

# Individuelle Unterschiede der Serumcholesterinreaktion auf Änderungen der Ernährungsform

Anton C. Beynen, Martijn B. Katan und Bert F. M. van Zutphen, Fachgruppe Humanernährung, Landwirtschaftliche Hochschule Wageningen und Fachgruppe Versuchstierkunde, Reichsuniversität Utrecht

■ Serumcholesterin / Hyperresponder / Hyporesponder / Nahrungscholesterin / Nahrungsfette / Erbgang

Der Typ der Fette und die Cholesterinmengen in der Nahrung beeinflussen den Serumcholesterinspiegel beim Menschen. Die quantitativen Auswirkungen dieser Nahrungsbestandteile können mit Hilfe empirisch gewonnener Formeln abgeschätzt werden [14–16]. Derartige Vorhersagen für die Veränderungen des Serumcholesterins stimmen jedoch nur für Mittelwerte von Gruppen, nicht für Einzelpersonen. Patienten mit Hypercholesterinämie erhalten vom behandelnden Arzt üblicherweise Diätvorschriften, die den Cholesterinblutspiegel senken sollen. Nicht selten stellt sich aber heraus, daß dieser Effekt ausbleibt. Sicher ist ein Teil derartiger Therapieversager auf eine mangelhafte Einhaltung der Diät zurückzuführen. Dennoch wurde angenommen [9], daß der Serumcholesterinspiegel bei bestimmten Personen unempfindlich gegenüber Nahrungsfaktoren ist (Hyporesponder), während bei anderen (Hyperresponder) ausgeprägte Effekte auftreten. Wenn man annimmt, daß auf cholesterinsenkende Diäten schwach und stark reagierende Personen ebenfalls nicht bzw. stark auf Ernährungsformen ansprechen, die den Cholesterinblutspiegel in die Höhe treiben, könnte das Konzept der Hypo- und Hyperresponder zum Teil erklären, daß große Unterschiede in den Serumcholesterinkonzentrationen von Personen zu finden sind, die sich ganz ähnlich ernähren; dies gilt besonders für Überflußgesellschaften, in denen verhältnismäßig große Mengen gesättigter Fette und Cholesterin verzehrt werden. Erst in jüngster Zeit konnte diese Vorstellung durch experimentelle Befunde beim Menschen untermauert werden. Wir legen in dieser Mitteilung Hinweise vor, daß beim Menschen Hypo- und Hyperresponder vorkommen und werden die Erscheinungsformen bei Versuchstieren und bei Menschen darstellen.

## Hypo- und Hyperresponder bei Tieren

Cholesterinreiches Futter löst bei Tieren ohne Zuchtauswahl individuell stark unterschiedliche Reaktionen des Serumcholesterins aus. CLARKSON und Mitarbeiter [8] beobachteten derartige Unterschiede bei Totenkopffäffchen (*Saimiri sciureus*) und zeigten, daß sie zumindest teilweise genetisch determiniert waren. EGGEN [10] berichtete über individuelle Unterschiede bei der Serumcholesterinreaktion auf fett- und cholesterinreiches Futter bei Rhesusaffen (*Macaca mulatta*).

Bei Untersuchungen mit Inzuchtstämmen zeigten sich eindeutig Hypo- und Hyperresponse auf Futter-

cholesterin. WAGNER und CLARKSON [30] haben Hypo- und Hyperresponder-Stämme von Wettflugtauben identifiziert. VAN ZUTPHEN und Mitarbeiter [23, 25] untersuchten sechs Kaninchen-Inzuchtstämme (Abb. 1) und zehn Rattenstämme und fanden bei der Reaktion auf den Cholesteringehalt des Futters ausgeprägte Unterschiede zwischen den Stämmen.

Über- und Unterreaktivität findet man auch gegenüber anderen Nahrungskomponenten, von denen bekannt ist, daß sie den Serumcholesterinspiegel beeinflussen. Bei jungen Kaninchen im Wachstumsalter verursacht cholesterinfreies teilgereinigtes Futter mit Casein als Proteinquelle eine Hypercholesterinämie;

dieser Effekt wird bei Sojaprotein nicht beobachtet [31]. In einer Untersuchung an Kaninchen ohne Zuchtauswahl fanden wir, daß Tiere mit schwacher und ausgeprägter Reaktion auf Futtercholesterin auch auf Casein im Futter schwach bzw. stark reagieren [4]. Im Vergleich zu schwach reagierenden Inzuchtratten neigen stark auf Futtercholesterin reagierende Tiere dazu, auch auf die Art der Futterproteine (Casein gegenüber Sojaprotein) und der Ballaststoffe (Cellulose gegenüber Pektin) stärker zu reagieren [2]. Bei Versuchstieren ist das Konzept der Hypo- und Hyperresponder also gut abgesichert. Es beschränkt sich nicht auf Futtercholesterin, sondern gilt auch für andere Futterkomponenten.

### Hypo- und Hyperresponder bei Menschen

Bei den zahlreichen Untersuchungen, die sich mit den Auswirkungen von Nahrungscholesterin auf den Cholesterinblutspiegel beim Menschen befassen, werden regelmäßig auffallende Unterschiede der Reaktion verschiedener Personen gefunden. Indessen wurde die Reaktion des Serumcholesterins auf eine diätetische Cholesterinbelastung bei einer Versuchsperson in einer Studie in der Regel nur einmal untersucht. Untersuchungen mit bis zu sechs Versuchspersonen, die zweimal belastet wurden, zeigten, daß eine Person, die auf die Zulage von Eigelb in einem Versuch als Hyperresponder reagiert hatte, sich im zweiten Versuch wie ein Hyporesponder verhalten kann und umgekehrt [12, 18]. So könnten die beobachteten Differenzen auf zufällige Schwankungen zurückgeführt werden. Sogenannte „spontane“ Schwankungen der Serumcholesterin-Konzentrationen können bei einer Person bis zu 20% der durchschnittlichen Konzentration in beiden Richtungen erreichen. Diese Schwankungen sind in der gleichen Größenordnung wie die allgemein gefundenen Reaktionen auf diätetische Cholesterinbelastungen. Daraus folgt, daß die beobachteten Unterschiede der Serumcholesterinreaktionen nicht notwendigerweise auf echte stabile Differenzen der Empfindlichkeit gegenüber Nahrungscholesterin zurückzuführen sind.

Um die Frage zu klären, ob es Personen gibt, die ständig hohe oder geringe Serumcholesterinreaktionen auf Nahrungscholesterin zeigen, haben wir drei kontrollierte Serien von Ernährungsversuchen mit denselben Personen durchgeführt. In jedem Versuch verzehrten die Probanden nacheinander Nahrungen mit niedrigem (ca. 120 mg Cholesterin pro Tag) und hohem Cholesteringehalt (ca. 650 mg pro Tag in der 1. und 2., ca. 1000 mg pro Tag in der 3. Versuchsserie). Die Diäten unterschieden sich nur durch ihren Cholesteringehalt, der durch Eigelb eingestellt wurde. Die Versuchsdauer betrug 14 Tage bzw. 4 Wochen.

Personen, die als Hyperresponder ( $n = 17$ ; mittl. Cholesterinanstieg  $19 \pm 5\%$ ) bzw. Hyporesponder ( $n = 15$ ; mittl. Cholesterinzunahme 0

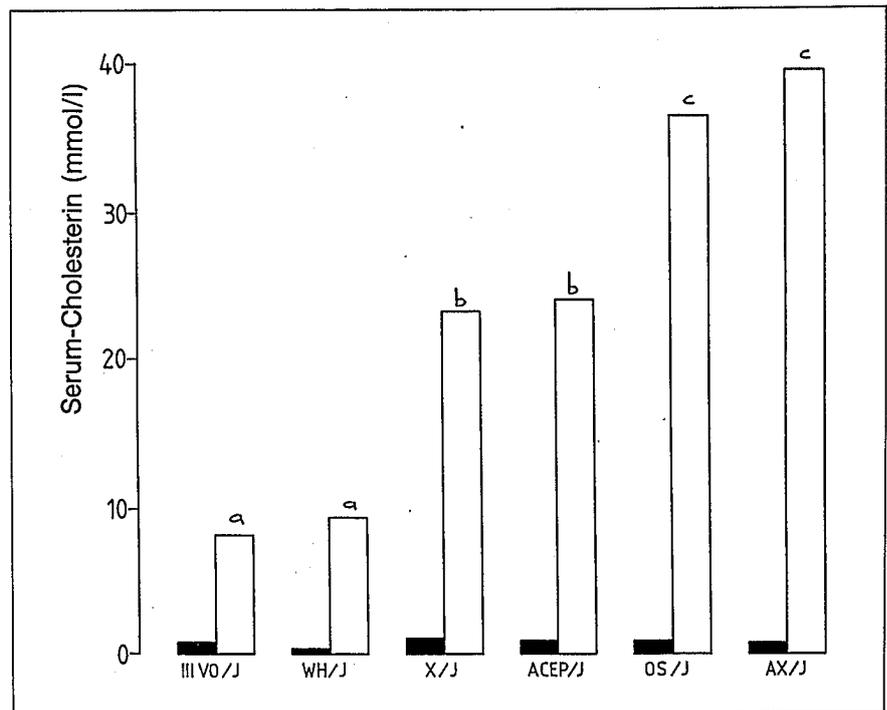


Abb. 1: Mittlere Cholesterin-Plasmakonzentrationen vor (massive Säulen) und 4 Wochen nach (offene Säulen) Cholesterinfütterung (0,5 Gewichtsprozent Cholesterin im Futter) bei 6 Kaninchen-Inzuchtstämmen.  $n = 5$  in jeder Gruppe. (Nach Daten von VAN ZUTPHEN u. FOX [25]). Zwischen Säulen mit unterschiedlichen Buchstaben bestehen signifikante Unterschiede ( $P < 0,05$ ).

$\pm 4\%$ ) anzusehen waren, wurden im ersten Belastungsversuch ausgewählt und nahmen am 2. und 3. Versuch teil. Obwohl die Reaktion bei jeder Einzelperson nur mit Einschränkung reproduzierbar war, zeigten die ausgewählten Hyperresponder im 2. und 3. Belastungsversuch signifikant höhere Serumcholesterinreaktionen als die Hyporesponder [12]. Die standardisierten Regressionskoeffizienten ( $r$ ) der individuellen Reaktionen lagen zwischen 0,34 und 0,53 ( $n = 32$ ). Abbildung 2 zeigt die Beziehungen zwischen den individuellen Reaktionen in zwei Belastungen.

Unsere weiteren Untersuchungen ergaben, daß die Ergebnisse dieser Laborversuche auf die Situation unter Feldbedingungen übertragen werden können. 1976 wurde bei Personen, die gewöhnt waren, täglich mindestens ein Ei zu essen, die Gesamtcholesterinreaktion auf eine Unterbrechung des Eiverzehr untersucht [7]. Die tägliche Cholesterinaufnahme fiel von rund 800 mg auf 300 mg. Die mittlere Serumcholesterin-Konzentration fiel leicht ab (um ca. 3%), die individuellen Reaktionen variierten jedoch von  $-20\%$  bis  $+8\%$ . 1982 wurden 34 der Teilneh-

mer an diesem Versuch erneut getestet; sie aben auf unsere Aufforderung hin erneut keine Eier und eihaltige Produkte. Es zeigte sich, daß die individuellen Unterschiede der Serumcholesterinreaktion zum Teil noch reproduzierbar waren [12]. Demnach scheint nach unseren Untersuchungen zumindest ein Teil der Serumcholesterinreaktionen beim Menschen individuell festgelegt zu sein.

JACOBS et al. [11] überprüften kürzlich erneut Daten aus Ernährungsversuchen aus den Jahren 1963 bis 1966 in Minnesota (USA). In diesen Untersuchungen waren die diätetischen Variablen die aufgenommenen Cholesterinmengen und der Typ der Nahrungsfette. 48 Personen hatten an zwei oder mehr Ernährungsversuchen teilgenommen und mindestens zwei Serumcholesterinwerte in jeder Diätperiode waren bekannt. Dabei wurde festgestellt, daß 40 der Versuchspersonen dieselben Reaktionstypen des Serumcholesterins in allen Experimenten zeigten. Bei diesen Probanden lagen die Serumcholesterinveränderungen in allen Versuchen in einem Bereich von 70–130% des Wertes, der nach der empiri-

schen Formel von KEYS et al. [14-16] vorausgerechnet werden konnte.

Neun kontrollierte Ernährungsversuche der Unilever Forschung im niederländischen Klöstern 1963 bis 1974 [26-29] wurden neu überprüft. Insgesamt waren 130 Personen (82 Mönche und 48 Nonnen) in mehr als einem dieser Versuche getestet worden. Bei diesen Versuchspersonen war der mittlere Serumcholesterinabfall nach Gabe verschiedener hochungesättigter Fette  $0,57 \pm 0,34$  mmol/l. Eine Varianzanalyse wies übereinstimmende individuelle Reaktionsunterschiede nach.

Aus diesen Untersuchungen an Menschen wird indessen auch deutlich, daß man stets Personen findet, die in einem Versuch als Hyperresponder und in einem anderen als Hyporesponder erscheinen. Dies ist auf eine ernährungsunabhängige intraindividuelle Variabilität des Serumcholesterins zurückzuführen. Aus unseren Studien mit Nahrungscholesterin als einziger Variablen berechneten wir, daß die intraindividuelle Streubreite (ausgedrückt als Standardabweichung) unter einer konstanten Diät nahezu die Hälfte der echten interindividuellen Streubreite der Serumcholesterinreaktionen nach einer Veränderung der Cholesterinaufnahme in der Nahrung war. Danach enthält die Reaktion, die bei einer Einzelperson in einem Einzelversuch beobachtet wird, einen großen Irrtumfaktor. Dieser Faktor kann nur durch eine größere Zahl von Serumcholesterinbestimmungen vermindert werden; und selbst dann sollte die berechnete Reaktion mit Vorsicht interpretiert werden.

#### Anteile von Hypo- und Hyperrespondern in der menschlichen Bevölkerung

Wie viele Personen in der Bevölkerung sind nun tatsächlich Hypo- oder Hyperresponder? Die Verteilung der individuellen Reaktionsformen kann am besten im Verhältnis zum Gruppendurchschnitt der Serumcholesterinänderung beschrieben werden. Wir berechneten aus unseren kontrollierten Belastungsversuchen (vgl. Abb. 2), daß 16 % der Versuchspersonen eine Serumcholesterinreaktion von weniger als 50 % des Mittelwertes der Veränderung zeigte – dabei wurde eine Normalverteilung

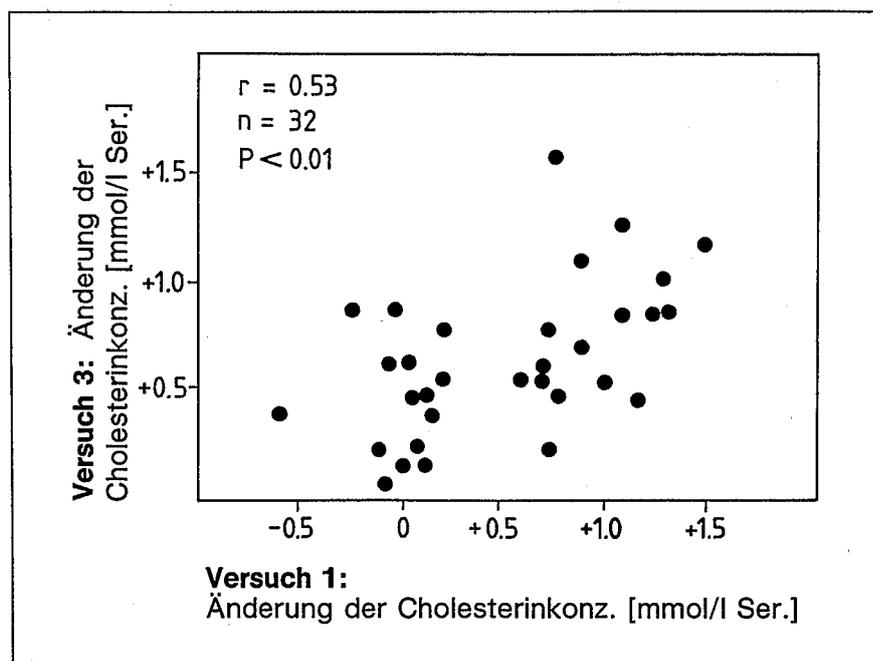


Abb. 2: Verhältnis zwischen individuellen Serumcholesterinveränderungen nach Cholesterinzulagen in zwei zeitlich versetzten Belastungstests bei Versuchspersonen. Cholesteringehalt Versuch 1: 10 und 55 mg/MJ; Versuch 3: 15 und 85 mg/MJ (nach KATAN u. BEYNEN [12]).

angenommen und die Streubreite der beobachteten wahren Reaktionsunterschiede zwischen den Versuchspersonen benutzt. Weitere 16 % hatten Reaktionen von mehr als 150 % des Mittelwertes. Die Verteilungsbereiche der Veränderungen sind danach also recht eng. Sehr ähnliche Zahlen haben JACOBS et al. [11] für Diäten vorgelegt, in denen mehrere Komponenten geändert wurden. So kann angenommen werden, daß die meisten Patienten auf eine cholesterinsenkende Diät ansprechen, wenn sie diese zuverlässig einhalten und die Serumcholesterinwerte häufig genug untersucht werden.

#### Physiologische Mechanismen der Unter- und Überreaktionen

Die individuelle Unterschiedlichkeit der Serumcholesterinreaktionen muß auf Unterschiede bei der Resorption und/oder der Wirksamkeit von Kompensationsmechanismen zurückzuführen sein. Der Mensch reagiert auf eine erhöhte Zufuhr von Cholesterin im allgemeinen mit einer verminderten Synthese von körpereigenem Cholesterin und einer erhöhten Ausscheidung von neutralen Steroiden [20, 21] oder Gallensäuren

[17]. Sterolbilanzen zeigten, daß bei cholesterinreichen Nahrungsformen auch eine Retention von Cholesterin im Körper vorkommen kann [21]. Die Cholesterinresorption nimmt mit steigender Cholesterinaufnahme linear zu [21], infolgedessen kommt die Resorption nicht als Kompensationsmechanismus in Frage. Anders bei Affen, bei denen Unterschiede in der Resorption bei Unter- und Überreaktionen eine Rolle spielen [10].

Wir fanden, daß die Gesamtkörpersynthesen von Cholesterin, berechnet aus Sterolbilanzdaten unter cholesterinreicher Ernährung, mit den nachfolgenden Zunahmen des Serumcholesterins unter cholesterinreicher Ernährung negativ korreliert sind [13]. Dies zeigt, daß Hyporesponder höhere Cholesterinsyntheseraten haben als Hyperresponder. Danach müßten Hyporesponder theoretisch fähig sein, nach Cholesterinzulagen ihre endogene Cholesterinsynthese über einen größeren Bereich zu senken als Hyperresponder. Hohe Cholesterinsyntheseraten bei cholesterinarmem Futter wurden auch bei schwach reagierenden Rhesusaffen [6], Ratten [1] und Tauben [30] nachgewiesen.

In der Tat haben NESTEL und POYSER [20] Hinweise vorgelegt, daß Menschen, die die Gesamtkörpercholesterinsynthese (nach Sterolbi-

lanzwerten) am stärksten vermindern können, nach Cholesterinzulagen den geringsten Serumcholesterinanstieg zeigen (Abb. 3). Darüber hinaus konnten MISTRY et al. [19] zeigen, daß nach Cholesterinzulagen die prozentuale Aktivitätssenkung von 3-Hydroxy-3-Methylglutaryl-CoA-Reduktase in frisch isolierten mononukleären Leukozyten mit der prozentualen Zunahme der Plasmacholesterinkonzentrationen negativ korreliert ist ( $r = -0,49$ ;  $n = 37$ ;  $P < 0,01$ ). Die Reduktase ist das umsatzlimitierende Enzym bei der de-novo-Cholesterinsynthese.

Daß Plasma-Arylesterasen an der Reaktionsintensität auf Nahrungscholesterin beteiligt sind, ist in Tierversuchen überzeugend belegt, obgleich ihre physiologische Funktion noch ungeklärt ist. Bei Inzuchtstämmen von Kaninchen [25] und Ratten [23] wurde gefunden, daß die Variation der Reaktion von Plasmacholesterin-Konzentration auf Futtercholesterin mit einer genetisch determinierten Variation der Plasmaesterasen korreliert. Eine schnell wandernde Esterasebande in der Stärkegelelektrophorese war im Plasma von schwach reagierenden Stämmen nachweisbar, nicht jedoch in dem von stark reagierenden Stämmen. Dieser qualitative Unterschied zwischen Hypo- und Hyperrespondern entspricht dem Verhalten der Gesamt-Arylesteraseaktivität im Plasma. Wir fanden, daß die Anfangsaktivität der Plasmaesterase bei einem Ratten- und einem Kaninchen-Inzuchtstamm mit schwacher Reaktion auf Futtercholesterin signifikant höher war als bei den Stämmen mit starker Reaktion [3, 5]. Eine Belastung der Ratten und Kaninchen mit Cholesterin im Futter löste eine Zunahme der Gesamt-Serumesteraseaktivität aus [3, 5]. Möglicherweise ist die Esteraseaktivitätszunahme auf eine Freisetzung von Esterasen aus der Darmschleimhaut zurückzuführen, die durch die Zufuhr von Cholesterin im Futter induziert wird. Vielleicht reagieren diese Esterasen mit Futtercholesterin im Bereich der Mukoszellen, und niedrige Esteraseaktivitäten sind mit einem verminderten Angriff auf das verfütterte Cholesterin verknüpft, was wiederum zu einer Akkumulation im Blutplasma führt. Weitere experimentelle Arbeiten sind notwendig, um die Funktion der Plasmaarylesterasen besser aufzuklären. Dafür wäre es sehr wichtig,

über Inzuchtstämme mit definierten, aber unterschiedlichen Plasmaesterasemustern zu verfügen.

#### Vererbung von schwacher und starker Reaktionsform

In welchem Ausmaß die Vererbung die Variationen der Serumcholesterinreaktion auf Cholesterinfütterung beeinflusst, wurde von

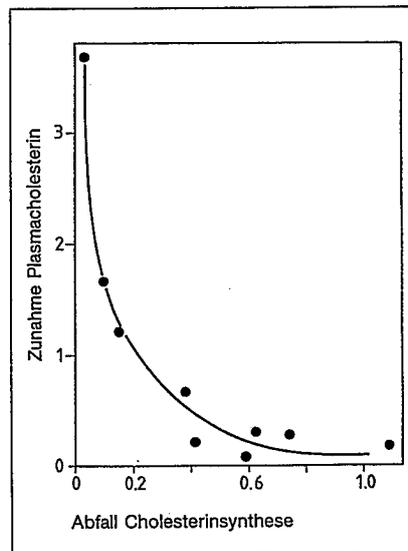


Abb. 3: Verhältnis zwischen Verminderung der Gesamtcholesterinsynthese und Zunahme der Serumcholesterinwerte bei Versuchspersonen. Steigerung der Cholesterinzufuhr von ca. 300 mg/Tag auf ca. 800 mg/Tag. Diätperioden jeweils 4 bis 6 Wochen. Stuhlsammlung während der letzten 8 Tage jeder Periode. Cholesterinsynthese berechnet aus Sterolausscheidung minus Nahrungscholesterin. Cholesterin-Plasmakonzentrationen berechnet aus Mittelwerten von 2 bis 3 Bestimmungen pro Woche während beider Perioden (nach NESTEL u. POYSER [20]).

CLARKSON et al. [8] an Totenkopffäffchen untersucht. Sie fanden, daß etwa 65 % der Variationen der Serumcholesterinkonzentrationen bei cholesteringefütterten Tieren genetischen Faktoren zugeschrieben werden können. Zuchtversuche mit ausgewählten schwach und stark reagierenden Kaninchen wiesen darauf hin, daß die Erbübertragung der Reaktionsempfindlichkeit auf Futtercholesterin 50 % beträgt [22]. Diese Erblichkeitsdaten bei Affen und Kaninchen legen nahe, daß die Über-

tragung der Eigenschaften einer starken Reaktionsbereitschaft polygen sein könnte.

Der Erbgang der Reaktionsform wurde auch an Rattenmännchen durch Kreuzungen zwischen stark und schwach reagierenden Inzuchtstämmen untersucht [24]. Ein Vergleich der Reaktionsunterschiede von genetisch einheitlichen Gruppen (Elterngeneration und  $F_1$ -Mischlingen) und mischerbigen Merkmalsträgern (Rückkreuzungen und  $F_2$ -Mischlinge) ergab, daß unter diesen Bedingungen mehr als 80 % der beobachteten Unterschiede additiven genetischen Faktoren zugeschrieben werden können und daß zwei Hauptgene an der Kontrolle der Serumcholesterinreaktionen beteiligt sein müssen.

Genetische Studien bei Menschen wurden bisher noch nicht durchgeführt. In unseren Wiederholungsstudien zeigten die Verteilungen der individuellen Reaktionen auf Nahrungscholesterin keine erkennbaren Untergruppen, obwohl die untersuchten Personen ursprünglich aus gegenüberliegenden Randbezirken der Verteilung der Reaktionen im ersten Experiment (vgl. Abb. 2) ausgelesen waren. Wenn die Reaktionsunterschiede beim Menschen genetisch determiniert sein sollten, wie dies bei den verschiedenen Tierspecies der Fall ist, müssen beträchtliche Interaktionen zwischen Genotyp und Umwelteinflüssen angenommen werden.

#### Folgerungen für die Praxis

Dem Phänomen der verstärkten und abgeschwächten Reaktionsformen auf Nahrungscholesterin kommt wahrscheinlich eine erhebliche Bedeutung zu, weil die bekannten Störungen, wie familiäre Hypercholesterinämie und kombinierte Hyperlipidämie, nur einen kleinen Prozentsatz der Streubreite der Serumcholesterinkonzentrationen in den Bevölkerungen erklären. Es ist wichtig hervorzuheben, daß die Hyperresponder gegenüber Eigelb in unseren Untersuchungen [12] bei ihrer gewohnten Ernährung im Durchschnitt deutlich höhere Serumcholesterinwerte aufweisen als ihre Gegenspieler, die Hyporesponder. Dies könnte das Ergebnis einer unterschiedlichen Empfindlichkeit gegen-

über Nahrungscholesterin und Nahrungsfett sein.

Es gibt schwerwiegende Belege dafür, daß hohe Serumcholesterinspiegel atherosklerotische Erkrankungen verursachen. Um die Serumcholesterinwerte zu senken, wird weit verbreitet empfohlen, die Cholesterinaufnahme zu begrenzen und die Zufuhr von mehrfach ungesättigten Fetten, auf Kosten gesättigter Fette, zu steigern. Indessen können derartige Diätanweisungen wahrscheinlich nur beim verstärkt reagierenden Anteil der Bevölkerung wirksam werden. Ein einfacher Test zur Identifizierung von Hypo- und Hyperrespondern wäre daher sehr nützlich. Bis jetzt steht jedoch kein einfacher Test zur Verfügung, mit dem Hypo- und Hyperresponder unterschieden werden könnten. Ein verbessertes Verständnis der Mechanismen und des Erbverhaltens der verstärkten Reaktionsform könnte helfen, einen derartigen Test zu entwickeln.

Unsere Untersuchungen bei Menschen wurden von der Netherlands Heart Foundation (Förd. Nr. 31.013) unterstützt. M.B.K. ist Established Investigator der Netherlands Heart Foundation.

Literatur:

1. Beynen, A.C.; Boogaard, A.; Van Laack, H.L.J.M.; Katan, M.B.: Cholesterol metabolism in two strains of rats with high or low response of serum cholesterol to a cholesterol-rich diet. *J. Nutr.* 114 (1984), S. 1640-1651.
2. Beynen, A.C.; Katan, M.B.: Relation between the response of serum cholesterol to dietary cholesterol and to the type of dietary fat, protein and fiber in hypo- and hyperresponsive rats. *Nutr. Rep. Int.* 29 (1984), S. 1369-1381.
3. Beynen, A.C.; Katan, M.B.; Van Zutphen, L.F.M.: Plasma lipoprotein profiles and arylesterase activities in two inbred strains of rabbits with high or low response of plasma cholesterol to dietary cholesterol. *Comp. Biochem. Physiol.* 79 B (1984), S. 401-406.
4. Beynen, A.C.; Scholz, K.E.; Van Zutphen, L.F.M.; West, C.E.: Correlation between the cholesterolemic responses produced by dietary cholesterol and casein. *J. Nutr.* 113 (1983), S. 1204-1211.
5. Beynen, A.C.; Weinans, G.J.B.; Katan, M.B.: Arylesterase activities in the plasma of rats, rabbits and humans on low- and high-cholesterol diets. *Comp. Biochem. Physiol.* 78 B (1984), S. 669-673.
6. Bhattacharyya, A.K.; Eggen, D.A.: Feedback regulation of cholesterol biosynthesis in rhesus monkeys with variable hypercholesterolemic response to dietary cholesterol. *J. Lipid Res.* 22 (1981), S. 16-23.
7. Bronsgeest-Schoute, D.C.; Hermus, R.J.J.; Dallinga-Thie, G.M.; Hautvast, J.G.A.J.: Dependence of the effects of dietary cholesterol and experimental conditions on serum lipids in man. III. The effect on serum cholesterol of removal of eggs from the diet of free-living habitually egg-eating people. *Am. J. Clin. Nutr.* 32 (1979), S. 2193-2197.
8. Clarkson, T.B.; Lofland, H.B.; Bullock, B.C.; Goodman, H.O.: Genetic control of plasma cholesterol. Studies on squirrel monkeys. *Arch. Pathol.* 92 (1971), S. 37-45.
9. Connor, W.L.; Connor, S.L.: The key role of nutritional factors in the prevention of coronary heart disease. *Prev. Med.* 1 (1972), S. 49-83.
10. Eggen, D.A.: Cholesterol metabolism in groups of rhesus monkeys with high or low response of serum cholesterol to an atherogenic diet. *J. Lipid Res.* 17 (1976), S. 663-673.
11. Jacobs, D.R., Jr.; Anderson, J.T.; Hannan, P.; Keys, A.; Blackburn, H.: Variability in individual serum cholesterol response to change in diet. *Arteriosclerosis* 3 (1983), S. 349-356.
12. Katan, M.B.; Beynen, A.C.: Hyper-response to dietary cholesterol in man. *Lancet* i (1983), S. 1213.
13. Katan, M.B.; Beynen, A.C.: Between-person variability in the serum cholesterol response to dietary cholesterol: Underlying mechanisms. *CVD Epidemiol. Newsletter* AHA 36 (1984), S. 56-57.
14. Keys, A.; Anderson, J.T.; Grande, F.: Serum cholesterol response to changes in the diet. I. Iodine value of dietary fat versus 2 S-P. *Metabolism* 14 (1965), S. 747-758.
15. Keys, A.; Anderson, J.T.; Grande, F.: Serum cholesterol response to changes in the diet. II. The effect of cholesterol in the diet. *Metabolism* 14 (1965), S. 759-765.
16. Keys, A.; Anderson, J.T.; Grande, F.: Serum cholesterol response to changes in the diet. IV. Particular saturated fatty acids in the diet. *Metabolism* 14 (1965), S. 776-787.
17. Lin, D.S.; Connor, W.E.: The long term effects of dietary cholesterol upon the plasma lipids, lipoproteins, cholesterol absorption, and the sterol balance in man: the demonstration of feedback inhibition of cholesterol biosynthesis and increased bile acid excretion. *J. Lipid Res.* 21 (1980), S. 1042-1052.
18. Messinger, W.J.; Porosowska, Y.; Steele, J.M.: Effect of feeding egg yolk and cholesterol on serum cholesterol levels. *Arch. Internal Med.* 86 (1950), S. 189-195.
19. Mistry, P.; Miller, N.E.; Laker, M.; Hazard, W.R.; Lewis, B.: Individual variation in the effects of dietary cholesterol on plasma lipoproteins and cellular cholesterol homeostasis in man. *J. Clin. Invest.* 67 (1981), S. 493-502.
20. Nestel, P.J.; Poyser, A.: Changes in cholesterol synthesis and excretion when cholesterol intake is increased. *Metabolism* 25 (1976), S. 1591-1599.
21. Quintão, E.; Grundy, S.M.; Ahrens, E.H., Jr.: Effects of dietary cholesterol on the regulation of total body cholesterol in man. *J. Lipid Res.* 12 (1971), S. 233-247.
22. Roberts, D.C.K.; West, C.E.; Redgrave, T.G.; Smith, J.B.: Plasma cholesterol concentration in normal and cholesterol-fed rabbits. *Atherosclerosis* 19 (1974), S. 369-380.
23. Van Zutphen, L.F.M.; Den Bieman, M.G.C.W.: Cholesterol response in inbred strains of rats, *Rattus norvegicus*. *J. Nutr.* 111 (1981), S. 1833-1838.
24. Van Zutphen, L.F.M.; Den Bieman, M.G.C.W.: Genetic control of plasma cholesterol response in the rat. *J. Hered.* 74 (1983), S. 211-212.
25. Van Zutphen, L.F.M.; Fox, R.R.: Strain differences in response to dietary cholesterol by JAX rabbits: Correlation with esterase patterns. *Atherosclerosis* 28 (1977), S. 435-446.
26. Vergroesen, A.J.: Dietary fat and cardiovascular disease: Possible modes of action of linoleic acid. *Proc. Nutr. Soc.* 31 (1972), S. 323-329.
27. Vergroesen, A.J.; De Boer, J.: Effecten van meervoudig onverzadigde en andere vetzuren in de voeding. *Voeding* 32 (1971), S. 278-290.
28. Vergroesen, A.J.; De Boer, J.; Thomasson, H.J.: Influence of three dietary fats given at three caloric levels on serum lipids in man. In Jones, R.J. (Hrsg.): *Atherosclerosis: Proceedings of the Second Symposium*. S. 452-455, Springer, Berlin 1970.
29. Vergroesen, A.J.; Gottenbos, J.J.: Introduction. In Vergroesen, A.J. (Hrsg.): *The role of fats in human nutrition*. Academic Press, New York 1975, S. 2-41.
30. Wagner, W.B.; Clarkson, T.B.: Mechanisms of the genetic control of plasma cholesterol in selected lines of Show Racer pigeons. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 145 (1974), S. 1050-1057.
31. West, C.E.; Beynen, A.C.; Terpstra, A.H.M.; Scholz, K.E.; Carroll, K.K.; Woodward, C.J.H.: The nature of dietary protein and serum cholesterol. *Atherosclerosis* 46 (1983), S. 253-256.

Anschrift der Verfasser:  
 Dr. A. C. Beynen\*)  
 Prof. Dr. L.F.M. van Zutphen  
 Vakgroep Proefdierkunde  
 Rijksuniversiteit, Utrecht  
 Postbus 80.166  
 NL-3508 TD Utrecht, Niederlande

Prof. Dr. M.B. Katan  
 Vakgroep Humane Voeding, Landbouwhogeschool, Wageningen  
 De Dreijen 12  
 NL-6703 BC-Wageningen  
 Niederlande

\*) Anschrift für Korrespondenz