

Aus der Gastroenterologischen Abteilung der Medizinischen Universitätsklinik Heidelberg
Vorstand: Prof. Dr. B. KOMMERELL

Klinische und biochemische Aspekte der Hypertriglyceridämie bei Leberkrankheiten

P. Linhart, B. Kommerell, R. Erbe*, D. Seidel

Clinical and Biochemical Aspects of Hypertriglyceridemia in Liver Diseases

P. Linhart, B. Kommerell, R. Erbe*, D. Seidel

Zusammenfassung

Um das Wesen der Hypertriglyceridämie bei Patienten mit Leberkrankheiten abzuklären, wurden die Triglyceridwerte im Serum mit blutchemischen Werten korreliert. Dabei war der Zusammenhang zwischen Triglyceridwerten und Bilirubinwerten bzw. dem Nachweis des Lipoprotein X auf dem 0,1% Niveau signifikant. Da zwischen den Blutfettwerten und der Quickzeit keine Korrelation bestand, dürfte die Triglyceriderhöhung bei Leberkrankheiten nicht Folge der Leberzellschädigung, sondern der Cholestase bzw. Bilirubinerhöhung sein. Ein abnormal großes (300 bis 700 Å), triglyceridreiches, low-density-Lipoprotein (d 1,019–1,063 g/ml) konnte im Plasma der Leberpatienten mit Hypertriglyceridämie identifiziert, isoliert und charakterisiert werden. Es wird als β_2 -Lipoprotein bezeichnet. Es unterscheidet sich in seiner Zusammensetzung und seinem Proteinanteil signifikant vom Lipoprotein X und von normalen β -Lipoproteinen. Darüber hinaus bestehen Anzeichen dafür, daß sein Anstieg im Serum durch eine deutlich verminderte Aktivität der Leberlipase bedingt ist.

Schlüsselwörter:

Hypertriglyceridämie, Lipoproteine, Leberkrankheiten, Cholestase.

Summary

In evaluating the mechanism of hypertriglyceridemia in hepatic disease serum triglyceride levels were correlated with a number of liver function tests. The correlation between serum triglycerides, serum bilirubin and the presence or absence of lipoprotein X were significant on the 0,1% level. There existed no significant correlation between serum triglycerides and prothrombin time. The results suggest that hypertriglyceridemia in hepatic disease may be a consequence of biliary retention rather than of parenchymal damage.

In the plasma of patients with hypertriglyceridemia secondary to liver disease an abnormally large (300–700 Å), triglyceride rich, low density lipoprotein (d 1.019–1.063 g/ml) designated β_2 -lipoprotein was identified, isolated and characterized. The β_2 -LP differs significantly in its percent composition and protein moiety from the unique lipoprotein X (LP-X) and also from normal β -lipoproteins. Furthermore, some evidence is provided suggesting that the increase of β_2 -LP in serum is due to a markedly diminished hepatic lipase activity.

Key-words:

Hypertriglyceridemia, lipoproteins, liver diseases, cholestasis.

Die Erhöhung der Serumtriglyceridwerte bei Leberkranken hat erst in den letzten Jahren größere Beachtung gefunden [1, 2, 9, 12, 17]. In früheren

Arbeiten wurde die Hypertriglyceridämie vor allem mit der Virus-Hepatitis-Infektion in Verbindung gebracht [4, 13, 19]. Doch schon Phillips [18] fand einen Zusammenhang zwischen Ikterus und Triglyceridkonzentrationen im Serum.

* Wissenschaftliches Zentrum Heidelberg, IBM Deutschland.

Es erscheint wichtig zu prüfen, ob die Hypertriglyceridämie vom Vorliegen bestimmter Leberkrankheiten abhängig ist oder mit besonderen Leberfunktionsstörungen in Zusammenhang steht. Es wurden deshalb die Serum-Triglyceridwerte mit einer Reihe von Parametern der Leberfunktion korreliert. Es konnte im Serum der leberkranken Patienten ein abnormal großes, triglyceridreiches LDL identifiziert, isoliert und charakterisiert werden, dessen Anreicherung durch eine Verminderung der Aktivität der Plasmalipoproteinlipase hepatischen Ursprungs bedingt ist.

Material und Methodik

Patienten und statistische Korrelationen

Die klinischen und laborchemischen Daten von 500 stationären Patienten mit Leberkrankheiten wurden fortlaufend auf Erhebungsbögen erfasst, auf Lochkarten übertragen und auf Band für die Analyse mittels elektronischer Datenverarbeitung gespeichert. Die Diagnosen wurden durch den klinischen Befund, laborchemische Untersuchungen und beim größten Teil der Patienten durch Leberpunktion oder Laparoskopie gesichert. Die Bestimmung der Laborwerte erfolgte aus der gleichen Blutprobe, die am Tage nach der stationären Aufnahme dem nüchternen Patienten abgenommen worden war. Bei der Untersuchung von Triglycerid- und Cholesterinwerten in Abhängigkeit von der Bilirubinkonzentration und dem Nachweis des LP-X wurden für den

Vergleich von 2 Verteilungen der U-Test, für den parallelen Vergleich von mehr als 2 Verteilungen der H-Test verwendet. Ergänzend wurden die Abhängigkeiten mittels Rangkorrelationskoeffizienten untersucht, die durch T-Test auf Signifikanz geprüft wurden.

Das Blut von 32 der 500 Patienten (Alter 19–66 Jahre) wurde gesondert untersucht, um die biochemischen Grundlagen der Hypertriglyceridämie bei Leberkranken weiter abzuklären. Die Diagnose war bei allen Patienten durch Leberpunktion oder Laparoskopie gesichert (Tab. I). Bei 10 Patienten lagen die Plasmatriglyceridkonzentrationen im Normbereich (50–150 mg/ml), 22 Patienten hatten zum Zeitpunkt der Untersuchung eine Hypertriglyceridämie.

Biochemische Analysen

Das Lipoprotein X (LP-X) wurde nach der früher beschriebenen Methode [21, 27] unter Verwendung des „Rapidophor all in for LP-X“ der Firma Immuno AG, Wien, untersucht bzw. festgestellt. Die Agarose-Elektrophorese wurde nach einer Modifikation [5] der Methode von Noble [15] ausgeführt und die Lipoproteinbanden durch Präzipitation mit Polyanionen (0,2 M CaCl₂ : 0,6 % Na-dextranulfat 500) nach der früher beschriebenen Methode von Seidel u. Wieland [21] zur Darstellung gebracht. Die immunologischen Eigenschaften der isolierten Lipoproteine sowie der Lipoproteine im Vollserum wur-

Tab. I Nachweis des β_2 -Lipoproteins und klinisch-chemische Daten bei 22 Patienten mit Hypertriglyceridämie und Leberfunktionsstörungen und bei 10 Patienten mit akuter Hepatitis ohne Hypertriglyceridämie. Der Streubereich der Laborwerte ist in Klammern angegeben

Diagnose	n	Serum-TG mg/100 ml	VLDL-TG > 1.006 g/ ml-TG	n mit β_2 -LP	n mit LP-X	tot. Bili. mg/100 ml	GPT (U/L) EC No 2.6.1.1.	GOT (U/L) EC No 2.6.1.2.	AP (U/L) EC No 3.1.3.1.	GGT (U/L) EC No 2.3.2.1.
HYPERTRIGLYCERIDÄMIE	akute Hepatitis	11 386 (250–577)	0.37 (0.10–0.72)	11	10	10.3 (1.2–17.0)	369 (95–640)	390 (85–660)	232 (130–465)	127 (40–375)
		6 335 (255–400)	2.91 (1.90–3.90)	0	2	12.0 (0.6–24.0)	387 (40–820)	519 (120–940)	231 (150–390)	66 (28–120)
	chronische Hepatitis	2 480; 345	0.21 (0.19; 0.23)	2	2	2.3 (2.0; 2.5)	149 (117; 180)	105 (100; 110)	237 (225; 250)	69 (68; 70)
		1 220	2.1	0	0	1.8	122	99	125	33
extra-hepatische Cholestase	2 470; 191	0.39 (0.31; 0.47)	2	2	15.7 (14.2; 17.1)	71 (30; 112)	103 (35; 170)	433 (325; 540)	303 (275; 330)	
akute Hepatitis ohne Hypertriglyceridämie	10 122 (52–148)	1.90 (1.88–2.41)	0	3	4.9 (0.7–13.0)	177 (24–720)	183 (88–600)	158 (45–450)	72 (20–137)	

den mit Hilfe der Doppelimmundiffusion [16] und der üblichen Immunelektrophoresetechnik in 1% Agar Gel unter Verwendung eines Veronalpuffers, pH 8,6, Ionenstärke 0,05 ausgeführt. Die Kaninchenantiseren gegen Apolipoprotein A, Apolipoprotein B sowie gegen Apolipoprotein C wurden in unserem Laboratorium [22] selbst hergestellt. Antikörper gegen Humanalbumin und Human-Gammaglobulin wurden von der Firma Behring-Werke AG, Marburg an der Lahn, bezogen. Cholesterinester, unverestertes Cholesterin, Phospholipide und Protein wurden, wie früher beschrieben, bestimmt [23]. Die Triglyceride und das freie Glycerin wurden enzymatisch mit einer Standardmethode (Boehringer GmbH, Mannheim) gemessen. Um den relativen Gehalt der Triglyceride in der VLDL-Fraktion ($d < 1,006$ g/ml) sowie in der $d > 1,006$ g/ml-Serum-Fraktion zu bestimmen, wurden die Triglyceride im Vollserum sowie im korrespondierenden 1,006 g/ml-Überstand und -Unterstand nach präparativer Ultrazentrifugation gemessen. Der Verlust durch die Ultrazentrifugation von Triglyceriden lag zwischen 5 und 20%. Zur Berechnung des [VLDL-TG]/[> 1,006 g/ml-TG]-Verhältnisses wurden die gemessenen Werte unter Beachtung des Volumens der isolierten Fraktionen eingesetzt. Um den absoluten Gehalt der VLDL-Triglyceridkonzentration zu bestimmen, wurde ein Korrekturfaktor eingesetzt, der sich aus dem jeweiligen Verlust in einer Präparation ergab. Das Ges. Bilirubin, die alkal. Phosphatase, die GOT, die GPT, Natrium, Kalium, Kalzium, anorganisches Phosphat, Harnsäure, Kreatinin und Harnstoff wurden unter Standardbedingungen mit dem Technicon-Auto-Analyzer SMA 12/60 bestimmt. Die GGT wurde unter Verwendung des Testkits der Firma Boehringer GmbH, Mannheim, gemessen.

Die Lipoproteinlipaseaktivität wurde, wie früher ausführlich beschrieben, mit und ohne Zusatz von Protaminsulfat sowohl unter Verwendung von Lipoproteinen als Substrat als auch unter Verwendung von Trioleat als Substrat gemessen [14].

Zur Isolierung und Fraktionierung der einzelnen Lipoproteinfraktionen wurden die üblichen Verfahren der Ultrazentrifugation verwendet, zusätzlich wurde das Plasma nach *Cohn* fraktioniert und einzelne Fraktionen durch Affinitätschromatographie getrennt (methodische Einzelheiten [14]).

Ergebnisse

1. Korrelation von Laborwerten

a) Triglyceridwerte in Abhängigkeit vom LP-X (Abb. 1)

Der Mittelwert der Triglyceride liegt bei positivem LP-X mit $265,74 \pm 144$ mg/100 ml gegenüber dem Wert von $158,23 \pm 114$ mg/100 ml bei negativem LP-X deutlich im pathologischen Bereich. Die beiden Werte unterscheiden sich

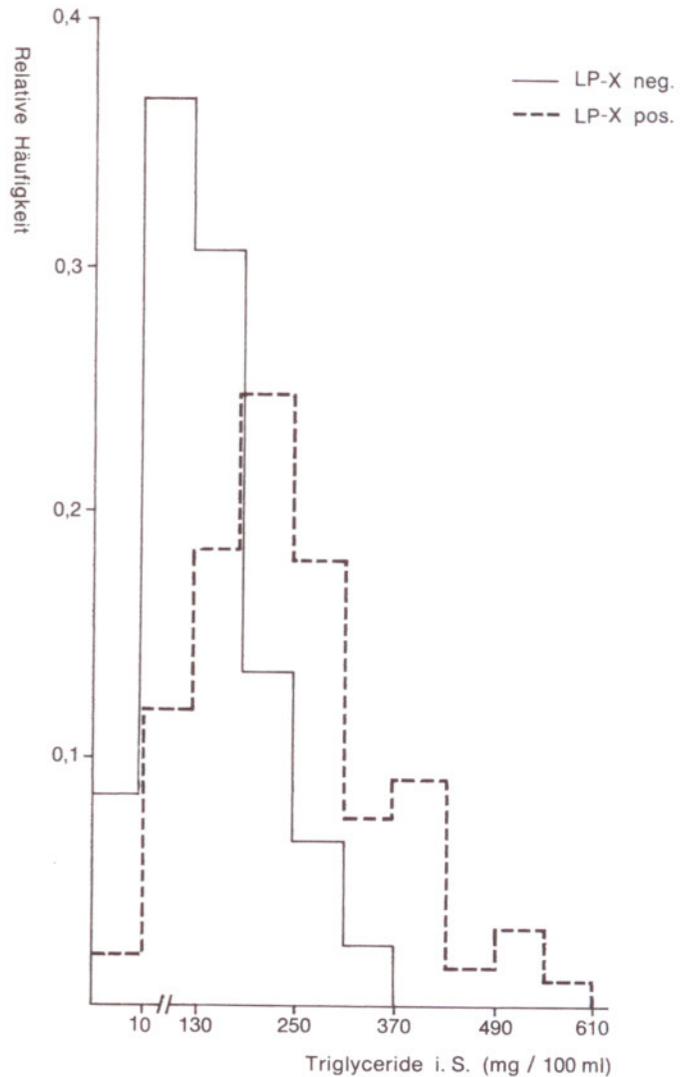


Abb. 1 Verteilungsdiagramm der Triglyceridwerte bei positivem und negativem Nachweis des LP-X. Die beiden Verteilungen sind signifikant unterschiedlich ($p = 0,001$).

signifikant mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von 0,1%.

b) Triglyceridwerte in Abhängigkeit von der Bilirubinkonzentration (Abb. 2)

Die Korrelation zwischen Bilirubin- und Triglyceridwerten im Serum ist mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von unter 0,1% signifikant. Der Mittelwert der Triglyceride bei Serum-Bilirubinwerten von unter 3 mg/100 ml beträgt 154,91 mg/100 ml, bei Bilirubinwerten über 3 mg/100 ml, 265,87 mg/100 ml.

c) Triglyceride bei Virus-Hepatitis

Die Korrelation zwischen Triglyceridwerten, Bilirubinwerten und dem positiven Nachweis des Lipoprotein-X unterscheiden sich bei den Patienten mit Virus-Hepatitis nicht von denen beim Gesamtkollektiv. Die mittleren Triglyceridwerte bei den entsprechenden Patientengruppen

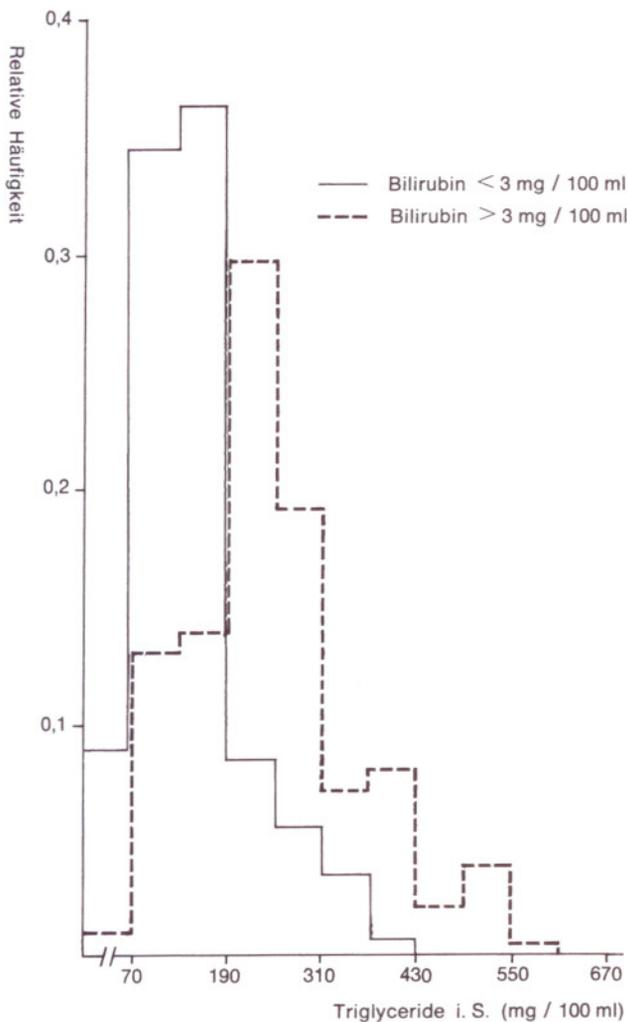


Abb. 2 Verteilungsdiagramm der Triglyceridwerte bei niedrigen (< 3,0 mg/100 ml) und hohen (> 3,0 mg/100 ml) Bilirubinwerten. Die beiden Verteilungen sind signifikant unterschiedlich ($p < 0,001$).

unterscheiden sich zwischen Virus-Hepatitis und dem Gesamtkollektiv der Patienten um maximal 5 mg/100 ml.

d) Cholesterinwerte in Abhängigkeit vom LP-X und der Bilirubinkonzentration

Der Mittelwert des Cholesterins bei den Patienten mit positivem LP-X-Nachweis beträgt $211,64 \pm 71$ mg/100 ml, bei denen mit negativem LP-X $178,85 \pm 59$ mg/100 ml. Die Korrelation ist auf dem 0,1 %-Niveau signifikant, doch liegen beide Werte noch im Normbereich. Zwischen Bilirubin- und Cholesterinwerten besteht keine Korrelation.

e) Korrelation von Triglyceridwerten und Quickzeit

Beim Vergleich der Mittelwerte der Quickzeit bei Patienten mit normalen und erhöhten Werten der Serum-Triglyceride ergibt sich keine signifikante Differenz:

Triglyceride (mg/100 ml)	Quick (%)
50–200	55,08
200–1500	53,15

Wird die Abhängigkeit der Quickwerte von den Triglyceridwerten mittels linearer Regressionsanalyse untersucht, so ist die Steigung der Geraden ebenfalls nicht signifikant von 0 verschieden ($y = -0,02x + 59,59$).

2. Biochemische Untersuchungen

Die Mehrzahl der von uns untersuchten leberkranken Patienten mit Hypertriglyceridämie (15 von 22) zeigte ein abnormales low-density-Lipoprotein (β_2 -Lipoprotein, β_2 -LP) [14] im Nüchternserum. Dieses Lipoprotein unterscheidet sich vom LP-X und von normalen β -Lipoproteinen. Mit Hilfe der beschriebenen Untersuchungsmethoden kann dieses Lipoprotein nicht im Serum von Patienten mit Leberkrankheiten ohne Hypertriglyceridämie identifiziert werden (Tab. I). Bei den meisten Patienten ging das Auftreten des β_2 -Lipoproteins mit intra- oder extrahepatischer Cholestase einher. Doch kann das Lipoprotein X [20, 24] auch ohne Vorhandensein des β_2 -Lipoproteins auftreten. Obwohl der absolute Triglyceridgehalt der VLDL-Fraktion von Patienten mit β_2 -Lipoprotein gewöhnlich leicht erhöht ist, ist die relative Triglyceridkonzentration der VLDL immer deutlich erniedrigt (Tab. II). Dies zeigt, daß in der $d > 1,006$ g/ml-Serum-Fraktion triglyceridreiche Lipoproteine enthalten sind.

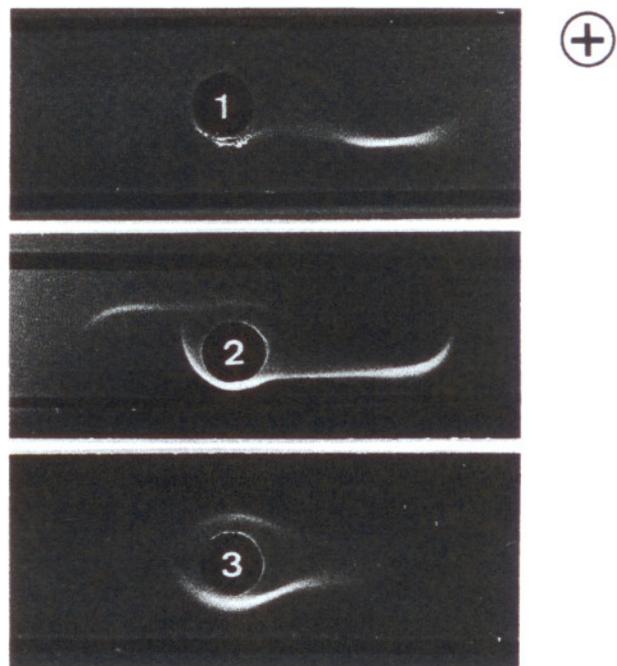


Abb. 3 Immunelektropherese in 1% Agar Gel einer isolierten Kontroll-LDL-Fraktion (1), einer LDL-Fraktion eines Patienten mit akuter cholestatischer Hepatitis (2) sowie eines isolierten β_2 -Lipoproteins (3). Die obere Antikörperschicht enthält Antiapolipoprotein-C-Serum; die untere Antikörperschicht enthält Antiapolipoprotein-B-Serum.

Tab. II Serum-Triglyceridkonzentration, Triglyceridverteilung und klinisch-chemische Daten aller 15 Patienten, bei denen das β_2 -LP nachgewiesen wurde

No	Diagnose	Serum-TG mg/100 ml	VLDL- TG mg/100 ml	VLDL-TG > 1.006 g/ ml-TG	tot. Bili. mg/100 ml	GPT (U/L) EC No 2.6.1.1	GOT (U/L) EC No 2.6.1.2	AP (U/L) EC No 3.1.3.1	GGT (U/L) EC No 2.3.2.1	LP-X
1	akute	380	159	0.72	12.0	450	240	210	210	pos.
2	Hepatitis	390	115	0.42	8.8	210	250	140	250	pos.
3		484	106	0.28	10.3	520	650	195	40	pos.
4		577	128	0.28	15.0	640	560	465	110	pos.
5		350	107	0.44	17.0	320	450	130	100	neg.
6		290	90	0.45	1.2	95	135	205	69	pos.
7		353	102	0.40	9.1	220	660	180	60	pos.
8		250	28	0.12	11.1	580	560	350	42	pos.
9		280	97	0.53	6.0	275	85	295	375	pos.
10		500	113	0.29	14.1	540	450	190	48	pos.
11		395	36	0.10	8.8	210	250	190	100	pos.
12	chronische	480	90	0.23	2.0	180	110	250	70	pos.
13	Hepatitis	345	57	0.19	2.5	117	100	225	68	pos.
14	extrahepa-	470	113	0.31	17.1	112	170	325	275	pos.
15	tischer Verschluß	191	61	0.47	14.2	30	35	540	330	pos.
Mittelwerte		382	96	0.34	10.0	300	314	259	143	
normal		50-150	66 ()	2.0 ()	< 1.0	< 17	< 33	< 170	< 20	neg.

Das β_2 -Lipoprotein zeigt keine Mobilität bei der Elektrophorese in 1 % Agar Gel, pH 8,6 (Abb. 3). Es reagiert mit Antikörpern gegen apo B und apo C voll identisch, was darauf hinweist, daß beide Proteinanteile am Aufbau dieser abnormen LDL-Komponente beteiligt sind. Es hat einige Charakteristika mit normalen β -Lipoproteinen gemeinsam: die hydrierte Dichte (d 1,019-1,063 g/ml), die elektrophoretische Mobilität in Agarose Gel (es wandert nur kurz vor den normalen β -Lipoproteinen in diesem Medium) und es enthält apo B als Teil seines apo-Lipoproteins.

Die Zusammensetzung des β_2 -Lipoproteins unterscheidet sich signifikant von VLDL, normalen β -Lipoproteinen, α -Lipoproteinen und Lipoprotein X (Tab. III). Ein ungewöhnlich hoher Triglyceridgehalt (35 %) und ein niedriger Cholesteringehalt (18 %) mit einem erniedrigten Quotienten von freiem Cholesterin zum Gesamtcholesterin im Vergleich zu normalen β -Lipoproteinen ist für die chemische Zusammensetzung dieses low-density-Lipoproteins charakteristisch.

Im Elektronenmikroskop schienen Präparationen der *Cohn*-Fraktionen I-III von Patienten mit Hypertriglyceridämie und Vorhandensein von β_2 -Lipo-

protein im Plasma aus mehr oder weniger runden Partikeln verschiedener Größe zu bestehen. Die meisten Partikel zeigten einen mittleren Durchmesser von ungefähr 200 Å, der in der Größenordnung von normalen β -Lipoproteinen liegt. Daneben waren jedoch mehrere große Partikel mit einem Durchmesser in der Größe zwischen 300 und 700 Å zu sehen, die dem β_2 -Lipoprotein entsprachen. Elliptoide oder scheibchenförmige Konfigurationen oder Ansammlungen plattgedrückter Partikel, wie sie für das LP-X bei Patienten mit Cholestase beschrieben wurden [8, 25], konnten in dieser Fraktion nie nachgewiesen werden [14].

Als Ursache des Auftretens von β_2 -Lipoprotein im Nüchternplasma von Patienten mit Leberkrankheiten und Hypertriglyceridämie kommt eine verminderte Aktivität der sog. Leberlipase in Frage. In jüngster Zeit konnte gezeigt werden, daß ein Teil der nach intravenöser Injektion von Heparin freigesetzten Lipoproteinlipase aus der Leber stammt [6, 7, 11]. Wurde die post-heparinlipolytische Aktivität entweder mit C 14-Trioleat oder mit Lipoproteinen als Substrat bei Patienten mit β_2 -Lipoprotein bestimmt, so zeigte sich, daß die Aktivität bei diesen Patienten deutlich erniedrigt ist. Nach Inkubation

Tab. III Chemische Zusammensetzung des isolierten β_2 -Lipoproteins im Vergleich mit normalen Lipoproteinen und Lipoprotein X. Die Daten für das β_2 -Lipoprotein sind die Mittelwerte von fünf verschiedenen Präparationen. Die Werte in Klammern stellen den höchsten und den niedrigsten erhaltenen Wert dar. (Prot. = Protein; TG = Triglyceride; Ch/E = Cholesterinester; UE/Ch = unverestertes Cholesterin, PL = Plasmalipoproteine.

Fraktion	Prot.	TG	Ch/E	UE/Ch	PL
VLDL d < 1.006	10	55-65	5	10	15-20
LDL d 1.006- 1.063	25	10	37	8	22
LP-X d 1.006- 1.063	6	3	2	23	66
HDL d 1.063- 1.21	50	3	15	3	30
β_2 -LP d 1.019- 1.063	30 (29-31)	35 (32-37)	10 (9-12)	8 (7-9)	16 (15-17)

mit Protaminsulfat ist der Unterschied gegenüber normalen Kontrollpersonen noch deutlicher. Dies spricht für eine mäßige Erniedrigung der extrahepatischen Lipase, aber für eine deutliche Abnahme der Leberlipaseaktivität bei diesen Patienten [14].

Diskussion

Das Auftreten abnormer Plasmalipidkonzentrationen bei Leberkrankheiten ist schon seit dem vorigen Jahrhundert bekannt [3]. Dabei fand die Hypercholesterinämie bei Obstruktionsikterus besondere Beachtung. Daß die Bedeutung abnormaler Triglyceridkonzentrationen im Serum von Leberkranken erst recht spät erkannt wurde, liegt vor allem an methodischen Schwierigkeiten. Obwohl es schwierig ist, den Effekt von Galleausscheidungsstörungen von Parenchymschädigungen der Leber abzugrenzen [18], wurde angenommen, daß die Triglyceriderhöhung bei Leberkranken Folge einer Virus-Hepatitisinfektion oder vom Schweregrad der Lebererkrankung abhängig ist [4, 10, 13, 19]. Die Höhe des Serum-Bilirubins und das Vorhandensein von Cholestase wurden bei diesen Untersuchungen nicht berücksichtigt.

Die Korrelationen der blutchemischen Werte in der vorliegenden Arbeit zeigen, daß die Triglyceriderhöhung bei Leberkranken von dem positiven Nachweis des LP-X und der Hyperbilirubinämie abhängig ist. Da auch bei den Patienten mit Virus-Hepatitis die mittleren Triglyceridwerte bei negativem LP-X und niedrigen Bilirubinwerten im Normbereich liegen, muß angenommen werden, daß die Triglyceriderhöhung nicht durch die Lebererkrankung an sich bzw. die Virus-Infektion bedingt ist. Möglicherweise steht die Triglyceriderhöhung mehr in Zusammenhang mit der Hyperbilirubinämie als mit der Cholestase. Dafür spricht auch, daß die Serumcholesterinkonzentration als einer der Parameter der Cholestase keine Korrelation mit der Serumbilirubinkonzentration zeigt. Daß die Hypertriglyceridämie vom Schweregrad der Lebererkrankung abhängig ist [10], läßt sich anhand der vorliegenden Auswertungen nicht zeigen. Die Quickzeit gilt als empfindlicher Parameter der Leberfunktion [26]. Eine Korrelation zwischen diesem Wert und den Triglyceridwerten ließ sich aber nicht nachweisen.

Erst in jüngster Zeit fand die Hypertriglyceridämie bei Cholestase besondere Aufmerksamkeit [1, 2, 9, 17]. Es wurde gezeigt, daß der größte Teil der Triglyceride bei diesen Patienten in der LDL-Lipoproteinfraktion [1, 2, 9] zu finden war. Die Isolierung eines großen (300 bis 700 Å Durchmesser), triglyceridreichen LDL (d 1,019-1,063 g/ml), das vom LP-X und normalen Lipoproteinen verschieden ist, kann jetzt mit den beschriebenen Trennverfahren erreicht werden. Diese umfassen Ultrazentrifugation, kalte Äthanol-Fraktionierung und Affinitätschromatographie [14]. Dieses Lipoprotein wird als β_2 -Lipoprotein (β_2 -LP) bezeichnet, weil es bestimmte physikalisch-chemische Charakteristika und chemische Eigenschaften mit normalen β -Lipoproteinen teilt [14].

Die Hypertriglyceridämie bei Patienten mit Leberkrankheiten ist hauptsächlich durch dieses β_2 -Lipoprotein bedingt. Für die Anhäufung dieses low-density-Lipoproteins scheint die deutlich reduzierte Leberlipaseaktivität verantwortlich zu sein [14].

Mit welcher klinisch faßbaren Funktionsstörung der Leberzelle die Verminderung der Lipaseaktivität einhergeht, ist noch unklar. Den beschriebenen statistischen Korrelationen zufolge ist sie sicher nicht durch Schäden bedingt, die in einer Erniedrigung der Quickzeit zum Ausdruck kommen. Vielmehr scheint sie mit Funktionsstörungen vergesellschaftet zu sein, welche die Ausscheidung gallepflichtiger Substanzen beeinträchtigen. Erhöhte Triglyceridwerte im Serum sind demnach für keine Leberkrankheit typisch, sondern sind Ausdruck einer Störung von Teilfunktionen der Leberzelle, die nicht mit der herkömmlichen klinischen Klassifikation der Leberkrankheiten übereinstimmen.

Literatur

1. Alcindor, L. G., R. Infante, J. Caroli: Plasma VLDL catabolism in cholestasis. Abstr. 5th meeting of the int. ass. for the study of the liver. Versailles, July 1972.
2. Fellin, R., D. Seidel: Behaviour of serum lipoproteins in cholestasis. 1. int. symp. on cholestasis. Florence, June 1973.
3. Flint, A. jr.: Experimental researches into a new excretory function of the liver; consisting in the removal of cholesterol from the blood, and its discharge from the body in the form of stercorine. Amer. J. med. Sci. 44, 305 (1862).
4. Gallin, J. I., D. Kaye, W. M. O'Leary: Serum lipids in infection. New Engl. J. Med. 281, 1081 (1969).
5. Greten, H., D. Seidel, B. Walter, J. Kolbe: Lipoprotein electrophoresis in the diagnosis of the hyperlipoproteinemias. Germ. med. Mth. 15, 29 (1971).
6. Greten, H., B. Walter, W. V. Brown: Purification of a post-heparin plasma triglyceride lipase. FEBS-letters 27, 306 (1973).
7. Greten, H., W. V. Brown, D. Steinberg: Evidence for hepatic origin of a purified plasma triglyceride lipase. Abstr. 9th Int. Congr. Biochem. Stockholm, July 1973.
8. Hamilton, R. L., R. J. Havel, J. P. Kane, A. E. Blaurock, T. Sata: Cholestasis: Lamellar structure of the abnormal human serum lipoprotein. Science 172, 475 (1971).
9. Klör, U., H. H. Ditschuneit, D. Rabow, H. Ditschuneit: Further characterization of dyslipoproteinemia in hepatic disease. Abstr. Europ. J. clin. Invest. 2, 291 (1972).
10. Klör, H. U., U. Staudacher, D. Paulini, H. H. Ditschuneit, H. Ditschuneit: On the Nature of Dyslipoproteinaemia in Liver Disease. Abstr. 8th meeting of the Europ. ass. for the study of the liver. Vittel, September 1973.
11. La Rosa, J. C., R. I. Levy, H. G. Windmueller, D. S. Fredrickson: Comparison of the triglyceride lipase of liver, adipose tissue, and post-heparin plasma. J. Lipid Res. 13, 356 (1972).
12. Linhart, P., R. Erbe, B. Kommerell, J. Papenberg: Mathematisch-statistische Analyse laborchemischer Daten bei Cholestase. Verh. dtsh. Ges. inn. Med. 79, 967 (1973).
13. Mendenhall, C. L., A. Mortiaux: Alterations in serum triglyceride levels in liver disease. Gastroenterology 42, 684 (1962).
14. Müller, P., R. Fellin, J. Lambrecht, B. Agostini, H. Wieland, W. Rost, D. Seidel: Hypertriglyceridemia secondary to liver disease. Europ. J. clin. Invest. Im Druck.
15. Noble, R. P.: Electrophoretic separation of plasma lipoproteins in agarose. J. Lipid Res. 9, 963 (1968).
16. Ouchterlony, Ö.: Antigen-antibody reactions in gels. VI. Types of reactions in coordinated systems of diffusion. Acta path. microbiol. scand. 32, 231 (1953).
17. Pearson, A. J. G.: Triglycerides in obstructive liver disease. Abstr. 5th meeting of the int. ass. for the study of the liver. Versailles, July 1972.
18. Phillips, G. B.: The lipid composition of serum in patients with liver disease. J. clin. Invest. 39, 1639 (1960).
19. Platzner, S., S. Sailer, F. Sandhofer, H. Braunsteiner: Untersuchung der Plasmalipide bei Patienten mit Leberzirrhose und Hepatitis. Wien. klin. Wschr. 78, 56 (1966).
20. Ritland, S., J. P. Blomhoff, J. P. Elgjo, K. Gjone: Lipoprotein-X (LP-X) in liver disease. Scand. J. Gastroent. 8, 155 (1973).
21. Seidel, D., H. Wieland, C. Ruppert: Improved techniques for assessment of plasma lipoprotein patterns. I. Precipitation in gels after electrophoresis with polyanionic compounds. Clin. Chem. 19, 737 (1973).
22. Seidel, D., P. Alaupovic, R. H. Furman, W. J. McConathy: A lipoprotein characterizing obstructive jaundice. II. Isolation and partial characterization of the protein moieties of low density lipoproteins. J. clin. Invest. 59, 2396 (1970).
23. Seidel, D., P. Alaupovic, R. H. Furman: A lipoprotein characterizing obstructive jaundice. I. Method for quantitative separation and identification of lipoproteins in jaundiced subjects. J. clin. Invest. 46, 1211 (1969).
24. Seidel, D., H. Gretz, C. Ruppert: Significance of the LP-X test in differential diagnosis of jaundice. Clin. Chem. 19, 86 (1973).
25. Seidel, D., B. Agostini, P. Müller: Structure of an abnormal plasma lipoprotein (LP-X) characterizing obstructive jaundice. Biochim. biophys. Acta (Amst.) 260, 146 (1973).
26. Veltkamp, J. J., J. Kreuning: The diagnostic value of coagulation studies in chronic liver disease. Scand. J. Gastroent. (Suppl. 8) 19, 93 (1973).
27. Wieland, H., D. Seidel: Eine neue und vereinfachte Methode zum Nachweis des LP-X, eines cholestasespezifischen Lipoproteins. Dtsch. med. Wschr. 98, 1474 (1973).

Dr. P. Linhart
Deutsche Klinik für Diagnostik
6200 Wiesbaden
Aukammallee 33

Prof. Dr. B. Kommerell
Prof. Dr. D. Seidel
Med. Universitätsklinik
6900 Heidelberg
Bergheimer Straße 58

Dipl.-Phys. R. Erbe
Wissenschaftliches Zentrum
IBM Deutschland
6900 Heidelberg