

Nikolaus Klemens Schmidt

Dr. med.

Der Einfluss der Lipoproteinlipase auf das Ausmaß der koronaren Herzkrankheit

Geboren am 20.05.1973 in Tübingen

Reifeprüfung am 11.05.1993 in Tübingen

Studiengang der Fachrichtung Medizin vom WS 94/94 bis WS 00/01

Physikum am 11.09.1996 an der Universität Heidelberg

Klinisches Studium in Heidelberg

Praktisches Jahr in Heidelberg und London

Staatsexamen am 15.06.2001 an der Universität Heidelberg

Promotionsfach: Innere Medizin

Doktorvater: Priv.-Doz. Dr. med. K.A. Dugi

Lipoproteinlipase (LPL) spielt durch die Hydrolyse von Triglyzeriden in zirkulierenden Lipoproteinen eine zentrale Rolle im Lipidstoffwechsel. Mehrere Untersuchungen haben gezeigt, dass Polymorphismen im LPL-Gen signifikant mit atherosklerotischen Erkrankungen, insbesondere der koronaren Herzkrankheit (KHK), assoziiert sind. Es ist nicht sicher, ob diese Polymorphismen mit einer veränderten LPL-Aktivität einhergehen. Weiterhin ist umstritten, ob LPL eher pro- oder eher anti-atherogen wirksam ist. Eine Beantwortung dieser Frage ist auch klinisch von Bedeutung, da die Aktivität der LPL pharmakologisch, z.B. mit Fibraten, moduliert werden kann.

Ziel der vorliegenden Arbeit war es daher, zu untersuchen, ob es einen Zusammenhang zwischen LPL-Aktivität oder –Konzentration und dem Vorhandensein oder dem Ausmaß der KHK gibt. Außerdem sollte untersucht werden, welchen Einfluss die Polymorphismen im LPL-Gen auf die LPL-Aktivität, das Lipidprofil und das Ausmaß der KHK haben.

Insgesamt wurden 200 männliche Patienten, die sich einer elektiven Koronarangiographie unterzogen, rekrutiert. Es wurden 10 ml EDTA-Blut vor und 10

min nach intravenöser Injektion von 60 IU Heparin pro kg Körpergewicht gewonnen und ohne Unterbrechung der Kühlkette zentrifugiert, aliquotiert und bei -80°C gelagert. Mittels eines aufwändigen biochemischen Assays unter Herstellung einer künstlichen Emulsion wurde die LPL-Aktivität bestimmt. Außerdem wurde die LPL-Konzentration mit einem ELISA-Verfahren und das Vorhandensein von drei verschiedenen Polymorphismen im LPL-Gen mittels Restriktions-Fragment-Längen-Polymorphismus überprüft. Anhand der Koronarangiographiefilme und dreier verschiedener Scoringsysteme wurde das Ausmaß der KHK quantifiziert.

Es fand sich ein eindeutiger Einfluss der LPL-Aktivität auf das Lipidprofil. So waren z.B. die HDL-Cholesterinspiegel zwischen den Patienten in der obersten und untersten Quartile der LPL-Aktivität signifikant unterschiedlich (1.09 ± 0.26 vs. 0.96 ± 0.25 mmol/l, $p < 0.01$). Trotz des Einflusses auf das Lipidprofil fand sich kein signifikanter Zusammenhang zwischen LPL und KHK. LPL-Aktivität und -Konzentration waren zwischen Patienten mit und ohne KHK nicht unterschiedlich und es fand sich keine Assoziation zwischen LPL und dem Schweregrad der KHK, gemessen u.a. mit den Gensini und Extent Scores.

Das Vorhandensein der HindIII- und 447Stop-Polymorphismen im LPL-Gen war signifikant mit dem Lipidprofil, nicht aber mit der Lipoproteinlipase assoziiert. Ein signifikanter Zusammenhang zwischen den Polymorphismen und der KHK fand sich entgegen einiger anderer Studien in der vorliegenden Untersuchung nicht.

Insgesamt belegen diese Daten, dass die Bestimmung von LPL im Postheparinplasma kein geeigneter Marker zur Risikostratifizierung ist. Die Bestimmung genetischer Varianten der LPL, beispielsweise in einer Multiplex-PCR, ist einfacher und vermutlich aussagekräftiger als die aufwändige Bestimmung der LPL-Aktivität und sollte daher in Studien zum Einfluss der LPL auf KHK bevorzugt werden.