Zeitschrift: Mitteilungen aus dem Gebiete der Lebensmitteluntersuchung und Hygiene = Travaux de chimie alimentaire et d'hygiène

Herausgeber: Bundesamt für Gesundheit

Band: 71 (1980)

Heft: 1

Artikel: Lipoproteine und Arteriosklerose-Risiko

Autor: Mohler, H.

DOI: https://doi.org/10.5169/seals-983499

Nutzungsbedingungen

Die ETH-Bibliothek ist die Anbieterin der digitalisierten Zeitschriften auf E-Periodica. Sie besitzt keine Urheberrechte an den Zeitschriften und ist nicht verantwortlich für deren Inhalte. Die Rechte liegen in der Regel bei den Herausgebern beziehungsweise den externen Rechteinhabern. Das Veröffentlichen von Bildern in Print- und Online-Publikationen sowie auf Social Media-Kanälen oder Webseiten ist nur mit vorheriger Genehmigung der Rechteinhaber erlaubt. Mehr erfahren

Conditions d'utilisation

L'ETH Library est le fournisseur des revues numérisées. Elle ne détient aucun droit d'auteur sur les revues et n'est pas responsable de leur contenu. En règle générale, les droits sont détenus par les éditeurs ou les détenteurs de droits externes. La reproduction d'images dans des publications imprimées ou en ligne ainsi que sur des canaux de médias sociaux ou des sites web n'est autorisée qu'avec l'accord préalable des détenteurs des droits. En savoir plus

Terms of use

The ETH Library is the provider of the digitised journals. It does not own any copyrights to the journals and is not responsible for their content. The rights usually lie with the publishers or the external rights holders. Publishing images in print and online publications, as well as on social media channels or websites, is only permitted with the prior consent of the rights holders. Find out more

Download PDF: 07.01.2026

ETH-Bibliothek Zürich, E-Periodica, https://www.e-periodica.ch

Mitt. Gebiete Lebensm. Hyg. **71**, 46—61 (1980)

H. Mohler, Zürich

Lipoproteine und Arteriosklerose-Risiko

Einleitung

In dieser Arbeit werden neuere Veröffentlichungen über die Rolle, die verschiedene Faktoren beim Arterioskleroserisiko spielen, zusammengetragen. Spezielle Beachtung wird den Lipoproteinen, die für den Transport des Cholesterins in den menschlichen Körper verantwortlich sind, und dem Einfluß der ungesättigten Fettsäuren geschenkt. Persönliche Schlußfolgerungen zeigen die Entwicklung der Einschätzung des medizinischen Risikos auf, gestützt auf neuere wissenschaftliche Erkenntnisse (1).

Epidemiologische Untersuchungen

Solche Untersuchungen begannen eigentlich in den USA, und es machte sich bald ein revolutionäres Absinken der Infektionskrankheiten als Todesursache bemerkbar. Andererseits befürchtete man das unmittelbare Auftreten einer Epidemie von koronaren Herzkrankheiten (KHK)*.

Die epidemiologischen Studien der KHK starteten 1949 und wurden intensiv betrieben. Trotz einer Unzahl von Befunden und daraus gezogenen Schlußfolgerungen haben neue Erkenntnisse nicht dazu beitragen können, das Bild KHK deutlicher zu zeichnen.

Bei diesen Krankheiten liegt eine Vielzahl von Einflußfaktoren vor, die wiederum auch für viele andere Krankheiten als mögliche Ursachen angeschuldigt werden. Die Reduktion oder Beseitigung solcher Faktoren verhütet die Krankheit nicht unbedingt, vermutlich weil immer noch genügend viele andere — sogar noch nicht identifizierte — Einflußfaktoren übrig bleiben (3).

Hierarchie der Risikofaktoren von KHK

In zivilisierten Ländern hat man schon an Säuglingen, sogar an Neugeborenen, jene Fettstreifen (fatty streaks) in den Gefäßen entdeckt, die als Vorläufer der Arteriosklerose gelten (4). Sie erreichen nach 50 bis 60 Jahren einen Höhepunkt.

* Koronare Herzkrankheit ist der Oberbegriff; Koronarsklerose, Herzinfarkt und plötzlicher Herztod sind Manifestationen davon. Der plötzliche Tod muß jedoch nicht immer ein Herztod sein; auch die Diagnose «Infarkt» kann mitunter falsch sein, vor allem dann, wenn keine Sektion vorgenommen wird (2).

Die allgemein akzeptierten Risikofaktoren

- Blutfette (Cholesterin, Triglyceride, Phospholipide, freie Fettsäuren)
- Blutzucker
- Harnsäure
- Blutdruck
- Rauchen
- Uebergewicht
- Bewegungsarmut

haben hinsichtlich des durch sie bewirkten Risikos keine Schwellen und nur extrem kleine Sicherheitsmargen. In der Genese der KHK sind sie lediglich ein Teilstück, das nur kurze Zeit tatsächlich beobachtet wird.

Die KHK haben vermutlich deshalb so stark zugenommen, weil der überwiegende Teil der Bevölkerung — vielfach durch äußere Umstände — von den gesunden Lebensweisen abgewichen ist (5).

Versucht man mit *H. Schaefer* und *M. Blohmke* (6) das gesamte System der Entstehungsbedingungen von KHK geordnet darzustellen, so erhält man insgesamt acht Ebenen, in welche sich die Faktoren vom sozialen Urgrund bis zum Endergebnis des Infarkts oder der Angina pectoris einordnen lassen. Cholesterin als Risikofaktor wird darin namentlich nicht erwähnt, sondern mit dem Begriff «Blutfett» subsumiert. Dennoch müssen wir uns mit dieser Substanz eingehender befassen, weil man ihr in bezug auf KHK heute bisweilen immer noch große Bedeutung beimißt. Zudem ist sie für das Verständnis der Lipoproteine wichtig.

Cholesterin

Cholesterin, das bedeutet «feste Galle» (*Chevreul* 1815), hat einen ökonomischen und einen wissenschaftlichen Aspekt erlangt.

Beide Aspekte gehen auf die Entdeckung von *A. Windaus* 1910 zurück, daß in arteriosklerotischen Ausbuchtungen (Plaques) eine Vermehrung der Totallipide auf etwa das Vierfache auftreten kann, die vorwiegend auf einen Anstieg von Cholesterin und Cholesterinestern zurückzuführen war, eine Feststellung, die durch zahlreiche spätere Untersuchungen bestätigt werden konnte (7).

Zu jenem Zeitpunkt waren etwa folgende Tatsachen noch kaum bekannt:

- Cholesterin ist lebensnotwendig und schon in der Muttermilch reichlich vorhanden.
- Wir produzieren davon selbst etwa 1 200 Milligramm täglich und speichern gegen 200 000 Milligramm in zwei Pools.
- Cholesterin ist eine Vorstufe für die Synthese von Steroidhormonen der Nebennieren, der Hoden und der Ovarien.
- Der Gesunde besitzt einen Rückkoppelungsmechanismus, der dafür sorgt, daß der Cholesterinstoffwechsel nicht außer Kontrolle gerät (8).

Aera der Fettdiät

Auf weiten Umwegen hat die Entdeckung von Windaus in die Aera der Fettdiät geführt (1). Ihren eigentlichen Anfang nahm sie mit *J. W. Gofman* et al. 1950 (9) und wurde 1953 durch *A. Keys* (10) weltweit verbreitet, der aus Daten

der WHO auf eine Korrelation zwischen Fettkonsum und der «mortality from degenerative heart disease» schloß.

Die cholesterinarme, möglichst viel mehrfach ungesättigte («essentielle») Fettsäuren enthaltende Diät wurde zum Dogma erhoben und wurde bei der Behandlung von Herzkranken zur Selbstverständlichkeit. So entstand der Margarine-Butter-Krieg (1) mit einer fragwürdigen Werbung (11). Diesen Diätempfehlungen ist die mangelnde Verhältnismäßigkeit gemeinsam.

Mit den auf die Frühstücksbrötchen gestrichenen rund 10 g Butter führt man sich pro Tag ca. 28 mg Cholesterin zu, die den Cholesterinspiegel des Blutes nur um 1—2 mg/100 ml anheben. Um jedoch vom Normalwert von 200 mg/100 ml Cholesterin im Blut in die nach Auffassung von Herzforschern und Epidemiologen kritische Zone ab 250 mg/100 ml zu gelangen, müßte man sich

— 1 kg Fleisch oder
— 3 Eier oder
— 8 l Vollmilch oder
— 800 g Emmentaler Käse oder
— 300 g Butter oder
— 800 g sogenannte tierische Fette anderer Art zuführen.

Mit Wissenschaft hat das kommerziell orientierte Diätdogma nichts mehr zu tun, besonders seit nun ein Schutzfaktor gegen KHK in Frischmilch und Joghurt vermutet wird (12).

Grenzen epidemiologischer Untersuchungen

In zahlreichen epidemiologischen Untersuchungen, die in verschiedenen Ländern unabhängig voneinander durchgeführt wurden, erhielt man Hinweise, die für einen Zusammenhang zwischen Hypercholesterinämie und der Arteriosklerose, insbesondere Koronarsklerose, sprechen. Andere Untersuchungsergebnisse zeigten hingegen, daß es vor allem auf den erhöhten Triglyceridspiegel ankommt. Diese Widersprüchlichkeit stellt den klinischen Wert der Bestimmung einzelner Plasmalipidfraktionen in Frage (13, 14).

Lipoproteine

Wasserunlösliche Lipide (Triglyceride, Cholesterin und Phospholipide) werden im Plasma transportiert, indem sie Makromoleküle mit spezifischen Proteinen, den Apo-Proteinen, eingehen, die wir als Plasmalipoproteine, kurz «Lipoproteine», bezeichnen. Der entscheidende Unterschied liegt im Apo-Protein-Anteil.

Nach der Trennung mit der Ultrazentrifuge unterscheidet man Lipoproteine verschiedener Dichte. Sie lassen sich auch mit Hilfe der Elektrophorese in β-Lipoproteine, α-Lipoproteine und prä-β-Lipoproteine trennen. Die Chylomikronen bleiben in der Startlinie liegen (1). Dichteangaben und elektrophoretische Bezeichnung dieser Lipoproteine finden sich in Tabelle 1.

Tabelle 1. Klassen der Lipoproteine

Chylomikronen Very-Low-Density-Lipoproteine (VLDL, prä-β-LP) Low-Density-Lipoproteine (LDL, β-LP) High-Density-Lipoproteine (HDL, α-LP)

Man kennt auch «Intermediate density lipoproteins» (IDL), die als Zwischenstufen beim Abbau von Lipoproteinen entstehen. Die Zusammensetzung der Lipoproteine ergibt sich aus Tabelle 2 (13).

Tabelle 2. Zusammensetzung der Lipoproteine

d: Dichte	VLDL *d* <1,006 g/ml		LDL *d* 1,006 bis 1,063 g/ml	HDL *d* 1,063 bis 1,21 g/ml
	Chylomikronen %	prä-β-LP %	β-LP %	α-LP %
Protein	1	8—10	20	48
Gesamt-Cholesterin	6	13	45	20
(davon Ester)	(80)	(55)	(65)	(75)
Triglyceride	85—90	60	10	2—5
Phospholipide	4	18	23	30

Schon 1950 sahen *J. W. Gofman* et al. (9) in den LDL ein Maß für die Arteriosklerose. Doch diese These fand ebensowenig Beachtung wie die Annahme aus dem Jahre 1951, daß Frauen mit normalem Regelzyklus, bei denen ein niedrigeres Herzinfarktrisiko besteht, höhere HDL-Spiegel aufweisen (15).

Damals konnte man auf klinischer Ebene mit den einzelnen Lipoproteinen nichts anfangen. Zu sehr war man bei der Diagnostik der KHK praktisch auf das Cholesterin und dessen methodische Nachweisverbesserung eingestellt (16).

Klinische Bedeutung der Lipoproteine

Das Interesse der Mediziner für die Lipoproteine wurde durch *G. J. Miller* und *W. E. Miller* (1975) geweckt, die die Schutzwirkung der HDL bei KHK auf ihre Fähigkeit zurückführten, Cholesterin aus der glatten Muskulatur aufzunehmen und in die Leber zu transportieren, wo es metabolisiert und mit der Galle ausgeschieden wird (17).

Apo-Proteine

Zwischen den cholesterintransportierenden Lipoproteinen und bestimmten Organen bestehen eindeutige Wechselwirkungen, die durch den Apo-Protein-Anteil gesteuert werden. Diese Wechselwirkung findet also nicht, wie man lange Zeit vermutete, mit den einzelnen Lipidfraktionen, sondern mit den cholesterinhaltigen Makromolekülen statt.

Die hauptsächlichen Apo-Proteine der HDL und der LDL bezeichnet man als Apo-A und Apo-B. Letzteres macht auch in VLDL zusammen mit Apo-C den größten Proteinanteil aus. Daneben kennt man noch Apo-D, Apo-E, Apo-F und wahrscheinlich noch weitere, deren Bedeutung noch nicht geklärt ist. Später konnte man das Apo-A in die nicht identischen Polypeptide A-I und A-II mit ihren bestimmten Aminosäurensequenzen zerlegen, das Apo-C in die Fraktionen C-I, C-II und C-III. Der Eiweißanteil ist bestimmend und nicht der Cholesterinanteil. *P. Alaupovic* teilt deshalb das Plasmalipoprotein-System in Lipoproteinfamilien ein, die als Eiweißkomponenten immer dasselbe Apoprotein oder dessen konstitutive Peptide enthalten (18).

Rezeptoren

An der Zelloberfläche befinden sich Rezeptoren, die an der Pathogenese von Krankheiten direkt beteiligt sind und bestimmte chemische Signale erkennen und binden (19).

An der Zelloberfläche befinden sich auch Rezeptoren mit hoher Affinität zu Apo-B. Diese bilden die mit Apo-B ausgestatteten Lipoproteine, also vor allem LDL, aber auch VLDL, die in die Zellen eingeschleust und unter Einwirkung von enzymreichen Lysosomen in niedermolekulare Bestandteile zerlegt werden. Nun wird zwar die Cholesterinsynthese der Zelle durch das aufgenommene Cholesterin gehemmt, aber dieser Regelmechanismus reicht bei starker Belastung durch hohe LDL-Konzentrationen bald nicht mehr aus, so daß es zur Anhäufung von Cholesterin im Zellplasma kommt (19).

Wirkung der HDL

Wenn es zur geschilderten Anhäufung von Cholesterin im Zellplasma gekommen ist, setzt die Wirkung der HDL ein. Diese kleinsten Lipoproteine verlassen die Leber in Form flacher Scheiben. Sie können die LDL-Rezeptoren besetzen, werden aber im Gegensatz zu den LDL nicht in die Zellen eingeschleust. Vielmehr blokkieren sie die Bindung von LDL an die Rezeptoren und vermindern damit die Aufnahme von Cholesterin in die Zellen (20).

Darüber hinaus sind die HDL in der Lage, überschüssiges Cholesterin aus dem peripheren Gewebe aufzunehmen und werden dadurch kugelförmig. Das Cholesterin wird in die Leber transportiert, wo es abgebaut und in Form von Gallensäuren und neutralen Steroiden mit der Galle ausgeschieden wird.

In der Schrift von Boehringer, Mannheim, «Die faszinierende Welt der Lipoproteine. Risiko und Chance» (20), sind diese Verhältnisse nach *B. Lewis* (21) sehr instruktiv farbig dargestellt.

Ein HDL-Mangel kann also zur Ablagerung von Cholesterin im Gewebe der Arterien führen, und man bezeichnet daher die HDL als Schutzfaktor gegen Arteriosklerose. In den LDL und VLDL sieht man dagegen die eigentlichen Risikofaktoren für KHK (22).

Daß der hohe HDL-Spiegel ein Schutzfaktor ist, und zwar unabhängig von der LDL-Konzentration, dürfte kaum mehr zu bezweifeln sein. Anscheinend verfügt die Plasmazelle nicht nur über LDL-, sondern auch über HDL-Rezeptoren. Auch scheinen die HDL nicht einheitlicher Struktur zu sein.

Die Frage drängt sich auf, ob dem Gesamtcholesterin aufgrund dieser neuen Erkenntnisse bei KHK überhaupt noch eine verbindliche Aussagekraft zukommt.

Nach *D. Seidel* (13) kann man bei einem Wert von über 350 mg/100 ml Cholesterin davon ausgehen, daß er nur durch eine Erhöhung der LDL, also der schädlichen Lipoproteine, zustande kommen kann. In der Regel liegen die Werte zwischen 200 und 300 mg/100 ml, und da darf man kaum eine prognostische Aussage wagen, es sei denn, man weiß aus der Familienanamnese, daß nahe Verwandte bereits in jungen Jahren an kardiovaskulären Erkrankungen litten. In solchen Fällen signalisiert auch ein nur mäßig erhöhter Cholesterinspiegel ein Risiko.

Seidel ist der Ansicht, daß durch die Ueberbewertung des Gesamtcholesterins derzeit Menschen unnötig verängstigt werden, weil man bei ihnen beispielsweise einen Cholesterinwert von 280 mg/100 ml festgestellt hat. Prüft man aber genauer, so kann sich durchaus herausstellen, daß hinter einem solchen Befund eine günstige Relation der Lipoproteine verborgen sein kann. Dennoch wurde noch 1977 auf einem Aerztekongreß dem hohen Cholesterinspiegel ein «ungeheurer Aussagewert» zugeordnet (23).

Bestimmung des HDL-Cholesterins

Die Einbeziehung der Bestimmung der HDL bei der Diagnose KHK ist heute unerläßlich geworden. Da das Arbeiten mit der Ultrazentrifuge zeitraubend und kostspielig ist, wurde 1977 eine enzymatische Methode ohne Anwendung der Ultrazentrifuge bekanntgegeben (24).

Durch Zugabe eines Polyanions und eines zweiwertigen Kations werden Chylomikronen und Apo-B-haltige LDL und VLDL selektiv gefällt und anschließend im Ueberstand das HDL-Cholesterin mit einer enzymatischen Methode bestimmt (25).

Von den verschiedenen Fällungsreagenzien hat sich Phosphorwolframsäure/Magnesiumionen am besten bewährt (26)

Eine Routinemethode zur direkten Bestimmung von LDL-Cholesterin existiert noch nicht. Es wird über die Friedewald-Formel berechnet (27):

$$\text{LDL-Chol.} = \text{Gesamt-Chol.} - \left(\text{HDL-Chol.} + \frac{\text{Triglyceride}}{5}\right)$$

Für die diagnostische Bedeutung und somit zur Abschätzung des Risikos einer koronaren Gefäßerkrankung liefert die Framingham-Studie die Zusammenhänge der Tabelle 3.

Tabelle 3. HDL-Cholesterin. Abschätzung des Risikos einer koronaren Herzkrankheit aufgrund der Framingham-Studie

Prognose	Männer	Frauen
ungünstig	< 40 mg/100 ml Chol. 1,04 mmol/l	< 50 mg/100 ml Chol. 1,29 mmol/l
normal	40—50 mg/100 ml Chol. 1,04—1,29 mmol/l	50—60 mg/100 ml Chol. 1,29—1,55 mmol/l
günstig	> 50 mg/100 ml Chol. 1,29 mmol/l	> 60 mg/100 ml Chol. 1,55 mmol/l

Seit 1978 bestimmen *F. Kaeppeli* und *A. Bregnard* (28) bei Patienten der Region Zürich auch das HDL-Cholesterin*.

Wie unzuverlässig Gesamtcholesterin als Risikofaktor bei KHK geworden ist, zeigen die von *F. Kaeppeli* freundlicherweise zur Verfügung gestellten Beispiele (Tabelle 4).

Tabelle 4. HDL-Cholesterin zu Gesamtcholesterin

Person	Geburtsjahr	Gesamt-Chol. mg/100 ml	HDL-Chol. mg/100 ml	Prognose
Mann	1919	310	64	günstig
Mann	1916	310	25	ungünstig
Frau	1928	325	93	günstig
Mann	1914	223	24	ungünstig
Frau	1917	254	72	günstig

Danach ist von zwei Männern mit zu hohem Gesamtcholesterinwert der eine behandlungsbedürftig, der andere aber nicht, und ein dritter Mann mit «normalem» Cholesterinspiegel bedarf sogar ebenfalls der ärztlichen Behandlung.

Diese Ergebnisse lassen den Schluß zu, daß das Gesamtcholesterin bei KHK zu einer falschen Diagnose führen kann und die Bestimmung des HDL-Cholesterins unerläßlich geworden ist, steht es doch in einer Vielzahl von Befunden in diametralem Gegensatz zum Gesamtcholesterin (29).

* Im Zürcher Laboratorium Medica werden täglich Gesamtcholesterin, HDL-Cholesterin und Triglyceride bestimmt. Es wird 1 ml Serum oder 5 ml Vollblut (nüchtern!) benötigt. Die ganze Bestimmung dauert 40 Minuten.

HDL-Cholesterin und Arteriosklerose-Risiko

Es sind zwei Gruppen zu unterscheiden (29):

1. Erhöhtes Arteriosklerose-Risiko, wenn HDL-Cholesterin erniedrigt, bei:
   — Hyperlipidämien II, IV, V
   — cerebrovaskulären Erkrankungen
   — Diabetes mellitus
   — Adipositas
   — Tangier-Krankheit
   — Kaffee, Rauchen, Bewegungsmangel
   — Ovulationshemmer
   — essentiellen Fettsäuren.

   Bei der Tangier-Krankheit — man kennt bisher in der ganzen Welt etwa 20 Fälle — fehlen die gewöhnlichen HDL, ohne daß diese Patienten der Arteriosklerose unterliegen. Der Name geht auf die Insel Tangier (Virginia) zurück, wo diese Krankheit erstmals entdeckt wurde (30).

2. Erniedrigtes Arteriosklerose-Risiko, wenn HDL-Cholesterin erhöht, bei
   — Frauen in der Lutealphase
   — Oestrogentherapie
   — Eskimos, gewisse Negerstämme
   — Bewegung, Sport
   — Gewichtsreduktion
   — Hyper-Alpha-Lipoproteinämie
   — Alkoholkonsum
   — Hoher Vitamin C-Blutspiegel.

   Zu Alkohol ist zu bemerken, daß ein Glas Wein täglich den HDL-Spiegel erhöht (Whisky scheint weniger wirksam zu sein). Unter mehr Alkohol kommen die schädlichen LDL eher zum Tragen.

Bedeutung des LDL-Cholesterins

Ueber den Nettofluß, d. h. die Geschwindigkeit, mit der das cholesterinhaltige LDL vom Blutplasma in die Wand der Arterie eintritt, fand man, daß der Transport sehr gering wird, wenn die LDL-Cholesterin-Konzentration im Plasma weniger als 80 mg/100 ml beträgt.

Somit ist eine Mindestabgabe von Cholesterin an die Zellen erforderlich. Eine vorsichtige Schlußfolgerung lautet, daß sie bei einem LDL-Cholesterinwert in Plasma von ca. 25 mg/100 ml (entsprechend ca. 100 mg/100 ml Gesamtcholesterin) im allgemeinen gesichert sein dürfte. Einzelheiten ergeben sich aus der Studie von *D. Blankenhorm* et al. (31). Der Verdachtsbereich der LDL bei KHK, abhängig vom klinischen Gesamtbild, liegt zwischen 150 und 190 mg/100 ml. Nicht behandlungsbedürftig sind Werte $<$ 150 mg/100 ml, behandlungsbedürftig dagegen Werte $>$ 190 mg/100 ml (32).

Offenbar sieht sich der Organismus hinsichtlich des Cholesterins mit zwei Problemen konfrontiert: Er muß den Cholesterinspiegel auf einem solchen Niveau halten, daß die Gefäßmuskelzellen für ihren Eigenbedarf mit ausreichenden Mengen Cholesterin versorgt werden, aber andererseits so niedrig, um eine übermäßige Einlagerung in die Zellen zu vermeiden. Eine ungezielte Senkung des Cholesterinspiegels ist also kaum angezeigt.

Athérotest

Unser heutiges Wissen läßt den Schluß zu, daß die mit dem kardiovaskulären Risiko korrelierten Lipoproteine nicht allein die LDL und VLDL sind, sondern man muß weiter differenzieren. Protektiv wirken nur die Apoproteine A-I und A-II, atherogen das Apoprotein B, das zwar vorwiegend in den LDL und VLDL enthalten ist, aber teilweise auch in den HDL. Dieses Apoprotein B — es wird als LP (a) bezeichnet — muß miterfaßt werden, wenn man das Gesamtcholesterin eines Patienten in «schädliches» und «unschädliches» Cholesterin aufschlüsseln will. Es dürfte etwa 10% des Gesamtproteins betragen (30).

Eine einfache Methode, mit der sich serienmäßig Lipoprotein B von Lipoprotein A abtrennen läßt, hat *E. Wülfert*, Dijon, entwickelt: Durch Fällung mit Concanavalin A, einem Peptid, das man aus Bohnenextrakten gewinnen kann. Es präzipiert selektiv und quantitativ Lipoprotein B, unabhängig davon, in welcher Proteinfraktion dieses enthalten ist.

Tabelle 5. Athérotest: Apo-A/Apo-B

	Gesamtcholesterin	Cholesterin LP-A	Cholesterin LP-B	Cholesterin $\frac{\text{LP-A}}{\text{LP-B}}$
Patient I	2,80 g/l	0,45	2,35	0,191
Patient II	2,80 g/l	0,90	1,90	0,473

Wülfert gibt in Tabelle 5 die Resultate von zwei Patienten mit dem gleichen Cholesterinspiegel von 2,80 g/l. Patient I ist nach Wülfert behandlungsbedürftig, Patient II jedoch nicht, ihm wird eine jährliche ärztliche Kontrolle empfohlen (33, s. a. 18).

LP-A ist charakterisiert durch Apo-A = unschädlicher Anteil des HDL.

LP-B ist charakterisiert durch das schädliche Apo-B = VLDL, IDL, LDL und Fraktion LP (a) des HDL.

Das gegebene Beispiel bestätigt den Befund, daß der Gesamtcholesterinwert allein zu Fehlschlüssen führen kann.

Ergänzend sei bemerkt, daß die Aktivität der Cholesterin-Esterase als weiterer Risikoindikator gewertet werden kann, da eine fehlende Enzymaktivität zu einer Ablagerung von Cholesterinestern in der Zelle führt (34).

In der Schweiz fand man kürzlich, daß Cholesterin für die weißen Blutkörperchen bei ihrem Angriff auf die Krebszellen unerläßlich ist. Das Cholesterin, von dem hier die Rede ist, wird in der Zelle selber hergestellt (35).

Essentielle Fettsäuren

Zu diesen Fettsäuren zählen bekanntlich neben Linolen- und Arachidonsäure vor allem Linolsäure. Diesen Säuren, vor allem der Linolsäure, wird eine cholesterinsenkende Wirkung zugesprochen, weshalb sie hier mitberücksichtigt werden. Nach *G. Wolfram* (36), der das Problem im Auftrag der Deutschen Gesellschaft für Ernährung behandelte, ist jedoch

— der Wirkungsmechanismus der essentiellen Fettsäuren noch ungenügend erforscht und
— die Bedeutung dieser Säuren für den Cholesterinstoffwechsel und die Verhütung der Arteriosklerose steht noch in Diskussion.

Auch in den Ernährungsempfehlungen der FAO/WHO vom 21.—30. September 1977 und deren Kurzfassung der Deutschen Gesellschaft für Ernährung sind unter dem Titel «Zukünftige Forschungsrichtungen» ebenfalls die «biochemischen und physiologischen Mechanismen, die für die Wirkung von Nahrungsfetten auf die Lipoproteinspiegel des Blutes verantwortlich sind», aufgeführt.

Gesichert dürfte die Auffassung sein, daß in einer gesunden und vollwertigen Ernährung weder ein Nahrungsmittel noch eine einzelne Nahrungskomponente einseitig und in einem überhöhten Anteil enthalten sein darf. So fördert ein Glas Wein täglich, wie wir gesehen haben, die Produktion der nützlichen Lipoproteine, während mehr Wein eher die schädlichen Lipoproteine zum Tragen bringt und zehn Glas Wein im Tag im allgemeinen die Leber schädigen.

Führt man sich nach der Empfehlung von *Wolfram* täglich 10 g Linolsäure zu, so ist im Organismus mit einem Gleichgewichtszustand zu rechnen. Dieser könnte gestört werden und zu einem Stoffwechseldefekt führen, wenn eine Margarine mit z. B. 55% Linolsäure zur Hauptfettquelle würde. Offenbar ist die physiologische Wirkung dieser Säure konzentrationsabhängig. Hier könnte die «Systemanalyse» von *B. Paletta* (46) allenfalls Klarheit bringen.

Mögliche gesundheitliche Gefahren der Linolsäure

Daß Linolsäure an sich gesundheitliche Gefahren in sich trägt, wurde an anderer Stelle gezeigt (1). Bemerkenswert ist die neue Feststellung, daß bei zahlreichen therapieresistenten Anämien, die von einer Hypocholesterinämie, also einer Cholesterinarmut, d. h. Cholesterinwerte unter 180 mg/100 ml, begleitet waren, als Ursache die ärztliche Empfehlung, Butter durch essentielle Fettsäuren zu ersetzen, verantwortlich gemacht wurde. Durch die Behandlung mit Butter und Eigelb, die cholesterinhaltig sind, wurde das Blutbild normal (37).

Der Frage, warum konsequent cholesterinarme Ernährung blutarm machen kann, ist *H. Bräuer* mit Versuchen an Schweinen nachgegangen. Ein Teil der Ver-

suchstiere erhielt neben dem üblichen Standard-Schweinefutter linolsäurereiches Distelöl, ein anderer Teil eine handelsübliche Diätmargarine. Der dritten Gruppe wurde Eigelb, der vierten Butter zum Standardfutter verabreicht. Eine Kontrollgruppe von Schweinen erhielt nur Standardfutter. Ergebnisse: Schweine, die Linolsäure zu ihrem Futter erhielten, erkrankten an Leber und Nieren, die anderen aber nicht. Deshalb zog *H. Bräuer* folgenden Schluß: «Wäre ‚Distelöl' keine Diätkost, sondern ein Arzneimittel, die ‚Zulassung' durch das Bundesgesundheitsamt wäre fraglich» (38).

Neuere Forschungen haben ferner gezeigt, daß die Funktion der Thrombozyten (ihre Aggregations- oder Verklumpungsfähigkeit) durch zwei im Körper aus Arachidonsäure gebildete chemische Substanzen reguliert wird, die eine gegensätzliche Wirkung aufweisen und normalerweise miteinander im Gleichgewicht stehen: Thromboxan A_2 und Prostazyklin. Wird dieses Gleichgewicht gestört, so überwiegt die Wirkung derjenigen der beiden Substanzen, die die Blutgefäße verengt und das Aggregieren der Thrombozyten fördert. Die Entdeckung dieser beiden Substanzen und die Aufklärung ihrer Wirkungsweise werden als eine Voraussetzung für die Entwicklung einer gezielten Therapie zur Beeinflussung des arteriosklerotischen Prozesses betrachtet (39).

Die an diesem Vorgang beteiligte Arachidonsäure wird im Organismus bekanntlich aus Linolsäure gebildet. Da das Massenwirkungsgesetz auch hier mitbestimmend ist, kann das in Frage stehende Gleichgewicht durch gesteigerte Linolsäurezufuhr allenfalls nachteilig gestört werden.

Diese Beobachtungen führten zu folgendem Artikel in der Medical Tribune: «Völlig neue Erkenntnisse über die Entstehung der Arteriosklerose, Ausgangspunkt ist eine mehrfach ungesättigte Fettsäure» (38, 39).

Bemerkenswert ist auch die «Margarinedebatte» vom 20. und 21. Juni 1979 im Deutschen Bundestag (40). Die Bundesregierung bestätigte dem Parlament, daß es zwischen dem Verzehr von hochungesättigten Fettsäuren und dem Vorbeugen oder gar dem Verhindern von Herztod keinen wissenschaftlich gesicherten Zusammenhang gibt und die Frage, ob zwischen dem Verzehr von hochungesättigten Fettsäuren und der Förderung von Krebs ein Zusammenhang besteht, nach Auffassung der Bundesregierung einer gründlichen Klärung bedarf. Die Krebserzeugung durch diese Säuren ist somit nach Auffassung der Bundesregierung nicht im vornherein von der Hand zu weisen.

Tägliche Zufuhr von Linolsäure

Die FAO/WHO Codex-Alimentarius-Kommission arbeitet mit dem Begriff der verträglichen Tagesdosis DJA (dose journalière acceptable), ausgedrückt in Milligramm pro Kilogramm Körpergewicht. Dies ist diejenige Menge eines chemischen Wirkstoffes, deren tägliche Einnahme während eines ganzen Lebens nach dem derzeitigen Stand der toxikologischen Erkenntnisse keine merkbare Gefahr mit sich bringt. In Zukunft sollen nach Ansicht dieser Kommission nur noch solche Stoffe als Zusätze von Lebensmitteln zugelassen werden, denen eine «verträgliche Tagesdosis» zuerkannt worden ist (41). Aufgrund meiner Erfahrung dürfte die

DJA nicht 15 000 mg/kg Körpergewicht betragen, die für ein Fett mit 55% Linolsäure erforderlich wäre. Für Vitamin C z. B. beträgt die DJA 0—15 mg/kg Körpergewicht!

Aufgrund dieser Sachlage bin ich der Ansicht, daß die tägliche Zufuhr von Linolsäure auf 10 g beschränkt und der Gehalt dieser Säure in Fetten entsprechend limitiert werden sollte. Dieser Vorschlag stützt sich auch auf die Feststellung von *H. Frahm* et al. (42), daß eine alimentär zugeführte Menge von täglich etwa 10 g Linolsäure an der Grenze der Dosis liegt, bei der eine bakteriostatische Wirkung sichtbar zu werden beginnt, d. h. sie beginnt, sich auf die für die Verdauung unerläßliche coliforme Darmflora auszuwirken.

Schlußbemerkungen

1978 erklärte *F. L. Meijler,* Kardiologe in Utrecht: «Es könnte sich herausstellen, daß die Diättheorie *der* medizinische Irrtum des Jahrhunderts ist». Und *G. Schettler* und *G. Schlierf* bemerkten im März 1979 auf einer Tagung in Davos: «Es wäre wohl glatter Unfug, wollte man eine Population dazu überreden, etwa auf den Genuß von Butter und Molkereiprodukten zu verzichten» (43).

Nach Auffassung der Eidgenössischen Kommission für Volksernährung, Lebensmittelgesetzgebung und -kontrolle (EEK) «erwies sich der Nachweis eindeutiger Beziehungen zwischen Aufnahme, Abbau und Neubildung von Cholesterin und der Höhe des Plasmacholesteringehaltes als vorläufig unmöglich», deshalb sei in der Fettreklame der Ausdruck «cholesterinsenkend» zu verschwinden (44).

Ob eine durch Umstellung der Ernährung und insbesondere des Fettverzehrs erzielte Senkung der Blutlipid- und Lipoproteinspiegel die klinischen Komplikationen der Arteriosklerose, insbesondere das Auftreten der koronaren Herzkrankheit, die Mortalität an Herzinfarkt und die Gesamtmortalität günstig zu beeinflussen sind, kann nach *G. Schlierf* und *G. Wolfram* (45) nicht mit Sicherheit beantwortet werden. Zur Beantwortung solcher Fragen müßten Untersuchungen an etwa 200 000 Probanden fünf Jahre lang durchgeführt werden, was bisher nicht geschehen ist.

Gewiß ist jedenfalls, daß wir zu viel, zu fett, zu süß essen, zu viel rauchen, uns zu wenig bewegen und zu sehr dem Stress verfallen sind.

Die Thesen von *E. Nüssel* und *L. Buchholz* (5), wovon wir eine zitieren, sind hier ein Lichtblick: «Es werden in der Zukunft eine Vielzahl von Methoden der Intervention nötig sein. Ihre Entwicklung soll sich an den heute allgemein akzeptierten Empfehlungen zur gesunden Lebensweise orientieren. Diese Empfehlungen verbleiben ausschließlich im Rahmen der Schulmedizin und können erst dann an die Bevölkerung ausgegeben werden, wenn sie wissenschaftlich hinreichend abgesichert sind».

Vergessen wir aber nicht, Lipoproteine spielen in der Genese KHK eine Kleinstrolle, und die Simpelgleichung: viel Cholesterin in der Nahrung = viel Cholesterin im Blut = viel Herzinfarkt geht nirgends glatt auf. Niemandes Koronarschicksal wird sich allein daran entscheiden, ob er Butter oder Margarine ißt.

Zusammenfassung

Im Grenzbereich des Gesamtcholesterins, d. h. zwischen 200 und 300 mg/100 ml, ist aus der Cholesterinkonzentration des Blutes allein ein koronares Risiko nicht ableitbar. Es ist sogar anzunehmen, daß derzeit viele Menschen unnötig verängstigt werden, weil man bei ihnen beispielsweise einen Cholesterinwert von 280 mg/100 ml festgestellt hat. Schlüsselt man aber das Gesamtcholesterin auf, so kann sich durchaus herausstellen, daß hinter einem solchen Cholesterinwert sogar eine günstige Relation der maßgebenden Transportkomponenten des Cholesterins verborgen sein kann.

Bei der physiologischen Wirkung der Lipoproteine ist nicht ihr Cholesteringehalt entscheidend, sondern die Struktur des Eiweißanteils.

Cholesterin ist lebensnotwendig. Die starke Senkung des Cholesteringehaltes im Blut, etwa durch die Zufuhr großer Mengen von an mehrfach ungesättigten Fettsäuren reichen Fetten, kann sich gesundheitsschädlich auswirken. Diese Säuren können auch die Blutplättchen-Aggregation ungünstig beeinflussen.

Die Simpelgleichung: viel Cholesterin in der Nahrung = viel Cholesterin im Blut = viel Herzinfarkt kann nach unseren heutigen Erkenntnissen nirgends glatt aufgehen. Niemandes Koronarleiden wird sich allein daran entscheiden, ob er Butter oder Margarine ißt.

Résumé

A elle seule la concentration du sang en cholestérol, située dans la limite supérieure admise (200—300 mg/100 ml), ne permet pas de conclure à un risque coronarien. Il est même permis de penser qu'une crainte inutile est occasionnée à de nombreuses personnes chez lesquelles on a trouvé une teneur en cholestérol de 280 mg/100 ml. Cette valeur de 280 mg/100 ml peut en effet masquer une relation favorable des formes de transport du cholestérol lipoprotéinique, qui sont aujourd'hui reconnues primordiales.

L'action physiologique des lipoprotéines n'est pas déterminée par le contenu en cholestérol, mais au contraire par la structure de la fraction protéinique.

Le cholestérol est nécessaire à la vie. Un trop fort abaissement du cholestérol sanguin, par exemple par absorption d'une trop grande quantité de graisses riches en acides gras polyinsaturés, peut devenir néfaste à la santé. Ces acides peuvent influencer négativement l'agrégation des plaquettes sanguines.

L'équation simpliste: Beaucoup de cholestérol dans la nourriture = beaucoup de cholestérol sanguin = nombreux infarctus du myocarde ne peut plus être admise à la lumière des connaissances actuelles. Ce n'est pas uniquement l'absorption de beurre plutôt que de margarine qui peut provoquer une affection coronarienne.

Summary

The range of a total cholesterol content between 200 and 300 mg/100 ml alone does not imply coronary risk. It is even conceivable that today many persons get unnecessarily worried because their cholesterol value had been established around 280 mg/100 ml and had to be treated. Analytical partition of total cholesterol, however, could reveal a favourable ratio between the most important transport-components of cholesterol, the lipoproteins. For the physiological effect of lipoproteins, it is not their cholesterol content which is decisive, but the structure of the protein fraction.

Cholesterol is a vital substance. A considerable decrease of the cholesterol values — for instance through consuming high quantities of fat, containing poly-unsaturated fatty acids — can prove harmful. These acids may also have a negative influence on the aggregation of blood corpuscles.

A simplification like: «Much cholesterol in food = much cholesterol in the blood = much coronary infarct» is, based on the knowledge we possess today, not applicable anymore. The fact as such, whether either butter or margarine should be consumed, is not going to influence the state of coronary disease.

Literatur

1. *Mohler, H.:* Die Cholesterin-Neurose. Standpunkt des Ernährungswissenschafters. Verlag Salle und Sauerländer, Frankfurt a. M. und Aarau 1978.
2. *Schettler, G.:* Koronarleiden weiter im Vormarsch. Selecta Nr. 29 2697—2700 (1979).
3. *Pflanz, M.:* Epidemiologie koronarer Herzkrankheiten. Bulletion of the European Organization for the Control of Circulatory Diseases. 3. Symposium, Bonn, 9. November 1978: Ernährung und Herzinfarkt — eine kritische Ueberprüfung.
4. *Idris, E.:* Streitbarer Abgesang auf die Fett-Phobie, Selecta Nr. 13 1226—1227 (1979).
5. *Nüssel, E.* und *Buchholz, L.:* Kommunale Prävention. 3. Bayer-Pharma-Presseseminar Infarktprävention. Lochmühle/Ahr, 3. März 1979.
6. *Schaefer, H.* und *Blohmke, M.:* Herzkrank durch psychosozialen Stress. Hüthig, Heidelberg 1977.
7. *Gey, F. K.:* Biochemische Probleme der Arteriosklerose-Entstehung. In: Ernährung und Arteriosklerose. Nutritio et Dieta, Nr. 12, Karger, Basel 1969.
8. *Lynen, F.:* Cholesterol und Arteriosklerose. Naturw. Rdsch. **25**, 382—387 (1972).
9. *Gofman, J. W.* et al.: The Role of Lipids and Lipoproteins in Atherosclerosis. Science **111**, 166—186 (1950).
10. *Keys, A.:* Atherosclerosis: A problem in newer public health. J. Mt. Sinai Hosp. **20**, 118—139 (1953).
11. *Schettler, G.:* Den Unsinn wieder ausräumen. Praxis-Kurier Nr. 23 13—14 (1979).
12. *Mann, G. V.:* Der Milchfaktor ein Regulator der Cholesterinämie. Bull. European Organization for the Control of Circulatory Diseases, Bonn, 9. November 1978.
    Hepner G. et al.: Hypocholesterolemic effect of yoghurt and milk. Am. J. Clin. Nutrition **32**, 19—24 (1979).
13. Neue Basis für die Lipidtheorie. Selecta Nr. 7 569—575 (1979).
14. *Seidel, D.:* Plasmalipoproteine — Funktion und Charakterisierung. In: Schettler, G., Stoffwechselstörungen. Thieme, Stuttgart 1971.
15. *Barr, D. P.* and *Eder, H. A.:* Protein-Lipid Relationships in Human Plasma. Am. J. Med., **11**, 480—493 (1951).
16. *Carruthers, M.:* Nachruf auf die Ernährung-Herzinfarkt-Theorie. Bulletin of the European Organization for the Control of Circulatory Diseases. 3. Symposium, Bonn, 9. November 1978: Ernährung und Herzinfarkt — eine kritische Ueberprüfung.
17. *Miller, G. J.* and *Miller, N. E.:* Plasma-high-density-lipoprotein concentration and development of ischaemic heart-disease. The Lancet, 4. Januar 1975, 16—19.
18. *Alaupovic, P.:* Structure and function of plasma lipoproteins with particular regard to hyperlipoproteinemias and atherosclerosis. Vortrag auf dem Symposium «Lipoprotéines et Athérome», Dijon, 5. und 6. Mai 1979. Apoproteine eröffnen neue Aspekte. Selecta Nr. 28 2630—2636 (1969).

Avogadro, P. et al.: Are apolipoproteins better discriminators than lipids for atherosclerosis? The Lancet, 28. April 1979, 901—903.
19. Krank infolge Rezeptor-Defekten: Selecta Nr. 30 2718—2722 (1979).
20. Boehringer: Die faszinierende Welt der Lipoproteine. Risiko und Chance. Mannheim, 1978.
21. *Lewis, B.:* Normal and abnormal lipid metabolism in children. Postgr. Med. J. **54**, 181—185 (1978).
22. *Greten, H.:* Die Bedeutung der LDL und HDL für die Arteriosklerose: Gibt es Lipoproteinne mit schädigender und/oder protektiver Wirkung? 3. Bayer-Pharma-Presseseminar Infarktprävention. Lochmühle/Ahr, 3. März 1979.
23. *Epstein, F. H.:* Den Koronarleiden vorbeugen — geht das? Selecta Nr. 49 4086 (1977).
24. *Lopez-Virella, M. F.* et al.: Cholesterol determination in high-density lipoproteins separated by three different methods. Clin. Chem. **23**, 882—884 (1977).
25. Boehringer: Test-Fibel Cholesterin. Mannheim 1977.
26. *Draeger, B.* und *Wahlefeld, A.:* Entwicklung des Tests zur HDL-Cholesterin-Bestimmung über Präzipitation. Boehringer: Neue Aspekte in Diagnostik und Therapie von Fettstoffwechselstörungen. Wien, 12./13. Mai 1979.
27. *Friedewald, W. T.* et al.: Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in Plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. Clin. Chem. **18**, 499—502 (1972).
28. Boehringer, Mannheim: Prisma, Das optimale Labor 2/79.
29. *Berchtold, P.* und *Berger, M.:* HDL-Cholesterin, ein Schutzfaktor gegen die koronare Herzkrankheit. Deut. med. Wochschr. **103**, 1537—1539 (1978).
30. *Assmann, G.:* Structure-function relationships of lipoproteins in tangier disease. In: Lipoprotein metabolism. Springer, Berlin 1976.
31. *Blankenhorm, D.* et al.: Die Auswirkungen der Blutfette auf die Gesundheit. Klinisch-pathologische Arbeitsgruppe. Konferenz der American Health Foundation. 12. April 1979.
32. *Assmann, G.:* Lipiddiagnostik heute. Boeringer, Mannheim: Neue Aspekte in Diagnostik und Therapie von Fettstoffwechselstörungen. Wien, 12./13. Mai 1979.
33. *Wülfert, E.:* Athérotest, Dijon. Bestimmung des atherogenen Index überholt? Praxis-Kurier Nr. 21 8 (1979).
34. *Brewer, B.* et al.: Lipoproteine: Struktur, Funktion und Stoffwechsel. Boehringer: Neue Aspekte in Diagnostik und Therapie von Fettstoffwechselstörungen. Wien, 12./13. Mai 1979.
35. Cholesterin und Krebs. Schweiz. Aerzteztg. **60**, 293—294 (1979).
36. *Wolfram, G.:* Essentielle Fettsäuren. Ernähr.-Umschau **23**, 267—270 (1976).
37. *Pok, S. J.* et al.: Cholesterinmangel — ein pathogenetischer Faktor chronischer Anämien? Dreiländer-Studie. 1. Mitteilung. Münch. med. Wochschr. **120**, 807—812 (1978). Cholesterinmangel ein pathogenetischer Faktor. Münch. med. Wochschr. **120**, 601—602 (1978).
38. Rätselhafte chronische Anämie. Med. Tribune **12**, Nr. 24 S. 8 (1979).
39. Koronarleiden weiter im Vormarsch. Selecta Nr. 29 2697—2700 (1979).
Dembińska-Kieć, A. et al: Arteriosklerose: Neue Erkenntnisse zur Entstehung. Umschau **78**, 720—724 (1978).
40. Deutscher Bundestag. Stenographischer Bericht. Plenarprotokolle 8/160 und 8/161.
41. FAO/OMS Commission du Codex Alimentarius CAC/FAL 1—1973 (Suppl. 1).
42. *Frahm, H.* et al: Stoffwechsel und Darmflora. Milchwissenschaft **22**, 206—224 (1967).

43. Mit Diät und Arzneimitteln gegen koronare Herzkrankheit. Selecta Nr. 23 2242—2251 (1979).
44. Tätigkeitsbericht der Eidg. Kommission für Volksernährung, Lebensmittelgesetzgebung und -kontrolle (EEK) zuhanden des Eidg. Departementes des Innern umfassend die Jahre 1978 und 1979. Mitt. Gebiete Lebensm. Hyg. **69**, 183, 1978 und **70**, 187 (1979).
45. *Schlierf, G.* und *Wolfram, G.:* Bedeutung des Fettes als krankmachender Faktor der Ernährung. Der Internist **18**, 480—484 (1977).
46. *Paletta, B.:* Systemanalytische Untersuchungen zum Problemkreis Ernährung, Fettstoffwechsel und Arteriosklerose. Vortrag anläßlich der 25. Oesterreichischen Sozialmedizinischen Tagung vom 25. 3. 1979 in Bad Gastein.

Prof. Dr. H. Mohler
Oskar Biderstraße 10
CH - 8057 Zürich