

# Journal für Kardiologie

Austrian Journal of Cardiology

Österreichische Zeitschrift für Herz-Kreislaferkrankungen

## Familiäre Hypercholesterinämie

Derfler K

*Journal für Kardiologie - Austrian*

*Journal of Cardiology 2002; 9*

*(7-8), 304-306*

Homepage:

**[www.kup.at/kardiologie](http://www.kup.at/kardiologie)**

Online-Datenbank  
mit Autoren-  
und Stichwortsuche



Member of the



EUROPEAN  
SOCIETY OF  
CARDIOLOGY®

ESC-Editor's Club

Offizielles Organ des  
Österreichischen Herzfonds



Indexed in EMBASE/Excerpta Medica/SCOPUS

Krause & Pachernegg GmbH • Verlag für Medizin und Wirtschaft • A-3003 Gablitz

P.b.b. 02Z031105M,

Verlagsort: 3003 Gablitz, Linzerstraße 177A/21

Preis: EUR 10,-

# KUKI: KUNST hilft Kindern mit Herzleiden & Diabetes

Kunst hilft! Gemäß dem Logo und Motto „Sei ein bunter Vogel – heb mit uns ab“ möchte die Österreichische Gesellschaft für Kunst und Medizin (ÖGKM – [www.oegkm.net](http://www.oegkm.net)) Kindern helfen, leichter ihren „Flug“ in ein erfülltes Leben anzutreten.

---



Die Kunsttherapie als eine psychodynamische Therapieform kann mit ihrem ganzheitlichen Ansatz die psychomotorischen, kognitiven, sprachlichen und psychosozialen Bereiche ansprechen und dabei Herzenswünsche und Herzenthemen sichtbar und begreifbar machen. Sie verfolgt das Ziel, Ressourcen zu aktivieren und den Betroffenen die Möglichkeit zu geben, psychische Inhalte symbolisch darzustellen, Gefühle auszudrücken und zu integrieren. Dies dient der Bewältigung von überfordernden Situationen, wie sie etwa durch den Verlust eines Teiles der Gesundheit und der Trauer darüber entstehen können, zur Stressbewältigung bzw. Burn-Out-Prophylaxe.

Dabei stehen meist bildnerische Tätigkeiten im Mittelpunkt, wie Fotografieren, Malen, Zeichnen und Töpfern.

Die ersten Projekte **heARTs** (Kinder und Jugendliche nach einer Herzoperation) und **diARTbetes** (Kinder und Jugendliche mit insulinpflichtigem Typ-1-Diabetes) haben bereits begonnen. Eine erfahrene Kunsttherapeutin wird über 25 Wochen einen kostenlosen, offenen Kurs abhalten, während dessen die Kinder mittels künstlerischen Gestaltens spielerisch lernen werden, sich für schwierige Alltagssituationen zu wappnen.

Die KUKI-Initiative konnte dank einiger Sponsoren initiiert werden. Allerdings ist eine Weiterführung und eventuelle Ausweitung nur durch Beteiligung weiterer Sponsoren und Privatpender möglich.

Die ÖGKM-Mitglieder stellen für diesen Zweck auch eigene Kunstwerke zur Verfügung. Die Einnahmen aus deren Verkauf fließen ebenfalls in das KUKI-Projekt.

**Weitere Informationen:**  
[www.oegkm.net/kuki](http://www.oegkm.net/kuki)

---

Unterstützende Spenden erbeten an:  
**IBAN AT20 2011 1827 4316 6202**

---

# Familiäre Hypercholesterinämie

K. Derfler

**Kurzfassung:** Die familiäre Hypercholesterinämie und weitere genetisch determinierte Fettstoffwechselstörungen sind die häufigsten erblichen metabolischen Erkrankungen. Die Prävalenz liegt mit hoher Wahrscheinlichkeit wesentlich höher als bisher vermutet, wobei jedoch viele genetisch fixierte Defekte für die Ausprägung einer Stoffwechsellage eine entsprechende Fehlernährung benötigen. Wie von Prof. B. Paulweber im Oktober 2000 (Klinik Journal – Ärzte Woche, 9. Jg, 1: 15) kolportiert wurde, muß davon ausgegangen werden, daß bis zu 10 % der Österreicher eine medikamentöse

Lipidsenkung benötigen. Weitere Forschungen werden ebenso wie eine neue Definition des Begriffs „familiäre Hypercholesterinämie“ Prävalenzzahlen für diese Stoffwechselerkrankung liefern, die auch mit den vorliegenden Cholesterinwerten in der Bevölkerung korrelieren.

**Abstract: Familial hypercholesterolaemia.** Familial hypercholesterolaemia and some other types of hyperlipoproteinaemia are the most common genetically metabolic diseases. These hereditary lipoprotein disorders are assumed to be far more frequent in the

general population as mentioned in the current literature. However, many of these familial defects induce hyperlipoproteinaemia only when combined with malnutrition. As recently mentioned by Prof. B. Paulweber in Austria about 10 % of the total population would present lipoprotein values requiring lipid lowering drug treatment. Further investigations and a different definition of familial hypercholesterolaemia are recommended to achieve prevalence rates of this familial disorder correlated to the high frequency of patients suffering from hyperlipoproteinaemia. **J Kardiol 2002; 9: 304–6.**

## ■ Einleitung

Eine Hyperlipoproteinämie beruht neben alimentären Komplikationen auf hereditären Defekten von Proteinen (Enzymen), Transportproteinen oder auf Störungen der Rezeptorstruktur. Klassischerweise führen diese unterschiedlichen Defekte zu einer differentiellen Ausprägung der Fettstoffwechselstörung, wobei in der Regel cholesterin- bzw. triglyzeridreiche Lipoproteine in unterschiedlichem Ausmaß erhöht sind. Diese Lipidstoffwechselstörungen induzieren eine frühzeitige vaskuläre und kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität [1–4].

Der Terminus „familiäre Hypercholesterinämie“ wird in der Regel nur für LDL-Rezeptordefekte benutzt, wobei die Frequenz mit 1:500 angegeben wird. Für diese Prävalenzdaten wurde aber gefordert, daß Xanthome, eine prämaturne Arteriosklerose (ASKL) und Gesamtcholesterinwerte von > 300 mg/dl vorliegen müssen. Diese Zahl der familiären Hypercholesterinämie wird seit vielen Jahren kolportiert, obwohl heute bereits mehr als 400 unterschiedliche Mutationstypen am LDL-Rezeptor bzw. im Bereich der Proteinsynthese des Fettstoffwechsels identifiziert wurden [3, 4]. Heute geht man davon aus, daß die Zahl der Patienten, die einen genetischen Defekt aufweisen, der dann bei unterschiedlicher Ernährung zur Ausprägung einer Fettstoffwechselstörung führt, bei 5–10 % liegen könnte.

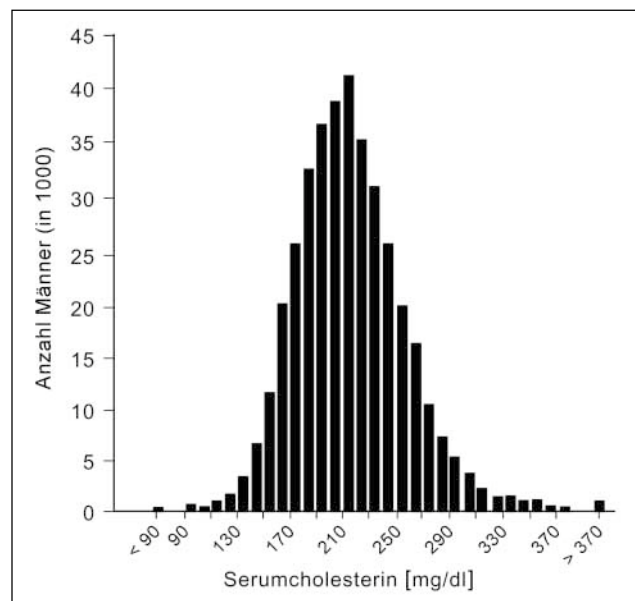
Vielfach wird auch diskutiert, daß bei einem Gesamtcholesterinspiegel (ein HDL im Normbereich vorausgesetzt) von > 280 mg/dl mit hoher Wahrscheinlichkeit ein genetischer Defekt vorliegen sollte [5]. Abbildung 1 zeigt die Verteilung der Gesamtcholesterinwerte in der männlichen österreichischen Bevölkerung. Aus dieser Abbildung ist zu ersehen, daß – vergleichbar mit anderen westlichen Industriestaaten – etwa 50 % der männlichen Bevölkerung eine Hypercholesterinämie aufweisen; aber auch auf 35–40 % der Frauen trifft das zu. Legt man das Kriterium Gesamtcholesterin > 280 mg/dl zugrunde, so zeigt sich, daß fast 15 % der Bevölkerung Cholesterinwerte in dieser Konzentration aufweisen.

Aus der Internen Klinik III, Nephrologie, Aphereseabteilung, AKH Wien.

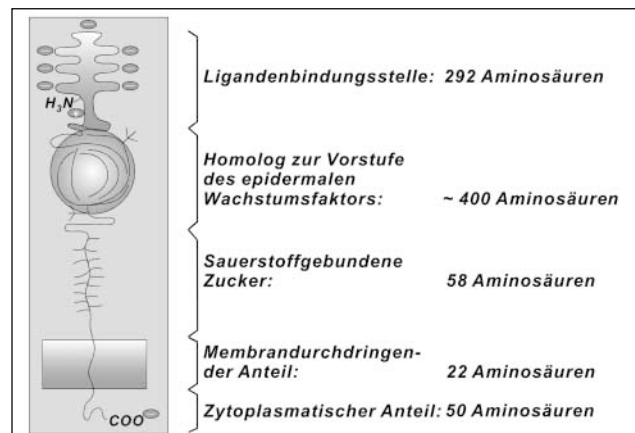
**Korrespondenzadresse:** Univ.-Prof. Dr. med. Kurt Derfler, Mitglied Lipid Forum Austria, Interne Klinik III, Nephrologie, Aphereseabteilung, AKH, Währinger Gürtel 18–20, A-1090 Wien; E-Mail: kurt.derfler@nephro.imes3.akh-wien.ac.at

## ■ LDL-Rezeptor

Der LDL-Rezeptor (Abbildung 2) besitzt 5 funktionelle Abschnitte, wobei in jedem Bereich Mutationen nachgewiesen wurden, wodurch neben der Hypercholesterinämie auch



**Abbildung 1:** Gesamtcholesterinspiegel – österreichische Bevölkerung (Männer) [Normalwert Gesamtcholesterin: < 200 mg/dl]



**Abbildung 2:** Schematische Darstellung der 5 Abschnitte des LDL-Rezeptors

eine abnorme Zusammensetzung der LDL-Partikel als Ausdruck des verzögerten Katabolismus bedingt ist [3, 6].

Die wesentliche Funktion des LDL-Rezeptors besteht darin, daß überschüssiges LDL-Cholesterin in die Leberzellen aufgenommen und zu Gallensäuren metabolisiert wird. Gleichzeitig kommt es durch die Aufnahme von Lipoproteinen in die Leberzelle zu einer entsprechenden Blockade der endogenen Cholesterinsynthese. Liegt ein genetischer Defekt vor, der die Aufnahme von LDL-Cholesterin in die Leberzelle verhindert, so kommt es zu einer erhöhten Produktion von cholesterinreichen Lipoproteinen, die in die Zirkulation abgegeben werden.

Abbildung 3 zeigt die wesentlichen Defekte, die einer Hypercholesterinämie zugrundeliegen können. Dabei wird ein defekter LDL-Rezeptor unter der Stoffwechselerkrankung „familiäre Hypercholesterinämie“ (FH) subsumiert, während ein defektes Apolipoprotein B, das ebenfalls weitgehend die Aufnahme von LDL-Partikeln in die Zelle blockiert, unter dem Begriff „familiäres defektes Apolipoprotein B“ (FDB) subsumiert wird.

Abbildung 4 zeigt eine schematische Darstellung der Entstehung der Hypercholesterinämie bei heterozygoter bzw. homozygoter familiärer Hypercholesterinämie. Daraus ist ersichtlich, daß bei fehlender Rückkopplung – Down-Regulation der LDL-Produktion – die Hypercholesterinämie (Typ IIa-Fredrickson) durch unterschiedliche Mechanismen potenziert wird. Neben der gesteigerten zellulären Synthese wird auch noch das aus dem VLDL-Triglyzeridekatabolismus entstehende LDL-Cholesterin nicht über zelluläre Mechanismen eliminiert (Abbildung 5).

Anhand dieser schematischen Darstellung wird verständlich, daß z. B. bei einem partiellen LDL-Rezeptordefekt durch die Gabe eines Fibrates bei gleichzeitig vorliegender Hyper-

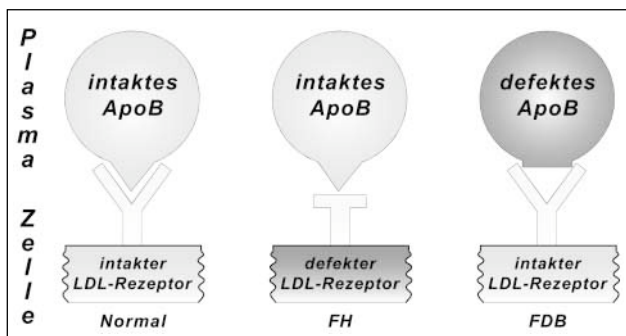


Abbildung 3: Die häufigsten plasmatischen und zellulären Defekte, die einer familiären Hypercholesterinämie zugrundeliegen

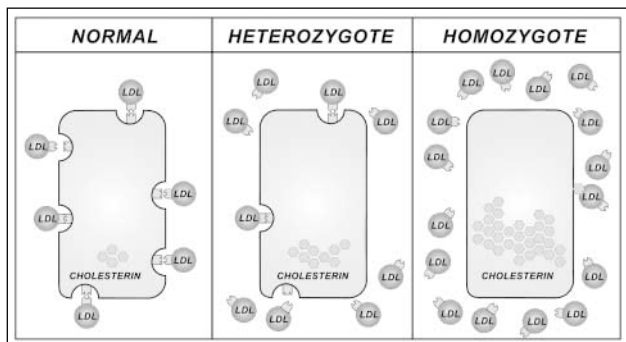


Abbildung 4: Schematische Darstellung der LDL-Rezeptoren und der endogenen Cholesterinsynthese bei Stoffwechselgesunden sowie heterozygoter bzw. homozygoter Hypercholesterinämie

triglyzeridämie ein bis zu 25%iger Anstieg des LDL-Cholesterinspiegels auftreten kann.

LDL-Rezeptoren finden sich auf fast allen Zellen im Körper, wesentlich ist aber die Konzentration an der Leberzelle, da überschüssige Cholesterinester in der Leber zu Gallensäuren abgebaut und damit ausgeschieden werden. Auch an glatten Muskelzellen, Endothelzellen, Monozyten, Lymphozyten, Ovarialzellen und Nebennierenrindenzellen wurden LDL-Rezeptoren nachgewiesen. Für wissenschaftliche Zwecke eignet sich die Verwendung von Fibroblasten, die eine Dichte der LDL-Rezeptoren von 15.000–70.000 pro Zelle aufweisen.

### Therapeutische Konsequenzen der familiären Hypercholesterinämie

Prinzipiell ist auch bei der familiären Hypercholesterinämie die Einhaltung einer konsequenten Diät erforderlich. Dabei muß aber kalkuliert werden, daß bei Umstellung von normaler Ernährung auf eine aggressive fettreduzierte Diät nur eine Senkung des Cholesterinspiegels um etwa 15 % möglich ist.

Bedacht muß aber werden, daß bereits geringe Diätfehler eine schwere Entgleisung des Fettstoffwechsels auslösen können. Die wesentlichen diätetischen Restriktionen, wie sie heute empfohlen werden, sind in Tabelle 1 zusammengestellt.

Durch die Entwicklung neuer Medikamente, im wesentlichen der HMG-CoA-Reduktasehemmer, konnte im besonde-

Tabelle 1: Diättherapie bei Hyperlipidämie

	Stufe I	Stufe II
Cholesterin pro Tag	< 300 mg	< 200 mg
Kalorien als gesättigte Fettsäuren	10 %	≤ 7 %
Kalorien als mehrfach ungesättigte Fettsäuren	10 % (maximal)	10 % (maximal)

Basis für jede Therapie bei familiärer Hypercholesterinämie stellt die Diät dar, wobei jedoch auch für Stoffwechselgesunde und Patienten mit Übergewicht diese Ernährungsempfehlungen Gültigkeit haben. Wesentlich ist, daß < 30 % der Kalorien/Tag in jeglicher Form von Fett zugeführt werden.

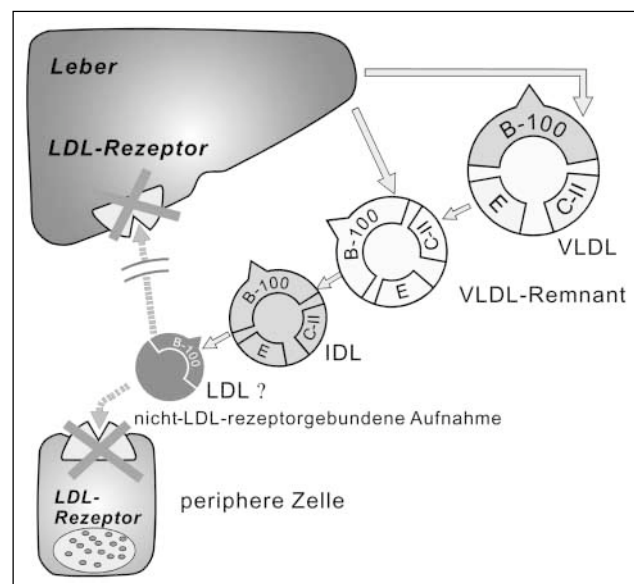


Abbildung 5: VLDL-Triglyzeridmetabolismus als Ursache der Erhöhung von LDL-Cholesterin bei familiärer Hypercholesterinämie

ren bei der heterozygoten FH, aber auch bei anderen Formen der Hyperlipoproteinämie (kombinierte Fettstoffwechselstörung usw.) eine dramatische Senkung der Lipidparameter und dadurch ein wesentlicher Benefit auf die Inzidenz der kardiovaskulären Mortalität erreicht werden [1, 6, 7]. Bei der homozygoten Hypercholesterinämie und bei schweren Formen der heterozygoten FH garantiert die LDL-Apherese ein Langzeitüberleben der betroffenen Patienten [8]. Letztendlich ist jedoch diese kleine Patientengruppe auf die Entwicklung noch potenterer Medikamente bzw. auf eine gentechnologische Lösung ihrer Probleme angewiesen.

Unsere *in vitro* und *in vivo* durchgeführten LDL-Rezeptoruntersuchungen bei heterozygoter Hypercholesterinämie haben gezeigt, daß trotz Einsatzes eines Statins in höchster Dosierung eine weitere Stimulierbarkeit der LDL-Rezeptoren durch Inkubation von Monozyten im LDL-freien Milieu induziert werden konnte [9]. Daraus läßt sich schließen, daß die Entwicklung weiterer lipidsenkender Substanzen möglich ist. Ob darunter auch wirksame Medikamente für die homozygote Ausprägung sein werden, scheint eher fraglich.

Zusätzlich treten Hypertriglyzeridämien auf, die meist eine diabetische Stoffwechselsituation begleiten, Zeichen eines Alkoholabusus sind bzw. in Kombination mit einer Hypothyreose oder einer renalen Erkrankung auftreten. Sekundäre Formen unter medikamentöser Therapie (Cyclosporin A, Steroide, Diuretika usw.) sind bekannt. Ein Teil der Hypertriglyzeridämien ist auch auf genetisch bedingte Störungen (z. B. Lipoproteinlipasemangel, Apo-C-II-Defizienz usw.) zurückzuführen.

## ■ **Schlußfolgerung**

Die hohe Frequenz an kardiovaskulären Erkrankungen (>50 % Ursache der Mortalität) in Österreich zeigt, daß Strategien erforderlich sind, die frühzeitig Risikofaktoren identifizieren und therapeutische Optionen für deren Behandlung induzieren. Dazu gehören primär familiäre (erbliche, genetisch determinierte) Fettstoffwechselstörungen, die in ihrer heterozygoten Ausprägung heute nur mit einer Frequenz von 1:500 angegeben werden. Diese Daten sind ein Relikt aus jener Zeit, in der nur ein solitärer genetischer Defekt als Ursache der metabolischen Erkrankung vermutet wurde. Die in der Bevölkerung erhobenen Cholesterinspiegel lassen aber vermuten, daß bei 10–15 % (Gesamtcholesterin >280 mg/dl) ein unterschiedlicher genetischer Defekt vorliegt. Dabei spielen nicht nur LDL-Rezeptordefekte, sondern auch Enzym- und Apolipoproteinstörungen auf Basis einer genetischen Schädigung eine wesentliche Rolle.

Viele dieser genetischen Defekte führen aber nur in Kombination mit einer entsprechenden Fehlernährung zur Ausprägung einer klinisch relevanten Hyperlipoproteinämie. Daher bleibt trotz der heute erhältlichen hochwirksamen lipidsenkenden Medikamente die Diät ein wesentlicher Faktor bei der Behandlung der am häufigsten vorkommenden genetisch determinierten Erkrankung. Trotzdem muß davon ausgegangen werden, daß bei etwa 10 % der österreichischen Bevölkerung eine Statintherapie (cholesterinsenkendes Agens) erforderlich ist; diese Zahlen wurden auch rezent von Prof. B. Paulweber im Oktober 2000 (Klinik Journal – Ärzte Woche, 9. Jg, 1: 15) publiziert.

Mit Sicherheit kann davon ausgegangen werden, daß in den nächsten Jahren durch eine neue Definition des Begriffs „familiäre Hyperlipidämie“ andere Prävalenzdaten für diese metabolische Erkrankung angegeben werden, die dann auch mit den tatsächlichen Cholesterinkonzentrationen in der Bevölkerung korrelieren. Anhand der bekannten Daten (10–15 % der Bevölkerung weisen Cholesterinspiegel > 280 mg/dl auf, wobei mit hoher Wahrscheinlichkeit ein genetischer Defekt vorliegt) kann davon ausgegangen werden, daß bei einem breiteren Einsatz von Cholesterinsenkern der Statingruppe, die eine Reduktion des LDL-Cholesterins in den angestrebten therapeutischen Bereich ermöglichen (LDL-Chol. < 100 mg/dl), eine etwa 30%ige Reduktion der kardiovaskulären Morbidität/Mortalität in den Altersgruppen erzielt werden kann. Dadurch sollte es gerade in der Gruppe der Berufstätigen auch zu einem positiven Effekt auf den hohen, durch diese Erkrankung verursachten Kostenaufwand kommen.

## Literatur

1. Expert panel on detection and treatment of high blood cholesterol in adults. Executive summary of the third report of the national cholesterol education program (NCEP) expert panel on the detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (adult treatment panel III). JAMA 2001; 285: 544–60.
2. Gotto AM Jr. Risk factor modification: Rationale for management of dyslipidemia. Am J Med 1998; 104 (2A): 6S–8S.
3. Goldstein JL, Hopps HH, Brown MS. Familial hypercholesterolemia. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D (eds). The metabolic and molecular bases of inherited disease. 7th ed. Mc Graw-Hill, New York, 1995; 1981–2030.
4. Breslow JL. Genetics of lipoprotein disorders. Circulation 1993; 87 (Suppl III): 16–21.
5. Cicero AFG, Braiato A, D'Addato SD, Sangiorgi Z, Gaddi A. A suggestion for familial hypercholesterolemia (FH) heterozygosity clinical diagnosis based on epidemiological observations in a large Italian population. Int J Cardiol 2000; 74: 5–11.
6. Schäfer JR. Präventive Kardiologie. 1<sup>st</sup> ed. Schattauer, Stuttgart, 1998.
7. Durrington PN, Illingworth DR. Lipid-lowering drug therapy: more knowledge leads to more problems for composers of guidelines. Curr Opin Lipidol 2000; 11: 345–9.
8. Schmalldienst S, Banyai S, Stulnig TM, Heinz G, Jansen M, Hörl WH, Derfler K. Prospective randomised cross-over comparison of three LDL-apheresis systems in statin pretreated patients with familial hypercholesterolaemia. Atherosclerosis 2000; 151: 493–9.
9. Streicher J, Valent P, Schmiedt H, Sengölge G, Wagner O, Strobl W, Hörl WH, Derfler K. LDL-Immunoapheresis stimulates LDL receptor expression in patients with familial hypercholesterolemia. J Invest Med 1999; 47: 378–87.

# Mitteilungen aus der Redaktion

Besuchen Sie unsere Rubrik

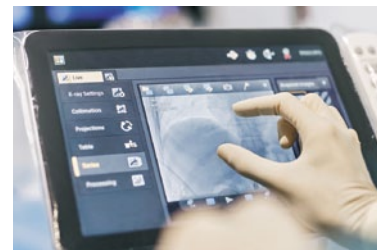
## [Medizintechnik-Produkte](#)



Neues CRTD Implantat  
Intica 7 HF-T QP von Biotronik



Artis pheno  
Siemens Healthcare Diagnostics GmbH



Philips Azurion:  
Innovative Bildgebungslösung

Aspirator 3  
Labotect GmbH



InControl 1050  
Labotect GmbH

## e-Journal-Abo

Beziehen Sie die elektronischen Ausgaben dieser Zeitschrift hier.

Die Lieferung umfasst 4–5 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Unsere e-Journale stehen als PDF-Datei zur Verfügung und sind auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

## [Bestellung e-Journal-Abo](#)

### Haftungsausschluss

Die in unseren Webseiten publizierten Informationen richten sich **ausschließlich an geprüfte und autorisierte medizinische Berufsgruppen** und entbinden nicht von der ärztlichen Sorgfaltspflicht sowie von einer ausführlichen Patientenaufklärung über therapeutische Optionen und deren Wirkungen bzw. Nebenwirkungen. Die entsprechenden Angaben werden von den Autoren mit der größten Sorgfalt recherchiert und zusammengestellt. Die angegebenen Dosierungen sind im Einzelfall anhand der Fachinformationen zu überprüfen. Weder die Autoren, noch die tragenden Gesellschaften noch der Verlag übernehmen irgendwelche Haftungsansprüche.

Bitte beachten Sie auch diese Seiten:

[Impressum](#)

[Disclaimers & Copyright](#)

[Datenschutzerklärung](#)