance (in der Abb. 4.21 mit Pfeilen markiert).

Die Hypertriglyceridämie Diagnostik ergab, daß die Lipoproteinlipaseaktivität im Postheparinplasma deutlich erniedrigt war. Die genetische Untersuchung hinsichtlich eines Polymorphismus im Lipoproteinlipasegen erbrachte weder einen Nachweis einer Mutation im Bereich der Promotorregion noch an den Aminosäurestellen 9, 291 und 447. Weiterhin ist eine homozygote Apolipoprotein C-II Defizienz ausgeschlossen worden. Einen genetischen Defekt, der die verringerte Lipoproteinlipaseaktivität und die extreme Hypertriglyceridämie

erklären könnte, fand sich somit nicht. Allerdings ist nicht auszuschließen, daß bei der Patientin O.Y. eine verborgene heterozygote Mutation im Lipoproteinlipasegen oder ein heterozygoter Apolipoprotein C-II Mangel trotzdem vorliegen könnte.

4.3 Effektivität der Gallensäureaustauscherharze bei Hypercholesterinämie

Gallensäureaustauscherharze wurden von insgesamt 30 Patienten eingenommen, darunter befanden sich 17 Mädchen und 13 Jungen, die im Durchschnitt 8,6 Jahre (s=3,9) alt waren. Bei Ihnen wurde zunächst mittels diätetischer Maßnahmen versucht, die erhöhten Lipidwerte zu senken. Nach durchschnittlich 3,8 Monaten (s=2,8) erfolgte die erste Verlaufskontrolle. Bei 15 Patienten wurde die Medikation zunächst noch einmal hinausgeschoben. Sie kamen nach 4,5 Monaten (s=2,9) wieder, um Ihre Lipidwerte unter Diät erneut messen zu lassen. Zu Beginn der medikamentösen Therapie befanden sich die Patienten in einem Durchschnittsalter von 9,8 Jahren (s=3,3). Im Verlauf der Medikationsphase sind die Lipidwerte an den nun folgenden vier Wiedervorstellungsterminen analysiert worden. Die erste Wiedervorstellung nach Medikationsbeginn wurde nach 3,8 Monaten (s=2,8) wahrgenommen. Das Zeitintervall zu den beiden nächsten Verlaufskontrollen an denen sich 19 bzw. 14 Patienten vorstellten, ist mit 6,2 Monaten (s=3,2 bzw. s=2,4) gleich lang errechnet worden. 9 Patienten ließen 6,9 Monate (s=3,4) später ihren Lipidstatus noch einmal überprüfen.

Die durchschnittliche Medikamentendosis wurde schrittweise gesteigert. Am Anfang betrug sie 7,7g (s=2,5), wurde dann auf 9,9g (s=5,3) erhöht. An der vorletzten Verlaufskontrolle sind im Mittel 3 Beutel (12,4g, s=5,3) Cholestyramin und gegen Ende der Medikationsphase 15,1g (s=6,4) eingenommen worden.

Die einjährige Kontrolle des Vitaminstatus wurde bei 5 von 18 Kindern, die die Gallensäureaustauscherharze länger als ein Jahr einnahmen, durchgeführt und erbrachte folgendes Resultat: Die Plasmakonzentrationen der Vitamine A, D, D3 und C lagen bei allen 5 Patienten im Normbereich. Bei 2 Patienten überstieg der Vitamin E Spiegel den oberen Grenzwert von 16mg/l. Die 2-jährige Kontrolle hinsichtlich der Plasmaspiegel der Vitamine A, D, E und C fand nur bei einem Patient statt. Das Vitamin D3 war in diesem Fall mit 14,5 pg/ml erniedrigt gewesen (Normbereich 15,9-55,6pg/ml). Eine megaloblastäre Anämie als Hinweis auf einen möglichen Folsäuremangel wurde nicht beobachtet.

Eine Carotis-Duplexsonographie ist bisher bei 12 Patienten durchgeführt worden. Eine damals 18-jährige Patientin zeigte an der rechten Carotis interna und an der Carotis communis eine Wandverdickung im Intima-Media Bereich. Plaquebildungen wurden nicht gesehen.

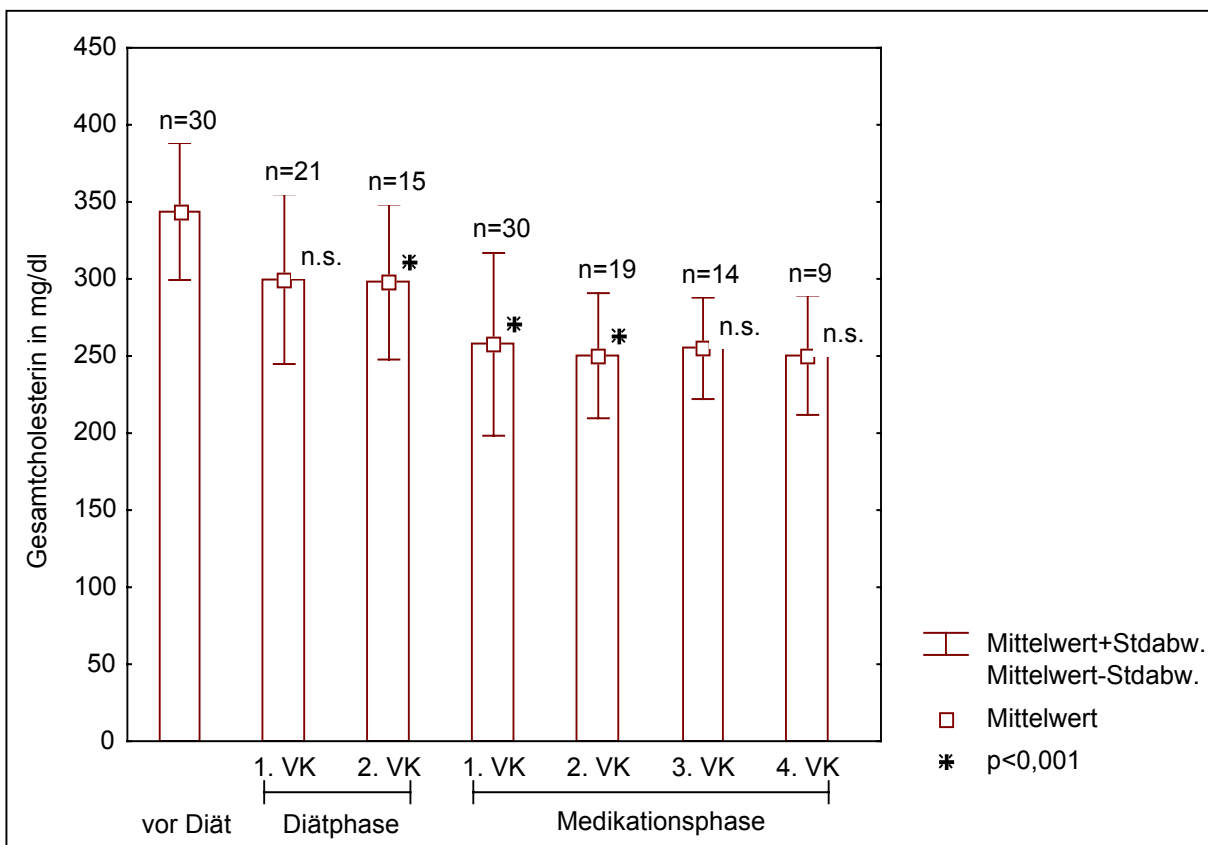


Abb. 4.22 Verlauf der Gesamtcholesterinkonzentration unter Diät und zusätzlicher Medikation bei Hypercholesterinämie Patienten (VK: Verlaufskontrolle, n.s.: nicht signifikant)

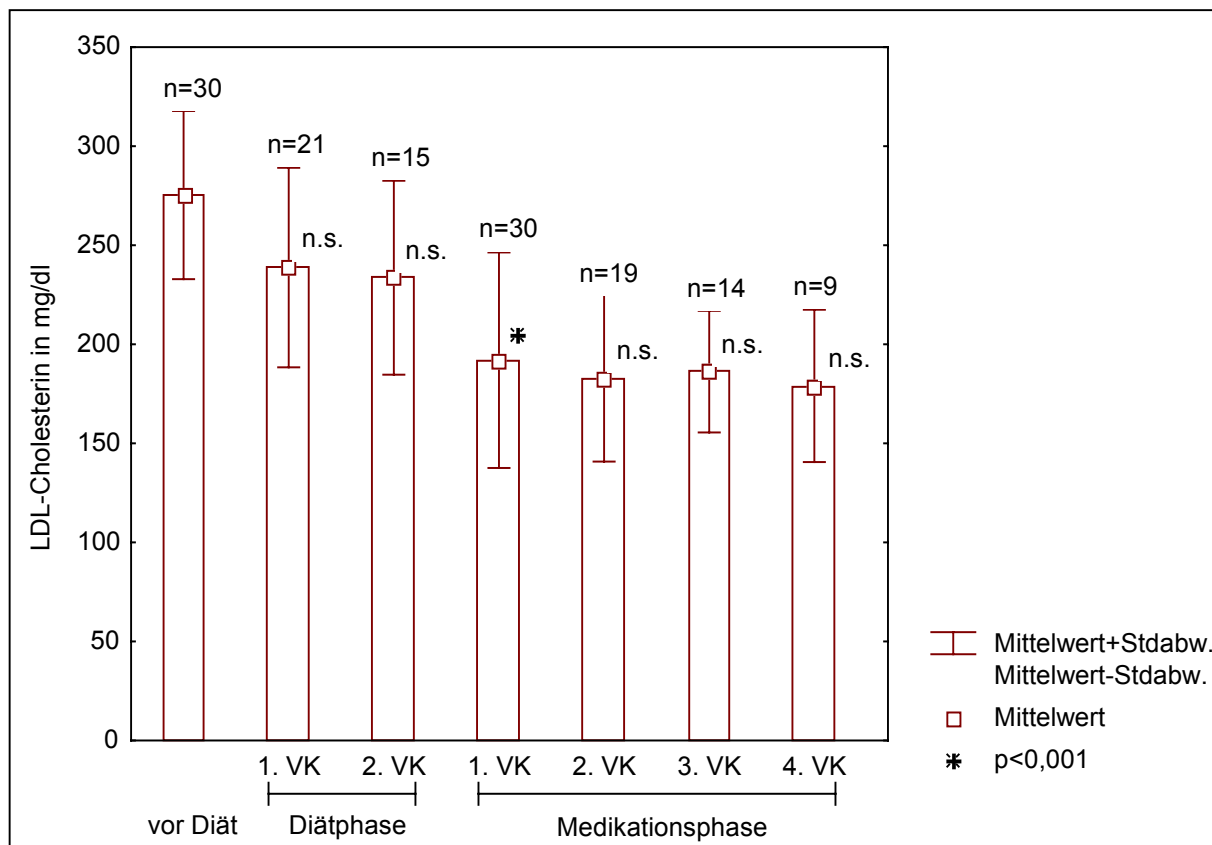


Abb. 4.23 Verlauf der LDL-Cholesterinkonzentration unter Diät und zusätzlicher Medikation bei Hypercholesterinämie Patienten (VK: Verlaufskontrolle, n.s.: nicht signifikant)

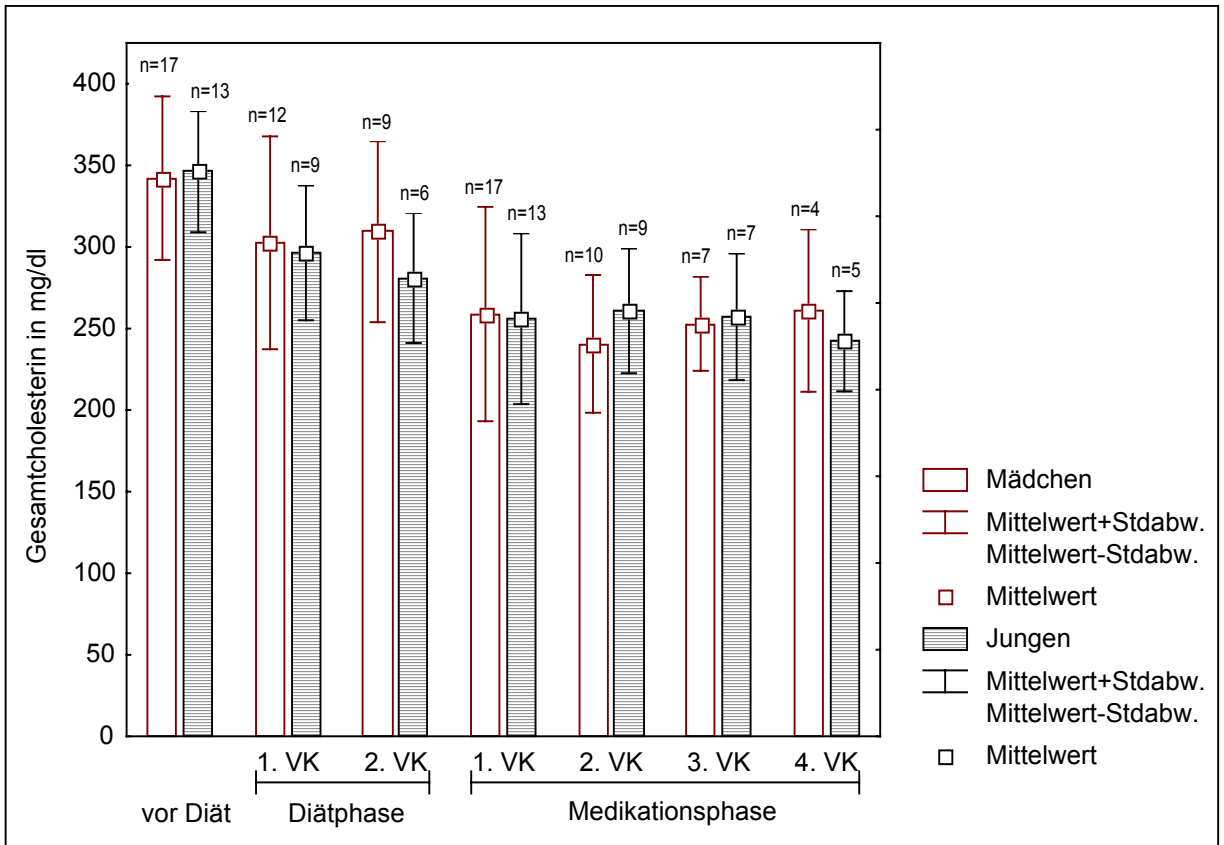


Abb. 4.24 Verlauf der Gesamtcholesterinkonzentration unter Diät und zusätzlicher Medikation von Mädchen und Jungen mit Hypercholesterinämie (VK: Verlaufskontrolle)

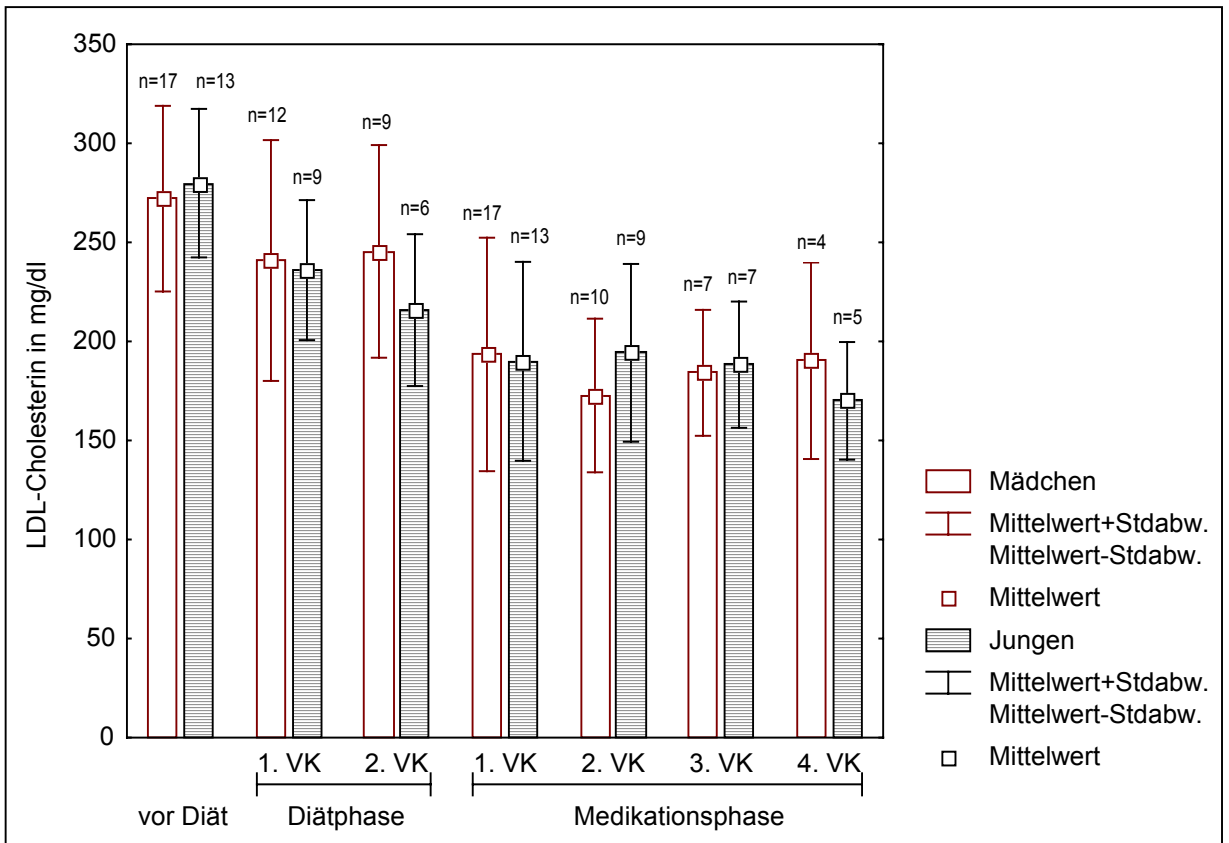


Abb. 4.25 Verlauf der LDL-Cholesterinkonzentration unter Diät und zusätzlicher Medikation von Mädchen und Jungen mit Hypercholesterinämie (VK: Verlaufskontrolle)

Aus der Abb. 4.22 erkennt man deutlich, daß das Gesamtcholesterin in der Diätphase und am Beginn der Medikationsphase eine signifikante ($p < 0,001$) Senkung erfährt. Der Ausgangswert von 343,7mg/dl nimmt unter einer cholesterin- und fettarmen Ernährung innerhalb von etwa 7 Monaten durchschnittlich um 11,5% auf 298mg/dl ab. Die zusätzliche Einnahme von Gallensäureaustauscherharzen bewirkt eine weitere signifikante Abnahme um 40,4mg/dl. Durch eine erhöhte Medikamentendosis und Fortführung der Diät wird ein halbes Jahr später der Ausgangswert insgesamt um 26,4% auf 250,1mg/dl signifikant reduziert. Im Verlauf der weiteren Medikationsphase bleibt das Gesamtcholesterin ohne wesentliche Schwankungen auf diesem niedrigeren Niveau stehen.

Der LDL-Cholesterinspiegel kann durch die Kombination von cholesterinarmen und fettreduzierter Diät mit Gallensäureaustauscherharzen um ein Drittel (31,2%) seines Ausgangswertes von 275,3mg/dl auf 191,9mg/dl signifikant ($p < 0,001$) gesenkt werden. Die Abb. 4.23 zeigt am Ende der Diätphase bereits eine zwar deutliche, aber nicht signifikante Reduzierung auf 233,6mg/dl. Im Verlauf der Medikationsphase sind- im Gegensatz zum Gesamtcholesterin- keine weiteren Signifikanzen nachzuweisen. Die LDL-Cholesterinkonzentration nimmt von 191,9mg/dl (s.o.) zunächst um 9,1mg/dl ab, dann um 3,4mg/dl wieder zu. Es verbleibt eine dauerhafte Senkung auf 179mg/dl, dies entspricht einem um 96,3mg/dl niedrigeren LDL-Cholesterinspiegel, verglichen mit dem vor Therapiebeginn.

Vergleicht man die Gesamt- und LDL-Cholesterinverläufe der Mädchen und Jungen, so zeigen beide Lipidwerte identische Dynamiken. Die jeweiligen Ausgangswerte unterscheiden sich bei beiden Geschlechtern kaum. Das Gesamtcholesterin beträgt bei den Mädchen 342,1mg/dl, bei den Jungen 346mg/dl. Das LDL-Cholesterin wird bei den Mädchen mit 272mg/dl und bei den Jungen mit 279,9mg/dl gemessen. Nach Ernährungsumstellung sinken die Plasmacholesterinkonzentrationen zunächst bei beiden ab. Gegen Ende der Diätphase ist das Gesamtcholesterin und das LDL-Cholesterin bei den Mädchen wieder leicht angestiegen, hingegen nahmen beide Lipidwerte bei den Jungen weiter ab (Abb. 4.24 und Abb. 4.25). Insgesamt vermindert sich das Cholesterin bei den Mädchen um jeweils 10%, bei den Jungen errechnet sich eine Minderung von 14,2% (Gesamtcholesterin) bzw. 16,3% (LDL-Cholesterin). Zu Beginn der Medikationsphase verzeichnen beide Geschlechter in etwa gleich große Abnahmen sowohl des Gesamt- als auch des LDL-Cholesterins. Das Gesamtcholesterin reduziert sich bei den Mädchen um 24,6% auf 258,8mg/dl und bei den Jungen um 26,2% auf 256mg/dl. Das LDL-Cholesterin wird prozentual sogar noch stärker gesenkt. Bei den Patientinnen auf 193,4mg/dl (29,2%) und bei den Patienten auf 190mg/dl (33,9%). Die niedrigsten Werte erzielen die Mädchen bei der folgenden Verlaufskontrolle mit 240,6mg/dl (Gesamtcholesterin) und 172,7mg/dl (LDL-Cholesterin). Mit zunehmender Einnahmedauer nähern sich beide Lipidwerte (Gesamt- und LDL-Cholesterin) den Werten zu Beginn der Medikationsphase (261mg/dl und 190,2mg/dl) wieder an. Bei den Jungen hingegen erreicht das Gesamt- und LDL-Cholesterin, nachdem beide zuvor leicht

angestiegen waren, am Ende der Beobachtungszeit ein Minimum von 242,2mg/dl und 170mg/dl. Ob dies darauf hindeutet, daß die Jungen im Gegensatz zu den Mädchen ihren initialen Erfolg langfristig noch steigern können, läßt sich anhand dieses Zahlenmaterials nur vermuten (bzgl. Statistik siehe Kapitel 3.5).

Zusammengefaßt kann festgehalten werden, daß die Gallensäureaustauscherharze kurzfristig eine signifikante Senkung sowohl des Gesamt- als auch des LDL-Cholesterins herbeiführen. Diese Wirkung wird, so zeigen es die absoluten Werte, langfristig aufrechterhalten. In dieser Stichprobe konnte dafür keine Signifikanz nachgewiesen werden.

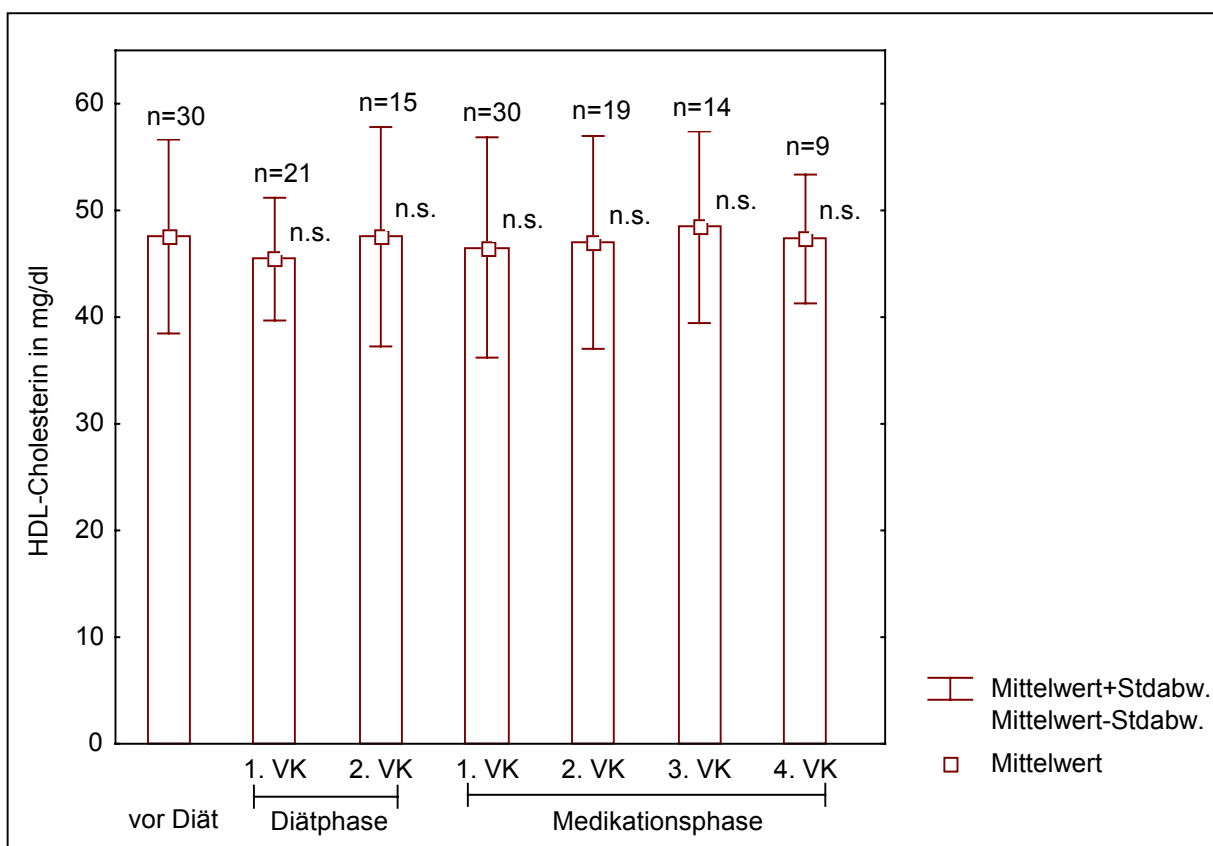
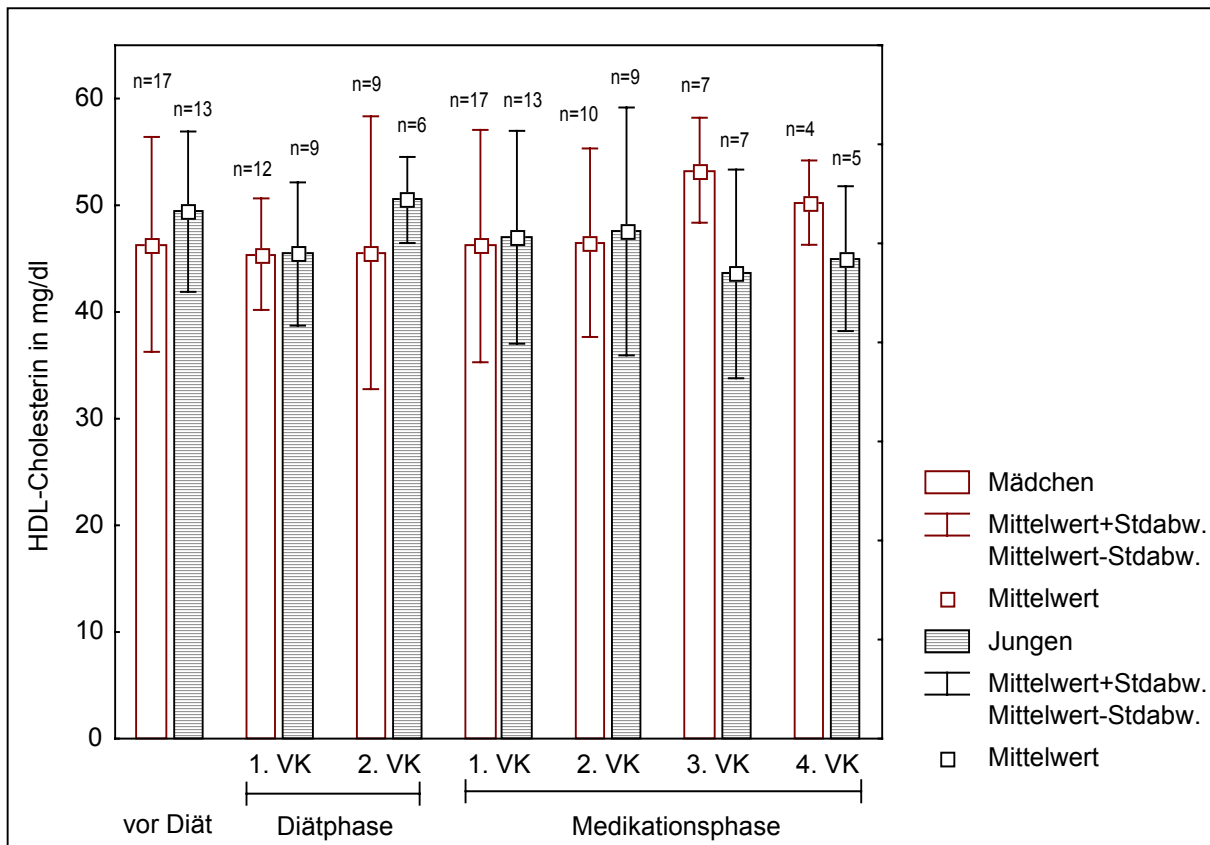


Abb. 4.26 Verlauf der HDL-Cholesterinkonzentration unter Diät und zusätzlicher Medikation bei Hypercholesterinämie Patienten (VK: Verlaufskontrolle, n.s.: nicht signifikant)

Wie die Abb. 4.26 darstellt, weichen die Schwankungen des HDL-Cholesterinspiegels im gesamten Beobachtungszeitraum nicht signifikant voneinander ab. Der Ausgangswert von 47,5mg/dl wird einmal während der Medikationsphase (dritte Verlaufskontrolle) mit 48,4mg/dl kaum merklich überschritten. Der niedrigste Wert wird zu Beginn der Diätphase mit 45,4mg/dl gemessen.

Betrachtet man den HDL-Cholesterinverlauf von Mädchen und Jungen, so sieht man in der Abbildung 4.27, daß sich die Werte an einigen Meßzeitpunkten voneinander unterscheiden. Die Mädchen haben ab Mitte der Medikationsphase einen um 9,7mg/dl bzw. 5,2mg/dl höheres HDL-Cholesterin. Die Jungen hingegen weisen vor Therapiebeginn (3,1mg/dl) und

am Ende der Diätphase (5mg/dl) einen höheren Lipidspiegel auf. Berücksichtigt man das jeweilige Durchschnittsalter, so stellt man fest, daß die größten Differenzen mit den größten Altersunterschieden einher gehen. Die Jungen sind am Ende der Diätphase (3,4 Jahre) und ab Mitte der Medikationsphase (3,9 bzw. 3,4 Jahre) im Mittel älter als die Mädchen (bzgl.



Statistik siehe Kapitel 3.5).

Abb. 4.27 Verlauf der HDL-Cholesterinkonzentration unter Diät und zusätzlicher Medikation von Mädchen und Jungen mit Hypercholesterinämie (VK: Verlaufskontrolle)

Die Abb. 4.28 zeigt, daß die Triglyceride im Verlauf kontinuierlich ansteigen, aber von ihrem Ausgangswert von 75,5mg/dl nie signifikant abweichen. Unter einer cholesterin- und fettarmen Ernährung nehmen die Triglyceride geringfügig auf 78mg/dl bzw. 84mg/dl zu. Am Anfang der medikamentösen Therapie erhöhen sie sich zunächst auf 94,3mg/dl und erreichen dann mit 100,2mg/dl (s=33,3) bzw. 101,9mg/dl (s=60,8) ein konstantes Niveau. Zum Schluß steigt der Triglyceridspiegel nochmals um 19,9mg/dl auf 121,8mg/dl (s=54,4) an. Die beiden zuletzt genannten Standardabweichungen sind auf die stark schwankenden Einzelwerte der Jungen zurückzuführen. Deshalb wird in der folgenden Beschreibung des Triglyceridverlaufs der Mädchen und Jungen (Abb. 4.29) auf die letzten beiden Kontrollen unter Medikation verzichtet.

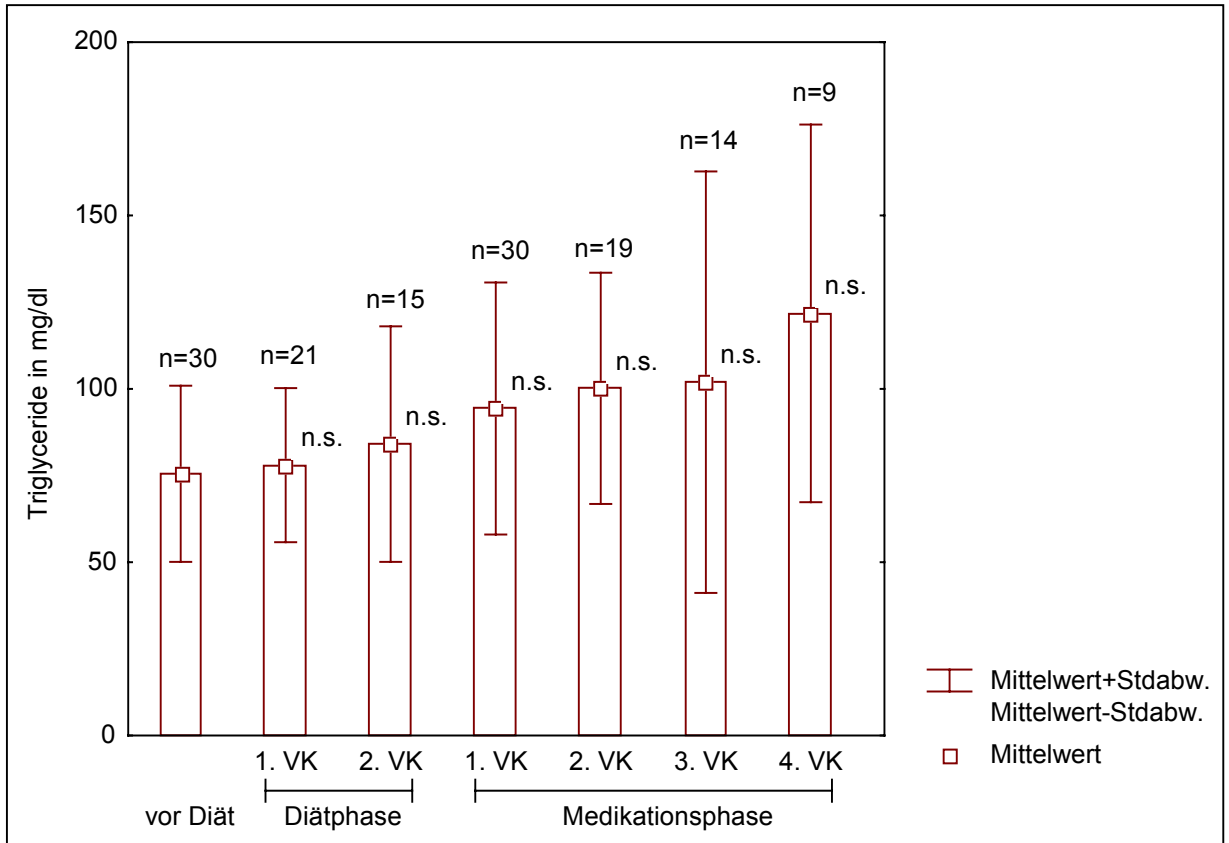


Abb. 4.28 Verlauf der Triglyceridkonzentration unter Diät und zusätzlicher Medikation bei Hypercholesterinämie Patienten (VK: Verlaufskontrolle, n.s.: nicht signifikant)

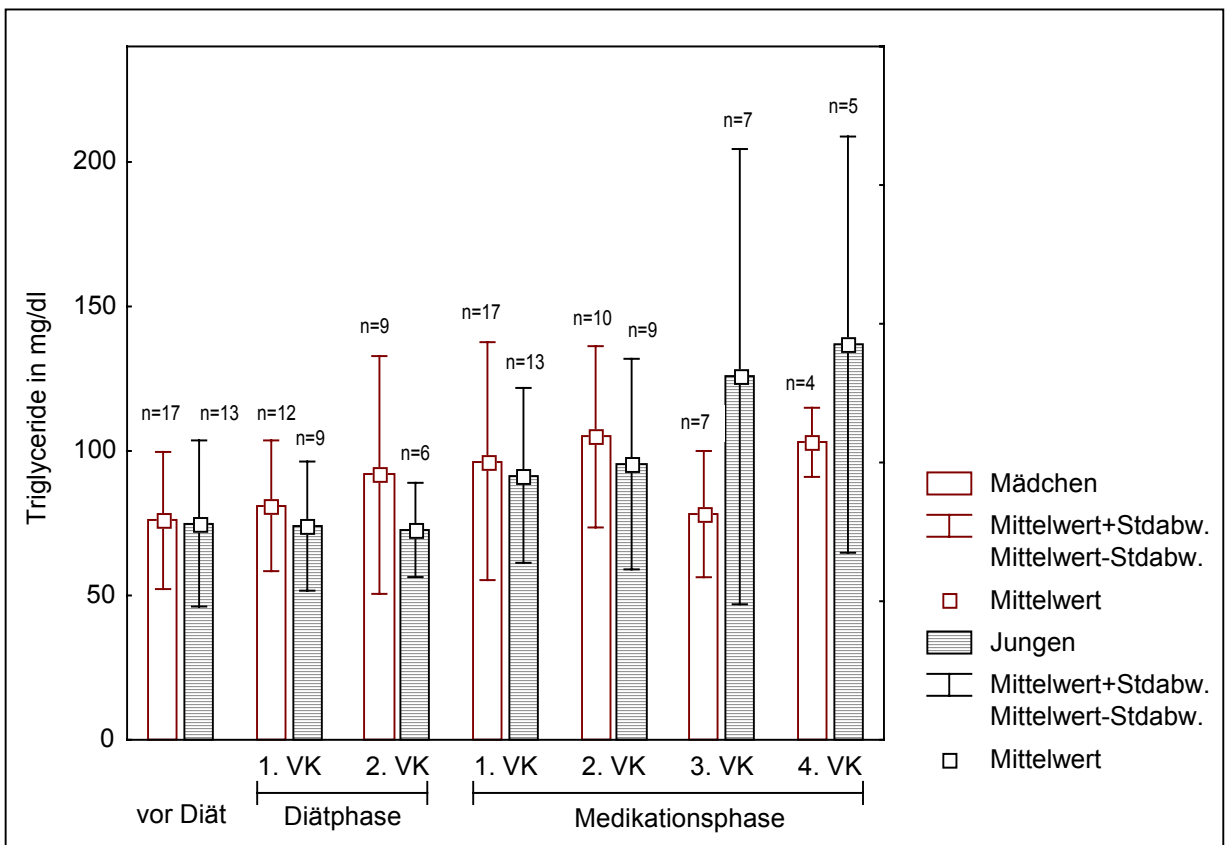


Abb. 4.29 Verlauf der Triglyceridkonzentration unter Diät und zusätzlicher Medikation von Mädchen und Jungen mit Hypercholesterinämie (VK: Verlaufskontrolle)

Der Triglyceridspiegel der Jungen verändert sich während der Diätphase nicht, erst mit Beginn der Medikation erhöht sich dieser von 74,9mg/dl auf 91,5mg/dl. Bei den Mädchen steigen die Triglyceride, wie schon in der Gesamtdarstellung beschrieben, mit Beginn der Ernährungsumstellung bis zur Mitte der Medikationsphase schrittweise von 75,9mg/dl auf 104,9mg/dl an und liegen mit ihren Mittelwerten, den Anfangswert ausgenommen, erkennbar höher als die Jungen (bzgl. Statistik siehe Kapitel 3.5).

Das Apolipoprotein B verhält sich parallel zu dem LDL-Cholesterinverlauf. Die Ernährungsmodifikation bewirkt eine Senkung von 175,6mg/dl auf 149,3mg/dl. Die Gallensäureaustauscherharze reduzieren das Apolipoprotein B weiter auf 129,7mg/dl. Wie die Abb. 4.30 erkennen läßt, wird dieses Niveau mit zunehmender Medikationsdauer kaum verändert.

Im Gegensatz zu dem konstanten Niveau des HDL-Cholesterins zeigt das Apolipoprotein A-I unter einer cholesterinarmen und fettmodulierenden Diät eine leicht abnehmende und unter dem Einfluß von Ionenaustauschern eine leicht zunehmende Tendenz (Abb. 4.31). Das Apolipoprotein A-I (vor Diät 126,2mg/dl) nimmt zu Beginn der Diät den tiefsten Wert von 118,3mg/dl an und steigt dann sukzessiv zum Ende der Medikation auf 138,1mg/dl wieder an (bzgl. Statistik siehe Kapitel 3.5).

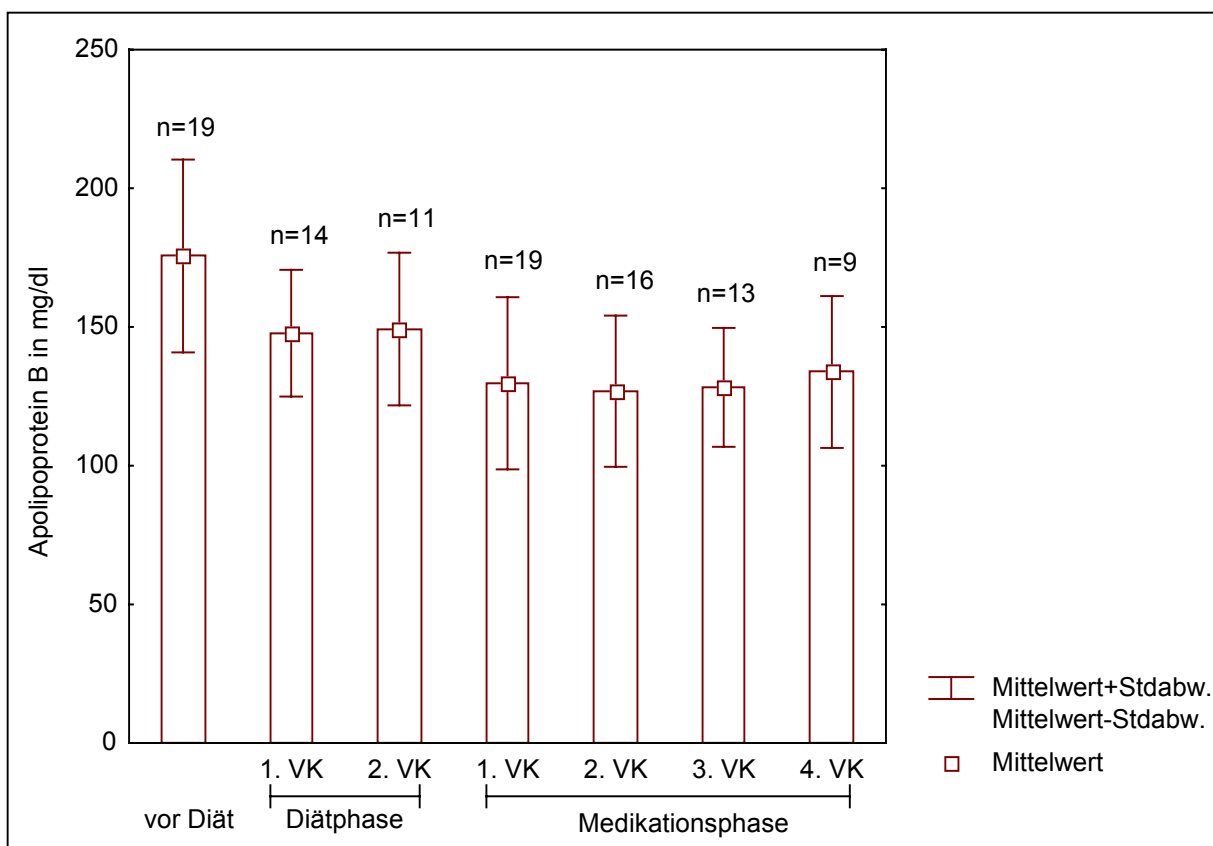


Abb. 4.30 Verlauf der Apolipoprotein B Konzentration unter Diät und zusätzlicher Medikation bei Hypercholesterinämie Patienten (VK: Verlaufskontrolle)

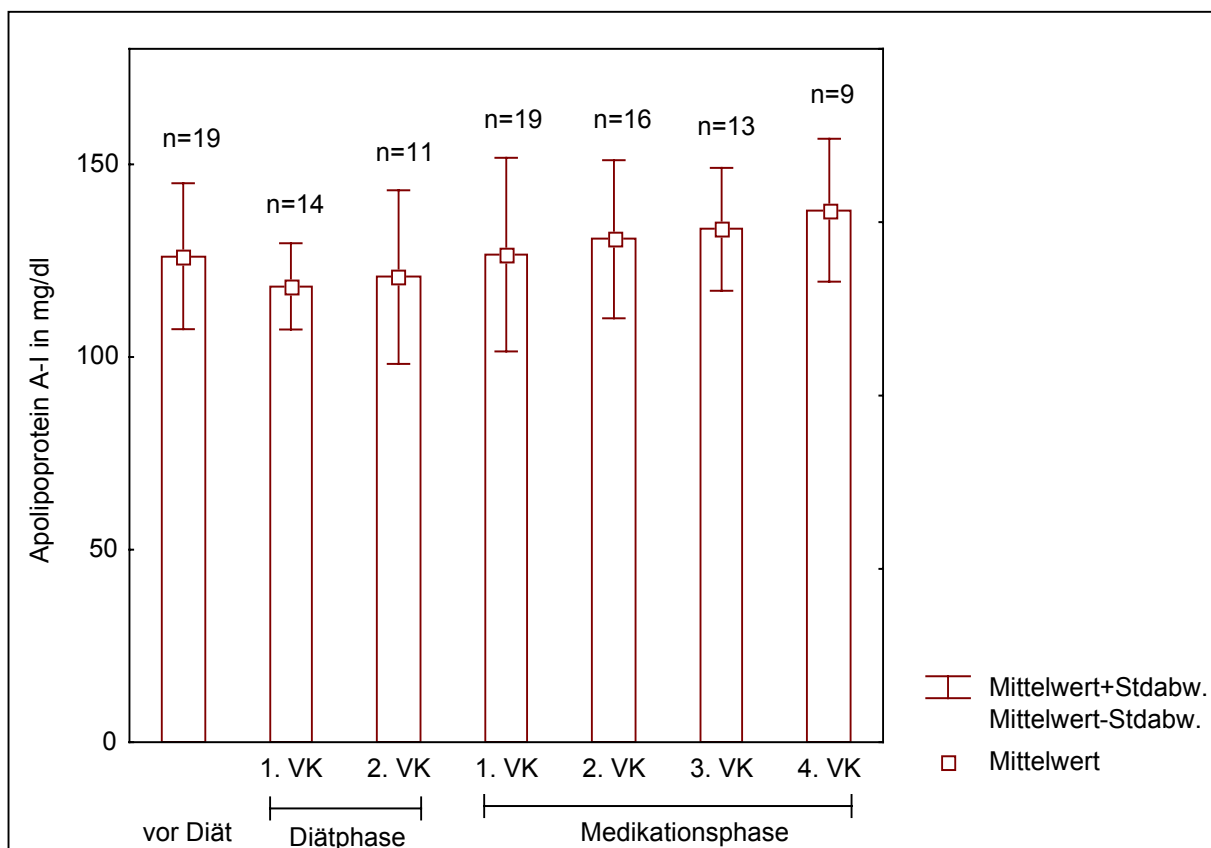


Abb. 4.31 Verlauf der Apolipoprotein A-I Konzentration unter Diät und zusätzlicher Medikation bei Hypercholesterinämie Patienten (VK: Verlaufskontrolle)

4.3.1 Dosis-Wirkungsprofil

Gallensäureaustauscherharze senken das LDL-Cholesterin stärker als das Gesamtcholesterin, wie aus der Dosis-Wirkungskurve (Abb. 4.32) hervorgeht. Mit Ausnahme der fast gleich starken Gesamt- und LDL-Cholesterin senkenden Wirkung unter der Dosierung von 16g pro Tag, lässt sich das LDL-Cholesterin bei einer täglichen Dosis von 4g bis 20g zwischen 4% bis 8% stärker reduzieren als das Gesamtcholesterin. Bei einer Dosierung von 4g täglich erreichte man eine LDL-Cholesterinabnahme um 25,3%. Erhöht sich die Dosis auf 8g pro Tag steigt dieser Effekt auf 34% an. Genau ebenso starke LDL-cholesterinsenkende Wirkung erzielt man mit einer täglichen Einnahme von 12g und 16g. Bei Zwischendosierungen von 10g und 14g pro Tag verringert sich die Wirkung, das LDL-Cholesterin kann hierdurch durchschnittlich um 28% reduziert werden. Die maximale LDL-Cholesterinreduzierung liegt - wie schon erwähnt - bei 34%. Einen leichten Rückgang um 1% dieser maximalen Wirkung verzeichnet man unter der Dosierung von 20g pro Tag. Bei einer weiteren Dosissteigerung auf 22g pro Tag ist der LDL-Cholesterin senkende Effekt mit 25,4% vergleichbar mit dem unter der Anfangsdosis von 4g. Die Reduzierung des Gesamtcholesterins hingegen fällt auf ein Minimum von 11,1%.

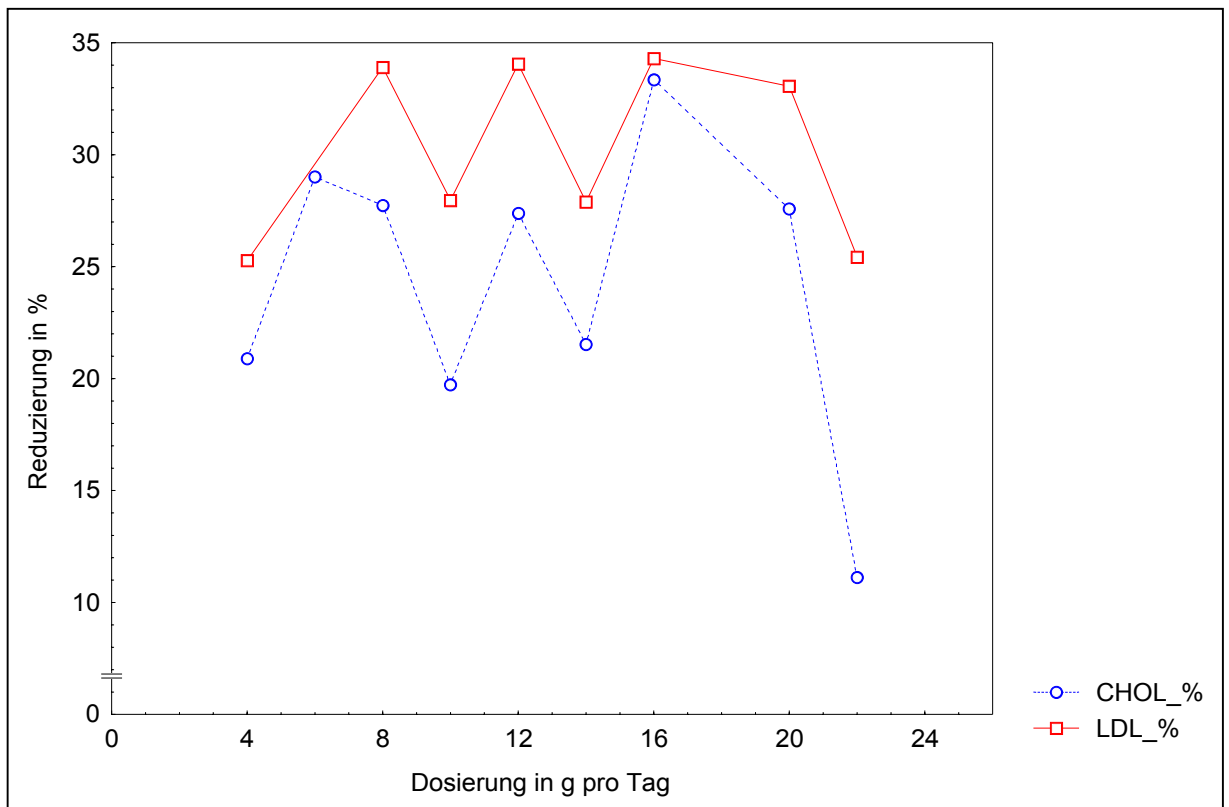


Abb. 4.32 Dosis-Wirkungskurve der Gallensäureaustauscherharze

4.3.2 Nebenwirkungen

Gastrointestinale Nebenwirkungen, wie Obstipation und Völlegefühl, traten bei insgesamt 4 (13%) Kindern auf. Zwei Patienten berichteten gleich zu Beginn der Behandlung bei einer Dosierung von 12g bzw. 8g über eine vermehrte Obstipationsneigung. Wir empfahlen die tägliche Trinkmenge zu erhöhen. Dadurch verschwanden bei der einen 7jährigen Patientin die Beschwerden, die in der weiteren Therapie auch nicht mehr auftraten. Mittlerweile nimmt sie die Gallensäureaustauscherharze schon über 3 Jahre täglich ein.

Über ein Völlegefühl berichteten zwei Brüder, die jeweils 8g des lipidsenkenden Granulats vor der Hauptmahlzeit einnahmen. Dies führte zu einer zunehmenden Appetitlosigkeit, was dann zur Folge hatte, daß die Ionenaustauscher nach ca. einem $\frac{3}{4}$ Jahr nach Therapiebeginn nicht mehr von ihnen eingenommen wurden. Der Jüngere der beiden neigte darüber hinaus in psychologischen Belastungssituationen zu Bauch- und Magenschmerzen und litt zudem noch an einer Helicobacter pylori positiven Gastritis. Wir empfahlen daher den Geschwistern, auf ein β -Sitosterin Präparat in Pastillenform umzusteigen.

Die Eltern einer Patientin beobachteten das vermehrte Auftreten von Karies. Wir setzten deshalb auf ein zuckerfreies Präparat um und achteten auch bei den übrigen Patienten auf den jeweiligen Saccharosegehalt.

Bei 2 Patienten wurden unter einer Dosierung von 22g/Tag nach einer Einnahmendauer von 6 Jahren bzw. 9 Monaten Triglyceride von über 200mg/dl gemessen. Wir verzichteten deshalb auf eine weitere Dosiserhöhung.

Eine megaloblastäre Anämie, als ein indirekter Hinweis auf einen Folsäuremangel, wurde bei keinem der Patienten festgestellt.

Am meisten wurde allerdings von den Patienten (11 Kinder, 36%) der umständliche Einnahmemodus und der unangenehme Geschmack der Gallensäureaustauscherharze beklagt.

Somit sind bei insgesamt 18 Patienten im Verlauf der medikamentösen Behandlung Nebenwirkungen registriert worden.

4.3.3 Compliance

Im folgenden werden anhand der Einzelfalldarstellungen und der Compliancebeurteilungen Rückschlüsse auf die medikamentöse Compliance gezogen. Es wird versucht, Gründe für unterschiedliches Complianceverhalten herauszufinden und Möglichkeiten aufgezeigt, die die Compliance verbessern können. Die Aussagen in diesem Kapitel zeigen Tendenzen, die sich nur auf die Stichprobe der 32¹ medikamentös behandelten Patienten beziehen. Eine Verallgemeinerung ist aufgrund der geringen Fallzahl und dem Fehlen einer statistischen Testung nicht möglich.

Insgesamt zeigen 23 Patienten (71,8%), die Gallensäureaustauscherharze einnehmen, eine gute Compliance. Von 15 Mädchen und 9 Jungen waren zu Beginn der Medikation 15 jünger und 8 älter als 10 Jahre. Mit regelmäßiger Medikamenteneinnahme und Diäteeinhaltung ist in dieser Gruppe im Durchschnitt eine 27%ige Senkung des Gesamtcholesterins (entspricht in etwa dem Gesamtdurchschnitt von 26,4% siehe Kapitel 4.3) und eine 34%ige hinsichtlich des LDL-Cholesterins (Gesamtdurchschnitt 31,2%) zu verzeichnen. In den Abb. 4.33 bis Abb. 4.41 sind die Gesamt- und LDL-Cholesterinwerte in Abhängigkeit der Medikationsdauer aufgezeigt. Man erkennt, daß die Therapielängen der einzelnen Patienten sehr unterschiedlich sind, der Median in der Gruppe der Patienten mit guter Compliance beträgt 15,4 Monate.

¹ 2 Patienten (G.J., K.C.), die mit HMG-CoA Hemmern behandelt werden, sind in der folgenden Darstellung den Patienten mit mäßiger bis Non-Compliance zugeordnet, da bei ihnen zunächst auch ein Therapieversuch mit Ionenaustauschern unternommen wurde, der allerdings von beiden Patienten immer wieder eigenwillig unterbrochen wurde.

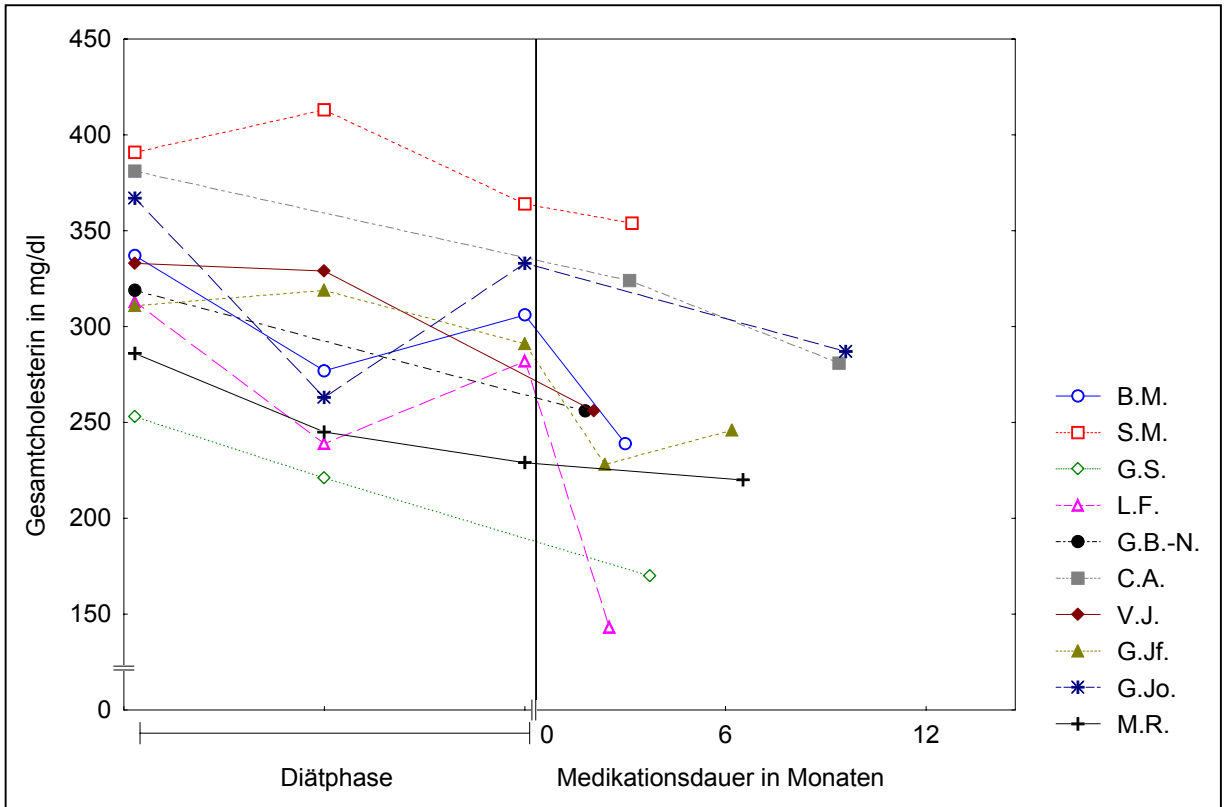


Abb. 4.33 Gesamtcholesterinwerte von 10 Patienten mit guter Compliance

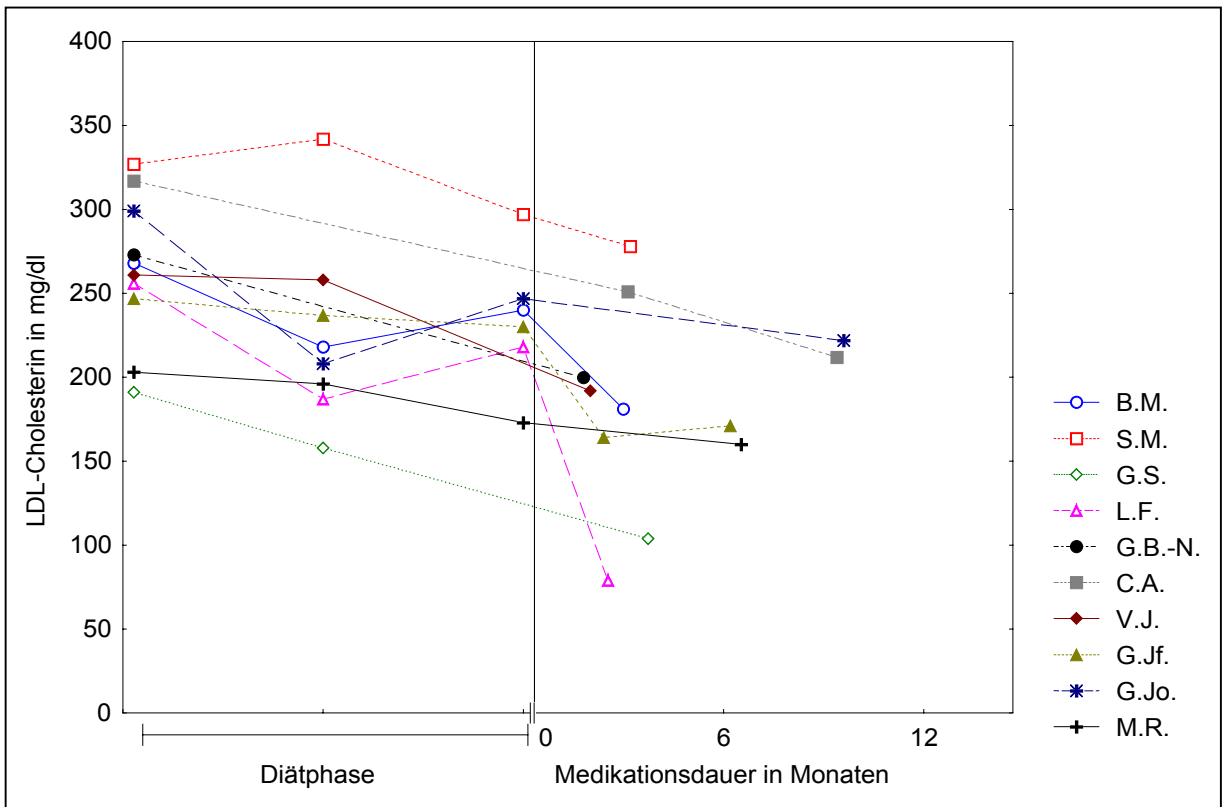


Abb. 4.34 LDL-Cholesterinwerte von 10 Patienten mit guter Compliance

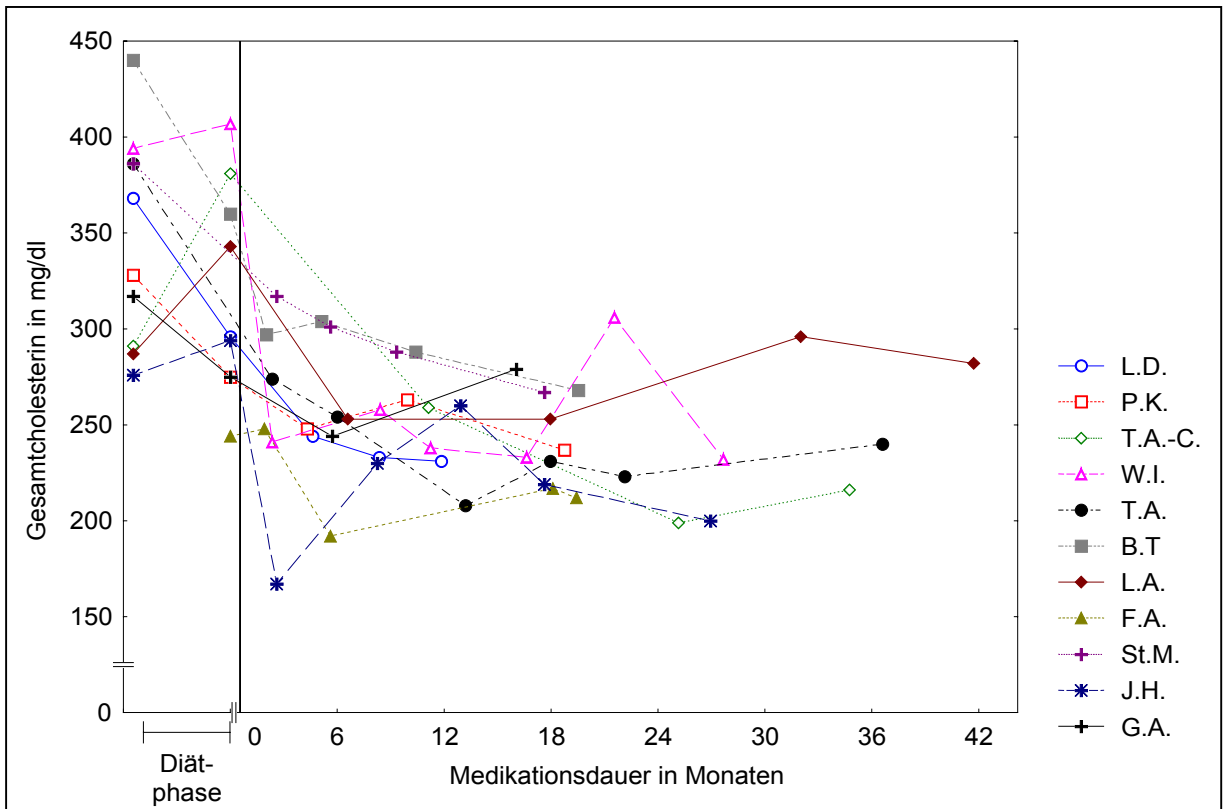


Abb. 4.35 Gesamtcholesterinwerte von 11 Patienten mit guter Compliance

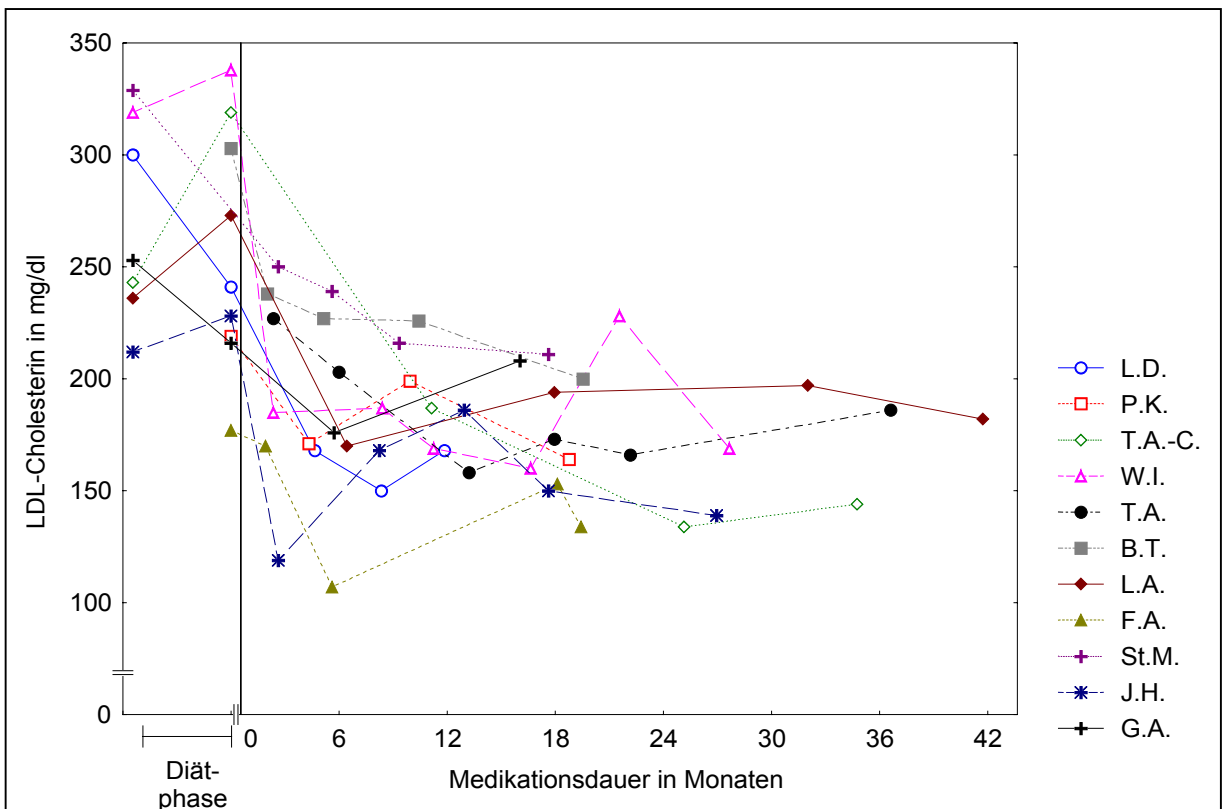


Abb. 4.36 LDL-Cholesterinwerte von 11 Patienten mit guter Compliance

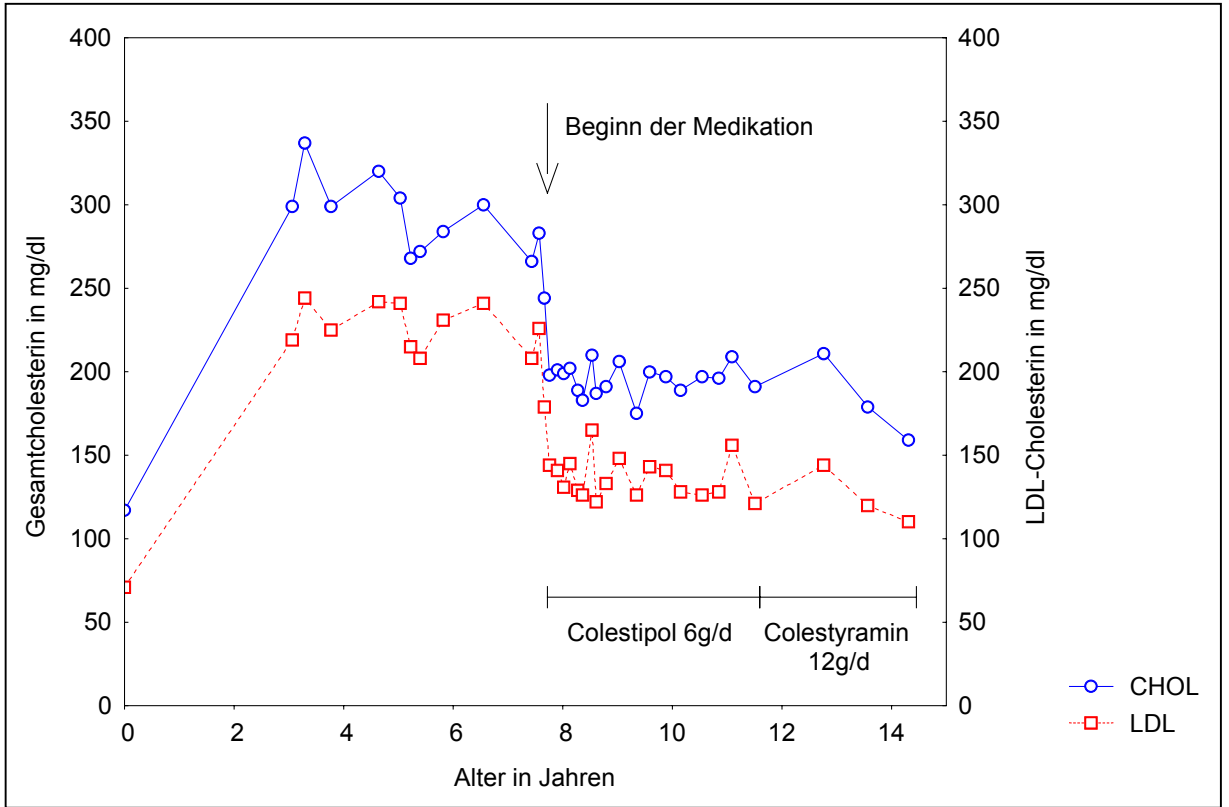


Abb. 4.37 Gesamt- und LDL-Cholesterinwerte der Patientin G.M.-B.

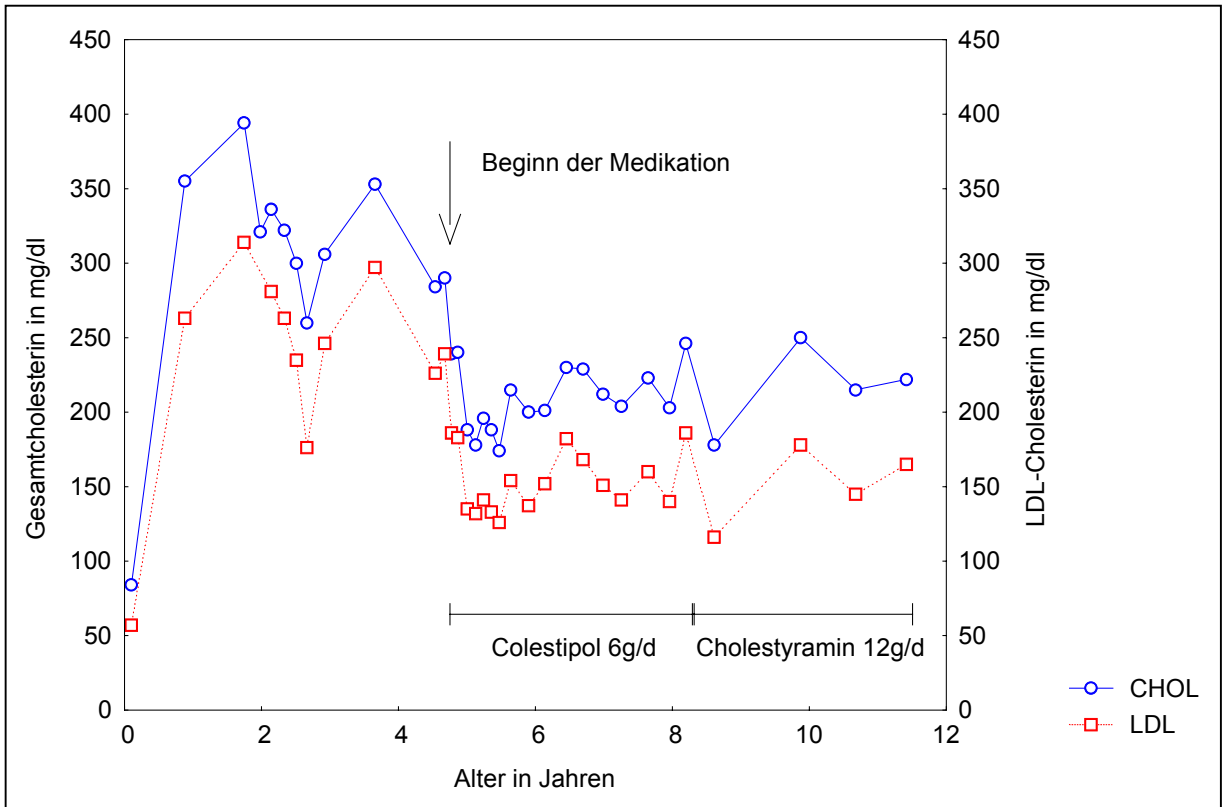


Abb. 4.38 Gesamt- und LDL-Cholesterinwerte der Patientin G.L.

Bei 10 dieser 23 Patienten liegt die bisherige Medikationsdauer unter einem Jahr (Abb. 4.33 und Abb. 4.34), so daß hier von einer guten kurzfristigen Compliance gesprochen werden kann. Die übrigen 13 Patienten (Abb. 4.35–Abb. 4.38) zeigen auch langfristig (Verläufe zwischen 12 und 80 Monaten) eine gute medikamentöse Compliance. Darunter befinden sich 2 Patienten (Abb. 4.37 u. Abb. 4.38), die bereits bei Geburt erhöhte Lipidwerte hatten und deren Verläufe bis zu einem Alter von 15 bzw. 12 Jahren aufgezeichnet wurden. Seit 6,5 Jahren nehmen beide Schwestern Ionenaustauscher ein. Die Patientin G.M.-B. (Abb. 4.37) senkte unter Colestipol (6g/d) ihren maximalen Gesamtcholesterinwert von 337mg/dl auf durchschnittlich 195,5mg/dl, dies liegt zwischen der altersentsprechenden 90^{er} und 95^{er} Percentile. Das LDL-Cholesterin (max. 244mg/dl) reduzierte sich im Mittel auf 136,2mg/dl und erreichte somit die 95^{er} Percentile. Mit der Colestyramineinnahme von 12g/d nahm das Gesamtcholesterin auf 159mg/dl (50^{er} Percentile) und das LDL-Cholesterin auf 110mg/dl (75^{er} Percentile) weiter ab. Insgesamt bedeutet dies eine dauerhafte Senkung der Lipide von über 40%. Ein vergleichbares gutes Ergebnis (Abb. 4.35 und Abb. 4.36) zeigen die Patienten W.I., T.A.(für LDL lagen keine Anfangswerte vor), L.D., T.A.-C.. Der Patient L.F. (Abb. 4.33 und Abb. 4.34) erreichte sogar eine kurzfristige Reduzierung des Gesamtcholesterins um 54% und des LDL-Cholesterins um 69%, so daß seine Lipidwerte auf der 25^{er} Percentile und damit im Normalbereich lagen.

Hingegen weisen 9 von 32 Patienten (28,1%) nur eine mäßige bis gar keine Compliance auf (Abb. 4.39 bis Abb. 4.41). Darunter befinden sich 4 Mädchen und 5 Jungen. Zu Beginn der lipidsenkenden Therapie waren alle älter als 10 Jahre, mit Ausnahme von 2 Kindern. Die Medikation wird mittlerweile von 5 der 9 Patienten schon über ein Jahr (Median 13,3 Monate) fortgeführt. Die mittlere Senkung des Gesamt- und LDL-Cholesterins dieser Gruppe (17% bzw. 20%) liegt unter dem Gesamtdurchschnitt (26,4% bzw. 31,2%). Trotz zum Teil guter anfänglicher Erfolge, wie bei den Patienten M.Rc. und W.C., schwächen sich diese Effekte im Verlauf wieder ab.

Auch bei den Patienten mit guter Compliance (Abb. 4.35 und Abb. 4.36) gibt es während der medikamentösen Behandlung gelegentliche „Ausrutscher“ (W.I.) bzw. rückläufige Tendenzen (J.H.), bedingt z.B. durch Diätfehler, doch führt dies insgesamt nicht zu einer Verweigerungshaltung hinsichtlich der Therapiefortführung.

Vergleicht man die Mediane der Therapielängen (15,4 Monate bei guter und 13,3 Monate bei mäßiger Compliance) beider Gruppen, so kann mit zunehmender Behandlungsdauer nicht auf eine schlechtere medikamentöse Compliance geschlossen werden.

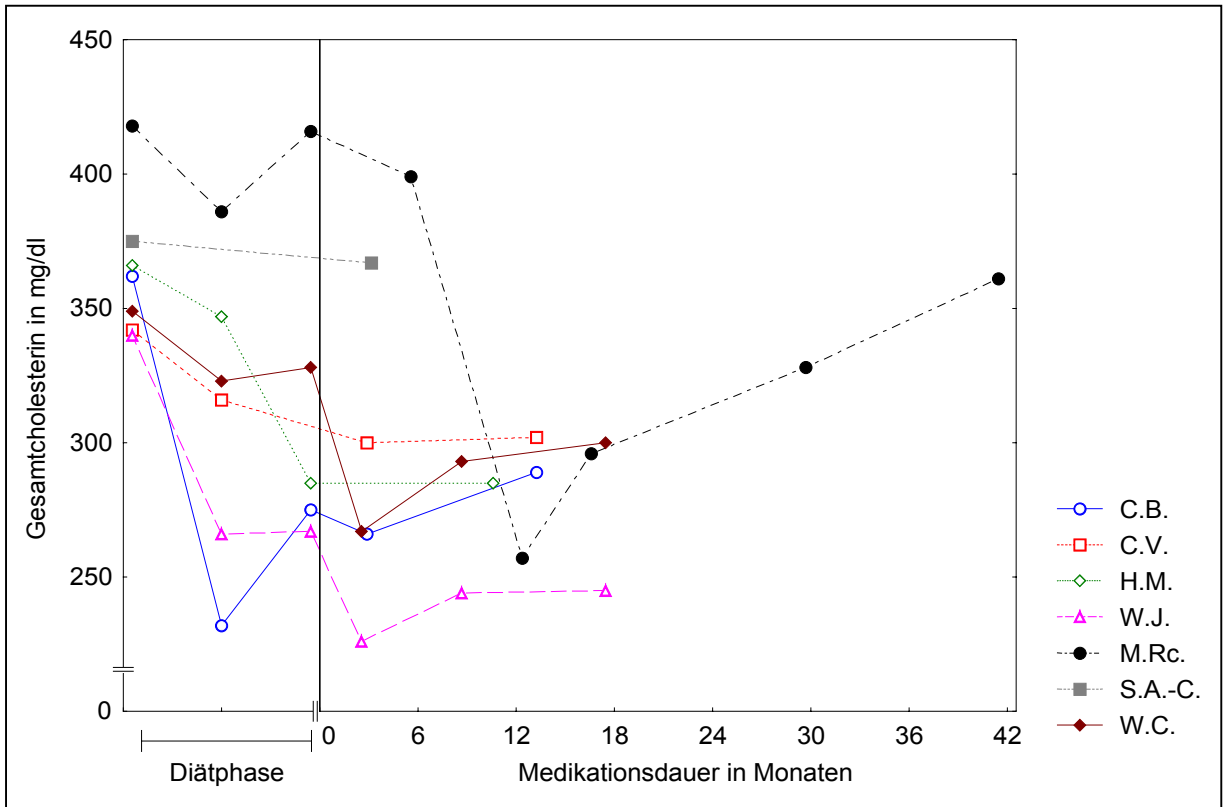


Abb. 4.39 Gesamtcholesterinwerte von 7 Patienten mit schlechter Compliance

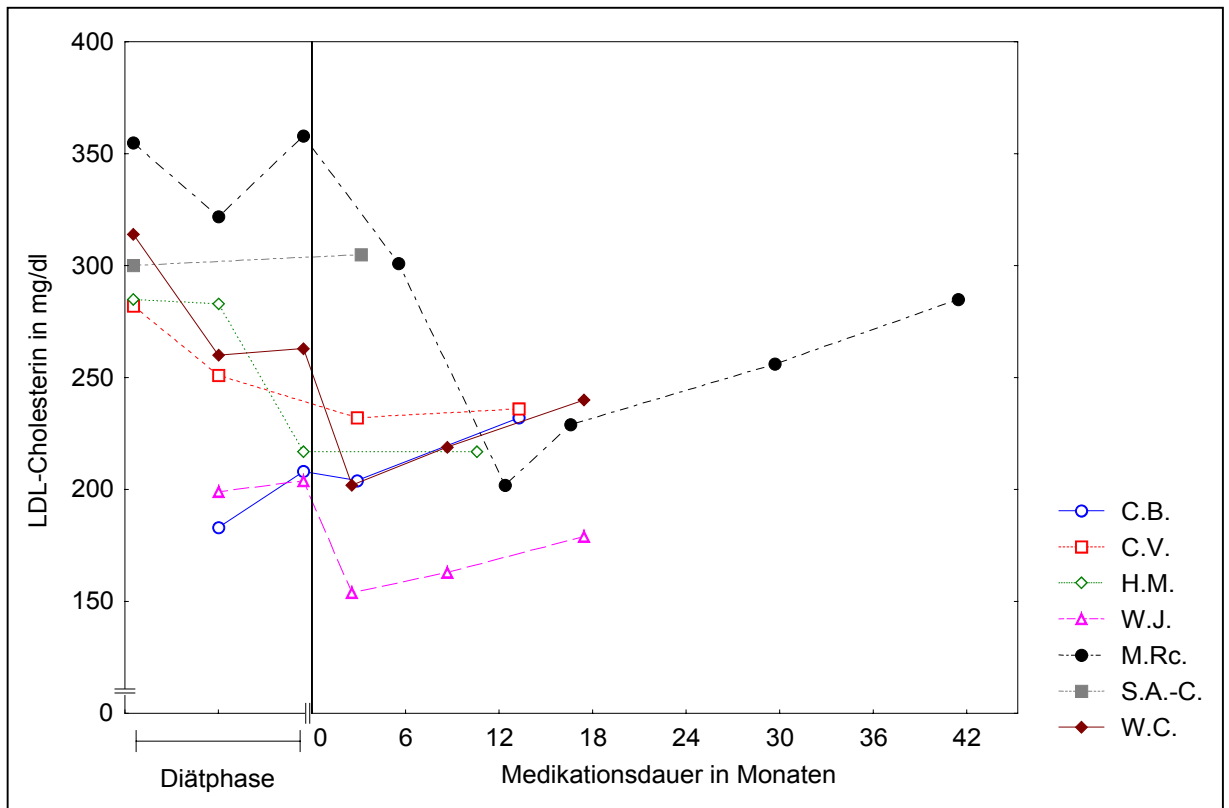


Abb. 4.40 LDL-Cholesterinwerte von 7 Patienten mit schlechter Compliance

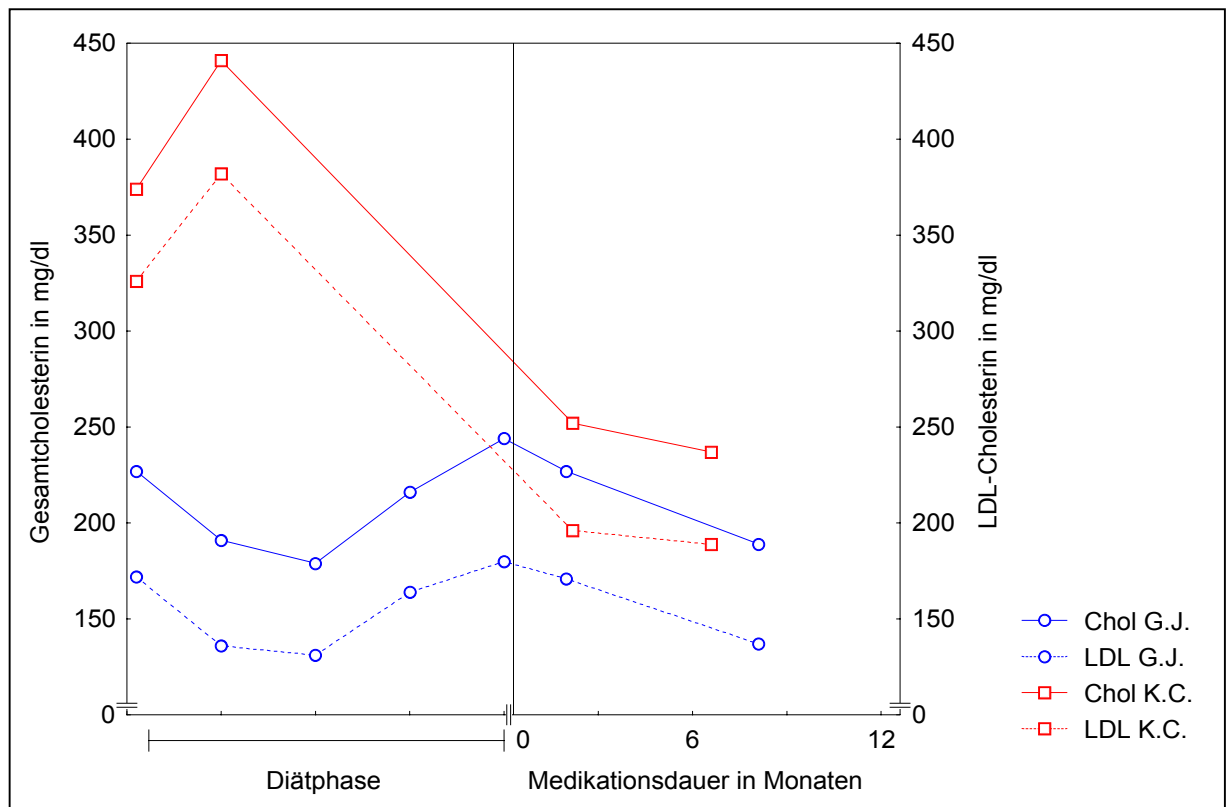


Abb. 4.41 Gesamt- und LDL-Cholesterinwerte der mit HMG-CoA Reduktase Hemmer behandelten Patienten G.J. (Pravastatin) und K.C. (Simvastatin)

Zu den einzelnen Familienverhältnisse, soweit sie aus der Krankenakte hervorgehen, kann folgendes angemerkt werden:

In der Gruppe der Patienten mit guter Compliance sind 8 Elternpaare geschieden und 6 Kinder leben in einer angespannten familiären Situation verschiedenster Art (konfrontatives Verhalten zwischen den Eltern, Krebserkrankung, Todesfall, fehlende Krankheitseinsicht der Eltern). 3 Kinder nehmen das Mittagessen, das lediglich bei einem Kind mäßig cholesterinreduziert ist, im Kindergarten oder in der Schule ein.

In 10 Familien dieser Gruppe (43%) besteht ein erhöhtes KHK-Risiko. 4 Kinder haben Väter bei denen eine frühzeitige koronare Herzerkrankung diagnostiziert wurde und 2 Patienten wurden durch familiäre Todesfälle (Vater bzw. Onkel) direkt mit der letalen Spätfolge eines arteriosklerotischen Gefäßleidens konfrontiert.

In der Gruppe der Patienten mit mäßiger Compliance sind 4 Eltern geschieden. In 3 Familien bestehen besondere Belastungssituationen (Pflege eines Angehörigen, Krankheit oder Verweigerung einer notwendigen Therapie der Hyperlipidämie). 3 Kinder essen ebenfalls mittags in der Schule und bekommen, selbst nach ärztlicher Attestierung keine cholesterinarme Kost.

In den Familien von 5 Patienten dieser Gruppe (55%) existiert ein Risiko hinsichtlich einer KHK-Erkrankung, darunter ein Verwandter der 1. Generation, der an den Folgen eines akuten Herzinfarktes verstarb. Die vorzeitige KHK-Erkrankung vom Vater einer Patientin bedurfte bereits mehrmals einer PTCA Intervention. Bei einer Patientin (G.J.) selbst sind in der

Carotis-Duplex Untersuchung Zeichen beginnender Arteriosklerose gesehen worden (Abb. 4.41).

Zusammengefaßt ist somit festzuhalten, daß weder ein harmonischeres Familiengefüge noch die direkte Konfrontation mit den Spätfolgen einer Hypercholesterinämie nicht zwangsläufig mit einer besseren Therapieeinhaltung einhergeht.

Wie bereits im Kapitel der Nebenwirkungen beschrieben, beanstanden 13 Kinder (zählt man die beiden mit Statinen behandelten Patienten dazu), davon 7 mit mäßiger und 6 mit guter Compliance, die unpraktische Einnahme und den unangenehmen Geschmack der Ionenaustauscher. Die verschiedenen Geschmacksrichtungen werden von den Patienten unterschiedlich beurteilt. Einige bevorzugen das geschmacksneutrale Colestipol Granulat, andere wiederum empfinden ein das nach orange schmeckende Cholestyramin Präparat als angenehmer.

Ein weiterer Versuch, den sandigen Geschmack zu mildern, besteht darin, das Granulat unter das Essen zu mischen oder ausreichend in Flüssigkeit vorquellen zu lassen. Können solche Ratschläge die Kinder nicht zur regelmäßigen Einnahme des Medikamentes ermutigen, dann steht in der Form von sitosterolhaltigen Pastillen eine weitere Alternative zur Verfügung. Die Patienten B.T und F.A. (Abb. 4.35 und Abb. 4.36) profitieren von der Kombination beider lipidsenkender Pharmaka. Trotz alledem können einige Patienten nur sehr schwer motiviert werden (W.C., H.M., S.A.-C., M.Rc.) (Abb. 4.39 und Abb. 4.40). 2 Jugendliche (G.J., K.C.) mußten deshalb und aufgrund gegebener Indikationsstellung auf HMG-CoA-Reduktase Hemmer eingestellt werden (Abb. 4.41).

Andere Nebenwirkungen, wie gastrointestinale Beschwerden, das Auftreten von Karies oder Triglyceriderhöhungen, führten bei 2 Patienten zu einem Umsetzen der Medikation auf β -Sitosterin, aber nicht zu einem Therapieabbruch. Der unangenehme Geschmack und die umständliche Applikationsart führten allerdings bei 6 Patienten zu einer Therapieverweigerungen, folglich verursachen solche subjektiven Unannehmlichkeiten deutlich häufiger Therapieabbrüche als andere Nebenwirkungen und beeinflussen damit wohl am meisten die medikamentöse Compliance.

An dieser Stelle soll nicht unerwähnt bleiben, daß im Laufe der medikamentösen Therapie die Diät nicht vernachlässigt werden darf. Es empfiehlt sich an den Wiedervorstellungsterminen immer mal wieder neue Impulse zu setzen, wie z.B. lösliche Ballaststoffe in Form von Haferkleie mit in die Ernährung einzuführen. Neuerdings ist im Handel auch eine mit Phytosterinen angereicherte Margarine erhältlich.

4.4 Verteilung der Apolipoprotein E-Genotypen

In der Gesamtstichprobe waren alle drei heterozygote als auch homozygote Phänotypen vertreten. Erwartungsgemäß kam der Wildtyp (E3/3) mit 53,8% am häufigsten vor, gefolgt von dem Apo E 3/4-Genotyp mit 32,2%. Deutlich seltener sind die Apo E-Genotypen 4/4 und 2/3 mit 6,4% bzw. 4,3%. Am Ende der Häufigkeitsskala befinden sich die Genotypen E2/4 und 2/2 mit 2,1% und 1,1%. Daraus ergibt sich eine Allelfrequenz für das Wildallel (ϵ 3) von 72%, für das Allel ϵ 4 eine von 23,6% und für das Allel ϵ 2 eine von 4,3%.

Für die Hypercholesterinämie Patienten werden im Verhältnis ähnliche Häufigkeiten und Allelfrequenzen berechnet. Der homozygote Apo E 2/2-Genotyp, der in der Gesamtstichprobe nur einmal vertreten war, ist hier nicht zu finden. Die genauen Werte gehen aus der Tabelle 4.3 hervor. Vergleicht man die Allelfrequenzen aller Hypercholesterinämie Patienten (ϵ 2 1,3%, ϵ 3 77%, ϵ 4 21,6%) mit denen unter ihnen, die eine zusätzliche medikamentöse Therapie erhalten, so erhöht sich die Frequenz des Wildallels auf 81,2%, die des Allels ϵ 4 erniedrigt sich auf 17,2%.

In der Gruppe der gemischten Hyperlipidämie kommen die Apo E-Genotypen 2/2, 2/3 und 2/4 mit je 7,1% gleich häufig vor. Auffällig ist, daß im Gegensatz zu den anderen Gruppen hier der heterozygote Apo E 3/4-Genotyp mit 35,7% am häufigsten vertreten ist. Der Wildtyp liegt mit 28,6% an zweiter und der homozygote Apo E 4/4-Phänotyp mit 14,3% an dritter Stelle der Häufigkeitsverteilung. Somit errechnet sich für das Allel ϵ 4 eine Allelfrequenz von 64,3%, für das Allel ϵ 3 eine von 21,4% und für das Allel ϵ 2 eine von 14,3%.

Vollständigkeitshalber ist in der nachfolgenden Tabelle die Apo E Genotypverteilung auch für die Hypertriglyceridämie Patienten mit angegeben.

| Hyperlipidämie (Anzahl) | Apo E Genotypen (in %) | | | | | | Allelfrequenzen (in %) | | |
|--|------------------------|------------|-------------|-------------|------------|------------|------------------------|--------------|--------------|
| | 2/2 | 2/3 | 3/3 | 3/4 | 4/4 | 2/4 | ϵ 2 | ϵ 3 | ϵ 4 |
| Hypercholesterinämie (n=74) | 0,0 | 1,3 | 59,7 | 31,2 | 5,2 | 1,3 | 1,3 | 77,0 | 21,6 |
| +med. Therapie (n=32) | 0,0 | 0,0 | 66,7 | 24,2 | 3,0 | 3,0 | 1,6 | 81,2 | 17,2 |
| gemischte Hyperlipidämie (n=14) | 7,1 | 7,1 | 28,6 | 35,7 | 14,3 | 7,1 | 14,3 | 21,4 | 64,3 |
| Hypertriglyceridämie (n=5) | 0,0 | 40,0 | 20,0 | 40,0 | 0,0 | 0,0 | 20,0 | 60,0 | 20,0 |
| Gesamtstichprobe (n=93) | 1,1 | 4,3 | 53,8 | 32,2 | 6,4 | 2,1 | 4,3 | 72,0 | 23,6 |

Tab. 4.3 Häufigkeiten der Apo E Genotypen und Allelfrequenzen

4.5 Verteilung des Lipoprotein (a) und der familiären KHK-Belastung

Wie das Säulenhistogramm (Abb. 4.42) der Gesamtstichprobe veranschaulicht, besteht hinsichtlich der Lipoprotein (a)-Konzentration eine starke Streuung. Der höchste Wert wurde mit 189 mg/dl gemessen. Die Hälfte aller hyperlipidämischen Patienten haben Lipoprotein (a)-Spiegel zwischen 3 mg/dl und 36 mg/dl. Daraus ergibt sich eine linksschiefe Verteilung mit einem Median von 10,5 mg/dl.

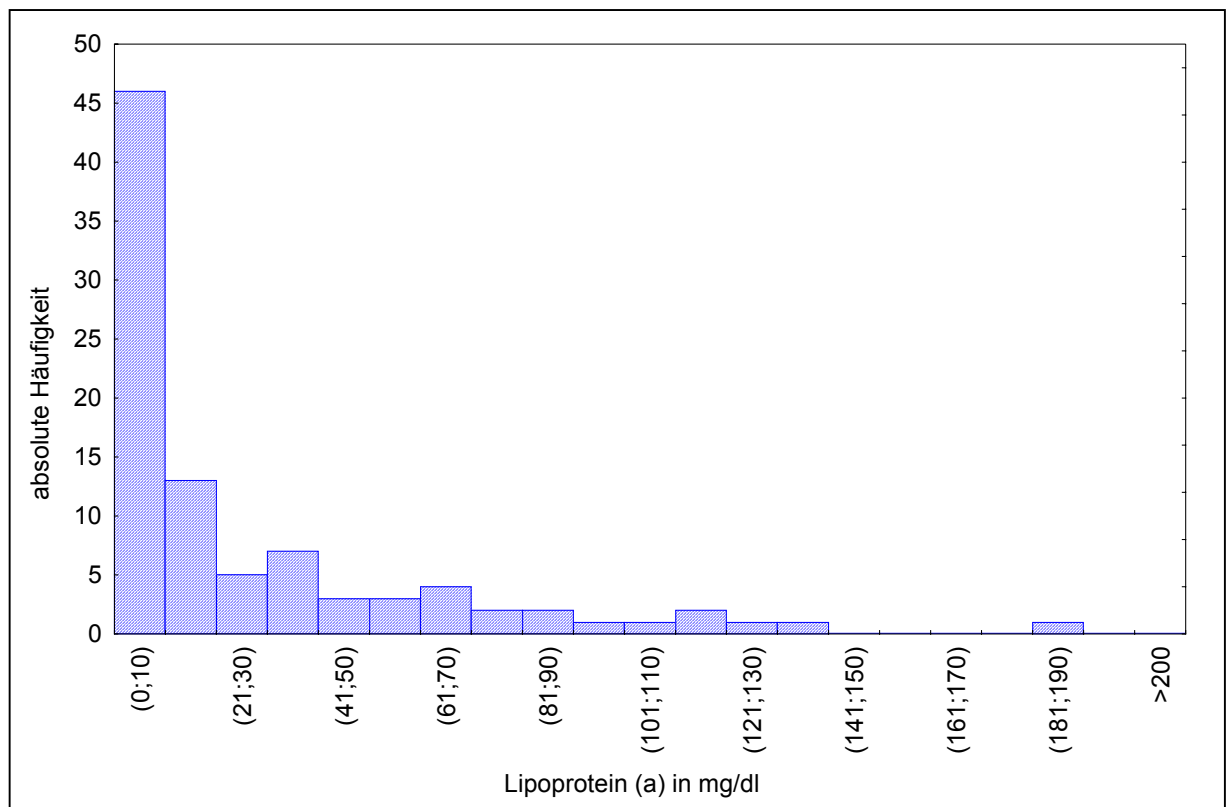


Abb. 4.42 Lipoprotein (a) Verteilung in der Gesamtstichprobe (n=93)

Insgesamt befinden sich in der Gesamtstichprobe 28 Patienten mit einem erhöhten Lipoprotein (a)-Wert ($Lp(a) > 30 \text{ mg/dl}$). Von diesen 28 Kindern haben 19 Patienten eine Hypercholesterinämie, darunter befinden sich auch 8 Kinder, die eine zusätzliche medikamentöse Therapie erhalten. Unter den Patienten mit gemischter Hyperlipidämie bzw. Hypertriglyceridämie weisen 8 Kinder bzw. eine Jugendliche, eine Erhöhung des Lipoprotein (a) auf.

Eine familiäre Belastung in bezug auf eine koronare Herzerkrankung (KHK) ist in den Familien von 45 Patienten festzustellen. 34 Kinder stammen aus Familien ohne erhöhtem KHK-Risiko. Wie eingangs erwähnt, konnte bei den übrigen 14 Patienten die Frage nach einer frühzeitigen bzw. gehäuften familiären KHK-Erkrankung nicht eindeutig beantwortet werden. Betrachtet man auch hier die jeweilige Fettstoffwechselstörung der 45 Patienten mit positiver KHK-Familienanamnese, so haben die meisten, nämlich 37 Kinder, eine Hypercholesterinämie. Davon werden 16 Kinder mit Anionenaustauscherharzen behandelt.

Ein erhöhtes KHK-Risiko läßt sich bei 7 Jugendlichen mit gemischter Hyperlipidämie und bei einer Jugendlichen mit Hypertriglyceridämie eruieren.

Bei insgesamt 17 Patienten wurde neben der Hyperlipoproteinämie auch eine Erhöhung des Lipoprotein (a) diagnostiziert. Die nachfolgende Tabelle (Tab. 4.4) faßt die Ergebnisse zusammen.

| Hyperlipoproteinämie | Anzahl | Erhöhtes Lp(a) | Erhöhtes KHK-Risiko | Erhöhtes Lp(a) und erhöhtes KHK-Risiko |
|--|---------------|----------------------------|----------------------------|---|
| Hypercholesterinämie [+med. Therapie] | 74 [32] | 19 (25,7%) [8 (25,0%)] | 37 (50,0%) [16 (50,0%)] | 12 (16,2%) [5 (15,6%)] |
| Gemischte HLP | 14 | 8 (57,1%) | 7 (50,0%) | 4 (28,5%) |
| Hypertriglyceridämie | 5 | 1 (20,0%) | 1 (20,0%) | 1 (20,0%) |
| Gesamtstichprobe | 93 | 28 (30,1%) | 45 (48,0%) | 17 (18,2%) |

Tab. 4.4 Häufigkeiten der Lipoprotein (a)-Wert Erhöhungen und des familiären Risikos, prozentualer Anteil in der jeweiligen Gruppe in Klammern gesetzt.

Die Lipid- und Lipoprotein (a)-Werte der Patienten mit einer familiären KHK-Belastung unterscheiden sich nicht signifikant von den der Patienten ohne ein familiär erhöhtes KHK-Risiko. Die Patienten mit einer positiven KHK-Familienanamnese haben einen um 10mg/dl höheren Lipoprotein (a) Median und durchschnittlich um 7,5 mg/dl bzw. 14,4 mg/dl höhere Gesamt- und LDL-Cholesterinwerte. Die Apolipoproteine B und A-I werden um 15,9 mg/dl bzw. 6,3 mg/dl in dieser Gruppe ebenfalls höher gemessen. Hingegen ist der HDL-Cholesterin- und der Triglyceridspiegel um 2,3 mg/dl bzw. 44,9 mg/dl niedriger. Vergleiche hierzu die Abb. 4.43 und Abb. 4.44.

In der Gruppe der Patienten ohne eine familiäre KHK-Belastung beträgt der Median des Lipoprotein (a) 6 mg/dl. Das Gesamt- und LDL-Cholesterin werden mit 280,6 mg/dl bzw. 197 mg/dl gemessen. Die HDL-Cholesterinkonzentration bestimmt sich auf 50,3 mg/dl und der Triglyceridwert auf 165,4 mg/dl. Die Plasmaspiegel der Apolipoproteine B und A-I nehmen Werte von 130,9 mg/dl und 124,3 mg/dl an.

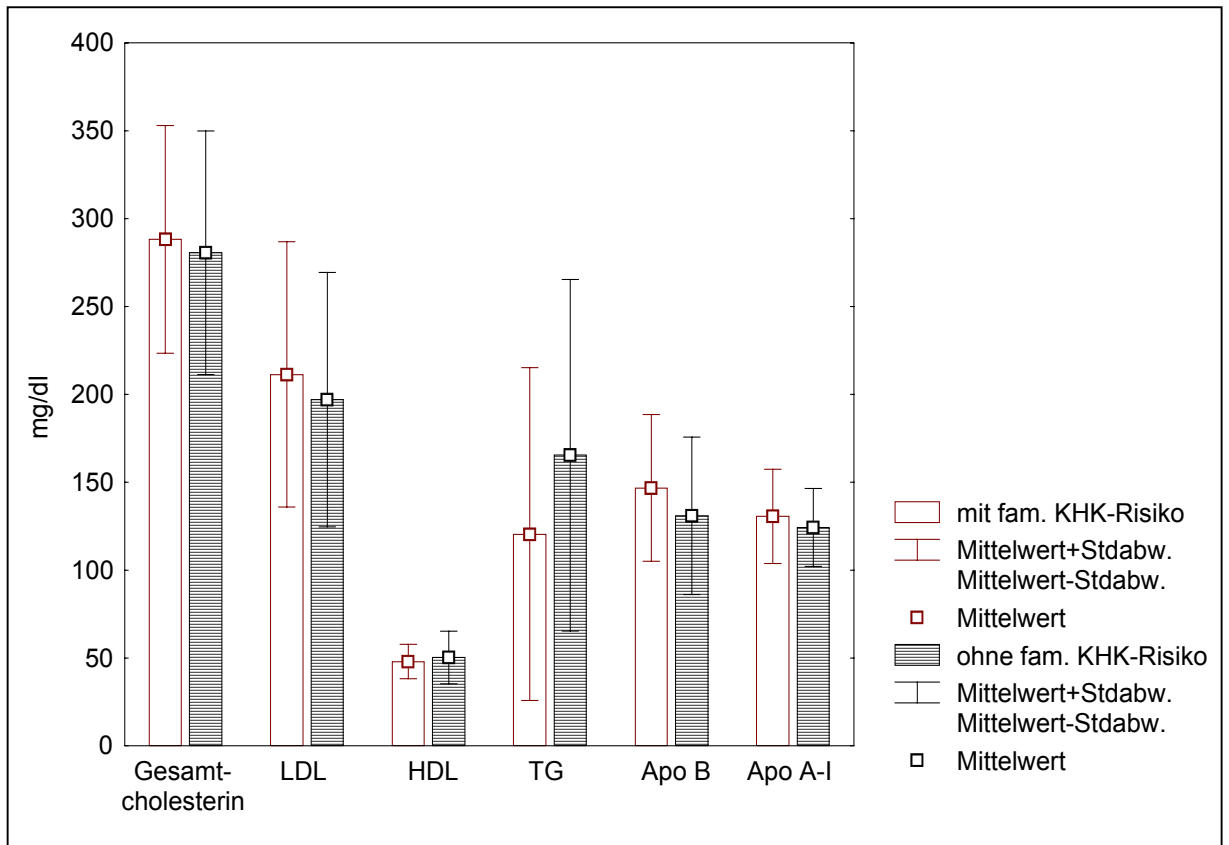


Abb. 4.43 Vergleich der Lipidwerte und Apolipoprotein-Konzentrationen zwischen den Patienten mit und ohne familiäres KHK-Risiko (LDL: LDL-Cholesterin, HDL: HDL-Cholesterin, TG: Triglyceride, Apo B: Apolipoprotein B, Apo A-I: Apolipoprotein A-I)

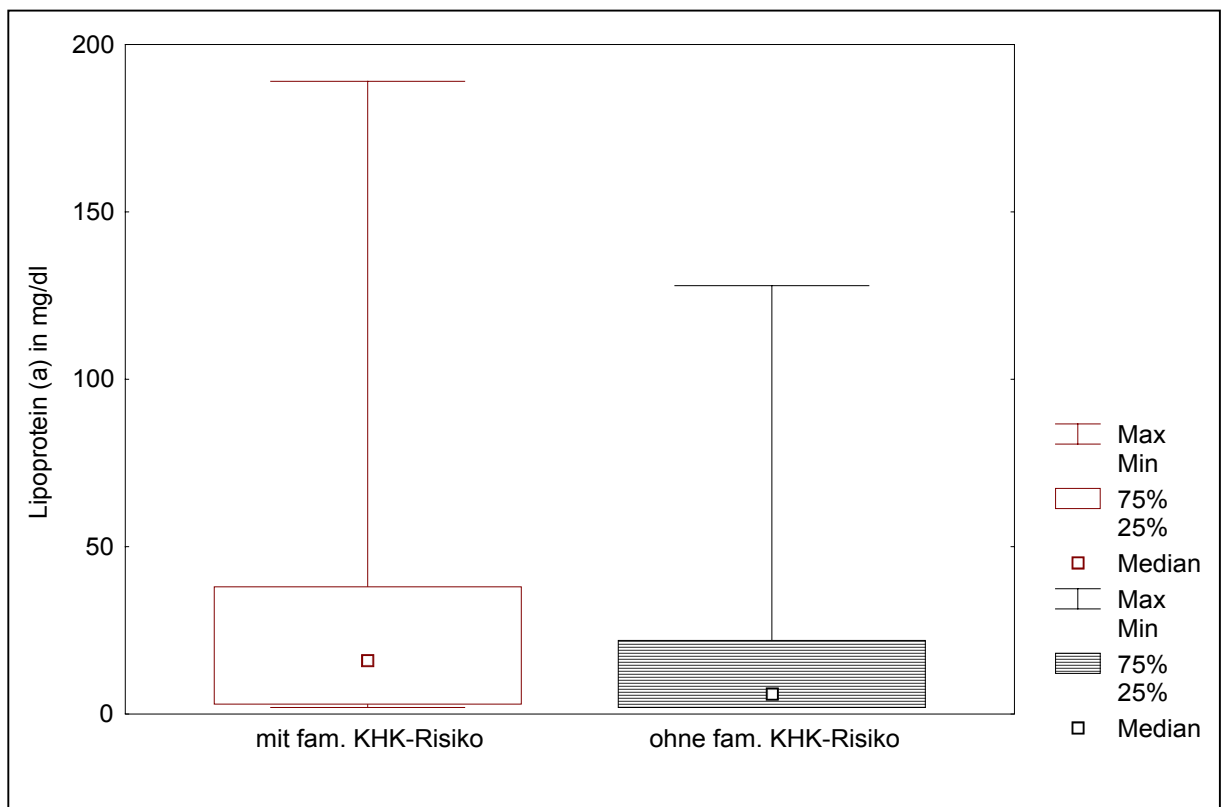


Abb. 4.44 Vergleich der Lipoprotein (a)-Konzentrationen zwischen den Patienten mit und ohne familiäres KHK-Risiko

4.6 Korrelation zwischen der Lipoprotein (a)-Konzentration und den Cholesterinwerten

In den beiden nachfolgenden Abbildungen (Abb. 4.45 und Abb. 4.46) sind die Ausgangswerte des Gesamt- und LDL-Cholesterins in Abhängigkeit von den Lipoprotein (a)-Werten für die Gesamtstichprobe dargestellt. Wie man erkennt, sind im Normbereich liegende Lipoprotein (a)-Konzentrationen sowohl mit niedrigen als auch mit deutlich erhöhten Cholesterinwerten assoziiert. Vergleicht man die Lipidwerte bei einem Lipoprotein (a)-Spiegel zwischen 70mg/dl und 90mg/dl, so findet man auch hier leicht bis stark erhöhte Gesamt- und LDL-Cholesterinwerte. Der Spearman-Korrelationskoeffizient mit 0,08 für das Gesamtcholesterin und mit 0,06 für das LDL-Cholesterin, zeigt, daß keine erkennbare Korrelation zwischen den Lipoprotein (a)-Konzentrationen und den Gesamt- und LDL-Cholesterinkonzentrationen vorliegt.

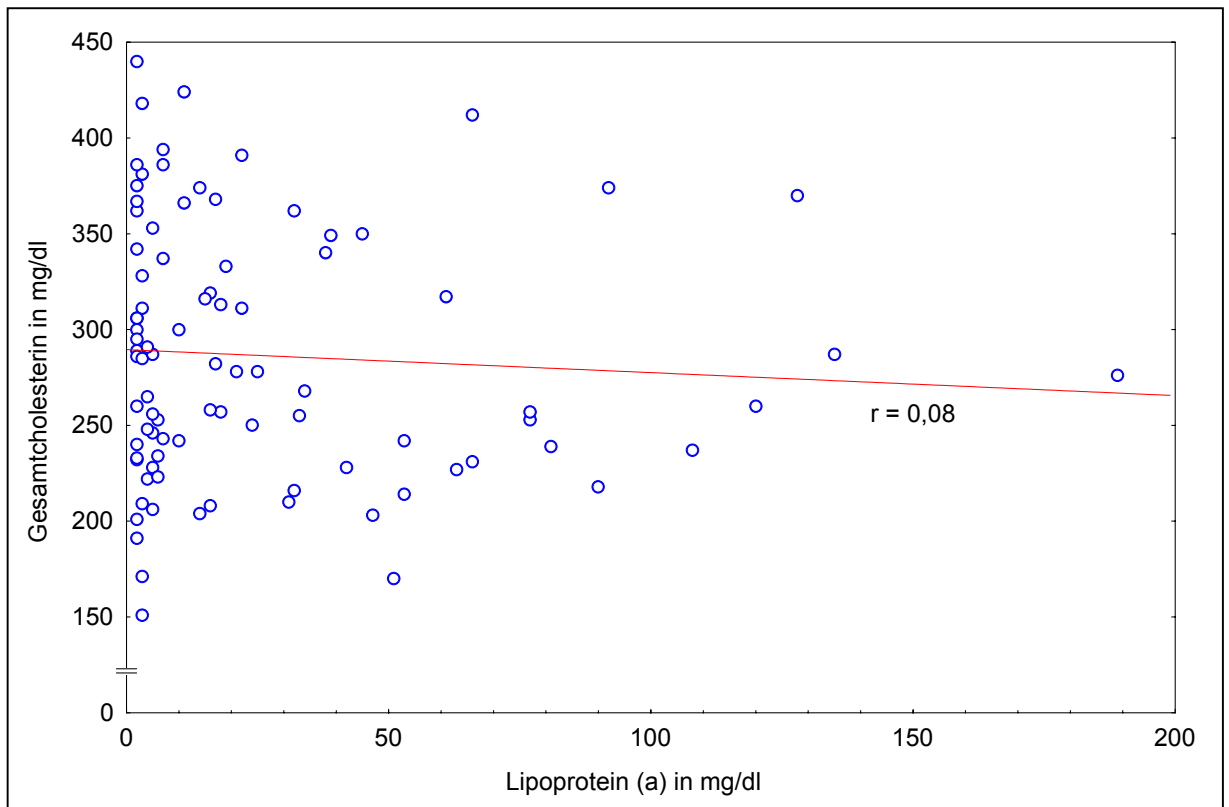


Abb. 4.45 Gesamtcholesterinwerte in Abhängigkeit der Lipoprotein (a)-Werte in der Gesamtstichprobe

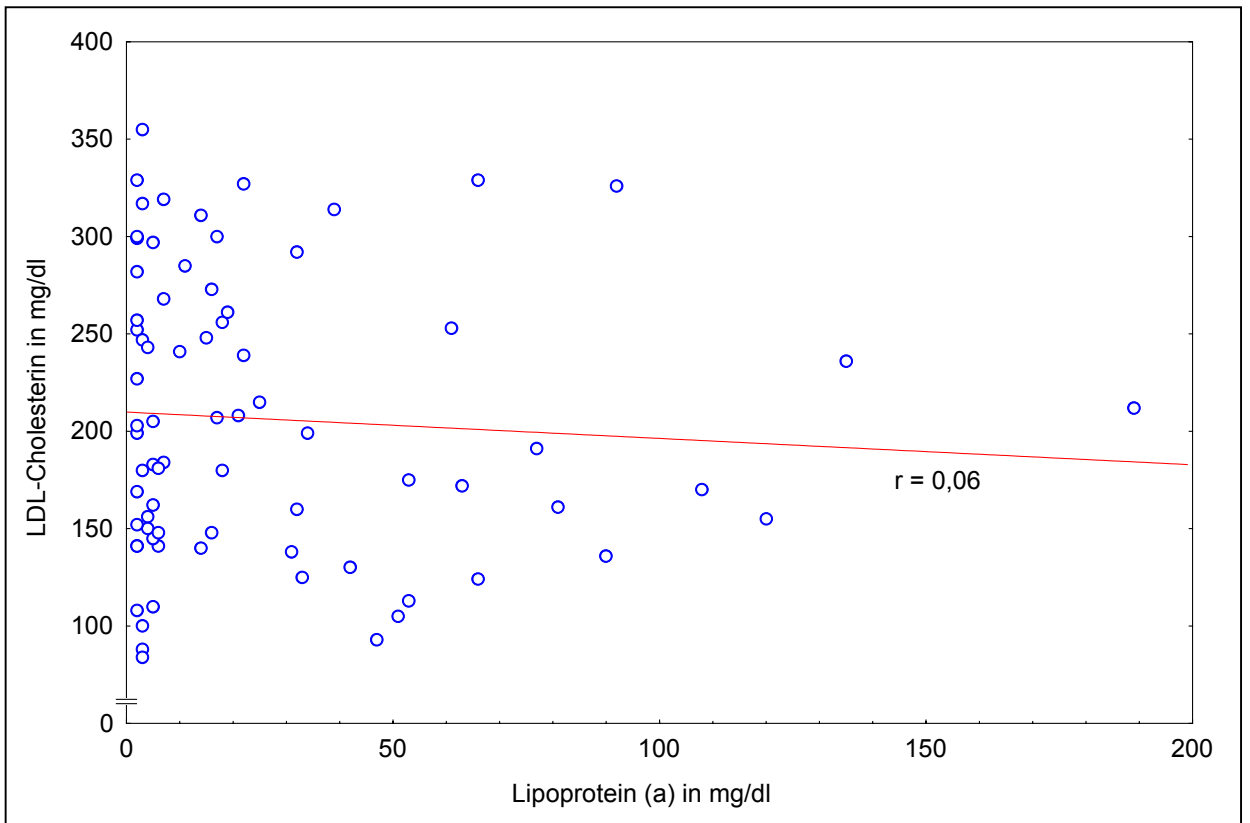


Abb. 4.46 LDL-Cholesterinwerte in Abhängigkeit der Lipoprotein (a)-Werte in der Gesamtstichprobe

5 Diskussion

Das Hauptaugenmerk dieser Untersuchung lag erstens darin, den diätetischen Erfolg einer fett- und cholesterinarmen, sowie fettmodifizierten Ernährungsumstellung bei Kindern mit unterschiedlichen Hyperlipidämien in bezug auf ihre Lipidwertveränderungen zu quantifizieren und zweitens darin, bei Hypercholesterinämie Patienten die Effektivität der Gallensäureaustauscherharze hinsichtlich der lipidsenkenden Wirkung und des Nebenwirkungsspektrums, sowie die medikamentöse Compliance zu untersuchen.

5.1 Diätetischer Einfluß auf die Lipoproteinkonzentration

In der **Gruppe der hypercholesterinämischen Kinder**, die nur diätetisch behandelt wurden, sank das Gesamt- und LDL-Cholesterin in einem Zeitraum von 3,4 Monaten signifikant um 10% bzw. 9,8% ($p < 0,001$). Dieser Erfolg setzte sich im Verlauf der darauf folgenden 4,9 Monate weiter fort. Das Apolipoprotein B nahm entsprechend um 13,2% ab. Das HDL-Cholesterin und auch die Triglyceridkonzentration zeigte während der cholesterin- und fettarmen Ernährungsphase keine signifikanten Veränderungen im Vergleich zu der Zeit vor der Ernährungsumstellung. Das Apolipoprotein A-I stieg, im Gegensatz zu dem unveränderten Verlauf des HDL-Cholesterins, stetig an.

Betrachtet man die Ergebnisse in den beiden Altersgruppen (jünger und älter als 10 Jahre), so zeigen die Mädchen und Jungen hinsichtlich der Gesamt- und LDL-Cholesterinwerte unterschiedliche, nicht signifikante Dynamiken. Mädchen, die jünger als 10 Jahre alt waren, profitierten am Anfang stärker von der Ernährungsmodifikation als die gleichaltrigen Jungen. Im weiteren Verlauf schwächte sich diese Wirkung allerdings wieder ab. Die Jungen der gleichen Altersgruppe verzeichneten hingegen erst im Verlauf eine deutlichere Reduzierung ihrer Gesamt- und LDL-Cholesterinspiegel als die Mädchen. Somit erzielten die Jungen in der Altersklasse jünger als 10 Jahre insgesamt eine 15,5% bzw. 16,3%-ige Gesamt- und LDL-Cholesterinsenkung und die Mädchen eine von 8,8% bzw. von 9,8%.

In der Altersgruppe älter als 10 Jahre verringerte sich das Gesamtcholesterin bei beiden Geschlechtern unter Diät um etwa den gleichen Prozentwert. Nur in bezug auf die LDL-Cholesterinkonzentration ergibt sich bei den Jungen eine stärkere Reduzierung (9,4%) als bei den Mädchen (5,9%).

Erwähnenswert ist, daß die Triglyceridwerte der älter als 10 Jahre alten Mädchen zu Beginn der Ernährungsumstellung entsprechend den alters- und geschlechtsspezifischen Percentilen der LRC-Studie um über 10mg/dl höher als die der gleichaltrigen Jungen lagen. Dieser Unterschied blieb während der Diätphase bestehen und wuchs sogar an.

Eine lipidsenkende Diät, so wie sie in Form der Step I Diät von dem National Cholesterol Education Program empfohlen wird, die weniger als 30% des täglichen Kalorienbedarfs in Form von Fett, nicht mehr als 10% an gesättigten und mindestens je 10% an einfach und

mehrfach ungesättigten Fettsäuren enthält und die tägliche Cholesterinzufuhr von 300mg nicht übersteigt, senkt, wie in dieser Untersuchung gezeigt wurde, signifikant die Gesamt- und LDL-Cholesterinkonzentrationen im Plasma. Das Ausmaß der Cholesterinsenkung ist allerdings von zahlreichen Faktoren abhängig, wie Höhe der Ausgangslipidwerte, Art der Fettstoffwechselstörung, Körpergewichtsreduktion und natürlich auch von den individuell genetischen Determinanten. Vergleichbare Studien, die ein ähnliches Patientenkollektiv zugrunde legen wie in dieser Untersuchung, erreichten 8% bis 19%ige Reduzierungen des Gesamtcholesterins [Fitch et al. 1997, Sanchez-Bayle et al. 1994, The Dietary Intervention Study in Children (DISC)1995]. In der DISC-Studie wurden 334 Kinder im Alter von durchschnittlich 9 Jahren in der Interventionsgruppe mit einer cholesterinarmen und fettreduzierten Diät (Step II) über 3 Jahre behandelt. Der LDL-Cholesterinspiegel sank um 11,8% und das Gesamtcholesterin um 8,3%. Letzterer Wert deckt sich mit dem Ergebnis von Fitch et al. bei dem 200 Kinder, im Mittel 7 Jahre alt, für 2 Jahren entsprechend einer Step I Diät therapiert wurden. Einen weitaus deutlicheren Erfolg erzielten Sanchez-Bayle et al., die 451 Kinder im Alter zwischen 2 und 18 Jahren unter Step I und Step II Diät in einem Zeitraum zwischen 6 und 24 Monaten beobachteten. Das Gesamt- und LDL-Cholesterin reduzierte sich nach einem Jahr signifikant um 17,5% bzw. 23,7%. Die Konzentration des Apolipoprotein A-I stieg und die des Apolipoprotein B 100 nahm ab. Für beide Apolipoproteine ließen sich bei Sanchez-Bayle et al. signifikante Ergebnisse errechnen.

In dieser Untersuchung fand sich ähnliche Dynamik, die Apolipoprotein A-I Konzentration nahm während der Diätphase tendenziell zu und der Apolipoprotein B 100 Serumspiegel nahm mäßig ab.

In den o. g. vergleichbaren Studien wurden sowohl Zu- als auch Abnahmen der HDL-Cholesterinwerte verzeichnet, so daß eine eindeutige Aussage hinsichtlich einer Veränderung im HDL-Cholesterinspiegel unter einer cholesterin- und fettarmen Diät nicht möglich ist. Dies beruht wohl darauf, daß die HDL-Cholesterinkonzentration neben dem Anteil an mehrfach ungesättigten Fettsäuren in der Nahrung auch von der körperlichen Aktivität und vom Körpergewicht beeinflusst wird.

In dieser Studie blieben die HDL-Cholesterinwerte hingegen unverändert, obwohl auf eine ausreichend hohe Zufuhr von mehrfach ungesättigten Fettsäuren geachtet wurde und die Kinder zu mehr sportlicher Aktivität angeregt wurden. Auch eine Differenz der HDL-Cholesterinkonzentrationen zwischen Mädchen und Jungen war nicht eindeutig festzustellen.

In dieser Studie konnte gezeigt werden, daß die Gesamt- und LDL-Cholesterinwerte hypercholesterinämischer (Typ IIa) Kinder unter einer cholesterinarmen, fettreduzierten sowie fettmodulierenden Diät, gemäß den Ernährungsrichtlinien des National Cholesterol Education Program, innerhalb von etwa 8 Monaten signifikant um 10% bzw. 9,8% abnahmen. Damit erzielte diese Untersuchung, verglichen mit oben genannten Studien, die

Kinder mit milder Hypercholesterinämie und nach der NCEP empfohlenen Diät therapierten, ein ähnliches Ergebnis. Allerdings sollte bei diesem Vergleich die unterschiedlichen Beobachtungszeiträume nicht unberücksichtigt bleiben. Im Gegensatz zu dieser Studie, beziehen sich die Ergebnisse o.g. Studien auf mehrjährige Verlaufsbeobachtungen.

Wie bereits schon erwähnt wurde, profitieren Mädchen und Jungen unterschiedlich von den diätetischen Maßnahmen. Bei den Jungen ergab sich eine insgesamt leicht stärkere Gesamt- und LDL-Cholesterinsenkung. In der DISC-Studie werden bei Jungen während der Pubertät signifikant deutlich niedrigere LDL-Cholesterinspiegel gemessen als bei den Mädchen. Untersuchungen ergaben, daß während der Adoleszenz in beiden Geschlechtern die Gesamtcholesterinwerte fallen [Morrison et al. 1978, Guo et al. 1993], bei Mädchen geringfügiger als bei Jungen [Lauer et al. 1988, Srinivasan et al. 1991]. Andererseits kann neben dem hormonellem Einfluß auch die diätetische Compliance Ursache für die Differenz zwischen Jungen und Mädchen sein. Da letzteres in dieser Untersuchung nur subjektiv, nach Einschätzung der Kinderärztin, und somit in eingeschränktem Maße erfaßt wurde, besteht hier noch Klärungsbedarf. Ernährungsprotokolle bieten eine gute Möglichkeit, die einzelnen Nahrungskomponenten zu erfassen und deren Energiegehalt in der Ernährung zu bestimmen. Zudem beobachtete man sowohl bei Erwachsenen als auch bei Kindern, daß eine regelmäßige Diätberatung durch eine Diätassistentin langfristig die diätetische Compliancerate erhöht [Kuehl et al. 1993, Denke 1995]. Folglich ist die Ausschöpfung diätetischer Maßnahmen bei intensiver Diätbetreuung besser, was nichts anderes bedeutet, als daß die initiale Senkung der Cholesterinwerte beibehalten bzw. zu einer weiteren Absenkung führen kann.

Bei Kindern mit **gemischter Hyperlipidämie** konnte in dieser Studie nach der Ernährungsumstellung, entsprechend den NCEP-Richtlinien, eine Abnahme aller Lipidwerte sowie der Apolipoproteine B und A-I beobachtet werden. Am stärksten reduzierte sich am Ende der etwa 7-monatigen langen Diätphase das LDL-Cholesterin sowie das damit assoziierte Apolipoprotein B um je 25,4%. Die Plasmakonzentrationen von Gesamt-, HDL-Cholesterin und Triglyceriden sanken um 17,5%, 24,5% und 15,1%. Obwohl dies zahlenmäßig deutliche Reduzierungen sind, konnte während der diätetischen Behandlung keine signifikanten Abweichungen, gemäß der Bonferroni-Korrektur, zu den Ausgangswerten vor der Ernährungsumstellung festgestellt werden.

In dieser Gruppe waren 8 Kinder (57,1%) adipös, ihr Body-mass-Index (BMI) lag infolgedessen über der alters- und geschlechtsspezifischen 97^{er} Percentile. Die durchschnittliche HDL-Cholesterinkonzentration betrug vor der Diät 49,5mg/dl, was in etwa einem Wert zwischen der 25^{er} und 50^{er} Percentile entspricht und somit mit dem HDL-Cholesterinausgangswert der Hypercholesterinämie Gruppe vergleichbar ist. In diesem Zusammenhang fällt die deutliche Verminderung des HDL-Cholesterinspiegels um 24,5% während der Diätphase auf. Contaldo et al. stellten fest, daß während einer

Gewichtsabnahme das HDL-Cholesterin zunächst abnimmt und anschließend, nach Abschluß der Gewichtsreduzierung, wieder deutlich über den Ausgangswert ansteigt. Ob der Grund für die verminderten HDL-Cholesterinwerte in einer solchen Gewichtsabnahme zu finden ist, läßt sich aus den Verläufen der BMI-Percentilen dieser Gruppe nicht ersehen.

Bei zwei der 14 Kinder, die aufgrund der gemischten Hyperlipidämie behandelt wurden, fand sich bei der genetischen Untersuchung des Lipoproteinlipasegens nach Polymorphismen die Asparagin 291→ Serin Mutation, die mit erhöhten Triglycerid- und niedrigen HDL-Cholesterinwerten assoziiert ist, insbesondere dann, wenn zusätzlich der Body-mass-Index erhöht ist. Solch eine Konstellation konnte nur hinsichtlich der ausgeprägten Adipositas bei einem der beiden Patienten nachvollzogen werden.

Umfangreichere Studien, die die Effektivität einer cholesterin- und fettarmen Diät bei gemischter Hyperlipidämie untersuchen, liegen nur für das Erwachsenenalter vor. Dies liegt wohl daran, daß sich diese Fettstoffwechselstörung erst in der Adoleszenz bzw. im jungen Erwachsenenalter manifestiert.

Die **Gruppe der Hypertriglyceridämie** umfaßte als kleinste Gruppe nur 5 Patienten, so daß eine statistische Aufarbeitung der Daten nicht möglich war. Interessanterweise waren 4 dieser 5 Patienten (80%) adipös. Eine HDL-Minderung, die in der Gesamtstichprobe lediglich nur dreimal diagnostiziert wurde, stellte man bei 3 der 5 hypertriglyceridämischen Kinder fest. Es fällt auf, daß selbst in diesem kleinen Stichprobenumfang von 5 Patienten die enge Assoziation von erhöhten Triglyceridwerten, Adipositas und vermindertem HDL-Cholesterin wiederzufinden ist.

5.2 Medikamentöser Einfluß auf die Lipoproteinkonzentration

Alle Kinder mit einer Hypercholesterinämie Typ IIa, die unter einer cholesterin- und fettarmen sowie fettmodulierenden Diät keine LDL-Cholesterinsenkung unter 190mg/dl erreichten oder einen LDL-Cholesterinwert über 160mg/dl hatten und außerdem mindestens einen weiteren arteriosklerotischen Risikofaktor (z.B. familiäres KHK-Risiko, erhöhtes Lipoprotein (a)) aufwiesen, wurden zusätzlich mit Ionenaustauscherharzen behandelt. Insgesamt wurde bei 30 Patienten eine zusätzliche medikamentöse Therapie eingeleitet. Darunter senkte sich innerhalb der nächsten 3,8 Monate das LDL-Cholesterin signifikant ($p < 0,001$) um 31,2%. Für das Gesamtcholesterin läßt sich sogar über einen Zeitraum von etwa 9 Monaten auf gleichem Signifikanzniveau eine Reduzierung um 26,4% nachweisen. Die HDL-Cholesterinkonzentration blieb unverändert und die Triglyceridwerte stiegen unter Medikation zwar deutlich, aber nicht signifikant an. Das Apolipoprotein B nahm parallel zu dem LDL-Cholesterinverlauf nach Beginn der Medikation um 26,1% ab. Das Apolipoprotein A-I zeigte hingegen eine leicht zunehmende Tendenz von 9,4%.

Sieht man sich die Ergebnisse geschlechtsspezifisch an, so kann man hinsichtlich der HDL-Cholesterin- und Triglyceridspiegel keine eindeutigen Unterschiede erkennen. Die Gesamt- und LDL-Cholesterinkonzentrationen verlaufen bei den Mädchen während der Medikationsphase leicht ansteigend, erreichen gegen Ende der Beobachtungszeit wieder die zu Beginn der Medikation gemessenen Werte. Die Cholesterinwerte der Jungen hingegen weisen einen leicht abnehmenden Verlauf auf, mit beiden Minima am Ende der Medikationsphase. Inwieweit es tatsächlich zu signifikanten Unterschieden zwischen Mädchen und Jungen kommt und welche Ursachen dafür verantwortlich sein könnten, kann diese Studie nicht beantworten. Dies kann nur in einer späteren und umfangreicheren Studie, die insbesondere das Ernährungsverhalten, z.B. mittels Ernährungsprotokollen und die medikamentöse Compliance eingehender untersucht, geklärt werden.

Insgesamt läßt sich in diesem Patientenkollektiv durch eine fett- und cholesterinreduzierte Ernährungsweise im Verlauf von rund 7 Monaten eine signifikante Reduzierung des Gesamtcholesterins um 11,5% erzielen. Eine zusätzliche medikamentöse Therapie mit Gallensäureaustauscherharzen bewirkt nach weiteren 3,8 Monaten eine weitere signifikante Senkung des Gesamtcholesterins ($p < 0,001$). Durch kombinierte diätetische und medikamentöse Therapie nimmt die Serumkonzentration des Gesamtcholesterins nach etwa 9 Monaten im Vergleich zum Ausgangswert signifikant ($p < 0,001$) um 26,4% ab.

Diätetische Maßnahmen reduzieren das LDL-Cholesterin zwar deutlich aber nicht signifikant um 15,1%. Die zusätzliche Einnahme von Gallensäureaustauscherharzen bewirkt eine signifikante ($p < 0,001$) Abnahme des LDL-Cholesterins um 31,2% verglichen mit dem Ausgangswert. Im weiteren Beobachtungszeitraum kommt es zu keinen nennenswerten Veränderungen dieser niedrigen Gesamt- und LDL-Cholesterinkonzentrationen. Dies läßt zumindest vermuten, daß durch die Fortführung der medikamentösen Therapie die initiale Senkung von Gesamt- und LDL-Cholesterin langfristig erhalten bleibt.

Studien, die Kinder mit familiärer Hypercholesterinämie mit Gallensäureaustauscherharzen behandelten, erzielten eine Reduzierung des Gesamt- und LDL-Cholesterins zwischen 11,5% und 33% bzw. 16,9% und 37,5% (siehe Kapitel 1.7.2.1, Tabelle 1.8) [Tonstad et al. 1996, Tonstad and Ose 1996, Hennermann et al. 1998, Koletzko et al. 1992]. Ein direkter Vergleich dieser angeführten Studien untereinander ist nur bedingt möglich. Es wird zwar von gleichem Patientengut ausgegangen, familiäre Hypercholesterinämie, doch unterscheiden sich die einzelnen Untersuchungen in den Beobachtungszeiträumen (6-27 Monate), in der Wahl des Gallensäureaustauscherharzes (Colestyramin, Colestipol bzw. β -Sitosterin) und in deren Dosierungen. Die diätetischen Maßnahmen richten sich nach den NECP-Ernährungsempfehlungen. Der Anteil des Gesamtfettes und der Gehalt der einzelnen Fettsäuren an der täglichen Kalorienzufuhr unterscheidet sich nicht. Die tägliche Cholesterinzufuhr liegt bei allen unter 300mg, nur bei Tonstad and Ose wird sie sogar auf 200mg beschränkt.

Wie bereits ausführlich oben beschrieben wurde, erreichte diese Studie unter der Behandlung mit Gallensäureaustauscherharzen nach etwa 3,8 Monaten eine signifikante Senkung des LDL-Cholesterins von 31,2% ($p < 0,001$) und nach durchschnittlich 9 Monaten eine signifikante Senkungen des Gesamtcholesterins von 26,4% ($p < 0,001$). Damit ist diese Untersuchung bezüglich der verschiedenen Parameter (Medikament, Dosierung, Studiendauer und Diät) am ehesten mit der Studie von Liacouras et al. vergleichbar. Die in der hier vorliegenden Untersuchung erzielten Ergebnisse liegen innerhalb der von Liacouras et al. (Gesamtcholesterin -20% , LDL-Cholesterin -26%) und Koletzko et al. (Gesamtcholesterin -33% , LDL-Cholesterin $-37,5\%$) erreichten Resultate. Somit befindet sich das Ergebnis dieser Untersuchung verglichen mit den oben genannten Studien eher im oberen Bereich.

Die Ergebnisse hinsichtlich der nicht signifikanten HDL-Cholesterin- und Triglyceridveränderungen decken sich ebenfalls mit denen in den erwähnten Studien. Allerdings verhielten sich beide Lipidwerte bei den jeweiligen Untersuchungen uneinheitlich, es gab sowohl negative als auch positive Abweichungen von den Basiswerten. Folglich ist, wie diese Studie ergab, nicht immer unter einer Anionenaustauschertherapie mit einem Triglyceridanstieg, zu rechnen.

Nur eine Studie [Tonsted et al. 1996] verzeichnete, ebenso wie diese Untersuchung, einen leichten Anstieg von dem Apolipoprotein A-I. Die Abnahme der Apolipoprotein B Konzentration, die nicht in allen Studien signifikant war, betrug zwischen 13% und 28,9%. Die in dieser Studie beobachtete Apolipoprotein B Senkung von 26,1% liegt somit vergleichsweise im oberen Bereich.

In dieser Studie wurde sowohl bei Mädchen und Jungen bei gegebener Indikationsstellung (s.o.) ab einem Alter von mindestens 6 Jahren mit einer Anionenaustauschertherapie begonnen. Ose und Tonstad vertreten die Meinung, daß der Beginn einer medikamentösen lipidsenkenden Therapie von der Höhe des individuellen Risikos für eine koronare Herzkrankheit (KHK) abhängt, welches im wesentlichen von drei Faktoren beeinflusst wird, nämlich von dem Schweregrad der Hypercholesterinämie, dem Geschlecht des Kindes und von dem Vorhandensein eines familiären KHK-Risikos [Ose and Tonstad 1995]. Bei z.B. hohem KHK-Risiko werden Mädchen erst ab einem Alter von 12 Jahren und Jungen bereits ab 7 Jahren mit Gallensäureaustauscherharzen behandelt. Dieser geschlechtsbezogene versetzte Medikationsbeginn trägt der Annahme Rechnung, daß es wohl noch unbekannte Protektoren bei Mädchen geben wird, die eine später einsetzende medikamentöse Behandlung rechtfertigen.

5.3 Dosis-Wirkungsprofil

Das errechnete Dosis-Wirkungsprofil ermittelte bei Dosierungen der Gallensäureaustauscherharze von 8g, 12g und 16g pro Tag einen maximalen LDL-cholesterinsenkenden Effekt von 34%. Unter der Anfangsdosierung von 4g pro Tag und bei einer täglichen Einnahme von 22g liegt die Wirkung mit 24% deutlich darunter. Das Gesamtcholesterin wird hingegen insgesamt nicht so stark reduziert. Bei einer täglichen Dosis von 16g Gallensäureaustauscherharze wird das Gesamtcholesterin maximal um 33% gesenkt. Weitere Dosiserhöhungen führen zu einem kontinuierlichem Wirkverlust. Der minimalste Gesamtcholesterinsenkende Effekt von 11% wird bei der Tagesmenge von 22g beobachtet. Die Ursache dafür, daß bei einer Dosierung von 22g pro Tag die cholesterinsenkende Wirkung in dem untersuchten Patientenkollektiv am geringsten ist, liegt sicher in der abnehmenden medikamentösen Compliance.

Daß bei den Tagesdosierungen zwischen 8g und 16g kein zunehmender lipidsenkender Effekt zu verzeichnen ist, könnte an der Wirkungsweise der Gallensäureaustauscherharze liegen. Diese entfalten ihre lipidsenkende Wirkung indem sie die endogene Gallensäure im Darm binden und somit den enterohepatischen Gallensäurezyklus unterbrechen. Wird von der eingenommenen Menge bereits nahezu die gesamte intestinale Gallensäure gebunden, dann kann durch Erhöhung der Tagesmenge keine weitere Reduzierung erreicht werden.

Zahlreiche Studien ergeben eine nicht exakt lineare Dosis-Wirkungs-Beziehung [Farah et al. 1977, Glueck et al. 1972, Levy et al. 1973, Weisweiler et al. 1979, Witztum et al. 1979, Shepherd et al. 1980, Peters and Hunninghake 1985, Steinhagen-Thissen et al. 1987]. Durch die tägliche Einnahme von 8-12g Colestyramin kann eine 12-18% LDL-Cholesterinsenkung erreicht werden, bei Steigerung auf 16g bzw. 24g pro Tag sind Abnahmen des LDL-Cholesterins um 24% bzw. 34% beschrieben. Llyod et al. ermittelten bei einer durchschnittlichen Dosierung von 0,6g/kg KG/Tag eine mittlere Cholesterinsenkung von 36% [West et al. 1975]. In einer späteren Studie von West et al. ergibt sich nach einem Zeitraum von einem Jahr eine Cholesterinreduzierung von 30% bei einer durchschnittlichen täglichen Colestyramineinnahme von 0,4g/kg KG [West et al. 1980]. West and Lloyd fanden heraus, daß eine maximale Cholesterinsenkung bei einer täglichen Dosis von 0,7g/kg/KG erreicht wird. Eine weitere Dosiserhöhung bewirkt keinen zusätzlichen Effekt [West and Lloyd 1973].

Ein direkter Vergleich zu den Studien von West und Lloyd kann mit dieser Studie nicht erfolgen, da zum einen die Voraussetzungen sehr unterschiedlich sind und zum anderen keine gewichtsbezogenen Dosierungen errechnet wurden. Insgesamt kann aber festgestellt werden, daß die maximal erreichte prozentuale Senkung des LDL-Cholesterins mit den Literaturangaben übereinstimmen. Es findet sich in dieser Studie allerdings bei den unterschiedlichen Dosierungen kein sukzessiv zunehmender lipidsenkender Effekt. Auch eine Plateauphase, wie sie z.B. West und Lloyd beschrieben haben, zeigt sich nicht.

5.4 Vitamine

Die fettlöslichen Vitamine (A, D, E und C) waren bei den wenigen Kindern, bei denen dies untersucht wurde, während der medikamentösen Behandlung mit Anionenaustauscherharzen nicht erniedrigt gewesen. Nur eine Patientin wies nach einer zweijährigen Einnahmezeit von Colestyramin einen verminderten Vitamin D3 Spiegel auf. In der Mehrzahl der Langzeitverläufe wurden keine erniedrigten Plasmaspiegel dieser Vitamine festgestellt [Hoogwerf et al. 1992, Schlieff et al. 1985, West and Lloyd 1980, Glueck et al. 1974]. Berücksichtigt man allerdings die Ergebnisse von Tonstad und seinen Mitarbeitern, die nach einjähriger Therapie mit Gallensäureaustauscherharze reduzierte Plasmakonzentrationen von Folsäure, Vitamin E, Vitamin C und Carotinoiden beobachteten, so sollte die regelmäßige Kontrolle des Vitaminstatus nicht vernachlässigt werden. Das Vitamin E, α -Tocopherol, stellt z.B. auch ein bedeutsames Antioxidanz dar, weil es die Sauerstoffradikale abfängt und die LDL-Partikel vor der Oxidation schützt, die eine wesentliche Rolle in der frühen Arteriogenese spielt. Somit ist das Bestimmen der Vitaminspiegel, insbesondere der Vitamine C und E schon wegen der Erfassung des Antioxidantienstatus wichtig.

5.5 Nebenwirkungen

Nebenwirkungen wurden insgesamt bei 18 der 30 mit Gallensäureaustauscherharze behandelten Patienten registriert. 4 Kinder berichteten über gastrointestinale Beschwerden, wie Obstipation, Magendruck und verminderten Appetit durch Völlegefühl. Weitere Nebenwirkungen waren Kariesbildung durch ein zuckerhaltiges Präparat und Triglyceriderhöhungen über 200mg/dl bei normalen Triglyceridausgangswerten. Zu Therapieabbrüchen kam es dadurch jedoch nicht. Am meisten wurde allerdings von 11 Patienten der unangenehme Geschmack und der komplizierte Einnahmemodus beanstandet, was bei 6 Patienten zu einer zunehmenden Therapieverweigerung führte. Vergleicht man die Häufigkeiten der einzelnen Nebenwirkungen dieser Studie mit anderen Untersuchungen, dann stellt man fest, daß auch dort mit Abstand am häufigsten der Geschmack genannt wurde [Tonstad et al. 1996, Liacouras et al. 1993]. Kopfschmerzen und andere gastrointestinale Nebenwirkungen, wie Übelkeit, Erbrechen, Meteorismus oder Diarrhoe konnten an dem hier untersuchten Patientenkollektiv nicht beobachtet werden.

5.6 Compliance

Eine gute medikamentöse Compliance zeigten in dieser Studie 71,8% (23 Kinder). Darunter befanden sich sowohl Patienten, die die Gallensäureaustauscherharze kürzer als auch länger als ein Jahr einnahmen. Kinder mit regelmäßiger Medikamenteneinnahme reduzierten ihre LDL-Cholesterinwerte in bezug auf den Gesamtdurchschnitt der Medikationsgruppe mit 34% überdurchschnittlich und erreichten somit den für dieses Patientenkollektiv ermittelten maximalen Wirkungsgrad der Anionenaustauscher. Im Gegensatz dazu lagen die Gesamt- und LDL-Cholesterinsenkungen der Patienten, die nur mäßig bis gar nicht der Medikamentenverordnung folgten, mit 17% bzw. 20% um rund 10% deutlich unter dem Durchschnitt. Die weitere Analyse des medikamentösen Complianceverhaltens ergab, daß einerseits Anstiege der Lipidwerte durch Diätfehler oder unregelmäßige Medikamenteneinnahmen, wie z.B. während der Ferienzeiten oder eine zunehmende Behandlungsdauer, nicht zwangsläufig mit einer Abnahme der Compliance assoziiert sind. Andererseits geht ein harmonisches Familiengefüge oder die direkte Konfrontation mit den letalen Spätfolgen einer Hypercholesterinämieerkrankung nicht unbedingt mit einer besseren medikamentösen Compliance einher. Obwohl genauso viele Kinder mit guter als auch mit schlechter Compliance den unangenehmen Geschmack und Einnahmeschwierigkeiten beklagten, führten diese nur in letzterer Gruppe zu Therapieabbrüchen.

Die Hauptschwierigkeit einer langfristigen Gallensäureaustauschertherapie ist die abnehmende Akzeptanz der Patienten in bezug auf die regelmäßige Medikamenteneinnahme. Liacouras et al. beobachteten bei Kindern innerhalb des ersten Jahres einen Abfall der Compliance um 50%, Ose und Tonstad eine von 33%. Frühere Untersuchungen ergaben, daß nach drei Jahren Behandlung mit Colestyramin 57% bzw. nach acht Jahren nur noch 48% der Kinder ein Therapieerfolg der Anionenaustauscherharze verzeichneten [West and Lloyd 1980]. Den Grund für diesen stetigen Rückgang sehen die Autoren vor allem in dem sandigen Geschmack und der komplizierten Applikationsart.

Anzumerken wäre, daß jüngere Kinder, die unter 10 Jahre alt sind, eine medikamentöse Therapie mit Gallensäureaustauscherharzen besser akzeptieren als Kinder die im Durchschnitt älter als 10 Jahre alt sind [West and Lloyd 1980]. In der gleichen Studie wird im Gegensatz zu dieser Untersuchung davon berichtet, daß die medikamentöse Compliance durch die Präsenz einer familiären KHK-Erkrankung positiv beeinflusst wird.

Ein direkter Vergleich o.g. Studien mit dieser Studie ist schwierig, da unterschiedliche Kriterien für die Compliancebewertung herangezogen wurden. Die Beurteilung der medikamentösen Compliance basierte in dieser Untersuchung auf der ärztlichen Einschätzung und auf dem Therapieerfolg. In oben genannten Studien wurden zudem Patienten- und Elternbefragungen, als auch das Registrieren unbenutzter Medikamentenpackungen herangezogen.

Das Fehlen eines annähernd objektiven Meßverfahrens der regelmäßigen Medikamenteneinnahme läßt somit auch in Zukunft die Bewertung der medikamentösen Compliance schwierig erscheinen. Die Ursache für einen nachlassenden Therapieerfolg muß nicht unbedingt in einer unregelmäßigeren Medikamenteneinnahme liegen, sondern kann auch durch eine cholesterin- und fettreichere Ernährungsweise bedingt sein. Inwieweit die NECP Ernährungsrichtlinien im Verlauf der medikamentösen Therapie in dieser Studie weiterhin von den Patienten eingehalten werden, bleibt offen. Dies müßte in einer späteren Untersuchung geklärt werden.

Möglichkeiten, die in dieser Studie zur Verbesserung der Compliance genutzt wurden, waren z.B. die Ionenaustauscherharze, wie im Beipackzettel beschrieben, nicht 30 Minuten vor dem Essen, sondern direkt zu den Mahlzeiten einzunehmen, verschiedene Geschmacksrichtungen der Gallensäureaustauscherharze dem Patienten anzubieten, die Kombinationstherapie mit β -Sitosterin auszunutzen und nicht zu vergessen, die diätetischen Maßnahmen durch neue im Handel befindliche Lebensmittel, wie die phytosterinhaltige Margarine zu verbessern. Zudem sollte im Verlauf der medikamentösen Therapie wiederholt auf die sichere und effektive Wirkung der Gallensäureaustauscherharze hingewiesen und die Notwendigkeit der cholesterinsenkenden Therapie betont werden, so daß der Patient und seine Eltern die Schwierigkeiten der medikamentösen Behandlung besser akzeptieren können.

5.7 Apolipoprotein E

In der Gesamtstichprobe waren alle Apolipoprotein E (Apo E) Phänotypen vertreten. Die Allelfrequenz für den Wildtyp betrug 72% und für die Apolipoprotein E Variante $\epsilon 2$ 4,3% und für das Allel $\epsilon 4$ 23,6%. Im Vergleich zu den von Utermann 1982 ermittelten Apolipoprotein E Frequenzen (siehe Kapitel 1.1.7), fällt eine deutliche Abweichung in der Häufigkeit des $\epsilon 4$ Allels auf. Die Genfrequenz des $\epsilon 4$ Allels beträgt in einer repräsentativen Bevölkerungsstichprobe, also in einer normolipämischen Population, 15% [Utermann et al. 1982]. Somit kommt das $\epsilon 4$ Allel in dieser Studie um 8,6% häufiger vor, was eher der Allelfrequenz in der finnischen Bevölkerung entspricht [Ehnholm 1986]. Sieht man sich die

| Genfrequenzen (in | | | |
|-------------------|-------------------------------------|--------------------------------|------------------------|
| Allele | Utermann Deutschland (n=1031) | Ehnholm Finnland (n=615) | diese Studie (n=93) |
| $\epsilon 4$ | 15,0 | 22,7 | 23,6 |
| $\epsilon 3$ | 77,3 | 73,3 | 72,0 |
| $\epsilon 2$ | 7,7 | 4,1 | 4,3 |

Tab. 5.1 Genfrequenzen des Apolipoprotein E im Studienvergleich

Tab. 5.1 an, so entsprechen die in dieser Studie errechneten Allelfrequenzen fast genau den Prozentzahlen, wie Ehnholm sie 1986 in Finnland erhob. Eine mögliche Begründung dafür, könnte in der hohen Inzidenzrate des Myokardinfarkts in der finnischen Bevölkerung liegen.

Die unterschiedliche Genfrequenzverteilung zwischen dieser Studie und der Untersuchung von Uterman et al. könnte damit erklärt werden, daß es sich bei der inländischen Vergleichsstudie um eine repräsentative epidemiologische Untersuchung mit einem entsprechend großen Stichprobenumfang handelt. Somit ermittelte man die Apolipoprotein E Phänotypen bzw. Genfrequenzen in einer normolipämischen Population. In dieser Studie hingegen wurden Patienten mit einer Fettstoffwechselstörung untersucht. Damit wird deutlich, daß sich die Allelfrequenzen von Apolipoprotein E bei Patienten mit einer Hyperlipoproteinämie, in dieser Studie vor allem Hypercholesterinämien Typ IIb, von Personen mit normalem Lipoproteinmuster unterscheiden.

Da sich die Allelfrequenzen dieser Studie denen von Ehnholm annähern, läßt vermuten, daß es sich, aufgrund der hohen Inzidenzrate des Myokardinfarkts, bei der finnischen Bevölkerung sich nicht um eine normolipämische Bevölkerung handelt.

Interessanterweise zeigte in dieser Studie nicht die Medikationsgruppe die höchste Allelfrequenz für das Allel $\epsilon 4$, sondern die Jugendlichen in der Gruppe der gemischten Hyperlipidämie mit 64,3%.

In einer Metaanalyse stellten Wilson et al. bei Personen mit einer bereits klinisch manifesten koronaren Herzkrankheit ebenfalls eine meist höhere Häufigkeit der Apo E 4/3 und 4/4 Genotypen als in den Kontrollgruppen fest. Die PDAY-Studie, eine Autopsie Studie an 18 bis 34 Jährigen belegt, daß das Allel $\epsilon 4$ bei jungen Erwachsenen mit einer bereits fortgeschrittenen Arteriosklerose häufiger zu finden war [Hixson 1991]. Inwieweit die Patienten in dieser Studie, die heterozygot oder homozygot für das Apo E Allel $\epsilon 4$ sind, eine frühzeitige Arteriosklerose entwickeln werden, wird erst in einigen Jahrzehnten zu beantworten sein.

5.8 Lipoprotein (a) und familiäres KHK-Risiko

Die Lipoprotein (a)-Konzentration war in der Gesamtstichprobe, wie zu erwarten war, schief verteilt. Der Median betrug 10,5mg/dl. Es konnte keine Korrelation zwischen den Lipoprotein (a)-Werten und den Gesamt- und LDL-Cholesterinkonzentrationen im Plasma nachgewiesen werden. Zum gleichem Ergebnis kommt die GRIPS Studie [Cremer et al. 1993], andere Untersucher ermittelten leicht positive Korrelationen zwischen dem Gesamt- und LDL-Cholesterin und der Lipoprotein (a)-Konzentration [Rhoads et al. 1986, Vella and Jover 1993, Schreiner et al. 1993, Genzel-Boroviczény et al. 1997].

Der Vergleich der Lipidwerte zwischen den Kindern mit bzw. ohne eine familiäre KHK-Belastung ergab keine signifikanten Unterschiede, auch die Lipoprotein (a)-Werte zeigten keine Differenzen. Die fehlende Diskrepanz der beiden Gruppen ist darauf zurückzuführen,

daß hier Patienten miteinander verglichen wurden, die alle aus einem hyperlipidämischen Patientenkollektiv stammen und nicht aus einer repräsentativen Stichprobe, wie dies bei den Fall-Kontroll Studien im eigentlichen Sinne der Fall ist [Hoefler et al. 1988, Kostner et al. 1991, Marquez et al. 1993]. Übereinstimmung herrschte bei diesen Untersuchungen darin, daß Kinder, bei denen mindestens ein Elternteil einen frühzeitigen Myokardinfarkt erlitt, nachweislich höhere Lipoprotein (a)-Konzentrationen im Blut aufwiesen als Kinder ohne eine solche Familienanamnese. Hinsichtlich der anderen Lipidparameter gab es unterschiedliche Resultate.

Die Zukunft wird zeigen, ob die Gesamt- und LDL-Cholesterinsenkung, wie sie durch diätetische und medikamentöse Behandlung in dieser Studie bei Hypercholesterinämie Kindern erreicht wurde, den Beginn der Arteriogenese verhindern bzw. hinauszögern kann, um in dieser heranwachsenden Generation die Inzidenz der frühzeitigen KHK-Erkrankungen im Vergleich zu der Elterngeneration zu reduzieren.

5.9 Ausblick für die Kinderlipidambulanz

Insgesamt kann für die Kinderlipidambulanz des Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf eine positive Bilanz gezogen werden. Es ist gelungen, erhöhte Cholesterinwerte bei Kindern sowohl durch diätetische Maßnahmen als auch durch die zusätzliche Therapie mit Gallensäureaustauscherharzen signifikant zu senken. Das Gesamt- und LDL-Cholesterin wurde unter der Diät, die sich an die National Cholesterol Education Program (NECP) Ernährungsrichtlinien anlehnt, im Verlauf von 8 Monate um 10% bzw. um 9,8% ($p < 0,001$) gesenkt. Einen eindeutigen Unterschied zwischen Jungen und Mädchen gab es nicht. Durch die zusätzliche Behandlung mit Gallensäureaustauscherharze ließen sich die Ausgangswerte des Gesamtcholesterins nach etwa 9 Monate um 26,4% und die des LDL-Cholesterins nach 3,8 Monaten um 31,2% signifikant ($p < 0,001$) reduzieren. Somit liegen die Ergebnisse dieser Studie im Vergleich zu anderen Untersuchungen (siehe Tabelle 1.8) im oberen Bereich.

Die Anionenaustauscherharze, wie Colestyramin und Colestipol, haben sich auch bei langfristiger Anwendung (länger als ein Jahr) als sichere, im Sinne der ungestörten körperlichen Entwicklung, als nebenwirkungsarme und effektive Medikamente bewährt. Darüber hinaus zeigte sich in diesem Patientenkollektiv eine recht hohe medikamentöse Compliance von 71,8% (23 von 32 Kindern). Diese gute Akzeptanz, ist letztendlich der Erfolg des umfassenden Konzeptes der Kinderlipidambulanz, das sich durch eine intensive Patientenbetreuung auszeichnet. Die evaluierten klaren Therapierichtlinien (siehe Kapitel 3.1) und eine enge Zusammenarbeit der Kinderklinik, Diätberatung mit dem auf Fettstoffwechselstörungen spezialisierte Labor machen dies möglich. Ein wichtiger Aspekt ist hierbei, das im wesentlichen ein und dieselbe Kinderärztin die Betreuung der Kinder

übernimmt. Insbesondere die persönliche Beratung, die auf individuelle Schwierigkeiten eingeht und Verbesserungsmöglichkeiten gibt, trägt sicherlich auch zu diesem Erfolg bei.

Die Auswertung der in der Kinderlipidambulanz erhobenen Daten ergab allerdings auch Defizite in der Dokumentation. Die regelmäßige Erfassung der Körpermaße wie Gewicht und Länge wäre sehr wünschenswert. Das häufige Fehlen der Körpermaße bedingte, daß sich die Entwicklung der BMI-Verläufe nur bei einigen wenigen Kindern aufzeigen ließ. Zudem hätte man eine körperrgewichtbezogene Dosierung der Gallensäureaustauscherharze berechnen können.

Weiterhin ist anzumerken, daß der Vitaminstatus, insbesondere die jährliche Kontrolle während der medikamentösen Therapie nur sehr lückenhaft erhoben wurde. Daher konnte in dieser Untersuchung die Frage, ob es zu einer mangelnden Resorption von fettlöslichen Vitaminen unter der Einnahme von Gallensäureaustauscherharze kommt, nicht eindeutig beantwortet werden. Unabhängig davon sollte angeregt werden, die Bestimmung der Folsäurekonzentration in den zu erhebenden Vitaminstatus mit aufzunehmen.

In der Diskussion wurde mehrmals deutlich (siehe Kapitel 5.1, 5.2, 5.6), daß eine Verlaufsdokumentation der Ernährung, eine noch detailliertere Analyse des diätetischen als auch medikamentösen Therapieerfolges ermöglichen könnte. Es wäre sinnvoll, nicht nur Ernährungsprotokolle vor Behandlungsbeginn, sondern auch während der diätetischen und medikamentösen Therapie zu erstellen. So bekäme man mehr Aufschluß über den Cholesterin- und Fettgehalt, als auch über den Anteil anderer Nahrungskomponenten und deren Anteil an dem Gesamtenergiebedarf. Folglich könnte während der diätetischen und medikamentösen Behandlung eruiert werden, inwieweit die Ernährungsrichtlinien des National Cholesterol Education Program eingehalten werden. Dadurch könnte bei der medikamentösen Therapie die Compliance besser differenziert werden. Zudem ließe sich das Eß- bzw. Diätverhalten von Jungen und Mädchen eingehender untersuchen.

Es sollte nicht unerwähnt bleiben, daß die Kinderlipidambulanz bestrebt ist, die nichtinvasive dopplersonographische Messung der Endothelcompliance, also die Messung der endothelabhängigen Dilatation als Maß für die endotheliale Dysfunktion zu etablieren. Damit wäre, noch bevor es zu strukturellen atherogenen Arterienwandveränderungen kommt, wie sie in der Duplexsonographie der Carotiden gesehen werden, das Erkennen von bereits funktionellen Endothelstörungen möglich. Einerseits ergeben sich daraus therapeutische Konsequenzen, in dem Sinne, daß man solche Risikopatienten intensiver behandeln muß und andererseits kann daran der Erfolg der cholesterinsenkenden Therapie gemessen werden, da eine reduzierte endothelabhängige Vasodilatation in der Frühphase, also bei morphologisch unauffälliger Arterienwand, reversibel ist. Bis es soweit ist, steht in der Duplexsonographie der Carotiden eine gute Untersuchungsmethode zur Erfassung morphologischer atherogen bedingter Wandveränderung zur Verfügung. Die Messung der Endotheldicke ist hierbei ein guter Parameter zur Erfassung erster atheromatöser Läsionen.

6 Zusammenfassung

Ziel dieser Studie war die Effektivität von diätetischen Maßnahmen und medikamentöser Therapie bei Kindern mit Hyperlipidämie, die sich in dem Zeitraum von 1997 und 2000 in der Lipidambulanz des Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf vorstellten, zu untersuchen. Es wurden insgesamt 74 Hypercholesterinämie Patienten, 14 Jugendliche mit gemischter Hyperlipidämie und 5 Kinder mit Hypertriglyceridämie erfaßt. Von den 74 Hypercholesterinämie Patienten wurden 30 Kinder zusätzlich mit Gallensäureaustauscherharze behandelt. Die Diagnose der jeweiligen Fettstoffwechselstörung basierte neben den erhöhten Gesamt-, LDL-Cholesterin- bzw. Triglyceridwerten über die alters- und geschlechtsspezifische 95er Percentile auch auf der Familienanamnese. Zunächst wurde bei allen Patienten eine Ernährungsumstellung gemäß den Richtlinien des National Cholesterol Education Program eingeleitet. Danach sollten weniger als 30% des täglichen Kalorienbedarfs in Form von Fett, 55% durch Kohlenhydrate und 15% als Proteine zugeführt werden. Der Anteil der langkettigen ungesättigten Fettsäuren wird hierbei zu Gunsten der einfach und mehrfach ungesättigten Fette reduziert, bis sie jeweils 10% der täglichen Energiezufuhr decken. Der Cholesteringehalt der Nahrung sollte 300mg pro Tag nicht übersteigen. Auf eine altersgemäße Nährstoff- und Energiezufuhr, die reich an Vitaminen und Ballaststoffe ist, wurde geachtet. Konnte unter solch einer Diät über einen Zeitraum von 6 Monaten keine LDL-Cholesterinsenkung unter 190mg/dl erreicht werden bzw. überstieg beim Vorhandensein von weiteren KHK-Risikofaktoren (familiäre KHK-Belastung, erhöhtes Lipoprotein (a)) das LDL-Cholesterin den Wert von 160mg/dl, dann wurde eine zusätzliche medikamentöse Therapie in der Regel mit Gallensäureaustauscherharzen eingeleitet.

Signifikante Lipidwertveränderungen ergaben sich nur in der Gruppe der Kinder mit einer Hypercholesterinämie. Die alleinige diätetische Behandlung senkte die Gesamt- und LDL-Cholesterinkonzentrationen innerhalb von etwa 8 Monaten um 10% bzw. 9,8% ($p < 0,001$). Das HDL-Cholesterin und die Triglyceride blieben unverändert. Eindeutige Unterschiede zwischen Mädchen und Jungen wurden nicht festgestellt. Die zusätzliche Therapie mit Ionenaustauschern führte zu einer weiteren signifikanten ($p < 0,001$) Reduzierung der Gesamt- und LDL-Cholesterinwerte auf 26,1% (nach 9 Monaten) bzw. 31,2% (nach 3,8 Monaten). Die Triglyceride stiegen nicht signifikant leicht an, der HDL-Cholesterinspiegel blieb unverändert. Gastrointestinale Nebenwirkungen (Obstipation und Völlegefühl) verzeichneten 4 Kinder und über den Geschmack und den Einnahmemodus der Gallensäureaustauscherharze beklagten sich 11 Patienten. 23 Kinder (71,8%) zeigten eine gute medikamentöse Compliance. In der Gesamtstichprobe glich die Häufigkeit der einzelnen Apolipoprotein E Allele ($\epsilon 3$ 72%, $\epsilon 4$ 23,6%, $\epsilon 2$ 4,3%) den Allelfrequenzen der finnischen Bevölkerung, insbesondere hinsichtlich der erhöhten Allelfrequenz von $\epsilon 4$.

Ein signifikanter Unterschied zwischen den Lipidwerten der Kinder mit bzw. ohne ein familiäres KHK-Risiko war nicht zu verzeichnen. Die Lipoprotein (a)-Konzentrationen korrelierten nicht mit den Gesamt- und LDL-Cholesterinwerten.

Mit dieser Studie konnte gezeigt werden, daß durch diätetische Maßnahmen bei allen Kindern des Patientenkollektivs der Kinderlipidambulanz des Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf die durchschnittlichen Gesamt- und LDL-Cholesterinwerte bzw. die Triglyceridwerte gesenkt werden konnten. Bei den Hypercholesterinämie Patienten wurde sowohl unter Diät als auch unter der zusätzlichen medikamentösen Therapie mit Gallensäureaustauscherharzen eine signifikante Senkung der Gesamt- und LDL-Cholesterinkonzentration erreicht. Dieser Erfolg ist Ergebnis einer intensiven Patientenbetreuung, die insbesondere zu einer recht hohen Akzeptanz der Ionenaustauscher führte. Insgesamt unterstreichen die Ergebnisse den Stellenwert der Gallensäureaustauscherharze in der Primärprophylaxe der koronaren Herzkrankheit.

7 Literaturverzeichnis

- Alaupovic P, Lee DM, McConathy WJ (1972) Studies on the composition and structure of plasmalipoproteins. Distribution of lipoprotein families in major density classes of normal human plasma lipoproteins. *Biochim Biophys Acta* 260: 689-707
- Angelin B, Bjorkhem I, Einarsson K (1981) Influence of bile acids on the soluble phosphatidic acid phosphatase in rat liver. *Biochem Biophys Res Commun* 100: 606-612
- Angelin B, Leijd B, Hultcrantz R, Einarsson K (1990) Increased turnover of very low density lipoprotein triglyceride during treatment with cholestyramine in familial hypercholesterolaemia. *J Intern Med* 227: 201-206
- Armstrong MJ, Carey MC (1987) Thermodynamic and molecular determinants of sterol solubilities in bile salt micelles. *J Lipid Res* 28: 1144-1155
- Armstrong VW, Cremer P, Eberle E, Manke A, Schulze F, Wieland H, Kreuzer H, Seidel D (1986) The association between serum Lp(a) concentrations and angiographically assessed coronary atherosclerosis – dependence on serum LDL-levels. *Atherosclerosis* 62: 249-257
- Arntzenius AC, Kromhout D, Barth JD et al. (1985) Diet, lipoproteins and the progression of atherosclerosis. The Leiden Intervention Trial. *New Engl J Med* 312: 805-811
- Arts J, Kockx M, Princen HM, Kooistra T (1997) Studies on the mechanism of fibrate-inhibited expression of plasminogen activator inhibitor-1 in cultured hepatocytes from cynomolgus monkey. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 17: 26-32
- Austin M, Breslow JL, Hennekens CH et al. (1988) Low-density lipoprotein subclass patterns and risk of myocardial infarction. *J Amer Med Ass* 260:1917-1921
- Babirak SP, Iverius PH, Fujimoto WY, Brunzell JD (1989) Detection and characterization of the heterozygote state for lipoprotein lipase deficiency. *Arteriosclerosis* 9: 326-334
- Barnard DL, Heaton KW (1973) Bile acids and vitamin A absorption in man. The effects to two bile acid-binding agents cholestyramine and lignin. *Gut* 14: 316-318
- Bassen FA, Kronzweig AL (1950) Malformation of erythrocytes in a case of typical retinitis pigmentosa. *Blood* 5: 381
- Baumstark MW, Frey I, Berg A (1993) Acute and delayed effects of prolonged exercise on serum lipoproteins. II Concentration and composition of low-density lipoprotein subfractions and very low-density lipoproteins. *Eur J Appl Physiol* 66: 526-530
- Becker M, Staab D, Von Bergmann K (1992) Long-term treatment of severe familial hypercholesterolemia in children: Effect of sitosterol and bezafibrate. *Pediatrics* 89: 138-142
- Beil U, Crouse JR, Einarsson K, Grundy SM (1982) Effect of interruption of the enterohepatic circulation of bile acids on the transport of very low density-lipoprotein triglycerides. *Metabolism* 31: 438-444
- Beisiegel U, Weber W, Ihrke G, Herz J, Stanley KK (1989) The LDL-receptor-related protein, LRP, is an apolipoprotein E-binding protein. *Nature* 341: 162-164
- 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
- Berg K (1979) Inherited lipoprotein variation and atherosclerotic disease. In: Scanu AM, Wissler RW, Getz GS (eds) *The Biochemistry of Atherosclerosis*. Marcel Dekker Inc, New York
- Berg A, Baumstark MW, Keul J (1988) Wirkungen des Sports auf den Stoffwechsel, insbesondere Lipidmetabolismus. *Therapiewoche* 38: 1954-1959
- Berliner JA, Haberland ME (1993) The role of oxidized low-density lipoprotein in atherogenesis. *Curr Opin Lipidol* 4: 373-381
- Berns AM, de Vries JH, Katan MB (1989) Increase in body fatness as a major determinant of changes in serum total cholesterol and high density lipoprotein cholesterol in young men over a 10-year period. *Am J Epidemiol* 130: 1109-1122

- Berthou L, Duverger N, Emmanuel F, Langouet S, Auwerx J, Guillouzo A, Fruchart JC, Rubin E, Deneffe P, Staels B, Branellec D (1996) Opposite regulation of human versus mouse apolipoprotein A-I by fibrates in human apolipoprotein A-I transgenic mice. *J Clin Invest* 97: 2408-2416
- Best MM, Duncan CH (1958) Effects of the esterification of supplemental cholesterol and sitosterol in the diet. *J Nutr* 65: 169-181
- Best MM, Duncan CH, van Loon EJ, Wathen JD (1954) Lowering of serum cholesterol by the administration of a plant sterol. *Circulation* 10: 201-206
- Best MM, Duncan CH, van Loon EJ, Wathen JD (1955) The effects of sitosterol on serum lipids. *Am J Med* 19: 61-70
- Bihari-Varga M, Gruber E, Rotheneder M, Zechner R, Kostner GM (1988) Interaction of lipoprotein Lp(a) and low density lipoprotein with glycosaminoglycans from human aorta. *Arteriosclerosis* 8: 851-857
- Bilheimer D (1987) Familial hypercholesterolaemia. *Baillière's Clinical Endocrinology and Metabolism* 3: 581-601
- Björntorp P (1990) „Portal“ adipose tissue as a generator of risk factors for cardiovascular disease and diabetes. *Arteriosclerosis* 10: 493-496
- Blankenhorn DH, Alaupovic P, Wickham et al. (1990) Prediction of angiographic change in native human coronary arteries and aortocoronary bypass grafts. Lipid and non-lipid factors. *Circulation* 81: 470-476
- Blankenhorn DH, Azen SP, Crawford DW, Nessim SA, Sanmarco ME, Selzer RH, Shircore AM, Wickham EC (1991) Effects of colestipol-niacin therapy on human femoral atherosclerosis. *Circulation* 83: 438-447
- Blum CB (1994) Comparison of properties of four inhibitors of 3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A reductase. *Am J Cardiol* 73: 3D-11D
- Boberg KM, Akerlund JE, Bjorkhem I (1989) Effect of sitosterol on the rate limiting enzymes in cholesterol synthesis and degradation. *Lipids* 24: 9-12
- Boerwinkle E, Menzel HJ, Kraft HG, Utermann G (1989) Genetics of the quantitative Lp(a) lipoprotein trait. III. Contribution of Lp(a) glycoprotein phenotypes to normal lipid values. *Hum Genet* 82: 73-78
- Bottalico LA, Keesler GA, Fless GM, Tabas I (1993) Cholesterol loading of macrophages leads to marked enhancement of native lipoprotein(a) and apoprotein(a) internalization and degradation. *J Biol Chem* 268: 8569-8573
- Bradford RH, Shear CL, Chremos AN, Dujovne C, Downton M, Franklin FA, Gould AL, Hesney M, Higgins J, Hurley DP et al. (1991) Expanded clinical evaluation of lovastatin (EXEL) study results. I. Efficacy in modifying plasma lipoproteins and adverse event profile in 8245 patients with moderate hypercholesterolemia. *Arch Intern Med* 151: 43-49
- Braissant O, Foufelle F, Scotto C, Dauca M, Wahli W (1996) Differential expression of peroxisome proliferator-activated receptors (PPARs): tissue distribution of PPAR-alpha, -beta, and -gamma in the adult rat. *Endocrinology* 137: 354-366
- Brown MS, Goldstein JL (1986) A receptor mediated pathway for cholesterol homeostasis. *Science* 232: 34-47
- Brown MS, Herz J, Kowal RC, Goldstein JL (1991) The low density lipoprotein receptor-related protein: double agent or decoy ?. *Curr Opin Lipidol* 2 : 65-72
- Cardoso LE, Mourao PA (1994) Glycosaminoglycan fractions from human arteries presenting diverse susceptibilities to atherosclerosis have different binding affinities to plasma LDL. *Arterioscler Thromb* 14: 115-124
- Carrilho AJ, Medina WL, Nakandakare ER, Quinatao EC (1997) Plasma cholesteryl ester transfer protein is lowered by treatment of hypercholesterolemia with cholestyramine. *Clin Pharmacol Ther* 62: 82-88
- Castano EM, Prelli F, Wisniewski T, Golabek A, Kumar KA, Soto C, Frangione B (1995) Fibrillogenesis in Alzheimer's disease of amyloid beta peptides and apolipoprotein E. *Biochem J* 306: 599-604
- Chait A, Heinecke JW (1994) Lipoprotein modification: cellular mechanisms. *Curr Opin Lipidol* 5: 365-370

- Chiang JYL, Miller WF, Lin G-M (1990) Regulation of cholesterol 7 α -hydroxylase in the liver. *J Biol Chem* 265: 3889-3897
- Cianflone K, Sniderman AD, Walsh MJ, Vu H, Gagnon J, Rodrigues MA (1989) Purification and characterization of acylation-stimulating protein. *J Biol Chem* 264: 426-430
- Clevidence BA, Judd JT, Schaefer EJ, Jenner JL, Lichtenstein AH, Muesing RA, Wittes J, Sunkin ME (1997) Plasma lipoprotein (a) levels in men and women consuming diets enriched in saturated, cis-, or trans-monounsaturated fatty acids. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 17: 1657-1661
- Coats AJS (1998) The potential role of soluble fibre in the treatment of hypercholesterolaemia. *Postgrad Med J* 74: 391-394
- Connor WE, Connor SL (1993) Importance of diet in the treatment of familial hypercholesterolemia. *Am J Cardiol* 72: 42D-53D
- Contaldo F, Strazzula P, Postiglione, Mancini M (1980) Plasma high density lipoprotein in severe obesity after stable weight loss. *Atherosclerosis* 37: 163-167
- Cook DI, Lingard JM, Wegman E, Young JA (1994) Ernährung, Energiehaushalt und Stoffwechsel. In: Klinker R, Silbernagel S (Hrsg) *Lehrbuch der Physiologie*. Georg Thieme, Stuttgart New York, S 364-368
- Cortner JA, Coates PM, Gallagher PR (1990) Prevalence and expression of familial combined hyperlipidemia in childhood. *J Pediatr* 116: 514-519
- Cremer P, Nagel D, Labrot B, Mann H, Muche R, Elster H, Seidel D (1993) Lipoprotein Lp(a) as predictor of myocardial infarction in comparison to fibrinogen, LDL cholesterol and other risk factors: results from the prospective Göttinger Risk Incidence and Prevalence Study (GRIPS) *Eur J Clin Invest* 24: 444-453
- Cushing GL, Gaubatz JW, Nava ML, Burdick BJ, Bocan TMA, Guyton JR, Weilbaecher D, DeBaakey ME, Lawrie GM, Morrisett JD (1989) Quantitation and localization of apolipoproteins (a) and B in coronary artery bypass vein grafts resected at re-operation. *Arteriosclerosis* 9: 593-603
- Dahlén G, Ericson C, Furberg C et al. (1972) Studies on an extra pre-beta lipoprotein fraction: II. Angina of effort and an extra pre-beta lipoprotein function. *Acta Med Scand Suppl* 531: 11-15
- Dahlén G, Berg K, Gillnas T et al. (1975) Lp(a) lipoprotein/pre-beta lipoprotein in Swedish middle-aged males and in patients with coronary heart disease. *Clin Genet* 7: 334-341
- Dahlén G, Ericson C, Berg K (1978) In vitro studies of the interaction of isolated Lp(a) lipoprotein and other serum lipoproteins with glycosaminoglycans. *Clin Genet* 14: 36-42
- Dallongeville J, Lussier-Cacan S, Davignon J (1992) Modulation of plasma triglyceride levels by apo E phenotype: a meta-analysis. *J Lipid Res* 33: 447-454
- Darris WW (1955) III. the physical chemistry of cholesterol and β -sitosterol related to the intestinal adsorption of cholesterol. *Trans N Y Acad Sci* 18: 123-128
- Davignon J, Gregg RE, Sing CF (1988) Apolipoprotein E polymorphism and atherosclerosis. *Atherosclerosis* 8: 11-21
- Denke MA (1995) Cholesterol-lowering diets. A review of the evidence. *Arch Intern Med* 155: 17-26
- Denke MA (1995) Review of human studies evaluating individual dietary responsiveness in patients with hypercholesterolemia. *Am J Clin Nutr* 62: 471S-477S
- Després JP, Ferland M, Moorjani S, Tremblay A, Lupien PJ, Thériault G, Bouchard C (1989) Role of hepatic-triglyceride lipase activity in the association between intra-abdominal fat and plasma HDL-cholesterol in obese woman. *Arteriosclerosis* 9: 485-492
- Dietschy JM (1990) LDL cholesterol: its regulation and manipulation. *Hospital Practice* 15: 67-78
- Dorr AE, Gundersen K, Schneider JC, Spencer TW, Martin WB (1978) Colestipol hydrochloride in hypercholesterolemic patients-effect on serum cholesterol and mortality. *J Chron Dis* 31: 5-14
- Dufaux B, Assmann G, Hollmann W (1982) Plasma lipoproteins and physical activity: a review. *Int J Sports Med* 3: 123-136
- Duffield RGT, Lewis B, Miller E, Jamieson CW, Brunt JN, Colchester AC (1986) Treatment of hyperlipidaemia retards progression of symptomatic femoral atherosclerosis. *Lancet* II: 639-642

- Eaton DL, Fless GM, Kohr WJ, McLean JW, Xu QT, Miller CG, Lawn RM, Scanu AM (1987) Partial amino acid sequence of apolipoprotein (a) shows that it is homologous to plasminogen. *Proc Natl Acad Sci USA* 84: 3224-3228
- Edelberg JM, Gonzalez-Gronow M, Pizzo SV (1989) Lipoprotein (a) inhibits streptokinase mediated activation of human plasminogen. *Biochemistry* 28: 2370-2374
- Ehnholm C, Lukk M, Kuusi T, Nikkilä E, Utermann G (1986) Apolipoprotein E polymorphism in the Finnish population: Gene frequencies and relation to lipoprotein concentration. *J Lipid Res* 27: 227-235
- Esterbauer H, Dieber-Rotheneder M, Striegl G, Waeg G (1991) role of vitamin E in preventing the oxidation of low-density lipoprotein. *Am J Clin Nutr Suppl* 1 53: 314S-321S
- Estler CJ, Schuster J, Brune K (1994) Pharmaka zur Behandlung von Stoffwechselkrankheiten. In: Estler CJ (Hrsg) *Pharmakologie und Toxikologie*, 4. Aufl. Schattauer, Stuttgart New York, S 510
- Faggiotto A, Ross R (1984) Studies of hypercholesterolemia in the nonhuman primate. II Fatty streak conversion to fibrous plaque. *Arteriosclerosis* 4: 341-356
- Farah JR, Kwiterovich PO, Neill CA (1977) Dose-effect relation of cholestyramine in children and young adults with familial hypercholesterolaemia. *Lancet* 1: 59-63
- Farmer JA, Washington L, Jones PH, Shapiro DR, Gotto AM Jr, Mantell G (1992) Comparative effects of simvastatin and lovastatin in patients with hypercholesterolemia. *Clin Ther* 14: 708-717
- Farquhar JW, Smith RE, Dempsey ME (1956) The effect of beta sitosterol on the serum lipids of young men with arteriosclerotic heart disease. *Circulation* 14: 77-82
- Fisher RM, Maily F, Peacock RE, Hamsten A, Seed M, Yudkin JS, Beisiegel U, Feussner G, Miller G, Humpries SE, Talmud PJ (1995) Interaction of the lipoprotein lipase asparagine 291→serine mutation with body mass index determines elevated plasma triacylglycerol concentrations: a study in hyperlipidemic subjects, myocardial infarction survivors and healthy adults. *J Lipid Res* 36: 2104-2112
- Fitch J, Garcia RE, Moodie DS, Secic M (1997) Influence of Cholesterol Screening and Nutritional Counseling in Reducing Cholesterol Levels in Children. *Clin Pediatr (Phila)* 36 (5): 267-272
- Fless GG, Rolih CA, Scanu AM (1984) Heterogeneity of human plasma lipoprotein (a). *J Biol Chem* 259: 11470-11478
- Fless GM, ZumMallen ME, Scanu AM (1986) Physicochemical properties of apoprotein (a) and lipoprotein (a-) derived from the dissociation of human plasma lipoprotein (a). *J Biol Chem* 261: 8712-8718
- Floren CH, Albers JJ, Bierman EL (1981) Uptake of Lp(a) by cultured fibroblasts. *Biochem Biophys Res Commun* 102: 636-639
- Forstegard J, Haegerstrand A, Gidlund M, Nilsson J (1991) Biologically modified LDL increases the adhesive properties of endothelial cells. *Atherosclerosis* 90: 119-126
- Fredrickson DS, Levy RI, Lees RS (1967) Fat transport in lipoproteins: An integrated approach to mechanisms and disorders. *N Engl J Med* 276: 34-44, 94-103, 148-156, 215-225, 273-281
- Frey I, Baumstark MW, Berg A (1993) Acute and delayed effects of prolonged exercise on serum lipoproteins. I. Composition and distribution of high-density lipoprotein subfractions. *Eur J Appl Physiol* 66: 521-525
- Frick MH, Dahlen G, Berg K et al. (1978) Serum lipids in angiographically assessed coronary atherosclerosis. *Chest* 73: 62-65
- Frick MH, Elo O, Haapa K et al. (1987) Helsinki Heart Study: Primary prevention trial with gemfibrozil in middle-aged men with dyslipidemia. *New Engl J Med* 317: 1237-1245
- Friedewald WT, Levy RI, Fredrickson DS (1972) Estimation of the concentration of low density lipoprotein cholesterol without the use of the preparative ultracentrifuge. *Clin Chem* 18: 499-502
- Garfinkel AS, Schotz M (1987) Lipoprotein lipase. In: Gotto AM (ed) *Plasma lipoproteins*, 1st edn. Elsevier, Amsterdam, pp 335-357
- Genest J, McNamara JR, Ordovas JM, Jenner JL, Silberman SR, Anderson KM, Wilson PWF, Salem DN, Schaefer EJ (1992) Lipoprotein cholesterol, apolipoprotein A-1 and B and lipoprotein (a) abnormalities in men with premature coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 19: 792-802

- Genzel-Boroviczény O, Philipp E, Kuhnle-Krahl U, Cremer P (1997) Lipoprotein (a) im Kindesalter. *Monatsschr Kinderheilkd* 145: 911-917
- Ghiselli G, Schaefer EJ, Zeck LA, Gregg RE, Brewer jr HB (1982) Increased prevalence of apolipoprotein E4 in type V hyperlipoproteinemia. *J Clin Invest* 70: 474-477
- Gibbon GF (1990) Assembly and secretion of very-low-density lipoprotein. *Biochem J* 268: 1-13
- Ginsberg HN, Goldberg IJ (1999) Erkrankungen des Lipoproteinstoffwechsels. In: Fauci AS et al. (Hrsg) *Harrisons Innere Medizin*, 14. Aufl. McGraw-Hill International, London, S.2517- 2529
- Glomset JA (1968) The plasma lecithin: cholesterol acyltransferase reaction. *J Lipid Res* 9: 155-167
- Glover J, Green C (1957) Sterol metabolism III. The distribution and transport of sterol across the intestinal mucosa of the guinea pig. *Biochem J* 67: 308-316
- Glueck CJ, Ford S, Schel D, Steiner P (1972) Colestipol and cholestyramine resin. Comparative effects in familial type II hyperlipoproteinemia. *JAMA* 222: 676-681
- Glueck CJ, Tsang RC, Fallat RW et al. (1974) Plasma vitamin A and E levels in children with familial type II hyperlipoproteinemia during therapy with diet and cholestyramine resin. *Pediatrics* 54: 51-55
- Gokce N, Keaney JF Jr, Frei B, Holbrook M, Olesiak M, Zachariah BJ, Leeuwenburgh C, Heinecke JW, Vita JA (1999) Long-term ascorbic acid administration reverses endothelial vasomotor dysfunction in patients with coronary artery disease. *Circulation* 99: 3234-3240
- Goldberg IR, Holleran S, Ramakrishnam R, Adams M, Palmer RH, Dell RB (1990) Lack of effect of lovastatin therapy on the parameters of whole-body cholesterol metabolism. *J Clin Invest* 86: 801-808
- Goldstein JL, Brown MS (1973) 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 Sci USA* 70: 2804-2806
- Golstein JL, Brown MS (1989) Familial hypercholesterolemia. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D (eds) *The Metabolic Basis of Inherited Disease*, 6th edn. Mc Graw-Hill, New-York, pp 1215-1250
- Goldstein JL, Brown MS (1990) Regulation of the mevalonate pathway. *Nature* 343: 425-430
- Goldstein JL, Hazzard WR, Schrott WG et al. (1973) II Genetic analysis of lipid levels in 176 families and delineation of a new inherited disorder, combined hyperlipidemia. *J Clin Invest* 52: 1544-1568
- Gonzalez-Gronow M, Edelberg JM, Pizzo SV (1989) Further characterization of the cellular plasminogen binding site: Evidence that plasminogen 2 and lipoprotein (a) compete for the same site. *Biochemistry* 28: 2374-2377
- Gordon T, Castelli WP, Hjortland MC et al. (1977) High density lipoprotein as a protective factor against coronary heart disease. The Framingham Study. *Am J Med* 62: 707-714
- Grainger DJ, Kirschenlohr HL, Metcalfe JC, Weissberg PL, Wade DP, Lawn RM (1993) Proliferation of Human Smooth Muscle Cells Promoted by Lipoprotein (a). *Science* 260:1655-1658
- Gravish D, Breslow JL (1991) Lipoprotein (a) reduction by N-acetylcysteine. *Lancet* 337: 203-204
- Greaves DR, Gough PJ, Gordon S (1998) Recent progress in defining the role of scavenger receptors in lipid transport, atherosclerosis and host defence. *Curr Opin Lipidol* 9: 425-432
- Gross L, Brotman M (1970) Hypoprothrombinemia and hemorrhage associated with cholestyramine therapy. *Ann Intern Med* 72: 95-96
- Grundy SM (1991) Multifactorial etiology of hypercholesterolemia. Implications for prevention of coronary heart disease. *Arteriosclerosis and Thrombosis* 11: 1619-1635
- Grundy SM, Ahrens EH, Salen G (1971) Interruption of the enterohepatic circulation of bile acids in man: comparative effects of cholestyramine and ileal exclusion on cholesterol metabolism. *J Lab Clin Med* 78:94-121
- Grundy SM, Chait A, Brunzell JD (1987) Familial combined hyperlipidemia workshop. *Arteriosclerosis* 7: 203-207
- Guo S, Beckett L, Chumlea WC, Roche AF, Siervogel RM (1993) Serial analysis of plasma lipids and lipoproteins from individuals 9-21 years of age. *Am J Clin Nutr* 58: 61-67
- Gurakar A, Hoeg JM, Kostner GM, Papadopoulos NM, Brewer HB (1985) Levels of lipoprotein Lp(a) decline with neomycin and niacin treatment. *Atherosclerosis* 57: 293-301

- Gylling H, Miettinen TA (1999) Cholesterol reduction by different plant stanol mixtures and with variable fat intake. *Metabolism* 48: 575-580
- Gylling H, Siimes MA, Miettinen TA (1995) Sitostanol ester margarine in dietary treatment of children with familial hypercholesterolemia. *J Lipid Res* 36: 1807-1812
- Haberland ME, Fless F, Scanu AM, Fogelmann AM (1989) Modification of Lp(a) by malondialdehyde leads to avid uptake by human monocyte-macrophages [abstr.] *Circulation* 80 (suppl II): II-163
- Halle M, Baumstark MW, Berg A, Frey I et al. (1990) Verteilung von LDL-Subfraktionen bei trainierten und untrainierten Hypercholesterinämikern. *Z Kardiol (Suppl II)* 79: 53
- Hallikainen MA, Uusitupa MI (1999) Effects of 2 low-fat stanol ester-containing margarines on serum cholesterol concentrations as part of a low-fat diet in hypercholesterolemic subjects. *Am J Clin Nutr* 69: 403-410
- Hampton RY, Golenbock DT, Penman M, Krieger M, Raetz CRH (1991) Recognition and plasma clearance of endotoxin by scavenger receptors. *Nature* 352: 342-344
- Hansen PR (1991) Lipoprotein (a) reduction by N-acetylcysteine. *Lancet* 337: 672-673
- Harvengt C, Desager JP (1976) Colestipol in familial type II hyperlipoproteinemia. A three-year trial. *Clin Pharmacol Ther* 20: 310-314
- Haskell WL (1985) The influence of exercise training on plasma lipids and lipoproteins in health and disease. *Acta Med Scand* 711: 25-37
- Hata A, Robertson M, Emi M, Lalouel JM (1990) Direct detection and automated sequencing of individual alleles after electrophoretic strand separation: identification of a common nonsense mutation in exon 9 of the human lipoprotein lipase gene. *Nucleic Acid Res* 18: 5407-5410
- Heaton KW, Lever JV, Barnard RE (1972) Osteomalacia associated with cholestyramine therapy for postilectomy diarrhea. *Gastroenterology* 62: 642-646
- Hegsted DM, McGrandy RB, Myers ML, Stare FJ (1965) Quantitative effects of dietary fat on serum cholesterol in man. *Amer J Clin Nutr* 17: 281-295
- Hendriks HF, Weststrate JA, van Vliet T, Meijer GW (1999) Spreads enriched with three different levels of vegetable oil sterols and the degree of cholesterol lowering in normocholesterolaemic and mildly hypercholesterolaemic subjects. *Eur J Clin Nutr* 53: 319-327
- Hennermann JB, Herwig J, März W, Asskali F, Böhles HJ (1998) Lipid and lipoprotein profiles in children with familial hypercholesterolaemia: effects of therapy. *Eur J Pediatr* 157: 912-918
- Herrmann W, Biermann J, Kostner GM (1995) Comparison of effects of N-3 to N-6 fatty acids on serum level of lipoprotein(a) in patients with coronary artery disease. *Am J Cardiol* 76:459-462
- Hertz R, Bishara-Shieban J, Bar-Tana J (1995) Mode of action of peroxisome proliferators as hypolipidemic drugs. Suppression of apolipoprotein C-III. *J Biol Chem* 270: 13470-13475
- Herz J, Hamann U, Rogne S, Myklebost O, Gausepohl H, Stanley KK (1988) Surface location and high affinity for calcium of a 500kd liver membrane protein closely related to the LDL receptor suggest a physiological role as lipoprotein receptor. *EMBO J* 7: 4119-4127
- Hester CB, Swenson TL, Tall AR (1987) Purification and characterization of a human plasma cholesteryl ester transfer protein. *J Biol Chem* 262: 2275-2282
- Hixson JE (1991) PDAY Research Group. Apolipoprotein E polymorphisms affect atherosclerosis in young males. *Arterioscler Thromb* 11: 1237-1244
- Hixson JE, Vernier DT (1990) Restriction isotyping of human apolipoprotein E by gene amplification and cleavage with HhaI. *J Lipid Res* 31: 545-548
- Hobbs HH, Russell DW, Brown MS, Goldstein JL (1990) The LDL receptor locus in familial hypercholesterolemia: mutational analysis of a membrane protein. *Annu Rev Genet* 24: 133-170
- Hobbs HH, Brown MS, Goldstein JL (1992) Molecular genetics of the LDL-receptor gene in familial hypercholesterolemia. *Hum Mutat* 1: 445-466
- Hoefler G, Harnoncourt F, Paschke E, Mirtl W, Pfeiffer KH, Kostner GM (1988) Lipoprotein Lp(a) – a risk factor for myocardial infarction. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 8: 398-401
- Hoff HF, Wagner WD (1986) Plasma low density lipoprotein accumulation in aortas of hypercholesterolemic swine correlates with modifications in aortic glycosaminoglycan composition. *Atherosclerosis* 61: 231-236

- Hoffman R, Brook GJ, Aviram M (1992) Hypolipidemic drugs reduce lipoprotein susceptibility to undergo lipid peroxidation: in vitro and ex vivo studies. *Atherosclerosis* 93: 105-113
- Hoogwerf BJ, Hibbard DB, Hunninghake DB (1992) Effects of long-term cholestyramine administration on vitamin D and parathormone levels in middle-aged men with hypercholesterolemia. *J Lab Clin Med* 119: 407-411
- Hu FB, Stampfer MJ, Hennekens CH, Willett WC (1997) Dietary fat intake and the Risk of coronary heart disease in women. *N Engl J Med* 337: 1491-1499
- Hubert HB, Feinleib M, McNamara PM, Castelli WP (1983) Obesity as an independent risk factor for cardiovascular disease: a 26 year follow-up of the participants in the Framingham Heart Study. *Circulation* 67: 968-977
- Hulley S, Ashman P, Kuller L, Lasser N, Sherwin R (1979) HDL-cholesterol levels in the Multiple Risk Factor Intervention Trial (MRFIT) by the MRFIT Research group. *Lipid* 14: 119-125
- Hunninghake DB, Probstfield JL (1977) Drug treatment of hyperlipoproteinemia. In: Rifkind BM, Levy RI (eds) *Hyperlipidemia : Diagnosis and therapy*. Grune & Stratton, New York, pp 327-362
- Ikeda I, Tanabe Y, Sugano M (1989) Effects of sitosterol and sitostanol on micellar solubility of cholesterol. *J Nutr Sci Vitaminol* 35: 361-369
- Isamail NA, Alavi MZ, Moore S (1994) Lipoprotein-proteoglycan complexes from injured rabbit aortas accelerate lipoprotein uptake by arterial smooth muscle cells. *Atherosclerosis* 105: 79-87
- Iverius PH, Östlund-Lindqvist AM (1986) Preparation, characterisation and measurement of lipoprotein lipase. *Methods Enzymol* 129: 691-704
- Jackson RL, McLean LR, Demel RA (1987) Mechanism of action of lipoprotein lipase and hepatic triglyceride lipase. *Am Heart J* 113: 551-554
- Johnson WJ, Mahlberg FH, Rothblat GH, Phillips MC (1991) Cholesterol transport between cells and high-density lipoproteins. *Biochim Biophys Acta* 1085: 273-298
- Jürgens G, Hoff HF, Chisolm GM, Esterbauer H (1987) Modification of human serum low density lipoprotein by oxidation-characterization and pathophysiologic implications. *Chem Phys Lipids* 45: 315-336
- Kaffarnik H, Mühlfellner G, Mühlfellner O et al. (1977) Beta-Sitosterin in der Behandlung essentieller Hyperlipoproteinämien vom Typ II. *Forschr Med* 95: 2785-2787
- Kannel WB, Gordon T (1974) the Framingham Study: An epidemiological investigation of cardiovascular disease. Section 30. Some characteristics related to the incidence of cardiovascular diseases and death. Framingham Study. 18 Years of Follow-Up. US Dept of Health, Education and Welfare. Public Health Service, National Institute of Health. DHEW Public No (NIH) 74-599
- Kannel WB, Castelli WP, Gordon T (1979) Cholesterol in the prediction of atherosclerotic disease. New perspectives based on the Framingham Study. *Ann Intern Med* 90: 85-91
- Karadi I, Kostner GM, Gries A, Nimpf J, Romics L, Malle E (1988) Lipoprotein (a) and plasminogen are immunochemically related. *Biochim Biophys Acta* 960: 91-97
- Keesler GA, Li Y, Skiba PJ, Fless GM, Tabas I (1994) Macrophage foam cell lipoprotein(a)/apolipoprotein (a) receptor: cell-surface localization, dependence of induction on new protein synthesis, and ligand specificity. *Arteriosclerosis and Thrombosis* 14:1337-1345
- Keul J (1975) Muscle metabolism during long lasting exercise. In: Howald H, Poortmans JR (eds) *Metabolic Adaption to Prolonged Physical Exercise*. Birkhäuser, Basel, pp 31-42
- Keys A (1970) coronary heart disease in seven countries. *Circulation (Suppl I)* 41: 1-199
- Keys A, Anderson JT, Grande (1965) Serum cholesterol response to changes in the diet. I Iodine value of dietary fat versus 2 S-P. II The effect of cholesterol in the diet. III Differences among individuals. IV Particular saturated fatty acids in the diet. *Metabolism* 14: 747-786
- Knipscheer HC, Boelen CC, Kastelein JJ, van Diermen DE, Groenemeijer BE, van den Ende A, Buller HR, Bakker HD (1996) Short-term efficacy and safety of pravastatin in 72 children with familial hypercholesterolemia. *Pediatr Res* 39: 867-871
- Koletzko B, Herzog M (1999) Hyperlipidämien im Kindes- und Jugendalter: Diagnostik und Therapie. *Schweiz Med Wochenschr* 128: 477-485

- Koletzko B, Kupke I, Wendel U (1992) Treatment of hypercholesterolemia in children and adolescents. *Acta Paediatr* 81: 682-685
- Koletzko B, Ullrich K, Becker M, Beisiegel U, Schwandt P (1996) Hypercholesterinämie bei Kindern und Jugendlichen – Diagnostik und Therapie. *Dt Ärztebl* 93 A: 694-696
- Korhonen T, Hannuksela ML, Seppanen S, Kervinen K, Kesaniemi YA, Savolainen MJ (1999) the effect of the apolipoprotein E phenotype on cholesteryl ester transfer protein activity, plasma lipids and apolipoprotein A I levels in hypercholesterolaemic patients on colestipol and lovastatin treatment. *Eur J Clin Pharmacol* 54: 903-910
- Kostner GM (1988) The effect of lipoprotein (a) by lipid-lowering drugs. Recent aspects of diagnosis and treatment of lipoprotein disorders. In: *Impact on prevention of atherosclerotic disease*. New York Alan R. Liss, p 255-263
- Kostner GM, März W (1995) Zusammensetzung und Stoffwechsel der Lipoproteine. In: Schwandt P, Richter WO (Hrsg) *Handbuch der Fettstoffwechselstörungen*. Pathophysiologie, Diagnostik, Therapie und Prävention der Dyslipoproteinämien. Schattauer, Stuttgart New York, S 3-48
- Kostner GM, Czimmer A, Pfeiffer KH, Bihari-Varga M (1991) Lipoprotein (a) concentrations as risk indicators for atherosclerosis. *Arch Dis Child* 66: 1054-1056
- Kowal RC, Herz J, Goldstein JL, Esser V, Brown MS (1998) low density lipoprotein receptor related protein mediates uptake of cholesteryl esters derived from apoprotein E-enriched lipoproteins. *Proc Natl Acad Sci USA* 86: 5810-5814
- Kraft HG, Utermann G (2000) Lipoprotein (a). In: Schwandt P, Richter WO (Hrsg) *Handbuch der Fettstoffwechselstörungen*. Pathophysiologie, Diagnostik, Therapie und Prävention der Dyslipoproteinämien, 2. Aufl. Schattauer, Stuttgart New York, S 176-188
- Kraft HG, Menzel HJ, Hoppichler F, Vogel W, Utermann G (1989) Changes of genetic apolipoprotein phenotypes caused by liver transplantations. Implications for apolipoprotein synthesis. *J Clin Invest* 83: 137-142
- Kraft HG, Lingenhel A, Köchl S, Hoppichler F, Kronenberg F, Abe A, Mühlberger V, Schönitzer D, Utermann G (1996) Apolipoprotein (a) kringle IV repeat number predicts risk for coronary heart disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 16: 713-719
- Krempler F, Kostner GM, Rascher A, Haslauer F, Bolzano K, Sandhofer F (1983) Studies on the role of specific cell surface receptors in the removal of lipoprotein (a) in man. *J Clin Invest* 71:1431-1441
- Kritharides L, Jessup W, Mander EL, Dean RT (1995) Apolipoprotein A-I-mediated efflux of sterols from oxidized LDL-loaded macrophages. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 15: 276-289
- Kronenberg F, Trenkwalder E, Lingenhel A, Friedrich G, Lhotta K, Schober M, Moes N, König P, Utermann G, Dieplinger H. (1997) Renovascular arteriovenous differences in Lp(a) plasma concentrations suggest removal of Lp(a) from the renal circulation. *J Lipid Res* 38: 1755-1763
- Kruse W, Kohlmeier M, Nikolaus Th, Vogel G, Schlierf G (1989) Langzeitbehandlung mit Colestipol. Compliance – Ein ungelöstes Problem. *Münch med Wschr* 131: 407-409
- Kuehl KS, Cockerham JT, Hitchings M, Slater D, Nixon G, Rifai N (1993) Effective control of hypercholesterolemia in children with dietary interventions based in pediatric practice. *Prev Med* 22: 154-166
- Kunitake ST, Mendel CM, Hennessy LK (1992) Interconversion between apolipoprotein A-I-containing lipoproteins of pre-beta and alpha electrophoretic mobilities. *J Lipid Res* 33: 1807-1816
- Kuo PT, Hayase K, Kostis JB, Moreyra AE (1979) Use of combined diet and colestipol in long-term (7-7 ½ years) treatment of patients with type II hyperlipoproteinemia. *Circulation* 59: 199-211
- Kwiterovich PO Jr (1988) Hyperapo B: a pleiotrophic phenotype characterized by dense low-density lipoproteins and associated with coronary artery disease. *Clin Chem* 34: B71-B77
- Kwiterovich PO Jr (1993) Genetics and molecular biology of familial combined hyperlipidemia. *Curr Opin Lipidol* 4: 133-143
- Kwiterovich PO Jr (1995) The role of fibre in the treatment of hypercholesterolemia in children and adolescents. *Pediatrics* 96: 1005-1009
- Kwiterovich PO Jr, Barton BA, McMahon RP, Obarzarnek E, Hunsberger S, Siemons-Morton D, Kimm S, Friedman LA, Lasser N, Robson A, Lauer R, Stevens V, Van Horn L, Gibbing S, Snetselaar L, Hartmuller VW, Greenlick M, Franklin F Jr (1997) Effects of diet and sexual maturation on low-density

- lipoprotein cholesterol during puberty. The Dietary Intervention Study in Children (DISC). *Circulation* 96: 2526-2533
- Lamarche B, Techernof A, Moorjani S, Cantin B, Dagenais GR, Lupien PJ, Despres JP (1997) Small, dense low-density lipoprotein particles as a predictor of the risk of ischemic heart disease in men. Prospective results from the Quebec Cardiovascular Study. *Circulation* 95: 69-75
- Lambrecht LJ, Malini PL (1993) Efficacy and tolerability of simvastatin 20 mg vs pravastatin 20 mg in patients with primary hypercholesterolemia. European Study Group. *Acta Cardiol* 48: 541-554
- Lauer RM, Lee J, Clarke WR (1988) Factors affecting the relationship between childhood and adult cholesterolemia levels: the Muscatine Study. *Pediatrics* 82: 309-318
- Law MR, Wald NJ, Thompson SG (1994) By how much and how quickly does reduction in serum cholesterol concentration lower risk of ischaemic heart disease? *Br Med J* 308: 367-372
- Leren TP, Hjermann I, Berg K, Leren P, Foss OP, Viksmoen L (1988) Effects of lovastatin alone and in combination with cholestyramin on serum lipids and apolipoproteins in heterozygotes for familial hypercholesterolemia. *Atherosclerosis* 73: 135-141
- Lesesne JM, Castor CW, Hoobler SW (1955) Prolonged reduction in human blood cholesterol levels induced by plant sterols. *Univ Mich Med Bull* 21: 13-17
- Less AM, McCluskey MA, Lees RS (1976) Results of colestipol therapy in type II hyperlipoproteinemia. *Atherosclerosis* 24: 129-140
- Leung W-H, Lau C-P, Wong C-K (1993) Beneficial effect of cholesterol-lowering therapy on coronary endothelium-dependent relaxation in hypercholesterolaemic patients. *Lancet* 341: 1496-1500
- Levine GN, Frei B, Koulouris SN, Gerhard MD, Keaney JF Jr, Vita JA (1996) Ascorbic acid reverses endothelial vasomotor dysfunction in patients with coronary artery disease. *Circulation* 96: 1107-1113
- Levy RI, Discussants (1970) Dietary and drug treatment of primary hyperlipoproteinemia, NIH conference. *Ann Intern Med* 77: 267-294
- Levy RI, Langer T (1972) Hypolipidemic drugs and lipoprotein metabolism. *Adv Exp Med Biol* 26: 155-163
- Levy RI, Fredrickson DS, Stone NJ et al. (1973) Cholestyramine in type II hyperlipoproteinemia - a double-blind trial. *Ann Int Med* 79:51-58
- Lewis B, Chait A, Sigurdsson G et al. (1978) Serum lipoproteins in four European communities: A quantitative comparison. *Eur J Clin Invest* 8: 165-173
- Liacouras CA, Coates PM, Gallagher PR, Cortner JA (1993) Use of cholestyramine in the treatment of children with familial combined hyperlipidemia. *J Pediatr* 122: 477-482
- Lichtlen PR, Nikutta P, Jost S, Deckers J, Wiese B, Rafflenbeul (1992) Anatomical progression of coronary artery disease in humans as seen by prospective, repeated, quantitated coronary angiography. *Circulation* 86: 826-838
- Lipid Research Clinics Program (1984). The Lipid Research Clinics Coronary Primary Prevention Trial Results: 1.Reduction in incidence of coronary heart disease. *J Amer med Ass* 251: 351-364
- Lipid Research Clinics Program (1984). The Lipid Research Clinics Coronary Primary Prevention Trial Results: 2. The relationship of reduction in incidence of coronary heart disease to cholesterol lowering. *J Amer med Ass* 251: 365-374
- Löffler G (1999) Stoffwechsel der Lipide. In: Löffler G (Hrsg) *Basiswissen Biochemie mit Pathobiochemie*, 3. vollst. überarb. Aufl. Springer, Berlin S 425- 480
- Loscalzo J, Fless GM, Scanu AM (1988) Lipoprotein (a) inhibits fibrin dependent enhancement of tissue plasminogen activator activity [abstr]. *Blood* 72: 374a
- Loscalzo J, Weinfeld M, Fless G, Scanu AM (1990) Lipoprotein (a), fibrin binding and plasminogen activation. *Arteriosclerosis* 10: 240-245
- Luley C, Wieland H (1995) Epidemiologie der Dyslipoproteinämien. In: Schwandt P, Richter WO (Hrsg) *Handbuch der Fettstoffwechselstörungen. Pathophysiologie, Diagnostik, Therapie und Prävention der Dyslipoproteinämien*. Schattauer, Stuttgart New York, S 85
- Mabuchi H, Koizumi J, Shimizu M, Takeda R and the Hokuriku FH-CHD Study Group (1989) Development of coronary heart disease in familial hypercholesterolemia. *Circulation* 79: 225-232

- Mackinnon LT, Hubinger L, Lepre F (1997) Effects of physical activity and diet on lipoprotein (a). *Med Sci Sports Exerc* 29: 1429-1436
- Madej A, Okopien B, Kowalski J, Zielinski M, Wysocki J, Szygula B, Kalina Z, Herman ZS (1998) Effects of fenofibrate on plasma cytokine concentrations in patients with atherosclerosis and hyperlipoproteinemia. *Int J Clin Pharmacol Ther* 36: 345-349
- Mailly F, Tugrul Y, Reymer PWA, Bruin T, Seed M, Groenemeyer BF, Asplund-Carlson A, Vallance D, Winder AF, Miller GJ, Kastelein JJP, Hamsten A, Olivecrona G, Humphries SE, Talmud P (1995) A common variant in the gene for lipoprotein lipase (Asp9→Asn): Functional implications and prevalence in normal and hyperlipidemic subjects. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 15: 468-478
- Mann WA, Meyer N, Weber W, Meyer S, Greten H, Beisiegel U (1995) Apolipoprotein E 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
- Marquez A, Mendoza S, Carrasco H, Hamer T, Glueck CJ (1993) High Lipoprotein (a) in children from kindreds with parental premature myocardial infarction. *Pediatr Res* 34: 670-674
- Martin G, Schoonjans K, Lefevre AM, Staels B, Auwerx J (1997) Coordinate regulation of the expression of the fatty acid transport protein and acyl-CoA synthetase genes by PPARalpha and PPARgamma activators. *J Biol Chem* 272: 28210-28217
- Marx N, Sukhova GK, Collins T, Libby P, Plutzky J (1999) PPARalpha activators inhibit cytokine-induced vascular cell adhesion molecule-1 expression in human endothelial cells. *Circulation* 99: 3125-3131
- McCordle BW, O'Neill MB, Cullen-Dean G, Helden E (1997) Acceptability and compliance with two forms cholestyramine in the treatment of hypercholesterolemia in children: A randomized, crossover trial. *J Pediatr* 130: 266-273
- McPherson R (1992) Comparison of the short-term efficacy and tolerability of lovastatin and pravastatin in the management of primary hypercholesterolemia. *Clin Ther* 14: 276-291
- McPherson R (1999) Comparative effects of simvastatin and cholestyramine on plasma lipoproteins and CETP in humans. *Can J Clin Pharmacol* 6: 85-90
- Medh JD, Bowen SL, Fry GL, Ruben S, Andracki M, Inoue I, Lalouel JM, Strickland DK, Chappel DA (1996) Lipoprotein lipase binds to low density lipoprotein receptors and induces receptor-mediated catabolism of very low density lipoproteins in vitro. *J Biol Chem* 271:17073-17080
- Mensink RP, Katan MB (1990) Effect of dietary trans fatty acids on high-density and low-density lipoprotein cholesterol levels in healthy subjects. *New Engl J Med* 323: 439-445
- Metherall, JE, Goldstein JL, Luskey KL, Brown MS (1989) Loss of transcriptional repression of three sterol-regulated genes in mutant hamster cells. *J Biol Chem* 264: 15634-15641
- Michel YB (1993) for the Lovastatin Pravastatin Study Group: A multicenter comparative trial of lovastatin and pravastatin in the treatment of hypercholesterolemia. *Am J Cardiol* 71: 810-815
- Miettinen M, Turpeinen O, Karvonen MJ, Elosuo, Paavilainen E (1972) Effect of cholesterol-lowering diet on mortality from coronary heart-disease and other causes. *Lancet* 21: 835-838
- Miettinen TA, Puska P, Gylling H, Vanhanen H, Vartiainen E (1995) Reduction of serum cholesterol with sitostanol-ester margarine in a mildly hypercholesterolemic population. *N Engl J Med* 333: 1308-1312
- Mietus-Snyder M, Malloy MJ (1998) Endothelial dysfunction occurs in children with two genetic hyperlipidemias: Improvement with antioxidant vitamin therapy. *J Pediatr* 133: 35-40
- Miles LA, Fless GM, Levin EG, Scanu AM, Plow EF (1989) A potential basis for the thrombotic risks associated with lipoprotein (a) *Nature* 339:301-303
- Miller NE (1990) HDL metabolism and its role in lipid transport. *Eur Heart J Suppl* H 11: 1-3
- Miller NE, Clifton-Bligh P, Nestel PJ (1973) Effects of colestipol, a new bile-acid sequestering resin, on cholesterol metabolism in man. *J Lab Clin Med* 82: 876-890
- Monsalve MV, Henderson HE, Roederer G, Julien P, Deeb S, Kastelein JJP, Peritz L, Devlin R, Bruin T, Ven Murthy MR, Gagne C, Davignon J, Lupien PJ, Brunzell JD, Hayden MR (1990). A missense mutation at codon 188 of the human lipoprotein lipase gene is a frequent cause of lipoprotein lipase deficiency in persons of different ancestries. *J Clin Invest* 86: 728-734

- Mooser V, Marcovina SM, White AL, Hobbs HH (1996) Kringle-containing fragments of apolipoprotein (a) circulate in human plasma and are excreted into the urine. *J Clin Invest* 98: 2414-2424
- Morris JN, Pollard P, Everitt MG, Chave SPW (1980) Vigorous exercise in leisure time: protection against coronary heart disease. *Lancet* 206: 1201-1210
- Morrison JA, deGroot I, Edwards BP, Kelly KA, Mellies MJ, Khoury P, Glueck CJ (1978) Lipids and lipoproteins in 927 school-children, ages 6 to 17 years. *Pediatrics* 62: 990-995
- National Cholesterol Education Program (1992) Report of the Expert Panel on Blood Cholesterol Levels in Children and Adolescents. *Pediatrics* 89 Suppl.: 525-584
- National Institute of Health Consensus Conference (1993) Triglyceride, high-density lipoprotein and coronary heart disease. *J Amer Med Ass* 269: 505-510
- National Research Council, Assembly of Life Sciences (1982) Diet, Nutrition and Cancer. Report of the Committee on Diet, Nutrition and Cancer. National Academy Press, Washington DC
- Navab M, Berliner JA, Watson AD, Hama SY, Territo MC, Lusis AJ, Shih DM, van Lenten BJ, Frank JS, Demer LL, Edwards PA, Fogelman AM (1996) The Yin and Yang of oxidation in the development of the fatty streak. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 16: 831-842
- Nazaki S, Kubo M, Sudo H et al. (1986) The role of hepatic triglyceride lipase in the metabolism of intermediate-density lipoprotein-postheparin lipolytic activities determined by a sensitive, non-radioisotopic method in hyperlipidemic patients and normals. *Metab* 35: 53
- Newman WP III, Freedman DS, Voors AW et al. (1986) Relation of serum lipoprotein levels and systolic blood pressure to early atherosclerosis. The Bogalusa Heart Study. *New Engl J Med* 314: 138-144
- Neye ER, Jackson D, Hunter JD (1972) Treatment of hypercholesterolemia with colestipol: a bile sequestrating agent. *New Zealand Med J* 76: 12-16
- Ojala JP, Helve E, Karjalainen K, Tarkkanen A, Tikkanen MJ (1990) Long-term maintenance of therapeutic response to lovastatin in patients with familial and non-familial hypercholesterolemia: a 3-year follow-up. *Atherosclerosis* 82: 85-95
- Olivecrona T, Bengtsson-Olivecrona G (1990) Lipases involved in lipoprotein metabolism. *Curr Opin Lipidol* 1: 222-230
- Omenn G, Beresford SAA, Motulsky AG (1998) Preventing coronary heart disease-B vitamins and homocysteine: *Circulation* 97: 421-424
- Osborne TF (1991) Single nucleotide resolution of sterol regulatory region in promoter for 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme a reductase. *J Biol Chem* 266: 13947-13951
- Oscari L, Palmer W (1988) Muscle lipolysis during exercise. An update. *Sports Med* 6: 23-28
- Ose L (1999) An update on familial hypercholesterolaemia. *Ann Med* 31 Suppl 1: 13-18
- Ose L, Tonstad S (1995) The detection and management of dyslipidaemia in children and adolescents. *Acta Paediatr* 84: 1213-1215
- Oster P, Schlierf G, Heuck CC, Greten H, Gundert-Remy U, Haase W, Klose G, Nothelfer A, Raetzer H, Schellenberg B, Schmidt-Gayk H (1976) Sitosterin bei familiärer Hyperlipoproteinämie Typ II. eine randomisierte, gekreuzte Doppelblindstudie. *Dtsch Med Wochenschr* 101: 1308-1311
- Packard CJ, Shepherd J (1997) Lipoprotein heterogeneity and apolipoprotein B metabolism. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 17: 3542-3556
- Parkinson TM, Gunderson K, Nelson NA (1970) Effect of colestipol (U-26597 A), a new bile acid sequestrant, on serum lipids in experimental animals and man. *Atherosclerosis* 11: 531-537
- Parthasarathy S, Wieland E, Steinberg D (1989) A role for endothelial cell lipoxygenase in the oxidative modification of low density lipoprotein. *Proc Natl Acad Sci USA* 86: 1046-1050
- Patsch JR, Prasad S, Gotto AM, Bengtsson-Olivecrona (1984) Postprandial lipemia: a key for conversion of HDL2 into HDL3 by hepatic lipase. *J Clin Invest* 74: 2017-2023
- PDAY Research Group (1990) Relationship of atherosclerosis in young men to serum lipoprotein cholesterol concentrations and smoking. A preliminary report from the Pathobiological Determinants of Atherosclerosis in Youth (PDAY) Research Group. *J Amer med Ass* 264: 3018-3024
- Peters JR, Hunninghake DB (1985) Effect of time of administration of cholestyramine on plasma lipids and lipoproteins. *Artery* 13: 1-6

- Peterson DW (1951) Effect of soybean sterols in the diet on plasma and liver cholesterol in chicks. *Proc Soc Exp Bio Med* 78: 143-147
- Pollak OJ (1953) Successful prevention of experimental hypercholesterolemia and cholesterol atherosclerosis in the rabbit. *Circulation* 7: 696-701
- Rader D, Cain W, Zech L, Kindt M, Usher D, Brewer Jr HB (1991) Lp(a): Plasma levels in individuals with the same Apo(a) isoprotein are determined by differences in production rates [abstr]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 11: 1424a
- Rall SC Jr, Weisgraber KH, Mahley RW (1982) Human apolipoprotein E. The complete amino acid sequence. *J Biol Chem* 257: 4171-4178
- Rath M, Niendorf A, Reblin T, Dietel M, Kребber HJ, Beisiegel U (1989) Detection and quantification of lipoprotein (a) in the arterial wall of 107 coronary bypass patients. *Arteriosclerosis* 9: 579-592
- Reaven PD, Khouw A, Beltz WF, Parthasarathy S, Witztum JL (1993) Effect of dietary antioxidant combinations in humans: protection of LDL by vitamin E but not by beta-carotene. *Arterioscler Thromb* 13: 590-600
- Recommendations for the treatment of hyperlipidemia in adults. A joint of the Nutrition Committee and the Council on Arteriosclerosis of the American Heart Association (1984) *Arteriosclerosis* 4: 443A-468A
- Reymer PW, Gagne E, Groenemeyer BE, Zhang H, Forsyth I, Jansen H, Seidell JC, Kronhout D, Lise KE, Kastelein J, Hayden MR (1995) A lipoprotein lipase mutation (Asn291Ser) is associated with reduced HDL cholesterol levels in premature atherosclerosis. *Nat Genet* 10: 28-34
- Rheihnér E, Rudeling M, Stahlberg D, Berglund I, Ewerth S, Bjorkhelm I, Einarsson K, Angelin B (1990) Influence of pravastatin, a specific inhibitor of HMG-CoA reductase, on hepatic metabolism of cholesterol. *N Engl J Med* 323: 224-228
- Rhoads GG, Dahlen G, Berg K, Morton NE, Dannenberg AL (1986) Lp(a) Lipoprotein as a risk factor for myocardial infarction. *JAMA* 256: 2540-2544
- Richter P, Schwandt WO (1995) Medikamentöse Therapie von Fettstoffwechselstörungen. In: Schwandt P, Richter WO (Hrsg) *Handbuch der Fettstoffwechselstörungen. Pathophysiologie, Diagnostik, Therapie und Prävention der Dyslipoproteinämien*. Schattauer, Stuttgart New York, S 598-681
- Ripsin CM, Keenan JM, Jacobs DR Jr, Elmer PJ, Welch RR, Van Horn L, Liu K, Turnbull WH, Thye FW, Kestin M et al. (1992) Oat products and lipid lowering. A meta-analysis. *JAMA* 267: 3317-3325
- Rolland-Cachera MF, Sempe M, Guillaud-Bataille M, Patois E, Pequignot-Guggenbuhl F, Fautrad V (1982) Adiposity indices in children. *Am J Clin Nutr* 36: 178-184
- Ross R (1993) the pathogenesis of atherosclerosis: a perspective for the 1990s. *Nature* 362: 801-809
- Rouy D, Grailhe P, Nigon F, Chapman J, Anglés-Cano E (1991) Lipoprotein (a) impairs generation of plasmin by fibrin-bound tissue-type plasminogen activator- in vitro studies in a plasma milieu. *Arteriosclerosis and Thrombosis* 11: 629-638
- Rumsey SC, Obunike JC, Arad Y, Deckelbaum RJ, Goldberg IJ (1992) Lipoprotein lipase-mediated uptake and degradation of low density lipoproteins by fibroblasts and macrophages. *J Clin Invest* 90: 1504-1512
- Runeberg L, Miettinen TA, Nikkilä EA (1972) Effect of cholestyramine on mineral excretion in man. *Acta Med Scand.* 192:71-76
- Ryan JR, Jain AK, McMahon FG (1975) Long-term treatment of hypercholesterolemia with colestipol hydrochloride. *Clin Pharmacol Ther* 17: 83-87
- Sachs BA, Wolfman L (1974) Colestipol therapy of hyperlipidemia in man. *Proc Soc Exp Biol Med* 1747: 694-697
- Sanchez-Bayle M, Gonzalez-Requejo A, Baeza J, Arnaiz P, Vila S, Asensio J, Ruiz-Jarabo C (1994) Diet therapy for hypercholesterolemia in Children and Adolescents. A Follow-up. *Arch Pediatr Adolesc Med* 148: 28-32
- Sandholzer C, Hallmann DM, Saha N, Sigurdsson G, Lackner C, Csaszar A, Boerwinkle E, Utermann G (1991) Effects of the Apolipoprotein (a) size polymorphism on Lp(a) lipoprotein concentration in 7 ethnic groups. *Hum Genet* 86: 607-614

- Sandholzer CH, Boerwinkle E, Saha N, Tong MC, Utermann G (1992) Apolipoprotein (a) phenotypes, Lp(a) concentration and plasma lipid levels in relation to coronary heart disease in a Chinese population. Evidence for the role of the apo(a) gene in coronary heart disease. *J Clin Invest* 89: 1040-1046
- Scandinavian simvastatin survival study group: randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease (1994) The scandinavian simvastatin study (4S). *Lancet* 344: 1383-1389
- Scanu AM (1992) Lipoprotein (a): a genetic risk factor for premature coronary heart disease. *JAMA* 267: 3326-3329
- Scheel BA, Wolfman L (1974) Colestipol therapy of hyperlipidemia in man. *Proc Soc Exp Biol Med* 1747: 694-697
- Schlierf G, Vogel G, Kohlmeier M et al. (1985) Langzeittherapie der familiären Hypercholesterinämie bei Jugendlichen mit Colestipol: Versorgungszustand mit Mineralstoffen und Vitaminen. *Klin Wochenschr* 63: 802-806
- Schmitz G, Williamson E (1991) High density lipoprotein metabolism, reverse cholesterol transport and membrane protection. *Curr Opin Lipidol* 2: 177-189
- Schoonjans K, Watanabe M, Suzuki H, Mahfoudi A, Krey G, Wahli W, Grimaldi P, Staels B, Yamamoto T, Auwerx J (1995) Induction of the acyl-coenzyme A synthetase gene by fibrates and fatty acids is mediated by a peroxisome proliferator response element in the C promoter. *J Biol Chem* 270: 19269-19276
- Schoonjans K, Peinado-Onsurbe J, Lefebvre AM, Heyman RA, Briggs M, Deeb S, Staels B, Auwerx J (1996) PPARalpha and PPARgamma activators direct a distinct tissue-specific transcriptional response via a PPRE in the lipoprotein lipase gene. *EMBO* 15: 5336-5348
- Schreiner PJ, Morrisett JD, Sharrett AR, Patsch W, Tyroler HA, Wu K, Heiss G (1993) Lipoprotein (a) as a risk factor for preclinical atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 13: 826-833
- Schwandt P, Richter WO (1995) Handbuch der Fettstoffwechselstörungen. Pathophysiologie, Diagnostik, Therapie und Prävention der Dyslipoproteinämien. Schattauer, Stuttgart New York
- Schwarz KB, Goldstein PD, Witztum JL et al. (1980) Fat soluble vitamin concentrations in hypercholesterolemic children treated with colestipol. *65*: 243-250
- Seed M, Hoppichler F, Reaveley D, McCarthy S, Thompson GR, Boerwinkle E, Utermann G (1990) Relation of serum lipoprotein (a) concentration and apolipoprotein (a) phenotype to coronary heart disease in familial hypercholesterolaemia. *New Engl J Med* 322: 1494-1499
- Shekelle RB, Shryock AM, Paul O, Leppert M, Stamler J, Lia S, Raynor J (1981) Diet, serum cholesterol and death from coronary heart disease. The Western Electric Study. *New Engl J Med* 304: 65-70
- Shepard J (1989) Mechanism of action of bile acid sequestrants and other lipid-lowering drugs. *Cardiology* 76 Suppl I: 65-74
- Shepard J, Packard CJ, Bicker S, Lawrie TDV, Morgan HG (1980) Cholestyramine promotes receptor-mediated low-density-lipoprotein catabolism. *N Engl J Med* 302: 1219-1222
- Shepherd J, Cobbe SM, Ford I, Isles CH, Lorimer AR, MacFarlane PW, McKillop JH, Packard CJ, for the west of scotland coronary prevention study group (1995) Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. *N Engl J Med* 333: 1301-1307
- Sidney S, Farquhar JW (1983) Cholesterol, cancer, and public health policy. *Amer J Med* 75: 494-508
- Sing CF, Davignon J (1985) Role of the apolipoprotein E polymorphism in determining normal plasma lipid and lipoprotein variation. *Am J Human Genet* 33: 268-285
- Sniderman AD, Shapiro S, Marpole DG, Malcom I, Skinner B, Kwiterowich PO Jr (1980) The association of coronary atherosclerosis and hyperapolipoproteinemia (increased protein but normal cholesterol content in human plasma low-density lipoprotein). *Proc Natl Acad Sci USA* 97: 604-608
- Sorensen KE, Celermajer DS, Georgakopoulos D, Hatcher G, Betteridge DJ, Deanfield JE (1994) Impairment of endothelium-dependent dilation is an early event in children with familial hypercholesterolemia and is related to the lipoprotein (a) level. *J Clin Invest* 93: 50-55

- Srinivasan SR, Wattigney WW, Webber LS, Berenson GS (1991) Race and gender differences in serum lipoproteins of children, adolescents and young adults emergence of an adult lipoprotein pattern in white males: the Bogalusa Heart Study. *Prev Med* 20: 671-684
- Staels B, Koenig W, Habib A, Merval R, Lebret M, Torra IP, Delerive P, Fadel A, Chinetti G, Fruchart JC, Najib J, Maclouf J, Tedgui A (1998) Activation of human aortic smooth-muscle cells is inhibited by PPARalpha but not by PPARgamma activators. *Nature* 393: 790-793
- Stahlberg D, Reihner E, Ewerth S, Einarsson K, Angelin B (1991) Effects of bezafibrate on hepatic cholesterol metabolism. *Eur J Clin Pharmacol* 40 (Suppl 1): S33-S36
- Stary HC (1989) Evolution and progression of atherosclerotic lesions in coronary arteries of children and young adults. *Arteriosclerosis* 9 Suppl I: 19-32
- Stein EA (1989) Treatment of familial hypercholesterolemia with drugs in children. *Arteriosclerosis* 9 Suppl I: 145-151
- Stein EA, Illingworth DR, Kwiterovich PO Jr, Liacouras CA, Siimes MA, Jacobson MS, Brewster TG, Hopkins P, Davidson M, Graham K, Arensman F, Knopp RH, Dujovne C, Williams CL, Isaacsohn JL, Jacobsen CA, Laskarzewski PM, Ames S, Gormley GJ (1999) Efficacy and safety of lovastatin in adolescent males with heterozygous familial hypercholesterolemia: a randomized controlled trial. *JAMA* 281: 180-181
- Steinbrecher D (1997) Low density lipoprotein oxidation and its pathobiological significance. *J Biol Chem* 272: 20963-20966
- Steinhagen-Thissen E, Müller S, Holler HD, Lang PD (1987) Effect of bezafibrate and cholestyramine in patients with primary hypercholesterolemia. *Arzneim-Forsch/Drug Res* 37: 726-728
- Steinmetz A, Kaffarnik H (1995) Dysbetalipoproteinämie (Typ-III-Hyperlipoproteinämie). In: Schwandt P, Richter WO (Hrsg) *Handbuch der Fettstoffwechselstörungen. Pathophysiologie, Diagnostik, Therapie und Prävention der Dyslipoproteinämien*. Schattauer, Stuttgart New York, S 168-181
- Stephens NG, Parsons A, Schofield PM, Kelly F, Cheeseman K, Mitchinson MJ (1996) Randomised controlled trial of vitamin E in patients with coronary diseases: Cambridge Heart Antioxidant Study. *Lancet* 347: 781-786
- Stone NJ, Levy RI, Fredrickson DS, Verter J (1974) Coronary artery disease in 116 kindreds with familial type II hyperlipoproteinemia. *Am J Med* 49: 474-488
- Streicher R, Kotzka J, Müller-Wieland D, Siemeister G, Munck M, Awei H, Krone W (1996) SREBP-1 mediates activation of the low density lipoprotein receptor promoter by insulin and
- Stroes E, Koomans H, de Bruin T, Rabelink T (1995) Vascular function in the forearm of hypercholesterolaemic patients off and on lipid-lowering medication. *Lancet* 346: 467-471
- Sweany AE (1993) for the Simvastatin Pravastatin Study Group. A comparison of the efficacy and safety of simvastatin and pravastatin in the treatment of hypercholesterolemia. *Am J Cardiol* 71: 1408-1414
- Swell L, Boiter TA, Field H et al. (1954) Esterification of soybean sterols in vitro and their influence on blood cholesterol levels. *Proc Soc Exp Biol Med* 86: 295-298
- Tabas I, Li Y, Brocia RW, Xu SW, Swenson TL, Williams KJ (1993) Lipoprotein lipase and sphingomyelinase synergistically enhance the association of atherogenic lipoproteins with smooth muscle cells and extracellular matrix: a possible mechanism for low density lipoprotein and lipoprotein (a) retention and macrophage foam cell formation. *J Biol Chem* 268: 20419-20432
- Takahashi S, Kawabayasi Y, Nakai T, Sakai J, Yamamoto T (1992) Rabbit very low density lipoprotein receptor. A low density lipoprotein receptor like protein with distinct ligand specificity. *Proc Natl Acad Sci USA* 89: 9252-9256
- Tall AR (1986) Plasma lipid transfer proteins. *J Lipid Res* 27: 361-367
- The International Committee for the Evaluation of Hypertriglyceridemia as a Vascular Risk Factor (1991) The Hypertriglyceridemias: risk and management. *Am J Cardiol* 68: 1A-42A
- Thiery J, Teupser D (2000) Oxidierte Low-density-Lipoproteine und Atherogenese. In: Schwandt P, Richter WO (Hrsg) *Handbuch der Fettstoffwechselstörungen. Pathophysiologie, Diagnostik, Therapie und Prävention der Dyslipoproteinämien*, 2.Aufl. 2000. Schattauer, Stuttgart New York, S 693-707
- Tomlinson JE, McLean JW, Lawn RM (1989) Rhesus monkey apolipoprotein (a): Sequence. evolution. and sites of synthesis. *J Biol Chem* 264:5957-5965

- Tonstad S, Ose L (1996) Colestipol tablets in adolescents with familial hypercholesterolaemia. *Acta Padiatr* 85: 1080-1082
- Tonstad S, Knudtson J, Sivertsen M, Refsum H, Ose L (1996) Efficacy and safety of cholestyramine therapy in peripubertal and prepubertal children with familial hypercholesterolemia. *J Pediatr* 129: 42-49
- Tonstad S, Sivertsen M, Aksnes L, Ose L (1996) Low dose colestipol in adolescents with familial hypercholesterolaemia. *Arch Dis Child* 74: 157-160
- Treasure C, Klein J, Weintraub W, Talley J, Stillabower M, Kosinski A et al. (1995) Beneficial effects of cholesterol-lowering therapy on the coronary endothelium in patients with coronary artery disease [see comments]. *N Engl J Med* 8: 481-487
- Tsang RC, Roginsky MS, Mellies MJ et al. (1978) Plasma 25-hydroxy-vitamin D in familial hypercholesterolemic children receiving colestipol resin. *Pediatr Res* 12: 980-982
- Utermann G (1982) Apolipoprotein E. Role in lipoprotein metabolism and pathophysiology of hyperlipoproteinemia type III. *La Ricerca Clin Lab* 12: 23-30
- Utermann G (1988) Apolipoprotein polymorphism and multifactorial hyperlipidemia. *J Inher Metab Dis* 11 Suppl I: 74-86
- Utermann G, Steinmetz A, Weber W (1982) Genetic control of human apolipoprotein E polymorphism: Comparison of one- and two-dimensional techniques of isoprotein analysis. *Hum Genet* 60: 344-351
- Utermann G, Menzel HJ, Kraft HG, Duba CH, Kemmler HG, Seitz C (1987) Lp(a)glycoprotein phenotype. Inheritance and relation to Lp(a)-lipoprotein concentration in plasma. *J Clin Invest* 80: 458-465
- Utermann G, Kraft HG, Menzel HJ, Hoferwieser T, Seitz C (1988) Genetics of the quantitative Lp(a) lipoprotein trait. I. relation of Lp(a) glycoprotein phenotypes to Lp(a) lipoprotein concentrations in plasma. *Hum Genet* 78:41-46
- Utermann G, Hoppichler F, Dieplinger H, Seed GR, Thompson GR, Boerwinkle E (1989) Defects in the LDL receptor gene affect Lp(a) lipoprotein levels: Multiplicative interaction of two gene loci associated with premature atherosclerosis. *Proc Natl Acad Sci USA* 86: 4171-4174
- Vella JC, Jover E (1993) Relation of Lipoprotein (a) in 11- to 19-year-old adolescents to parental cardiovascular heart disease. *Clin Chem* 39: 477-480
- Vergroesen AJ, de Boer J (1971) Quantitative und qualitative Effekte mehrfach ungesättigter und anderer Fettsäuren in der menschlichen Diät. *Wiss Veröffent d DGE, Steinkopff, Darmstadt*, S 76-89
- Vu-Dac N, Schoonjans K, Laine B, Fruchart JC, Auwerx J, Staels B (1994) Negative regulation of the human apolipoprotein A-I promoter by fibrates can be attenuated by the interaction of the peroxisome proliferator-activated receptor with its response element. *J Biol Chem* 269: 31012-31018
- Vu-Dac N, Schoonjans K, Kosykh V, Dallongeville J, Fruchart JC, Staels B, Auwerx J (1995) Fibrates increase human apolipoprotein A-II expression through activation of the peroxisome proliferator-activated receptor. *J Clin Invest* 96: 741-750
- Wallentin L (1978) Lecithin:cholesterol acyl transfer rate and high density lipoproteins in plasma during dietary and cholestyramine treatment of type III hyperlipoproteinemia. *Eur J Clin Invest* 8: 833-839
- 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
- Weisgraber KH, Shinto LH (1991) Identifikation of the disulfide-linked homodimer of apolipoprotein E3 in plasma. Impact on receptor binding activity. *J Biol Chem* 266: 12029-12034
- Weisgraber KH, Rall SC Jr, Mahley RW (1981) Human E apoprotein heterogeneity. Cysteine-arginine interchanges in the amino acid sequence of the apo E isoforms. *J Biol Chem* 256: 9077-9083
- Weisweiler P, Neureuther G, Schwandt P (1979) The effect of cholestyramine on lipoprotein lipids in patients with primary type III hyperlipoproteinemia. *Atherosclerosis* 33: 295-300
- West RJ, Lloyd JK (1973) Use of cholestyramine in treatment of children with familial hypercholesterolemia. *Arch Dis Child* 48: 370-374
- West RJ, Fosbrooke AS, Lloyd JK (1975) Treatment of children with familial hypercholesterolaemia. *Postgrad Med J* 51(Suppl 8): 82-86

- West RJ, Lloyd JK, Leonard JV (1980) Long-term follow-up of children with familial hypercholesterolemia treated with cholestyramine. *Lancet* II 873-875
- Wierzbicki AS, Lumb PJ, Semra YK, Crook MA (1998) High-dose atorvastatin therapy in severe heterozygous familial hypercholesterolaemia. *QJM* 91: 291-294
- Wild SH, Fortmann SP, Marcovina SM (1997) A prospective case-control study of lipoprotein (a) levels and apo (a) size and risk of coronary heart disease in Stanford Five-City Project participants. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 17: 239-245
- Williams KJ, Tabas I (1995) the Response-to-Retention Hypothesis of Early Atherogenesis. *Arterioscler Thromb* 15: 551-561
- Williams PT, Wood PD, Haskell WL, Vranizan K (1982) The effects of running mileage and duration on plasma lipoprotein levels. *J Amer med Ass* 247: 2674-2679
- Wilson PWF, Schaefer EJ, Larson MG, Ordovas JM (1996) Apolipoprotein E Alleles and Risk of Coronary Disease- a meta-analysis. *Arterioscler Tromb Vasc Biol* 16: 1250-1255
- Witztum JL, Schonfeld G, Weidman SW, Giese WE, Dillingham (1979) Bile sequestrants therapy alters the composition of low density and high density lipoproteins. *Metabolism* 28: 221-229
- Wojciechowski AP, Farral M, Callen P et al. (1991) Familial combined hyperlipidemia linked to the apolipoprotein AI-CIII-AIV gene cluster on chromosome 11q23-q24. *Nature* 349: 161-163
- Writing Group for the DISC Collaborative Research Group (1995) Efficacy and safety of lowering dietary intake of fat and cholesterol in children with elevated low-density lipoprotein cholesterol. The Dietary Intervention Study in Children (DISC). *JAMA* 273: 1429-1435
- Yang W-S, Nevin DN, Peng R, Brunzell JD, Deeb SS (1995) A mutation in the promoter of the lipoprotein lipase (LPL) gene in a patient with familial combined hyperlipidemia and low LPL activity. *Proc Natl Acad Sci USA* 92: 4462-4466
- Yasue H, Matsuyama K, Matsuyama K, Okumura K, Morikami Y, Ogawa H (1990) Response of angiographically normal human coronary arteries to intracoronary injection of acetylcholine by age and segment. Possible role of early coronary atherosclerosis. *Circulation* 81: 482-490
- Young SG, Witztum JL, CarewTE, Krauss RW, Lindgren FT (1989) Colestipol-induced changes in LDL composition and metabolism. II. Studies in humans. *J Lipid Res* 30: 225-238
- Zannis JL, Breslow JL (1981) Human very low density lipoprotein apolipoprotein E isoprotein polymorphism is explained by genetic variation and posttranslational modification. *Biochemistry* 20: 1033-1041
- Zhang H, Reymer PWA, Liu MS, Forsythe IJ, Groenemeyer BE, Frohlich J, Brunzell JD, Kastelein JJP, Hayden MR, Ma Y (1995) Patients with apoE3 deficiency (E2/2, E3/2, and E4/2) who manifest with hyperlipidemia have increased frequency of an Asn 291→Ser mutation in the human LPL gene. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 15: 1695-1703
- Zock PL, Katan MB (1992) Hydrogenation alternatives: effects of trans fatty acids and stearic acid versus linoleic acid on serum lipids and lipoproteins in humans. *J Lipid Res* 33: 399-410

Anhang A

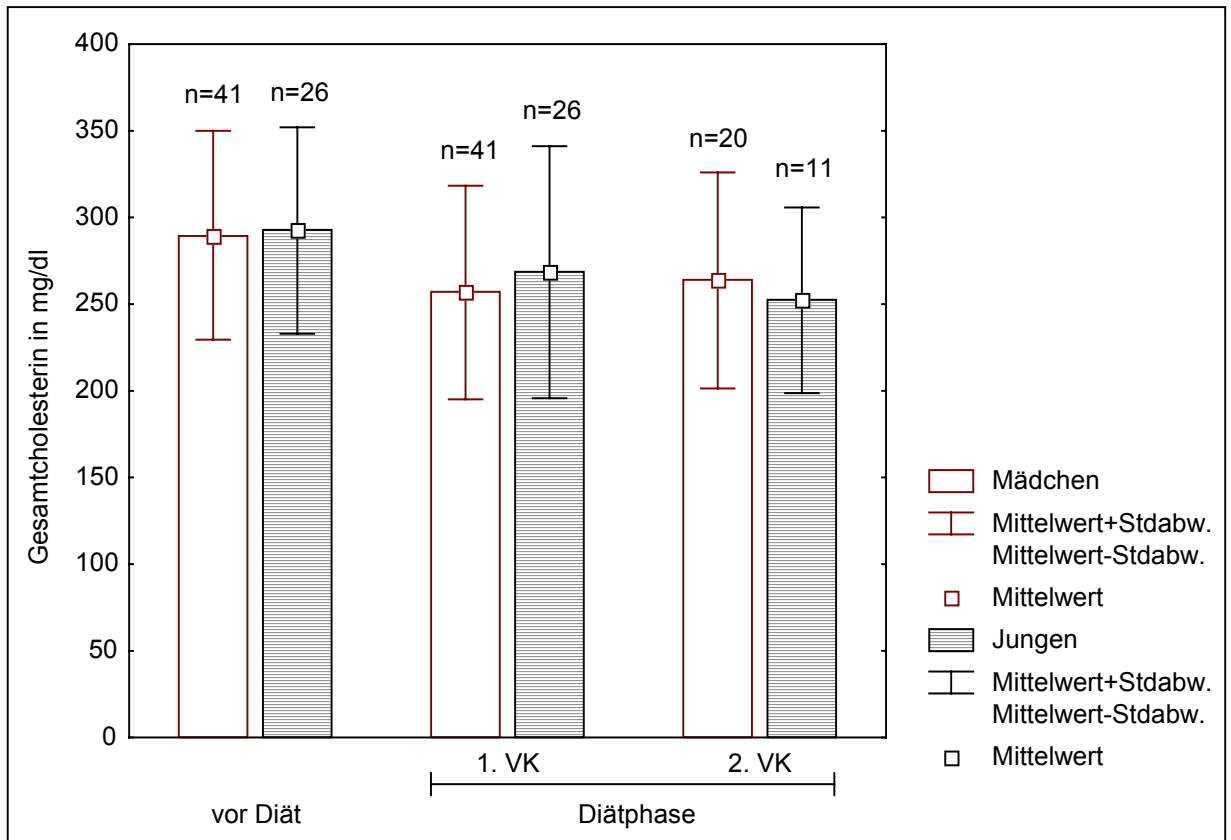


Abb. XLVII Verlauf der Gesamtcholesterinkonzentration unter Diät von Mädchen und Jungen in der Hypercholesterinämie Gruppe (VK: Verlaufskontrolle)

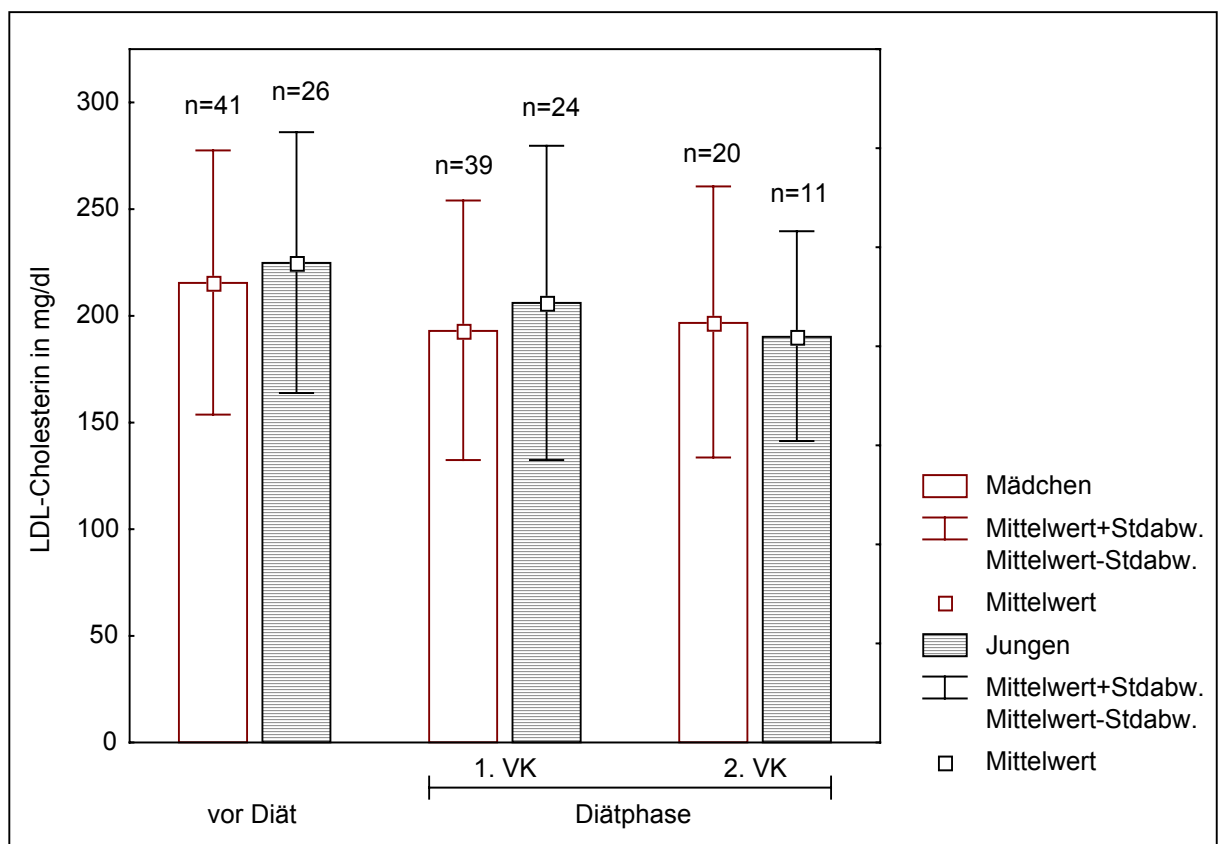


Abb. XLVIII Verlauf der LDL-Cholesterinkonzentration unter Diät von Mädchen und Jungen in der Hypercholesterinämie Gruppe (VK: Verlaufskontrolle)

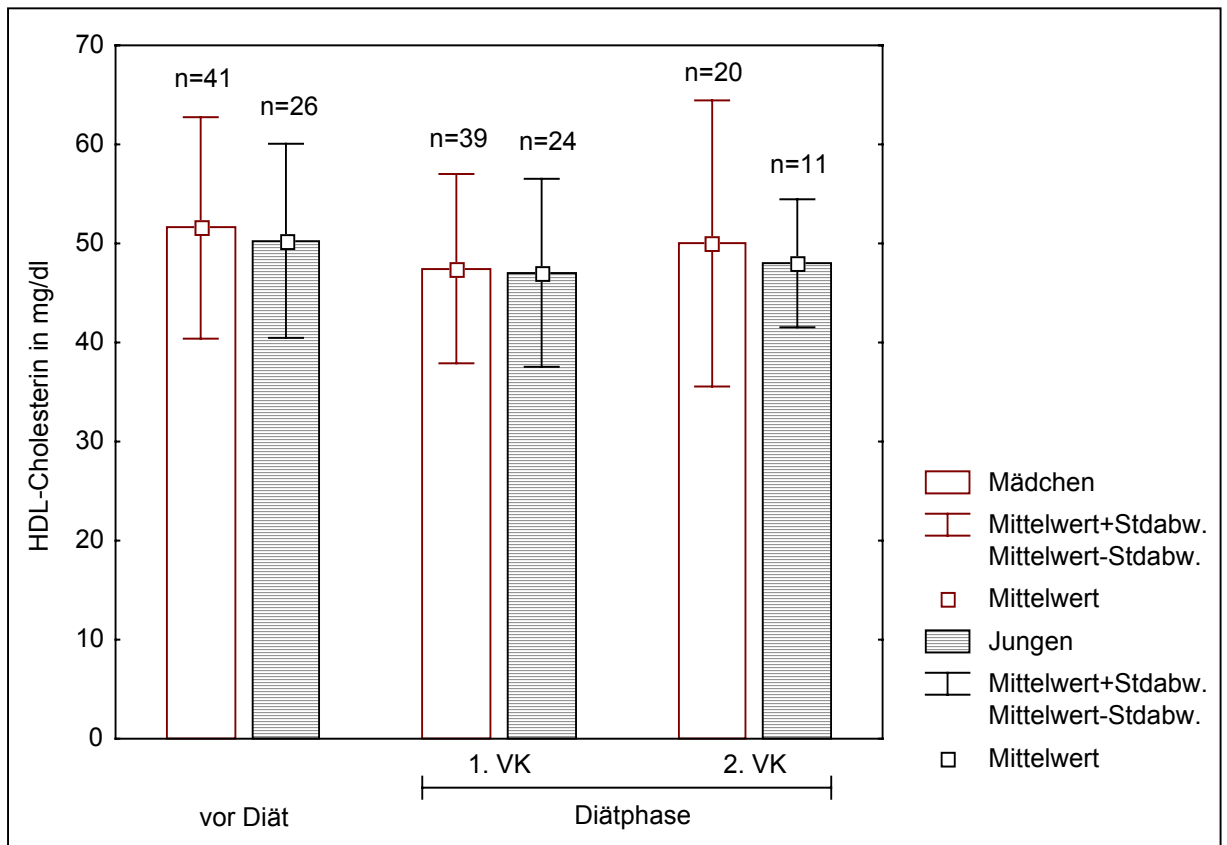


Abb. XLIX Verlauf der HDL-Cholesterinkonzentration unter Diät von Mädchen und Jungen in der Hypercholesterinämie Gruppe (VK: Verlaufskontrolle)

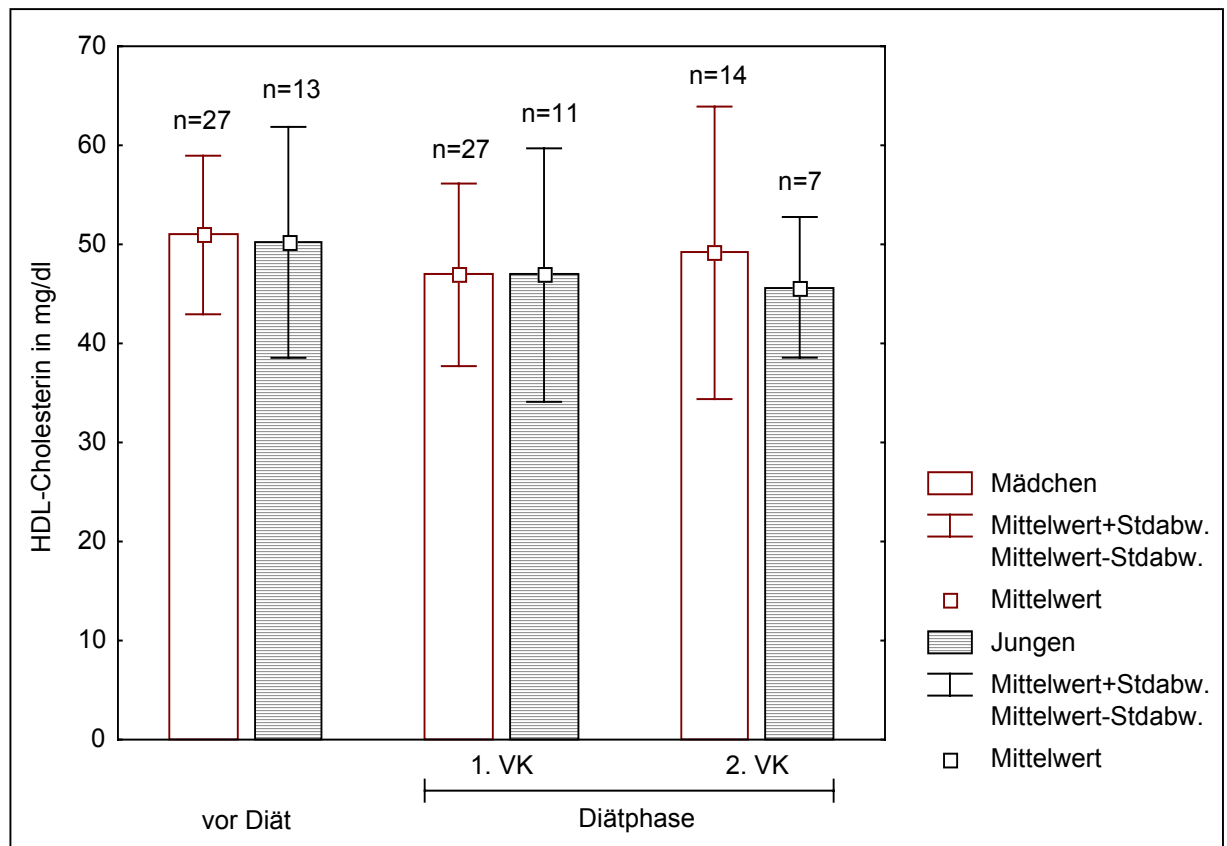


Abb. L Verlauf der HDL-Cholesterinkonzentration unter Diät von Mädchen und Jungen jünger als 10 Jahre in der Hypercholesterinämie Gruppe (VK: Verlaufskontrolle)

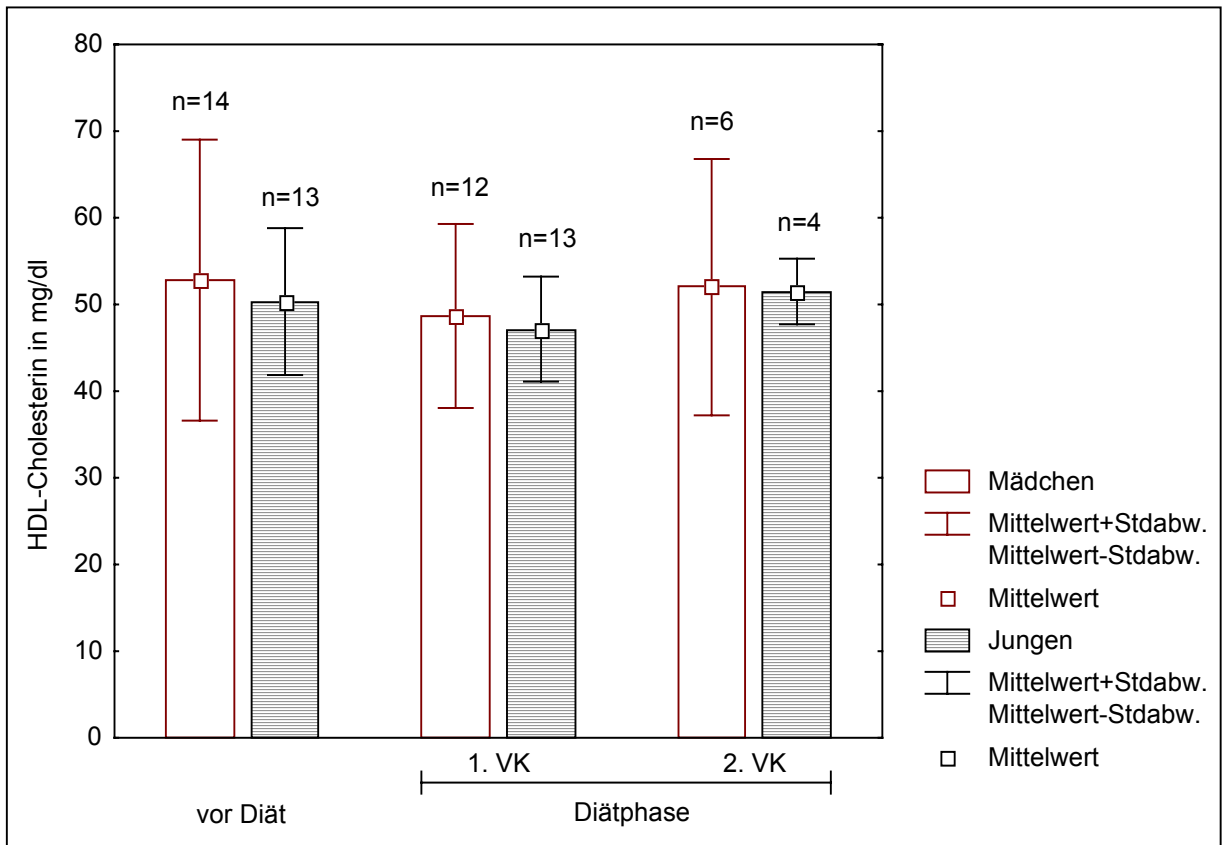


Abb. LI Verlauf der HDL-Cholesterinkonzentration unter Diät von Mädchen und Jungen älter als 10 Jahre in der Hypercholesterinämie Gruppe (VK: Verlaufskontrolle)

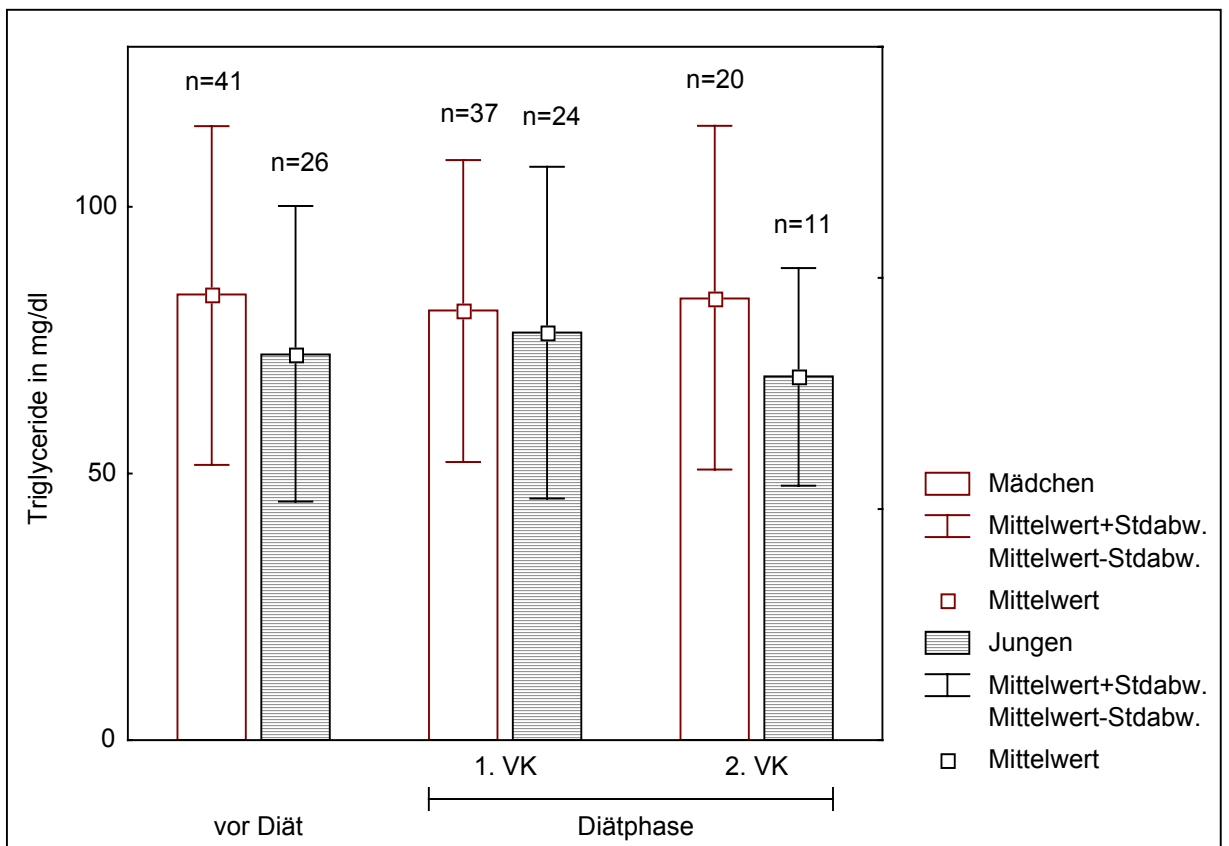


Abb. LII Verlauf der Triglyceridkonzentration unter Diät von Mädchen und Jungen in der Hypercholesterinämie Gruppe (VK: Verlaufskontrolle)

Anhang B

7.1 Signifikanz Prüfungen

7.1.1 Wilcoxon-Test für gepaarte Stichproben:

7.1.1.1 Hypercholesterinämie Patienten unter Diät

| Gesamtcholesterin (paarweiser Vergleich) | | Gültige N | p-Werte |
|---|------------------|------------------|----------------|
| Ausgangswert | 1.VK unter Diät | 62 | 0,000001 |
| Ausgangswert | 2. VK unter Diät | 28 | 0,000005 |
| Ausgangswert | 3. VK unter Diät | 9 | 0,010867 |

| LDL-Cholesterin (paarweiser Vergleich) | | Gültige N | p-Werte |
|---|------------------|------------------|----------------|
| Ausgangswert | 1.VK unter Diät | 53 | 0,000071 |
| Ausgangswert | 2. VK unter Diät | 22 | 0,000092 |
| Ausgangswert | 3. VK unter Diät | 6 | 0,027715 |

| HDL-Cholesterin (paarweiser Vergleich) | | Gültige N | p-Werte |
|---|------------------|------------------|----------------|
| Ausgangswert | 1.VK unter Diät | 54 | 0,004406 |
| Ausgangswert | 2. VK unter Diät | 22 | 0,295885 |
| Ausgangswert | 3. VK unter Diät | 6 | 0,046408 |

| Triglyceride (paarweiser Vergleich) | | Gültige N | p-Werte |
|--|------------------|------------------|----------------|
| Ausgangswert | 1.VK unter Diät | 55 | 0,430799 |
| Ausgangswert | 2. VK unter Diät | 24 | 0,280270 |
| Ausgangswert | 3. VK unter Diät | 7 | 0,115861 |

7.1.1.2 Patienten mit gemischter Hyperlipidämie

| Gesamtcholesterin (paarweiser Vergleich) | | Gültige N | p-Werte |
|---|------------------|------------------|----------------|
| Ausgangswert | 1.VK unter Diät | 13 | 0,009637 |
| Ausgangswert | 2. VK unter Diät | 7 | 0,017966 |

| LDL-Cholesterin (paarweiser Vergleich) | | Gültige N | p-Werte |
|---|------------------|------------------|----------------|
| Ausgangswert | 1.VK unter Diät | 11 | 0,332887 |
| Ausgangswert | 2. VK unter Diät | 5 | 0,079625 |

| HDL-Cholesterin (paarweiser Vergleich) | | Gültige N | p-Werte |
|---|------------------|------------------|----------------|
| Ausgangswert | 1.VK unter Diät | 12 | 0,213232 |
| Ausgangswert | 2. VK unter Diät | 5 | 0,043123 |

| Triglyceride (paarweiser Vergleich) | | Gültige N | p-Werte |
|--|------------------|------------------|----------------|
| Ausgangswert | 1.VK unter Diät | 11 | 0,012797 |
| Ausgangswert | 2. VK unter Diät | 7 | 0,236732 |

7.1.1.3 Hypercholesterinämie Patienten unter Diät und zusätzlicher Medikation

| Gesamtcholesterin (paarweiser Vergleich) | | 7.1.1.3.1 Gültige N | p-Wert |
|---|------------------------|---------------------|---------------|
| Ausgangswert | 1.VK unter Diät | 21 | 0,001473 |
| Ausgangswert | 2. VK unter Diät | 14 | 0,000983 |
| Ausgangswert | 1. VK unter Medikation | 29 | 0,000003 |
| Ausgangswert | 2. VK unter Medikation | 18 | 0,000197 |
| Ausgangswert | 3. VK unter Medikation | 13 | 0,001873 |
| Ausgangswert | 4. VK unter Medikation | 8 | 0,011724 |

| LDL-Cholesterin (paarweiser Vergleich) | | Gültige N | p-Wert |
|---|------------------------|------------------|---------------|
| Ausgangswert | 1.VK unter Diät | 18 | 0,010190 |
| Ausgangswert | 2. VK unter Diät | 12 | 0,002876 |
| Ausgangswert | 1. VK unter Medikation | 24 | 0,000021 |
| Ausgangswert | 2. VK unter Medikation | 13 | 0,001475 |
| Ausgangswert | 3. VK unter Medikation | 9 | 0,007690 |
| Ausgangswert | 4. VK unter Medikation | 6 | 0,027715 |

| HDL-Cholesterin (paarweiser Vergleich) | | Gültige N | p-Wert |
|---|------------------------|------------------|---------------|
| Ausgangswert | 1.VK unter Diät | 19 | 0,038615 |
| Ausgangswert | 2. VK unter Diät | 12 | 0,432773 |
| Ausgangswert | 1. VK unter Medikation | 25 | 0,536014 |
| Ausgangswert | 2. VK unter Medikation | 14 | 0,700706 |
| Ausgangswert | 3. VK unter Medikation | 10 | 0,646465 |
| Ausgangswert | 4. VK unter Medikation | 6 | 0,833937 |

| Triglyceride (paarweiser Vergleich) | | Gültige N | p-Wert |
|--|------------------------|------------------|---------------|
| Ausgangswert | 1.VK unter Diät | 20 | 0,108437 |
| Ausgangswert | 2. VK unter Diät | 13 | 0,388193 |
| Ausgangswert | 1. VK unter Medikation | 26 | 0,014766 |
| Ausgangswert | 2. VK unter Medikation | 16 | 0,120849 |
| Ausgangswert | 3. VK unter Medikation | 12 | 0,065266 |
| Ausgangswert | 4. VK unter Medikation | 7 | 0,090979 |

7.1.2 Mann-Whitney-Test für ungepaarte Stichproben:

7.1.2.1 Vergleich der Lipidwerte und der Lipoprotein (a)-Konzentrationen zwischen den Patienten mit und ohne familiäres KHK-Risiko

| mit familiärem KHK-Risiko (Gruppe 1) | ohne familiäres KHK-Risiko (Gruppe 2) | Gültige N Gruppe 1 | Gültige N Gruppe 2 | p-Werte |
|---|--|---------------------------|---------------------------|----------------|
| Gesamtcholesterin* | Gesamtcholesterin* | 44 | 33 | 0,741849 |
| LDL-Cholesterin* | LDL-Cholesterin* | 36 | 27 | 0,470121 |
| HDL-Cholesterin* | HDL-Cholesterin* | 37 | 28 | 0,582117 |
| Triglyceride* | Triglyceride* | 39 | 29 | 0,539220 |
| Lipoprotein (a) | Lipoprotein (a) | 45 | 33 | 0,267460 |

*Ausgangswerte

DANKSAGUNG

Ich möchte mich an dieser Stelle bei Herrn Prof. Dr. Ullrich herzlich bedanken, daß er mir als Doktorvater zur Verfügung stand und die Daten bereitgestellt hat, die die Grundlage dieser Arbeit waren. Danken möchte ich Ihm auch für so manche weiterführenden Ideen.

Mein besonderer Dank gilt Frau Prof. Dr. Dr. Beisiegel für die Überlassung des Themas dieser Dissertation, die Bereitstellung von Arbeitsmaterialien, die Anleitung bei der Erstellung der Arbeit durch wichtige und gute Anregungen sowie für fachliche Gespräche zu denen Sie trotz engem Terminplan immer wieder Zeit fand.

Frau Dr. Wittenstein stand mir bei der Erhebung der Daten, der Auswertung, der fachlichen Analyse und der Abfassung der Arbeit als Betreuerin zur Seite, dafür Birgit vielen Dank, auch für die nächtlichen Telefonate.

Ich möchte mich ebenfalls bei den Mitarbeitern des biochemischen Stoffwechsellabors, den Diätassistenten insbesondere Tobias Reimers und bei Frau Dr. Altenburg ganz herzlich bedanken, da sie sich stets Zeit nahmen, meine Fragen zu beantworten.

Nicht unwesentlich waren an der Arbeit die Freunde, Herr Michael Schwartz, der mir die Grafiken einscannete und Herr Thomas Hamburg, der die gesamte Arbeit Korrektur las, beteiligt.

Dir mein lieber Mann Olaf für die liebevolle Unterstützung ein herzliches Danke schön! Ohne Dich hätte ich manche geistige Durststrecke nicht so gut überwunden.

LEBENS LAUF

Geboren: 17. November 1973 in Bad Kreuznach

Familienstand: verheiratet

1980 - 1984 Grundschule in Fürfeld

1984 - 1993 Gymnasium am Römerkastell in Bad Kreuznach

10/1993 - 03/1999 Medizinstudium an der Medizinischen Universität zu Lübeck

04/1999 - 03/2000 Praktisches Jahr an der Universität Hamburg

1. Terial: Krankenhaus Reinbek St. Adolf-Stift. Medizinische Klinik

2. Terial: Klinikum Nord/Heidelberg. Pädiatrie

3. Terial: Allgemeines Krankenhaus Barmbek. Chirurgie

05/2000 Dritter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung mit der Gesamtnote gut

07/2000 Heirat

seit 08/2000 Promotion an der Universität Hamburg im Fachgebiet Pädiatrie

seit 08/2001 AiP im Klinikum Nord / Heidelberg, Pädiatrie

ERKLÄRUNG

Ich versichere ausdrücklich, daß ich die Arbeit selbständig 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.