

Einfluss eines intravenösen Triglycerid-Clamps auf das Apolipoproteinprofil im Gesamtplasma, im Apolipoprotein B-freien Plasma und deren Fraktionen

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Grades eines Doktors der Zahnheilkunde
des Fachbereichs Humanmedizin der
Justus-Liebig-Universität Gießen

vorgelegt von Regina Hardt, geb. Schrenk
aus Burgsolms

Gießen 2003

**Einfluss eines intravenösen Triglycerid-Clamps auf das
Apolipoproteinprofil im Gesamtplasma, im
Apolipoprotein B-freien Plasma und deren Fraktionen**

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Grades eines Doktors der Zahnheilkunde
des Fachbereichs Humanmedizin der
Justus-Liebig-Universität Gießen

vorgelegt von Regina Hardt, geb. Schrenk
aus Burgsolms

Gießen 2003

Aus dem Medizinischen Zentrum für innere Medizin
Medizinische Klinik III und Poliklinik

Leiter: Prof. Dr. R. Bretzel
des Fachbereichs Medizin der Justus-Liebig-Universität Gießen

Gutachter: Prof. Dr. R. Geyer

Gutachter: Prof. Dr. N. Katz

Tag der Disputation: 29.01.2004

Meiner Familie

Inhaltsverzeichnis

1	EINLEITUNG	1
2	LITERATURÜBERSICHT	3
2.1	Resorption der Nahrungslipide	3
2.2	Die Lipoproteine	4
2.2.1	Struktur der Lipoproteine	5
2.2.2	Nomenklatur und Einteilung der Lipoproteine	6
2.3	Die Apolipoproteine	8
2.3.1	Nomenklatur, Eigenschaften und Funktionen	8
2.3.2	Ausgewählte Apolipoproteine	9
2.3.2.1	Apolipoprotein AI (Apo AI)	9
2.3.2.2	Apolipoprotein AII (Apo AII)	10
2.3.2.3	Apolipoprotein B (Apo B)	11
2.3.2.4	Apolipoprotein CIII (Apo CIII)	12
2.3.2.5	Apolipoprotein E (Apo E)	12
2.4	Stoffwechselwege der Lipoproteine	13
2.4.1	Exogenes Transportsystem	15
2.4.2	Endogenes Transportsystem	15
2.4.3	Reverser Cholesterintransport	17
2.5	Lipidemulsionen in der parenteralen Ernährung	17
3	MATERIAL UND METHODEN	20
3.1	Die Patienten	20
3.2	Versuchsablauf	21
3.2.1	Zusammensetzung der Fettemulsion INTRALIPID® 30%	23
3.2.2	Bestimmung den Triglyceridspiegels während der Lipidinfusion	24
3.2.3	Die Auftrennung der Lipoproteinfraktionen mit der sequentiellen Ultrazentrifugation	24
3.2.3.1	Verwendete Materialien	25

3.2.4	Geräte	26
3.2.4.1	Die Dichtelösungen	26
3.2.5	Die Isolierung der Lipoproteinfraktionen	27
3.2.5.1	Chylomikronen- Fraktion	27
3.2.5.2	VLDL-Fraktion	28
3.2.5.3	LDL-Fraktion.....	28
3.2.5.4	HDL-Fraktion	28
3.2.6	Die Präzipitation mit Anti Apo B	29
3.2.7	Die quantitative Bestimmung der einzelnen Apolipoproteine	30
3.2.8	Methodenübersicht der Apolipoproteinbestimmung	30
3.3	Statistische Auswertung	31
4	ERGEBNISSE	33
4.1	Konzentrationsänderungen der Apolipoproteine im Plasma und in den Lipoproteinfraktionen	33
4.1.1	Apolipoproteingehalte im Plasma	33
4.1.1.1	Apolipoprotein A I	35
4.1.1.2	Apolipoprotein AII	36
4.1.1.3	Apolipoprotein B	37
4.1.1.4	Apolipoprotein C III	38
4.1.1.5	Apolipoprotein E	39
4.1.2	Apolipoproteingehalte in der Chylomikronenfraktion	39
4.1.2.1	Apolipoprotein A I	41
4.1.2.2	Apolipoprotein AII	42
4.1.2.3	Apolipoprotein B	43
4.1.2.4	Apolipoprotein CIII	44
4.1.2.5	Apolipoprotein E	45
4.1.3	Apolipoproteingehalte in der VLDL-Fraktion.....	45
4.1.3.1	Apolipoprotein AI	47
4.1.3.2	Apolipoprotein AII	48
4.1.3.3	Apolipoprotein B	49
4.1.3.4	Apolipoprotein CIII	50
4.1.3.5	Apolipoprotein E	51

4.1.4	Apolipoproteingehalte in der LDL-Fraktion	51
4.1.4.1	Apolipoprotein B	53
4.1.4.2	Apolipoprotein CIII	54
4.1.4.3	Apolipoprotein E	55
4.1.5	Apolipoproteingehalte in der HDL-Fraktion	55
4.1.5.1	Apolipoprotein AI	57
4.1.5.2	Apolipoprotein AII	58
4.1.5.3	Apolipoprotein CIII	59
4.1.5.4	Apolipoprotein E	59
4.2	Konzentrationsänderungen der Apolipoproteine im Apo-B-freien Plasma und in den Apo-NON-B-Lipoproteinfraktionen.	60
4.2.1	Apolipoproteingehalte im NON-B-Plasma	60
4.2.1.1	Apolipoprotein AI	62
4.2.1.2	Apolipoprotein AII	62
4.2.1.3	Apolipoprotein CIII	63
4.2.1.4	Apolipoprotein E	64
4.2.2	Apolipoproteingehalte in der Chylomikronen-NON-B-Fraktion	64
4.2.2.1	Apolipoprotein A I	66
4.2.2.2	Apolipoprotein AII	67
4.2.2.3	Apolipoprotein CIII	68
4.2.2.4	Apolipoprotein E	69
4.2.3	Apolipoproteingehalte in der VLDL-NON-B-Fraktion	69
4.2.3.1	Apolipoprotein A I	71
4.2.3.2	Apolipoprotein AII	71
4.2.3.3	Apolipoprotein CIII	72
4.2.3.4	Apolipoprotein E	73
4.2.4	Apolipoproteingehalte in der LDL-NON-B-Fraktion	73
4.2.4.1	Apolipoprotein C III	75
4.2.4.2	Apolipoprotein E	76
4.2.5	Apolipoproteingehalte in der HDL-NON-B-Fraktion	77
4.2.5.1	Apolipoprotein AI	79
4.2.5.2	Apolipoprotein A II	79
4.2.5.3	Apolipoprotein CIII	80
4.2.5.4	Apolipoprotein E	81

5	DISKUSSION	82
5.1	Apolipoprotein AI.....	84
5.2	Apolipoprotein AII.....	86
5.3	Apolipoprotein B.....	87
5.4	Apolipoprotein CIII.....	89
5.5	Apolipoprotein E.....	90
6	SCHLUßFOLGERUNGEN	93
7	ZUSAMMENFASSUNG.....	95
8	LITERATURVERZEICHNIS	97
9	ANHANG	107

Abkürzungsverzeichnis

ACAT	Acyl-Cholesterin-Acyltransferase
Apo	Apolipoprotein
CETP	Cholesterinester-Lipase
CM	Chylomikronen
CM-R	Chylomikronen-Remnants
HDL	High-Density-Lipoprotein
HTGL	Hepatische Triglycerid-Lipase
IDL	Intermediate-Density-Lipoprotein
LCAT	Lecithin-Cholesterin-Acyltransferase
LDL	Low-Density-Lipoprotein
LPL	Lipoprotein-Lipase
PHW	Pillais-Hotellings-Wilks-Test
PL/TG	Phospholipid-Triglycerid- Mengenverhältnis
TG	Triglyceride
VLDL	Very-Low-Density-Lipoprotein

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 2.1: Struktur des Lipoproteinpartikels.....	6
Abbildung 2.2: Stoffwechsel der Lipoproteine: Bildung, Interkonversion und Abbau.....	14
Abbildung 3.1: Schematische Darstellung des Versuchsablaufes	22
Abbildung 3.2: Fettsäurezusammensetzung von Triglyceriden in Sojabohnenöl	23
Abbildung 4.1: Apolipoproteingehalte im Plasma (Übersicht)	34
Abbildung 4.2: Gehalt des Plasmas an den einzelnen Apolipoproteinen im gesamten Untersuchungszeitraum (Liniendiagramm).....	35
Abbildung 4.3: Apolipoproteingehalte in der Chymomikronenfraktion (Übersicht)	40
Abbildung 4.4: Apolipoproteingehalte in der Chymomikronenfraktion (Liniendiagramm)	41
Abbildung 4.5: Apolipoproteingehalte in der VLDL-Fraktion (Übersicht)	46
Abbildung 4.6: Apolipoproteingehalte in der VLDL-Fraktion (Linien- diagramm).....	47
Abbildung 4.7: Apolipoproteingehalte in der LDL-Fraktion (Übersicht)	52
Abbildung 4.8: Apolipoproteingehalte in der LDL-Fraktion (Liniendiagramm) ..	53
Abbildung 4.9: Apolipoproteingehalte in der HDL-Fraktion (Übersicht).....	56
Abbildung 4.10: Apolipoproteingehalte in der HDL-Fraktion (Liniendiagramm)	57
Abbildung 4.11: Apolipoproteingehalte im NON-B-Plasma (Übersicht)	61
Abbildung 4.12: Apolipoproteingehalte im NON-B-Plasma (Liniendiagramm) ..	62
Abbildung 4.13: Apolipoproteingehalte in der Chylomikronen-NON-B-Fraktion (Übersicht)	65
Abbildung 4.14: Apolipoproteingehalte in der Chylomikronen-NON-B-Fraktion (Liniendiagramm)	66
Abbildung 4.15: Apolipoproteingehalte in der VLDL-NON-B-Fraktion (Übersicht)	70
Abbildung 4.16: Apolipoproteingehalte in der VLDL-NON-B-Fraktion (Liniendiagramm)	71
Abbildung 4.17: Apolipoproteingehalte in der LDL-NON-B-Fraktion (Übersicht)	74

Abbildung 4.18: Apolipoproteingehalte in der LDL-NON-B-Fraktion (Liniendiagramm)	75
Abbildung 4.19: Apolipoproteingehalte in der HDL-NON-B-Fraktion (Übersicht)	78
Abbildung 4.20: Apolipoproteingehalte in der HDL-NON-B-Fraktion (Liniendiagramm)	79
Abbildung 9.1: Apolipoprotein AI-Gehalt in den einzelnen Lipoprotein- fraktionen	107
Abbildung 9.2: Apolipoprotein AII-Gehalt in den einzelnen Lipoprotein- fraktionen	108
Abbildung 9.3: Apolipoprotein B-Gehalt in den einzelnen Lipoprotein- fraktionen	109
Abbildung 9.4: Apolipoprotein CIII-Gehalt in den einzelnen Lipoprotein- fraktionen	110
Abbildung 9.5: Apolipoprotein E-Gehalt in den einzelnen Lipoprotein- fraktionen	111
Abbildung 9.6: Apolipoprotein AI-Gehalt in den einzelnen Lipoprotein- NON-B-Fraktionen	112
Abbildung 9.7: Apolipoprotein AII-Gehalt in den einzelnen Lipoprotein- NON-B-Fraktionen	113
Abbildung 9.8: Apolipoprotein CIII-Gehalt in den einzelnen Lipoprotein- NON-B-Fraktionen	114
Abbildung 9.9: Apolipoprotein E-Gehalt in den einzelnen Lipoprotein- NON-B-Fraktionen	115

Tabellenverzeichnis

Tabelle 2.1:	Lipidklassen des Plasmas	3
Tabelle 2.2:	Zusammensetzung und Eigenschaften der Lipoproteinpartikel	7
Tabelle 2.3:	Die wichtigsten Apolipoproteine im Überblick	9
Tabelle 3.1:	Patientenübersicht	21
Tabelle 3.2:	Zusammensetzung der Fettemulsion INTRALIPID® 30%	23
Tabelle 3.3:	Lipoproteindichteklassen	25
Tabelle 3.4:	Verwendete Materialien	25
Tabelle 3.5:	Verwendete Geräte	26
Tabelle 3.6:	Pipettierschema zur Präzipitation von Anti Apo B	29
Tabelle 3.7:	Methodenunterschiede	31
Tabelle 4.1:	Vergleich der Apo-AI-Konzentration [mg/dl] im Plasma zwischen den Abnahmezeitpunkten und über den Gesamtverlauf	36
Tabelle 4.2:	Vergleich der Apo AII-Konzentration [mg/dl] im Plasma zwischen den Abnahmezeitpunkten und über den Gesamtverlauf	36
Tabelle 4.3:	Vergleich der Apo B-Konzentration [mg/dl] im Plasma zwischen den Abnahmezeitpunkten und über den Gesamtverlauf.	37
Tabelle 4.4:	Vergleich der Apo CIII-Konzentration [mg/dl] im Plasma zwischen den Abnahmezeitpunkten und über den Gesamtverlauf.	38
Tabelle 4.5:	Vergleich der Apo E-Konzentration [mg/dl] im Plasma zwischen den Abnahmezeitpunkten und über den Gesamtverlauf.	39
Tabelle 4.6:	Vergleich der Apo AI-Konzentration [mg/dl] in der Chylomikronenfraktion zwischen den Abnahmezeitpunkten und über den Gesamtverlauf.	42
Tabelle 4.7:	Vergleich der Apo AII-Konzentration [mg/dl] in der Chylomikronenfraktion zwischen den Abnahmezeitpunkten und über den Gesamtverlauf.	42
Tabelle 4.8:	Vergleich der Apo B-Konzentration [mg/dl] in der Chylomikronenfraktion zwischen den Abnahmezeitpunkten und über den Gesamtverlauf	43

Tabelle 4.9:	Vergleich der Apo CIII-Konzentration [mg/dl] in der Chylomikronenfraktionen zwischen den Abnahmezeitpunkten und über den Gesamtverlauf.	44
Tabelle 4.10:	Vergleich der Apo E-Konzentration [mg/dl] in der Chylomikronenfraktion zwischen den Abnahmezeitpunkten und über den Gesamtverlauf.	45
Tabelle 4.11:	Vergleich der Apo AI-Konzentration [mg/dl] in der VLDL-Fraktion zwischen den Abnahmezeitpunkten und über den Gesamtverlauf.	48
Tabelle 4.12:	Vergleich der Apo AII-Konzentration [mg/dl] in der VLDL-Fraktion zwischen den Abnahmezeitpunkten und über den Gesamtverlauf.	48
Tabelle 4.13:	Vergleich der Apo B-Konzentration [mg/dl] in der VLDL-Fraktion zwischen den Abnahmezeitpunkten und über den Gesamtverlauf.	49
Tabelle 4.14:	Vergleich der Apo CIII-Konzentration [mg/dl] in der VLDL-Fraktion zwischen den Abnahmezeitpunkten und über den Gesamtverlauf.	50
Tabelle 4.15:	Vergleich der Apo E-Konzentration [mg/dl] in der VLDL-Fraktion zwischen den Abnahmezeitpunkten und über den Gesamtverlauf.	51
Tabelle 4.16:	Vergleich der Apo B-Konzentration [mg/dl] in der LDL-Fraktion zwischen den Abnahmezeitpunkten und über den Gesamtverlauf.	54
Tabelle 4.17:	Vergleich der Apo CIII-Konzentration [mg/dl] in der LDL-Fraktion zwischen den Abnahmezeitpunkten und über den Gesamtverlauf	54
Tabelle 4.18:	Vergleich der Apo E-Konzentration [mg/dl] in der LDL-Fraktion zwischen den Abnahmezeitpunkten und über den Gesamtverlauf.	55
Tabelle 4.19:	Vergleich der Apo AI-Konzentration [mg/dl] in der HDL-Fraktion zwischen den Abnahmezeitpunkten und über den Gesamtverlauf.	58

Tabelle 4.20:	Vergleich der Apo AII-Konzentration [mg/dl] in der HDL-Fraktion zwischen den Abnahmezeitpunkten und über den Gesamtverlauf.	58
Tabelle 4.21:	Vergleich der Apo CIII-Konzentration [mg/dl] in der HDL-Fraktion zwischen den Abnahmezeitpunkten und über den Gesamtverlauf	59
Tabelle 4.22:	Vergleich der Apo E-Konzentration [mg/dl] in der HDL-Fraktion zwischen den Abnahmezeitpunkten und über den Gesamtverlauf.	60
Tabelle 4.23:	Vergleich der Apo CIII-Konzentration [mg/dl] im Plasma zwischen den Abnahmezeitpunkten und über den Gesamtverlauf.	63
Tabelle 4.24:	Vergleich der Apo E-Konzentration [mg/dl] im Plasma zwischen den Abnahmezeitpunkten und über den Gesamtverlauf.	64
Tabelle 4.25:	Vergleich der Apo AII-Konzentration [mg/dl] in der Chylomikronen- Fraktion zwischen den Abnahmezeitpunkten und über den Gesamtverlauf.	67
Tabelle 4.26:	Vergleich der Apo CIII- Konzentration [mg/dl] in der Chylomikronen- Fraktion zwischen den Abnahmezeitpunkten und über den Gesamtverlauf.	68
Tabelle 4.27:	Vergleich der Apo E-Konzentration [mg/dl] in der Chylomikronen- Fraktion zwischen den Abnahmezeitpunkten und über den Gesamtverlauf.	69
Tabelle 4.28:	Vergleich der Apo CIII-Konzentration [mg/dl] in der VLDL-Fraktion zwischen den Abnahmezeitpunkten und über den Gesamtverlauf.	72
Tabelle 4.29:	Vergleich der Apo E-Konzentration [mg/dl] in der VLDL-Fraktion zwischen den Abnahmezeitpunkten und über den Gesamtverlauf.	73
Tabelle 4.30:	Vergleich der Apo CIII-Konzentration [mg/dl] in der LDL-Fraktion zwischen den Abnahmezeitpunkten und über den Gesamtverlauf.	76
Tabelle 4.31:	Vergleich der Apo E-Konzentration [mg/dl] in der LDL-Fraktion zwischen den Abnahmezeitpunkten und über den Gesamtverlauf.	77

Tabelle 4.32:	Vergleich der Apo AI-Konzentration [mg/dl] in der HDL-Fraktion zwischen den Abnahmezeitpunkten und über den Gesamtverlauf.	80
Tabelle 4.33:	Vergleich der Apo CIII-Konzentration [mg/dl] in der HDL-Fraktion zwischen den Abnahmezeitpunkten und über den Gesamtverlauf.	81
Tabelle 4.34:	Vergleich der Apo E-Konzentration [mg/dl] in der HDL-Fraktion zwischen den Abnahmezeitpunkten und über den Gesamtverlauf.	81

1 Einleitung

Kohlenhydrate, Eiweiße und Fette sind die Grundbausteine der Nahrung; dabei besitzt Fett ca. mit 9 kcal/g die höchste Energiedichte. Zur Aufrechterhaltung lebenswichtiger Funktionen bedarf es der ständigen oralen Zufuhr der Nährstoffe, die bei manchen Patienten aus unterschiedlichen Gründen nicht gewährleistet ist. Eine alternative Form der Energiezufuhr stellt die parenterale Ernährung dar, bei der dem Fett auf Grund seiner Funktion als Energieträger und als Strukturbaustein aller biologischen Membranen eine besondere Bedeutung beigemessen wird (ADOLPH 1999).

Um dem Stoffwechsel den Energieträger Fett zugänglich zu machen, müssen Emulgatoren zugesetzt werden. Dies sind Stoffe, die auf Grund ihrer amphiphilen Eigenschaften als Lösungsvermittler dienen und die wasserunlösliche Fette in Wasser „löslich“ machen. Bei der Herstellung von Fettemulsionen sind die Phospholipide in unterschiedlichen Konzentrationen zugesetzt, so dass unterschiedliche Mengenverhältnisse von Phospholipid/Triglycerid (PL/TG) resultieren. Die PL/TG-Ratio sollte nach dem derzeitigen Kenntnisstand zwischen 0,03 und 0,08 liegen und dann nach individuellen Kriterien (Verträglichkeit, Energiebedarf etc.) eingesetzt werden (SCHRICKER und GEORGIEFF 1994; ADOLPH 1999).

Moderne Fettemulsionen imitieren die physiologisch vorkommenden Chylomikronen, d. h. es handelt sich um sphärische Partikel, bei denen Triglyceride durch Phospholipide in Lösung gehalten werden. Der Durchmesser der Partikel entspricht mit 220 bis 320 nm der mittleren Größe der natürlichen Chylomikronen, deren Durchmesser von 75 bis 1000 nm reicht (CARPENTIER et al. 1987). Als bedeutender Unterschied fehlt den Partikeln künstlich hergestellter Lipidemulsion jedoch jeglicher Protein- und Cholesterinanteil. Dies bedeutet, dass die Apolipoproteine, die für die Verstoffwechslung der parenteral zugeführten Lipide unabdingbar sind, erst nach Eintritt in die Blutbahn an die Partikel gebunden werden.

In der vorliegenden Studie wurde der Einfluß eines intravenösen „Triglycerid-Clamps“ mit einer 30%igen Fettemulsion (PL/TG-Ratio: 0,04) auf das Li-

pidtransportsystem im Plasma und in den unterschiedlichen Lipoproteindichteklassen Chylomikronen, VLDL, LDL und HDL untersucht. Die Untersuchung wurde vergleichend auch in Apolipoprotein B-freiem Plasma und den Fraktionen durchgeführt.

Ziel der Studie ist die Klärung des Lipidtransports unter parenteraler Fettbelastung mit einer handelsüblichen Fettemulsion.

2 Literaturübersicht

2.1 Resorption der Nahrungslipide

Die in unserer Nahrung enthaltenen Lipide setzen sich aus Triglyceriden, Phospholipiden, freiem Cholesterin, verestertem Cholesterin, freien Fettsäuren, und lipidlöslichen Vitaminen zusammen. Tabelle 2.1 zeigt die wichtigsten Lipidklassen des Plasmas (KOSTNER und MÄRZ 1995).

Tabelle 2.1: Lipidklassen des Plasmas
(KOSTNER und MÄRZ 1995)

Lipid	Funktion
Neutrallipide – Glyceride (Mono-, Di-, Triglyceride) – Cholesterinester	Energieversorgung Transportform des Cholesterins
polare Lipide – Phospholipide (Lezithin, Sphingomyelin, Lysolezithin, Phosphatidyl-Ethanolamin, Phosphatidyl-Serin) – Cholesterin – freie Fettsäuren	Lösungsvermittler, Oberflächenlipide Baustein von Zellmembranen, metabolische Vorstufe von Gallensäuren und Steroidhormonen Baustein zusammengesetzter Lipide, Energieversorgung
Vitamine	A, D, E, K

Die Fettverdauung der Nahrung wird von der Zungengrundlipase eingeleitet, die im sauren Milieu des Magens aktiviert wird, und von der Pankreaslipase im Dünndarm fortgesetzt. Als Produkte der enzymatischen Aufspaltung entstehen

Freie Fettsäuren, Di- und Monoglyceride, die unter Bildung von Mikronen unter Mithilfe von Gallensalzen zusammen mit Phospholipiden, Cholesterin und dissoziierten Fettsäuren wasserlösliche Komplexe („Mizellen“) bilden (LINSHEER und VERGROESEN 1999). Die Mizellenbildung erlaubt einen engen Kontakt der Fettsäureprodukte mit der Darmwand. Hier dissoziieren die Gallensalze und die übrigen Bestandteile diffundieren durch die Zellmembran (BEISIEGEL und PATSCH 1995; LINSHEER und VERGROESEN 1999).

Aus der Mukosazelle des Darms gelangen die gut wasserlöslichen kurz- und mittelkettigen Fettsäuren (bis zu 10 C-Atomen) auf direktem Wege, d. h. über die Vena portae, in die Leber, dazu werden sie molekular an Albuminmoleküle gebunden (Albumin hat 6 Bindungsstellen) (DUPONT 1990).

Die hydrophoben langkettigen Fettsäuren und Monoglyceride werden in der Zelle unter Beteiligung von aus der Zelle stammender Glucose erneut zu Triglyceriden aufgebaut. Damit diese wie auch die Phospholipide und das freie Cholesterin ihre Zielorgane erreichen können, muß die Transportfähigkeit in wässrigem Milieu (Blutplasma) gewährleistet sein. Dies bedarf einer Emulgierung durch spezielle Transportproteine. Das re-veresterte Cholesterin und Triglyceride werden in Chylomikronen eingebaut und können auf diese Weise via Lymphe über den Ductus thoracicus unter Umgehung der Leber in den Blutkreislauf gelangen (KOSTNER und MÄRZ 1995; LINSHEER und VERGROESEN 1999).

2.2 Die Lipoproteine

Lipoproteine stellen die Transportform der Lipide im wässrigen Milieu dar. Dabei bilden die apolaren Lipide wie die wasserunlöslichen Triglyceride und Cholesterinester einen hydrophoben Kern („Core lipid“), der von amphipathischen Molekülen mit nach außen gerichteten apolaren Gruppen umschlossen wird. Auf diese Weise entstehen sphärische Partikel bis zu einer Größe von 1 µm. Der Proteinanteil der Lipoproteine, die Apolipoproteine, geben den Lipidmicellen zusätzliche Stabilität. Sie spielen eine entscheidende Rolle bei der Geschwindigkeit des Umsatzes, dirigieren Lipide in bestimmte Zielorgane und

können die Ablagerung in atherosklerotischen Plaques hemmen (BEISIEGEL und PATSCH 1995).

2.2.1 Struktur der Lipoproteine

Wie in Abbildung 2.1 dargestellt, handelt es sich bei dem Lipoproteinpartikel um ein hochmolekulares Aggregat, bestehend aus einem hydrophobem Kern bzw. „Core“ und einer hydrophilen Hülle bzw. „Surface“ (BREWER 1981).

Nach thermodynamischen Grundsätzen nimmt der Partikel eine sphärische Struktur ein, die ein Gleichgewicht zwischen Hülle und Kern anstrebt. Diese kugelige Form ist bei den meisten Lipoproteinklassen vom High-Density-Lipoprotein (HDL) mit einem Durchmesser von bis zu 10 nm bis hin zu den Chylomikronen mit einem Durchmesser von bis zu 1 μm zu finden (KOSTNER und LAGGNER 1989).

Als Ausnahme besitzen die im Plasma in geringer Konzentration vorkommenden „naszierenden“ Lipoproteine (z.B. diskoidales HDL), Surface-Remnants (= Abbauprodukte triglyceridreicher Lipoproteine) oder gerade entstehende Lipoproteine eine flache Form, da sie nur über einen geringen Core-Anteil verfügen und sich die Hülle dadurch abgeflacht in Form einer Phospholipiddoppelschicht mit einem Rand aus Apolipoproteinen darstellt (HAMILTON et al. 1976; HAMILTON et al. 1991).

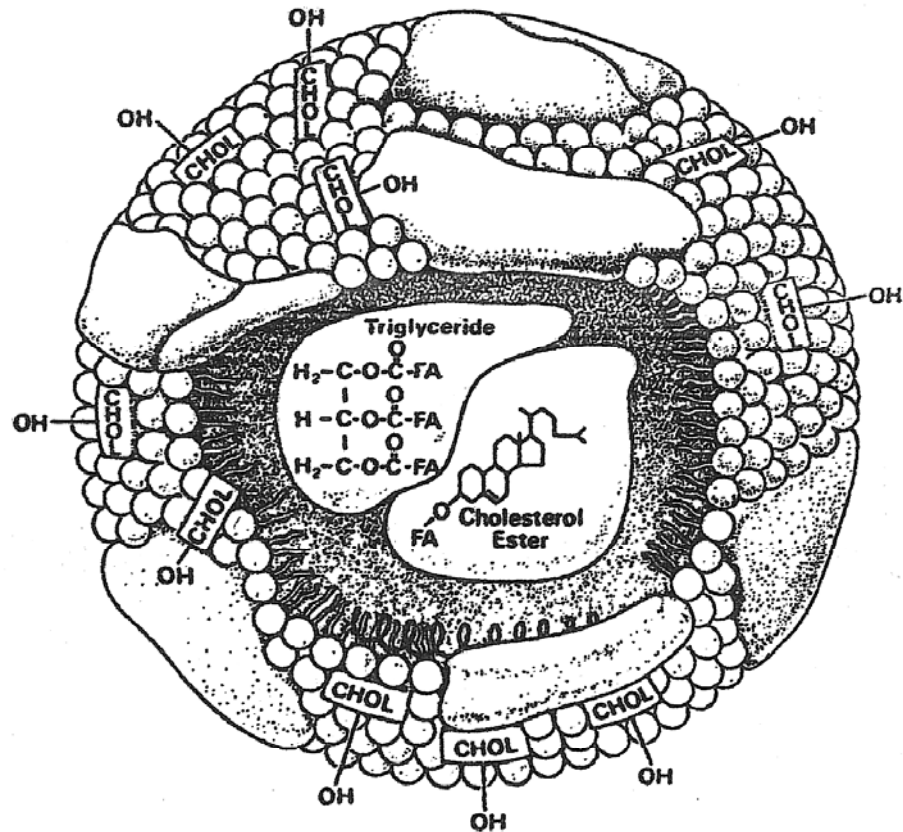


Abbildung 2.1: Struktur des Lipoproteinpartikels

(BREWER 1981)

2.2.2 Nomenklatur und Einteilung der Lipoproteine

Die physiko-chemischen Eigenschaften der Lipoproteine wie beispielsweise ihre Dichte, die Wanderung im elektrischen Feld (Elektrophorese) oder ihre immunologische Antigenität lassen eine Einteilung in verschiedene Gruppen zu. Die gebräuchlichste Einteilung stützt sich auf die Auftrennung der Lipoproteine durch Ultrazentrifugation auf Grund ihrer unterschiedlichen Dichte, die bereits Ende der 1940er Jahre von GOFMANN u. Mitarb. beschrieben wurde (GOFMANN et al. 1949).

Das Lipoproteinspektrum wird zunächst auf Grund ausgeprägter Konzentrationsmaxima bzw. -minima in fünf Hauptfraktionen (Chylomikronen, VLDL, IDL, LDL, HDL, Tabelle 2.2) eingeteilt. Danach kann eine Einteilung in verschiedene Subfraktionen erfolgen. Dabei sollte berücksichtigt werden, dass durch Veränderungen des Lipid-Protein-Verhältnisses in pathologischen Seren Fehlerquellen entstehen können (SCHWANDT und RICHTER 1995). Die Einteilung der Lipoproteinpartikel ist Tabelle 2.2 zu entnehmen. Es wird deutlich, dass die Chylomikronen und VLDL zu den lipidreichen und somit leichten und voluminösen Lipoproteinen gehören. Vom LDL zum HDL nimmt der Lipidgehalt ab, während der Proteingehalt ansteigt, d. h. dass der Protein-Lipid-Quotient ebenso wie die relative Dichte der Lipoproteine ebenfalls größer wird.

Tabelle 2.2: Zusammensetzung und Eigenschaften der Lipoproteinpartikel (LUETTMANN 1995)

Lipoproteinklasse	Lipide	Apolipoproteine	Dichte (g/ml)	Durchmesser (Å)	elektrophoretische Wanderung
Chylomikronen	98-99% Triglyceride 86-94% Phospholipide 3-8% Cholesterinester 1-3% Cholesterin 0,5-1%	1-2% A-I, A-IV, B-48, C's, E	< 0,95	800-5000	Auftragsstelle
Very low Density Lipoproteine (VLDL)	89-94% Triglyceride 55-65% Phospholipide 12-18% Cholesterinester 12-14% Cholesterin 6-8%	5-10% A- I, B-100, C's, E	<1,006	300-800	Prä -β
Intermediate Density Lipoproteine (IDL)	Triglyceride Cholesterinester	B-100, E	1,006-1,019	250-350	Prä -β bis β
Low Density Lipoproteine (LDL)	75-80% Triglyceride 8-12% Phospholipide 20-25% Cholesterinester 35-40% Cholesterin 5-10%	20-24% B- 100	1,019-1,063	180-280	β
High Density Lipoproteine (HDL)	50-55% Triglyceride 3-6% Phospholipide 20-30% Cholesterinester 14-18% Cholesterin 3-5%	45-50% A's, C's, D, E	1,063-1,210	50-120	α, prä-β (γ)

2.3 Die Apolipoproteine

2.3.1 Nomenklatur, Eigenschaften und Funktionen

Die Apolipoproteine dienen einerseits der Lösungsvermittlung und zur Stabilisierung der Lipoproteine und nehmen andererseits eine Schlüsselstellung im Lipoproteinstoffwechsel ein, indem sie Cofaktoren für die lipolytischen Enzyme darstellen (AUFENANGER und KATTERMANN 1995). Die Kategorisierung der Apolipoproteine erfolgte zunächst in Anlehnung an ihr elektrophoretisches Verhalten an der α -, β - bzw. Prä- β -Bande in die Klassen Apo A, B und C. Später entdeckte Apolipoproteine wurden innerhalb dieser Klassen in numerischer, bzw. neue Klassen alphabetischer Abfolge bezeichnet (AUFENANGER und KATTERMANN 1995). Bis heute wurden über 20 Apolipoproteine identifiziert; aktuelle Forschungsbemühungen widmen sich der gewebespezifischen Expression von Genen des Apolipoprotein L, das in vier verschiedenen Subtypen und hauptsächlich assoziiert mit LDL vorkommt (DUCHATEAU et al. 2001).

Eine Übersicht über die Bildungsorte, das Vorkommen innerhalb der Lipoproteinklassen und die Funktion der wichtigsten Apolipoproteine ist in der folgenden Tabelle 2.3 zu finden (LULEY und KLOER 1993).

Tabelle 2.3: Die wichtigsten Apolipoproteine im Überblick
(LULEY und KLOER 1993) (CM = Chylomikronen)

Apo	Bildungsort	Plasma-Konzentration [mg/dl]	Vorkommen	Funktion
AI	Leber, Intestinum	100-150	HDL	Lecithin-Cholesterin-Acyltransferase-Aktivator
AII	Leber, Intestinum ?	30-40	HDL	Aktivator der hepatischen Triglyceridlipase
AIV	Leber, Intestinum	ca. 15	CM, HDL	Lecithin-Cholesterin-Acyltransferase-Aktivator
B-48	Intestinum	nur post-prandial	CM	CM-Sekretion
B-100	Leber	80-100	VLDL, IDL, LDL	VLDL-Sekretion, LDL-Rezeptor
CI	Leber	ca. 6	VLDL, HDL	Lecithin-Cholesterin-Acyltransferase-Aktivator?
CII	Leber	3-8	VLDL., HDL	Lipoproteinlipase-Aktivator
CIII	Leber	8-15	VLDL, HDL	Lipoproteinlipase-Inhibitor?
E	Leber, Gehirn, Milz, Lunge u. a.	3-5	CM, VLDL, HDL	Ligand für Apo-B/E-Rezeptoren, Cholesterin-Rücktransport

2.3.2 Ausgewählte Apolipoproteine

Die in der vorliegenden Untersuchung bestimmten Apolipoproteine werden im Folgenden kurz beschrieben.

2.3.2.1 Apolipoprotein AI (Apo AI)

Das Apo AI hat drei wesentliche Funktionen: Es ist das Strukturprotein der HDL-Partikel und stellt etwa 70% des HDL-Proteins. Weiterhin gilt es als Ligand für HDL-spezifische Rezeptoren und als Cofaktor der Lecithin-Cholesterin-Acyltransferase (LCAT), die die Bildung von Cholesterinester und Lyso-phosphatidylcholin aus Cholesterin und Phosphatidylcholin katalysiert. (GOTTO und PHIL 1990). Obwohl Apo AI die Lecithin-Cholesterin-

Acyltransferase aktiviert, ist eine spezifische Bindung an dieses Enzym auszuschließen, da es auch durch andere Apolipoproteine wie Apo C1 aktiviert werden kann (SOUTAR et al. 1975). Eine Aktivierung der Lecithin-Cholesterin-Acyltransferase hängt von der korrekten Aminosäuresequenz der zentralen Apo AI-Region ab und in vitro herbeigeführte Veränderungen der Aminosäuresequenz änderten auch die Struktur und Funktion des Apolipoproteins (CHO et al. 2001).

In den Blutkreislauf gelangt Apo AI entweder mit den naszierenden HDL aus der Leber oder mit den Chylomikronen über den Ductus thoracicus aus dem Darm. Apo AI wird rasch auf die HDL-Partikel übertragen, die im Blut in zwei Subpopulationen unterschiedlicher Dichte vorkommen. Das HDL₂ (Dichte: 1,063-1,125g/ml) enthält etwa drei- bis viermal mehr Cholesterinester und Triglyceride als HDL₃ (Dichte: 1,125-1.210g/ml), so dass es vermutlich wesentlich effektiver bezüglich des Fetttransportes ist ((KARATHANASIS 1992).

Apo AI kann von anderen Apolipoproteinen aus den HDL verdrängt werden, in vitro durch Apo AII sogar vollständig (EISENBERG 1984).

2.3.2.2 Apolipoprotein AII (Apo AII)

Apo AII stellt zusammen mit Apo AI den hauptsächlichen Proteinanteil der HDL-Partikel und gehört damit zu deren Strukturproteinen; dabei beträgt das Mengenverhältnis zwischen Apo AII und Apo AI etwa 30 : 70. Seine Funktion besteht in einer Aktivierung der hepatischen Lipase und der Lecithin-Cholesterin-Acyltransferase. Die genaue Funktionsweise ist noch unbekannt, jedoch wiesen tierexperimentelle Untersuchungen am Mäusemodell nach, dass natürlich vorkommende Variationen am Apo AII-Gen sehr starke Veränderungen der HDL-Größe und der Zusammensetzung der HDL-Subpopulationen zur Folge haben (DOOLITTLE et al. 1990).

Apo AII nimmt vermutlich eine Schlüsselrolle bei der Atherosklerose-Entstehung ein: Eine verstärkte Expression von Apo AII resultiert in einem höheren HDL-Gehalt im Plasma und der Bildung größerer HDL-Partikel. Die gestiegene Größe der HDL beruht teilweise auf einer Hemmung der Fähigkeit der

hepatischen Lipase, Phospholipide und Triglyceride aus diesen HDL zu hydrolysieren (HEDRICK et al. 2001).

2.3.2.3 Apolipoprotein B (Apo B)

Das Apo B stellt das Strukturprotein der VLDL-, IDL- und LDL-Partikel dar. Es kommt in zwei Formen vor. Das Apo B100 ist das größte aller bekannten Apolipoproteine und besteht aus 4536 Aminosäuren; das Apo B48 enthält dagegen nur 48% dieser Aminosäuren. Apo B100 wird in der Leber synthetisiert, wo es für die Bildung und Sekretion von VLDL essentiell ist. Es bleibt nach seiner Synthese mit der Membran des endoplasmatischen Retikulums verbunden, wird hier mit Phospholipiden ausgestattet und gelangt durch Exocytose in den Blutkreislauf. Jeder VLDL-Partikel enthält ein Apo B100-Molekül, das nicht durch andere Apolipoproteine ersetzbar ist (MAHLEY et al. 1984; DEMANT et al. 1988). Durch intraplasmatische Lipolyse entstehen aus den VLDL über IDL die LDL. Auch während dieser Abbau- bzw. Umwandlungsvorgänge bleibt das Apo B100-Molekül integraler Bestandteil des Partikels (DEMANT et al. 1988). Weiterhin enthält Apo B100 die Bindungsstelle, die für die Aufnahme von LDL durch die LDL-Rezeptoren der Leberzelle verantwortlich ist (SCHUMACKER und LEMBERTAS 1992). In der Lymphe ist Apo B100 ausschließlich in LDL-Partikeln vorhanden (NANJEE et al. 2001).

Apo B48 wird im Intestinum synthetisiert und gelangt als integraler Bestandteil der Chylomikronen in den Blutkreislauf. Es ist essentiell für die Bildung und Sekretion der Chylomikronen und verbleibt während seiner gesamten Existenz fest mit dem Chylomikron verbunden (SCHUMACKER und LEMBERTAS 1992).

Da Apo B48 das einzige Apolipoprotein ist, welches vom Enterozyten synthetisiert wird, kann man aus seinem Vorkommen in Chylomikronen rückschließen, ob diese Partikel in der Leber oder im Darm gebildet wurden (SCHUMACKER und LEMBERTAS 1992).

2.3.2.4 Apolipoprotein CIII (Apo CIII)

Dieses Apolipoprotein bildet die größte Fraktion innerhalb der Apo C-Apolipoproteine. Es lässt sich in drei Isoformen nachweisen, deren Funktion noch weitgehend ungeklärt ist. Man vermutet auf Grund von In-vitro-Untersuchungen, dass Apo CIII, die Lipoproteinlipase hemmt, die Lecithin-Cholesterin-Acyltransferase aktiviert und die Rezeptoren-bindenden Domänen der Apolipoproteine B und E maskiert (WANG et al. 1985; MAHLEY und HUSSAIN 1991; FRUCHART und DURIEZ 1995). Bekannt ist, dass Apolipoprotein CIII die Aufnahme triglyceridreicher Lipoproteine in die Leber verhindert; dadurch ist die Voraussetzung für eine Versorgung der extrahepatischen Gewebe mit Triglyceriden gegeben (SHELBURNE et al. 1980; WINDLER et al. 1980; LE et al. 1988).

2.3.2.5 Apolipoprotein E (Apo E)

Apo E wird in vielen unterschiedlichen Geweben des Organismus synthetisiert, wobei die Leber den hauptsächlichen Bildungsort darstellt. Da es die Bindungsstellen besitzt, die zu den Chylomikronen-remnant- und den LDL-Rezeptoren komplementär sind, ist es verantwortlich für die Aufnahme von Chylomikronen- und VLDL-Remnants. Der sogenannte Apo-B/E-Rezeptor ist ein LDL-Rezeptor, der sowohl Apo B als auch Apo E bindet. Er ist in einer Vielzahl menschlicher Zellen zu finden, die Cholesterol benötigen. Durch seine Fähigkeit, sowohl VLDL-remnants als auch LDL zu binden, spielt er eine entscheidende Rolle innerhalb des Lipidstoffwechsels. Dabei wird einerseits der Plasma-Level zirkulierender LDL-Partikel hauptsächlich durch die Rezeptordichte auf den Hepatozyten determiniert, und andererseits die Rezeptordichte durch den Leber-Cholesterinspiegel reguliert (SCHUMACKER und LEMBERTAS 1992; MEDH et al. 2000).

Apo E ist außerdem am reversen Cholesterintransport im Plasma und am intercellulären Lipidtransport innerhalb der Körpergewebe beteiligt (SCHUMACKER und LEMBERTAS 1992). Auch eine immunologische Rolle bezüglich des Li-

pidtransportes im Gehirn und hierdurch eine Beteiligung an der Entstehung von M. Alzheimer wird nicht ausgeschlossen (MAHLEY et al. 1984).

2.4 Stoffwechselwege der Lipoproteine

Man unterscheidet prinzipiell drei unterschiedliche Stoffwechselwege (Abbildung 2.2):

1. Das exogene System transportiert Nahrungslipide und fettlösliche Vitamine aus dem Intestinum zu den Zielorganen. Der Begriff exogenes Transportsystem beschreibt auch die Bildung der Chylomikronen aus Nahrungslipiden.
2. Das endogene Transportsystem erfasst den Transport der Lipide, die durch die Leber gebildet wurden, zu ihren Zielorganen und beinhaltet die Entstehung sowie die Um- und Abbauvorgänge der VLDL- und LDL-Partikel beziehungsweise deren Intermediärprodukte.
3. Das reverse Cholesterintransportsystem beinhaltet den Cholesterin-Rücktransport aus den peripheren Geweben zur Leber unter hauptsächlichlicher Beteiligung der HDL-Partikel (AUFENANGER und KATTERMANN 1995; KOSTNER und MÄRZ 1995).

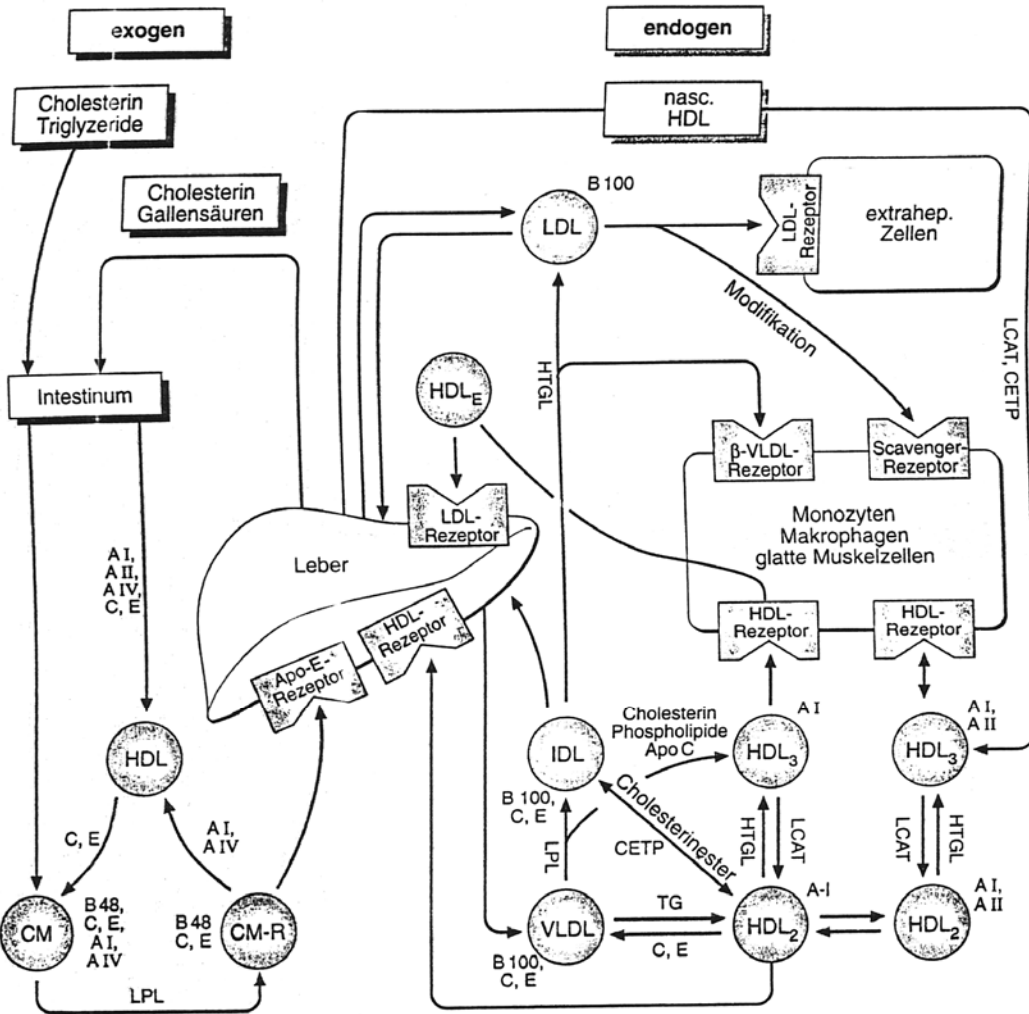


Abbildung 2.2: Stoffwechsel der Lipoproteine: Bildung, Interkonversion und Abbau (KOSTNER und MÄRZ 1995)

2.4.1 Exogenes Transportsystem

Freie Fettsäuren und Monoglyceride werden aus dem Intestinallumen absorbiert: In den Mukosazellen des Darms werden sie wieder zu Triglyceriden und Phospholipiden zusammengesetzt, parallel hierzu werden Cholesterinmoleküle durch die Acyl-CoA-Cholesterin-Acyltransferase verestert und aus den genannten Komponenten im endoplasmatischen Retikulum die Chylomikronen gebildet. Bei der Passage des Golgi-Apparates erhalten die naszierenden Chylomikronen als Proteinbestandteile die Apolipoproteine AI, AIV und B48 (MILLER und SMALL 1987; MAGNUN et al. 1988; SCHUMACKER und LEMBERTAS 1992). Der Gehalt an Apolipoproteinen schwankt je nach der Menge der zur Verfügung stehenden Apos, jedoch enthält jedes Chylomikron ein Apo B48-Molekül (BEISIEGEL und PATSCH 1995).

Beim Übertritt in den Blutstrom erhalten die Chylomikronen zusätzliche periphere Apolipoproteine – hauptsächlich Apo C und Apo E – von den HDL und übertragen gleichzeitig Apo AI und Apo AIV auf diese (GOLDBERG et al. 1990). Apo CII als Cofaktor der Lipoproteinlipase löst den Triglyceridabbau im Chylomikronenkern aus (BRECKENRIDGE 1985), anschließend erfolgt der rezeptorvermittelte Abtransport der triglyceridreichen Lipoproteine. D. h., dass Apo E erst während der peripheren Lipolyse massiv von den HDL auf die Chylomikronen übertragen wird (MAHLEY et al. 1984). Apo E ist für die Aufnahme in die Zelle unabdingbar, denn das für Chylomikronen typische Apo B48 besitzt nicht wie Apo B100 eine rezeptorbindende Domäne (STEINMETZ 1990; BEISIEGEL und PATSCH 1995).

2.4.2 Endogenes Transportsystem

Die charakteristischen Partikel des endogenen Transportsystems stellen die VLDL dar. In der Leber neu synthetisierte VLDL enthalten peripheres Apo C und Apo E und als integralen Bestandteil Apo B100 und benötigen zusätzliches Apo C und Apo E von HDL-Partikeln, um ins Plasma übertreten zu können (HAMILTON 1983). Das Apo C hemmt die vorzeitige Aufnahme von Lipoproteinen in die Leber und Apo CII aktiviert die Lipoproteinlipase.

Durch den Abbau der Triglyceride im Cytoplasma verkleinern sich die VLDL zu VLDL-Remnants und es entstehen IDL-Partikel als Übergangsform, die von der Leber aufgenommen oder zu LDL umgewandelt werden (WINDLER 1990; HAVEL 1994; GOFF und GOTTO 1995). Die Konversion zu LDL erfordert Apo E mit einer intakten Bindungsstelle, hepatische Lipase und die Anwesenheit von Apo B100. Während der Konversion verlieren VLDL-Remnants ihre Apo C- und Apo E-Proteine, behalten aber ihr solitäres Apo B100-Molekül. Während des Abbaus der VLDL findet mit Ausnahme des Apo B100 ein kontinuierlicher Austausch von Oberflächenpartikeln mit anderen Lipoproteinen statt (MAHLEY et al. 1984).

Apo C wird zurücktransferiert und der Apo C-freie Partikel kann über Apo B100 und Apo E an den LDL-Rezeptor („B/E-Rezeptor“) binden. Über 85% der LDL werden über den Rezeptor in der Leber abgebaut und stehen anschließend wieder der VLDL-Synthese zur Verfügung (EHNHOLM et al. 1984).

Die Funktion des LDL-Rezeptors ist es, die Zelle durch eine Rezeptorvermittelte Endocytose von LDL- und VLDL-Remnants mit Cholesterin zu versorgen, ein Prozess, der die Plasmakonzentration an LDL reguliert (SCHUMACKER und LEMBERTAS 1992). Eine zentrale Rolle spielt die Leber, die die meisten Remnants und 70% der LDL-Lipoproteine entfernt (PITTMANN et al. 1982).

Die LDL-Partikel versorgen hauptsächlich die Leber, aber auch Nebennieren, Ovarien, Lunge und Nieren mit Cholesterin (KOVANEN et al. 1979). Der Cholesterinbedarf von Muskulatur, Haut und Fettgewebe wird entweder durch Eigensynthese oder durch den vom LDL-Rezeptor unabhängigen sog. Scavenger-Pathway gedeckt. Der Scavenger-Rezeptor kann unspezifische modifizierte Proteine und Lipoproteine aufnehmen und erfüllt somit auch – wie der Name sagt – eine „Straßenfegerfunktion“. Nachteilig ist, dass der Rezeptor nicht regulierbar und saturierbar ist und daher über eine ungebremste Ablagerung von Cholesterinestern in Zellvakuolen zur Atherosklerose beitragen kann (BROWN und GOLDSTEIN 1983; STEINBERG et al. 1989).

2.4.3 Reverser Cholesterintransport

Obwohl Cholesterin als essentieller Zellbestandteil von allen Körperzellen synthetisiert werden kann, ist nur die Leber zu seinem Abbau befähigt. Daher muss überschüssig synthetisiertes oder durch LDL geliefertes Cholesterin wieder zur Leber gelangen, um aus dem Organismus eliminiert werden zu können (FRANCESCHINI et al. 1991). Einerseits werden überschüssige Cholesterinester unter Vermittlung des sogenannten Cholesterinester-Transfer-Proteins auf Apo B-tragende Lipoproteine und andererseits auf diskoidale HDL-Partikel übertragen. Beim letztgenannten (häufigeren) Stoffwechselweg findet unter Beteiligung der Lecithin-Cholesterin-Acyltransferase eine Veresterung und Aufnahme durch Apo E statt (HAMILTON et al. 1976), so dass letztlich HDL₃ entstehen. Die gebildeten Cholesterinester sind hydrophober als das freie Cholesterin und reichern sich im Kern des HDL-Partikels an; hierdurch wird aus dem diskoidalen Partikel ein größerer, spärlicher Partikel (KOSTNER und MÄRZ 1995). Die Cholesterinester dieser Partikel können entweder Cholesterinester-Transfer-Protein-vermittelt auf Apo B-enhaltende Lipoproteine übertragen werden und anschließend über den LDL-Rezeptor in die Leber und folglich aus der Zirkulation entfernt werden oder in Form eines Recycling erneut ins periphere Gewebe gelangen. Ein weiterer Weg ist die Anreicherung der Cholesterin-beladenen HDL mit Apo E und folgend ein direkter Transport zur Leber (TALL et al. 1986).

2.5 Lipidemulsionen in der parenteralen Ernährung

Bei einer Unfähigkeit eines Patienten zur physiologischen oralen Nahrungsaufnahme bestehen heute die Möglichkeiten einer künstlichen Ernährung entweder enteral über Sonden beziehungsweise Dauerkatheter oder parenteral über einen venösen Zugang. Im Rahmen der parenteralen Ernährung konnten auf Grund ihrer guten Wasserlöslichkeit zunächst nur Glucose und Aminosäuren als Energie- und Nährstoffquellen verwendet werden.

Der Versuch, Fettemulsionen für die parenterale Ernährung einzusetzen, blickt auf eine lange Vergangenheit zurück, wobei die ersten klinisch eingesetzten

Fettemulsionen (z.B. Yanol[®]) in den 1920er Jahren in Japan entwickelt und in den 1930er Jahren in den USA intensiv getestet wurden („Fettemulsionen der ersten Generation“). Auf Grund zahlreicher Nebenwirkungen, die auch nach dem Einsatz anderer Emulgatoren auftraten („Fettemulsionen der zweiten Generation“) wurde 1964 ein Verbot für die Anwendung von Fettemulsionen innerhalb der USA ausgesprochen. Dennoch gelang es Anfang der 1960er Jahre eine verträgliche Fettemulsion zu entwickeln, die auch eine Versorgung mit essentiellen Fettsäuren gewährleistet (SHILS 1999). Bei den heute verwendeten Fettemulsionen, die meist aus Sojabohnenöl und gut verträglichen Emulgatoren („Fettemulsionen der dritten Generation“, z.B. Intralipid[®]) (KOSTNER und MÄRZ 1995) bestehen, konnten die Nebenreaktionen auf 0,4-0,6% reduziert werden (PUCHSTEIN und MORLION 1999).

Fettsäuremulsionen sind in 10-, 20- oder 30-prozentiger Lösung im Handel. Eine wesentliche Voraussetzung für die Verträglichkeit von Fettemulsionen stellt das Verhältnis der Emulgatoren zum Fett dar. Fettemulsionen sind den natürlichen Chylomikronen nachempfunden, und die aus Sojaöl gewonnenen Triglyceride der Fettemulsion werden durch Phospholipide in Form von Soja- oder Eilecithin als sphärische Partikel in Lösung gehalten (KASPER 1991). Man versucht, die Partikel künstlicher Fettemulsionen den natürlichen Verhältnissen so weit wie möglich anzugleichen, d. h. die Partikel entsprechen in ihrem Durchmesser und im PL/TG-Verhältnis weitgehend den physiologischen Chylomikronen. Als wichtigste Unterschiede sind in den Emulsionspartikeln jedoch in der Hülle keine Apolipoproteine und kein freies Cholesterin und im Kern keine Cholesterinester zu finden (CARPENTIER et al. 1987; SUCHNER 1991). Zudem besitzen Fettemulsionen einen höheren Anteil an essentiellen Fettsäuren (CARPENTIER et al. 1987).

Um die Verträglichkeit zu verbessern und die Einsatzmöglichkeiten von Fettemulsionen in der parenteralen Ernährung zu erweitern, werden Versuche unternommen, beispielsweise das Verhältnis gesättigter und ungesättigter Fettsäuren den natürlichen Verhältnissen anzugleichen. So ist Sojaöl auf Grund seines hohen Anteils an ungesättigten Fettsäuren einerseits zwar gut emulgierbar, andererseits besteht aber ein hohes Oxidationsrisiko. Im Gegensatz hierzu besitzt Olivenöl weniger ungesättigte Fettsäuren, d. h. ein geringeres Oxidationsrisiko,

aber auch nicht so gute Emulgationseigenschaften (SCHRICKER und GEORGIEFF 1994; ADOLPH 1999). Ein weiterer Forschungsansatz gilt den Einflüssen der Emulsionszusammensetzung auf das Immunsystem. Es wurde nachgewiesen, dass ω -3-Fettsäuren immunsuppressive Eicosanoide bilden und ω -6-Fettsäuren entzündungsfördernd wirken können. Diese negativen Einflüsse können limitiert werden, wenn ω -3- und ω -6-Fettsäuren in einem bestimmten Verhältnis zueinander stehen (GARNACHO MONTERO et al. 1996; ADOLPH 1999).

Allgemein bietet eine parenterale Zufuhr von Lipidemulsionen folgende Vorteile (ECKART et al. 1986):

- Versorgung mit essentiellen Fettsäuren und fettlöslichen Vitaminen.
- Durch eine hohe Energiedichte ist eine Verringerung der erforderlichen Flüssigkeitsmenge möglich. Hierdurch werden Kreislauf und Stoffwechsel entlastet.
- Bei peripherer Applikation besteht auf Grund der fehlenden osmotischen Wirkung der Lösungen eine gute Venenverträglichkeit.
- Fehlen renaler Verluste

Als nachteilig gilt, dass bei einem Emulgatorüberschuss Liposomen gebildet werden, die zur Bildung pathologischer Lipoproteine, sogenannter LpX, und zu einer Cholesterinakkumulation führen und folglich zur Atheroskleroseentstehung beitragen können (WEINBERG und SINGH 1989).

3 Material und Methoden

Gegenstand der vorliegenden Studie war es, die Auswirkung einer intravenösen Fettbelastung auf die Verteilung und Veränderung der Apolipoproteine im Plasma und in den Lipoproteinfraktionen zu klären. Der Triglycerid-Clamp von 500mg/dl wurde über 6 Stunden mit Hilfe einer 30%igen Lipidemulsion durchgeführt. Der Untersuchungszeitraum umfasste darüber hinaus eine dreistündige Eliminationsphase und betrug damit insgesamt 9 Stunden.

3.1 Die Patienten

Bei der Patientenauswahl, die von ärztlicher Seite erfolgte, mussten folgende Einschlusskriterien erfüllt sein:

- Laborparameter: Triglyceride < 150mg/dl
 LDL-Chol. < 180mg/dl
 Nüchtern BZ < 140mg/dl
- Lang liegende Patienten mit Indikation zur parenteralen Ernährung
- Stoffwechselgesunde Patienten unabhängig von Geschlecht, Gewicht und Alter
- Falls Heparinungen erfolgten, mussten diese mindestens 24 Stunden vor Versuchsbeginn abgesetzt werden.

Es nahmen an der Studie 14 Patienten teil. Eine Übersicht zeigt Tabelle 3.1.

Tabelle 3.1: Patientenübersicht

Patientennummer	Alter in Jahren	Geschlecht	BMI [kg/m ²]	Körpergröße [cm]	Körpergewicht [kg]	Blutzucker [mg/d]
951	57	M	32,8	170	95	55
952	54	M	23,6	176	73	83
953	36	M	25,9	168	73	98
954	35	M	23,4	178	74	80
955	40	M	29,3	198	115	63
956	54	M	23,0	178	73	98
957	62	M	-	-	115	75
958	29	W	20,1	170	58	73
959	36	M	23,2	189	83	84
960	51	M	27,8	184	94	100
961	47	M	28,6	163	76	-
962	59	M	28,7	177	90	-
963	56	M	23,7	172	70	-
964	48	M	28,7	182	95	-
Mittelwert	47,4	-	26,1	177,3	84,6	80,9
Standardabweichung	10,08	-	3,41	9,03	16,25	14,33

(BMI = Body Mass Index, $BMI = \frac{\text{Körpergewicht in kg}}{(\text{Körpergröße in m})^2}$)

3.2 Versuchsablauf

Den Patienten wurde nach 12stündiger Nahrungskarenz via Braunüle in der Armvene über einen Zeitraum von 6h die Fettemulsion INTRALIPID® 30% infundiert. Es sollte ein schneller Triglycerid-Anstieg auf 500mg/dl erzielt werden (innerhalb max. 30'), der mittels der Infusionsgeschwindigkeit über 6h konstant gehalten wurde. Die Überwachung des Triglyceridspiegels erfolgte trocken-

chemisch mit Hilfe eines „Reflotron[®]“-Gerätes (Fa. Boehringer, Mannheim) in 5- bis 30-minütigen Abständen (s. Abbildung 3.1). Während des gesamten Untersuchungszeitraums war nur die Aufnahme kalorienfreier Getränke erlaubt. Die Blutentnahmen erfolgten vor Infusionsbeginn (0h), 1h, 3h, 6h, 7,5h (nur für Apolipoproteine im Plasma) und 9h nach Infusionsbeginn am anderen Arm. Bei den Blutentnahmen wurde das Blut mit EDTA als Antikoagulanzen versetzt. In Abbildung 3.1 ist der Versuchablauf schematisch dargestellt.

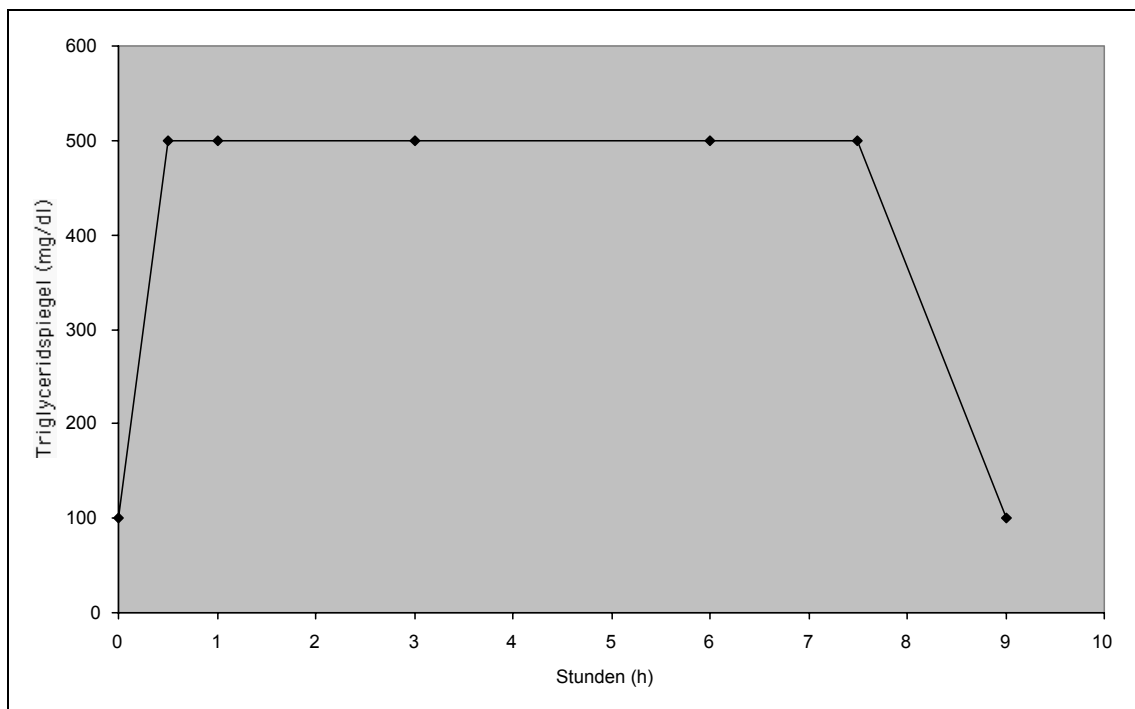


Abbildung 3.1: Schematische Darstellung des Versuchablaufes

3.2.1 Zusammensetzung der Fettemulsion INTRALIPID® 30%

Die Zusammensetzung der verwendeten Fettemulsion INTRALIPID® 30% ist Tabelle 3.2 zu entnehmen.

Tabelle 3.2: Zusammensetzung der Fettemulsion INTRALIPID® 30%

<u>Arzneilich wirksame Bestandteile</u>	<u>Sonstige Bestandteile</u>
○ Sojabohnenöl 30,0 g	○ (3-sn-Phosphatidyl)cholin aus Hühnereigelb 1,20 g
	○ Glycerol 1,67 g
	○ H ₂ O für Injektionszwecke 65,00 g
	○ Natriumhydroxid zur Einstellung des pH-Wertes auf ca. 8
Energiewert pro 100 ml:	1260 kJ (300kcal)
Osmolarität:	ca. 310 mosm/kg H ₂ O

INTRALIPID® enthält Sojabohnenöl, dessen Zusammensetzung in Abbildung 3.2 dargestellt ist. 60% der Bestandteile sind essentielle (mehrfach ungesättigte) Fettsäuren in Form von Linolsäure (52%) und α -Linolensäure (8%).

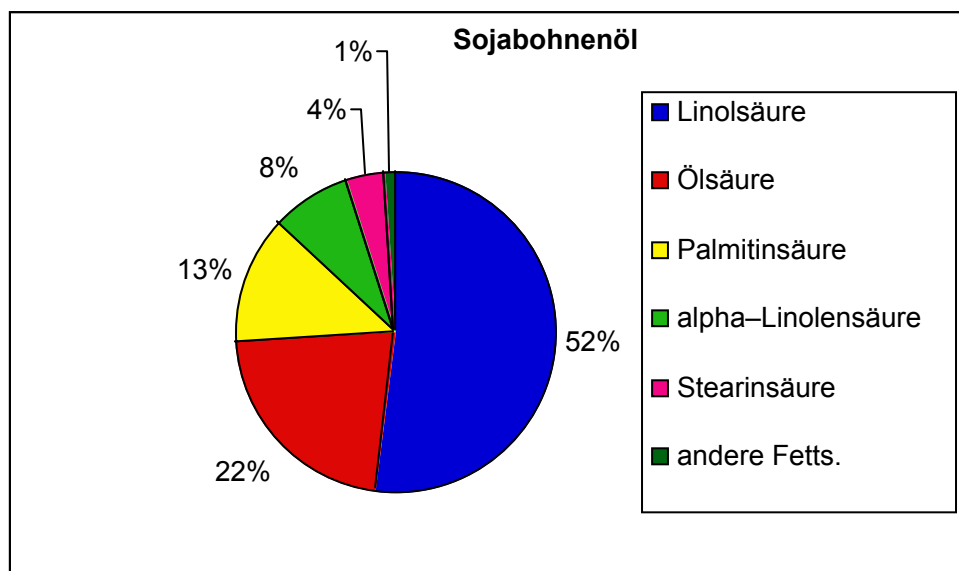
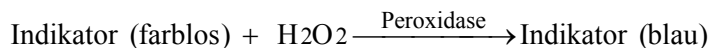
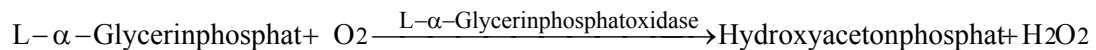
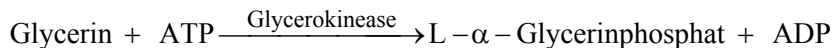
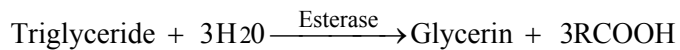


Abbildung 3.2: Fettsäurezusammensetzung von Triglyceriden in Sojabohnenöl

3.2.2 Bestimmung den Triglyceridspiegels während der Lipidinfusion

Der quantitative Triglyceridnachweis im nativen Blut erfolgte mit Hilfe des Reflotron® (Fa. Boehringer, Mannheim), der auf einer Trockenchemie- Analyse (Teststreifen) beruht und der schnellen Ermittlung (innerhalb von 180") des Triglyceridspiegels dient. Der Nachweis erfolgt reflexionsphotometrisch bei 650 nm über die Abbauprodukte der Triglyceride. Die Reaktion stellt sich wie folgt dar:



Die Triglyceridwerte wurden an den Hauptabnahmezeitpunkten (0h, 1h, 3h, 6h, 7,5h, 9h) laborchemisch kontrolliert.

3.2.3 Die Auftrennung der Lipoproteinfraktionen mit der sequentiellen Ultrazentrifugation

Die für die Analysen benötigten Blutproben (EDTA-Blut) wurden 10' bei 4000 U/min zentrifugiert und danach das Plasma abpipettiert. Durch sequenzielle Ultrazentrifugation werden aus dem Plasma die einzelnen Lipoproteindichteklassen gewonnen (Tabelle 3.3).

Tabelle 3.3: Lipoproteindichteklassen

Lipoproteinfraktionen	Dichtebereich in g/ml
Chylomikronen	$d < 0,95$
VLDL	$d < 1,006$
LDL	1,006-1,063
HDL	1,063-1,210

3.2.3.1 Verwendete Materialien

Die verwendete Materialien sind in Tabelle 3.4 zusammengestellt.

Tabelle 3.4: Verwendete Materialien

<ul style="list-style-type: none">○ Braun Einwegspritzen (3 und 5 ml)○ Luer Einmalkanülen○ Polycarbonatröhrchen (13,5 ml)○ Ultracrimpröhrchen (6 ml)○ Eppendorf safe-locks (2 ml)○ Eppendorf safe-locks (1,5,ml)○ Transferpipetten, Falcon○ Eppendorfpipetten unterschiedlicher Größe○ Verschlüsse
--

3.2.4 Geräte

Die eingesetzten Geräte sind in Tabelle 3.5 zusammengestellt.

Tabelle 3.5: Verwendete Geräte

<ul style="list-style-type: none">○ Ultrazentrifuge der Fa. Beckmann○ Titanrotor 50 Ti (50 000 RPM)○ Spatel○ Waage○ Schneidegerät Du Pont○ Magnetrührer○ Rundkolben

3.2.4.1 Die Dichtelösungen

Für eine exakte Auftrennung der einzelnen Lipoproteinfraktionen bedarf es der Verwendung eines spezifischen Dichtegradienten. Als Basistoffe dienen dazu Natriumbromid und Wasser.

Zunächst wird eine Stammlösung wie folgt hergestellt:

- 10,06 g NaBr
- + 11,45 g NaCl
- + 0,50 g NaN₃
- + 0,10 g EDTA werden in einem Rundkolben mit Magnetrührer in

1000,0 g H₂O-dest. gelöst.

Nach vollständiger Auflösung wird die Dichte mit einem Densitometer überprüft. Die Stammlösung entspricht der Dichtelösung I ($d = 1,006\text{g/ml}$) und wird für die Isolierung der Chylomikronen und der VLDL eingesetzt. Jede weitere benötigte Dichtelösung kann nun nach spezifischen Tabellen durch Zusatz bestimmter Mengen NaBr hergestellt werden.

- Dichtelösung II ($1,063\text{g/ml}$) = $84,92\text{g}$ zugesetztem NaBr/l für die Isolierung von LDL.
- Dichtelösung III ($1,21\text{g/ml}$) = $283,28\text{g}$ zugesetztem NaBr/l für die Isolierung von HDL.

3.2.5 Die Isolierung der Lipoproteinfraktionen

3.2.5.1 Chylomikronen- Fraktion

Zur Isolierung nummeriert und wiegt man Polycarbonatröhrchen. Dann werden 2 ml Dichtelösung I eingefüllt und erneut gewogen. Anschließend werden mit einer 5 ml-Spritze 5 ml Plasma aufgezogen, die Kanüle gereinigt und 4 ml Plasma auf den Röhrchengrund abgegeben, so dass durch das Unterschichten zwei Phasen entstehen. Dabei ist darauf zu achten, dass keine Vermischung der zwei Phasen stattfindet. Nach erneutem Wiegen kann nun die Plasmaeinwaage errechnet werden, die zur Berechnung der Apolipoproteine der unterschiedlichen Dichteklassen notwendig ist. Das Austarieren zweier Röhrchenpaare geschieht durch die Auswahl der Deckel, der Unterschied darf $0,005\text{g}$ nicht überschreiten. Der Zentrifugationsvorgang dauert 40' bei 8°C und einer Rotationsgeschwindigkeit von 30.000 RPM .

Um ein erneutes Verwirbeln der zwei Phasen zu verhindern, wird der Rotationsvorgang bei halbmaximaler Bremsstärke beendet. Währenddessen wird ein 2 ml-Eppendorf safe lock beschriftet und gewogen. Der Chylomikronenüberstand wird vorsichtig mit einer 2ml-Spritze abgenommen und in das vorbereitete, gewogene Eppendorf safe lock abgegeben, gewogen und durch Subtraktion das Chylomikronengewicht bestimmt.

3.2.5.2 VLDL-Fraktion

Mit einer Falcon-Transferringpipette (1 ml) wird der Plasmaunterstand in ein gewogenes 6 ml-Ultracrimröhrchen überführt, durch Wiegen quantifiziert und mit Dichtelösung I auf das ursprüngliche Volumen (4 ml) aufgefüllt, austariert und mit einem Crimper verplombt. Die Ultrazentrifugation wird bei 8° C und 40.000 RPM über 18 Stunden durchgeführt. In der Zwischenzeit werden wieder Eppendorf safe locks gewogen und beschriftet. Nach Beendigung der Zentrifugation wird die obere VLDL-Phase (ca. 1,4-1,6 ml) mit Hilfe eines Schneidegerätes abgetrennt, in das Eppendorf safe lock überführt und gewogen.

3.2.5.3 LDL-Fraktion

Der Unterstand wird wiederum in ein neues, gewogenes Ultracrimröhrchen gefüllt und quantifiziert. Zur Dichteeinstellung der LDL-Fraktion muß nun NaBr zugesetzt werden. Die Menge berechnet sich wie folgt:

$$\text{NaBr (g)} = \frac{\text{Gewicht des Plasmas (g)} \times 72,27 \text{ g}}{1,008 \text{ g/ml}}$$

Nach Auflösen des Unterstandes mit dem Rüttler wird mit Dichtelösung II das restliche Volumen aufgefüllt, das Röhrchen gewogen und verplombt. Nach dem Austarieren wird die Probe bei 40.000 RPM, 8° C 18 Stunden zentrifugiert.

Die im Überstand befindliche LDL-Fraktion wird mit dem Schneidegerät abgetrennt und in ein vorher gewogenes safe lock-Gefäß überführt und erneut gewogen.

3.2.5.4 HDL-Fraktion

Der Unterstand wird abermals in ein gewogenes Röhrchen überführt, die zu ergänzende Menge an NaBr ergibt sich aus folgender Formel:

$$\text{NaBr (g)} = \frac{\text{Gewicht des Plasmas (g)} \times 198,36 \text{ g}}{1,063 \text{ g/ml}}$$

Nach dem Auflösen wird mit Dichtelösung III aufgefüllt. Die Ultrazentrifugation erfolgt bei 8° C, 40.000 RPM und einer Dauer von 40 Std. Der Überstand mit der HDL-Fraktion wird wie bei den anderen Fraktionen abpipettiert, umgefüllt und gewogen. Der verbleibende Unterstand (VHDL + lipoproteinfreies Plasma) wird verworfen.

3.2.6 Die Präzipitation mit Anti Apo B

Für die Bestimmung der Apolipoproteingehalte im Apo-B-freien Plasma sowie den Fraktionen mußte durch Immunpräzipitation das Apolipoprotein B eliminiert werden. Die Ausfällung erfolgte mit Antikörpern „Apolipoprotein B“ der Fa. Greiner in einem safe lock-Röhrchen nach dem in Tabelle 3.6 aufgeführten Schema.

Tabelle 3.6: Pipettierschema zur Präzipitation von Anti Apo B

	µl	Anti Apo B in µl
Plasma	250	250
Chylomikronen	300	100
VLDL	300	100
LDL	250	250
HDL	300	100

Nach Zusetzen des Antikörpers und guter Durchmischung betrug die Einwirkzeit mindestens 10'. Danach erfolgte die Zentrifugation mit einer Eppendorf-Zentrifuge (Combifuge von Heraeus). Der Apo-B-freie Überstand wurde mit Eppendorf-Pipetten in Safe lock-Röhrchen (1,5 ml) aufbewahrt.

3.2.7 Die quantitative Bestimmung der einzelnen Apolipoproteine

Die quantitative Bestimmung der Apolipoproteine im Plasma/NON-B-Plasma und in den Lipoproteinfraktionen/NON-B-Fraktionen erfolgte mit Hilfe eines immunologischen Trübungstests (Turbidimetrie). Dabei wurde dem zu bestimmenden Antigen (Apolipoprotein) ein korrespondierender Antikörper im Überschuß zugesetzt, wodurch sich durch Antigen-/Antikörperreaktion lösliche Immunkomplexe bildeten. Diese führten zu einer Trübungsänderung des Ansatzes, die wiederum photometrisch nachweisbar ist. Die Zunahme der Absorption in einer festgesetzten Zeit ist ein direktes Maß für die Konzentration des Antigens in der Probe. Die Antigenkonzentration wird in Relation zu Kalibratoren ermittelt. Die photometrische Messung wurde durchgeführt an einem

- Hitachi 911, Fa Boehringer mit
- Analysengefäßen für Hitachi 911, Fa. Boehringer bei
- 1 cm Schichtdicke und
- 37° C Meßtemperatur.

3.2.8 Methodenübersicht der Apolipoproteinbestimmung

Die folgende Tabelle 3.7 gibt nochmals einen Überblick über die Apolipoproteinbestimmung.

Tabelle 3.7: Methodenunterschiede

	Apo AI	Apo A II	Apo B	Apo C III	Apo E
Wellenlänge λ	546 nm	546 nm	340 nm	340 nm	340 nm
Reagenz I	Tris, ph 7,5 100mmol/l PEG 5%	Tris, ph 7,5 100mmol/l PEG 4%	Tris, ph 7,5 100mmol/l PEG 4,8%	Tris, ph 7,5 100mmol/l PEG 4%	Tris, ph 7,5 100mmol/l PEG 4%
Reagenz II	AAA * - AI-Antikörper (Ziege)	AAA * - AII-Antikörper (Schaf)	AAA * - B-Antikörper (Ziege)	AAA * - C III-Antikörper (Ziege)	AAA * - E -Antikörper (Ziege)
Referenz- bereiche	W: 1,10-1,60g/l M: 1,00-1,50g/l	W: 0,30-0,45g/l M: 0,28-0,40g/l	W: 1,00-1,60g/l M: 1,00-1,50g/l	8-15mg/dl W + M	3-6mg/dl W + M
Meßbereiche	0,35-2,5g/l	0-1,5g/l	0-3,00g/l	bis 50mg/dl	Bis 10mg/dl

* AAA = Antiserum Antihuman Antiapolipoprotein

Die quantitative Analyse der Apolipoproteine erfolgte im Zentrallabor des Instituts für klinische Chemie der Otto-von-Guerike Universität in Magdeburg unter der Leitung von Prof. Dr. C. Luley.

3.3 Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung erfolgte mit Hilfe des Auswertungsprogramms SPSS for Windows (Release 6.1).

Zunächst wurden alle in EXCEL ausgewerteten Daten mit dem KS-Test (Lilliefors) und dem Shapiro-Wilks-Test auf Normalverteilung geprüft.

Im Weiteren wurde zum Vergleich der Abnahmezeitpunkte untereinander für normalverteilte Stichproben der MANOVA-t-Test for paired samples (multifaktorielle Varianzanalyse) und für nicht normalverteilte Daten der Wilcoxon matched-pairs signed ranks-Test durchgeführt.

Es erfolgte eine Bereinigung der Ergebnisse auf Grund mehrfacher Anwendung des t-Tests bzw. des Wilcoxon-Tests durch die Holm-Korrektur.

Zur Beurteilung des Gesamtverlaufs diente der Pillais-Hotellings-Wilks-Test (PHW) für normalverteilte Daten eine einfaktorielle Varianzanalyse (ANOVA: Analysis of variance) und für nicht normalverteilte Daten der Friedman two-way ANOVA-Test.

Auf folgende Signifikanzniveaus wurde getestet:

*	signifikant	$p < 0,05$	Irrtumswahrscheinlichkeit < 5%
**	hoch signifikant	$p < 0,01$	Irrtumswahrscheinlichkeit < 1%
***	höchst signifikant	$p < 0,001$	Irrtumswahrscheinlichkeit < 0,1%

4 Ergebnisse

Die Ergebnisse der Laboruntersuchungen werden im Folgenden in zwei Abschnitte unterteilt.

Im ersten Abschnitt werden die Konzentrationsänderungen der Apolipoproteine im Plasma sowie in den unterschiedlichen Fraktionen, im zweiten Abschnitt die Änderungen im Apolipoprotein-B-freien Plasma und dessen Fraktionen grafisch und tabellarisch dargestellt.

4.1 Konzentrationsänderungen der Apolipoproteine im Plasma und in den Lipoproteinfraktionen

Zur Erleichterung der Übersicht werden der Analyse jeder einzelnen Fraktion Abbildungen vorangestellt, die die Gesamtergebnisse der Fraktion zusammenfassen.

In den folgenden Tabellen werden die Signifikanzniveaus zwischen den Abnahmezeitpunkten vor und nach Holm-Korrektur sowie über den Gesamtverlauf dargestellt.

4.1.1 Apolipoproteingehalte im Plasma

Die folgenden Abbildungen zeigen in der Übersicht die Zusammensetzung des Apolipoproteingehaltes zu den unterschiedlichen Entnahmezeitpunkten (Abbildung 4.1) sowie im zeitlichen Ablauf (Abbildung 4.2). In Abbildung 4.1 sind die absoluten Mittelwerte der Apolipoproteingehalte in mg/dl, deren Standardabweichungen, sowie die Minimal- und Maximalwerte im Plasma und den einzelnen Lipoproteinfraktionen enthalten. Die dazugehörigen Kreisdiagramme zeigen die prozentualen Anteile der verschiedenen Apolipoproteine bezogen auf den Gesamtlipoproteingehalt zu den unterschiedlichen Abnahmezeitpunkten. Das Liniendiagramm (Abbildung 4.2) spiegelt die Konzentrationsänderung der einzelnen Apolipoproteine über den Versuchsverlauf wieder.

Zeitpunkt	Apolipoproteingehalte im Plasma	mg/dl	mean	min	max	SD
0,0 h	<p>Apo C III 9% Apo E 1% Apo A I 40% Apo B 40% Apo A II 10%</p>	Apo A I	139,09	98,50	176,80	20,41
		Apo A II	35,33	25,10	45,80	5,32
		Apo B	137,45	108,10	185,30	20,69
		Apo C III	30,64	21,40	37,90	5,52
		Apo E	4,22	3,40	6,30	0,76
1,0 h	<p>Apo C III 7% Apo E 1% Apo A I 42% Apo B 40% Apo A II 10%</p>	Apo A I	139,68	97,90	188,00	22,78
		Apo A II	33,97	24,00	43,20	5,38
		Apo B	134,88	103,10	173,10	18,53
		Apo C III	23,90	14,70	31,30	4,86
		Apo E	3,87	3,10	5,90	0,76
3,0 h	<p>Apo C III 7% Apo E 1% Apo A I 41% Apo B 41% Apo A II 10%</p>	Apo A I	139,22	100,00	188,00	22,16
		Apo A II	33,95	23,80	42,80	5,23
		Apo B	136,60	108,50	177,80	19,67
		Apo C III	22,70	29,30	12,90	4,93
		Apo E	3,98	2,90	6,30	0,88
6,0 h	<p>Apo C III 6% Apo E 1% Apo A I 41% Apo B 42% Apo A II 10%</p>	Apo A I	139,10	98,20	188,70	24,07
		Apo A II	34,64	24,10	42,80	5,27
		Apo B	142,41	117,90	179,30	20,09
		Apo C III	22,26	7,10	30,80	6,37
		Apo E	4,10	2,90	6,30	0,94
7,5 h	<p>Apo C III 7% Apo E 1% Apo A I 41% Apo B 41% Apo A II 10%</p>	Apo A I	139,52	99,50	183,00	20,68
		Apo A II	34,25	23,80	41,80	4,90
		Apo B	138,67	118,00	187,90	20,73
		Apo C III	24,78	14,20	33,20	6,92
		Apo E	4,45	2,90	6,70	1,11
9,0 h	<p>Apo C III 7% Apo E 1% Apo A I 41% Apo B 41% Apo A II 10%</p>	Apo A I	143,77	100,30	176,10	22,71
		Apo A II	35,45	24,90	44,70	5,72
		Apo B	140,95	119,90	181,60	18,93
		Apo C III	24,80	13,20	32,20	5,91
		Apo E	4,42	3,00	6,60	0,92

Abbildung 4.1: Apolipoproteingehalte im Plasma (Übersicht)

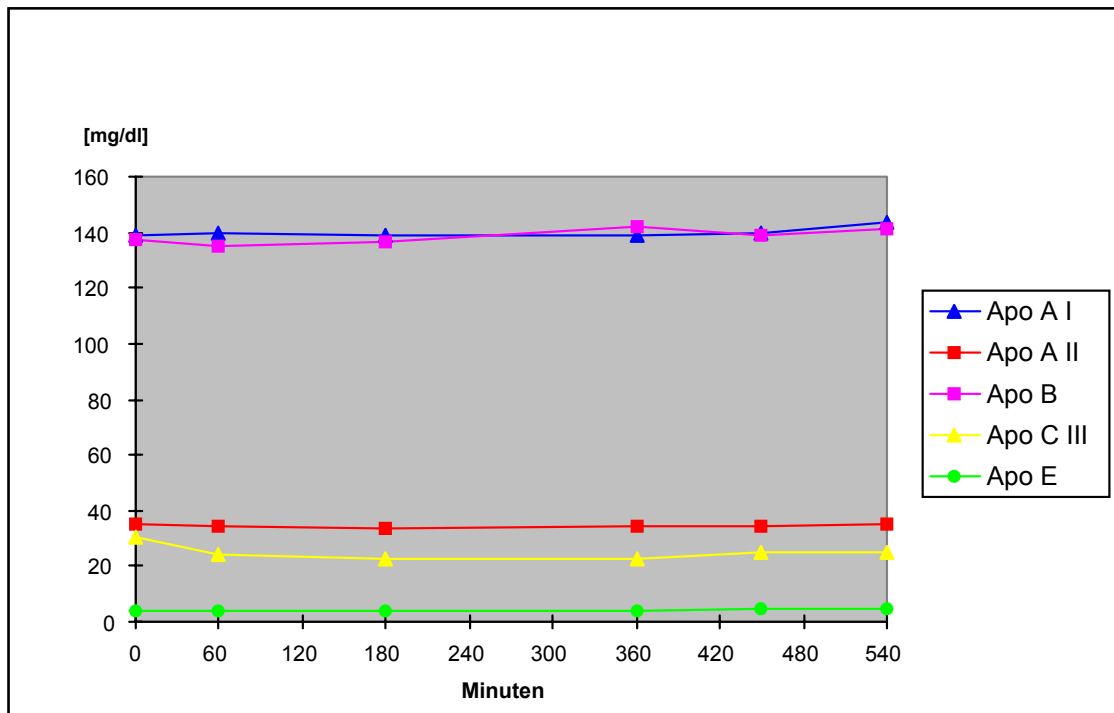


Abbildung 4.2: Apolipoproteingehalte im Plasma über den Untersuchungszeitraum (Liniendiagramm)

4.1.1.1 Apolipoprotein A I

Der Verlauf der Apo-AI-Konzentration zeigt nach der einfaktoriellen Varianzanalyse über den Gesamtverlauf keine signifikanten Unterschiede. Hohe Signifikanz ist zunächst zwischen den Abnahmezeitpunkten 0h und 6h sowie 0h und 9h zu verzeichnen. Diese ist jedoch nach der Holm-Korrektur nicht mehr gegeben (Tabelle 4.1). Die absoluten Mittelwerte sind wie auch die prozentualen Anteile am Gesamt-Apo-Gehalt über den gesamten Versuchsablauf konstant (Abbildung 4.1, Abbildung 4.2).

Tabelle 4.1: Vergleich der Apo-AI-Konzentration [mg/dl] im Plasma zwischen den Abnahmezeitpunkten und über den Gesamtverlauf

	Tendenz	p	Signifikanz-niveau	Holm-korrektur	Signifikanz-niveau
0h mit 1h	→	0,727	n.s.	0,218	n.s.
0h mit 3h	→	0,935	n.s.	0,935	n.s.
0h mit 6h	→	0,029	**	0,174	n.s.
0h mit 9h	→	0,048	**	0,24	n.s.
1h mit 6h	→	0,837	n.s.	1,674	n.s.
6h mit 9h	→	0,374	n.s.	1,496	n.s.
Gesamtverlauf	PHW	0,298	n.s.		

4.1.1.2 Apolipoprotein All

Der Verlauf der Apo All-Konzentration ist sowohl über die Zeit ($p = 0,030$) als auch zwischen den Abnahmezeitpunkten 0h und 1h sowie 0h und 3h vor und nach Korrektur signifikant unterschiedlich (Tabelle 4.2). Der prozentuale Anteil an dem Gesamt-Apo-Gehalt sowie die absoluten Mittelwerte zeigen über den gesamten Versuchsablauf keine Veränderung (Abbildung 4.1, Abbildung 4.2).

Tabelle 4.2: Vergleich der Apo All-Konzentration [mg/dl] im Plasma zwischen den Abnahmezeitpunkten und über den Gesamtverlauf

	Tendenz	p	Signifikanz-niveau	Holm-korrektur	Signifikanz-niveau
0h mit 1h	→	0,002	**	0,01	*
0h mit 3h	→	0,001	**	0,006	*
0h mit 6h	→	0,434	n.s.	0,868	n.s.
0h mit 9h	→	0,815	n.s.	0,815	n.s.
1h mit 6h	→	0,114	n.s.	0,456	n.s.
6h mit 9h	→	0,138	n.s.	0,414	n.s.
Gesamtverlauf	PHW	0,030	*		

4.1.1.3 Apolipoprotein B

Sowohl über den Gesamtverlauf als auch zwischen den Abnahmezeitpunkten sind keine signifikanten Unterschiede zu verzeichnen Tabelle 4.3. Die Plasmakonzentration ist über den Versuchszeitraum unverändert, der prozentuale Anteil steigt zwischen 1h und 3h von 40% auf 41% und weiter nach 6h auf 42%, fällt dann zum Versuchsende wieder auf 41% ab (Abbildung 4.1, Abbildung 4.2).

Tabelle 4.3: Vergleich der Apo B-Konzentration [mg/dl] im Plasma zwischen den Abnahmezeitpunkten und über den Gesamtverlauf.

	Tendenz	p	Signifikanzniveau	Holm-korrektur	Signifikanzniveau
0h mit 1h	→	0,098	n.s.	0,588	n.s.
0h mit 3h	→	0,613	n.s.	0,613	n.s.
0h mit 6h	→	0,257	n.s.	1,028	n.s.
0h mit 9h	→	0,499	n.s.	1,497	n.s.
1h mit 6h	→	0,115	n.s.	0,575	n.s.
6h mit 9h	→	0,526	n.s.	1,052	n.s.
Gesamtverlauf	PHW	0,269	n.s.		

4.1.1.4 Apolipoprotein C III

Aus Tabelle 4.4 geht hervor, dass es während des gesamten Versuchsverlaufs zu hoch signifikanten Veränderung der Apo-C III-Konzentration kommt. Es wird ein höchst signifikanter Konzentrationsabfall innerhalb der ersten Stunde der Infusion um 22% des Ausgangswertes beobachtet, der sich auch im Vergleich zwischen den Abnahmezeitpunkten 0h und 3h als höchst signifikant, zwischen 0h und 6h als hoch und zwischen 0h und 9h als signifikant erweist. Der Apo C III-Spiegel bleibt nach der ersten Stunde bis zum Infusionsende weitgehend konstant. Dies betrifft auch den relativen Anteil an der Gesamtlipidmenge, der sich zunächst nach der ersten Stunde von 9% auf 7% reduzierte (Abbildung 4.1, Abbildung 4.2).

Tabelle 4.4: Vergleich der Apo CIII-Konzentration [mg/dl] im Plasma zwischen den Abnahmezeitpunkten und über den Gesamtverlauf.

	Tendenz	p	Signifikanz-niveau	Holm-korrektur	Signifikanz-niveau
0h mit 1h	↓	0,000	***	0,000	***
0h mit 3h	↓	0,000	***	0,000	***
0h mit 6h	↓	0,001	**	0,004	**
0h mit 9h	↓	0,010	*	0,030	*
1h mit 6h	↓	0,209	n.s.	0,418	n.s.
6h mit 9h	↑	0,371	n.s.	0,371	n.s.
Gesamtverlauf	PHW	0,002	**	0,000	

4.1.1.5 Apolipoprotein E

Das Apo E weist über die Zeit einen hoch signifikanten Verlauf auf, der sich zwischen den Abnahmezeitpunkten 0h und 1h als höchst signifikant darstellt, nach Holm-Korrektur jedoch in keinem anderen Zeitvergleich signifikant ist (Tabelle 4.5). Die absoluten Mittelwerte sind über den Versuchszeitraum ebenso unverändert wie auch der prozentuale Anteil (1%) des Gesamtlipidgehaltes (Abbildung 4.1, Abbildung 4.2).

Tabelle 4.5: Vergleich der Apo E-Konzentration [mg/dl] im Plasma zwischen den Abnahmezeitpunkten und über den Gesamtverlauf.

	Tendenz	p	Signifikanz-niveau	Holm-korrektur	Signifikanz-niveau
0h mit 1h	→	0,000	***	0,000	***
0h mit 3h	→	0,017	*	0,085	n.s.
0h mit 6h	→	0,165	n.s.	0,165	n.s.
0h mit 9h	→	0,021	*	0,084	n.s.
1h mit 6h	→	0,126	n.s.	0,252	n.s.
6h mit 9h	→	0,107	n.s.	0,321	n.s.
Gesamtverlauf	PHW	0,008	**		

4.1.2 Apolipoproteingehalte in der Chylomikronenfraktion

Die folgenden Abbildungen zeigen in der Übersicht die Zusammensetzung des Apolipoproteingehaltes in der Chylomikronenfraktion zu den unterschiedlichen Entnahmezeitpunkten (Abbildung 4.3) sowie die Konzentrationen im zeitlichen Ablauf (Abbildung 4.4).

Zeitpunkt	Apolipoproteingehalte in der Chylomikronenfraktion	mg/dl	mean	min	max	SD
0,0 h	<p>Apo E 3% Apo A I 20% Apo A II 9% Apo B 47% Apo C III 21%</p>	Apo A I	1,59	0,18	8,47	2,65
		Apo A II	0,68	0,37	1,75	0,47
		Apo B	3,64	0,35	16,98	4,30
		Apo C III	1,65	0,28	3,78	1,20
		Apo E	0,27	0,04	0,80	0,22
1,0 h	<p>Apo E 3% Apo A I 22% Apo A II 6% Apo B 47% Apo C III 22%</p>	Apo A I	3,15	0,28	23,10	5,93
		Apo A II	0,85	0,38	4,04	0,94
		Apo B	6,62	1,39	33,82	8,15
		Apo C III	3,18	0,81	8,56	2,21
		Apo E	0,47	0,14	1,13	0,24
3,0 h	<p>Apo E 5% Apo A I 18% Apo A II 5% Apo B 44% Apo C III 28%</p>	Apo A I	2,74	0,51	8,14	2,50
		Apo A II	0,77	0,35	1,53	0,36
		Apo B	6,50	3,05	12,26	2,60
		Apo C III	4,10	0,43	11,56	2,88
		Apo E	0,72	0,18	2,16	0,47
6,0 h	<p>Apo E 5% Apo A I 14% Apo A II 10% Apo B 40% Apo C III 31%</p>	Apo A I	1,96	0,47	6,37	1,84
		Apo A II	1,40	0,38	11,07	2,79
		Apo B	5,77	1,00	15,12	3,42
		Apo C III	4,43	0,19	11,35	2,93
		Apo E	0,76	0,15	2,09	0,47
9,0 h	<p>Apo E 6% Apo A I 18% Apo A II 8% Apo B 41% Apo C III 27%</p>	Apo A I	1,49	0,34	3,81	1,10
		Apo A II	0,71	0,42	1,36	0,28
		Apo B	3,43	0,73	7,41	1,98
		Apo C III	2,31	0,47	8,10	2,47
		Apo E	0,50	0,12	1,45	0,40

Abbildung 4.3: Apolipoproteingehalte in der Chylomikronenfraktion (Übersicht)

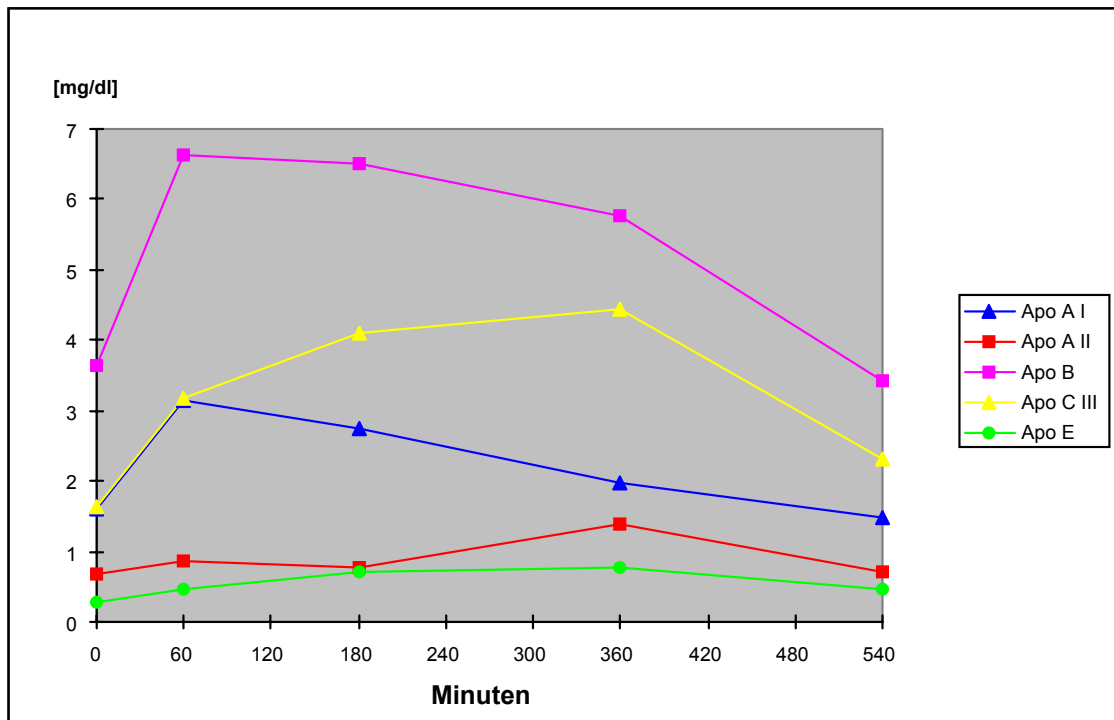


Abbildung 4.4: Apolipoproteingehalte in der Chymomikronenfraktion über den Untersuchungszeitraum (Liniendiagramm)

4.1.2.1 Apolipoprotein A I

Die Vergleiche der Apolipoprotein- A I-Gehalte [mg/dl] weisen zu allen Abnahmezeitpunkten in der Chylomikronenfraktion keine signifikanten Unterschiede auf. Die absoluten Mittelwerte in Abbildung 4.3 zeigen wie auch das Liniendiagramm in Abbildung 4.4 einen Anstieg von 1,59mg/dl zum Zeitpunkt 0h auf 3,15mg/dl zum Zeitpunkt 1h, danach ist bis Versuchsende ein kontinuierlicher Abfall bis zum Ausgangswert zu verzeichnen. Insgesamt ist der Verlauf über die Zeit nach Friedman nicht signifikant (vgl. Tabelle 4.6).

Tabelle 4.6: Vergleich der Apo AI-Konzentration [mg/dl] in der Chylomikronenfraktion zwischen den Abnahmezeitpunkten und über den Gesamtverlauf.

	Tendenz	p	Signifikanz-niveau	Holm-korrektur	Signifikanz-niveau
0h mit 1h	↑	0,0328	n.s.	0,1968	n.s.
0h mit 3h	↑	0,0640	n.s.	0,32	n.s.
0h mit 6h	↑	0,1918	n.s.	0,5754	n.s.
0h mit 9h	↓	0,1730	n.s.	0,692	n.s.
1h mit 6h	↓	0,7299	n.s.	0,7299	n.s.
6h mit 9h	↓	0,2083	n.s.	0,4166	n.s.
Gesamtverlauf	Friedman	0,490	n.s.		

4.1.2.2 Apolipoprotein All

Der Verlauf der Apo All-Konzentration zeigt sich sowohl über den Gesamtverlauf als auch zwischen den Abnahmezeitpunkten als nicht signifikant (Tabelle 4.7). Die absoluten Mittelwerte zeigen, dass über den gesamten Versuchsverlauf keine großen Konzentrationsschwankungen zu verzeichnen sind. Der relative Anteil des Apo II fällt von 9% bei 0h auf 6% 1h nach Infusionsbeginn und weiterhin auf 5% nach 3h, steigt nach 6h wieder auf 10% an und erreicht nach 9h 8% des Gesamtlipoproteingehaltes (vgl. Tabelle 4.3).

Tabelle 4.7: Vergleich der Apo All-Konzentration [mg/dl] in der Chylomikronenfraktion zwischen den Abnahmezeitpunkten und über den Gesamtverlauf.

	Tendenz	p	Signifikanz-niveau	Holm-korrektur	Signifikanz-niveau
0h mit 1h	↑	0,3296	n.s.	1,9776	n.s.
0h mit 3h	↑	0,3304	n.s.	1,652	n.s.
0h mit 6h	↑	0,4896	n.s.	1,9584	n.s.
0h mit 9h	↑	0,5292	n.s.	1,5876	n.s.
1h mit 6h	↑	0,6831	n.s.	0,6831	n.s.
6h mit 9h	↓	0,5758	n.s.	1,1516	n.s.
Gesamtverlauf	Friedman	0,873	n.s.		

4.1.2.3 Apolipoprotein B

Der Verlauf des Apo B-Gehaltes [mg/dl] in der Chylomikronenfraktion ist signifikant über den Testzeitraum (Tabelle 4.8). Der Apo B-Gehalt [mg/dl] zeigt einen nicht signifikanten Verlauf von 0h bis 1h, jedoch einen nach Holm-Korrektur signifikanten Anstieg zum Zeitpunkt 3h und 6h gegenüber dem Nüchternwert. Die absoluten Mittelwerte steigen nach 1h stark an, bleiben dann bis 3h nahezu konstant und sinken gegen Versuchsende (9h) wieder auf ihren Ausgangswert zurück. Der prozentuale Anteil an den Gesamtlipiden verringert sich von 47% zum Zeitpunkt 0h bis 40% zum Zeitpunkt 6h und steigt bis zum Abnahmezeitpunkt 9h wieder auf 41% an (Abbildung 4.3).

Tabelle 4.8: Vergleich der Apo B-Konzentration [mg/dl] in der Chylomikronenfraktion zwischen den Abnahmezeitpunkten und über den Gesamtverlauf

	Tendenz	p	Signifikanzniveau	Holm-korrektur	Signifikanzniveau
0h mit 1h	↑	0,032	*	0,096	n.s.
0h mit 3h	↑	0,001	**	0,006	*
0h mit 6h	↑	0,006	**	0,03	*
0h mit 9h	↓	0,329	n.s.	0,658	n.s.
1h mit 6h	↓	0,403	n.s.	0,403	n.s.
6h mit 9h	↓	0,016	*	0,064	n.s.
Gesamtverlauf	PHW	0,028	*		

4.1.2.4 Apolipoprotein CIII

Wie aus Tabelle 4.9 ersichtlich, ist der Verlauf des Apo CIII-Gehaltes [mg/dl] über den gesamten Testzeitraum signifikant. Die absoluten Mittelwerte steigen höchst signifikant vom Zeitpunkt 0h bis 1h auf das Doppelte (von 1,65mg/dl auf 3,18mg/dl) an, im weiteren Verlauf auf 4,10mg/dl und 4,43mg/dl und sinken dann nach Infusionsende wieder auf 2,31mg/dl, was sich in einem signifikanten Verlauf 0h/3h, 1h/6h, 6h/9h, sowie höchst signifikanten Anstieg 0h/6h wieder spiegelt. Auch der prozentuale Anteil am Gesamtlipidgehalt steigt kontinuierlich von 0h (21%) bis 6h (31%) und sinkt nach Infusionsende (6h/9h) auf 27% (Abbildung 4.3).

Tabelle 4.9: Vergleich der Apo CIII-Konzentration [mg/dl] in der Chylomikronenfraktionen zwischen den Abnahmezeitpunkten und über den Gesamtverlauf.

	Tendenz	p	Signifikanz-niveau	Holm-korrektur	Signifikanz-niveau
0h mit 1h	↑	0,000	***	0,000	***
0h mit 3h	↑	0,002	**	0,006	*
0h mit 6h	↑	0,000	***	0,000	***
0h mit 9h	↑	0,540	n.s.	0,540	n.s.
1h mit 6h	↑	0,027	*	0,054	*
6h mit 9h	↓	0,002	**	0,006	*
Gesamtverlauf	PHW	0,016	*		

4.1.2.5 Apolipoprotein E

Der Verlauf des Apo E-Gehaltes in der Chylomikronenfraktion ist hoch signifikant über den Testzeitraum (Tabelle 4.10). Es ist ein höchst signifikanter Anstieg zwischen den Zeitpunkten 0h/1h (0,27mg/dl/0,47mg/dl), 0h-3h (0,27mg/dl/0,72mg/dl), 0h/6h (0,27mg/dl/0,76mg/dl), ein signifikanter Anstieg 1h-6h (0,47mg/dl/0,76mg/dl) und ein signifikanter Abfall nach Absetzen der Infusion (0,76mg/dl/0,50mg/dl) zu beobachten. Der relative Anteil am Gesamta-polipoprotein steigt bis Testende um das Doppelte an (3%/6%, Abbildung 4.3).

Tabelle 4.10: Vergleich der Apo E-Konzentration [mg/dl] in der Chylomikronenfraktion zwischen den Abnahmezeitpunkten und über den Gesamtverlauf.

	Tendenz	p	Signifikanz-niveau	Holm-korrektur	Signifikanz-niveau
0h mit 1h	↑	0,000	***	0,000	***
0h mit 3h	↑	0,000	***	0,000	***
0h mit 6h	↑	0,000	***	0,000	***
0h mit 9h	↑	0,087	n.s.	0,087	n.s.
1h mit 6h	↑	0,004	**	0,012	*
6h mit 9h	↓	0,006	*	0,012	*
Gesamtverlauf	PHW	0,001	**		

4.1.3 Apolipoproteingehalte in der VLDL-Fraktion

Die folgenden Abbildungen zeigen in der Übersicht die Zusammensetzung des Apolipoproteingehaltes in der VLDL-Fraktion zu den unterschiedlichen Entnah-mezeitpunkten (Abbildung 4.5) sowie die Konzentrationen im zeitlichen Ablauf (Abbildung 4.6).

Zeitpunkt	Apolipoproteingehalte in der VLDL-Fraktion	mg/dl	mean	min	max	SD
0,0 h	<p>Apo A I 2% Apo E 5% Apo A II 3% Apo C III 35% Apo B 55%</p>	Apo A I	0,27	0,00	1,32	0,34
		Apo A II	0,47	0,12	0,98	0,19
		Apo B	10,02	4,81	15,96	3,31
		Apo C III	6,25	2,16	10,50	26,64
		Apo E	0,87	0,38	1,47	0,34
1,0 h	<p>Apo A I 2% Apo E 6% Apo A II 3% Apo C III 31% Apo B 58%</p>	Apo A I	0,31	0,05	1,31	0,31
		Apo A II	0,43	0,04	0,61	0,16
		Apo B	9,89	3,92	16,08	3,38
		Apo C III	5,18	0,94	10,64	2,86
		Apo E	1,06	0,49	1,66	0,37
3,0 h	<p>Apo A I 3% Apo E 8% Apo A II 3% Apo C III 28% Apo B 58%</p>	Apo A I	0,60	0,04	2,84	0,91
		Apo A II	0,46	0,07	0,83	0,24
		Apo B	10,35	0,67	18,45	4,47
		Apo C III	4,87	0,13	10,28	3,23
		Apo E	1,34	0,05	2,30	0,58
6,0 h	<p>Apo A I 4% Apo E 7% Apo A II 3% Apo C III 27% Apo B 59%</p>	Apo A I	0,72	0,06	4,03	1,30
		Apo A II	0,52	0,03	0,84	0,17
		Apo B	11,61	4,40	24,92	6,04
		Apo C III	5,21	0,74	10,45	2,87
		Apo E	1,44	0,78	2,79	0,58
9,0 h	<p>Apo A I 5% Apo E 7% Apo A II 3% Apo C III 30% Apo B 55%</p>	Apo A I	1,11	0,00	9,35	2,60
		Apo A II	0,59	0,01	1,81	0,40
		Apo B	12,09	1,22	30,30	7,61
		Apo C III	6,38	0,78	11,11	3,14
		Apo E	1,41	0,34	2,90	0,64

Abbildung 4.5: Apolipoproteingehalte in der VLDL-Fraktion (Übersicht)

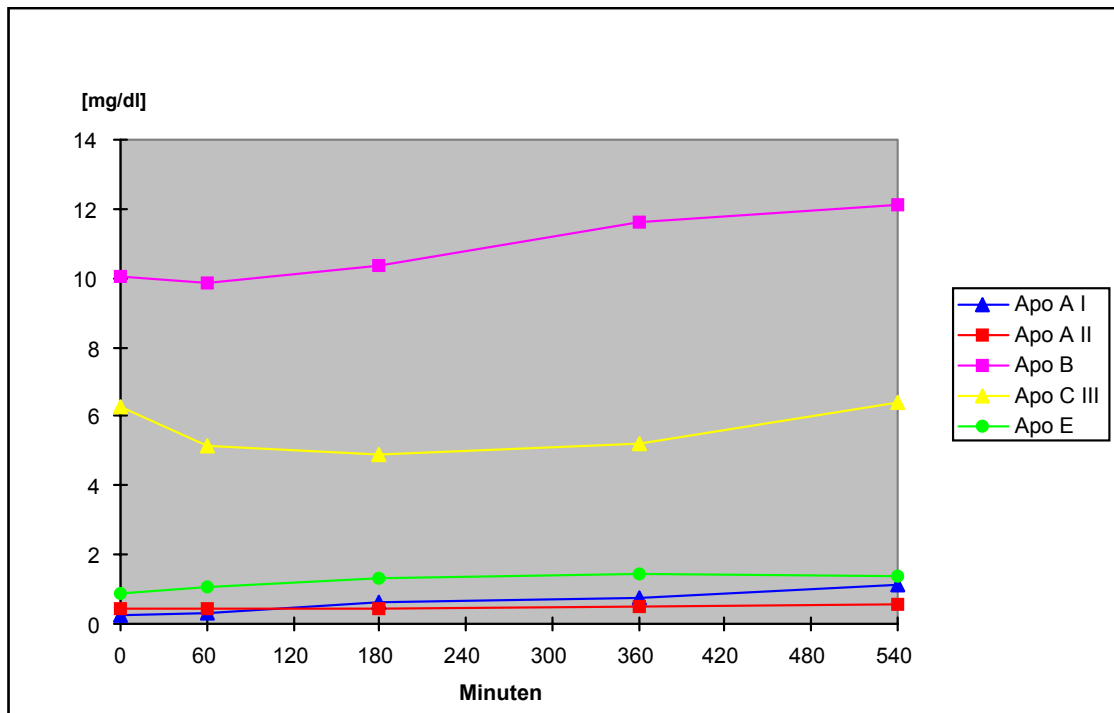


Abbildung 4.6: Apolipoproteingehalte in der VLDL-Fraktion über den Untersuchungszeitraum (Liniendiagramm)

4.1.3.1 Apolipoprotein AI

Die Apo AI-Gehalte [mg/dl] in der VLDL-Fraktion unterscheiden sich zu keinem Abnahmezeitpunkt signifikant voneinander. Sowohl die absoluten Mittelwerte zeigen einen stetigen Anstieg (0h: 0,27mg/dl, 1h: 0,31mg/dl; 3h: 0,60mg/dl, 6h: 0,72mg/dl, 9h: 1,11mg/dl) als auch der prozentuale Anteil (0h: 1%, 1h: 2%, 3h: 3%; 6h: 4%; 9h: 5%) über den Versuchsverlauf (Abbildung 4.5). Auch über die Zeit zeigt sich kein signifikanter Verlauf (Tabelle 4.11).

Tabelle 4.11: Vergleich der Apo AI-Konzentration [mg/dl] in der VLDL-Fraktion zwischen den Abnahmezeitpunkten und über den Gesamtverlauf.

	Tendenz	p	Signifikanz-niveau	Holm-korrektur	Signifikanz-niveau
0h mit 1h	↑	0,129	n.s.	0,516	n.s.
0h mit 3h	↑	0,090	n.s.	0,54	n.s.
0h mit 6h	↑	0,126	n.s.	0,63	n.s.
0h mit 9h	↑	0,209	n.s.	0,418	n.s.
1h mit 6h	↑	0,175	n.s.	0,525	n.s.
6h mit 9h	↑	0,412	n.s.	0,412	n.s.
Gesamtverlauf	PHW	0,137	n.s.		

4.1.3.2 Apolipoprotein All

Aus Tabelle 4.12 geht hervor, dass weder über den Gesamtverlauf noch zwischen den einzelnen Abnahmezeitpunkten signifikante Unterschiede bestehen. Der relative Anteil steigt zunächst von 2% zum Zeitpunkt 0h bis 3% zum Zeitpunkt 1h an bleibt dann bis zum Versuchsende gleich (Abbildung 4.5).

Tabelle 4.12: Vergleich der Apo All-Konzentration [mg/dl] in der VLDL-Fraktion zwischen den Abnahmezeitpunkten und über den Gesamtverlauf.

	Tendenz	p	Signifikanz-niveau	Holm-korrektur	Signifikanz-niveau
0h mit 1h	↓	0,303	n.s.	1,212	n.s.
0h mit 3h	↓	0,865	n.s.	0,865	n.s.
0h mit 6h	↑	0,255	n.s.	1,275	n.s.
0h mit 9h	↑	0,325	n.s.	0,975	n.s.
1h mit 6h	↑	0,048	*	0,288	n.s.
6h mit 9h	↑	0,434	n.s.	0,868	n.s.
Gesamtverlauf	PHW	0,199	n.s.		

4.1.3.3 Apolipoprotein B

Im Vergleich der Abnahmezeitpunkte 6h mit 9h liegt keine signifikante Veränderung der Apo B-Konzentration vor (Tabelle 4.13). Zu allen anderen untersuchten Zeitpunkten verändern sich die Gehalte des Apo B [mg/dl] signifikant. Der zeitliche Verlauf ist ebenfalls nicht statistisch signifikant. Im Liniendiagramm (Abbildung 4.6) ist zum Zeitpunkt 1h ein leichter Konzentrationsabfall zu erkennen, danach steigt die Apo B-Konzentration bis Versuchsende kontinuierlich an.

Tabelle 4.13: Vergleich der Apo B-Konzentration [mg/dl] in der VLDL-Fraktion zwischen den Abnahmezeitpunkten und über den Gesamtverlauf.

	Tendenz	p	Signifikanz-niveau	Holm-korrektur	Signifikanz-niveau
0h mit 1h	↓	0,003	**	0,009	*
0h mit 3h	↑	0,001	**	0,005	*
0h mit 6h	↑	0,001	**	0,005	*
0h mit 9h	↑	0,002	**	0,008	*
1h mit 6h	↑	0,006	**	0,012	*
6h mit 9h	↑	0,469	n.s.	0,469	n.s.
Gesamtverlauf	PHW	0,861	n.s.		

4.1.3.4 Apolipoprotein CIII

Die Gehalte der Apolipoproteine CIII [mg/dl] verändern sich in der VLDL-Fraktion zu allen Abnahmezeitpunkten nicht signifikant (Tabelle 4.14). Dies betrifft auch den Verlauf über die Zeit. Die absoluten Mittelwerte sinken zunächst 1h nach Infusionsbeginn und weiter bis 6h, gehen dann aber bis Infusionsende wieder auf den Ausgangswert zurück.

Tabelle 4.14: Vergleich der Apo CIII-Konzentration [mg/dl] in der VLDL-Fraktion zwischen den Abnahmezeitpunkten und über den Gesamtverlauf.

	Tendenz	p	Signifikanz-niveau	Holm-korrektur	Signifikanz-niveau
0h mit 1h	↓	0,780	n.s.	1,56	n.s.
0h mit 3h	↑	0,773	n.s.	2,319	n.s.
0h mit 6h	↑	0,277	n.s.	1,385	n.s.
0h mit 9h	↑	0,375	n.s.	1,5	n.s.
1h mit 6h	↑	0,216	n.s.	1,296	n.s.
6h mit 9h	↑	0,926	n.s.	0,926	n.s.
Gesamtverlauf	PHW	0,105	n.s.		

4.1.3.5 Apolipoprotein E

Wie aus Tabelle 4.15 ersichtlich, weisen die Apolipoproteingehalte E [mg/dl] weder zwischen den Abnahmezeitpunkten noch über den Gesamtverlauf signifikante Unterschiede auf. Die Mittelwerte zeigen im Liniendiagramm (Abbildung 4.6) einen kontinuierlichen Anstieg bis zum Zeitpunkt 6h (0,87 h-1,44mg/dl) bleiben dann weitgehend unverändert bei 9h (1,41mg/dl).

Tabelle 4.15: Vergleich der Apo E-Konzentration [mg/dl] in der VLDL-Fraktion zwischen den Abnahmezeitpunkten und über den Gesamtverlauf.

	Tendenz	p	Signifikanz-niveau	Holm-korrektur	Signifikanz-niveau
0h mit 1h	↓	0,780	n.s.	1,56	n.s.
0h mit 3h	↑	0,773	n.s.	2,319	n.s.
0h mit 6h	↑	0,277	n.s.	1,385	n.s.
0h mit 9h	↑	0,375	n.s.	1,5	n.s.
1h mit 6h	↑	0,216	n.s.	1,296	n.s.
6h mit 9h	↑	0,926	n.s.	0,926	n.s.
Gesamtverlauf	PHW	0,105	n.s.		

4.1.4 Apolipoproteingehalte in der LDL-Fraktion

Die folgenden Abbildungen zeigen in der Übersicht die Zusammensetzung des Apolipoproteingehaltes in der LDL-Fraktion zu den unterschiedlichen Abnahmezeitpunkten (Abbildung 4.7) sowie im zeitlichen Ablauf (Abbildung 4.8). In Abbildung 4.7 sind die absoluten Mittelwerte der Apolipoproteingehalte in mg/dl, deren Standardabweichungen, sowie die Minimal- und Maximalwerte in den einzelnen Lipoproteinfraktionen enthalten. Die dazugehörigen Kreisdiagramme zeigen die prozentualen Anteile der verschiedenen Apolipoproteine bezogen auf den Gesamtlipoproteingehalt zu den unterschiedlichen Abnahmezeitpunkten. Das Liniendiagramm (Abbildung 4.8) spiegelt die Konzentrationsänderung der einzelnen Apolipoproteine über den Versuchsverlauf wieder.

Zeitpunkt	Apolipoproteingehalte in der LDL-Fraktion	mg/dl	mean	min	max	SD
0,0 h	<p>Apo C III Apo E 4% 0%</p> <p>Apo B 96%</p>	Apo B	123,79	101,97	169,00	18,94
		Apo C III	5,84	2,09	9,23	2,45
		Apo E	0,52	0,16	1,08	0,23
1,0 h	<p>Apo C III Apo E 4% 0%</p> <p>Apo B 96%</p>	Apo B	118,35	95,37	156,53	17,32
		Apo C III	4,72	1,37	7,85	1,99
		Apo E	0,54	0,03	0,93	0,27
3,0 h	<p>Apo C III Apo E 3% 0%</p> <p>Apo B 97%</p>	Apo B	119,76	38,40	160,05	20,49
		Apo C III	3,88	0,82	7,30	1,94
		Apo E	0,50	0,17	0,93	0,24
6,0 h	<p>Apo C III Apo E 3% 0%</p> <p>Apo B 97%</p>	Apo B	125,03	105,05	158,86	14,65
		Apo C III	3,79	1,24	7,00	1,45
		Apo E	0,62	0,27	0,97	0,20
9,0 h	<p>Apo C III Apo E 3% 0%</p> <p>Apo B 97%</p>	Apo B	127,08	91,63	172,78	23,75
		Apo C III	4,17	1,58	7,20	1,66
		Apo E	0,63	0,14	1,25	0,30

Abbildung 4.7: Apolipoproteingehalte in der LDL-Fraktion (Übersicht)

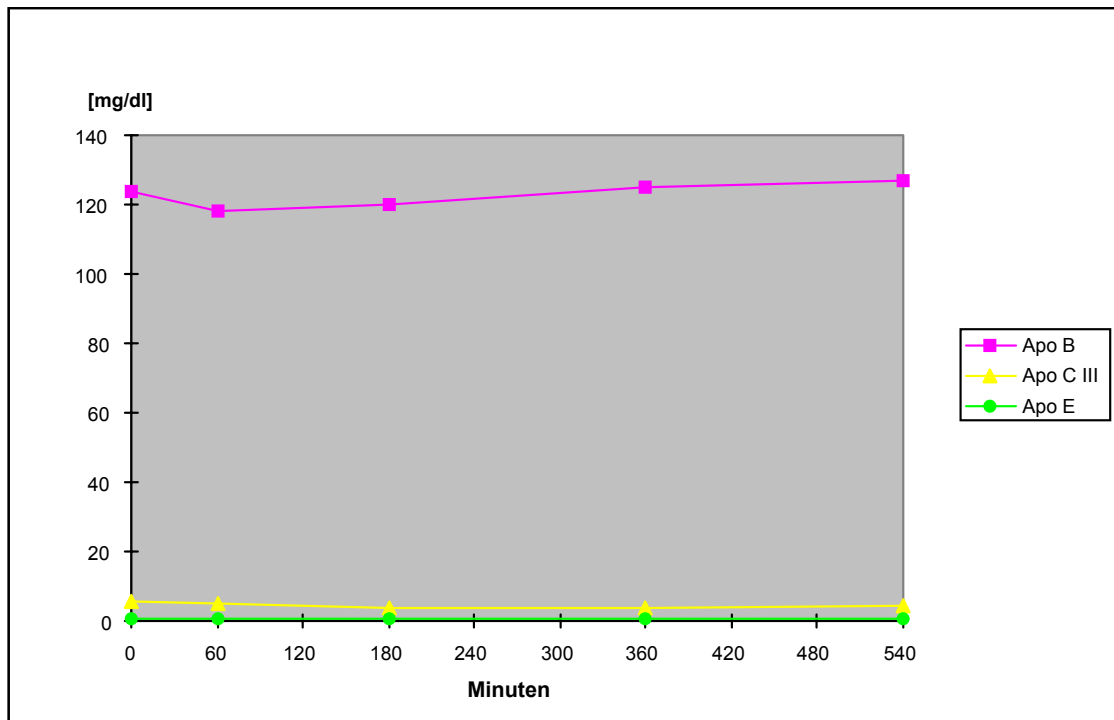


Abbildung 4.8: Apolipoproteingehalte in der LDL-Fraktion über den Untersuchungszeitraum (Liniendiagramm)

4.1.4.1 Apolipoprotein B

Der Apolipoprotein B-Gehalt bildet mit 96% den größten Anteil innerhalb der LDL-Fraktion (Abbildung 4.7) Dieser prozentuale Anteil zeigt sich während des gesamten Versuches konstant. Die absoluten Mittelwerte zeigen 1h nach Infusionsbeginn einen nach Holm-Korrektur nicht signifikanten, leichten Konzentrationsabfall bis zum Zeitpunkt 1h (0h: 123,79mg/dl; 1h: 118,35mg/dl) und weiterhin einen gleichmäßigen, nicht signifikanten Anstieg der Konzentration, die nach 9h (127,08mg/dl) noch über dem Ausgangswert liegt. Über die Zeit zeigt der Verlauf hohe Signifikanz.

Tabelle 4.16: Vergleich der Apo B-Konzentration [mg/dl] in der LDL-Fraktion zwischen den Abnahmezeitpunkten und über den Gesamtverlauf.

	Tendenz	p	Signifikanz-niveau	Holm-korrektur	Signifikanz-niveau
0h mit 1h	↓	0,010	*	0,06	n.s.
0h mit 3h	↓	0,024	*	0,12	n.s.
0h mit 6h	↑	0,707	n.s.	1,414	n.s.
0h mit 9h	↑	0,642	n.s.	1,926	n.s.
1h mit 6h	↑	0,060	n.s.	0,24	n.s.
6h mit 9h	↑	0,826	n.s.	0,826	n.s.
Gesamtverlauf	PHW	0,022	*		

4.1.4.2 Apolipoprotein CIII

Nach Holm-Korrektur sind zwischen den Abnahmezeitpunkten keine signifikanten Unterschiede erkennbar, jedoch ist der Verlauf über die Zeit signifikant (Tabelle 4.17). Der Anteil am Gesamtlipid innerhalb der LDL-Fraktion liegt bei 4% zu den Zeitpunkten 0h und 1h und bei 3% zu den Zeitpunkten 3h, 6h und 9h.

Tabelle 4.17: Vergleich der Apo CIII-Konzentration [mg/dl] in der LDL-Fraktion zwischen den Abnahmezeitpunkten und über den Gesamtverlauf

	Tendenz	p	Signifikanz-niveau	Holm-korrektur	Signifikanz-niveau
0h mit 1h	↓	0,010	*	0,06	n.s.
0h mit 3h	↓	0,024	*	0,12	n.s.
0h mit 6h	↑	0,707	n.s.	1,414	n.s.
0h mit 9h	↑	0,642	n.s.	1,926	n.s.
1h mit 6h	↑	0,060	n.s.	0,24	n.s.
6h mit 9h	↑	0,826	n.s.	0,826	n.s.
Gesamtverlauf	PHW	0,022	*		

4.1.4.3 Apolipoprotein E

Der Anteil des Apolipoprotein E-Gehaltes ist bei einem absoluten Mittelwert von 0,50-0,63mg/dl in Relation zum Apo B-Gehalt von 118,35-127,08mg/dl am Gesamtlipoproteingehalt der geringste in der LDL-Fraktion und wird daher im Kreisdiagramm der Abbildung 4.8 nicht angezeigt. Im Vergleich der Abnahmezeitpunkte untereinander gibt es wie auch über den Gesamtverlauf keine signifikanten Veränderungen (Abbildung 4.20).

Tabelle 4.18: Vergleich der Apo E-Konzentration [mg/dl] in der LDL-Fraktion zwischen den Abnahmezeitpunkten und über den Gesamtverlauf.

	Tendenz	p	Signifikanz-niveau	Holm-korrektur	Signifikanz-niveau
0h mit 1h	→	0,732	n.s.	2,196	n.s.
0h mit 3h	→	0,807	n.s.	1,614	n.s.
0h mit 6h	→	0,182	n.s.	0,91	n.s.
0h mit 9h	→	0,080	n.s.	0,48	n.s.
1h mit 6h	→	0,243	n.s.	0,972	n.s.
6h mit 9h	→	0,845	n.s.	0,845	n.s.
Gesamtverlauf	PHW	0,209	n.s.		

4.1.5 Apolipoproteingehalte in der HDL-Fraktion

Die folgenden Abbildungen zeigen in der Übersicht die Zusammensetzung des Apolipoproteingehaltes in der HDL-Fraktion zu den unterschiedlichen Abnahmezeitpunkten (Abbildung 4.9) sowie die Konzentrationen im zeitlichen Ablauf (Abbildung 4.10).

Zeitpunkt	Apolipoproteingehalte in der HDL-Fraktion	mg/dl	mean	min	max	SD
0,0 h	<p>Apo C III 9% Apo E 1% Apo A II 18% Apo A I 72%</p>	Apo A I	137,25	97,73	175,37	20,36
		Apo A II	34,18	24,15	43,67	5,19
		Apo C III	16,91	8,79	23,53	4,77
		Apo E	2,56	1,30	3,68	0,68
1,0 h	<p>Apo C III 6% Apo E 1% Apo A II 18% Apo A I 75%</p>	Apo A I	136,22	95,86	184,86	23,22
		Apo A II	32,69	23,02	42,22	5,37
		Apo C III	10,78	4,15	16,51	4,15
		Apo E	1,79	0,76	2,69	0,60
3,0 h	<p>Apo C III 5% Apo E 1% Apo A II 18% Apo A I 76%</p>	Apo A I	135,89	98,69	186,37	22,63
		Apo A II	32,86	22,98	41,80	5,33
		Apo C III	9,86	5,54	19,17	4,16
		Apo E	1,42	0,69	0,29	0,69
6,0 h	<p>Apo C III 5% Apo E 1% Apo A II 19% Apo A I 75%</p>	Apo A I	136,42	95,73	187,07	23,93
		Apo A II	33,43	22,97	41,72	5,33
		Apo C III	8,83	3,00	16,20	4,30
		Apo E	1,28	0,17	2,41	0,64
9,0 h	<p>Apo C III 6% Apo E 1% Apo A II 18% Apo A I 75%</p>	Apo A I	141,17	99,38	173,81	22,87
		Apo A II	34,24	23,89	43,40	5,90
		Apo C III	11,93	5,68	19,06	4,37
		Apo E	1,94	0,59	2,95	0,68

Abbildung 4.9: Apolipoproteingehalte in der HDL-Fraktion (Übersicht)

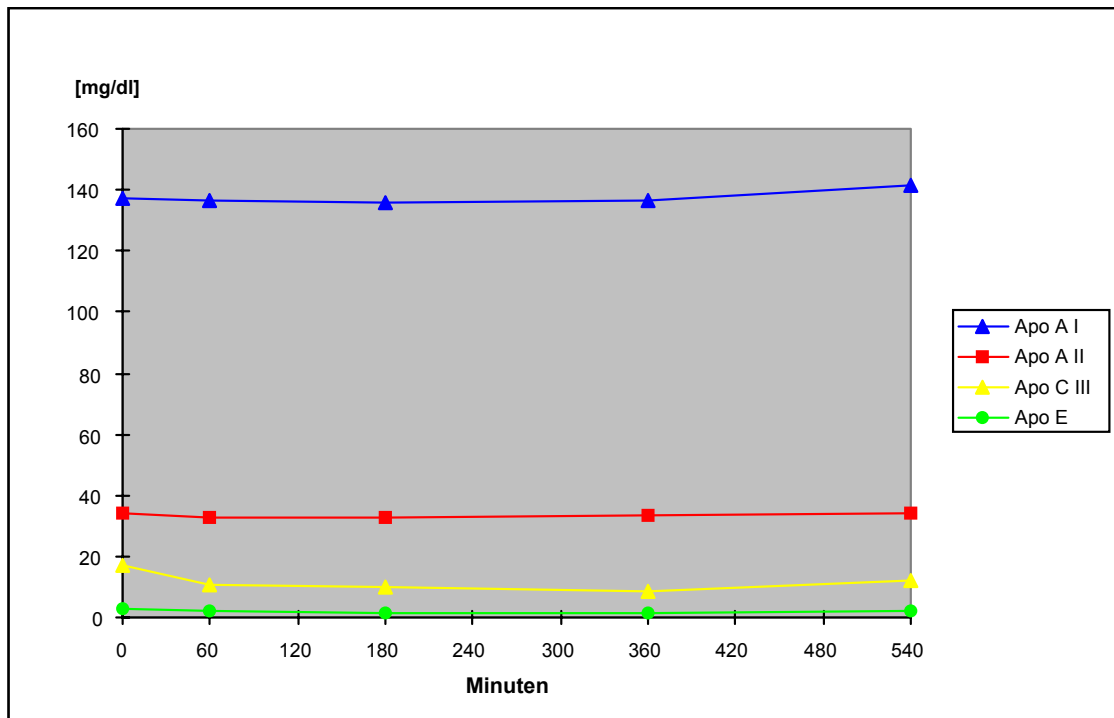


Abbildung 4.10: Apolipoproteingehalte in der HDL-Fraktion über den Untersuchungszeitraum (Liniendiagramm)

4.1.5.1 Apolipoprotein AI

Sowohl zwischen den Abnahmezeitpunkten sowie über den Gesamtverlauf sind in der HDL-Fraktion beim Apolipoprotein A I-Gehalt [mg/dl] keine signifikanten Änderungen festzustellen (Tabelle 4.19). Abbildung 4.10 zeigt einen weitgehend konstanten Verlauf der Konzentration [mg/dl] während des gesamten Versuches. Der prozentualen Anteile von des Apo AI verändert sich von 72% (0h) auf 75% (9h) (Abbildung 4.9).

Tabelle 4.19: Vergleich der Apo AI-Konzentration [mg/dl] in der HDL-Fraktion zwischen den Abnahmezeitpunkten und über den Gesamtverlauf.

	Tendenz	p	Signifikanz-niveau	Holm-korrektur	Signifikanz-niveau
0h mit 1h	→	0,780	n.s.	1,56	n.s.
0h mit 3h	→	0,773	n.s.	2,319	n.s.
0h mit 6h	→	0,277	n.s.	1,385	n.s.
0h mit 9h	→	0,375	n.s.	1,5	n.s.
1h mit 6h	→	0,216	n.s.	1,296	n.s.
6h mit 9h	→	0,926	n.s.	0,926	n.s.
Gesamtverlauf	PHW	0,105	n.s.		

4.1.5.2 Apolipoprotein All

Bei der Betrachtung des Apo All-Gehaltes [mg/dl] ergeben sich für die Abnahmezeitpunkte 0h mit 1h und 0h mit 3h nach Holm-Korrektur signifikante Unterschiede (Tabelle 4.20). Zwischen allen anderen Zeitpunkten gibt es keinen signifikanten Verlauf. Über den gesamten Untersuchungszeitraum kommt es jedoch zu hoch signifikanten Veränderungen. Es gibt nach Abbildung 4.9 bzw. Abbildung 4.10 kaum Konzentrationsschwankungen oder prozentuale Veränderungen während des Versuches.

Tabelle 4.20: Vergleich der Apo All-Konzentration [mg/dl] in der HDL-Fraktion zwischen den Abnahmezeitpunkten und über den Gesamtverlauf.

	Tendenz	p	Signifikanz-niveau	Holm-korrektur	Signifikanz-niveau
0h mit 1h	→	0,001	**	0,006	*
0h mit 3h	→	0,006	**	0,03	*
0h mit 6h	→	0,120	n.s.	0,24	n.s.
0h mit 9h	→	0,818	n.s.	0,818	n.s.
1h mit 6h	→	0,064	n.s.	0,256	n.s.
6h mit 9h	→	0,113	n.s.	0,339	n.s.
Gesamtverlauf	PHW	0,007	**		

4.1.5.3 Apolipoprotein CIII

Der Apo CIII-Wert nimmt verglichen mit dem Ausgangswert zum Zeitpunkt 0h, 3h, 6h und 9h einen höchst signifikanten Verlauf (Tabelle 4.21). Höchste Signifikanz ergibt auch der Test über die Zeit. Als nicht signifikant erweisen sich die Zeitvergleiche 1h mit 6h und 6h mit 9h. Der Apo CIII-Gehalt erfährt eine prozentuale Abnahme von 9% zum Zeitpunkt 0h bis 5% zum Zeitpunkt 6h und erhöht sich dann bis 9h wieder auf 6% (Abbildung 4.10). Dies zeigen auch die absoluten Mittelwerte in Abbildung 4.9.

Tabelle 4.21: Vergleich der Apo CIII-Konzentration [mg/dl] in der HDL-Fraktion zwischen den Abnahmezeitpunkten und über den Gesamtverlauf

	Tendenz	p	Signifikanz-niveau	Holm-korrektur	Signifikanz-niveau
0h mit 1h	↓	0,000	***	0,000	***
0h mit 3h	↓	0,000	***	0,000	***
0h mit 6h	↓	0,000	***	0,000	***
0h mit 9h	↓	0,000	***	0,000	***
1h mit 6h	↓	0,099	n.s.	0,099	n.s.
6h mit 9h	↑	0,050	n.s.	0,100	n.s.
Gesamtverlauf	PHW	0,000	***		

4.1.5.4 Apolipoprotein E

Im Vergleich zum Basiswert beobachtet man zu jedem Abnahmezeitpunkt eine höchst signifikante Konzentrationsabnahme des Apo E (Tabelle 4.22). Die Vergleiche der Zeitpunkte 1h mit 6h und 6h mit 9h zeigt hoch signifikante Unterschiede. Der Verlauf des Apo-E-Gehaltes über die Zeit erweist sich ebenfalls als höchst signifikant. In Abbildung 4.9 zeigen die absoluten Mittelwerte zunächst eine Abnahme der Konzentration von 2,56mg/dl zum Zeitpunkt 0h auf 1,79mg/dl bei 1h, 1,42mg/dl bei 3h und schließlich 1,28mg/dl bei 6h, nach Infusionsende jedoch eine Konzentrationszunahme. Im Liniendiagramm (Abbildung

4.10) sind auf Grund der geringen Konzentration des Apo E diese Veränderungen kaum erkennbar.

Tabelle 4.22: Vergleich der Apo E-Konzentration [mg/dl] in der HDL-Fraktion zwischen den Abnahmezeitpunkten und über den Gesamtverlauf.

	Tendenz	p	Signifikanzniveau	Holm-korrektur	Signifikanzniveau
0h mit 1h	↓	0,000	***	0,000	***
0h mit 3h	↓	0,000	***	0,000	***
0h mit 6h	↓	0,000	***	0,000	***
0h mit 9h	↓	0,001	**	0,002	**
1h mit 6h	↓	0,003	**	0,003	**
6h mit 9h	↑	0,001	**	0,002	**
Gesamtverlauf	PHW	0,003	**		

4.2 Konzentrationsänderungen der Apolipoproteine im Apo-B-freien Plasma und in den Apo-NON-B-Lipoproteinfraktionen.

Wie in Kapitel 4.1. sind in Kapitel 4.2. den Tabellen die signifikanten Unterschiede zwischen den Abnahmezeitpunkten sowie die Signifikanzen über den Gesamtverlauf zu entnehmen.

Die Abbildungen zeigen ebenso die Standardabweichungen, die absoluten Mittelwerte mit den Minimal- und Maximalwerten, auch die prozentuale Verteilung der einzelnen Apolipoproteine in den Fraktionen und im Plasma. Die Liniendiagramme stellen den Konzentrationsverlauf während des Versuchs dar.

4.2.1 Apolipoproteingehalte im NON-B-Plasma

Die folgenden Abbildungen zeigen in der Übersicht die Zusammensetzung des Apolipoproteingehaltes im NON-B-Plasma zu den unterschiedlichen Entnahmezeitpunkten (Abbildung 4.11) sowie im zeitlichen Ablauf (Abbildung 4.12).

Zeitpunkt	Apolipoproteingehalte im NON-B-Plasma	mg/dl	mean	min	max	SD
0,0 h	<p>Apo C III 6% Apo E 2% Apo A II 19% Apo A I 73%</p>	Apo A I	144,78	102,20	198,20	26,86
		Apo A II	37,03	26,00	55,40	8,01
		Apo C III	11,54	6,47	23,87	4,94
		Apo E	3,20	2,50	4,10	0,54
1,0 h	<p>Apo C III 4% Apo E 2% Apo A II 19% Apo A I 75%</p>	Apo A I	144,22	92,60	221,20	39,02
		Apo A II	35,90	22,40	55,40	10,63
		Apo C III	7,25	3,67	13,47	2,96
		Apo E	2,90	2,10	3,90	0,61
3,0 h	<p>Apo C III 5% Apo E 1% Apo A II 19% Apo A I 75%</p>	Apo A I	130,78	82,20	193,00	36,61
		Apo A II	33,17	19,40	52,20	9,99
		Apo C III	9,47	2,27	50,70	13,30
		Apo E	2,58	1,50	3,50	0,68
6,0 h	<p>Apo C III 4% Apo E 1% Apo A II 19% Apo A I 76%</p>	Apo A I	140,75	103,80	186,20	19,78
		Apo A II	34,83	24,40	43,80	6,00
		Apo C III	6,72	4,67	10,27	1,77
		Apo E	2,70	1,50	3,70	0,66
7,5 h	<p>Apo C III 4% Apo E 1% Apo A II 19% Apo A I 76%</p>	Apo A I	136,73	87,20	185,20	30,23
		Apo A II	34,90	21,40	52,20	9,72
		Apo C III	8,10	3,47	12,27	2,86
		Apo E	1,97	0,00	3,90	1,55
9,0 h	<p>Apo C III 4% Apo E 2% Apo A II 19% Apo A I 75%</p>	Apo A I	145,10	92,60	200,20	31,28
		Apo A II	36,35	22,60	52,60	9,11
		Apo C III	7,87	1,67	13,07	3,56
		Apo E	3,12	1,50	4,30	0,74

Abbildung 4.11: Apolipoproteingehalte im NON-B-Plasma (Übersicht)

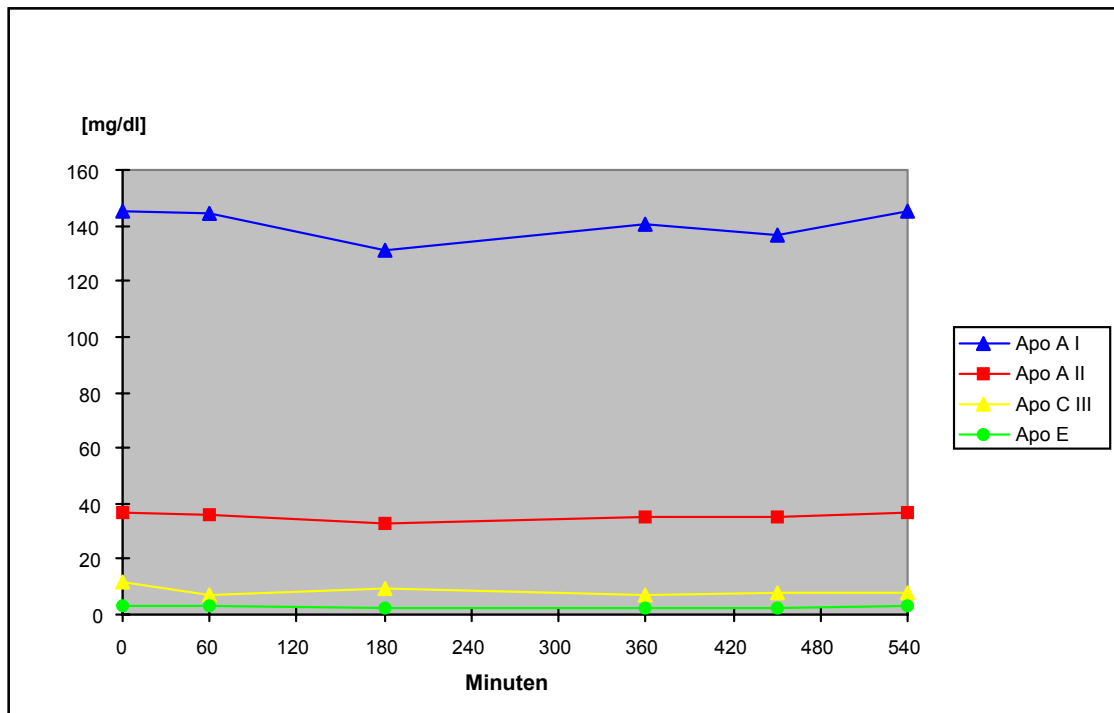


Abbildung 4.12: Apolipoproteingehalte im NON-B-Plasma über den Untersuchungszeitraum (Liniendiagramm)

4.2.1.1 Apolipoprotein AI

Für Apolipoprotein AI lassen sich weder zwischen den Zeitpunkten noch im Gesamtverlauf signifikante Konzentrationsänderungen erkennen. In Abbildung 4.11 und Abbildung 4.12 ist ein Konzentrationsabfall ersichtlich, jedoch ist bis zum Ende des Versuches der Ausgangswert wieder erreicht.

4.2.1.2 Apolipoprotein AII

Hinsichtlich des Vergleiches aller Abnahmezeitpunkte unterscheiden sich die Apo AII-Gehalte [mg/dl] im Plasma nicht signifikant voneinander. Bei der Betrachtung über den Testzeitraum sind ebenfalls keine signifikanten Veränderungen zu erkennen. Die absoluten Mittelwerte sowie die prozentualen Anteile zeigen in Abbildung 4.12 einen gleichbleibenden Verlauf.

4.2.1.3 Apolipoprotein CIII

Der Apo CIII-Gehalt zeigt eine signifikante Abnahme 1h bzw. 9h nach Infusionsbeginn (0h: 11,54mg/dl, 1h: 7,25mg/dl, 9h: 7,87mg/dl), nach Holm bereinigt jedoch nicht signifikant. Zwischen den anderen Abnahmezeitpunkten und über den Testverlauf gibt es keine weiteren Signifikanzen (Tabelle 4.23).

Tabelle 4.23: Vergleich der Apo CIII-Konzentration [mg/dl] im Plasma zwischen den Abnahmezeitpunkten und über den Gesamtverlauf.

	Tendenz	p	Signifikanz-niveau	Holm-korrektur	Signifikanz-niveau
0h mit 1h	↓	0,013	*	0,065	n.s.
0h mit 3h	↓	0,616	n.s.	0,616	n.s.
0h mit 6h	↓	0,051	n.s.	0,204	n.s.
0h mit 9h	↓	0,010	*	0,06	n.s.
1h mit 6h	↓	0,586	n.s.	1,172	n.s.
6h mit 9h	↑	0,299	n.s.	0,897	n.s.
Gesamtverlauf	PHW	0,163	n.s.		

4.2.1.4 Apolipoprotein E

Der Verlauf des Apo E-Gehaltes ist über den Versuch nach Pillais-Hotellings-Wilks signifikant (Tabelle 4.24). Der Vergleich der Abnahmezeitpunkte läßt eine signifikante Abnahme des Gehaltes zwischen 0h und 3h sowie 0h und 6h erkennen, die sich jedoch nach Holm-Korrektur nur noch im Vergleich 0h und 3h widerspiegelt.

Tabelle 4.24: Vergleich der Apo E-Konzentration [mg/dl] im Plasma zwischen den Abnahmezeitpunkten und über den Gesamtverlauf.

	Tendenz	p	Signifikanz-niveau	Holm-korrektur	Signifikanz-niveau
0h mit 1h	↓	0,172	n.s.	0,516	n.s.
0h mit 3h	↓	0,003	*	0,018	*
0h mit 6h	↓	0,028	*	0,14	n.s.
0h mit 9h	→	0,664	n.s.	0,664	n.s.
1h mit 6h	↓	0,332	n.s.	0,664	n.s.
6h mit 9h	↑	0,099	n.s.	0,396	n.s.
Gesamtverlauf	PHW	0,026	*		

4.2.2 Apolipoproteingehalte in der Chylomikronen-NON-B-Fraktion

Die Apolipoproteingehalte der Chylomikronenfraktion sind in Abbildung 4.13 und Abbildung 4.14 dargestellt.

Zeitpunkt	Apolipoproteingehalte in der Chylomikronen-NON-B-Fraktion	mg/dl	mean	min	max	SD
0,0 h	<p>Apo E 6%</p> <p>Apo C III 12%</p> <p>Apo A II 26%</p> <p>Apo A I 56%</p>	Apo A I	1,60	0,00	8,15	2,83
		Apo A II	0,73	0,28	1,89	0,52
		Apo C III	0,33	0,10	0,90	0,25
		Apo E	0,17	0,03	0,42	0,14
1,0 h	<p>Apo E 5%</p> <p>Apo C III 7%</p> <p>Apo A II 24%</p> <p>Apo A I 64%</p>	Apo A I	3,11	0,09	23,92	6,62
		Apo A II	1,19	0,45	6,02	1,54
		Apo C III	0,32	0,11	0,62	0,17
		Apo E	0,27	0,08	0,69	0,17
3,0 h	<p>Apo E 10%</p> <p>Apo C III 9%</p> <p>Apo A II 21%</p> <p>Apo A I 60%</p>	Apo A I	2,07	0,00	5,46	1,86
		Apo A II	0,71	0,36	1,21	0,27
		Apo C III	0,31	0,09	1,27	0,32
		Apo E	0,33	0,15	0,66	0,18
6,0 h	<p>Apo E 12%</p> <p>Apo C III 16%</p> <p>Apo A II 26%</p> <p>Apo A I 46%</p>	Apo A I	1,43	0,18	4,78	1,35
		Apo A II	0,78	0,45	1,26	0,27
		Apo C III	0,48	0,15	2,30	0,59
		Apo E	0,36	0,13	0,91	0,22
9,0 h	<p>Apo E 8%</p> <p>Apo C III 12%</p> <p>Apo A II 27%</p> <p>Apo A I 53%</p>	Apo A I	1,44	0,18	4,78	1,35
		Apo A II	0,75	0,42	1,49	0,30
		Apo C III	0,23	0,10	0,69	0,16
		Apo E	0,23	0,12	1,45	0,40

Abbildung 4.13: Apolipoproteingehalte in der Chylomikronen-NON-B-Fraktion (Übersicht)

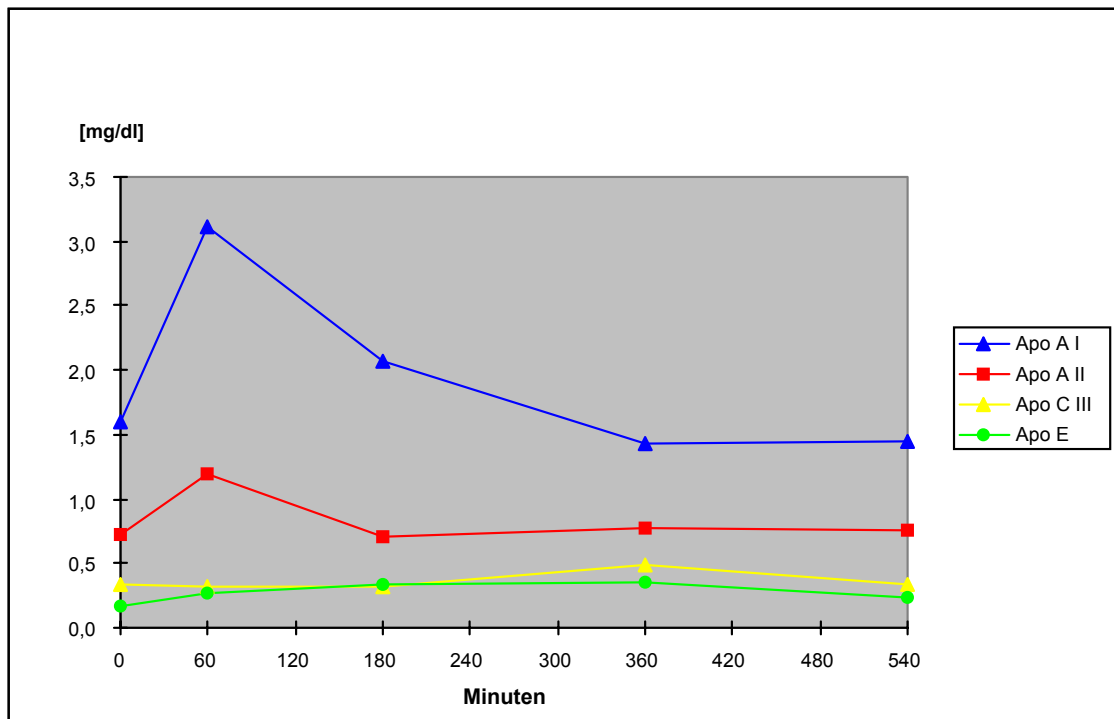


Abbildung 4.14: Apolipoproteingehalte in der Chylomikronen-NON-B-Fraktion über den Untersuchungszeitraum (Liniendiagramm)

4.2.2.1 Apolipoprotein A I

In der Chylomikronenfraktion unterliegen die Apo AI-Gehalte zu keinen Abnahmezeitpunkt signifikanten Unterschieden. Im gesamten Testzeitraum besteht für den Verlauf keine Signifikanz. Der prozentuale Anteil des Apo AI-Gehaltes steigt nach Infusionsbeginn von 56% auf 64% in der ersten Stunde, sinkt dann weiter nach 3h auf 60% und 6h auf 46% und zeigt zum Versuchsende wieder einen Anstieg auf 53% des Gesamtlipoprotein-Gehaltes.

4.2.2.2 Apolipoprotein All

Der Apo All-Gehalt steigt vom Nüchternwert 0,73mg/dl nach 1h auf 1,19mg/dl, bzw. sinkt nach 6h auf 0,78mg/dl signifikant vor Holm-Korrektur. Nach Holm bereinigt ergeben sich keine Signifikanzen (Tabelle 4.25). Das Gleiche gilt für den zeitlichen Verlauf. Der relative Anteil des Apo All-Gehaltes verringert sich zunächst von 26% (0h) auf 24% (1h) bzw.. 21% (3h) und erhöht sich dann wieder auf 26% (6h) und 27% (9h).

Tabelle 4.25: Vergleich der Apo All-Konzentration [mg/dl] in der Chylomikronen- Fraktion zwischen den Abnahmezeitpunkten und über den Gesamtverlauf.

	Tendenz	p	Signifikanz-niveau	Holm-korrektur	Signifikanz-niveau
0h mit 1h	↑	0,031	*	0,155	n.s.
0h mit 3h	→	0,124	n.s.	0,496	n.s.
0h mit 6h	→	0,016	*	0,096	n.s.
0h mit 9h	→	0,132	n.s.	0,246	n.s.
1h mit 6h	↓	0,826	n.s.	0,826	n.s.
6h mit 9h	↓	0,127	n.s.	0,381	n.s.
Gesamtverlauf	PHW	0,238	n.s.		

4.2.2.3 Apolipoprotein CIII

Der prozentuale Anteil des Apo CIII am Gesamtlipoprotein erfährt eine starke Verminderung innerhalb der ersten Stunde nach Infusionsbeginn (0h: 12%; 1h: 7%), steigt danach wieder auf 9% nach 3h und 16% nach 6h und hat nach Versuchsende wieder einen Anteil von 12% erreicht. Die absoluten Mittelwerte bleiben bis zum Zeitpunkt 6h konstant (0h: 0,33mg/dl, 1h: 0,32mg/dl, 3h: 0,31mg/dl), steigen dann nach 6h auf 0,48mg/dl und unterschreiten anschließend bis zum Zeitpunkt 9h den Ausgangswert (9h: 0,23mg/dl). Signifikante Unterschiede gibt es dabei jedoch nur im Vergleich 6h mit 9h, die nach Holm-Korrektur ebenfalls nicht signifikant sind (Tabelle 4.26). Dies gilt auch für den Verlauf des Apo CIII-Gehaltes über die Zeit nach Friedman.

Tabelle 4.26: Vergleich der Apo CIII- Konzentration [mg/dl] in der Chylomikronen-Fraktion zwischen den Abnahmezeitpunkten und über den Gesamtverlauf.

	Tendenz	p	Signifikanz-niveau	Holm-korrektur	Signifikanz-niveau
0h mit 1h	→	0,3077	n.s.	1,5385	n.s.
0h mit 3h	→	0,8885	n.s.	1,777	n.s.
0h mit 6h	↑	0,357	n.s.	1,428	n.s.
0h mit 9h	↓	0,9055	n.s.	0,9055	n.s.
1h mit 6h	↑	0,6247	n.s.	1,8741	n.s.
6h mit 9h	↓	0,0408	*	0,2448	n.s.
Gesamtverlauf	Friedman	0,1091	n.s.		

4.2.2.4 Apolipoprotein E

Der Apo E-Gehalt steigt in den Chylomikronen zum Abnahmezeitpunkt 1h signifikant, zu den Zeitpunkten 3h und 6h hoch signifikant an, nach Holm-Korrektur nur noch signifikant zu den Zeitpunkten 3h und 6h. Im Vergleich zwischen 6h und 9h liegt auch nach Bereinigung noch hohe Signifikanz vor (Tabelle 4.27). Der Test über die Zeit zeigt ebenfalls hohe Signifikanz. Es bestehen große Unterschiede bezüglich des prozentualen Anteils des Apo E am Gesamtgehalt der Lipide zu den unterschiedlichen Zeitpunkten (0h: 6%; 1h: 5%; 3h: 10%; 6h: 12%; 9h: 8%). Die absoluten Mittelwerte zeigen einen kontinuierlichen Anstieg bis 6h nach Infusionsbeginn (0h: 0,17mg/dl, 1h: 0,27mg/dl, 3h: 0,33mg/dl, 6h: 0,36mg/dl) nach Absetzen der Infusion geht der Wert auf 0,23mg/dl zurück.

Tabelle 4.27: Vergleich der Apo E-Konzentration [mg/dl] in der Chylomikronen-Fraktion zwischen den Abnahmezeitpunkten und über den Gesamtverlauf.

	Tendenz	p	Signifikanz-niveau	Holm-korrektur	Signifikanz-niveau
0h mit 1h	↑	0,022	*	0,066	n.s.
0h mit 3h	↑	0,001	**	0,005	*
0h mit 6h	↑	0,001	**	0,005	*
0h mit 9h	↑	0,119	n.s.	0,238	n.s.
1h mit 6h	↑	0,135	n.s.	0,135	n.s.
6h mit 9h	↑	0,008	**	0,032	**
Gesamtverlauf	PHW	0,006	**		

4.2.3 Apolipoproteingehalte in der VLDL-NON-B-Fraktion

Aus den folgenden Abbildungen gehen die Apolipoproteingehalte in der VLDL-NON-B-Fraktion hervor.

Zeitpunkt	Apolipoproteingehalte in der VLDL-NON-B-Fraktion	mg/dl	mean	min	max	SD
0,0 h	<p>Apo E 13% Apo A I 18% Apo C III 36% Apo A II 33%</p>	Apo A I	0,26	0,1	0,7	0,2
		Apo A II	0,49	0,2	1	0,2
		Apo C III	0,54	0,2	1,3	0,4
		Apo E	0,2	0	0,4	0,1
1,0 h	<p>Apo E 22% Apo A I 20% Apo C III 27% Apo A II 31%</p>	Apo A I	0,27	0,1	0,6	0,2
		Apo A II	0,44	0,2	0,8	0,2
		Apo C III	0,37	0,1	0,8	0,2
		Apo E	0,3	0	0,6	0,2
3,0 h	<p>Apo E 27% Apo A I 20% Apo C III 22% Apo A II 31%</p>	Apo A I	0,25	0	0,5	0,2
		Apo A II	0,4	0,1	0,7	0,2
		Apo C III	0,28	0	0,7	0,2
		Apo E	0,35	0	0,7	0,2
6,0 h	<p>Apo E 27% Apo A I 17% Apo C III 26% Apo A II 30%</p>	Apo A I	0,26	0,1	0,6	0,2
		Apo A II	0,46	0	0,8	0,3
		Apo C III	0,39	0,1	1,1	0,3
		Apo E	0,4	0,2	0,7	0,2
9,0 h	<p>Apo E 18% Apo A I 19% Apo C III 30% Apo A II 33%</p>	Apo A I	0,29	0	0,5	0,2
		Apo A II	0,53	0,3	0,8	0,2
		Apo C III	465	0,1	1,1	0,3
		Apo E	0,27	0	0,6	0,2

Abbildung 4.15: Apolipoproteingehalte in der VLDL-NON-B-Fraktion (Übersicht)

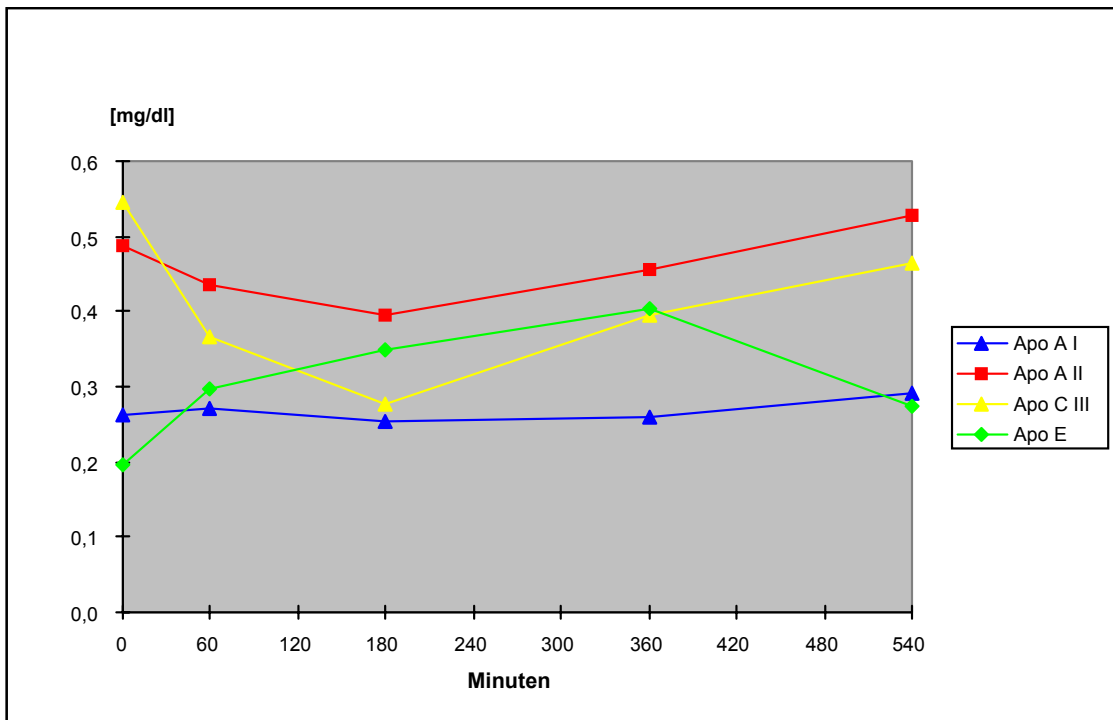


Abbildung 4.16: Apolipoproteingehalte in der VLDL-NON-B-Fraktion über den Untersuchungszeitraum (Liniendiagramm)

4.2.3.1 Apolipoprotein A I

Die Apo A I-Gehalte [mg/dl] unterscheiden sich zu keinem Zeitpunkt signifikant voneinander. Die Varianzanalyse über den Versuchszeitraum ist ebenfalls nicht signifikant. Die absoluten Mittelwerte wie auch das Liniendiagramm lassen nach Abbildung 4.15 und Abbildung 4.16 einen völlig konstanten Verlauf erkennen.

4.2.3.2 Apolipoprotein AII

In der VLDL-Fraktion sind keine signifikanten Veränderungen im Apo AII-Gehalt zu beobachten.

4.2.3.3 Apolipoprotein CIII

Ein signifikanter Abfall der Apo CIII-Konzentration ist zwischen den Abnahmezeitpunkten 0h und 3h vor Holm-Korrektur zu erkennen (Tabelle 4.28). Nach Bereinigung gibt es keine signifikanten Unterschiede zwischen den Abnahmezeitpunkten. Der Verlauf über die Zeit ist wiederum hoch signifikant. Im Liniendiagramm (Abbildung 4.16) erkennt man zunächst einen starken Abfall bis 6h nach Infusionsbeginn, danach einen fast ebenso starken Anstieg bis zum Ende des Versuches. Der Apo CIII-Anteil an den Apolipoproteinen der VLDL-Fraktion verringert sich ebenso bis zum Zeitpunkt 6h um 10% und erhöht sich bis 9h wieder um 4% (Abbildung 4.16).

Tabelle 4.28: Vergleich der Apo CIII-Konzentration [mg/dl] in der VLDL-Fraktion zwischen den Abnahmezeitpunkten und über den Gesamtverlauf.

	Tendenz	p	Signifikanzniveau	Holm-korrektur	Signifikanzniveau
0h mit 1h	↓	0,136	n.s.	0,68	n.s.
0h mit 3h	↓	0,014	*	0,084	n.s.
0h mit 6h	↓	0,260	n.s.	1,04	n.s.
0h mit 9h	↓	0,584	n.s.	0,584	n.s.
1h mit 6h	↑	0,548	n.s.	1,096	n.s.
6h mit 9h	↑	0,294	n.s.	0,882	n.s.
Gesamtverlauf	PHW	0,007	**		

4.2.3.4 Apolipoprotein E

Die absoluten Mittelwerte in Abbildung 4.15 und das Liniendiagramm (Abbildung 4.16) lassen einen starken Anstieg der Apo E-Konzentration bis zum Zeitpunkt 6h erkennen. Dieser Anstieg ist nach Holm-Korrektur zwischen den Abnahmezeitpunkten 0h und 1h sowie 0h und 3h signifikant, zwischen 1h und 6h hoch signifikant und zwischen den Abnahmezeitpunkten 0h und 6h höchst signifikant (Tabelle 4.29). Nach Absetzen der Infusion (6h) wird ein signifikanter Abfall bis 9h erkennbar. Im Vergleich der Zeitpunkte 0h und 9h gibt es keine signifikanten Unterschiede. Der Verlauf während des Versuchszeitraums stellt sich als hoch signifikant dar.

Tabelle 4.29: Vergleich der Apo E-Konzentration [mg/dl] in der VLDL-Fraktion zwischen den Abnahmezeitpunkten und über den Gesamtverlauf.

	Tendenz	p	Signifikanz-niveau	Holm-korrektur	Signifikanz-niveau
0h mit 1h	↑	0,013	*	0,026	*
0h mit 3h	↑	0,013	*	0,026	*
0h mit 6h	↑	0,000	***	0,000	***
0h mit 9h	↓	0,192	n.s.	0,192	n.s.
1h mit 6h	↑	0,001	**	0,004	**
6h mit 9h	↓	0,007	*	0,021	*
Gesamtverlauf	PHW	0,001	**		

4.2.4 Apolipoproteingehalte in der LDL-NON-B-Fraktion

Aus den folgenden Abbildungen gehen die Apolipoproteingehalte in der LDL-NON-B-Fraktion hervor.

Zeitpunkt	Apolipoproteingehalte in der LDL-NON-B-Fraktion	mg/dl	mean	min	max	SD
0,0 h	<p>Apo E 36%</p> <p>Apo C III 64%</p>	Apo C III	0,32	0,03	0,71	0,18
		Apo E	0,18	0,05	0,37	0,12
1,0 h	<p>Apo E 54%</p> <p>Apo C III 46%</p>	Apo C III	0,23	0,08	0,64	0,15
		Apo E	0,27	0,03	0,42	0,11
3,0 h	<p>Apo E 58%</p> <p>Apo C III 42%</p>	Apo C III	0,21	0,04	1,01	0,26
		Apo E	0,29	0,09	0,88	0,22
6,0 h	<p>Apo E 58%</p> <p>Apo C III 42%</p>	Apo C III	0,27	0,13	0,94	0,22
		Apo E	0,38	0,18	0,82	0,18
9,0 h	<p>Apo E 55%</p> <p>Apo C III 45%</p>	Apo C III	0,25	0,06	0,59	0,16
		Apo E	0,31	0,05	0,74	0,19

Abbildung 4.17: Apolipoproteingehalte in der LDL-NON-B-Fraktion (Übersicht)

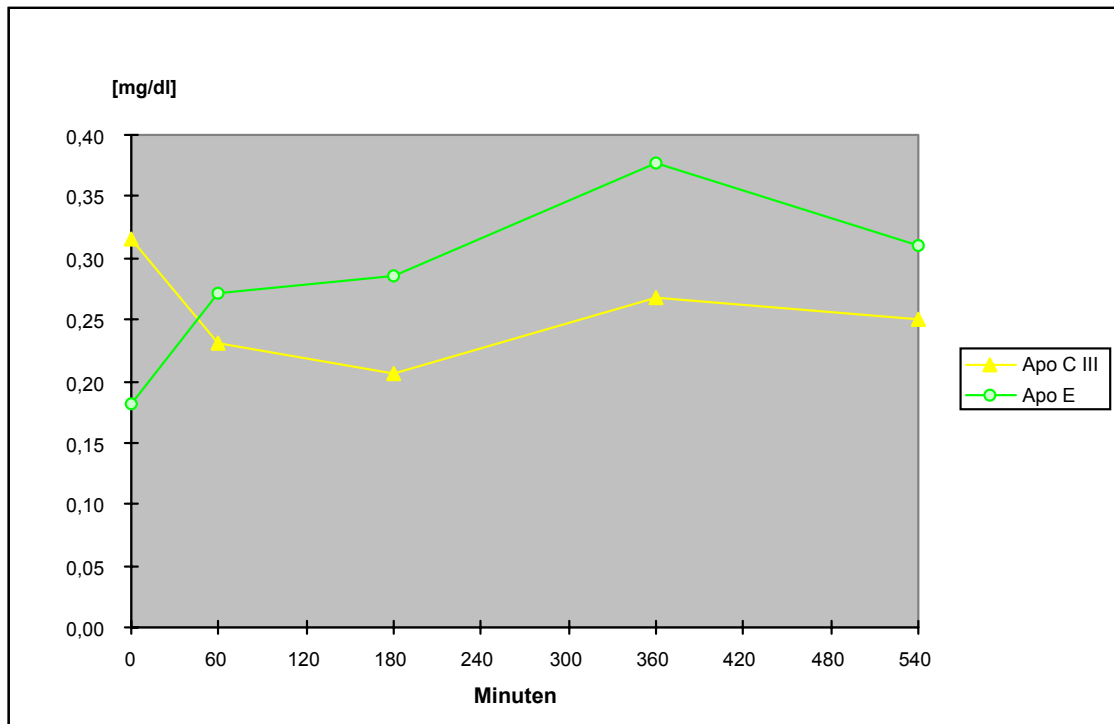


Abbildung 4.18: Apolipoproteingehalte in der LDL-NON-B-Fraktion über den Untersuchungszeitraum (Liniendiagramm)

4.2.4.1 Apolipoprotein C III

Für die Betrachtung der Apo CIII-Gehalte [mg/dl] bleiben die Vergleiche der Abnahmezeitpunkte nach Holm-Korrektur ohne Signifikanzen (Tabelle 4.30). Für den Verlauf über die Zeit besteht ebenfalls keine Signifikanz. Im Liniendiagramm (Abbildung 4.18) sieht man ein Absinken der Konzentration bis 3h, danach steigt die Konzentration wieder bis 6h und bleibt weitgehend konstant. Im Kreisdiagramm (Abbildung 4.17) sieht man eine Abnahme des CIII-Anteils von 64% (0h) über 46% (1h) und 42% (3h, 6h) und danach wieder eine Zunahme bis Versuchsende (45%).

Tabelle 4.30: Vergleich der Apo CIII-Konzentration [mg/dl] in der LDL-Fraktion zwischen den Abnahmezeitpunkten und über den Gesamtverlauf.

	Tendenz	p	Signifikanz-niveau	Holm-korrektur	Signifikanz-niveau
0h mit 1h	↓	0,3076	n.s.	0,9228	n.s.
0h mit 3h	↓	0,0262	*	0,1572	n.s.
0h mit 6h	↓	0,1680	n.s.	0,84	n.s.
0h mit 9h	↓	0,3058	n.s.	1,2232	n.s.
1h mit 6h	↑	0,5406	n.s.	1,0812	n.s.
6h mit 9h	↓	0,7218	n.s.	0,7218	n.s.
Gesamtverlauf	Friedman	0,1719	n.s.		

4.2.4.2 Apolipoprotein E

Die Konzentration des Apo E steigt von 0,18mg/dl (0h) auf 0,27mg/dl (1h), 0,29mg/dl (3h), 0,38mg/dl (6h), was sich als hoch signifikant zwischen 0h und 1h und signifikant zwischen 0h und 6h sowie 0h und 9h vor Holm-Korrektur widerspiegelt (Tabelle 4.31). Nach Bereinigung nach Holm liegt nur noch ein signifikanter Unterschied zwischen 0h und 1h vor. Insgesamt ist der Apo E-Verlauf für LDL über die Zeit signifikant. In Abbildung 4.17 sieht man die veränderten prozentualen Anteile über den Versuchsverlauf (0h: 36%; 1h: 54%; 3h: 58%; 6h: 58%; 9h: 55%).

Tabelle 4.31: Vergleich der Apo E-Konzentration [mg/dl] in der LDL-Fraktion zwischen den Abnahmezeitpunkten und über den Gesamtverlauf.

	Tendenz	p	Signifikanz-niveau	Holm-korrektur	Signifikanz-niveau
0h mit 1h	↑	0,001	**	0,006	*
0h mit 3h	↑	0,672	n.s.	0,672	n.s.
0h mit 6h	↑	0,012	*	0,06	n.s.
0h mit 9h	↑	0,020	*	0,08	n.s.
1h mit 6h	↑	0,084	n.s.	0,252	n.s.
6h mit 9h	↓	0,102	n.s.	0,204	n.s.
Gesamtverlauf	PHW	0,024	*		

4.2.5 Apolipoproteingehalte in der HDL-NON-B-Fraktion

Aus den folgenden Kreisdiagrammen gehen die Apolipoproteingehalte in der HDL-NON-B-Fraktion hervor (Abbildung 4.19). Die Schwankungen im zeitlichen Ablauf sind aus Abbildung 4.20 ersichtlich.

Zeitpunkt	Apolipoproteingehalte in der HDL-NON-B-Fraktion	mg/dl	mean	min	max	SD
0,0 h	<p>Apo C III 5% Apo E 1% Apo A II 19% Apo A I 75%</p>	Apo A I	143,03	101,42	190,89	25,93
		Apo A II	35,88	24,81	53,36	7,82
		Apo C III	10,31	4,91	21,56	4,69
		Apo E	2,70	1,59	3,57	0,57
1,0 h	<p>Apo C III 3% Apo E 1% Apo A II 19% Apo A I 77%</p>	Apo A I	140,92	90,86	219,29	39,86
		Apo A II	34,28	21,08	53,31	10,49
		Apo C III	6,33	2,55	11,59	2,82
		Apo E	2,10	1,14	3,17	0,58
3,0 h	<p>Apo C III 3% Apo E 1% Apo A II 19% Apo A I 77%</p>	Apo A I	128,56	81,61	191,36	36,32
		Apo A II	32,19	18,52	51,03	10,06
		Apo C III	4,88	1,95	10,14	2,74
		Apo E	1,62	0,55	2,56	0,65
6,0 h	<p>Apo C III 3% Apo E 1% Apo A II 19% Apo A I 77%</p>	Apo A I	139,18	101,38	184,62	19,60
		Apo A II	33,63	23,20	43,00	6,02
		Apo C III	5,57	3,08	9,04	2,02
		Apo E	1,55	0,33	2,45	0,66
9,0 h	<p>Apo C III 4% Apo E 1% Apo A II 19% Apo A I 76%</p>	Apo A I	143,48	85,35	198,35	31,94
		Apo A II	35,08	20,77	50,94	9,07
		Apo C III	6,82	1,48	11,83	3,42
		Apo E	2,27	1,05	3,08	0,70

Abbildung 4.19: Apolipoproteingehalte in der HDL-NON-B-Fraktion (Übersicht)

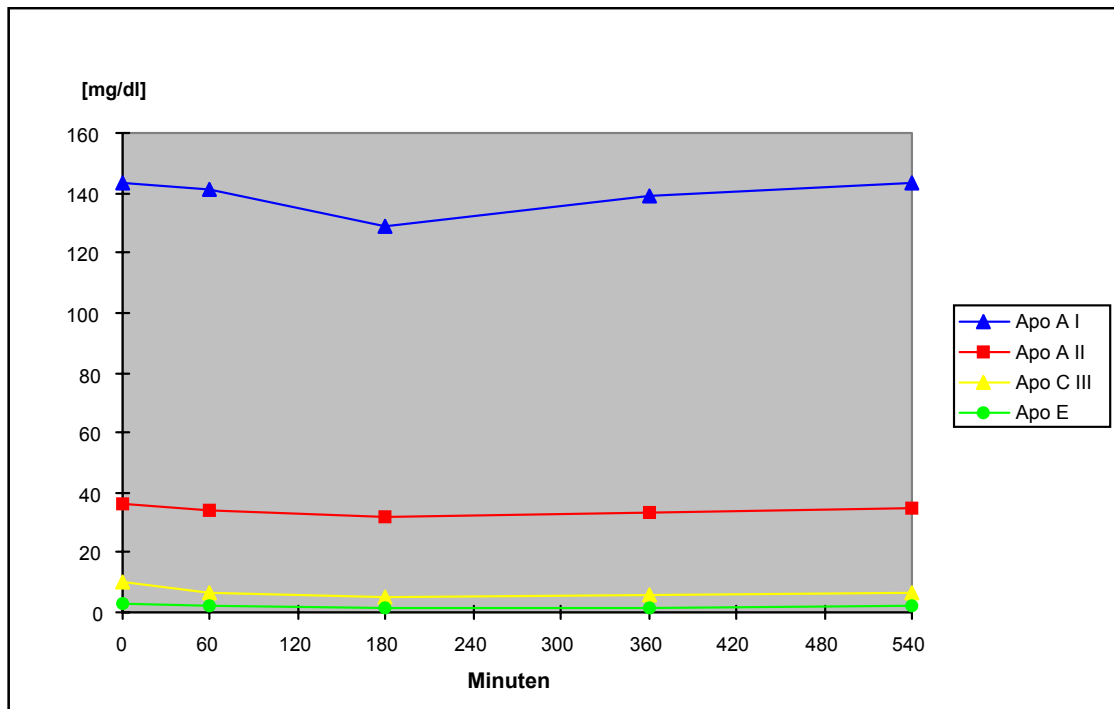


Abbildung 4.20: Apolipoproteingehalte in der HDL-NON-B-Fraktion über den Untersuchungszeitraum (Liniendiagramm)

4.2.5.1 Apolipoprotein AI

Der Apo AI-Gehalt, der den weitaus größten prozentualen Anteil der HDL-Fraktion einnimmt (75%-77%) zeigt im Testverlauf keine signifikanten Abweichungen. Analog zu diesem Ergebnis ist der Vergleich des Apo AI-Gehaltes zu allen Zeitpunkten nicht signifikant unterschiedlich.

4.2.5.2 Apolipoprotein A II

Der Verlauf des Apo AII-Gehaltes ist während der Versuchsdurchführung nicht signifikant. Im Vergleich 0h mit 3h gibt es vor Holm-Korrektur einen signifikanten Abfall der Apo AII-Konzentration (nach Korrektur nicht signifikant).

Tabelle 4.32: Vergleich der Apo AI-Konzentration [mg/dl] in der HDL-Fraktion zwischen den Abnahmezeitpunkten und über den Gesamtverlauf.

	Tendenz	p	Signifikanz-niveau	Holm-korrektur	Signifikanz-niveau
0h mit 1h	→	0,544	n.s.	1,632	n.s.
0h mit 3h	↓	0,049	*	0,294	n.s.
0h mit 6h	→	0,123	n.s.	0,615	n.s.
0h mit 9h	→	0,707	n.s.	1,414	n.s.
1h mit 6h	→	0,761	n.s.	0,761	n.s.
6h mit 9h	→	0,508	n.s.	2,032	n.s.
Gesamtverlauf	PHW	0,202	n.s.		

4.2.5.3 Apolipoprotein CIII

In der HDL-Fraktion sind über den zeitlichen Verlauf signifikante Konzentrationsänderungen des Apo CIII erkennbar (Tabelle 4.33). 1h nach Versuchsbeginn sinkt die Konzentration vor Holm-Korrektur höchst signifikant von 10,31mg/dl auf 6,33mg/dl ab (nach Bereinigung nicht signifikant). Im Zeitvergleich 0h mit 3h beobachtet man einen höchst signifikanten, zwischen den Abnahmezeitpunkten 0h und 6h sowie 0h und 9h noch einen signifikanten Abfall des Apo CIII-Gehaltes nach Holm-Korrektur. Der prozentuale Anteil sinkt zunächst von 5% auf 3%, bleibt bis 6h konstant und erhöht sich dann bis 9h wieder auf 4% des Gesamtlipidgehaltes.

Tabelle 4.33: Vergleich der Apo CIII-Konzentration [mg/dl] in der HDL-Fraktion zwischen den Abnahmezeitpunkten und über den Gesamtverlauf.

	Tendenz	p	Signifikanz-niveau	Holm-korrektur	Signifikanz-niveau
0h mit 1h	↓	0,020	*	0,06	n.s.
0h mit 3h	↓	0,000	***	0,000	***
0h mit 6h	↓	0,001	**	0,005	*
0h mit 9h	↓	0,007	**	0,028	*
1h mit 6h	↓	0,399	n.s.	0,399	n.s.
6h mit 9h	↑	0,238	n.s.	0,476	n.s.
Gesamtverlauf	PHW	0,010	*		

4.2.5.4 Apolipoprotein E

Die Veränderungen des Apo E-Gehaltes in der HDL-Fraktion werden über den Verlauf als signifikant bezeichnet (Tabelle 4.34). Im Vergleich 0h und 1h, 0h und 9h sowie 1h und 6h beobachtet man einen signifikanten Abfall der Apo E-Konzentration, im Vergleich der Abnahmezeitpunkte 0h und 6h sowie 0h und 9h sinkt die Konzentration sogar höchst signifikant. Einen signifikanten Anstieg erkennt man zwischen 6h und 9h. Der prozentuale Anteil bleibt über den gesamten Versuch konstant bei 1%.

Tabelle 4.34: Vergleich der Apo E-Konzentration [mg/dl] in der HDL-Fraktion zwischen den Abnahmezeitpunkten und über den Gesamtverlauf.

	Tendenz	p	Signifikanz-niveau	Holm-korrektur	Signifikanz-niveau
0h mit 1h	↓	0,004	**	0,016	*
0h mit 3h	↓	0,000	***	0,000	***
0h mit 6h	↓	0,000	***	0,000	***
0h mit 9h	↓	0,012	*	0,012	*
1h mit 6h	↓	0,011	*	0,022	*
6h mit 9h	↑	0,006	**	0,018	*
Gesamtverlauf	PHW	0,013	*		

5 Diskussion

Lipidemulsionen sollten nicht nur als Mittel zur Bereitstellung von Energie angesehen werden, sondern auch als spezifische Komponenten zur Erhaltung lebenswichtiger metabolischer Schlüsselfunktionen (DUPONT und CARPENTIER 1999; CARPENTIER und DUPONT 2000; CROOK 2000). Künstlich hergestellte Lipidemulsionen versuchen so weit wie möglich die natürliche Zusammensetzung der Chylomikronen zu imitieren, um eine optimale Ausnutzung und Metabolisierung im Organismus zu gewährleisten. Wie das in der vorliegenden Untersuchung eingesetzte Intralipid[®] 30% bestehen sie aus Triglyceriden, die durch Phospholipide in Lösung gehalten werden. Der Triglyceridgehalt in Intralipid[®] entstammt Sojabohnenöl, als Emulgatoren werden Phosphatidylcholin und Glycerin verwendet. Wichtig für die Verträglichkeit und Utilisation der Fettpartikel ist das Verhältnis von Phospholipiden zu Triglyceriden, das bei natürlichen Chylomikronen im Bereich von 0,03 bis 0,08 liegt. Bei Intralipid[®] entspricht die PL/TG-Ratio mit 0,04 den physiologischen Verhältnissen.

Im Gegensatz zu Chylomikronen besitzen die Fettemulsionspartikel in der Hülle keine Apolipoproteine und kein freies Cholesterin sowie im Kern keine Cholesterinester (CARPENTIER et al. 1987; SUCHNER 1991). Theoretisch würde das Fehlen der Apolipoproteine die Metabolisierung der Fettemulsionen verhindern, dies ist jedoch nicht der Fall. Dennoch hängt die Verstoffwechselung der Fette von einer ausreichenden Akquisition von Apolipoproteinen durch die Emulsionspartikel ab. Wie eine zur vorliegenden Untersuchung parallel laufende Diplomarbeit mit dem gleichen Patientengut und identischen Versuchsbedingungen zeigte, wurde die zugeführte Triglyceridmenge aus dem Blut entfernt, da es zu keiner Akkumulation der zugeführten Bestandteile im Blut kam (COOTE 1998):

	Nüchternwerte (Zeitpunkt 0h)	gemessene Konzentration (Zeitpunkt 6h)	Nüchternwert + infundierte Menge (N)	Eliminierte Menge (n – gemessene Konzentration)
Triglyceride	151mg/dl	528mg/dl	3718mg/dl	3190mg/dl
Glycerin	0,16mmol/l	0,81mmol/l	21,9mmol/l	21,01mmol/l
Phospholipide	215mg/dl	269mg/dl	348mg/dl	79mg/dl

Auch andere Studien wiesen nach, dass parenteral zugeführte Lipidemulsionen aus dem Blut eliminiert werden (WOLFRAM 1983; CARPENTIER 1989; HULTIN et al. 1995; MICHEL 1997; SCHMIDT 1997; COOTE 1998; PFEIL 1999). COOTE (1998) zeigte, dass die Aktivität der Lipoproteinlipase (LPL) proportional zur Menge der exogen zugeführten Triglyceride ansteigt und die Triglyceride von der LPL hydrolysiert werden. Die Reaktionsprodukte freie Fettsäuren und Glycerin waren drei Stunden nach Infusionsende bereits fast vollständig aus dem Blut eliminiert. Dies bedeutet, dass die LPL den limitierenden Faktor bei der Triglyceridentfernung aus dem Blut darstellt (KARPE et al. 1992). Da es bei starker Fettbelastung nicht mehr zu einer vollständigen Entfernung der Triglyceride im Plasma kam, vermuteten KARPE et al. 1992, es bestehe ein Feedback-Mechanismus, der bei einer Akkumulation freier Fettsäuren im Plasma eine Hemmung der LPL bewirkt. Dies konnte durch die Studie von COOTE (1998) nicht bestätigt werden. Sie belastete ihre Probanden mit einem Steady state von 500mg/dl Triglyzeriden bei einer konstanten Infusionsgeschwindigkeit. Bei einer Überlastung des lipolytischen Systems hätte die Infusionsgeschwindigkeit verringert werden müssen, um das Steady state aufrechtzuerhalten. Dies legt die Vermutung nahe, die infundierte Lipidlösung würde in der gleichen Weise wie oral zugeführtes Fett verstoffwechselt. Jedoch werden die hierfür erforderlichen Apolipoproteine nicht gemeinsam mit der Emulsion zugeführt und können folglich erst im Organismus des Patienten von den Emulsionspartikeln aufgenommen werden. Die vorliegende Studie hat zum Ziel, die Transportwege der applizierten Emulsionspartikel nachzuvollziehen.

5.1 Apolipoprotein AI

Bezogen auf die einzelnen Lipoproteinfraktionen trat Apo AI sowohl im Apo B-haltigen Plasma als auch im NON B-Plasma hauptsächlich in den HDL-Partikeln auf und war in geringen Mengen auch in der Chylomikronen- und der VLDL-Fraktion zu finden (s. Anhang Abbildung 9.1, Abbildung 9.6). Auch andere Autoren bestätigten, dass Apolipoprotein AI den Hauptanteil der Proteine der HDL-Fraktion stellt (EISENBERG 1984; RIFICI und EDER 1984; DEEB et al. 1991). Weder im Plasma noch in der HDL-Fraktion fanden während des gesamten Untersuchungszeitraums statistisch signifikante Änderungen der Apo AI-Konzentration statt.

Nach oraler Fettaufnahme kommt es zu einem gestiegenen Apo AI-Gehalt im Plasma (GREEN et al. 1979; SCHMIDT 1997). Das Apo AI des postprandialen Stoffwechsels entstammt entweder den Chylomikronen des Darms und gelangt über die Lymphe in die Blutbahn, oder es wird durch die Leber neu synthetisiert und mit den HDL-Partikeln in die Blutbahn abgegeben (KARATHANASIS 1992). Die erste Möglichkeit kann nach der Infusion von Lipidemulsionen ausgeschlossen werden, da die bei der Infusion zugeführten Emulsionspartikel unter Umgehung des Intestinums ins Blut gelangen. Eine Zunahme der Apo AI-Konzentration bzw. ein Ersatz an „verbrauchtem“ Apo AI könnte daher nur durch Synthese in der Leber geschehen. Vermutlich tritt eine Neusynthese erst dann ein, wenn eine ausreichend schnelle Metabolisierung der Fettemulsionspartikel durch die vorhandenen Apolipoproteine nicht mehr gewährleistet ist beziehungsweise, wenn es zu einer Triglyceridakkumulation im Plasma gekommen ist.

Veränderungen der Apo AI-Konzentrationen vor, während und nach der Lipidinfusion waren in der vorliegenden Untersuchung nur innerhalb der Chylomikronen- und der VLDL-Fraktion zu finden. In beiden Fraktionen betragen die Konzentrationen nur 1,5 bis 3,0mg/dl bzw. unter 1mg/dl. Da der Apo AI-Anteil beider Fraktionen nur sehr gering war, blieben diese Veränderungen ohne Einfluß auf die Darstellung der Apo AI-Konzentrationen des Plasmas.

Innerhalb der Chylomikronen-Fraktion stieg der Gehalt an Apo AI bis 1 h nach Infusionsbeginn deutlich an, um danach kontinuierlich abzusinken. In der VLDL-

Fraktion war über die gesamte Versuchsdauer ein leichter Anstieg zu beobachten. Im NON-B-Plasma bzw. den NON-B-Fraktionen war mit Ausnahme eines leichten, nicht signifikanten Anstiegs in der Chylomikronen-Fraktion innerhalb der ersten Infusionsstunde die Konzentration des Apolipoprotein AI über die gesamte Versuchsdauer konstant.

PFEIL (1999) untersuchte die Einflüsse eines intravenösen Triglyceridclamps auf das Apolipoproteinprofil des Plasmas und der Lipoproteine und stellte ebenfalls einen leichten Anstieg des Apo AI-Anteils in der Chylomikronen-Fraktion nach intravenöser Lipidbelastung fest, wobei keine Unterschiede bezüglich einer Fettbelastung mit 250mg/dl oder 500mg/dl bestanden.

Für den leicht gestiegenen Apo AI-Gehalt der Chylomikronenfraktion sind mehrere Erklärungen denkbar. Während nach oraler Fettaufnahme das Apo AI der Chylomikronen intestinalen Ursprungs ist, entfällt dies bei der parenteralen Aufnahme. Möglich ist aber die Aufnahme von Apo AI durch die Emulsionspartikel aus naszierenden, diskoidalen HDL aus der Leber, da die triglyceridreichen Lipoproteine Apo AI von Lipoproteinen höherer Dichte erhalten. Hierfür spricht ein vorübergehender Abfall der Apo AI-Konzentration in der HDL-NON-B-Fraktion drei Stunden nach Infusionsbeginn. Da die applizierte Fettemulsion ausschließlich in der Apo B-freien Fraktion zu finden ist, muss eine Übertragung von Apo AI auf Emulsionspartikel stattgefunden haben. Bei Betrachtung der Apo B-haltigen Fraktionen wird ein solcher Transfer weder in der vorliegenden Untersuchung noch durch andere Autoren beobachtet (IRIYAMA und CARPENTIER 1994; PFEIL 1999). Die gleichbleibenden Konzentrationen von Apo AI in der HDL-Fraktion und in der HDL-NON-B-Fraktion deuten auf einen alternativen Stoffwechselweg hin: Nach WEINBERG und SCANU (1982) existiert eine lipoproteinfreie Dichteklasse, die freie Apolipoproteine enthält. Das heißt, dass die HDL-Partikel ausreichend Apo AI zur Verfügung haben und folglich nicht mit den Chylomikronen um eine Apo-AI-Aufnahme konkurrieren.

Der leichte Apo AI-Anstieg kann auch den VLDL-Partikeln zugeschrieben werden, die Apo AI bereits in der Leber erhalten und es nach Eintritt in die Blutbahn an HDL abgeben (HAMILTON et al. 1976). Dafür spricht, dass sowohl in der vorliegenden Untersuchung als auch in der Studie von MICHEL (1997) kein Anstieg der Apo AI in der VLDL-NON-B-Fraktion auftrat. Vermutlich zirkulierten

die VLDL schon länger im Blut und hatten ihren Apo AI-Anteil an die HDL abgegeben. Ein leichter Anstieg der Apo AI-Konzentration nach Ende der Infusion in der VLDL-Fraktion deutet auf eine Neusynthese dieser Partikel durch die Leber hin. Sie geben ihr Apo AI erst während der Lipolyse an die HDL weiter (GOLDBERG et al. 1990).

Zusätzlich kann es zu Überlagerungen der zentrifugierten „Chylomikronen“- und VLDL-Fraktionen kommen. Dies ist wahrscheinlich, da sowohl bei den Chylomikronen als auch den VLDL-Partikeln der Hauptanteil der Apolipoproteine aus Apo B besteht (siehe auch Kap. 5.3). Die Fettemulsionspartikel sollten auf Grund ihrer den Chylomikronen nachempfundenen Dichte zwar in der Chylomikronenfraktion wiederzufinden sein, jedoch können sie kein exogen zugeführtes Apo B enthalten und die in dieser Dichteklasse vorhandenen Partikel müssen – zumindest zu einem großen Teil – endogenen Ursprungs sein. Hierfür kommen große, triglyzeridreiche VLDL-Partikel in Frage, die während der Ultrazentrifugation nicht sauber von den Chylomikronen abgetrennt werden. Diese Vermutung wird durch MICHEL (1997) gestützt, die bei der Untersuchung des Lipid- und Lipoproteinstoffwechsels nach intravenösem Triglyceridclamp für „Chylomikronen“ und VLDL in Apo B-freiem Plasma bzw. den Apo B-freien Fraktionen ein identisches Verhalten bei der Elektrophorese fand: Beide Fraktionen wanderten im Agarosegel an die prä- β -Position, während sowohl echte Chylomikronen als auch Emulsionspartikel üblicherweise an ihren Auftragungsstellen liegenbleiben. Dies bedeutet, dass es zu einer Vermischung von VLDL und „Chylomikronen“ gekommen sein muss.

5.2 Apolipoprotein AII

Bezüglich des Apolipoprotein AII-Gehaltes zeigten sich im Plasma während und nach der Lipidinfusion keine signifikanten Veränderungen gegenüber dem Nüchternwert von etwa 35mg/dl. In der Chylomikronen-Fraktion blieb die Konzentration während der ersten Stunden sowie nach Infusionsende annähernd konstant. Sechs Stunden nach Infusionsbeginn war ein deutlicher Peak von

durchschnittlich 1,40mg/dl zu beobachten, der doppelt so hoch wie der Nüchternwert (0,68mg/dl) ausfiel. Sowohl in der HDL-Fraktion wie auch in der VLDL-Fraktion waren keine signifikanten Konzentrationsänderungen während der gesamten Versuchsdauer festzustellen (s. Anhang Abbildung 9.2, Abbildung 9.7).

Abweichend von den Apo-NON-B-enthaltenden Fraktionen waren im NON-B-Plasma keine Konzentrationsunterschiede der Apo-All zwischen den Entnahmezeitpunkten zu beobachten. Innerhalb der Chylomikronen-Fraktion war nur tendenziell vorübergehend ein leichter Anstieg während der ersten Infusionsstunde festzustellen. In der VLDL-Fraktion bestand während der ersten drei Stunden ein leichter Abfall des Apo All-Gehaltes, der von einem Wiederanstieg gefolgt war.

Auch in anderen Studien wurde während und nach einer Lipidinfusion kein Anstieg von Apo All im Plasma beobachtet (KOGA et al. 1982), während dies nach oraler Fettzufuhr der Fall war (GREEN et al. 1979; KOGA et al. 1982). Dies bedeutet, dass Apolipoprotein All vermutlich intestinal gebildet wird und bei einer parenteralen Aufnahme die Bildung von All unterdrückt wird. Jedoch fand sich sowohl in den Untersuchungen von MICHEL (1997) als auch von PFEIL (1999) am Ende der Lipidinfusionen ein leichter Anstieg des Apo All, als dessen Ursache die Autoren eine Neubildung von diskoidalen HDL in in der Leber vermuten. Das hier nicht beobachtete Fehlen eines Apo All-Anstiegs nach Infusionsende spricht nicht gegen diese Theorie, denn innerhalb der HDL-Fraktion waren bezüglich der Apo All-Verteilung keine signifikanten Konzentrationsänderungen zu verzeichnen.

5.3 Apolipoprotein B

Das Apolipoprotein B nimmt eine Sonderstellung ein, da es nicht zwischen den einzelnen Fraktionen ausgetauscht wird, sondern jedes Molekül fest mit „seinem“ Partikel verbunden bleibt. Nach parenteraler Fettzufuhr in Chylomikronen nachgewiesenes Apolipoprotein B kann folglich nicht von den exogen zugeführten Fettemulsionspartikeln stammen. Daher vermuteten EDGE und Mitarbeiter,

dass es sich bei dem nach parenteraler Lipidzufuhr nachgewiesenen Apolipoprotein um Apo B100 handelt, welches gemeinsam mit den VLDL-Partikeln von der Leber sezerniert wird (EDGE et al. 1985). Da die Lipide der Lipidemulsion hauptsächlich aus Triglyceriden und Phospholipiden bestehen, besitzen sie eine geringere Dichte als die unter natürlichen Verhältnissen vorkommenden Partikel und wandern bei der Ultrazentrifugation auch in die Chylomikronen-Fraktion (s. Anhang Abbildung 9.3). Hierfür sprechen auch die Untersuchungsergebnisse von MICHEL (1997, s. Kap.5.1). Einen weiteren Beleg für eine unsaubere Abtrennung der Chylomikronenfraktion stellt auch die Tatsache dar, dass in der vorliegenden Untersuchung auch im Nüchternplasma Chylomikronen aufgefunden wurden, die – zumindest bei Probanden ohne Lipidstoffwechselstörungen – nicht in größeren Anteilen nachweisbar sein dürften (REDGRAVE und CARLSON 1979). Eine sehr geringe Menge Chylomikronen ist im Nüchternblut nur auf Grund von physiologischen Epithelabschilferungen oder in Form von Gallenlipiden vorhanden (IMAZUMI et al. 1978).

Eine weitere Erklärung wäre, dass es sich bei dem nachgewiesenen Apo B um Apo B100 handelt, welches eventuell als Antwort auf die parenterale Lipidzufuhr sezerniert wird. Leider ist ein Beweis hierfür nur immunchemisch mittels monoklonaler Antikörper möglich; zudem liefert die technisch sehr aufwendige Methode häufig keine exakten Ergebnisse (COHN et al. 1988; LULEY und KLOER 1993; ULLMANN 1996).

In der vorliegenden Untersuchung blieb die Konzentration des Apolipoprotein B im Plasma über den gesamten Versuchsverlauf gleichbleibend bei 130-140mg/dl. In den Chylomikronen kam es während der Infusion zu einem signifikanten Anstieg vom Nüchternwert ($3,64 \pm 4,3$ mg/dl) auf Werte um 6mg/dl. Bereits innerhalb der ersten Stunde nach Infusionsbeginn war fast eine Verdoppelung des Apo-B-Gehaltes eingetreten. Auch hier zeigt sich eine Vermischung von Emulsionspartikeln und VLDL in der Dichteklasse der Chylomikronen. Vermutlich findet durch die Leber eine gesteigerte VLDL-Produktion als Antwort auf die vermehrte Triglycerid- und Phospholipidaufnahme aus den Emulsionspartikeln statt und die triglyzeridreichen VLDL sind in der „Chylomikronenfraktion“ wiederzufinden (ELLSWORTH et al. 1986). Da während der gesamten Infusionsdauer der Triglycerid-Spiegel konstant bei 500mg/dl gehalten wurde, über-

rascht es nicht, dass im weiteren Verlauf die Apolipoprotein-B-Konzentration in den Chylomikronen gleichblieb und nach Infusionsende wieder auf den Wert des Nüchternplasmas absank. Parallel zu den Veränderungen des Apo-B-Gehaltes in den Chylomikronen, jedoch zeitlich ein wenig verzögert, verlief die Konzentration in den VLDL, die – wie oben bereits angesprochen – erst als Reiz durch die vermehrte Triglycerid- bzw. Phospholipidaufnahme von der Leber sezerniert wurden.

Bezüglich der LDL war während der ersten drei Versuchsstunden ein geringer, nicht signifikanter Abfall der Konzentration zu beobachten, anschließend stieg sie wieder leicht an. ULLMANN (1996) erzielte vergleichbare Ergebnisse bei ihren Untersuchungen der Lipide und Lipoproteine des Plasmas nach Infusion einer 10%igen Lipidemulsion und kam einerseits zu dem Schluss, es müsse eine Konkurrenz der exogenen Lipide um einen gleichen Abbauweg von VLDL und LDL bestehen. Andererseits könnte aber auch durch einen Triglyceridanstieg in den LDL die relative Apolipoprotein-B-Konzentration gemindert werden (ULLMANN 1996). In Zusammenhang mit dem konstant bleibenden Apo-B-Level im Plasma ist es wahrscheinlich, dass Apo B mit den Partikeln der LDL-Fraktion aus dem Plasma-Pool in Zellen aufgenommen wurde (BROWN und GOLDSTEIN 1983).

5.4 Apolipoprotein CIII

Als Hauptvertreter der Apolipoproteine C wurde in der vorliegenden Untersuchung die Konzentration an Apo CIII bestimmt. Es zeigten sich hoch signifikante Konzentrationszunahmen in den Chylomikronen über die gesamte Infusionsdauer, die mit einem deutlichen Abfall – bereits in der ersten Stunde um 22% – im Plasma einhergingen. Auch in den übrigen Fraktionen (VLDL, HDL, LDL) war ein Absinken des Apo-CIII-Gehaltes zu beobachten, gefolgt von einem Wiederanstieg nach Infusionsende (s. Anhang Abbildung 9.4). Im NON-B-Plasma und den Fraktionen waren die genannten Veränderungen ebenfalls nachzuvollziehen (s. Anhang Abbildung 9.8). Eine Ausnahme stellten die Chy-

lomikronen des NON-B-Plasmas dar, bei denen keine signifikanten Konzentrationsänderungen des Apo CIII festgestellt wurden. Da die Chylomikronenfraktion aber zur Hälfte aus Apo B-haltigen Lipoproteinen bestand, war diese Entwicklung zu erwarten.

Das Absinken des Apo CIII in der HDL-Fraktion spricht für einen Transfer des Apolipoproteins auf die triglyceridreichen Chylomikronenfraktionen, der durch eine hohe Affinität der Phospholipidaußenschicht der Emulsionspartikel begünstigt wird (BARR et al. 1981; KOGA et al. 1982; WEINBERG und SCANU 1982; ASAMI und IRIYAMA 1990; IRIYAMA und CARPENTIER 1994).

Es ist bekannt, dass Apo CIII hemmend auf die Lipoproteinlipase wirkt und somit die LDL-Umwandlung und die HDL-Ausformung unterdrückt wird. In der Folge wird die prämatüre Aufnahme der neusynthetisierten Chylomikronen und VLDL in der Leber verhindert (WANG et al. 1985; TALL 1990; McCONATHY et al. 1992). Apolipoprotein CIII scheint eine bedeutende Rolle bei der Clearance der potentiell atherogenen Remnant-Partikel zu spielen und die bei Apo AI/CIII-defizienten Patienten beobachteten niedrigen Triglyceridspiegel sind auf das Fehlen des Lipoproteinlipase-Inhibitors Apo CIII zurückzuführen (GINSBERG et al. 1986).

Das Apo CIII wird nach der Infusion, wenn es nicht mehr von den triglyceridreichen Lipoproteinen benötigt wird, beim Abbau der Partikel auf die HDL zurücktransferiert (CARPENTIER et al. 1987; IRIYAMA und CARPENTIER 1994).

5.5 Apolipoprotein E

Apolipoprotein E sank sowohl im Plasma als auch in der HDL-Fraktion innerhalb der ersten Stunde nach Infusionsbeginn hoch signifikant ab, um danach wieder deutlich anzusteigen. Parallel hierzu war in den Chylomikronen ein ebenfalls hoch signifikanter Anstieg während der gesamten Infusion zu beobachten. In der VLDL-Fraktion zeichnete sich nur tendenziell ein kontinuierlicher, leichter Anstieg des Apo E über die Versuchsdauer ab. Innerhalb der LDL-Partikel kam es zu keinen signifikanten Veränderungen (s. Anhang Abbildung 9.5).

Im NON-B-Plasma zeigte sich tendenziell eine kontinuierliche Abnahme der Apo E-Konzentration während der Infusion, im Anschluss ein Wiederanstieg. Ebenso veränderte sich der Apo E-Gehalt in den HDL-Partikeln. Genau gegenseitig verhielten sich die Konzentrationen in den Chylomikronen, den VLDL- sowie den LDL-Partikeln (s. Anhang Abbildung 9.9).

Obwohl Apolipoprotein E insgesamt in nur geringen Konzentrationen (3-5mg/dl) vorkommt, nimmt es als transferierbarer Rezeptorligand eine Schlüsselstellung ein. Seine Funktionen werden besonders in den NON-B-Versuchen deutlich, da Apo E gemeinsam mit Apo B um den sogenannten Apo B/E-Rezeptor konkurriert. Der Anstieg der Apo E-Konzentration in der Chylomikronenfraktion während der gesamten Infusionsdauer spiegelt dessen wichtige Hauptrolle bei deren Verstoffwechslung wieder, denn nur unter Mitwirkung von Apo E können die Partikel rezeptorabhängig von der Leber aufgenommen werden. Da parallel zum Anstieg des Apolipoprotein E in den Chylomikronen dessen Konzentration in den HDL-Partikeln absinkt, liegt die Vermutung nahe, dass es von den HDL-Partikeln auf die Chylomikronen übertragen wird. Dies bedeutet, dass im Fall des Apolipoprotein E der Metabolismus der künstlichen Lipidemulsion gleich abläuft wie bei oraler Fettaufnahme (BLUM 1982). Nach Beendigung der Infusion scheint ein Rücktransfer auf die HDL-Partikel stattzufinden, denn sowohl in der HDL- als auch der NON-B-HDL-Fraktion ist drei Stunden nach Infusionsende wieder ein leichter Anstieg der Apo-E-Konzentration zu beobachten. Ein Absinken der Konzentration nach Infusionsende in den Chylomikronen weist auf einen gemeinsamen Abbau der Chylomikronen-Remnant-Apo E-Komplexe in der Leber hin (SHELBURNE et al. 1980).

Eine Konkurrenz des Apo B und Apo E um LDL-Partikel ist bei einem Vergleich der Apo E-Konzentrationen in den LDL beziehungsweise NON-B-LDL gut nachvollziehbar. Während in den Apo-B-enthaltenden LDL-Partikeln das Apo E über die gesamte Versuchsdauer keine statistisch signifikanten Veränderungen zeigt, ist in der NON-B-LDL-Fraktion ein deutlicher Anstieg während der gesamten Infusionsdauer erkennbar. Gleichzeitig nimmt der Anteil des Apo E von 36% auf 54% zu. Parallel hierzu scheint auch eine Konkurrenz der VLDL- mit den LDL-Partikeln um den Apo E/B-Rezeptor, die in anderen Studien in B-enthaltenden Proben nachgewiesen wurde (COOTE 1998; PFEIL 1999), nicht

mehr zu bestehen, wenn das Apo B nicht vorhanden ist. In den genannten Studien wurde gezeigt, dass der Apo B/E-Rezeptor vorwiegend mit exogenen Partikeln reagiert und mit den VLDL konkurriert. Durch das fehlende Apo-B-Angebot stellte sich auch das in den übrigen Studien beobachtete langsamere Reagieren der LDL-Fraktion nicht ein. Bei einer Konkurrenz von Apo B und Apo E um den Rezeptor wird erkennbar, dass LDL als Abbauprodukt der VLDL naturgemäß später auftritt, beim Fehlen von Apo B scheint diese Tatsache maskiert zu werden. In den VLDL tritt zwar Apo E bereits als naszierendes Apolipoprotein auf, jedoch wird im Verlauf der Infusion weiteres Apo E von HDL-Partikeln übertragen, wie hier auch die sinkenden Apo E-Konzentrationen der HDL-Fraktion zeigen.

Ein Ansteigen des Apo E-Gehaltes sowohl in den HDL-Partikeln als auch im Plasma nach Abschluss der Lipidinfusion könnte auch als Hinweis darauf gewertet werden, dass die Leber mit Hilfe naszierender HDL den HDL-Pool einschließlich dessen Apolipoproteine wieder auffüllt oder auch, dass die HDL-Partikel über den Reversen Cholesterintransport wieder Apo E erhalten (MAHLEY 1988). Hierbei müsste jedoch parallel zum Ansteigen der Apo E-Fraktion ein Ansteigen der Apo A-Partikel erfolgen, der in der vorliegenden Untersuchung nicht erkennbar war.

6 Schlußfolgerungen

Die vorliegende Untersuchung hatte zum Ziel, die Einflüsse eines intravenösen Triglycerid-Clamps auf das Lipidtransportsystem nachzuvollziehen. Hierzu wurden stoffwechselgesunden Probanden 500mg/dl einer 30%igen Fettemulsion über sechs Stunden infundiert und die Konzentrationen der Apolipoproteine AI, AII, B, CIII und E im Plasma und den Lipoproteindichteklassen bestimmt. Zusätzlich zur Apolipoproteinanalyse im Gesamtplasma und den Lipoproteinfraktionen wurden die Apo B-freien Fraktionen untersucht, da zugeführte künstliche Emulsionspartikel kein Apo B enthalten oder aufnehmen.

Lipidemulsionen zur parenteralen Anwendung bestehen aus künstlichen Chylomikronen, sie enthalten aber keine Apolipoproteine, kein freies Cholesterin und im Kern keine Cholesterinester. Daher stellt eine Aufnahme von Apolipoproteinen aus dem Blut der Probanden eine Grundvoraussetzung für eine Metabolisierung der Lipidemulsionen dar. Die intravenös zugeführte Lipidemulsion wurde von allen Probanden ohne Probleme metabolisiert. Es bestätigte sich die bereits mehrfach nachgewiesene Eingliederung der künstlichen Chylomikronen in den Lipidstoffwechsel.

Die Eingliederung erfolgt wie nach der oralen Fettaufnahme über eine Übertragung der Apolipoproteine CIII und E von HDL-Partikeln auf die in der Chylomikronenfraktion flotierenden Partikel. In dieser Fraktion sind nach parenteraler Fettbelastung nicht nur die künstlichen Emulsionspartikel zu finden, sondern vermutlich auch endogen durch die Leber frisch synthetisierte VLDL, wie die Bestimmung des Apo B belegt. Apo B ist auch in der Chylomikronen-NON-B-Fraktion zu finden, obwohl es auf Grund der fehlenden Apo B-Ausstattung künstlicher Emulsionspartikel dort nicht nachweisbar sein dürfte. Da Apo B fest mit seinen Partikeln verbunden ist und nicht zwischen den Fraktionen ausgetauscht wird, kann sein Vorkommen nur endogenen Ursprungs sein und beruht auf einer Vermischung der Partikel der künstlichen Chylomikronen mit triglyzeridreichen VLDL-Partikeln. Lediglich ein Teil des Apo B könnte als Apo B48 neu von der Leber synthetisiert worden sein. Dies wäre nur durch aufwändige immunhistochemische Untersuchungen zu klären, die zudem nicht immer exakte Ergebnisse liefern.

Die Aufnahme von Apo CIII aus der HDL-Fraktion auf die Partikel der Chylomikronenfraktion ist bedeutsam, da hierdurch indirekt (über eine Hemmung der Lipoproteinlipase) eine vorzeitige Aufnahme der triglyzeridreichen Partikel verhindert wird.

Die Konkurrenz von Apo B und Apo E um den Apo B/E-Rezeptor der LDL-Partikel ließ sich durch einen Vergleich der Apo B-haltigen mit den NON-B-Fraktionen nachvollziehen. Apo E der NON-B-Fraktionen stieg während der gesamten Infusionsdauer an, während seine Konzentration in den Apo B-haltigen Fraktionen weitgehend unverändert blieb.

Eine weitere Beobachtung der vorliegenden Untersuchung stellte ein leicht gesteigener Apo AI-Gehalt der Chylomikronenfraktion dar. Dieser beruht vermutlich auf einer Aufnahme von Apo AI durch die Emulsionspartikel aus naszierenden, diskoidalen HDL aus der Leber, da in der HDL-NON-B-Fraktion ein vorübergehender Abfall der Apo AI-Konzentration auftrat. Eventuell konkurrieren auch zunächst die durch die Leber Apo AI-beladenen VLDL-Partikel mit den Emulsionspartikeln um die Lipolyse und geben ihr Apolipoprotein nicht sofort bei ihrem Eintritt in die Blutbahn an die HDL ab.

Abschließend kann festgestellt werden, dass die Verstoffwechslung der künstlichen Emulsionspartikeln wie die Metabolisierung nach oraler Fettaufnahme erfolgt. Es ist weder durch die lang dauernde Erhöhung des Triglyceridspiegels auf 500mg/dl noch die 30%ige Konzentration der Lipidemulsion eine Überlastung des Lipidstoffwechsels erkennbar. Diese Tatsache und – soweit bisher beurteilbar – gute Verträglichkeit der Lipidemulsionen lassen Langzeitversuche wünschenswert erscheinen, denn im Rahmen der parenteralen Ernährung bietet sich durch die intravenöse Fettzufuhr eine Möglichkeit zur Applikation eines hochenergetischen Substrats bei einem vergleichsweise geringen Flüssigkeitsvolumen.

7 Zusammenfassung

An 14 stoffwechselgesunden Probanden beiderlei Geschlechts im Alter von 29 bis 62 Jahren (Durchschnittsalter $47,4 \pm 10,08$ Jahre) wurden die Auswirkungen einer intravenösen Lipidinfusion auf die Zusammensetzung der Apolipoproteine im Plasma und den einzelnen Lipidfraktionen sowie im NON-B-Plasma und den NON-B-Fractionen untersucht. Den Probanden wurde über sechs Stunden eine 30%ige Lipidemulsion (INTRALIPID[®]) infundiert. Während der ersten halben Stunde wurde ein möglichst rascher Anstieg der Plasma-Triglycerid-Konzentration auf 500mg/dl angestrebt und der Spiegel über die weitere Infusionsdauer mit Hilfe regelmäßiger Blutkontrollen konstant auf dieser Höhe gehalten („Triglycerid-Clamp“).

Zu den Zeitpunkten 0h (vor Infusionsbeginn), 1h, 3h und 6h (nach Infusionsbeginn) sowie 9h (nach Infusionsende) wurden die Konzentrationen von Apo AI, AII, B, CIII und E im Plasma und den durch Ultrazentrifugation gewonnenen Lipoproteinfraktionen bestimmt. Die gleichen Bestimmungen (mit Ausnahme von Apo B) wurden in den Apolipoprotein-B-freien Fraktionen durchgeführt, die mittels Immunpräzipitation gewonnen wurden.

Die statistische Auswertung des erhobenen Datenmaterials erfolgte mit Hilfe der Berechnung der Mittelwerte und Standardabweichungen. Nach Überprüfung der Normalverteilung wurden zur Untersuchung von Unterschieden bzw. Zusammenhängen zwischen einzelnen Parametern statistische Tests eingesetzt (Bereinigung der Ergebnisse durch die Holm-Korrektur, t-Test, Wilcoxon-Test, Pillais-Hotellings-Wilks-Test (PHW), einfaktorielle Varianzanalyse ANOVA und Friedman two-way ANOVA-Test).

Die Verstoffwechslung der parenteral zugeführten Lipidemulsionspartikel erfolgte entsprechend den natürlich vom Organismus gebildeten Chylomikronen. Dies bedeutet, dass die künstlichen Chylomikronen, die a priori keine Apolipoproteine enthalten, diese von anderen Lipoproteinen akquirieren müssen.

Aus den Beobachtungen der Apolipoproteine im Plasma sowie in den einzelnen Dichtefractionen konnten die Ergebnisse vorangegangener Lipidbelastungsstudien bestätigt werden. Weder im Plasma noch in der HDL-Fraktion fanden während des gesamten Untersuchungszeitraums statistisch signifikante Änderungen der Apo AI-Konzentration statt. Es war jedoch nach Beginn der Infusionen ein leichter Anstieg des Apo AI-Gehaltes in der Chylomikronenfraktion zu verzeichnen. Ursache hierfür ist vermutlich eine Vermischung von Emulsions- und VLDL-Partikeln innerhalb der Chylomikronen-Dichteklasse. Hierfür spricht auch ein hoher Anteil an Apo B in der Chylomikronenfraktion.

Ein Absinken des Apo CIII in der HDL-Fraktion spricht für einen Transfer des Apolipoproteins auf die triglyceridreichen Chylomikronenfraktionen, der durch eine hohe Affinität der Phospholipidaußenschicht der Emulsionspartikel begünstigt wird.

Parallel zu einem Anstieg des Apo E in den Chylomikronen sank dessen Konzentration in den HDL-Partikeln ab. Vermutlich wurde Apo E von den HDL-Partikeln auf die triglyceridreichen Fraktionen übertragen.

Im NON-B-Plasma und in den NON-B-Lipiddichteklassen verhielten sich die Konzentrationen der einzelnen Apolipoproteine weitgehend wie in den Apo-B-enthaltenden Fraktionen. Als wesentlicher Unterschied wurde in der LDL-NON-B-Fraktion ein deutlicher Anstieg von Apo E erkennbar, der in der LDL-Fraktion ausblieb. D.h. dass hier durch die fehlende Konkurrenz von Apo B und Apo E um den Apo B/E-Rezeptor auch eine Konkurrenz der LDL- und VLDL-Partikel um diesen Rezeptor nicht mehr nachzuweisen war.

Auf Grund der hier erhobenen Resultate kann auf eine problemlose Übernahme der zugeführten Lipidemulsion in den endogenen Stoffwechsel geschlossen werden.

8 Literaturverzeichnis

- ADOLPH, M. (1999): Lipid emulsions in parenteral nutrition. *Ann Nutr Metab* 43: 1-13.
- ASAMI, H., IRIYAMA, K. (1990): In vitro transfer of apolipoproteins from plasma lipoprotein to artificial lipid particles. *Nutrition* 6: 143-145.
- AUFENANGER, J., KATTERMANN, R. (1995): Pathobiochemie und klinisch-chemische Diagnostik der Stoffwechselerkrankungen. Lipid- und Lipoproteinstoffwechsel. In: H. GREILING und A. M. H. GRESSNER (Hrsg.): *Lehrbuch der klinischen Chemie und Pathobiochemie*. Schattauer, Stuttgart. 3. Aufl.: 300-360
- BARR, S. I., KOTTKE, B. A., MAO, S. T. (1981): Postprandial exchange of apolipoprotein CIII between plasma lipoproteins. *Am J Clin Nutr* 34: 191-198.
- BEISIEGEL, U., PATSCH, J. R. (1995): Chylomikronämie. In: P. SCHWANDT und W. O. H. RICHTER (Hrsg.): *Handbuch der Fettstoffwechselstörungen*. Schattauer, Stuttgart: 227-249
- BLUM, C. B. (1982): Dynamics of apolipoprotein E metabolism in humans. *J Lipid Res* 23: 1308-1317.
- BRECKENRIDGE, W. C. (1985): The catabolism of very low density lipoproteins. *Can Biochem Cell Biol* 63: 890-897.
- BREWER, H. B. (1981): Current concepts of the molecular structure and metabolism of human apolipoproteins and lipoproteins. *Klin Wschr* 59: 1023-1035.
- BROWN, S. M., GOLDSTEIN, J. L. (1983): Lipoprotein metabolism in the macrophage: Implication for cholesterol deposition in atherosclerosis. *Ann Rev Biochem* 52: 223-261.

- CARPENTIER, Y. A. (1989): Intravascular metabolism of fat emulsions. Clin Nutr 8: 115-1255.
- CARPENTIER, Y. A., DUPONT, I. E. (2000): Advances in intravenous lipid emulsions. World J Surg 24: 1493-1497.
- CARPENTIER, Y. A., RICHELLE, M., BIHAIN, B. E., DAHLAN, W., HAUTMONT, D., DECKELBAUM, R. J. (1987): Interactions between exogenous fat and plasma/lipoproteins. Infusionstherapie 14: 29-32.
- CHO, K. H., DURBIN, D. M., JONAS, A. (2001): Role of individual amino acids of apolipoprotein A-I in the activation of lecithin:cholesterol acyltransferase and in HDL rearrangements. J Lipid Res 42: 379-389.
- COHN, J. S., McNAMARA, J. R., COHN, S. D., ORDOVAS, J. M., SCHAEFER, E. J. (1988): Plasma apolipoprotein changes in the triglyceride-rich lipoprotein fraction of human subjects fed a fat-rich meal. J Lipid Res 29: 925-936.
- COOTE, A. (1998): Einfluss einer 30%igen Fettemulsion bei konstant erhöhtem Triglyceridspiegel (i.v. Triglycerid-Clamp) auf den Lipid- und Lipoproteinstoffwechsel. Diplomarbeit, Gießen.
- CROOK, M. A. (2000): Lipid clearance and total parenteral nutrition: The importance of monitoring plasma lipids. Nutrition 16: 774-775.
- DEEB, S. S., CHEUNG, M. C., PENG, R., WOLF, A. C., STERIN, R., ALBERS, J. J., KNOPP, R. H. (1991): A mutation in the human apolipoprotein AI gene. Dominant effect on the level and characteristics of plasma high density lipoproteins. J Biol Chem 266: 13654-13660.
- DEMANT, T., SHEPHERD, J., PACKARD, C. J. (1988): Very low density lipoprotein apolipoprotein B metabolism in humans. Klin Wschr 66: 703-712.

- DOOLITTLE, M., LeBOEUF, R. C., WARDEN, C. H., BEE, L., LUSIS, A. J. (1990): A polymorphism of the apolipoprotein All gene affecting apoAll translational efficiency controls high density lipoprotein size and composition. *J Biol Chem* 265: 16480-16488.
- DUCHATEAU, P. N., PULLINGER, C. R., CHO, M. H., ENG, C., KANE, J. P. (2001): Apolipoprotein L gene family. Tissue-specific expression, splicing, promoter regions; discovery of a new gene. *J Lipid Res* 42: 620-630.
- DUPONT, I. E., CARPENTIER, Y. A. (1999): Clinical use of lipid emulsions. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2: 139-145.
- DUPONT, J. (1990): Lipids. In: M. L. H. BROWN (Hrsg.): Present knowledge in nutrition. International Life Sciences Institute, Nutrition Foundation. 6. Aufl.: 56-66
- ECKART, J., NEESER, G., ADOLPH, M. (1986): Stoffwechsel- und Umsatzuntersuchungen unter parenteraler Fettzufuhr. *Klinische Ernährung* 21: 50-70.
- EDGE, S. B., HOEG, J. M., SCHNEIDER, P. D., BREWER, H. B. (1985): Apolipoprotein B synthesis in humans: Liver synthesizes only apolipoprotein B-100. *Metabolism* 34: 726-730.
- EHNHOLM, C., MAHLEY, R. W., CHAPPELL, D. A., WEISGRABER, D. H., LUDWIG, E., WITZTUM, J. L. (1984): Role of apolipoprotein E in the lipolytic conversion of beta-very low density lipoproteins to low density lipoproteins in type III hyperlipoproteinämia. *Proc Natl Acad Sci USA* 81: 5566-5570.
- EISENBERG, S. (1984): High density lipoprotein metabolism. *J Lipid Res* 25: 1017-1058.
- ELLSWORTH, J. L., ERICKSON, S. K., COOPER, A. D. (1986): Very low density lipoprotein synthesis and secretion by the human hepatoma cell line Hep-G2: Effect of free fatty acid. *J Lipid Res* 27: 858-875.

- FRANCESCHINI, G., MADERNA, P., SIRTORI, C. R. (1991): Reverse cholesterol transport: Physiology and pharmacology. *Atherosclerosis* 88: 99-107.
- FRUCHART, J. C., DURIEZ, P. (1995): The important role of apolipoprotein C-III in lipoprotein metabolism. *Seances Soc Biol Fil* 189: 889-897.
- GARNACHO MONTERO, J., SHOU, J., ORTIZ LEYBA, C., JIMENEZ JIMENEZ, F. J., DALY, J. M. (1996): Lipids and immune functions. *Nutr Hosp* 11: 230-237.
- GINSBERG, H. N., LE, N. A., GOLDBERG, I. J., GIBSON, J. C., RUBINSTEIN, A., WANG-IVERSON, P., NORUM, R. A., BROWN, W. V. (1986): Apolipoprotein B metabolism in subjects with deficiency of apolipoproteins CIII und AI. Evidence that apolipoprotein CIII inhibits catabolism of triglyceride-rich lipoproteins by lipoprotein lipase in vivo. *J Clin Invest* 78: 1287-1295.
- GOFF, D. C., GOTTO, A. M. (1995): Störungen des Lipoproteinstoffwechsels und ihre Auswirkungen auf das Herz-Kreislaufsystem. In: P. SCHWANDT und W. O. H. RICHTER (Hrsg.): *Fettstoffwechselstörungen*. Schattauer, Stuttgart: 104-118
- GOFMANN, J. W., LINDGREN, F. T., ELLIOT, H. (1949): Ultracentrifugal studies on lipoproteins. *J Biol Chem* 179: 973-979.
- GOLDBERG, I. J., SCHERALDI, C. A., YACOUB, L. K., SAXENA, U., BISGAIER, C. L. (1990): Lipoprotein apo C-II activation of lipoprotein lipase: Modulation by apolipoprotein A-IV. *J Biol Chem* 265: 4266-4272.
- GOTTO, A. M., PHIL, D. (1990): Interrelationship of triglycerides with lipoproteins and high-density lipoproteins. *Am J Cardiol* 66: 20-23.
- GREEN, P. H. R., GLICKMAN, R. M., SAUDER, C. D., BLUM, C. B., TALL, A. R. (1979): Human intestinal lipoproteins. Studies in chyluric subjects. *J Clin Invest* 64: 233-242.

- HAMILTON, R. L. (1983): Hepatic secretion of plasma lipoproteins. In: H. GLAUMANN, J. PETERSC. H. REDMAN (Hrsg.): Plasma protein secretion by the liver. Academic Press, New York: 357-374
- HAMILTON, R. L., MOOREHOUSE, A., HAVEL, R. J. (1991): Isolation and properties of nascent lipoproteins from high purified rat hepatocytic Golgi fractions. *J Lipid Res* 32: 529-543.
- HAMILTON, R. L., WILLIAMS, M. C., FIELDING, C. J., HAVEL, R. J. (1976): Discoidal bilayer structure of nascent high density lipoproteins from perfused rat liver. *J Clin Nutr* 58: 667-680.
- HAVEL, R. J. (1994): Triglycerid-rich lipoproteins and atherosclerosis - New perspectives. *Am J Clin Nutr* 59: 795-799.
- HEDRICK, C. C., CASTELLANI, L. W., WONG, H., LUSIS, A. J. (2001): In vivo interactions of apoA-II, apoA-I, and hepatic lipase contributing to HDL structure and antiatherogenic functions. *J Lipid Res* 42: 563-570.
- HULTIN, M., CARNEHEIM, C., ROSENQUIST, K., OLIVECRONA, T. (1995): Intravenous lipid emulsions: Removal mechanisms as compared to chylomicrons. *J Lip Res* 36: 2174-2184.
- IMAIZUMI, K., HAVEL, R. J., FAINARU, M., VIGNE, J. L. (1978): Origin and transport of AI and arginine-rich apolipoprotein in mesenteric lymph of rats. *J Lipid Res* 19: 1039-1047.
- IRIYAMA, K., CARPENTIER, Y. A. (1994): Clinical significance of transfer of apolipoproteins between triacylglycerol-rich particles in lipid emulsions and plasma lipoproteins. *Nutrition* 10: 2552-254.
- KARATHANASIS, S. K. (1992): Lipoprotein mechanisms: High-density lipoprotein. In: A. J. LUSIS, J. L. ROTTErr. S. SPARKES (Hrsg.): Molecular genetics of coronary artery disease. Candidate genes and processes in atherosclerosis. Karger, Basel: 140-171

- KARPE, F., OLIVECRONA, T., WALLDIUS, G., HAMSTEN, A. (1992): Lipoprotein lipase in plasma after oral fat load: Relation to free fatty acid. *J Lip Res* 33: 957-983.
- KASPER, H. (1991): Ernährungsmethodik und Diätetik. Urban & Schwarzenberg, München.
- KOGA, S., YAMANAGA, Y., FUJII, S., YAMAMOTO, K., IBAYASHI, H. (1982): Effects of oral and intravenous fat administration on the levels of apolipoproteins AI, AII und CII in human subjects. *Atherosclerosis* 41: 115-124.
- KOSTNER, G. M., LAGNER, P. (1989): Chemical and physical properties of lipoproteins. In: H. C. CURTIUS und M. h. ROTH (Hrsg.): *Clinical biochemistry - Principles, methods and applications*. de Gruyter, Berlin. 3. Aufl.: 23-54
- KOSTNER, G. M., MÄRZ, W. (1995): Zusammensetzung und Stoffwechsel der Lipoproteine. In: P. SCHWANDT und W. O. H. RICHTER (Hrsg.): *Handbuch der Fettstoffwechselstörungen: Pathophysiologie, Diagnostik, Therapie und Prävention der Dyslipoproteinämien*. Schattauer, Stuttgart: 3-47
- KOVANEN, P. T., BASU, S. K., GOLDSTEIN, S. L., BROWN, M. S. (1979): Low density lipoprotein in binding to membranes prepared from fresh tissues. *Endocrinology* 104: 610-616.
- LE, N. A., GIBSON, J. C., GINSBERG, H. N. (1988): Independent regulation of plasma apolipoprotein CII und CIII concentrations in very low density and high density lipoproteins: Implications for the regulation of the catabolism of these lipoproteins. *J Lipid Res* 20: 669-677.
- LINSHEER, W. G., VERGROESEN, A. J. (1999): Lipids. In: M. E. SHILS, J. A. OLSONM. H. SHIKE (Hrsg.): *Modern nutrition in health and disease*. Lea & Febiger, New York. 9. Aufl.: 1472-1475

- LUETTMANN, S. (1995): Genetische Varianten des ApoCIII - Häufigkeit, Strukturdefekte und Bedeutung für den Lipidstoffwechsel. Dissertation, Münster.
- LULEY, C., KLOER, H. U. (1993): Lexikon - Lipoproteine und Atherosklerose. Knoll, Stuttgart.
- MAGNUN, A. M., MISH, B., GLICKMAN, R. M. (1988): Intracellular apo AI und apo B distribution in rat intestine is altered by lipid feeding. *J Lipid Res* 29: 1107-1116.
- MAHLEY, R. W. (1988): Apolipoprotein E: Cholesterol transport protein with expanding role in cell biology. *Science*: 622-630.
- MAHLEY, R. W., HUSSAIN, M. M. (1991): Chylomicron and chylomicron remnant catabolism. *Curr Opin Lipid* 1: 170-176.
- MAHLEY, R. W., INNERARITY, T. L., RALL, S. C., WEISGRABER, K. H. (1984): Plasma lipoproteins: Apolipoprotein structure and function. *L Lipid Res* 25: 1277-1294.
- McCONATHY, W. J., GESQUIERE, J. C., BASS, H., TARTAR, A., FRUCHART, J. C., WANG, C. S. (1992): Inhibition of LPL activity by synthetic peptides of apo CIII. *J Lipid Res* 33: 995-1003.
- MEDH, J. D., FRY, G. L., BOWEN, S. L., RUBEN, S., WONG, H., CHAPPELL, D. A. (2000): Lipoprotein lipase- and hepatic triglyceride lipase-promoted very low density lipoprotein degradation proceeds via an apolipoprotein e-dependent mechanism. *J Lipid Res* 41: 1858-1871.
- MICHEL, C. (1997): Das Apolipoproteinprofil unter den Bedingungen eines i.v. "Triglycerid-Clamps" und einer i.v. Glucosebelastung bei Probanden und Patienten mit koronarer Herzerkrankung. Diplom-Arbeit, Gießen.

- MILLER, K. W., SMALL, D. M. (1987): Structure of triglyceride-rich lipoproteins: An analysis of core and surface phases. In: A. M. H. GIOTTO (Hrsg.): Plasma lipoproteins. Elsevier, New York: 1-75
- NANJEE, M. N., COOKE, C. J., WONG, J. S., HAMILTON, R. L., OLSZEWSKI, W. L., MILLER, N. E. (2001): Composition and ultrastructure of size subclasses of normal humal peripheral lymph lipoproteins. Quantification of cholesterol uptake by HDL in tissue fluids. *Lipid Res* 42: 639-648.
- PFEIL, P. (1999): Einfluss eines i.v. Triglyceridclamps auf das Apolipoproteinprofil des Plasmas und der Lipoproteine. Diplom-Arbeit, Gießen.
- PITTMANN, R. C., CAREW, T. E., ATTIE, A. D., WITZTUM, J. L., WATANABE, Y., STEINBERG, D. (1982): Receptor-dependent and receptor-independent degradation of low density lipoprotein in normal rabbits and in receptor-deficient mutant rabbits. *J Biol Chem* 257: 7794-8000.
- PUCHSTEIN, C., MORLION, B. (1999): Künstliche Ernährung. In: K. H. BIESALSKI (Hrsg.): Ernährungsmedizin, Stuttgart: 639-656
- REDGRAVE, T. G., CARLSON, L. A. (1979): Changes in plasma very low density and low density lipoprotein content, composition, and size after a fatty meal in normo- and hypertriglyceridemic man. *J Lipid Res* 20: 217-229.
- RIFICI, V. A., EDER, H. A. (1984): A hepatocyte receptor for high density lipoproteins specific for apolipoprotein AI. *Biol chem* 259: 13814-13818.
- SCHMIDT, N. (1997): Apolipoproteinprofil nach oraler Fettbelastung. Untersuchung zum Einfluss von Glucose und Heparin. Diplom-Arbeit, Gießen.

- SCHRICKER, T., GEORGIEFF, M. (1994): Fett in der parenteralen Ernährung. *Anästhesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther* 29: 137-145.
- SCHUMACKER, V., LEMBERTAS, A. (1992): Lipoprotein metabolism: Chylomicrons, very-low-density lipoproteins and low-density lipoproteins. In: A. J. LUSIS, J. I. ROTTEK, S. H. SPARKES (Hrsg.): *Molecular genetics of coronary artery disease. Candidate genes and processes in atherosclerosis*. Karger, Basel: 98-139
- SCHWANDT, P., RICHTER, W. O. H. (1995): *Handbuch der Fettstoffwechselstörungen*. Schattauer, Stuttgart.
- SHELBURNE, F., HANKS, J., MEYERS, W., QUARDFORDT, S. (1980): Effects of apolipoproteins on hepatic uptake of triglyceride emulsion in the rat. *J Clin Invest* 65: 652-658.
- SHILS, M. E. (1999): Parenteral nutrition. In: M. E. SHILS, J. A. OLSON, H. SHIKE (Hrsg.): *Modern nutrition in health and disease*. Lea & Febiger, New York. 9. Aufl.: 1433-1461
- SOUTAR, A. K., GARNER, C. W., NORDEAN-BAKER, H., SPARROW, J. T., JACKSON, R. L., GOTTO, A. M., SMITH, L. C. (1975): Effect of the human plasma apolipoproteins and phosphatidylcholin acyl donor on the activity of lecithine cholesterol acyltransferase. *Biochemistry* 14: 3057-3063.
- STEINBERG, D., PARTHASARATHY, S., CAREW, T. W., KNOO, J. C., WITZTUM, J. L. (1989): Beyond cholesterol. Modification of low density lipoproteins that increase its atherogenicity. *N Engl J Med* 320: 915-924.
- STEINMETZ, A. (1990): Intestinal Apolipoproteinstoffwechsel. *Klin Wschr* 68: 12-18.
- SUCHNER, U. (1991): *Lipide in der parenteralen Ernährung*. Wissenschaftliche Verlagsabteilung der Abbot GmbH, Wiesbaden.

- TALL, A., SAMMETT, D., GRANOT, E. (1986): Mechanisms of enhanced cholesteryl ester transfer from high density lipoproteins to apolipoprotein B-containing lipoproteins during alimentary lipemia. *J Clin Invest* 77: 1163-1172.
- TALL, A. R. (1990): Plasma HDL: Metabolism and relationship of atherogenesis. *J Clin Invest* 86: 379-384.
- ULLMANN, B. (1996): Einfluss eines i.v. "Triglycerid-Clamps" auf die Lipide und Lipoproteine des Plasmas., Diplomarbeit, Gießen.
- WANG, C. S., McCONATHY, W. J., KLOER, H. U., ALAUPOVIC, P. (1985): Modulation of lipoprotein lipase activity by apolipoproteins. *J Clin Invest* 75.
- WEINBERG, F. B., SCANU, A. M. (1982): In vitro reciprocal exchange of apolipoproteins and nonpolar lipids between human high density lipoproteins and an artificial triglyceride-phospholipid emulsion (Intralipid). *Atherosclerosis* 44: 141-152.
- WEINBERG, R. B., SINGH, K. K. (1989): Short-term parenteral nutrition with glucose and Intralipid: Effects on serum lipids and lipoproteins. *Am J Clin Nutr* 49: 794-798.
- WINDLER, E. (1990): Metabolismus von Chylomikronen und Very Low Lipoproteinen. *Klin Wschr* 68: 19-22.
- WINDLER, E., CHAO, Y. S., HAVEL, R. J. (1980): Regulation of the hepatic uptake of triglyceride-rich lipoproteins in the rat. *J Biol Chem* 255: 8303-8307.
- WOLFRAM, G. (1983): Clearance und Verwertung infundierter Fettemulsionen. *Infusionstherapie* 10: 120-126.

9 Anhang

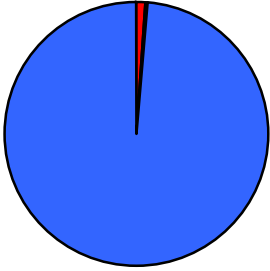

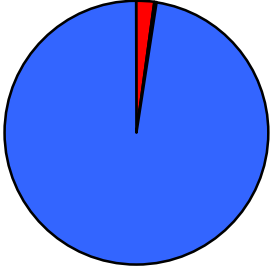

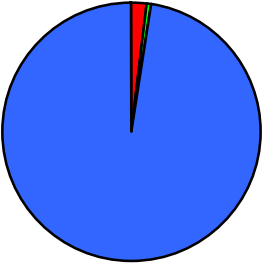

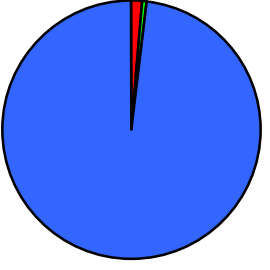

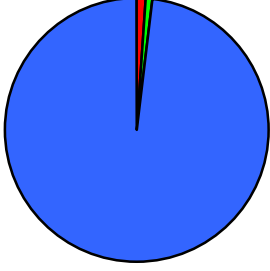

Zeitpunkt	Apolipoprotein AI-Gehalt in den einzelnen Lipoproteinfraktionen	mg/dl	mean	min	max	SD
0,0 h	 	Chylo	1,59			
		VLDL	0,27			
		HDL	137,25			
1,0 h	 	Chylo	3,15			
		VLDL	0,31			
		HDL	136,22			
3,0 h	 	Chylo	2,74			
		VLDL	0,60			
		HDL	135,89			
6,0 h	 	Chylo	1,96			
		VLDL	0,72			
		HDL	136,42			
9,0 h	 	Chylo	1,49			
		VLDL	1,11			
		HDL	141,17			

Abbildung 9.1: Apolipoprotein AI-Gehalt in den einzelnen Lipoproteinfraktionen

Zeitpunkt	Apolipoprotein AII-Gehalt in den einzelnen Lipoproteinfraktionen	mg/dl	mean	min	max	SD
0,0 h		Chylo	0,68			
		VLDL	0,47			
		HDL	34,18			
1,0 h		Chylo	0,85			
		VLDL	0,43			
		HDL	32,69			
3,0 h		Chylo	0,77			
		VLDL	0,46			
		HDL	32,86			
6,0 h		Chylo	1,40			
		VLDL	0,52			
		HDL	33,43			
9,0 h		Chylo	0,71			
		VLDL	0,59			
		HDL	34,24			

Abbildung 9.2:

Apolipoprotein AII-Gehalt in den einzelnen Lipoproteinfraktionen

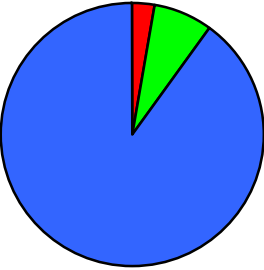

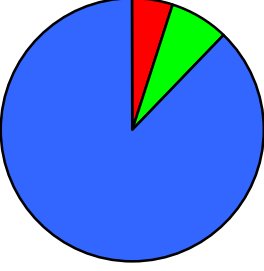

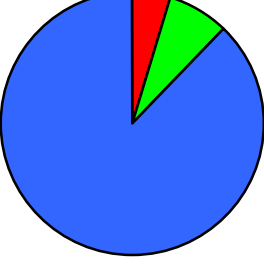

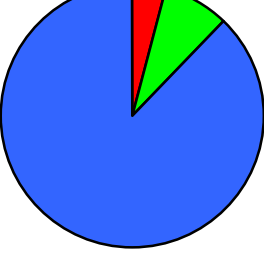

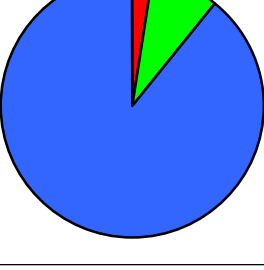

Zeitpunkt	Apolipoprotein B-Gehalt in den einzelnen Lipoproteinfraktionen	mg/dl	mean	min	max	SD
0,0 h	 	Chylo VLDL HDL	3,64 10,02 123,79			
1,0 h	 	Chylo VLDL HDL	6,62 9,89 118,35			
3,0 h	 	Chylo VLDL HDL	6,50 10,35 119,76			
6,0 h	 	Chylo VLDL HDL	5,77 11,61 125,03			
9,0 h	 	Chylo VLDL HDL	3,43 12,09 127,08			

Abbildung 9.3: Apolipoprotein B-Gehalt in den einzelnen Lipoproteinfraktionen

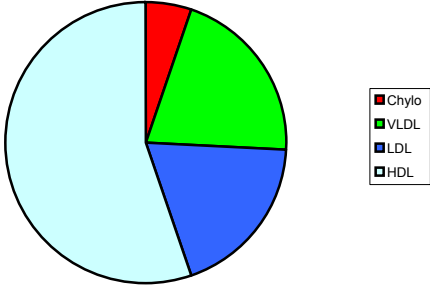
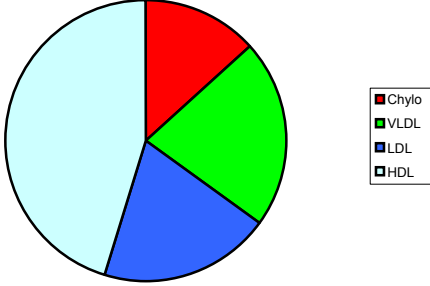
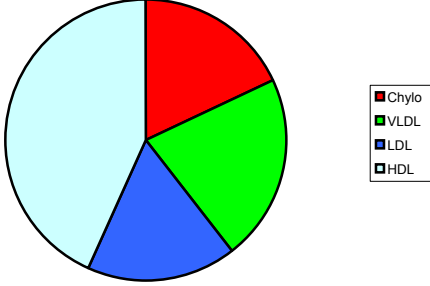
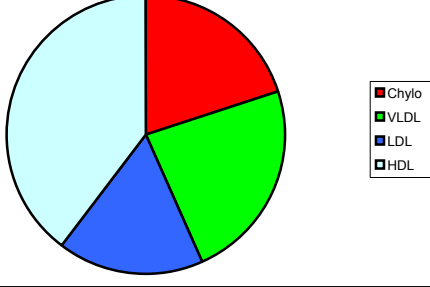
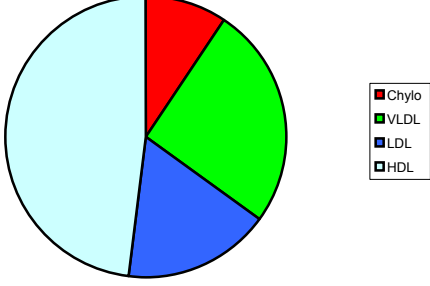
Zeitpunkt	Apolipoprotein CIII-Gehalt in den einzelnen Lipoproteinfraktionen	mg/dl	mean	min	max	SD
0,0 h		Chylo	1,65			
		VLDL	6,25			
		LDL	5,84			
		HDL	16,91			
1,0 h		Chylo	3,18			
		VLDL	5,18			
		LDL	4,72			
		HDL	10,78			
3,0 h		Chylo	4,10			
		VLDL	4,87			
		LDL	3,88			
		HDL	9,861			
6,0 h		Chylo	4,43			
		VLDL	5,21			
		LDL	3,79			
		HDL	8,83			
9,0h		Chylo	2,31			
		VLDL	6,38			
		LDL	4,17			
		HDL	11,93			

Abbildung 9.4: Apolipoprotein CIII-Gehalt in den einzelnen Lipoproteinfraktionen

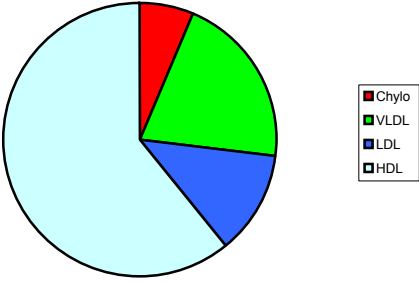
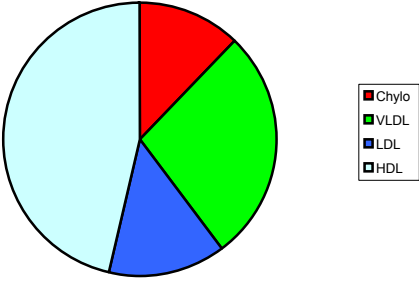
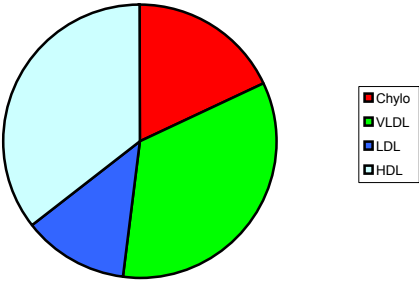
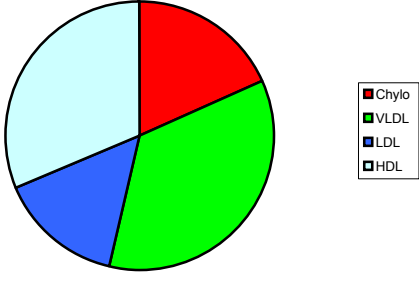
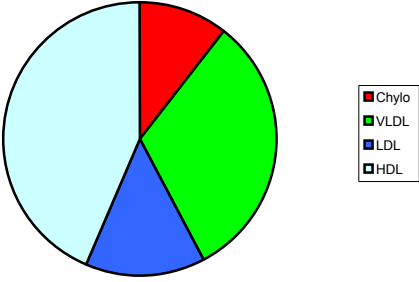
Zeitpunkt	Apolipoprotein E-Gehalt in den einzelnen Lipoproteinfraktionen	mg/dl	mean	min	max	SD
0,0 h		Chylo	0,27			
		VLDL	0,87			
		LDL	0,52			
		HDL	2,56			
1,0 h		Chylo	0,47			
		VLDL	1,06			
		LDL	0,54			
		HDL	1,79			
3,0 h		Chylo	0,72			
		VLDL	1,34			
		LDL	0,50			
		HDL	1,415			
6,0 h		Chylo	0,76			
		VLDL	1,44			
		LDL	0,62			
		HDL	1,28			
9,0 h		Chylo	0,47			
		VLDL	1,41			
		LDL	0,63			
		HDL	1,94			

Abbildung 9.5:

Apolipoprotein E-Gehalt in den einzelnen Lipoproteinfraktionen

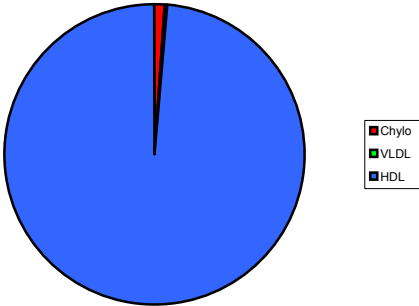
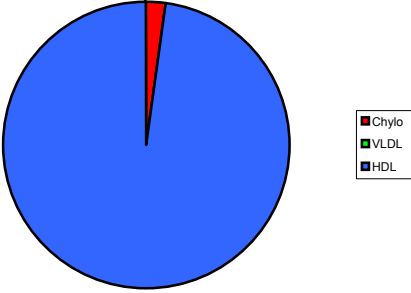
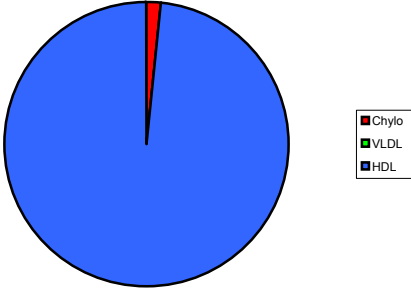
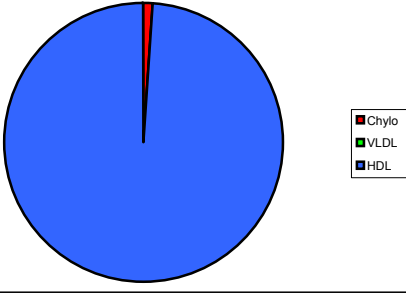
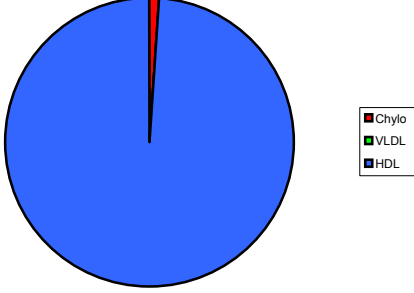
Zeitpunkt	Apolipoprotein AI-Gehalt in den einzelnen Lipoprotein-NON-B-Fractionen	mg/dl	mean	min	max	SD
0,0 h		Chylo VLDL HDL	1,60 0,26 143,03			
1,0 h		Chylo VLDL HDL	3,11 0,22 140,92			
3,0 h		Chylo VLDL HDL	2,07 0,25 128,56			
6,0 h		Chylo VLDL HDL	1,43 0,26 139,18			
9,0h		Chylo VLDL HDL	1,44 0,29 143,48			

Abbildung 9.6:

Apolipoprotein AI-Gehalt in den einzelnen Lipoprotein-NON-B-Fractionen

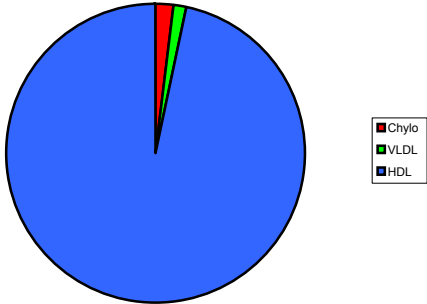
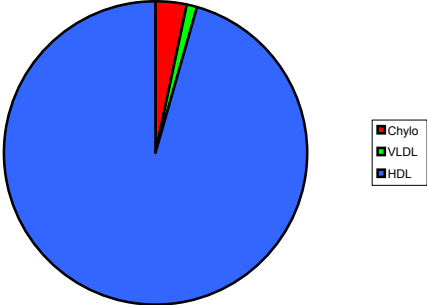
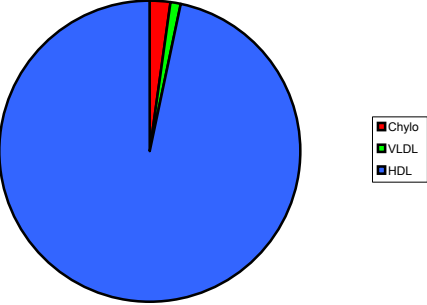
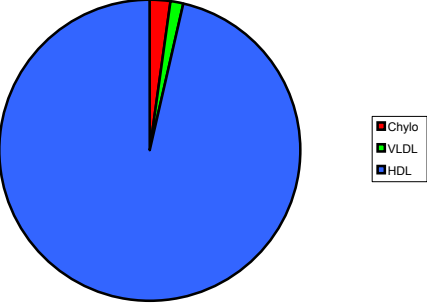
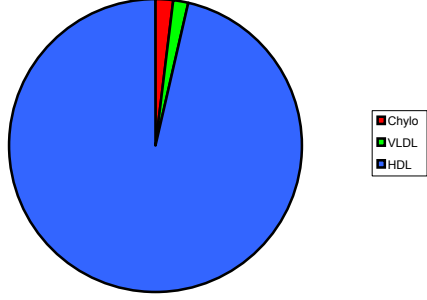
Zeitpunkt	Apolipoprotein AII-Gehalt in den einzelnen Lipoprotein-NON-B-Fractionen	mg/dl	mean	min	max	SD
0,0 h		Chylo	0,73			
		VLDL	0,49			
		HDL	35,88			
1,0 h		Chylo	1,19			
		VLDL	0,44			
		HDL	34,28			
3,0 h		Chylo	0,71			
		VLDL	0,40			
		HDL	32,19			
6,0 h		Chylo	0,78			
		VLDL	0,46			
		HDL	33,63			
9,0h		Chylo	0,75			
		VLDL	0,53			
		HDL	35,08			

Abbildung 9.7:

Apolipoprotein AII-Gehalt in den einzelnen Lipoprotein-NON-B-Fractionen

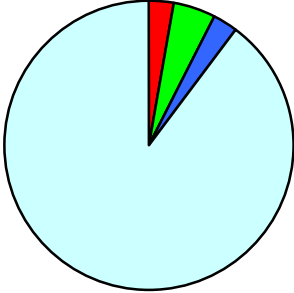
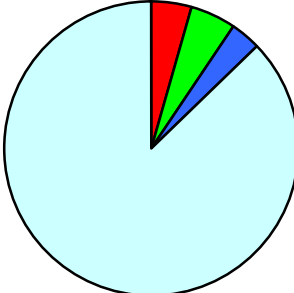
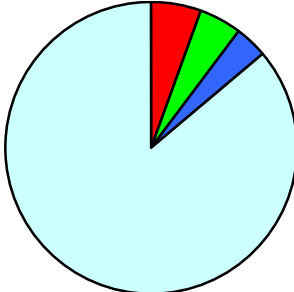
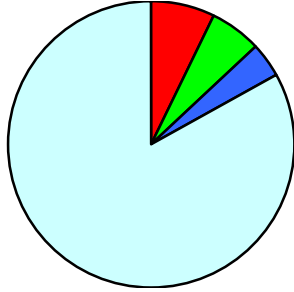
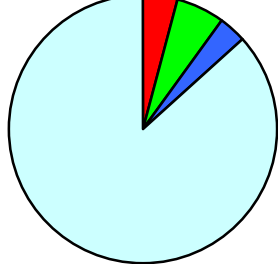
Zeitpunkt	Apolipoprotein CIII-Gehalt in den einzelnen Lipoprotein-NON-B-Fractionen	mg/dl	mean	min	max	SD
0,0 h		Chylo	0,33			
		VLDL	0,54			
		LDL	0,32			
		HDL	0,20			
1,0 h		Chylo	0,32			
		VLDL	0,37			
		LDL	0,23			
		HDL	6,33			
3,0 h		Chylo	0,31			
		VLDL	0,28			
		LDL	0,21			
		HDL	4,876			
6,0 h		Chylo	0,48			
		VLDL	0,39			
		LDL	0,27			
		HDL	5,57			
9,0h		Chylo	0,33			
		VLDL	0,47			
		LDL	0,25			
		HDL	6,82			

Abbildung 9.8: Apolipoprotein CIII-Gehalt in den einzelnen Lipoprotein-NON-B-Fractionen

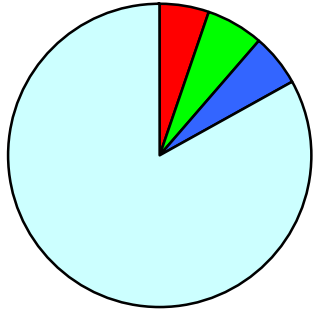

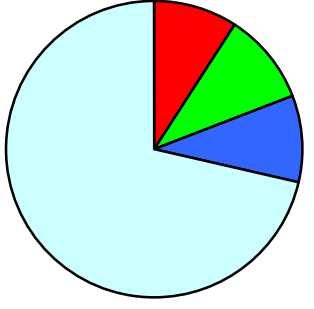

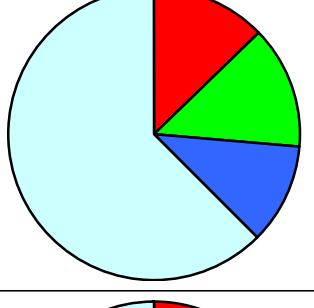

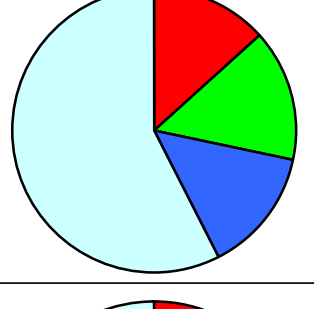

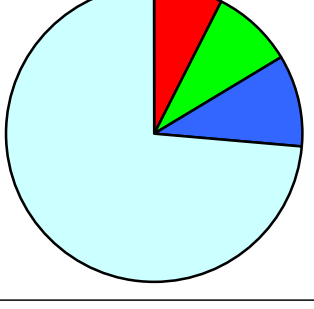

Zeitpunkt	Apolipoprotein E-Gehalt in den einzelnen Lipoprotein-NON-B-Fractionen	mg/dl	mean	min	max	SD
0,0 h	 	Chylo	0,17			
		VLDL	0,20			
		LDL	0,18			
		HDL	2,70			
1,0 h	 	Chylo	0,27			
		VLDL	0,30			
		LDL	0,27			
		HDL	2,10			
3,0 h	 	Chylo	0,33			
		VLDL	0,35			
		LDL	0,29			
		HDL	1,618			
6,0 h	 	Chylo	0,36			
		VLDL	0,40			
		LDL	0,38			
		HDL	1,55			
9,0h	 	Chylo	0,23			
		VLDL	0,27			
		LDL	0,31			
		HDL	2,27			

Abbildung 9.9:

Apolipoprotein E-Gehalt in den einzelnen Lipoprotein-NON-B-Fractionen

Informationen für Probandinnen und Probanden

zur Studie

„EINFLUSS EINER FETTEMULSION BEI KONSTANT ERHÖHTEM TRIGLYCERIDSPIEGEL AUF DEN LIPID- UND LIPOPROTEINSTOFFWECHSEL“

Liebe Probandin, lieber Proband,

Sie haben Ihr Interesse bekundet, an der Studie „EINFLUSS EINER FETTEMULSION BEI KONSTANT ERHÖHTEM TRIGLYCERIDSPIEGEL AUF DEN LIPID- UND LIPOPROTEINSTOFFWECHSEL“ teilzunehmen. Hierzu möchten wir Ihnen einige Informationen geben:

1. Einleitung

Diese Studie hat zum Ziel, eine schnelle und zuverlässige Methode zur Bestimmung des Triglyceridspiegels (Fettgehaltes) des Blutes zu etablieren. Eine solche Methode erleichtert die Überwachung des Einsatzes von Fettemulsionen bei parenteraler (intravenöser) Ernährung und ermöglicht dem Arzt schnell auf Veränderungen des Triglyceridspiegel zu reagieren.

Mit Hilfe dieser Methoden wollen wir, im Rahmen dieser Studie, weiter versuchen einen konstanten, gegenüber dem Normalwert leicht erhöhten Triglyceridspiegel von 500 mg/dl einzustellen. Hierbei wollen wir beobachten wie, insbesondere die Phospholipide, die die Fette in der Emulsion emulgieren und so vor einem „aufrahmen“ schützen, verstoffwechselt werden. Wir wollen untersuchen in welchen Lipoproteinfraktionen des Blutes sich diese Bestandteile der Emulsion anreichern.

2. Ablauf der Studie

Zunächst werden Ihre für die Studie relevanten persönlichen Daten erhoben: Geburtsdatum, Körpergröße, Körpergewicht. Sie erhalten eine Probandennummer für die Dauer der Studie. Die Untersuchung dauert insgesamt ungefähr 9 Stunden (von ca. 9:00 Uhr bis 18:00 Uhr).

Vor der Untersuchung sollte eine 12-stündige Nahrungskarenz eingehalten werden (über Nacht fasten).

Ihnen wird zu Beginn der Studie in den rechten und den linken Arm je eine Venenverweilkanüle (Braunüle) gelegt. Die eine Braunüle dient zur Applikation der Fettemulsion, während die andere Braunüle erlaubt venöses Blut für die durchzuführenden Tests zu entnehmen.

Die Applikation der Fettemulsion erfolgt kontinuierlich über die Dauer von 6 Stunden. Vor Applikationsbeginn, sowie während der Infusion und 3 Stunden nach Infusionsende werden Ihnen immer wieder (in 10 bzw. 20-minütigem Abstand) kleine Blutmengen entnommen um den Triglyceridspiegel des Blutes zu kontrollieren. Außerdem werden 6-mal etwas größere Blutmengen entnommen, um Lipoproteinfraktionen zu analysieren. Während der Untersuchung wird Ihnen eine Gesamtblutmenge von ca. 150 ml Blut entnommen. Während der gesamten Untersuchung werden Ihr Blutdruck, Ihr Puls und Ihr Blutbild immer wieder kontrolliert. Außerdem werden wir Ihnen Fragen zu Ihrer allgemeinen Befindlichkeit stellen. Dies soll der Absicherung einer guten Verträglichkeit der Fettapplikation dienen.

3. Mögliche unerwünschte Wirkungen

Die gelegten Kanülen können lokal an den Einstichstellen leichte Reizungen verursachen. Unter Umständen bildet sich auch ein blauer Fleck an dieser Stelle.

4. Datenschutz

Die Vertraulichkeit der Daten gemäß den Datenschutzbestimmungen und die ärztliche Schweigepflicht sind gewährleistet.

5. Freiwilligkeit

Ihre Teilnahme an der Studie ist freiwillig. Ihre Zustimmung kann jederzeit ohne nachteilige Folgen für Sie widerrufen werden.

6. Auskunft

Der Hauptuntersuchende und die an der Studie beteiligten sonstigen Untersuchenden beantworten der Probandin bzw. dem Probanden auftretende Fragen.

7. Versicherung

Für die Studie besteht ein Versicherungsschutz.

Die Erkenntnisse, die aus dieser Studie gewonnen werden, können später im Rahmen der Diagnostik und Ernährungstherapie für Patienten von Bedeutung sein. Wir möchten uns für Ihre Teilnahme an dieser Studie sehr herzlich bedanken.

Mit freundlichen Grüßen

(Prof. Dr. med H.-U. Klör
III. Med. Klinik und Poliklinik,
Justus-Liebig-Universität Gießen)

Einverständniserklärung

zur Teilnahme an der Studie

„EINFLUSS EINER FETTEMULSION BEI KONSTANT ERHÖHEM
TRIGLYCERIDSPIEGEL AUF DEN LIPID- UND
LIPOPROTEINSTOFFWECHSEL“

Name: _____ Vorname: _____

Geb.Datum: _____ Patientennr.: _____

Ich, _____,
(Vorname, Name)

(Anschrift)

bin einverstanden an der o.g. Studie teilzunehmen.

Ich bin aufgeklärt worden über Ziele der o.g. Studie, die praktische Durchführung, den zu erwartenden Nutzen, die möglichen Risiken und die mit ihr verbundenen Belastungen.

Ich bin darüber informiert worden, dass für den Fall einer Schädigung eine Versicherung abgeschlossen wurde.

Ich bin darüber informiert worden, dass die erhaltenen Daten den Bestimmungen des Datenschutzgesetzes unterliegen. Eine Speicherung der persönlichen Daten und Untersuchungsbefunde sowie ihre Auswertung zu wissenschaftlichen Zwecken stimme ich zu.

Ich bin berechtigt, jederzeit ohne Nachteile aus der Studie auszusteigen.

Ich habe zu diesem Zeitpunkt keine weiteren Fragen mehr.

Ich habe eine Kopie der schriftlichen Aufklärung und dieser Einverständniserklärung erhalten.

Ort

Datum

Unterschrift des Patienten

Untersuchender:

Ort

Datum

Unterschrift

Danksagung

Zum Abschluß danke ich allen, die zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen haben:

Herrn Prof. Dr. H.-U. Klör für die Vergabe des Themas,

Herrn Dr. M. Hollenhorst für seine Hilfe bei der statistischen Auswertung

und ganz besonders Frau Dr. S. Hahn für die große Hilfsbereitschaft und die exzellente Betreuung.

Lebenslauf

Name:	Regina Anita Hardt, geb. Schrenk	
Geburtsdatum:	27.05.1958	
Geburtsort:	Burgsolms	
Staatsangehörigkeit:	deutsch	
Familienstand:	verheiratet, ein Kind	
Schulische Laufbahn:	1964:	Einschulung
	1977:	Allgemeine Hochschulreife
Studium	1978-1979:	Praktikum für das Studium der Haushalts- und Ernährungswissenschaften bei der Fa. Hensoldt
	1979 -1982:	Studium der Haushalts-und Ernährungs- wissenschaften an der Justus-Liebig- Universität Gießen
Berufsausbildung:	1982 - 1984:	Ausbildung zur Medizinisch-Technischen Assistentin an der JLU-Gießen
	1984:	Staatsexamen
Berufstätigkeit:	1984 - 1985:	MTA an der Veterinärklinik der JLU-Gießen
	1985 - 1987:	MTA am Rudolf-Buchheim-Institut für Pharmakologie der JLU-Gießen
Studium:	SS 1987:	Immatrikulation im Studiengang Zahnmedizin der JLU-Gießen
	27.03.1990:	Zahnärztliche Vorprüfung
	13.07.1992:	Zahnärztliche Prüfung
	15.07.1992:	Erteilung der Approbation
Facharzt- ausbildung:	11/1993:	Weiterbildungsassistentin in der kieferortho- pädischen Praxis Dr. H. Küßner in Witten
	11/1993 - 02/1995:	Weiterbildungsassistentin in der kieferortho- pädischen Praxis E. Wißling in Friedrichsdorf
	02/1995 - 02/1996	Weiterbildungsassistentin in der Abteilung für Kieferorthopädie an der Universitätsklinik Eppendorf in Hamburg
	12.04.1996:	Facharztprüfung
Niederlassung:	seit 03/96:	niedergelassen in eigener Praxis in Monta- baur

Erklärung

Ich erkläre: Ich habe die vorgelegte Dissertation selbständig, ohne unerlaubte fremde Hilfe und nur mit den Hilfen angefertigt, die ich in der Dissertation angegeben habe. Alle Textstellen, die wörtlich oder sinngemäß aus veröffentlichten oder nicht veröffentlichten Schriften entnommen sind, und alle Angaben, die auf mündlichen Auskünften beruhen, sind als solche kenntlich gemacht. Bei den vor mir durchgeführten und in der Dissertation erwähnten Untersuchungen habe ich die Grundsätze guter wissenschaftlicher Praxis, wie sie in der „Satzung der Justus-Liebig-Universität zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis“ niedergelegt sind, eingehalten.