

Aktuelle Endokrinologie und Stoffwechsel

Erkrankungen des Endokriniums · Stoffwechselleiden · Diabetes mellitus · Ernährungsbedingte Krankheiten

Herausgegeben von:

H. Mehnert, München
G. Schlierf, Heidelberg
K. Schöffling, Frankfurt

Beirat:

H.-J. Bremer, Düsseldorf
K. F. Federlin, Gießen
K. D. Hepp, München

P. Scriba, München
K. Überla, München
R. Ziegler, Heidelberg

Akt. Endokrin. 2 (1981) 22-28
© 1981 Georg Thieme Verlag, Stuttgart · New York

ORIGINALIEN

Die Plasmalipoproteine des Menschen: Klinische Bedeutung und Empfehlungen der diagnostischen Möglichkeiten und Notwendigkeiten

H. Wieland, D. Seidel

Zentrallaboratorium und Abt. Klinische Chemie im Zentrum Innere Medizin
der Universitätsklinik Göttingen
(Direktor Prof. Dr. D. Seidel)

- (33) Klose, G., J. Behrendt, J. Vollmar, H. Greten: Wirkung von Bezafibrat auf die Lipoproteinlipasenaktivität und die Leber - Triglyzeridhydrolase bei gesunden Versuchspersonen. Aus: Lipoproteine und Herzinfarkt. Herausgegeben von: H. Greten, P. D. Lang, G. Schettler. Verlag Gerhard Witzstrock, Baden-Baden - Köln - New York 1979
- (34) Krasno, L., G. Kidera: Clofibrate in coronary heart disease. Effect on morbidity and mortality. A primary preventive study. *J. Amer. med. Ass.* 219 (1972) 845
- (35) Kuo, P., K. Hayase, J. Kostis, A. Moreyra: Use of combined diet and colestipol in long-term (7-7½ years) treatment of patients with type II hyperlipoproteinemia. *Circulation* 59 (1979) 199
- (36) Lang, P.: Bezafibrat - ein neues Pharmakon. *Swiss Pharma J* (1979) 13
- (37) Langer, T., R. Levy: Acute muscular syndrome associated with administration of clofibrate. *New Engl. J. Med.* 279 (1968) 856
- (38) LeLorier, J., S. Du Breuil-Quidoz, S. Lussier, Huang Yung-Shen, J. Davignon: Diet and probucol in lowering cholesterol concentrations. *Arch. intern. Med.* 137 (1977) 1429
- (39) Levy, R., J. Morganroth, B. Rifkind: Treatment of hyperlipidemia. *New Engl. J. Med.* 290 (1974) 1925
- (40) Levy, R.: Drug therapy of hyperlipoproteinemia. *JAMA* 325 (1976) 2334
- (41) Logan, R., R. Riemersma, M. Thomson, M. Oliver et al.: Risk factors for ischaemic heart disease in normal men aged 40. *Lancet* I (1978) 949
- (42) Mann, G.: Diet-heart: end of an era. *New Engl. J. Med.* 297 (1977) 644
- (43) Mann, J.: Dietary fats and coronary heart-disease. *Lancet* I (1980) 257
- (44) Mertz, D., J. Suermann, H. Loewer: Stärkere Lipoproteinsenkung durch Bezafibrat als durch Clofibrat bei Hyperlipoproteinämie Typ IIa. *Therapiewoche* 29 (1979) 7319
- (45) Miettinen, T.: Effect of nicotinic acid on catabolism and synthesis of cholesterol in man. *Clin. Chim. Acta* 20 (1968) 43
- (46) Miettinen, T., O. Turpeinen, M. Karvonen: Effect of cholesterol-lowering diet on mortality from coronary heart disease and other causes. *Lancet* II (1972) 835
- (47) Miettinen, T.: Changes in cholesterol metabolism by colestipol hydrochloride in hypercholesterolemic patients. *Eur. J. Clin. Invest.* 4 (1974) 365
- (48) Miettinen, T., I. Toivonen: Treatment of severe and mild hypercholesterolemia with probucol and neomycin. *Postgrad. Med. J.* 51 (1975) 71
- (49) Miettinen, T., J. Huttunen, T. Kumlin, V. Naukkarinen, S. Mattila, C. Enhoff: High density lipoprotein cholesterol and apolipoproteins AI and AII during long-term treatment with Clofibrate and Probucol. *Annual Meeting Europ. Atherosclerosis group, Lugano* (Sept. 79)
- (50) Miller, G. J., N. E. Miller: Plasma-high-density-lipoprotein concentration and development of ischaemic heart disease. *Lancet* I (1975) 16-19
- (51) Miller, N., G. Miller: High-density lipoprotein and atherosclerosis. *Lancet* I (1975) 1033
- (52) Miller, N., O. Forde, D. Thelle, O. Mjos: The Tromsø heart-study. High density lipoprotein and coronary heart-disease. *Lancet* I (1977) 965
- (53) Mitchell, J.: Diet and coronary heart disease - a British point of view. *Adv. Exp. Med. Biol.* 82 (1977) 823
- (54) Mordasini, R., E. Schlumpf, P. Nobile, G. Brun del Re, G. Riva: Hochdosierte Behandlung mit β -Pyridylcarbinol: Ergebnisse bei Patienten mit Hypercholesterinämie. *Schweiz. med. Wschr.* 108 (1978) 533
- (55) Mordasini, R.: Therapie der Hyperlipoproteinämien - wann? wie? *Schweiz. med. Wschr.* 108 (1978) 113
- (56) Mordasini, R.: Anionenaustauscher in der medikamentösen lipidsenkenden Behandlung. In: Heidelberg Lipidgespräche. Ed. G. Schlierf, S. 55-70 (1979)
- (57) Mordasini, R., E. Grandjean, P. Nobile, G. Paumgartner, G. Riva: Procetofen - eine Alternative in der Behandlung der Hypercholesterinämie? *Schweiz. med. Wschr.* 109 (1979) 1140
- (58) Morris, J., J. Marr, D. Clayton: Diet and Heart: a postscript. *Brit. med. J.* 2 (1977) 1307
- (59) Nelemans, F.: Report on a double-blind investigation into the influence of β -pyridylcarbinol on the cholesterol level of the blood. *Arzneimittel-Forsch. (Drug Res.)* 22 (1972) 1410
- (60) Oliver, M.: Ischaemic heart disease: a secondary prevention trial using clofibrate. *Brit. med. J.* 4 (1971) 775
- (61) Olsson, A. G.: Effekt von Bezafibrat und Clofibrat auf Serum-Lipide und -Lipoproteine von Patienten mit verschiedenen Typen von primärer Hyperlipoproteinämie. Aus: Lipoproteine und Herzinfarkt. Herausgegeben von: H. Greten, P. D. Lang, G. Schettler. Verlag Gerhard Witzstrock, Baden-Baden, Köln, New York 1979
- (62) Olsson, A., P. Lang: Dose-response study of Bezafibrate on serum lipoprotein concentrations in hyperlipoproteinemia. *Atherosclerosis* 31 (1978) 421
- (63) Olsson, A., S. Rössner, G. Walladius, L. Carlson, P. Lang: Effect of PM 15.075 on lipoprotein concentrations in different types of hyperlipoproteinemia. *Atherosclerosis* 27 (1977) 279
- (64) Olsson, A. G.: Langzeituntersuchung zur Wirkung von Bezafibrat auf Lipide und Lipoproteine von Patienten mit Hyperlipoproteinämie Typ IIa und IV. Aus: Lipoproteine und Herzinfarkt. Herausgegeben von H. Greten, P. D. Lang, G. Schettler. Verlag Gerhard Witzstrock Baden-Baden - Köln - New York 1979
- (65) Rider, A.: Should hyperlipoproteinemia be treated in patients with coronary heart disease. *JAMA* 233 (1975) 275
- (66) Riessen, W., M. Keller, R. Mordasini: Probucol in hypercholesterolemia - a double blind study. *Atherosclerosis (in press)*
- (67) Ross, R., L. Harker: Hyperlipidemia and atherosclerosis. *Science* 193 (1976) 1094
- (68) Salel, A., R. Zelis, H. Sodhi, J. Price, D. Mason: Probucol: a new cholesterol-lowering drug effective in patients with type II hyperlipoproteinemia. *Clin. Pharm. and Therapeutics* 20 (1976) 690
- (69) Salel, A., A. Fong, R. Zelis, R. Miller, N. Borhani, D. Mason: Accuracy of numerical coronary profile. *New Engl. J. Med.* 296 (1977) 1447
- (70) Schettler, G., E. Stange, R. Wissler: Atherosclerosis - is it reversible? Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, New York 1978
- (71) Schlierf, G., H. Fischer, A. Roche, A. Stiehl, P. Oster, B. Schellenberg, J. Vollmar: Gallenlipide unter Bezafibrat. *Münch. med. Wschr.* 122 (1980) 165
- (72) Schlierf, G., P. Oster: Diagnostik und Therapie der Fettstoffwechselstörungen. Thieme Verlag, Stuttgart 1978
- (73) Schlierf, G., A. Stiehl, P. Oster, B. Schellenberg, J. Vollmar: Einfluß von Bezafibrat auf die Gallenzusammensetzung von gesunden Versuchspersonen und Patienten mit Hyperlipoproteinämie. Aus: Lipoproteine und Herzinfarkt. Herausgegeben von H. Greten, P. D. Lang, G. Schettler. Verlag Gerhard Witzstrock, Baden-Baden - Köln - New York 1979
- (74) Stähelin, H., W. Seiler, N. Pult: Erfahrungen mit dem Lipidsenker Procetofen. *Schweiz. Rundschau Med.* 68 (1979) 24
- (75) Thistle, J., L. Schoenfield: Induced alterations in composition of bile of persons having cholelithiasis. *Gastroenterology* 61 (1971) 488
- (76) Turpeinen, O., M. Miettinen, M. Karvonen: Dietary prevention of coronary heart disease. *Am. J. Clin. Nutr.* 27 (1968) 255
- (77) Vesselinovitch, D., R. Wissler, R. Hughes, J. Borenstzain: Reversal of advanced atherosclerosis in rhesus monkeys. Part I. Light microscopic studies. *Atherosclerosis* 23 (1976) 155
- (78) Vesselinovitch, D., R. Wissler: Requirements for regression studies in animal models. In: *Atherosclerosis IV* 259, Schettler G., Goto Y., Hata Y., Klose G. Springer, Berlin 1977
- (79) Wissler, R., D. Vesselinovitch, J. Borenstzain, R. Huges: Regression of severe atherosclerosis in cholestyramine treated rhesus monkeys with or without a low-fat, low-cholesterol diet. *Circulation* 52, Suppl. 2 (1975) 16
- (80) Wolfram, G.: Reversibility of lipid deposition. *Nutr. Metab.* 15 (1973) 141
- (81) Yeshurun, D., A. Gotto: Drug treatment of hyperlipidemia. *Amer. J. Med.* 60 (1976) 379
- (82) Zelis, R., D. Mason, E. Braunwald, R. Levy: Effects of hyperlipoproteinemias and their treatment on the peripheral circulation. *J. clin. Invest.* 49 (1970) 1007
- (83) Zöllner, N., M. Gudenski: Behandlung der Hypercholesterinämie mit Beta-Pyridylcarbinol. I. Biochemie und klinische Ergebnisse. *Med. Klin.* 61 (1966) 1996

Dr. R. Mordasini
Medizinische propädeutische Klinik
Tiefenauerspital
CH-3004 Bern

ORIGINALIEN

Die Plasmalipoproteine des Menschen: Klinische Bedeutung und Empfehlungen der diagnostischen Möglichkeiten und Notwendigkeiten

H. Wieland, D. Seidel

Zentrallaboratorium und Abt. Klinische Chemie im Zentrum Innere Medizin der Universitätsklinik Göttingen (Direktor Prof. Dr. D. Seidel)

1. Einleitung

Seit dem Zweiten Weltkrieg haben in der Bundesrepublik Deutschland die Todesfälle durch Koronarsklerose ebenso wie in anderen Industrienationen westlicher Prägung erheblich zugenommen. Das Plateau am oberen Ende der Kurve [6] (siehe Abb. 1) hat sich leider so nicht fortgesetzt. Die Koronartodesfälle sind weiter im Zunehmen begriffen. Es ist daher verständlich, daß heutzutage von seiten der Grundlagenforschung, von diagnostischer und therapeutischer Seite sowie auf gesundheitspolitischer Ebene bedeutende Anstrengungen unternommen werden müssen, um die Ursache dieses Phänomens, insbesondere der Entstehung des Herzinfarktes zu erforschen und nach Möglichkeit zu beseitigen.

Seit der Entdeckung von Windaus [12], daß atherosklerotische Läsionen chemisch hauptsächlich aus Cholesterin und seinen Estern bestehen, versuchte man, die Herkunft dieses Materials zu erklären. Entsprechend der Perfusionstheorie Virchows [8]

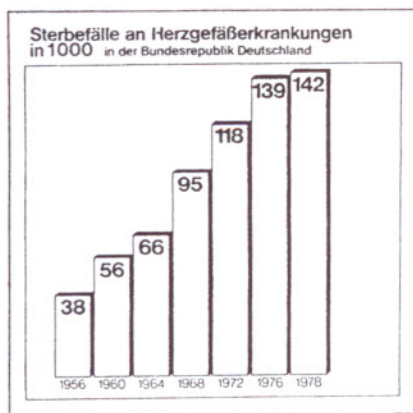


Abb. 1

Zusammenfassung

Von allen Stoffwechselstörungen sind Hyperlipoproteinämien die häufigsten. Sie gelten als gesicherter Risikofaktor für die Entstehung von koronaren Herzerkrankungen, der häufigsten Todesursache in der Bundesrepublik Deutschland. Hyperlipoproteinämien kann man in der überwiegenden Mehrzahl der Fälle durch Messung von Plasmalipiden erkennen, im Gegensatz zu Dyslipoproteinämien, die man nur erkennen und diagnostizieren kann, wenn man die Konzentrationen der einzelnen Lipoproteine im Plasma bestimmt. Hyperlipoproteinämien können auf dem Boden einer Grundkrankheit entstehen oder auch primärer Art sein. Zu den primären Hyperlipoproteinämien gehören die familiären Hyperlipoproteinämien, deren genetischer Defekt bei einigen bekannt ist. Die nicht familiären Hyperlipoproteinämien zeigen nur graduelle Unterschiede zu der klinisch so bedeutungsvollen Gruppe von Dyslipoproteinämien, bei denen sich unter sog. Normalwerten für die Plasmalipide markante und pathogenetisch bedeutsame Veränderungen des Lipoproteinspektrums verbergen können. Als solche ist eine Konzentrationserhöhung der cholesterinablagernenden Low-Density-Lipoproteine in den atherogenen Bereich anzusehen. Diese ist immer dann erreicht, wenn der Abbauweg der Low-Density-Lipoproteine ausgelastet ist, der an Aufnahme in periphere Muskel- und Bindegewebszellen über spezifische Oberflächenrezeptoren gebunden ist. In diesem Falle wird vermehrt der Weg des nicht-rezeptorgesteuerten Abbaus beschritten, der zur Ablagerung von Cholesterin oder Cholesterinestern in den dabei beteiligten Zellen führt. Makrophagen und glatte Muskelzellen spielen hierbei eine bedeutende Rolle. Hierin abgelagertes Cholesterin kann bis zu einer gewissen Menge durch HDL mobilisiert werden. Ab einer gewissen LDL-Konzentration ist das Ausmaß dieses Rücktransportes, das abhängig von der Konzentration der High-Density-Lipoproteine ist, nicht mehr ausreichend, und es kommt zu einer bleibenden zellulären Cholesterinablagerung.

Diesem Konzept folgend, muß das analytische Werkzeug darauf hingerichtet sein, direkt die Konzentrationen der Lipoproteine im Serum zu erfassen. Als besonders wertvoller Parameter erscheint uns das Verhältnis von LDL zu HDL. In der Praxis wird das diagnostische Vorgehen mit einem Screeningverfahren beginnen, dem sich, erst bei Verdacht auf das Vorliegen einer Dys- oder Hyperlipoproteinämie, eine gezielte klinisch-chemische Diagnostik anschließen sollte. Auf der Screeningstufe sollte eine Messung des Gesamtcholesterins und der Triglyzeride im Nüchternplasma oder Nüchternserum vorgenommen werden. Für Cholesterin gelten Werte unter 180 mg/dl als ohne Risiko behaftet, Werte über 280 mg/dl als mit sicherem Risiko behaftet. Triglyzeridwerte von größer als 250 mg/dl müssen als sicher erhöht gelten und weiter abgeklärt werden. Eine Messung der vorgenannten beiden Parameter sollte nach dem 35. Lebensjahr im Abstand von zwei Jahren wiederholt werden. Bei familiärer Belastung (kardiovaskuläre Erkrankungen in der Familie) sollte jeder Verwandte befallener Patienten unabhängig von seinem Alter auf das mögliche Vorliegen von erhöhten Plasmalipiden hin untersucht werden.

Im Zwischenbereich des Cholesterins von 180 und 280 mg/dl ist zur weiteren Beurteilung eine Messung der Lipoproteinfraktionen anzuraten.

Als erste Stufe im weiteren diagnostischen Fortgang bietet sich das Messen des sog. HDL-Cholesterin unter Zuhilfenahme einer Polyanionenpräzipitationstechnik an. Bei Differenzwerten zwischen Gesamtcholesterin und HDL-Cholesterin von größer 160 mg/dl empfehlen wir die Lipoprotein-Elektrophorese zur direkten und exakten Messung aller Lipoproteinfraktionen und zur genauen Festlegung des β -Lp (LDL-)/ α -Lp (HDL-)Verhältnisses.

Plasmalipoproteins in Man: Clinical Importance and Recommendations of Diagnostic Possibilities and Requirements

Hyperlipoproteinaemias are the most frequent metabolic disturbances. They are considered as a definite risk factor resulting in the development of coronary heart diseases, representing the most frequent death cause in the Federal Republic of Germany. In the great majority of cases, hyperlipoproteinaemias can be recognised by measuring the plasma lipids, in contrast to the dyslipoproteinaemias which can be recognised and diagnosed only by determining the concentrations of the individual lipoproteins in the plasma. Hyperlipoproteinaemias can develop against the background of a primary disease, or they can themselves be of a primary nature. Among the primary hyperlipoproteinaemias, the familial hyperlipoproteinaemias are well-known; in some of these, the genetic effect leading to the disease has been recognised. The non-familial hyperlipoproteinaemias show only gradual differences against the clinically highly important group of dyslipoproteinaemias, where marked and pathogenetic significant changes of the lipoprotein spectrum can be masked by so-called standard values for the plasma lipids. One of these significant changes is an increase in concentration of the cholesterol-depositing low-density lipoproteins in atherogenic ranges. This is achieved whenever the degradation path of the low-density lipoproteins is utilised to full capacity (this is bound to absorption into peripheral muscle – and connective tissue cells via specific surface receptors). If the cells involved in the degradation process are no longer capable of coping with this process, there is an enhanced degradation without monitoring by the receptors, leading to deposition of cholesterol or cholesterol esters in the cells involved. Macrophages and smooth muscle cells play a very important part in this process. Cholesterol deposited therein can be mobilised to a certain extent by means of HDL. From a certain LDL concentration onwards, the extent of this return transport, which depends on the concentration of the high-density lipoproteins, is no longer sufficient, resulting in a permanent deposition of cholesterol in the cells.

If we base our deliberations on this concept, our analytical tools must be suitable for a direct determination of the concentrations of the lipoproteins in the serum. The ratio of LDL:HDL appears to be a particularly valuable parameter. In practice, diagnostic procedure will begin with a screening process which should be followed by a well-aimed clinical-chemical diagnosis only if dyslipoproteinaemia or hyperlipoproteinaemia is suspected. In the screening stage, the total cholesterol and the triglycerides

should be determined in the plasma and serum of the fasting patient. If the cholesterol values are below 180 mg/dl, they are considered to be without risk, whereas values above 280 mg/dl are definitely considered as hazardous. Triglyceride values above 250 mg/dl must be definitely considered as too high, requiring further clarification. Measurement of these 2 parameters should be conducted every 2 years in persons above 35 years of age. If cardiovascular diseases run in the family, every relative of patients afflicted with the disease should be examined for a possibly enhanced plasma lipid level, independent of his age.

In the intermediate cholesterol range between 180 and 280 mg/dl, measurement of the lipoprotein fractions is advisable for further assessment.

Measurement of the so-called HDL cholesterol, using a polyanion precipitation technique, is recommended as the first stage in further diagnostic procedure. If there are differences between the total cholesterol and the HDL cholesterol values which are larger than 160 mg/dl, we recommend lipoprotein electrophoresis for the direct and accurate measurement of all lipoprotein fractions and for the accurate determination of the β -Lp (LDL-)/ α -Lp (HDL-)ratio.

war anzunehmen, daß es aus dem Plasma stammt. Diese Theorie wird mit einigen Modifikationen auch heute noch akzeptiert. Teilaspekte der Cholesterinablagerung in der Gefäßwand, soweit sie für die klinisch-chemische Diagnostik von Bedeutung sind, sollen im folgenden kurz aufgezeigt werden.

2. Die Plasmalipoproteine des Menschen

2.1. Die Charakteristik der Plasmalipoproteine

Da Cholesterin im Plasma nicht in physikalisch gelöster Form vorkommt, sondern in Form von Lipidprotein-Komplexen, den sog. Plasmalipoproteinen, steht die qualitative als auch quantitative Analytik dieser Plasmabestandteile heute im Zentrum der laborchemischen Bemühungen zur Abschätzung des Herzinfarkt-risikos bei einem individuellen Patienten [10].

Plasmalipoproteine bestehen immer aus den Lipiden Cholesterin, Triglyceriden und Phospholipiden sowie aus einem Proteinanteil. Qualitative Unterschiede im Proteinanteil bedingen Unterschiede in der Lipidbeladung und damit dem spezifischen Gewicht sowie in der elektrophoretischen Ladung. Sie sind weiterhin die Ursache für ein unterschiedliches biologisches Verhalten der Plasmalipoproteine. Zusätzlich zu den genannten Stoffklassen können noch freie Fettsäuren oder Kohlenhydrate Bestandteile eines Plasmalipoproteins sein.

Das Plasmalipoproteinspektrum des Menschen ergibt sich aus den Konzentrationen verschiedener Lipoproteinfraktionen. Unterschiede zwischen diesen Fraktionen können sich z. B. in der Größe ausdrücken (Abb. 2).

Eng verwandt mit der Größe ist das spezifische Gewicht von Lipoproteinen. Unterschiede im spezifischen Gewicht macht man sich für die Trennung mit der Ultrazentrifuge zunutze. Dieses Analysesystem ist der Ursprung einer noch heute gebräuchlichen Nomenklatur der Lipoproteine. Eine fast gleichberechtigte Nomenklatur beruht auf unterschiedlicher elektrophoretischer Mobilität. Hier unterscheidet man β -/Prä- β - und α -Lipoproteine. Chylomikronen haben einen anatomischen Namen [2]. Man

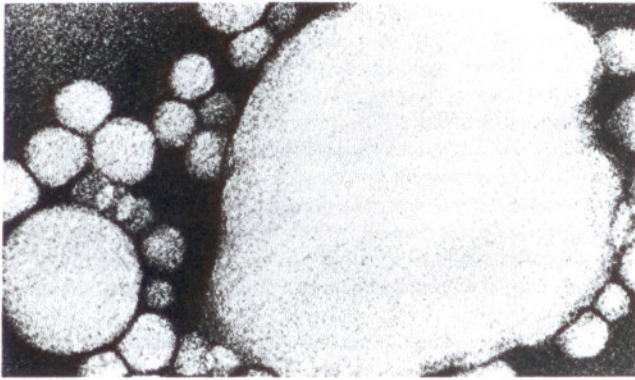


Abb. 2

Die Plasma-Lipoproteine der Menschen

Lipid-Protein-Zusammensetzung

Protein	VLDL d <1.006 g/ml		LDL d 1.006-1.063 g/ml	HDL d 1.063-1.21 g/ml
	Chylomikronen	prä-β LP	β-LP	α-LP
Protein	1%	8-10%	20%	48%
Ges. Cholesterin (davon Ester)	6% (80%)	13% (55%)	45% (65%)	20% (75%)
Triglyceride	85-90%	60%	10%	2-5%
Phospholipide	4%	18%	23%	30%

Abb. 4

benötigt keine Ultrazentrifuge, um sie zur Flotation zu bringen, bei der elektrophoretischen Trennung bleiben sie am Startort liegen. Im wesentlichen entsprechen sich Dichteklassen und elektrophoretische Banden (Abb. 3). Zusammenfassend kann man sagen, daß im Plasma triglyzeridreiche und cholesterinreiche Lipoproteine vorkommen. Triglyzeridreiche Lipoproteine haben ein geringeres spezifisches Gewicht und führen durch ihre Größe, die zur Lichtstreuung führt, zur Trübung des Plasmas. Cholesterinreiche Lipoproteine sind Low-Density- und High-Density-Lipoproteine oder β- und α-Lipoproteine (Abb. 4).

2.2. Stoffwechsel des Cholesterins der Plasmalipoproteine

Ein spezifisches Merkmal der Atheroskleroseentstehung ist die Cholesterinablagerung in glatten Muskelzellen, daher wird im

folgenden besonderes Augenmerk auf den Stoffwechsel der cholesterinreichen Lipoproteine gelegt werden.

Die hauptsächlichen lipoproteinsynthetisierenden Organe sind auch die, die unter normalen Umständen mehr als 95% des Körpercholesterins synthetisieren: Darm und Leber (Abb. 5). Ein großer Teil des neusynthetisierten Cholesterins verläßt diese Organe in Form von triglyzeridreichen Lipoproteinen, die in der Zirkulation durch eine stufenweise Hydrolyse ihres Triglyzeridanteils über intermediäre Lipoproteine zu cholesterinreichen Low-Density-Lipoproteinen abgebaut werden. Die dabei freiwerdenden Fettsäuren werden je nach Energiestoffwechsellage des Organismus entweder im Fettgewebe gespeichert, im Muskelgewebe aufgenommen und abgebaut oder aber wieder der Leber zugeführt, um dort erneut in Triglyzeride und damit in triglyzeridreiche Lipoproteine eingebaut zu werden. Die Low-Density-Lipoproteine werden bei ihrer hauptsächlichen Funk-

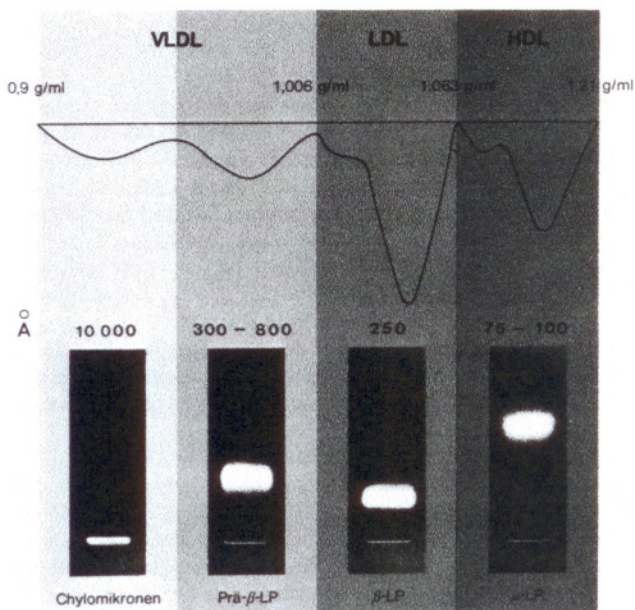


Abb. 3

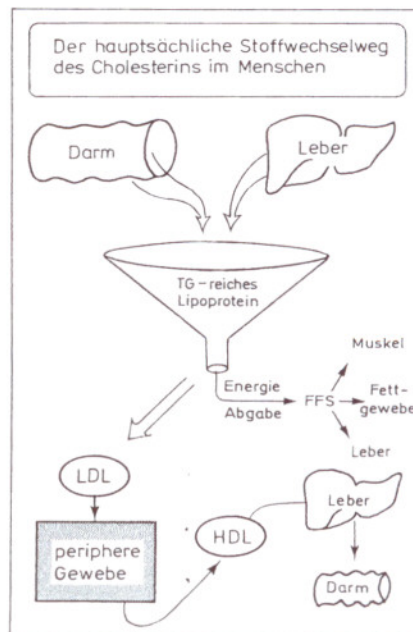


Abb. 5

tion, der Cholesterinversorgung der peripheren Gewebe komplett in ihre einzelnen Bestandteile zerlegt. Dies geht bis zur proteolytischen Spaltung ihres Proteinanteiles [3]. Dieser Vorgang findet im peripheren Gewebe statt und ist eng mit der Arterioskleroseentstehung verknüpft. Überflüssiges zelluläres Cholesterin wird von High-Density-Lipoproteinen/ α -Lipoproteinen aufgenommen und der Leber zur Ausscheidung zugeführt [7]. Der Abbau der Low-Density-Lipoproteine im peripheren Gewebe erhält in der Atherogenese eine zentrale Bedeutung. Er kann auf zwei verschiedenen Wegen ablaufen. Unter normalen Umständen wird überwiegend Weg I beschritten (Abb. 6). Weg I zeichnet sich dadurch aus, daß hierbei Low-Density-Lipoproteine über „hochaffine“ Rezeptoren an der Oberfläche der Zelle gebunden, zusammen mit dem Rezeptor in die Zelle aufgenommen und dort in ihre Bestandteile zerlegt werden [3]. Ein besonders wichtiger Schritt hierbei ist die Hydrolyse der Cholesterinester, die zur Bildung von freiem Cholesterin führt. Abhängig von der Konzentration der Zelle an freiem Cholesterin wird die Synthese der Rezeptoren geregelt. Hierdurch kann sich die Zelle selbst vor einer unkontrollierten Cholesterinaufnahme schützen. Ein pathogenetisch wichtiger Punkt ist, daß dieser rezeptorgesteuerte Abbauweg saturierbar ist. Im Gegensatz hierzu ist Weg II, der unter normalen Stoffwechselverhältnissen bis zu 20% beschritten wird, nicht saturierbar. Die Aufnahme hierüber ist phagozytär nicht rezeptorgesteuert, dadurch unselektiv und konzentrationsabhängig. Dieser Weg ist also nicht saturierbar. Daher besitzen Zellen, die diesen Aufnahmeweg beschreiten, keinen Schutz vor unkontrollierter Cholesterinaufnahme. Solches tritt besonders und immer dann ein, wenn der rezeptorgesteuerte Weg durch erhöhte Low-Density-Lipoproteinkonzentrationen im Plasma überlastet ist, oder es durch verminderte Kapazität zu einer Erhöhung der Low-Density-Lipoproteinkonzentration kommt. Die zelluläre Low-Density-Lipoproteinaufnahme führt in der Regel zu einer positiven Cholesterinbilanz der Zellen. Diese wird durch Verbrauch und Abgabe von zellulärem Cholesterin im peripheren Gewebe ausgeglichen (Abb. 7). Cholesterin wird benötigt zum Aufbau von Membranen sich teilender Zellen. Auch bei ruhenden Zellen unterliegt das Mem-

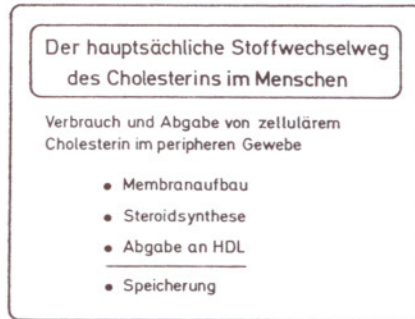


Abb. 7

brancholesterin einem steten Austausch. Ferner ist Cholesterin die Vorstufe für alle Steroidhormone. Zusätzlich kann eine ausgeglichene Bilanz durch Abgabe zellulären Cholesterins an High-Density-Lipoproteine bewirkt werden.

2.3. Mechanismen, die zu einer Cholesterinspeicherung führen können

Bei nicht ausgeglichener Bilanz kommt es zu einer zellulären Cholesterinspeicherung (Abb. 8). Diese erfolgt in der Regel in phagozytierenden Zellen, also solchen Zellen, bei denen die Low-Density-Lipoproteinaufnahme nicht oder nicht ausschließlich rezeptorgesteuert vor sich geht, wie z. B. in glatten Muskelzellen der Gefäßwand. Sie erfolgt, wenn der rezeptorgesteuerte Abbauweg der Low-Density-Lipoproteine gesättigt ist und dadurch vermehrt der konzentrationsabhängige, phagozytäre Abbauweg beschritten wird; eine Situation, die bei jeder Erhöhung der LDL gegeben ist. Außerdem, wenn aus den inkorporierten Low-Density-Lipoproteinen die Cholesterinester nicht gespalten werden können. Hierdurch entfällt die negative Rückkopplung auf die Rezeptorsynthese. Zu einer positiven Cholesterinbilanz kann es selbstverständlich auch dann kommen, wenn überflüssiges, zelluläres Cholesterin durch einen Mangel an High-Density-Lipoproteinen nicht abtransportiert werden kann. Hieraus ist ersichtlich, daß, unter allen Plasmalipid- und Lipoproteinklassen, der Konzentration der Low-Density-Lipoproteine die entscheidende pathogenetische Rolle bei der Entstehung degenerativer Gefäßkrankheiten zukommen muß. Das morphologische Substrat der Atheroskleroseentstehung ist eine Cholesterinspeicherung und Entartung der glatten Muskelzellen der Arterienwand zu Schaumzellen. Ein Prozeß, der ablaufen wird, wenn 1. die natürliche Barriere – das Endothel – zwischen LDL

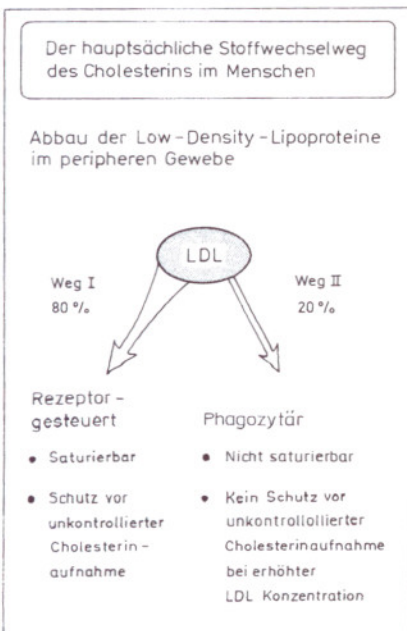


Abb. 6

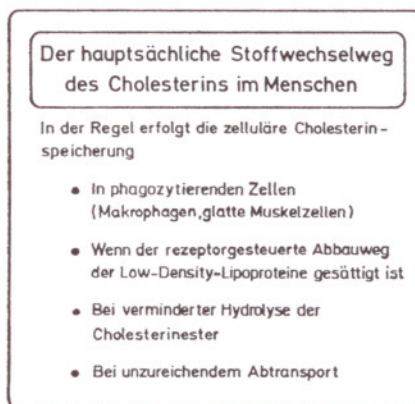


Abb. 8

und der glatten Muskelzelle der Arterienwand zerstört ist und 2. die Konzentration der LDL geeignet hoch ist, um eine unkontrollierte Cholesterinaufnahme der glatten Muskelzellen auszulösen und weiterhin 3. ein, zur Proliferation dieser Zellen, notwendiger Stimulator, der „Thrombozytenfaktor“ von über dem Endotheldefekt aggregierenden Thrombozyten abgegeben wird [4].

Es wäre nun aber auch denkbar, daß eine vermehrte Aufnahme von Cholesterin in Form von Low-Density-Lipoproteinen bis zu einem gewissen Grade durch eine vermehrte Abgabe an High-Density-Lipoproteine kompensiert werden kann, wenn diese in ausreichender Konzentration vorliegen. Entsprechend war anzunehmen und wurde auch gefunden, daß sich aus der Messung der High-Density-Lipoproteine prognostische Schlüsse ziehen lassen, besonders dann, wenn sie in ihrem Verhältnis zur LDL-Konzentration bewertet wird [13]. Da uns aber exakte Methoden zur Bestimmung der Low-Density-Lipoproteine und des LDL-/HDL-Verhältnisses erst seit verhältnismäßig kurzer Zeit zur Verfügung stehen, können noch keine Resultate von Prospektivstudien vorliegen, die die genaue Messung dieser Parameter berücksichtigen. Zur Prüfung dieser Vermutung muß man somit noch auf epidemiologische oder klinische Studien zurückgreifen, will man die klinische Wertigkeit einer genauen Messung des Lipoproteinprofils feststellen.

3. Klinische Aussagekraft des Lipoproteinprofils

In Zusammenarbeit mit der Abteilung für Kardiologie an der Medizinischen Universitätsklinik Göttingen haben wir ein vom Koronarbefund her eindeutig definiertes Kollektiv diesbezüglich untersucht* [11]. Es bestand aus Männern zwischen dem 40. und 60. Lebensjahr. Als Patienten mit koronarer Herzkrankheit galten nur diejenigen, bei denen mindestens eine Koronararterie um mindestens 50% stenosierte war. Als Patienten ohne KHK wurden nur solche bezeichnet, bei denen keine Stenosierung mit Hilfe der Koronarangiographie nach Sones und Kinekardiographie [5] festzustellen war.

Die gefundenen Mittelwerte einer gesunden männlichen Blutspenderpopulation (n = 500) sowie der beiden Patientengruppen im Vergleich (KHK neg. n = 66, KHK pos. n = 122) zeigen in bestimmten Parametern (β -Cholesterin, β -Lipoprotein/ α -Lipoprotein-Verhältnis und Gesamtcholesterin) signifikante Unterschiede. Dennoch reicht die Information, die in Abb. 9 vorhanden ist, in der Regel nicht aus, um im Einzelfall eines Patienten sein Herzinfarktrisiko sicher abzuschätzen. Die individuelle Analyse der bei diesem Vergleich erhaltenen Plasmalipid- und Lipoproteinwerte läßt jedoch im Einzelfall deutlich erkennen, daß eine „Parameterkombination“ wesentlich aussagekräftiger ist als die Bewertung irgendeines der prägnanten Parameter alleine (Abb. 10).

Als sicher nicht risikoträchtig kann man eine Serumcholesterinkonzentration von unter 180 mg/dl bezeichnen. Gleiches gilt für ein β -Lipoprotein/ α -Lipoprotein-Verhältnis von kleiner als 1. Als sicher mit erhöhtem Risiko einhergehend muß man Vollserumcholesterinkonzentrationen über 280 mg/dl und eine β -Lipoprotein-Cholesterinkonzentration von über 190 mg/dl betrachten.

Für den Zwischenbereich ergibt die statistische Auswertung als aussagekräftigste Parameterkombination folgende Grenzwerte:

Gesamtcholesterin 230 mg/dl
 β -Lipoprotein-Cholesterin 140 mg/dl
 β -Lp/ α -Lp-Verhältnis 1,6

* Diese Studie wurde mit Unterstützung des Verbandes der Lebensversicherungsunternehmen e. V. durchgeführt.

Klinische Aussagekraft des Lipoproteinprofils				
Vergleich der Lipoproteinprofile von gesunden Blutspendern und von Patienten mit Koronarangiographischen Befund				
	Normal	KHK -	KHK +	Differenz
Plasma-Cholesterin mg/dl	175	201	236	+17%
Plasma-Triglyzeride mg/dl	98	176	185	+5%
β -Lp-Cholesterin mg/dl	104	140	174	+24%
prä- β -Lp-Cholesterin mg/dl	17	29	27	-1%
Δ -Lp-Cholesterin mg/dl	49,6	35	34	-1%
β -Lp/ Δ -Lp-Verhältnis	0,86	1,8	2,3	+28%

Abb. 9

80% der KHK-Patienten überschreiten mindestens zwei dieser drei Grenzwerte im Gegensatz zu nur 30% der nicht KHK-Patienten. Eine vergleichbar gute Diskriminierung zwischen „Risiko“ und „Nichtisiko“, basierend auf der Analyse der Plasmalipide bzw. Plasmalipoproteine war bisher nicht gegeben.

4. Empfehlungen zur Erstellung des Lipidstatus und zur Messung der Lipoproteine

Aus den vorgenannten Ergebnissen darf man unserer Meinung nach folgende Empfehlungen für das Vorgehen bei der Lipiddiagnostik ableiten und folgendes Drei-Stufen-Programm vorschlagen (Abb. 11):

Zunächst sollte ein Screening auf das Vorliegen einer Dyslipoproteinämie durchgeführt werden. In indizierten Fällen sollten dann die einzelnen Plasmalipoproteinfraktionen gemessen werden. Diese Messung muß in einzelnen, indizierten Fällen durch ein Zusatzprogramm ergänzt werden.

Screening-Parameter müssen sich durch leichte Durchführbarkeit und zuverlässige Aussage auszeichnen. Auf die Screeningstufe gehört unserer Meinung nach die Messung des Gesamtcholesterin im Plasma. Werte zwischen 180 und 280 mg/dl stellen eine Indikation zur Plasmalipoproteinmessung dar. Ferner sollte auf der Screeningstufe die Konzentration der Triglyzeride bestimmt werden. Werte ab 250 mg/dl gelten sicher als pathologisch und sollten Veranlassung zur Suche nach zugrunde liegenden metabolischen oder endokrinen Erkrankungen sein (z. B. Diabetes mellitus, familiäre Hypertriglyzeridämie, Niereninsuffizienz, Lebererkrankungen usw.).

Klinische Aussagekraft des Lipoproteinprofils			
1. Kein Risiko:			
Plasmacholesterin < 180 mg/dl oder β -Lp/ Δ -Lp-Verhältnis < 1			
2. Sicheres Risiko:			
Plasmacholesterin > 280 mg/dl β -Lipoprotein-Cholesterin > 190 mg/dl			
3. Erhöhtes Risiko bei Überschreiten von 2 der folgenden Grenzwerte:			
<ul style="list-style-type: none"> • Plasmacholesterin = 230 mg/dl • β-Lp-Cholesterin = 140 mg/dl • β-Lp/Δ-Lp-Verhältnis = 1,6 			
Lipoproteinprofil			
KHK +	80%	20%	n = 122
KHK -	30%	70%	n = 66
p < 0,0001			
Pearson-Kontingenzkoeffizient = 0,63			

Abb. 10

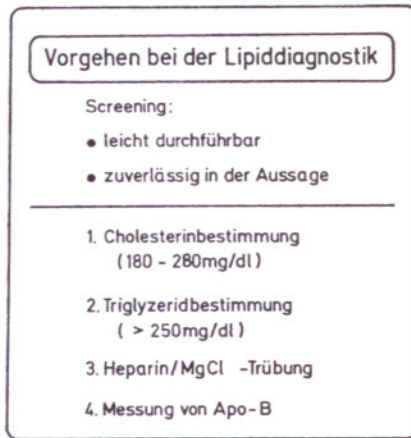


Abb. 11

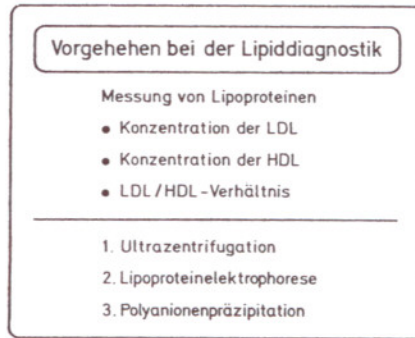


Abb. 12

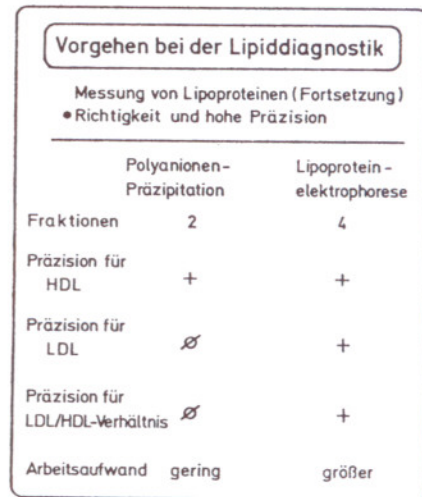


Abb. 13

Diese Messungen sollten in Nüchtern-Plasma des Serums durchgeführt und bei pathologischen Werten einmal wiederholt werden. Weitere Screeningverfahren, die in Zukunft sicher noch an Stellenwert gewinnen werden, sind die Bestimmungen der Apo-B-haltigen Lipoproteine entweder durch Trübungsmessung nach Heparin-Magnesium-Chloridpräzipitation oder durch Messung des Apo-Lipoprotein B im Vollserum (Abb. 12).

Die hauptsächlichsten Lipoproteinparameter, die auf der Grundlage unseres heutigen Wissensstandes gemessen werden sollten, sind die Konzentrationen der Low-Density-Lipoproteine und die Konzentration der High-Density-Lipoproteine. Geschehen beide Methoden mit einer ausreichenden Präzision, läßt sich hieraus das LDL-/HDL-Verhältnis errechnen.

Die klassische Methode hierzu ist durch die Ultrazentrifugation gegeben. Diese Methode muß aber heute wegen des enorm hohen Arbeitsaufwandes und nicht befriedigender Reproduzierbarkeit im klinischen Routinebetrieb aufgegeben werden. Die zweite klassische Methode ist die Lipoprotein-Elektrophorese, deren quantitative Anwendung nunmehr durch Verwendung von Polyanionenpräzipitation zur Sichtbarmachung der Lipoproteine im Gel leicht und zuverlässig möglich ist [9]. Hierbei gelangen bis zu vier Fraktionen zur Darstellung, die Chylomikronen, sofern vorhanden, eingeschlossen. Weiterhin steht die Polyanionenpräzipitation [1] zur Trennung von Apo-B-haltigen Lipoproteinen und nicht Apo-B-haltigen Lipoproteinen, zu denen die High-Density-Lipoproteine gehören zur Verfügung. Seit hierfür käufliche Testkits vorhanden sind [HDL-Cholesterin, Merck, Darmstadt, Boehringer, Mannheim], haben diese Verfahren an Reproduzierbarkeit und Spezifität merklich gewonnen.

Die Hauptanforderungen an Meßmethoden für Plasmalipoproteine sind eine hohe Spezifität und hohe Präzision. Hinsichtlich dieser Forderung und von Bedeutung für die Praxis stellen sich die beiden Verfahren im Vergleich folgendermaßen dar (Abb. 13):

Die Polyanionenpräzipitation führt zu einer Trennung der Lipoproteine in zwei Fraktionen; die Lipoprotein-Elektrophorese bringt vier verschiedene Fraktionen zur Darstellung. Beiden Methoden kann man eine hohe Präzision und Richtigkeit für die Bestimmung der High-Density-Lipoproteine zuschreiben. Da die Präzision zur Bestimmung der Low-Density-Lipoproteine per Polyanionenpräzipitation von der gleichzeitigen Bestimmung

des Vollserumcholesterins, des HDL-Cholesterins und Messung der Triglyzeride sowie einer hierauf basierenden Rechnung (Friedewald-Formel) beruht, ist sie weit weniger gut als die Präzision per Lipoprotein-Elektrophorese, bei der Low-Density-Lipoproteine als β -Lipoproteine direkt gemessen werden [9]. Die Präzision bei der Bestimmung des LDL-/HDL-Verhältnisses ist eine Domäne der Lipoprotein-Elektrophorese. Hierbei gelangen mit einem Pipettierschritt alle Fraktionen zur Darstellung. Das Verhältnis ist daher unabhängig von einer quantitativen Pipettierung. Der Arbeitsaufwand ist bei der Lipoprotein-Elektrophorese zweifellos höher als bei der Polyanionenpräzipitation.

Mit der Messung von Lipoproteinen ist die zuvor erwähnte Einordnung eines Patienten als Risikopatient mit hoher Sicherheit möglich. Zusätzlich können, u. U. erst zukünftig in breiter Anwendung möglich, Zusatzparameter in der Lipoproteinanalytik Bedeutung erhalten (Abb. 14). Hierzu gehört die Apo-Proteinmessung im Vollserum und besonders in Lipoproteinfraktionen (A-I, A-II, B und E). Ebenso die Bestimmung der Protein-Lipid-Zusammensetzung einer Lipoproteinfraktion, oder die Feststellung abnormer Lipoproteine; die Messung lipolytischer Enzyme, Familienuntersuchungen und die Abklärung von Grundkrankheiten wie z. B. Diabetes mellitus, Hypothyreose oder Niereninsuffizienz.

Eine eingehende internistische und klinisch-chemische Diagnostik gehört immer zur Abklärung der Ursache einer Dyslipoproteinämie. Primäre essentielle Dyslipoproteinämien werden vielfach erst durch Umwelteinflüsse zur vollen Ausprägung gebracht. Im Rahmen des Zusatzprogramms empfiehlt es sich weiterhin, nach Umwelteinflüssen wie z. B. Ernährungsgewohnheiten, Einnahme von oralen Kontrazeptiva, Streß, Rauchen, Übergewicht, Mangel an körperlicher Aktivität und auch Alkoholismus zu fahnden.

5. Heute mögliche und zu empfehlende diagnostische Schritte zur Beurteilung des Plasmalipoproteinprofils als Risikoindikator atherosklerotischer Gefäßkrankheiten (Abb. 15)

Auf der Screeningstufe sollte eine Messung des Gesamtcholesterins und der Triglyzeride im Nüchternplasma oder Nüchternserum vorgenommen werden. Für Cholesterin gelten Werte un-

Vorgehen bei der Lipiddiagnostik

Zusatzprogramme

1. Messung der Apoproteinen A-I, A-II, B, E.
2. Spezielle Analytik von Lipoproteinfraktionen
 - Feststellung abnormer Lipoproteine
 - Feststellung der Zusammensetzung
 - Verteilung der Apoproteine
3. Messung lipolytischer Enzyme
4. Familienuntersuchungen
5. Ausschluß von Grundkrankheiten als Ursachen sekundärer Dyslipoproteinämien.
6. Fahndung nach Umwelteinflüssen, die die Manifestation essentieller Formen primärer Hyperlipoproteinämien begünstigen.

Abb. 14

Diagnostische Schritte zur Beurteilung des Lipidstatus, die "heute" möglich sind

1. Screeningstufe
 - Messung von Cholesterin (180–280 mg/dl)
 - Messung von Triglyzeriden (250 mg/dl)
 - Ab dem 35. Lebensjahr im Abst. von 2 Jahren Bei familiärer Belastung.
2. Lipoproteinmessung
 - HDL - Cholesterin (Gesamtcholesterin - HDL - Cholesterin > 160 mg/dl)
 - Lipoproteinelektrophorese zur direkten Messung aller Lipoproteinfraktionen und zur Festlegung des β -Lp (LDL)/ α -Lp (HDL)-Verhältnisses.

Abb. 15

ter 180 mg/dl als ohne Risiko, Werte über 280 mg/dl als mit sicherem Risiko behaftet. Triglyzeridwerte von größer als 250 mg/dl müssen als sicher erhöht gelten und weiter abgeklärt werden. Eine Messung der vorgenannten beiden Parameter sollte nach dem 35. Lebensjahr im Abstand von zwei Jahren wiederholt werden. Bei familiärer Belastung (kardiovaskuläre Erkrankungen in der Familie) sollte jeder Verwandte befallener Patienten unabhängig von seinem Alter auf des mögliche Vorliegen von erhöhten Plasmalipiden hin untersucht werden.

Im Zwischenbereich des Cholesterins von 180 und 280 mg/dl ist zur weiteren Beurteilung eine Messung der Lipoproteinfraktionen anzuraten.

Als erste Stufe im weiteren diagnostischen Fortgang bietet sich das Messen des sog. HDL-Cholesterins unter Zuhilfenahme einer Polyanionenpräzipitationstechnik an. Bei Differenzwerten zwischen Gesamtcholesterin und HDL-Cholesterin von größer als 160 mg/dl empfehlen wir die Lipoprotein-Elektrophorese zur direkten und exakten Messung aller Lipoproteinfraktionen und zur genauen Festlegung des β -Lp (LDL-)/ α -Lp (HDL-)Verhältnisses. Mit den hierdurch erhaltenen Informationen ist eine klinisch-chemische Basis gegeben, die, unter Berücksichtigung evtl. zusätzlich erkannter Risiko- und genetischer Faktoren, auch im Einzelfall eine befriedigende ärztliche Beurteilung ermöglicht.

Literatur

- (1) Burstein, M., H. R. Scholnick, R. Morfin: Rapid method for the isolation of lipoproteins from human serum by precipitation with polyanions. *J. Lipid Res.* 11 (1970) 583
- (2) Gage, S. H., P. A. Fish: Fat digestion, absorption, and assimilation in man and animals as determined by the dark-field microscope, and a fat-soluble dye. *Amer. J. Anat.* 34 (1924) 1–85
- (3) Goldstein, J. L., M. S. Brown: Binding and degradation of low density lipoproteins by cultured human fibroblast: Comparison of cells from a normal subject and from a patient with homozygous familial hypercholesterinemia. *J. biol. Chem.* 249 (1974) 5153–5162
- (4) Ross, R., J. Glomset: The pathogenesis of atherosclerosis. *N. Engl. J. Med.* 295 (1976) 369–377; 420–425
- (5) Sones, F. M.: Cinecardiography. In: B. L. Gordon (ed.): *Clinical Cardiopulmonary Physiology*. 2nd ed., p. 130 (New York 1960)
- (6) Statistisches Bundesamt Wiesbaden 1979
- (7) Stein, Y., M. C. Glangeaud, M. Fainaru, O. Stein: The removal of cholesterol from aortic smooth muscle cells in culture and Ladschütz ascites cells by fractions of human high-density apolipoprotein. *Biochim. Biophys. Acta* 380 (1975) 106–118
- (8) Virchow, R.: Phlogose und Thrombose im Gefäßsystem. In: *Gesammelte Abhandlungen zur Wissenschaftlichen Medizin*, pp. 458–500. Meidinger Sohn, Frankfurt am Main
- (9) Wieland, H., D. Seidel: Fortschritte in der Analytik des Lipoproteinmusters. *Innere Medizin* 7 (1978) 290
- (10) Wieland, H., M. Niazi, M. Bartholomé, D. Seidel: A new method for measurement of plasmalipoproteins: A clinical evaluation. 5th International Symposium on Atherosclerosis. Houston, November 1979
- (11) Wieland, H., D. Seidel, V. Wiegand, H. Kreuzer: Serum lipoproteins and coronary artery disease (CAD): comparison of the lipoprotein profile with the results of coronary angiography. *Atherosclerosis* (im Druck)
- (12) Windaus, A.: Über den Gehalt normaler und atheromatöser Aorten an Cholesterin und Cholesterinestern. *Hoppe-Seylers Z. physiol. Chem.* 67 (1910) 174–176
- (13) Zimmer, F., V. Riebeling, B. Benke, J. Schuster, H. Roskamm: Das LDL-HDL-Verhältnis bei Patienten mit Koronarsklerose. *Z. Kardiol.* 69 (1980) 149–153

Dr. H. Wieland und Prof. Dr. D. Seidel
Zentrallaboratorium der Univ.-Klinik
Robert-Koch-Str. 40
3400 Göttingen