

## Hyperlipoproteinämie bei Erkrankungen der Leber

D. SEIDEL

**Zusammenfassung.** Störungen der Leberfunktion führen häufig zu erhöhten Plasmalipidwerten. Mit der in den letzten Jahren entwickelten Analytik der Plasmalipoproteine hat sich eine Vielzahl von Hinweisen ergeben, die neue Einblicke in die Zusammenhänge dieser Störungen gestatten und darüber hinaus von differentialdiagnostischer Bedeutung sind.

So ist es gelungen, aus dem Plasma von Patienten mit intra- oder extrahepatischer Cholestase ein abnormes Lipoprotein (LP-X) zu isolieren, für das später eine einfache und empfindliche Nachweismethode entwickelt wurde. Diese Bestimmung gilt heute als der sicherste

*Adresse des Autors: Prof. Dr. D. Seidel, Medizinische Universitätsklinik, Bergheimerstrasse 58, D-69 Heidelberg*

klinisch-chemische Test zum Nachweis oder Ausschluss einer Cholestase. Zusätzlich können sich bei der meist cholestasebedingten Leberschädigung triglyceridreiche Lipoproteine im Plasma ansammeln, die, durch einen Lipasemangel hervorgerufen, zu der Hypertriglyceridämie jener Patienten führen. Das Verschwinden der Prä- $\beta$ - und  $\alpha$ -Lipoproteinbanden in der Agarosegelelektrophorese, als häufiges Zeichen einer schweren Leberschädigung gleich welcher Genese, wird verursacht durch ein defektes Apolipoprotein A, dessen Bindungskapazität für bestimmte Lipidfraktionen vermindert oder aufgehoben ist.

Obleich man heute noch weit davon entfernt ist, alle Mechanismen zu kennen, die bei Störungen der Leber-

funktion zu den strukturellen Veränderungen der Plasmalipoproteine und zur Hyperlipoproteinämie führen, unterstreichen die neuen Befunde die zentrale Rolle, die die Leber in der Synthese und im Abbau der Plasmalipoproteine spielt.

**Summary.** Disorders of liver function frequently lead to raised plasma lipid values. The methods for analyzing plasma lipids and lipoproteins developed in recent years have yielded a great deal of data. This information provides new insights into the interrelationships of these disorders and are furthermore important in differential diagnosis of jaundice.

An abnormal lipoprotein (LP-X) has been isolated from the plasma of patients with intra- or extrahepatic cholestasis, and a simple and sensitive method of demonstrating this lipoprotein has subsequently been developed. This parameter is today the surest clinico-chemical test for excluding or demonstrating cholestasis. In most cases of liver damage caused by cholestasis, triglyceride-rich lipoproteins accumulate in the plasma due to lack of lipase. This leads to hypertriglyceridemia. The disappearance of pre- $\beta$  and  $\alpha$ -lipoprotein bands in agarose gel electrophoresis, which is a most frequent sign of severe liver damage (irrespective of its origin) is probably caused by a defective lipoprotein A. The capacity of lipoprotein A to bind certain lipid fractions is reduced or abolished.

By no means all the mechanisms leading to structural changes in plasma lipoproteins and hyperlipoproteinemia in disorders of liver function are known at present. However, new findings emphasize the central role played by the liver in synthesis and degradation of plasma lipoproteins.

Auf Grund zahlreicher experimenteller Untersuchungen, die bei verschiedenen Tierspezies, an isolierten Organen, an Zellen und an Zellorganellen vorgenommen wurden, ist gesichert, dass die Leber neben der Darmwand das hauptsächliche Syntheseorgan der Plasmalipide darstellt. Darüber hinaus wirkt die Leber direkt sowie indirekt regulierend auf den Katabolismus der im Plasma zirkulierenden Lipide, indem sie diese zum Teil selbst ab- oder umbaut, ausscheidet und zusätzlich im Plasmapool wirksame, lipolytische Enzymsysteme bildet. Es ist daher gut verständlich und auch seit langem bekannt, dass Störungen der Leberfunktion häufig mit abnormen Plasmalipidkonzentrationen einhergehen.

Lange Zeit stand die isolierte Lipidanalytik des Plasmas im Mittelpunkt der Betrachtungen und Bewertung der Fettstoffwechselstörungen, wie sie sekundär bei Lebererkrankungen auftreten können. Hierbei wurden in erster Linie Bestimmungen der Gesamtlipide, des Cholesterins, der Triglyceride und der Phospholipide vorgenommen. Die beschränkte Aussagekraft solcher Untersuchungen wurde jedoch mit der wachsenden Kenntnis des Fettstoffwechsels und seiner möglichen

Störungen deutlich. So haben die Ergebnisse der Lipidforschung der letzten Jahre gezeigt, dass vielmehr den Plasmalipoproteinen die zentrale Stellung bei der Beurteilung und in der Suche nach den pathophysiologischen Zusammenhängen des Lipidstoffwechsels bei Leberstörungen zukommt. Dies sind jene konjugierten Protein-Lipid-Komplexe, in deren Form alle Lipide des Plasmas (mit Ausnahme der freien Fettsäuren, die vorwiegend an Albumin gebunden sind) transportiert werden. Speziell bei den verschiedenen Formen von Hyperlipoproteinämien, wie sie im Verlauf von Lebererkrankungen auftreten, konnte in den letzten Jahren der Nachweis erbracht werden, dass sich die gefundenen abnormen Plasmalipidkonzentrationen häufig, wenn nicht insgesamt, in dem Auftreten abnorm strukturierter Lipoproteinkomplexe widerspiegeln. Aus diesem Grund scheint es sinnvoll, der Beschreibung unseres heutigen Wissensstandes der Hyperlipoproteinämien bei Lebererkrankungen eine kurze, auf das Wesentlichste beschränkte Zusammenfassung der Charakteristik normaler Plasmalipoproteine voranzustellen, ohne die das Verständnis des Folgenden beeinträchtigt wäre.

#### *Charakteristik der normalen Plasmalipoproteine*

Die physiko-chemischen und chemischen Eigenschaften der Plasmalipoproteine sind festgelegt durch die Art und die Konzentration ihrer einzelnen Protein- und Lipidkomponenten. Da die Lipide eine wesentlich niedrigere Dichte besitzen ( $< 0,9$  g/ml) als die Proteine (1,3–1,35 g/ml), zeichnen sich alle Plasmalipoproteine durch eine im Vergleich zu den Plasmaproteinen niedrigere Dichte aus. Das Plasmalipoproteinspektrum erstreckt sich über den Dichtebereich von 0,9 bis 1,21 g/ml. Die Plasmalipoproteine mit der niedrigsten Dichte bestehen vorwiegend aus Triglyceriden und sind die grössten Lipoproteine, während mit steigender Dichte ihre Grösse ab- und ihr Proteingehalt zunimmt. Sie alle setzen sich jedoch aus den 4 Komponenten Protein, Cholesterin, Triglyceriden und Phospholipiden zusammen.

Untersucht man das Plasmalipoproteinspektrum in der analytischen Ultrazentrifuge, so zeigen sich 4 charakteristische Konzentrationsmaxima und Konzentrationsminima. Die Konzentrationsminima gelten als Grenzdichten zur Fraktionierung der Plasmalipoproteine nach Dichteklassen mit Hilfe der präparativen Ultrazentrifuge. Mit ihr lassen sich die Plasmalipoproteine in 3 Dichteklassen fraktionieren:

1. die VLDL (very low density lipoproteins) im Dichtebereich von 0,9 bis 1,006 g/ml;
2. die LDL (low density lipoproteins) im Dichtebereich von 1,006 bis 1,063 g/ml und
3. in die HDL (high density lipoproteins) im Dichtebereich von 1,063 bis 1,21 g/ml.

Bedingt durch qualitative wie quantitative Unterschiede in ihrem Proteinanteil lassen sich diese Dichtefractionen der Plasmalipoproteine elektrophoretisch in

4 Banden auftrennen, denen entsprechend der Trennmethode eine eigene Nomenklatur gegeben wurde:

1. die nicht wandernden Chylomikronen;
2. die mit den  $\beta$ -Globulinen wandernden  $\beta$ -Lipoproteine, die den LDL entsprechen;
3. die mit  $\alpha_2$ -Globulinen wandernden Prä- $\beta$ -Lipoproteine, die den VLDL entsprechen;
4. die mit den  $\alpha_1$ -Globulinen wandernden und den HDL entsprechenden  $\alpha$ -Lipoproteine.

**Chylomikronen:** Die Chylomikronen sind mit einem Durchmesser, der bis zu 10 000 Å reichen kann, die grössten Lipoproteine. Sie werden in der Mukosa der Darmwand synthetisiert und bestehen zu 90% aus exogenen Glyceriden, als deren Vehikel sie betrachtet werden können. Über den Ductus thoracicus gelangen sie ins Plasma, wo sie dann durch Lipoproteinlipasen zu Plasmalipoproteinen höherer Dichte abgebaut werden.

**Prä- $\beta$ -Lipoproteine:** Ähnlich den Chylomikronen bestehen die VLDL oder die Prä- $\beta$ -Lipoproteine zum überwiegenden Anteil aus Triglyceriden, die jedoch endogener Herkunft sind. Sie werden vorwiegend im Golgi-Apparat der Leberzellen synthetisiert, im Plasmapool selbst zu LDL und HDL abgebaut und erreichen eine Grösse von 300–700 Å.

**$\beta$ -Lipoproteine:** Die LDL- oder die  $\beta$ -Lipoproteinfraktion besteht bis zu 50% aus Cholesterin, das zu  $\frac{2}{3}$  mit Fettsäuren verestert ist. Die Partikel haben eine Grösse von 150–250 Å. Durch die Wirkung der Lipoproteinlipasen werden sie im Plasma aus VLDL gebildet und vermutlich in der Leber abgebaut.

**$\alpha$ -Lipoproteine:** Die HDL oder  $\alpha$ -Lipoproteine zeigen den geringsten Lipidanteil und bestehen zu 50% aus Protein. Sie besitzen nur noch einen Durchmesser von 75–100 Å. Obgleich Phospholipide den Hauptteil der Lipide der HDL ausmachen, kommt dieser Fraktion eine besondere Bedeutung im Cholesterinstoffwechsel zu. Sie stellt das Lipoproteinsubstrat der Lecithin-Cholesterin-Acyl-Transferase dar. Diese auch als LCAT bekannte Transferase fungiert nicht nur als Schlüsselenzym der Veresterung des Plasmacholesterins, sondern wirkt darüber hinaus indirekt regulierend auf die Lipidzusammensetzung der Erythrozytenmembran.

**Apolipoproteine:** Diese allein auf den physiko-chemischen Eigenschaften der verschiedenen Plasmalipoproteine beruhenden Einteilungssysteme (nach Dichteklassen und elektrophoretischen Banden) haben jedoch nur dann Gültigkeit, wenn es sich um normale Plasmalipoproteine handelt und wenn Nüchternplasma analysiert wird. Wir wissen heute, dass diese Einteilung der Plasmalipoproteine im Hinblick auf die Verteilung ihrer Proteinanteile, der sogenannten Apolipoproteine, zu heterogenen Gruppen und Fraktionen führt. Man kennt eine Reihe verschiedener Trägerproteine der Plasmalipide, die sich unterschiedlich über das Lipoproteinspektrum verteilen und sich in ihren biologischen Funktionen, in ihren immunologischen Eigenschaften,

ihrem Molekulargewicht, ihrer Aminosäuresequenz und in ihrem Kohlenhydratanteil voneinander unterscheiden. Näher charakterisiert sind bis heute das Apolipoprotein A (apo A), das Apolipoprotein B (apo B) und das Apolipoprotein C (apo C). Als zusätzliche Apolipoproteine, die allerdings in geringer Konzentration im Plasma vorkommen, sind bekannt das Apolipoprotein D (apo D) und das «argininreiche» Apolipoprotein. Die Bedeutung der Apolipoproteine für die Komposition und Struktur sowie für die Stabilität der einzelnen Plasmalipoproteine ergibt sich deutlich aus der Erkennung und Charakterisierung abnorm formierter Plasmalipoproteine. Bei fast allen dieser abnorm strukturierten Plasmalipoproteine, die bisher isoliert wurden, konnten Normabweichungen in ihrem Proteinanteil festgestellt werden, die erst sekundär zu einer Verschiebung der Plasmalipidkonzentration führen. Die Verhältnisse, so wie sie sich bei Störungen der Leberfunktion ergeben können, sind Gegenstand der folgenden Betrachtung.

#### *Charakteristisches Plasmalipoprotein bei Cholestase (LP-X)*

FLINT [4] beschrieb als erster eine Abweichung der Cholesterinwerte im Blut bei Patienten mit Verschlussikterus. Seither wurden zahlreiche Untersuchungen von mehreren Arbeitsgruppen angestellt, um die Verschiebung der einzelnen Plasmalipide bei Patienten mit Leberstörung zu charakterisieren. Eine Erhöhung des Gesamtcholesterins wird bedingt durch die Erhöhung des freien Cholesterins. Dies hat ein Anwachsen des Verhältnisses freies Cholesterin/Gesamtcholesterin zur Folge. Normalerweise bleibt der Absolutwert des veresterten Cholesterins im Bereich der Norm, solange die Leber in ihrer Funktion nicht weiter eingeschränkt ist. Dass es beim Verschlussikterus zu einem erhöhten Cholesteringehalt der Leber kommt, ist heute unbestritten; die Ursache dieses Anstiegs hingegen ist noch nicht völlig geklärt. Wahrscheinlich ist der endogene Feedback der Cholesterinsynthese [20] durch die abnorme Transportform des Cholesterins im Plasma unter der Cholestase gestört. Es ist gut denkbar, dass der physiologische Feedback eher durch das apo-B als durch das Cholesterin selbst gesteuert wird [17].

Während die Plasmatriglyceridwerte keine eindeutigen Normabweichungen zeigen, kommt es sehr häufig zu einer Steigerung der Phospholipide im Plasma mit einem Absinken des Verhältnisses Gesamtcholesterin/Phospholipide. Hierbei nimmt das Lecithin relativ und absolut am stärksten zu. AHRENS und KUNKEL [1] diskutierten als erste, dass speziell die Phospholipid-erhöhung im Plasma verantwortlich ist für die Hyperlipoproteinämie bei der Cholestase. Es wurde angenommen, dass die Phospholipide die Stabilität der Plasmalipoproteinkomplexe erhöhen und damit die Bindungskapazität für Cholesterin steigern. Später beschrieb GOFMAN [5] nach Verwendung der analytischen Ultrazentrifuge einen charakteristischen Konzentra-

tionsanstieg der Low-Density-Lipoproteine. Die weitere genaue biochemische Analytik dieser Dichteklasse [12, 13, 14, 18] erbrachte dann den Nachweis, dass der Konzentrationsanstieg der LDL-Fraktion sowie die charakteristischen Plasmalipidverschiebungen bei der Cholestase auf das Vorliegen eines abnormalen Lipoproteins zurückgeführt werden können. Dieses als LP-X bezeichnete Lipoprotein ist chemisch sowie immunologisch verschieden von allen normalen Plasmalipoproteinen und findet sich nur im Plasma von Patienten mit Cholestase; einzige Ausnahme stellen die sehr seltenen Fälle von angeborener LCAT-Deficiency dar.

Die Protein-Lipid-Zusammensetzung des LP-X ist immer konstant und somit offensichtlich unabhängig von der absoluten Menge an LP-X im Plasma der Patienten. Sie zeichnet sich aus durch einen hohen Gehalt an Phospholipiden und Cholesterin in unveresterter Form sowie durch einen, für ein Low-Density-Lipoprotein sehr niedrigen Gehalt an Protein. Dies hat das ungewöhnlich hohe Phospholipid/Protein-Verhältnis von 11 zur Folge. Das elektrophoretische Verhalten von LP-X ist nicht einheitlich in allen Medien. Während es auf Papier, in Stärkegel, in Agarose und Polyacrylamid eine Mobilität zeigt, die der normaler Lipoproteine ähnlich ist, wandert es in Agargel zur Kathode. Hierin unterscheidet es sich grundlegend von allen anderen bekannten Lipoproteinen. Obgleich isoliertes und rein dargestelltes LP-X nur mit Anti-LP-X-Serum immunologisch reagiert, findet sich nach partieller Delipidisation mit n-Heptan zusätzlich Albumin neben dem spezifischen Proteinanteil. Die Trennung des Albumins vom spezifischen Proteinanteil des LP-X ist mit Hilfe der Ultrazentrifugation bei einer Dichte von  $d$  1,21 g/ml möglich [14]. Es ist bemerkenswert, dass dem Albumin konstant 40% des Proteins am LP-X zukommt und seine antigene Determinante durch Lipide im intakten Molekül blockiert zu sein scheint. Inwieweit das Albumin mitbestimmend ist bei der Lipidzusammensetzung des LP-X, ist noch ungeklärt. Der konstante Anteil des Albumins am LP-X spricht aber für eine bedeutende Rolle bezüglich der Struktur und im Stoffwechsel dieses Lipoproteins. Kürzlich ist eindeutig der Nachweis erbracht worden, dass es sich bei dem spezifischen apo X um das apo C, das hauptsächliche Apolipoprotein der VLDL-Fraktion, handelt. Alle 3 dem apo C zugehörigen Peptidketten konnten im apo X identifiziert werden [14]. Es gibt darüber hinaus Hinweise dafür, dass neben dem Albumin und dem apo C die kürzlich charakterisierte Apolipoprotein-D-Komponente im LP-X vorliegt (ALAUPOVIC: persönliche Mitteilung).

Bezüglich des Stoffwechsels und der Ursache der Formation des LP-X unter der Cholestase liegen bisher keine eindeutigen Befunde vor. Tierexperimentelle Untersuchungen am Hund zeigen, dass wenigstens ein Teil des am LP-X-Aufbau beteiligten apo C direkt aus der VLDL-Fraktion stammt. Nachdem bekannt ist, dass

die VLDL oder Teile dieser Fraktion in der Leber ab- und umgebaut werden, erscheint es nicht unwahrscheinlich, dass unter den Bedingungen der Cholestase freiwerdendes apo C zusammen mit Albumin zum Aufbau dieser abnormalen Lipoproteinkomponente verwendet wird, um damit den Abtransport des gesteigert synthetisierten Cholesterins und der Phospholipide zu ermöglichen. Elektronenmikroskopisch konnte kürzlich gezeigt werden, dass dem LP-X ähnliche Gebilde in den Gallengängen cholestatischer Ratten gehäuft auftreten. Unter der experimentellen Cholestase beim Hund lässt sich das LP-X mit einem empfindlichen Testsystem bereits 24 h nach dem gesetzten Verschluss im Plasma der Tiere nachweisen. Die biologische Halbwertszeit für das LP-X beträgt beim Hund beiderlei Geschlechts 36 h. Über den Ort des Abbaus ist bisher allerdings nichts Sicheres bekannt.

Auf Grund seiner abnormalen elektrophoretischen Mobilität in Agar wurde es möglich, ein einfaches, schnelles und ebenso sicheres Testsystem für den Nachweis dieser abnormalen Lipoproteinkomponente zu entwickeln [19]. Nachdem sich gezeigt hatte, dass das LP-X im Plasma gesunder Kontrollpersonen nicht nachzuweisen ist, lag es nahe, den Test auf LP-X in der Differentialdiagnose des Ikterus einzusetzen. Hierzu wurden in den letzten Jahren in verschiedenen Ländern unabhängig voneinander eine Reihe gut dokumentierter [10, 11, 16] Untersuchungen angestellt, um die klinisch-chemische Treffsicherheit des LP-X-Tests abzuklären. Die Ergebnisse dieser Arbeiten zeigten in Übereinstimmung eindeutig die hohe Treffsicherheit dieses Tests zum Nachweis oder Ausschluss einer Cholestase an, wenn als Kriterium ein klarer anatomischer Befund eingesetzt wird. Die Unterscheidung zwischen intra- und extrahepatischer Cholestase ist jedoch auf Grund des Nachweises des LP-X nicht möglich. Der grosse Vorteil des LP-X gegenüber anderen sogenannten cholestaseanzeigenden klinisch-chemischen Werten liegt in seiner Ja-Nein-Aussage und in der Tatsache, dass man nur 10 µl Serum zur Analyse braucht, was besonders in der Pädiatrie positiv zu bewerten ist. Sowohl in seiner Spezifität wie in seiner Sensitivität ist der LP-X-Test allen anderen blutchemischen Methoden zur Differentialdiagnose der Cholestase überlegen.

#### *Sekundäre Hypertriglyceridämie bei Störungen der Leberfunktion: Charakterisierung eines triglyceridreichen LDL*

Die Erhöhung der Plasmaglyceride bei der alkoholischen Leberschädigung ist seit langem bekannt [2]. Dass es unabhängig vom Einfluss des Alkohols bei Patienten mit Leberdysfunktion zu einer deutlichen Hypertriglyceridämie kommen kann, fand hingegen erst in den letzten Jahren Beachtung. Klinische Untersuchungsreihen [7, 9] wiesen zuerst darauf hin, dass auch die Hypertriglyceridämie häufig mit dem Bild der schweren Cholestase einhergeht. Später wurde gezeigt [3, 6], dass sich der Hauptanteil der Plasmatriglyceride solcher Pa-

tienten nicht wie gewöhnlich in der VLDL, sondern in der LDL-Fraktion findet, und es wurde vermutet, dass die Ursache hierfür in einer abnormen triglyceridreichen LDL-Komponente zu suchen sei, die sich von dem LP-X (mit nur geringem Triglyceridgehalt) sowie von den normalen  $\beta$ -Lipoproteinen unterscheiden müsste. Mit der Identifizierung und weitgehenden Charakterisierung eines weiteren abnormen Low-Density-Lipoproteins im Nüchternserum von Patienten mit sekundärer Hypertriglyceridämie im Verlauf von Lebererkrankungen konnte diese Vermutung gesichert werden [8]. Wegen einer Vielzahl gemeinsamer physikochemischer Eigenschaften mit normalem  $\beta$ -Lipoprotein wurde dieses triglyceridreiche Lipoprotein der LDL-Fraktion als  $\beta_2$ -LP benannt. Sowohl die Protein-Lipid-Zusammensetzung als auch die Form und Grösse des isolierten  $\beta_2$ -Lipoproteins liess vermuten, dass es sich bei diesem Partikel um ein «intermediate» zwischen VLDL und LDL handeln könnte. Dass ähnliche Partikel in der Postprandialphase stoffwechselgesunder Probanden auftreten können, ist unbekannt. Ihr Persistieren bis in die Nüchternphase hinein (12 h postprandial) legte die Vermutung nahe, dass für die Anreicherung des  $\beta_2$ -Lipoproteins ein Mangel an lipolytischen Enzymen verantwortlich sein könnte. Der Beweis für die Richtigkeit dieser Annahme wurde kürzlich erbracht [8]. In der gleichen Studie wurde weiterhin gezeigt, dass Leberpatienten mit Hypertriglyceridämie unter einer fettfreien Diät ein Absinken ihrer Plasma-triglyceridkonzentration zeigen, das gefolgt ist von einer Normalisierung des  $[VLDL/TG]/[d > 1,006 \text{ g/ml TG}]$ -Verhältnisses. Dieser Befund legt den Schluss nahe, dass es sich bei dem  $\beta_2$ -Lipoprotein möglicherweise um ein Abbauprodukt der Chylomikronen handelt. Eine zusätzliche Beziehung zum Abbau der VLDL kann allerdings durch dieses diätetische Experiment nicht mit Sicherheit ausgeschlossen werden.

#### *Lipoproteinveränderungen im Bereich der VLDL- und HDL-Fraktion*

Obleich die Normabweichungen im Lipoproteinmuster bei Störungen der Leberfunktion am auffälligsten im Bereich der LDL-Fraktion sind, wurden solche auch für die VLDL- und HDL-Dichteklassen beschrieben.

Seit durch die Entwicklung der analytischen Ultrazentrifuge die Möglichkeit gegeben war, Konzentrationsverschiebungen der einzelnen Dichteklassen festzustellen, ist bekannt, dass Leberschädigungen zu einem Absinken der HDL-Fraktion führen können [5]. Später konnte unter Verwendung der Lipoproteinelektrophorese zusätzlich gezeigt werden, dass es zu einer starken Verminderung, ja sogar zum Verschwinden der Prä- $\beta$ - und  $\alpha$ -Lipoproteinbanden kommen kann [21]. Dieses Phänomen, das bisher nicht einer spezifischen Form von Leberdysfunktion zugeordnet werden kann und das bei den verschiedensten Störungen dieses Organs auftritt, bedeutet aber nicht notwendiger-

weise, dass im Plasma der betroffenen Patienten keine VLDL oder HDL-Lipoproteine zirkulieren. Es war ebenso denkbar, dass das abnorme Lipoproteinmuster durch Strukturveränderungen der normalen Prä- $\beta$ - bzw.  $\alpha$ -Lipoproteine verursacht sein könnte. Nach Isolierung und eingehender physiko-chemischer wie chemischer und immunologischer Charakterisierung hat sich tatsächlich ergeben, dass die  $\alpha$ -Lipoproteine bei schwerer Leberschädigung durchaus vorhanden sind, aber nicht mit den üblichen Nachweismethoden, z. B. der Lipoproteinelektrophorese, zur Darstellung gebracht werden können [15]. Mit immunologischen Methoden konnte der Nachweis erbracht werden, dass das apo A als Hauptlipoproteinkomponente der normal strukturierten  $\alpha$ -Lipoproteine bei diesen Patienten in seine beiden Peptide (A-I und A-II) gespalten ist und damit offensichtlich die Bindungskapazität für Neutralfette verlorengelht. Die isolierte HDL-Fraktion zeigt nahezu keine am Aufbau des Moleküls beteiligten Neutralfette. Da jedoch speziell die Neutralfette für die Anfärbbarkeit der Lipoproteine mit Lipidfarbstoffen notwendig sind, erklärt sich die fehlende Lipoproteinbande im Lipidelektropherogramm jener Patienten. Die Proteinkonzentration des apo A ist nur geringfügig vermindert, und somit ist die Abnahme der HDL-Konzentration vorwiegend auf eine Verminderung des Lipidanteils zurückzuführen. Dies spiegelt sich auch in dem erhöhten Protein/Lipid-Quotienten von 1,7 im Vergleich zu 0,9 bei gesunden Kontrollpersonen wider.

Die Konzentration der VLDL bei Patienten mit Leberstörungen ist, obgleich keine Prä- $\beta$ -Lipoproteine in der Lipidelektrophorese nachweisbar sind, nicht vermindert, in einzelnen Fällen sogar erhöht. Diese Fraktion wandert aber nicht, wie unter normalen Bedingungen, in Prä- $\beta$ -, sondern in  $\beta$ -Position. Sowohl die Grösse wie die Protein-Lipid-Zusammensetzung jener Partikel weicht nur geringfügig von der Norm ab, hingegen finden sich Unterschiede in der Proteinkomposition. Während normale VLDL aus den Apolipoproteinen A, B, C bestehen, zeigen sich bei Leberstörungen in der VLDL-Fraktion lediglich apo B und apo C. Diese unterschiedliche Apolipoproteinkomposition wurde von SEIDEL u. Mitarb. [15] als ursächlich für die abnorme elektrophoretische Mobilität dieser Fraktion angesehen. Es ist daher zu vermuten, dass der Normabweichung im Bereich der HDL- und VLDL-Fraktion bei Patienten mit Störungen der Leberfunktion ursächlich eine Störung in der Apolipoprotein-A-Struktur zugrundeliegt, die sich in einer Dissoziation der beiden apo-A-Peptide zeigt. In welchem Bereich diese strukturellen Veränderungen am Apolipoprotein liegen und wodurch sie bedingt sind, ist allerdings noch völlig offen. Es ist denkbar, dass hierbei dem Kohlenhydratanteil des Apolipoprotein-A eine Bedeutung zukommt.

Obleich man heute noch weit davon entfernt ist, alle Mechanismen zu kennen, die bei Störungen der Leberfunktion zu den in diesem Kapitel beschriebenen struk-

turellen Veränderungen der Plasmalipoproteine führen, unterstreichen diese Befunde die zentrale Rolle, die die Leber in der Synthese und im Abbau der Plasmalipoproteine spielt. Darüber hinaus zeigt sich an den hier dargestellten Beispielen abnormer Plasmalipoproteinmuster die grosse Bedeutung, die den Apolipoproteinen für die Erhaltung der Struktur und im Stoffwechsel von Lipoproteinen zukommt.

Bei dem Versuch, nähere Einblicke in die Pathophysiologie des gestörten Lipoproteinmusters bei Störungen der Leberfunktion zu erhalten, sind die Lipoproteinveränderungen, so wie sie sich bei Patienten mit familiärer Form von Lecithin-Cholesterin-Acyl-Transferase-Mangel zeigen, von grösstem Interesse. Es hat sich ergeben, dass diese seltene Form von angeborener Stoffwechselstörung zu nahezu identischen Lipoproteinkomponenten führt, wie sie für Lebererkrankungen heute bekannt sind, obgleich diese Patienten keine auffälligen Störungen ihrer Leberfunktion zeigen. Umgekehrt kann die schwere Leberschädigung zu einem Absinken der Lecithin:Cholesterin-Acyl-Transferase-Aktivität im Plasma führen. Es ist daher denkbar, dass dieses, wahrscheinlich in der Leber synthetisierte und im Plasma aktive Enzym nicht nur bezüglich der Cholesterinveresterung bedeutungsvoll ist, sondern darüber hinaus eine insgesamt entscheidende Rolle im Stoffwechsel der Plasmalipoproteine spielt. Die Verminderung der Aktivität des LCAT-Enzyms bei Erkrankungen der Leber kann hingegen nicht als notwendige Voraussetzung oder als Ursache für die beschriebenen Plasmalipoproteinveränderungen angesehen werden.

1. Ahrens E. H. jr. und Kunkel H. G.: The relationship between serum lipids and skin xanthomata in 18 patients with primary biliary cirrhosis. *J. clin. Invest.* 28, 1565 (1949).
2. Baraona E. und Lieber L. S.: Effects of chronic ethanol feeding on serum lipoprotein metabolism in the rat. *J. clin. Invest.* 49, 769 (1970).
3. Fellin R. und Seidel D.: Behaviour of serum lipoproteins in cholestasis. 1st Int. Symp. Cholestasis, Florence, June 1973.
4. Flint A. jr.: Experimental researches into a new excretory function of the liver, consisting in the removal of cholesterine from the blood, and its discharge from the body in the form of stercorine. *Amer. J. med. Sci.* 44, 305 (1862).
5. Gofman J.: The serum lipoprotein transport system in health, metabolic disorders, atherosclerosis, and coronary artery disease. *Plasma* 2, 484 (1954).
6. Klör U., Ditschuneit H. H., Rabow D. und Ditschuneit H.: Further characterization of dyslipoproteinemia in hepatic disease. *Abstr. Europ. J. clin. Invest.* 2, 291 (1972).
7. Linhart P., Erke R., Kommerell B. und Papenberg J.: Mathematisch-statistische Analyse laborchemischer Daten bei Cholestase. *Verh. dtsh. Ges. inn. Med.* 79, 967 (1973).
8. Müller P., Fellin R., Lambrecht J., Agostini B., Wieland H. und Seidel D.: Hypertriglyceridemia secondary to liver disease. *Europ. J. clin. Invest.* 4, 419 (1974).
9. Phillips G. B.: The lipid composition of serum in patients with liver disease. *J. clin. Invest.* 39, 1639 (1960).
10. Poley J. R., Alaupovic P., McConathy W. M., Seidel D., Roy C. C. und Weber A.: Diagnosis of extrahepatic biliary obstruction in infants by immunochemical detection of LP-X and modified <sup>131</sup>I-Rose-Bengal test. *J. Lab. clin. Med.* 81, 325 (1973).
11. Ritland S. J., Blomhoff P., Elgio K. und Gjone E.: Lipoprotein-X (LP-X) in liver disease. *Scand. J. Gastroent.* 8, 155 (1973).
12. Russ E. M., Raymunt J. und Barr D. P.: Lipoproteins in primary biliary cirrhosis. *J. clin. Invest.* 35, 133 (1956).
13. Seidel D., Alaupovic P. und Furman R. H.: A lipoprotein characterizing obstructive jaundice. I. Method for quantitative separation and identification of lipoproteins in jaundiced subjects. *J. clin. Invest.* 48, 1211 (1969).
14. Seidel D., Alaupovic P., Furman R. H. und McConathy W. J.: A lipoprotein characterizing obstructive jaundice. II. Isolation and partial characterization of the protein moieties of low density lipoproteins. *J. clin. Invest.* 49, 2396 (1970).
15. Seidel D., Greten H., Geisen H. P., Wengeler H. und Wieland H.: Further aspects on the characterization of high and very low density lipoproteins in patients with liver disease. *Europ. J. clin. Invest.* 2, 359 (1972).
16. Seidel D., Gretz H. und Ruppert C.: Significance of the LP-X test in the differential diagnosis of jaundice. *Clin. Chem.* 19, 86 (1973).
17. Seidel u. Mitarb.: unveröffentlichte Befunde.
18. Switzer S.: Plasma lipoproteins in liver disease. I. Immunologically distinct low density lipoproteins in patients with biliary obstruction. *J. clin. Invest.* 46, 1855 (1967).
19. Wieland H. und Seidel D.: Eine neue und vereinfachte Methode zum Nachweis des LP-X, eines cholestasespezifischen Lipoproteins. *Dtsch. med. Wschr.* 98, 1474 (1973).
20. Weis H. J. und Baas E. U.: Die Pathogenese der Hypercholesterinämie nach Gallengangverschluss. *Klin. Wschr.* 52, 1122 (1974).
21. Wollenweber J. und Kahlke W.: Vergleichende Untersuchungen der Lipoproteine des Serums mit der Agarosegel-Elektrophorese und der Diskoelektrophorese in Polyacrylamid-Gel. *Clin. chim. Acta* 29, 411 (1970).