

Die Bedeutung des Lipoprotein-X-Cholesterins in der Differentialdiagnostik der Cholestase* **

H. Wieland, Hannelore Meissner-Heins, Claus Heins und D. Seidel

Abteilung Klinische Chemie im Zentrum Innere Medizin der Universitätsklinik Göttingen

The Significance of LP-X Cholesterol in the Differential Diagnosis of Cholestasis

Summary. The aim of this study was to investigate whether quantification of Lipoprotein X (LP-X) through its cholesterol moiety is advantageous in the differential diagnosis of obstructive jaundice. In the case of mechanic cholestasis, LP-X cholesterol never exceeds 22% of the total serum cholesterol. Lipoprotein-X cholesterol exceeded 70 mg/dl in the plasma of 85% of all cases of acute hepatitis. The combination of lipoprotein parameters with the activities of alkaline phosphatase and GPT allows the recognition of almost 80% of cases of acute hepatitis and thereby excludes all other causes of obstructive jaundice. In addition, 84% of all patients investigated can be correctly classified using a combination of LP-X with classical parameters for cholestasis.

The concentration of LP-X cholesterol alone apparently is as powerful as the usually used clinical chemical parameters. A combination of lipoprotein and the classic parameters allows a better differentiation of cholestatic liver disease with regard to the underlying cause as it is possible with each group of parameters alone.

Key words: Lipoprotein X – Cholestasis – Cholesterol – Liver disease

Zusammenfassung. Ziel der vorliegenden Arbeit war es, zu untersuchen, ob eine quantitative LP-X Bestimmung Hinweise auf die Ursache der zum Auftreten des LP-X führenden cholestatischen Lebererkrankungen geben kann. Hierzu wurde mit der Methode von

* Herrn Prof. Dr. Dr. h.c. G. Schettler, Heidelberg zu seinem 65. Geburtstag gewidmet

** Unterstützt durch die Deutsche Forschungsgemeinschaft, SFB 89, Kardiologie, Göttingen

Sonderdruckanfragen an: Prof. Dr. D. Seidel (Adresse s. nach Literatur)

Talafant und Tovarek das abnorme Lipoprotein im Serum von 63 Patienten mit Cholestase, deren Ursache klinisch eindeutig abgeklärt worden war, über seinen Cholesteringehalt bestimmt. Im Falle einer mechanischen Cholestase überschritt die Konzentration des dem LP-X zukommenden Cholesterins nie 22% der Vollserum-Cholesterinkonzentration. Im Falle einer Hepatitis betrug die LP-X Cholesterinkonzentration in 85% der Fälle über 70 mg/dl. Eine Kombination von Lipoproteinparametern mit Aktivitäten der Alkalischen Phosphatase und der GPT erlaubt fast 80% der Hepatitispatienten zu erkennen und dabei alle anderen Ursachen einer Cholestase auszuschließen, und umgekehrt 84% des Gesamtkollektivs richtig bezüglich des Vorliegens einer mechanischen Cholestase einzuordnen. Beim vorliegenden Patientenkollektiv erwies sich die Konzentration des LP-X als ebenso aussagekräftiger klinisch-chemischer Parameter wie die Aktivität der klassischen Leberenzyme. Eine Kombination von Lipoprotein- und Enzymparametern erlaubt eine bessere Differenzierung von cholestatischen Lebererkrankungen nach der Ursache als es mit jedem Parameter alleine möglich wäre.

Schlüsselwörter: Lipoprotein-X – Cholestase – Cholesterin – Leberkrankheiten

Einleitung

Die Hypercholesterinämie bei Lebererkrankungen wurde schon von Flint 1862 beschrieben [3]. Der Zusammenhang zwischen erhöhten Serumcholesterinkonzentrationen und dem Auftreten von tendinösen Xanthomen bei Patienten mit biliärer Zirrhose war bereits vorher beobachtet worden [6]. Als man verstand, Plasmalipidkonzentrationen in solche von Plasmalipoproteinen zu übersetzen, lag der Versuch nahe, herauszufinden, welche Lipoproteinkonstellation der Hypercholesterinämie der Cholestase zugrundeliegt.

Dies gelang durch Entdeckung [13], Isolierung und Charakterisierung eines abnormen low density Lipoproteins [9], das als LP-X bezeichnet wird.

Der Ursprung dieses Lipoproteins konnte 1976 geklärt werden [7], als man nachweisen konnte, daß LP-X immer dann entsteht, wenn Gallenflüssigkeit und Serum in Kontakt kommen. Der Nachweis des LP-X im Serum bedeutet daher den Nachweis von Gallenlipiden im Serum. Er beinhaltet eine ja/nein-Aussage, wie sie in der klinischen Chemie nur dem Schwangerschaftstest oder dem Nachweis einer Vermehrung monoklonaler Immunglobuline zukommt. LP-X läßt sich mit elektrophoretischen Methoden leicht nachweisen und kann daher seit 1973 [15] in größerem Maßstab routinemäßig bestimmt werden. Es stellte sich heraus, daß es außer im Plasma von Patienten mit Cholestase nur noch bei dem extrem seltenen familiären Mangel an dem Enzym Lecithin: Cholesterin-Azyltransferase [12] und bei Säuglingen bis zum 8. Lebensmonat [8] im Plasma nachgewiesen werden kann. Im letzteren Fall tritt es erst nach Nahrungsaufnahme auf und ist wahrscheinlich der Ausdruck einer Reifungsverzögerung der Leber. Man kann von einer sehr hohen Spezifität des LP-X Tests sprechen, dies zeigt sich darin, daß das LP-X von allen einzelnen Laborparametern zum Nachweis einer Cholestase bei weitem am besten mit dem morphologischen Befund korrelierte [10]. Eine solch eindeutige Aussage erweist sich in vielen Fällen als eine wertvolle zusätzliche Hilfe in der Differentialdiagnostik von Lebererkrankungen, z.B. wenn Erhöhungen der GGT Aktivität und/oder der Alkalischen Phosphatase gefunden werden, aber Bilirubin und die Leberenzyme nicht eindeutig für eine Cholestase sprechen, oder umgekehrt, wenn zwar das Bilirubin erhöht ist, aber Alkalische Phosphatase und/oder GGT im Normbereich oder nur leicht erhöht sind. Durch die Tatsache, daß die LP-X Bestimmung nicht auf Analysenautomaten durchzuführen ist und die Auswertung durch Inspektion einer Agarelektrophorese vorgenommen werden muß, hat die LP-X Bestimmung trotz ihrer unerreichten Spezifität nicht die Verbreitung der anderen Cholestaseparameter (GGT, Alkalische Phosphatase und Bilirubin) erreichen können. Dies auch deshalb, weil es sich mit den anderen cholestaseanzeigenden Parametern das Unvermögen teilen muß, nicht zwischen funktioneller (intrahepatisch) und mechanischer (extrahepatisch) Cholestase unterscheiden zu können. Nach der Einführung einer einfachen Methode der LP-X Bestimmung über seinen Cholesterinanteil [14] wollten wir daher den Fortschritt, den eine quantitative LP-X Bestimmung bei der Differentialdiagnose cholestatischer Lebererkrankungen mit sich bringen könnte prüfen, um dabei herauszufinden, inwieweit sich charakteristische Konstellationen der LP-X Cho-

lesterinkonzentration eventuell mit anderen klinisch-chemischen Parametern ergeben können, die eine Differentialdiagnose der Cholestase erlauben.

Material und Methoden

Probenmaterial und Patienten

Blut wurde bei stationären Patienten des Zentrums für Innere Medizin und des Zentrums für Chirurgie der Universität Göttingen morgens nüchtern entnommen. Die klinischen Diagnosen wurden durch Leberszintigraphie, Ultraschall Diagnostik, endoskopisch retrograde Cholangiographie (ERC), perkutane transhepatische Cholangiographie, Leberblindpunktion und Laparoskopie in Verbindung mit serologischen und klinisch-chemischen Parameterkonstellationen gestellt, oder waren aufgrund der Krankenhausaufnahme vorangegangener chirurgischer Eingriffe bereits bekannt. Die Probe wurde ins Zentrallabor gesandt, dort wurde das Serum durch Zentrifugation gewonnen.

Cholesterinbestimmung

Die Cholesterinbestimmungen in allen Lipoproteinfraktionen wurden sowohl nach Liebermann-Burchardt [1] (Merck, Darmstadt) oder enzymatisch mit der CHOD-PAP-Methode (Boehringer, Mannheim) vorgenommen. Dasselbe gilt für die Cholesterinbestimmung im Vollserum.

Bestimmung des LP-X

Der LP-X Test wurde mit käuflichen Testpackungen der Firma Immuno Diagnostika GmbH, Heidelberg, wie beschrieben [15, 11] durchgeführt.

Messung des LP-X

Die dem LP-X zukommende Cholesterinkonzentration wurde wie von Talafant und Tovarek [14] angegeben bestimmt. Zur Cholesterinbestimmung wurden 100 µl des Präzipitationsüberstandes zu 1 ml des Cholesterinreagenzes gegeben. Die entstehende Extinktion wurde mit dem Faktor 310 multipliziert, um auf die LP-X Cholesterinkonzentration in mg/dl zu kommen. Die Spezifität der von Talafant und Tovarek angegebenen Methode wurde mit immunologischen Methoden geprüft. Im Überstand nach Heparin-Zink-Azetat-Fällung ließen sich keine apo-B-haltigen Lipoproteine nachgewiesen. In der Lipoproteinelektrophorese eines LP-X positiven Serums erschien nur die LP-X Bande, ein LP-X negatives Serum wies kein Cholesterin und auch keine Lipoproteine in der Lipoproteinelektrophorese im Präzipitationsüberstand auf. Das Präzipitat wurde mit 100 mg festem Natriumzitrat aufgeschlämmt und dann in 10% NaCl gelöst. Im Präzipitat ließ sich auch bei LP-X positiven Seren kein LP-X nachweisen. Dies ist ein deutlicher Hinweis für die Spezifität der von Talafant vorgeschlagenen Fällungsmethode. Die neue Methode ergab hervorragende Korrelationen mit einer in unserem Labor ausgearbeiteten Methode zur LP-X Bestimmung, die auf der Fällung apo-B-haltiger Lipoproteine aus dem gelösten Phosphorwolframsäure-MgCl₂ Präzipitat LP-X positiver Seren durch Concanavallin-A besteht [4].

Bestimmung der „Leberenzyme“ und des Bilirubins

GGT, GOT, GPT und Alkalische Phosphatase wurden im Rahmen des von Station angeforderten Routineprogramms auf einem Ependorf Enzymautomaten mit konfektionierten Testpackungen der Fa. Merck, Darmstadt, durchgeführt. Bilirubin wurde nach der Methode von Jendrassik und Gróf [5] auf einem SMA 12/60 Autoanalyzer (Technicon Instruments, Tarrytown, New York) bestimmt.

Immundoppeldiffusion

Immundoppeldiffusionen wurden entsprechend Ouchterlony auf bereits vorgefertigten Agarosegel Platten (Lipidophor, Immuno Diagnostika GmbH, Heidelberg) unter Verwendung eigener Antisera durchgeführt.

Lipoproteinelektrophorese

Die Lipoproteinelektrophoresen wurden mit der Lipidophor all-in Testpackung der Fa. Immuno GmbH, Heidelberg, entsprechend den Angaben des Herstellers durchgeführt [17].

HDL-Cholesterin Bestimmung

„HDL“-Cholesterin wurde mit der Natriumphosphorwolframat-MgCl₂-Methode von Burstein [2] mit einem konfektionierten Testkit der Fa. Boehringer, Mannheim, durchgeführt. Die VLDL+LDL-Cholesterinkonzentration wurde als Differenz zwischen Vollserumcholesterinkonzentration und LP-X- und HDL-Cholesterin ermittelt.

Resultate*Einteilung der Patienten in vier Hauptgruppen*

1. Hepatitis
2. Gesicherte mechanische Cholestase
3. Leberbeteiligung im Rahmen einer Tumorerkrankung
4. Leberzirrhose

In Tabelle 1 werden die Mediane der gemessenen klinisch-chemischen Parameter in den einzelnen Patientengruppen dargestellt.

Wie aus dieser Tabelle hervorgeht, zeichnet sich die Hepatitis durch Erhöhungen der GOT und GPT Aktivitäten aus. Die deutlich höhere Gesamtcholesterinkonzentration findet ihre Ursache sowohl in einer Vermehrung der apo-B-haltigen Lipoproteine als auch in der höchsten LP-X Konzentration aller Patientengruppen. Dieses ist nicht erstaunlich, da der Prozentsatz des LP-X am Gesamtcholesterin bei der Hepatitisgruppe ebenfalls am höchsten ist. Ein weite-

res Merkmal der Hepatitisgruppe ist, daß kein Patient eine HDL-Cholesterinkonzentration über 25 mg/dl aufweist. Dieses ist bei anderen Lebererkrankungen nicht der Fall (Tabelle 2). Die Gruppe der Patienten mit mechanischer Cholestase zeichnet sich durch die höchste mittlere Aktivität der Alkalischen Phosphatase, die höchste Bilirubinkonzentration im Serum und die geringste Aktivität der Leberenzyme (GOT, GPT) aus. Im Gesamtcholesterin liegt sie an dritter Stelle und im Prozentsatz des auf dem LP-X transportierten Cholesterins am Gesamtcholesterin liegt sie an bemerkenswerter letzter Stelle. Dies findet in der geringsten mittleren LP-X Konzentration und in der zweithöchsten Konzentration apo-B-haltiger Lipoproteine seinen Ausdruck.

Die Patienten mit Leberzirrhose fallen durch die niedrigste Gesamtcholesterinkonzentration auf, eine Tatsache, die sich auch in der geringsten Konzentration apo-B-haltiger Lipoproteine widerspiegelt. Dies erklärt den zweithöchsten Prozentsatz des LP-X Cholesterins am Gesamtcholesterin. Die Zirrhotiker weisen ferner die geringste Aktivität an Alkalischer Phosphatase und die geringste Bilirubinkonzentration im Serum auf. Das uneinheitlichste Patientengut stellen erwartungsgemäß die Patienten mit Leberbeteiligung im Rahmen einer Tumorerkrankung dar. Es finden sich neben Patienten vom Hepatitisstyp (s. unten) auch solche, die den Typ der mechanischen Cholestase aufweisen (s. unten).

Hepatitische Cholestase

Wie aus Tabelle 2 hervorgeht, ist die LP-X Cholesterinkonzentration (> 70 mg/dl) der am besten differenzierende Parameter zur Erkennung einer Hepatitis bei einem Patienten mit Cholestase. Hiermit lassen sich 85% der Fälle erkennen (Sensitivität), 90% der Patienten, die keine Hepatitis haben, unterschreiten die-

Tabelle 1. Mediane der Lipoproteinparameter und der „Leberenzymaktivitäten“ sowie der Bilirubinkonzentrationen bei verschiedenen cholestatischen Lebererkrankungen

	Hepatitis	mechanische Cholestase	Tumoren	Zirrhose
n =	16	16	19	12
Vollserum Cholesterin (mg/dl)	236	192	208	150
LP-X (mg Cholesterin/dl)	82	23	32	32
%Cholesterin auf LP-X	32,8	13	19	25
HDL-Cholesterin (mg/dl)	13	18	15	16
VLDL+LDL-Cholesterin (mg/dl)	163	152	135	96
γ-GT	169	348	324	230
Alkalische Phosphatase	415	852	600	368
SGOT	238	39	77	59
SGPT	378	43	53	53
Bilirubin	6,6	9,3	4,6	3,7

Tabelle 2. Diagnostische Beurteilungskriterien der Grenzwerte der Lipoproteinparameter und der SGPT Aktivität bezüglich des Vorliegens einer Hepatitis (Sensitivität: Prozentsatz aller Hepatitispatienten, der erkannt wird; Spezifität: Prozentsatz der Nicht-Hepatitispatienten, der richtig erkannt wird; Relevanz: Prozentsatz der Hepatitispatienten an allen Patienten, die diesen Grenzwert unter- (HDL) bzw. überschreiten (LP-X); Effizienz: Prozentsatz aller richtig eingeordneten Patienten am Gesamtkollektiv)

	Sensitivität	Spezifität	Relevanz	Effizienz	Differenzierung
HDL-Chol. < 25 mg/dl	100%	57,2%	47%	53,4%	43%
LP-X Chol. > 70 mg/dl	85%	90%	73%	91%	75%
GPT > 100 E./l	83%	88%	66%	83%	71%
GPT > 100 E./l + LP-X Chol > 70 mg/dl	77%	100%	100%	94%	77%
GPT > 100 E./l + HDL-Chol. < 25 mg/dl	85%	88%	69%	87%	73%

Tabelle 3. Diagnostische Beurteilungskriterien der Grenzwerte der Lipoproteinparameter und der Aktivität der Alkalischen Phosphatase bzgl. des Vorliegens einer mechanischen Cholestase (Sensitivität: Prozentsatz aller Patienten mit mechanischer Cholestase, der erkannt wird; Spezifität: Prozentsatz der Patienten ohne mechanische Cholestase, der richtig erkannt wird; Relevanz: Prozentsatz der Patienten mit mechanischer Cholestase an allen Patienten, die jenseits des entsprechenden Grenzwertes liegen; Effizienz: Prozentsatz aller richtig eingeordneten Patienten am Gesamtkollektiv)

	Sensitivität	Spezifität	Relevanz	Effizienz	Differenzierung
AP > 500 E./l	92,3%	44%	34%	51%	36%
LP-X < 22%	100%	64%	45%	70%	64%
AP > 500 E./l + LP-X < 22%	92%	82%	60%	84%	74%
AP > 500 E./l + LP-X ^a < 22%	82%	92%	86%	92%	84%

^a Patientenkollektiv besteht nur aus Patienten mit Hepatitis und aus Patienten mit mechanischem Verschuß

sen Grenzwert (Spezifität). Von allen Patienten, die diesen Grenzwert überschreiten, leiden 73% an einer cholestatischen Hepatitis (Relevanz). Insgesamt sind 91% des cholestatischen Patientengutes mit Hilfe des LP-X Cholesterinwertes richtig eingeordnet worden (Effizienz), wenn entschieden werden sollte, ob eine Hepatitis vorliegt oder nicht. Das klassische Enzym der Lebererkrankungen, die GPT, erlaubt 83% der Patienten mit cholestatischer Hepatitis zu erkennen, wenn man einen Grenzwert von 100 E./l annimmt, der überschritten werden muß, damit der Verdacht auf eine Hepatitis vorliegt. Von allen Patienten, die sicher keine Hepatitis haben, unterschreiten diesen Grenzwert auch 88%. Von allen Patienten, die eine GPT über 100 E./l aufweisen, sind 66% an einer Hepatitis erkrankt. Die Treffsicherheit der GPT ist auf dem Niveau von 100 E./l am höchsten aber mit 83% geringer als die des LP-X Cholesterins mit 91%. Nimmt man die Kombination GPT über 100 E./l + LP-X Cholesterin über 70 mg/dl, die vorliegen muß, damit man eine Hepatitis sicher feststellen kann, ergeben sich folgende Prozentsätze: Diese Kombination wird bei 77% der Patienten mit cholestatischer Hepatitis aber bei keinem Patienten ohne cholestatische Hepatitis gefunden. Alle Patienten, die diese Kombination aufweisen, haben auch eine Hepatitis. Daher wird die Treffsicherheit dieses Tests 94%, d.h. man kann damit in 94% der Cholestasepatienten die Entscheidung Hepatitis ja oder nein treffen.

Mechanische Cholestase

Auch bei der Erkennung einer mechanischen Cholestase leistet die LP-X Konzentration wertvolle Dienste (Tabelle 3). Setzt man die Grenze, die nicht überschritten werden soll, damit eine mechanische Cholestase vorliegt, auf 22% des Gesamtcholesterins, so lassen sich damit alle Patienten mit gesicherter mechanischer Cholestase diagnostizieren (Sensitivität = 100), allerdings überschreiten nur 64% der Patienten, die an Lebermetastasen, Leberzirrhose oder Hepatitis leiden, diesen Grenzwert. Von allen, die diesen Grenzwert unterschreiten, haben jedoch nur 45% eine gesicherte mechanische Cholestase. Mit dem Grenzwert Alkalische Phosphatase > 500 E./l lassen sich 92,3% aller mechanischen Cholestasen erkennen, 44% der Hepatitis-, Zirrhose- und Metastasenleberpatienten unterschreiten diesen Grenzwert und nur 34% aller Patienten, die diesen Grenzwert überschreiten, haben eine gesicherte mechanische Cholestase. Die Treffsicherheit der Alkalischen Phosphatase und des LP-X alleine läßt sich durch eine Kombination der beiden Grenzwerte wesentlich verbessern. Damit lassen sich 92% aller Patienten mit mechanischer Cholestase diagnostizieren und 82% der anderen Patienten ausschließen. Immerhin weisen 60% aller Patienten, die mit dieser Grenzwertkombination gefunden werden, eine gesicherte mechanische Cholestase auf. Die Treffsicherheit beträgt dann 84%. Sie läßt sich weiter ver-

bessern, wenn man die heterogene Gruppe der Patienten mit Leberbeteiligung im Rahmen eines Tumorleidens außer Betracht läßt, denn hierbei können sehr wohl die Bedingungen einer mechanischen Cholestase auftreten, die aber in den seltensten Fällen operativ behoben werden können. Werden diese Patienten nicht berücksichtigt, findet man wieder 92% der Patienten mit gesicherter mechanischer Cholestase, 92% der Hepatitis- und Zirrhosepatienten werden richtig eingeordnet. Nunmehr findet sich bei 86%, die die Grenzwertkombination aufweisen, eine mechanische Cholestase. Die Treffsicherheit ist damit auf 92% angewachsen. Wenn also keine Metastasenleber vorliegt, kann man mit fast 100%iger Sicherheit eine ja/nein Aussage bezüglich der Lokalisation der Cholestase treffen.

Zirrhosen und Metastasenleber

Die Diagnose „Zirrhose oder Metastasenleber“ wäre in 79% der Fälle korrekt gestellt worden, wenn man die für Hepatitis und mechanische Cholestase geltenden Grenzwerte auf das Gesamtkollektiv angewandt hätte. Bei den verbleibenden 21% handelt es sich in 60% der Fälle um eine Leberbeteiligung im Rahmen eines Tumorleidens, die der Gruppe der mechanischen Cholestasen zugeteilt worden wären. Bei 25% der verbleibenden 21% handelt es sich um eine Hepatitis, die bei $\frac{2}{3}$ aufgrund der GPT Konzentrationen von < 30 E./l, in $\frac{1}{3}$ wegen zu niedriger LP-X Konzentrationen nicht erkannt worden wären. Bei jeweils 7,5% der nicht richtig diagnostizierten Fälle handelt es sich um Zirrhosepatienten, bei denen wegen der hohen Alkalischen Phosphataseaktivität eine mechanische Cholestase vermutet worden wäre und um Patienten mit Gallensteinen, bei denen die Alkalische Phosphatase 500 E./l nicht überstieg.

Berücksichtigt man nur die Fälle von Hepatitis und mechanischer Cholestase, wäre die Entscheidung Hepatitis oder mechanische Cholestase in 85% der Fälle richtig getroffen worden. Hätte man bei diesem ausgesuchten Kollektiv nur LP-X als Kriterium genommen (LP-X Cholesterin > 70 mg/dl: Hepatitis; Prozentsatz des Cholesterins auf dem LP-X $< 22\%$: mechanische Cholestase), dann wäre die Differentialdiagnose zwischen Hepatitis und mechanischer Cholestase in 92% der Fälle richtig gewesen. Die zusätzliche Berücksichtigung des GPT-Grenzwertes dient also hauptsächlich dazu, die Patienten mit Hepatitis von denen mit Leberveränderungen im Rahmen einer Tumorerkrankung unterscheiden zu helfen.

Aus Tabelle 2 geht ferner hervor, daß man mit Plasmalipoproteinen alleine, ohne Berücksichtigung der Enzymaktivitäten, nur durch Bestimmung des HDL-Cholesterins und des LP-X Cholesterins in Ver-

bindung mit dem Gesamtcholesterin 85% der Hepatitisfälle bei cholestatischen Patienten erkannt hätte und 90% der Nicht-Hepatitispatienten sicher eingeordnet hätte, und zudem 73% aller Patienten mit dieser Lipoproteinkonzentration als Hepatitispatienten hätte einordnen können. Alle Hepatitispatienten weisen eine HDL-Cholesterinkonzentration unter 25 mg/dl auf, dies ist jedoch auch bei 58% der Patienten mit mechanischem Ikterus, bei 67% der Patienten mit Leberzirrhose und bei 61% der Patienten mit Cholestase beruhend auf Lebermetastasen der Fall. Dies mag bedeuten, daß ein HDL-Cholesterinwert über 25 mg/dl gegen das Vorliegen einer Hepatitis spricht. HDL-Cholesterin ist jedoch weit weniger spezifisch als LP-X Cholesterin, da auch 43% der Patienten ohne Hepatitis ein erniedrigtes HDL-Cholesterin aufweisen. Im Gegensatz dazu wird eine LP-X Cholesterinkonzentration von über 70 mg/dl nur bei 10% der Nicht-Hepatitis-Patienten gefunden. Die höhere Spezifität des LP-X als hepatitisanzeigendem Laborparameter kommt ferner dadurch zum Ausdruck, daß nur 47% aller Patienten mit einem HDL-Cholesterin unter 25 mg/dl im Gegensatz zu 73% aller Patienten, die eine LP-X Cholesterinkonzentration über 70 mg/dl aufweisen, eine cholestatische Hepatitis haben. Durch Einführung des HDL-Cholesteringrenzwertes von 25 mg/dl in Kombination zum GPT-Grenzwert wird die Treffsicherheit gegenüber diesem nicht verbessert. Mit dem GPT-Grenzwert alleine lassen sich 87% aller cholestatischen Patienten richtig einordnen, dies gelingt mit dem LP-X Grenzwert alleine bei 91% (Effizienz Tabelle 2).

Diskussion

Beim Vorliegen einer Cholestase stellt sich immer die Frage, ob die Ursache hierfür durch einen chirurgischen Eingriff beseitigt werden kann. Es ist daher besonders notwendig, das Vorliegen einer funktionellen Cholestase mit höchster Wahrscheinlichkeit ausschließen bzw. beweisen zu können. Entgegen unseren Erwartungen ergaben sich keine Kombinationen der GGT Aktivität mit Lipoprotein- oder Enzymparametern, die eine eindeutige Differenzierung erlaubt hätten [16]. Solches gelingt zwar in der großen Vielzahl der Fälle durch vielfältige Enzymbestimmungen, verbunden mit dem serologischen Nachweis des Hepatitis-B-Antigens und zusätzlichen blutchemischen Parametern. Hier wird erstmals gezeigt, daß auch Lipoproteinparameter Konzentrationen erreichen können, die nur bei Hepatitis gefunden werden. Beträgt z.B. die Cholesterinmenge, die auf dem LP-X transportiert wird, über 70 mg/dl, kann man mit sehr hoher Sicherheit auf das Vorliegen einer Hepatitis schließen, und umgekehrt, erreicht der Prozentsatz der Gesamtchole-

sterinkonzentration, der auf dem LP-X transportiert wird, nur 22%, kann man eine Hepatitis sehr sicher ausschließen. Kombiniert man die LP-X Konzentrationswerte mit Aktivitätsbereichen der klassischen Enzyme, die sich in der Differentialdiagnostik der Cholestase bewährt haben, kann man ein Kollektiv von Cholestasepatienten mit hoher Treffsicherheit hinsichtlich des Vorliegens einer Hepatitis einordnen. Die Treffsicherheit der GPT-Bestimmung alleine wird hierdurch um 11% erhöht. Die Spezifität verbessert sich um 12%, die Relevanz um 34%. Mit der Alkalischen Phosphatase alleine ist die Treffsicherheit bezüglich des Vorliegens einer mechanischen Cholestase nur 51%. In Kombination mit dem LP-X verbessert sie sich auf 84% am Gesamtkollektiv. Die Treffsicherheit erreicht sogar 92%, wenn das Kollektiv nur aus Patienten mit Hepatitis oder mechanischer Cholestase besteht.

Im Gegensatz zu den Verhältnissen bei der Diagnose der Hepatitis, bei denen die Treffsicherheit des LP-X 110% der GPT beträgt, ist der Wert der LP-X Bestimmung bei der Diagnose der mechanischen Cholestase beträchtlich höher. Hierbei beträgt die Treffsicherheit des LP-X Grenzwertes 137% der des Alkalischen Phosphatasegrenzwertes. Aus den vorliegenden Daten lassen sich folgende Schlüsse ziehen:

1. Eine Hepatitis ist dann anzunehmen, wenn die LP-X Cholesterinkonzentration über 70 mg/dl beträgt und zugleich die Aktivität der GPT 100 E./l übersteigt.

2. Beträgt der Prozentsatz des Gesamtcholesterins, der auf dem LP-X transportiert wird, unter 22% und wird zudem eine Alkalische Phosphatase von über 500 E./l gemessen, liegt sehr wahrscheinlich eine mechanische Cholestase vor, die allerdings auch innerhalb der Leber im Rahmen einer Tumorerkrankung lokalisiert sein kann.

3. Werden die unter 1. und 2. genannten Bedingungen nicht erfüllt, so liegt mit fast 80%iger Wahrscheinlichkeit eine Leberzirrhose oder eine Cholestase aufgrund des Befalls der Leber bei einer bösartigen Geschwulstkrankheit vor.

Da die LP-X Konzentration sowohl zur Entdeckung einer Hepatitis als auch einer mechanischen Cholestase eine höhere Aussagekraft als die entsprechenden Leberenzyme hat und diese Aussagekraft wahrscheinlich auf anderen Mechanismen beruht als die Erhöhung der Aktivitäten dieser Enzyme, läßt sich durch die Kombination von LP-X und Enzymbestimmung bei cholestatischen Lebererkrankungen eine hohe diagnostische Treffsicherheit erreichen.

Literatur

1. Burchardt H (1890) Beiträge zur Kenntnis des Cholesterins. Chem Zentralbl 61:25-32
2. Burstein M, Morfin R (1969) Précipitation des alphasipoproteins

3. Flint A jr (1862) 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 sterocorine. Am J Med Sci 44:305-341
4. Heins C (1981) Untersuchungen zur Aussagekraft des Lipoprotein X in der Differentialdiagnostik cholestatischer Lebererkrankungen. Inauguraldissertation, Göttingen
5. Jendrassik L, Gróf P (1938) Vereinfachte photometrische Methoden zur Bestimmung des Bilirubin. Biochem Z 297:81-99
6. Jensen J (1967) The story of xanthomatosis in England prior to the first world war. Clio Med 2:289-305
7. Manzato E, Fellin R, Baggio G, Walch S, Neubeck W, Seidel D (1976) Formation of lipoprotein-X. Its relationship to bile compounds. J Clin Invest 57:1248-1260
8. Ober M, Witt I (1975) Lipoprotein X (LP-X) bei Neugeborenen. Gehäuftes Auftreten ohne nachweisbare Cholestase. In: Jahrestagung der Deutschen, Österreichischen, Schweizerischen Gesellschaft für Klinische Chemie, Freiburg, März 1975. J Clin Chem Biochem 13:256
9. Seidel D, Alaupovic P, Furman RH (1969) A lipoprotein characterizing obstructive jaundice. I. Method for a quantitative separation and identification of lipoproteins in jaundiced subjects. J Clin Invest 48:1211-1223
10. Seidel D, Gretz H, Ruppert C (1973) Significance of the LP-X test in differential diagnosis of jaundice. Clin Chem 19:86-91
11. Seidel D, Wieland H, Ruppert C (1973) Improved techniques for assessment of plasma lipoprotein patterns. I. Precipitation in gels after electrophoresis with polyanionic compounds. Clin Chem 19:737-739
12. Seidel D, Gjone E, Blomhoff JP, Geisen HP (1974) Plasma lipoproteins in patients with familial plasma lecithin:cholesterol acyltransferase (LCAT) deficiency. Studies on the apolipoprotein composition of isolated fractions with identification of LP-X. In: Lipid Metabolism, obesity and diabetes mellitus: Impact upon atherosclerosis. Thieme, Stuttgart, S 6-11
13. Switzer S (1967) Plasma lipoproteins in liver disease. I. Immunologically distinct low density lipoproteins in patients with biliary obstruction. J Clin Invest 46:1855-1866
14. Talafant E, Tovarek J (1981) Enzymatic determination of lipoprotein-X, a specific serum cholestasis marker. J Clin Chem Clin Biochem 19:155-157
15. Wieland H, Seidel D (1973) Eine neue und vereinfachte Methode zum Nachweis des LP-X, eines cholestasespezifischen Lipoproteins. Dtsch Med Wochenschr 98:1474-1475
16. Wieland H, Bernhard R, Baggio G, Müller P, Seidel D (1977) Demonstration of a lipoprotein GGT complex in the plasma of cholestatic patients. 11th Ann Meeting European Society for Clinical Investigation, Rotterdam
17. Wieland H, Seidel D (1978) Fortschritte in der Analytik des Lipoproteinmusters. Inn Med 5:290-300

Eingegangen am 27. Oktober 1981

Angenommen am 8. November 1981

Prof. Dr. D. Seidel
Lehrstuhl Klinische Chemie
der Universität Göttingen
Robert-Koch-Str. 40
D-3400 Göttingen
Bundesrepublik Deutschland