

LIPIDE

OHNE FETT KEIN LEBEN ...



Kenntnisse und Wissen Phase 1 b: *Wissen aus Biochemie wird vorausgesetzt*

- Sie kennen Herkunft, Aufbau, Zusammensetzung, Metabolismus und Aufgaben der Lipoproteine, incl. dem Lp(a).
- Sie kennen die 2 Möglichkeiten der Lipoproteinunterteilung.
- Sie kennen die Funktion der Gallensäure im Fettstoffwechsel.
- Sie können den endogenen und exogenen Lipidtransportweg erklären.
- Sie können die Entstehung der AS beschreiben und kennen allgemein die Risikofaktoren für Herz-Kreislaufkrankungen aus der Pathologie.
- Sie besitzen Kenntnisse über die Analytik der Lipide, insbesondere deren Bestimmungsmethoden und die Berechnung, sowie Interpretation des AI.

Inhaltsverzeichnis:

1. Einleitung	4
2. Zusammengesetzte, komplexe Lipide (Lipoproteinpartikel LP)	4
3. Lipoprotein-Zusammensetzung (s. Biochemie)	7
4. Die Lipoproteine im Einzelnen	9
5. Lipoproteinstoffwechsel	11
5.1. Der exogene Lipidtransport.....	12
5.2. Der endogene Lipidtransport.....	13
5.3. HDL-Stoffwechsel und Cholesterinrücktransport.....	13
.	
6. Störungen des Lipidstoffwechsels	14
6.1. Primäre und sekundäre Hyperlipidämie.....	17
7. Risikostrategien, Therapie	18
7.1. Risikostrategien.....	18
7.2. Immunfixationselektrophorese.....	19
8. Labordiagnostik der Lipide	20
8.1. Möglichkeiten der Labordiagnostik.....	20
8.2. Methode des Lipidstatus.....	21
8.3. Erweiterte Diagnostik – Auftrennung der Lipidfraktionen.....	24
8.4. Bestimmung der Apo-Lipoproteine.....	26

1. EINLEITUNG

Unter dem Begriff Lipide sind alle Fette und fettähnliche Stoffe (Lipoide) zusammengefasst.

Lipide sind Substanzen, die in unpolaren organischen Lösungsmitteln (Äther, Chloroform, etc.) löslich, in Wasser jedoch unlöslich sind. Fette sind die besten (Energieförderer) für den Organismus.

Im Organismus finden wir Fett vorwiegend:

- als Bestandteil jeder lebendigen Zelle (Membranlipide)
- im Nervengewebe
- als Depotfette (Energiereserve)
- als Organfette (Bsp. Polsterung der Niere)
- als Gallensäuren
- auch einige Vitamine und Hormone werden den Lipiden zugeteilt (z.B. Sexualhormone)
- und als Lipoproteine (= Lipoproteide) zur Versorgung des Organismus

TRANSPORT DER LIPIDE

Da Lipide nicht wasserlöslich sind, müssen sie im Blutplasma gebunden an spezifische Proteine transportiert werden:

- | |
|--|
| <ul style="list-style-type: none">- Albumin als UNSPECIFISCHER TRANSPORTER für freie Fettsäuren.- Lipoproteine: Neutralfette, fettlösliche Vitamine und Cholesterinester kann Albumin nicht transportieren, diese werden durch Lipoproteinpartikel zu den Zielorganen befördert – LIPOPROTEINE SIND SPEZIFISCHE TRANSPORTER |
|--|

2. ZUSAMMENGESETZTE KOMPLEXE LIPIDE LIPOPROTEINPARTIKEL (LP)

Korrekterweise sollte man von **Lipoproteiden** sprechen, in der Praxis hat sich aber die Bezeichnung **LIPOPROTEINE** eingebürgert, deshalb wird der Ausdruck auch hier im Skript so verwendet.

<p>Triglyceride, Cholesterin und Cholesterinester sind im Plasma ausschliesslich an Apolipoproteine gebunden. Lipidfreie Proteinkomponenten nennt man Apolipoproteine, an Proteine gebundene Lipide dagegen Lipoproteine.</p>
--

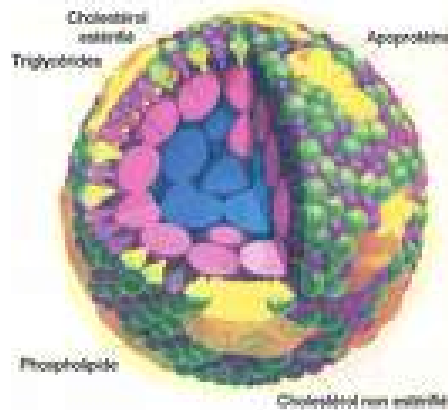


Abb. 1: Lipoproteinpartikel

Lipoproteine sind sphärische Komplexe, die einen Kern aus hydrophoben Lipiden (Triglyzeride, Cholesterin-Ester) und eine Hülle (Monolayer) aus amphophilen Lipiden (Phospholipide, freies Cholesterin) enthalten. **In der Hülle sind ausserdem verschiedene Apolipoproteine verankert, welche für die hydrophilen Eigenschaften und für die Stoffwechselregulation (Bindung an membranständige Rezeptoren auf Zellen, Enzyme etc.) wichtig sind.**

Für uns in der klinischen Chemie sind folgende Lipoproteine von Bedeutung:

- CHYLOMIKRONEN
- VERY LOW DENSITY LIPOPROTEINE (VLDL)
- INTERMEDIARY DENSITY LIPOPRTOEINE (IDL)
- LOW DENSITY LIPOPROTEINE (LDL)
- HIGH DENSITY LIPOPROTEINE (HDL)
- LIPOPROTEIN (a)

Die Lipid- bzw. Lipoproteinzusammensetzung im Plasma ist abhängig von der Ernährungs- und Stoffwechsellage. Sie wird ausserdem von bereits bestehenden Krankheiten beeinflusst, wie Nieren- und Lebererkrankungen, Diabetes Mellitus, Hypothyreose und Alkoholismus.

Die Unterteilung der Lipoproteine erfolgt anhand zweier Trennmethode:

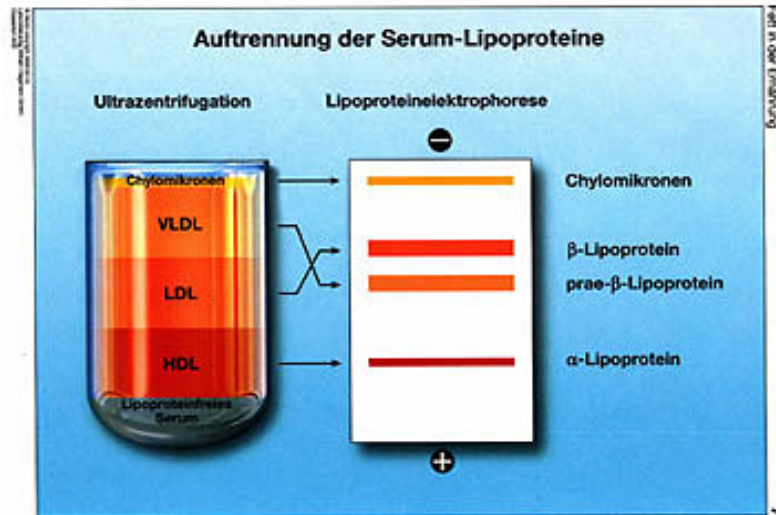
⊛ **Unterteilung nach Dichte - Ultrazentrifugation:**

- CHYLOMIKRONEN (geringste Dichte)
- VERY LOW DENSITY LIPOPROTEINE (VLDL)
- INTERMEDIARY DENSITY LIPOPRTOEINE (IDL)
- LOW DENSITY LIPOPROTEINE (LDL)
- HIGH DENSITY LIPOPROTEINE (HDL)

⊛ **Unterteilung aufgrund ihrer Wandereigenschaften (Wandergeschwindigkeit) im elektrischen Feld durch elektrophoretische Trennung:**

- CHYLOMIKRONEN
- β -LIPOPROTEIN (LDL)
- PRÄ- β -LIPOPROTEIN (VLDL)
- α -LIPOPROTEIN (HDL)

Abb. 2: Trennung der Lipoproteine



Größenverhältnisse der Lipoproteine:

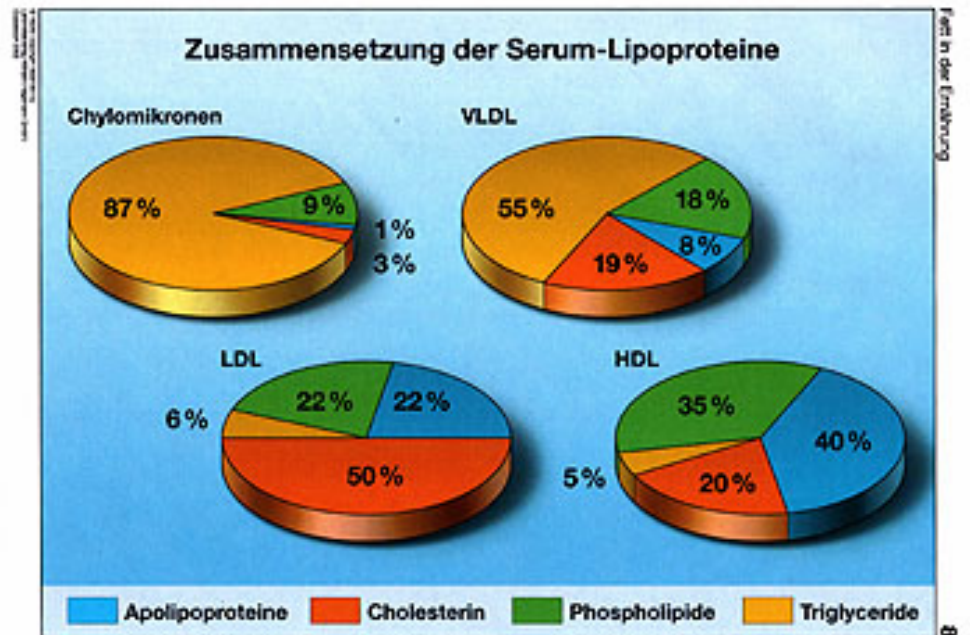
Lipoprotein	Durchmesser (nm)
Chylomikronen	10000
VLDL - Very Low Density Lipoprotein	50
IDL - Intermediate Density Lipoprotein	30
LDL - Low Density Lipoprotein	21
Lipoprotein a - Lp(a)	25
HDL1	12
HDL2	10
HDL3	8

3. LIPOPROTEIN-ZUSAMMENSETZUNG (s. auch Biochemie)

Lipoproteinpartikel sind aus folgenden Bestandteilen, in unterschiedlicher Menge aufgebaut:

- **Fettsäuren und Glycerin als Bestandteile der Triglyceride**
- **Phospholipide**
- **Freies Cholesterin (in der Hülle) und Cholesterinester (im Kern)**
- **Apolipoproteine**

Abb.3: In der Abbildung ist die prozentuale Verteilung der einzelnen Anteile ersichtlich.

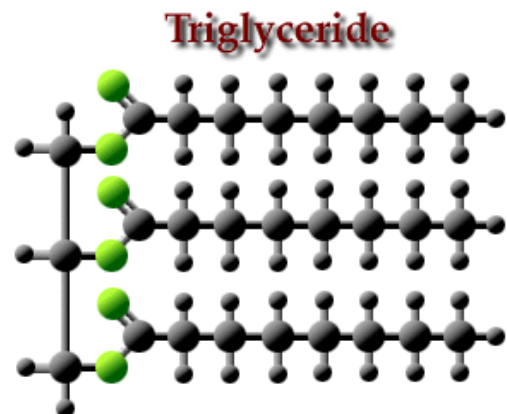


Triglyceride (TG) sind neutrale Glycerinester (Neutralfette), sie besitzen also keine Ladung und bestehen aus Glycerin und **Fettsäuren**, mit mehr als 12 C-Atomen.

Zur Erinnerung: Alkohol + Säure = Ester + Wasser.

Drei Fettsäuren sind im **Triglyceridmolekül** durch Esterbindung mit Glycerin (Glycerol) verbunden. Triglyceride werden mit der Nahrung aufgenommen, im Darmlumen durch die **Pankreaslipasen in Anwesenheit von Gallensäure zu Glycerin und freie Fettsäuren hydrolysiert und resorbiert** (siehe Biochemie). Sie sind eine wichtige Speichersubstanz und dienen der Energieversorgung des Organismus.

Abb. 4: TG

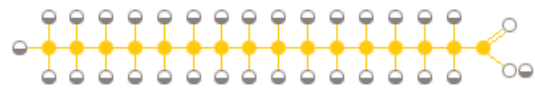


Fettsäuren (FS) sind in der Regel langkettige Kohlenwasserstoffe, die an einem Ende eine Carboxylgruppe tragen. Freie Fettsäuren liegen im Blutplasma an Albumin gebunden,

in den Triglyceriden, Phospholipiden und als Cholesterinester liegen die FS verestert vor. Fettsäuren mit Doppelbindungen nennt man ungesättigte Fettsäuren, wie z.B. **Linol- Linolen- und Arachidonsäure**, diese sind in geringen Mengen **lebensnotwendig** (essentiell) und müssen mit der Nahrung zugeführt werden

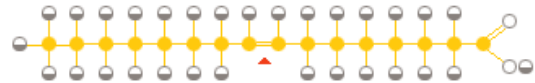
Abb. 5: Fettsäuren

Gesättigte Fettsäuren. Beispiel: Palmitinsäure C 16



Mit Einfachbindungen

Ungesättigte Fettsäuren. Beispiel: Ölsäuren C 18



Mit einer Doppelbindung

Mehrfach ungesättigte Fettsäure. Beispiel: Linolsäure C 18



Mit zwei Doppelbindungen

● C (Kohlenstoff) ● H (Wasserstoff) ○ O (Sauerstoff)

Phospholipide sind den Triglyceriden ähnlich, anstelle der dritten Fettsäure ist ein Phosphorsäureester mit Glycerin verbunden und dieser mit einem weiteren Alkoholmolekül z.B. Cholin. Durch ihren **hydrophilen (polaren) und hydrophoben (apolaren) Anteil** sind sie ein wichtiger Bestandteil der biologischen Zellmembran (Phospholipiden-Doppelschicht). Zusätzlich spielen sie eine Rolle in der intrazellulären Signalübermittlung.

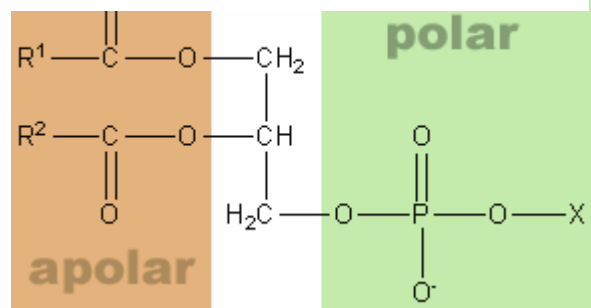


Abb. 6: Phospholipide

Cholesterin gehört zu den **Steroiden**, es kommt in der Hülle der LP als freies Cholesterin und im Kern verestert (an FS gebunden) vor, zur Versorgung der Zellen. Es hat im Organismus folgende Funktionen:

- Stabilisation der Struktur aller biologischen Membranen
- Substrat zur Synthese von Steroidhormonen (NN-Hormone, Sexualhormone)
- beteiligt an der Myelinbildung im ZNS und den peripheren Nerven
- Biosynthese-Vorstufe von Gallensäuren und Vitamin D

Gallensäure wiederum ist erforderlich für die Resorption von Fettsäuren, Glyceriden, Cholesterin, fettlöslichen Vitaminen, Karotinen und auch zur Aktivierung der Pankreaslipasen.

Etwa 60 – 70% des im Plasma enthaltenen Cholesterins wird endogen in der Leber synthetisiert. 30 – 40% stammen aus der aufgenommenen Nahrung. **Die exogen zugeführten Cholesterinester werden im Duodenum hydrolisiert und im Jejunum resorbiert, in Gegenwart ausreichender Mengen Gallensäure.**

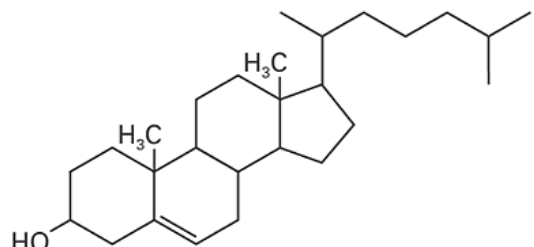


Abb. 7. Cholesterin

Apolipoproteine (APO) sind in den Lipoproteidpartikeln eingebaut, man konnte bis jetzt mehr als 10 verschiedene charakterisieren. Sie werden im Dünndarm und in der

Leber gebildet. Apolipoproteine teilt man heute in die 5 Hauptgruppen A, B, C, D, E und in mehrere Subfraktionen (z.B. A-I, A-II, A-III, A-IV etc.) ein.

Sie haben eine grosse Bedeutung im Lipidstoffwechsel, da die Apolipoproteine für die **Erkennung von Rezeptoren auf den Zielzellen** und so für die Aufnahme der Lipoproteinpartikel zuständig sind. Ausserdem regeln sie die **Aktivität einiger Schlüsselenzymen des Lipidstoffwechsels** (Lipoproteinlipase LPL, Lecithin-Cholesterin-Acyl-Transferase LCAT)

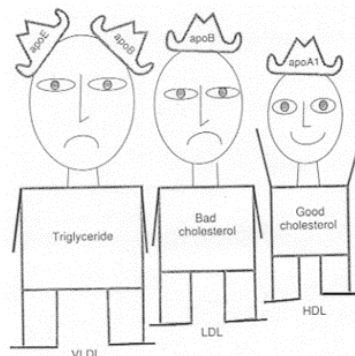
Apolipoproteine:

Apolipoprotein A-I	Protein der HDL, Chylomikronen ; Aktivator der LCAT
Apolipoprotein A-II	Protein der HDL; Aktivator der hepatischen Triglyceridlipase
Apolipoprotein B-100	Protein der VLDL, IDL und LDL ; ist in den LDL als einziges Protein vorhanden; für die Rezeptorbindung und Aufnahme der LDL verantwortlich (auch an den Leberzellen) .
Apolipoprotein B-48	Hauptprotein der Chylomikronen und Chylomikronen-Remnants
Apolipoprotein C-I	VLDL, Chylomikronen, HDL ; aktiviert LCAT
Apolipoprotein C-II	VLDL, Chylomikronen, HDL; aktiviert die Lipoproteinlipase
Apolipoprotein C-III	VLDL, Chylomikronen, HDL; Hemmer der Lipoproteinlipase
Apolipoprotein E	Chylomikronen, VLDL, IDL, HDL ; verantwortlich für die Bindung von IDL und Chylomikronen an die Leberzelle zwecks Aufnahme

<u>Enzyme des Lipidstoffwechsels</u>	
Lipoproteinlipase	Verstoffwechselt Chylomikronen zu Chylomikronen-Remnants und VLDL zu IDL
Hepatische Triglyceridlipase	Verstoffwechselt IDL zu LDL
Cholesterinestertransferprotein	Ist verantwortlich für den Transfer von Cholesterinestern von Apolipoprotein-B-haltigen Lipoproteinen auf HDL und für den umgekehrten Austausch von Triglyceriden

4. DIE LIPOPROTEINE IM EINZELNEN

Chylomikronen
VLDL
IDL
LDL
HDL
Lipoprotein (a)



CHYLOMIKRONEN

Sie sind die grössten Lipoproteinpartikel mit der geringsten Dichte. Aufgebaut sind sie aus ca. **87 % Triglyceriden, 9% Phospholipiden, 1% Protein und 3% Cholesterin**. Chylomikronen werden in der Darmmucosa gebildet. CHYLOMIKRONEN TRANSPORTIEREN EXOGENE LIPIDE ZUR LEBER. Sie werden meist innerhalb von 10 - 12 Stunden vollständig abgebaut.

Bei Nahrungskarenz (12 Stunden nüchtern) sind Chylomikronen nicht mehr im Plasma nachweisbar. Aufgrund ihrer Grösse streuen sie das Licht, das Plasma erscheint trüb, bei der Elektrophorese bleiben sie wegen ihrer Grösse an der Auftragsstelle liegen. Durch ihre **geringe Dichte rahmt Serum oder Plasma** das Chylomikronen enthält (sollte beim nüchternen Patienten nicht der Fall sein) beim Stehen lassen im Kühlschrank **auf**.

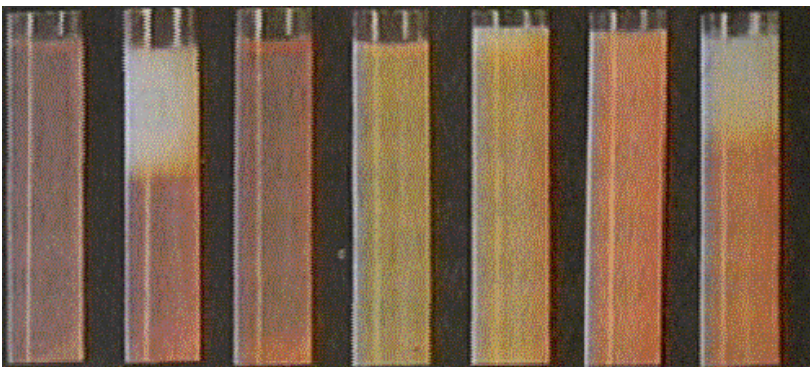


Abb. 8: Probe 2 und 7 rahmen nach dem Kühlschrantest auf (v. li. nach re.). Diese enthalten Chylomikronen

VLDL

VLDL bestehen aus ca. **55% Triglyceriden, 18 % Phospholipiden, 8% Protein und 19% Cholesterin**. Auch eine hohe Konzentration an VLDL kann zur Trübung des Serums führen, sie rahmen jedoch nicht auf. VLDL werden in der Leber synthetisiert und VERSORGEN DIE PERIPHERIE MIT ENDOGENEN (von der Leber gebildeten) TRIGLYCERIDEN. Dabei nimmt ihre Dichte ab und der Anteil Cholesterin steigt prozentual, sie werden im Plasma durch die hepatische TG-Lipase über IDL zu LDL umgewandelt. Die Halbwertszeit der VLDL im Blut beträgt 4 Stunden.

IDL

Zwischenprodukte bei der Umwandlung von VLDL in LDL. Ihre Halbwertszeit beträgt bis zu 6 Stunden.

LDL

Sie enthalten nur noch ca. **6% Triglyceride, 22% Phospholipide, 22% Protein und 50% Cholesterin**. LDL IST DIE WICHTIGSTE LIPOPROTEINKLASSE FÜR DEN CHOLESTERINTRANSPORT ZUR VERSORGUNG DER PERIPHEREN ZELLEN. Zwar können die meisten Körperzellen Cholesterin selbst produzieren, doch wird ein erheblicher Teil ihres Bedarfs durch die Aufnahme der LDL gedeckt. Diese Aufnahme erfolgt über LDL-bzw. APO-B-100-Rezeptoren, mit hoher Affinität zu diesen Rezeptoren werden sie in die Zelle eingeschleust. Vor allem Hormon produzierende und schnell wachsende Zellen sind auf die LDL angewiesen. Ihre Halbwertszeit im Blut beträgt bis zu 2 Tagen. Hohe

Konzentrationen an LDL stellen ein Gesundheitsrisiko dar (Atherosklerose, Hypertonie), wie wir später noch erfahren werden. **LDL = das „schlechte“ Cholesterin.**

HDL

Sie bestehen aus ca. **5% Triglyceriden, 35% Phospholipiden, 40% Protein und 20% Cholesterin.** HDL wird in der Leber und etwas weniger auch in den Darmzellen gebildet, es gibt 3 Unterfraktionen (HDL₁, HDL₂ und HDL₃), die eine leicht differierende Funktion haben. HDL TRANSPORTIERT DAS CHOLESTERIN VON DEN PERIPHEREN ZELLEN ZURÜCK ZUR LEBER UND WIRKT SOMIT ALS SCHUTZ DER PERIPHERIE VOR EINER CHOLESTERINANHÄUFUNG = ANTIATHEROSKLEROTISCHER FAKTOR. Das Cholesterin wird in der Leber zu Gallensäure metabolisiert und mit der Galle in den Darm ausgeschieden, wo es zum Teil im enterohepatischen Kreislauf wieder rückresorbiert wird. **HDL = das „gute“ Cholesterin.**

LIPOPROTEIN (a) Lp (a)

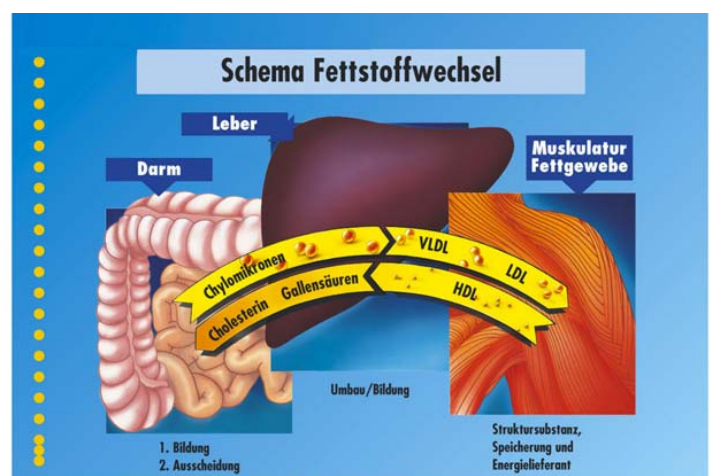
Der **Grundbaustein des Lp (a) ist ein LDL-Partikel**, an dessen Oberfläche ein **plasminogen-ähnliches Apolipoprotein**, das Apo(a), gebunden ist. Lp (a) hat eine stark **atherosklerotische Wirkung**, es kann an den APO-B-100-Rezeptor binden und somit die Aufnahme von LDL in die Zielzellen verhindern, was zu einem Anstieg der LDL im Plasma führt. Ausserdem bindet es an Fibrin und beeinflusst somit die gerinnungshemmende Plasminwirkung. **Diese Prozesse begünstigen die Atheroskleroseentstehung.**

Die Konzentration dieses Lipoproteins im Blut ist genetisch festgelegt und medikamentös nicht zu beeinflussen. Serumkonzentrationen über 250 mg/l sind mit einem erhöhten Herz-Kreislaufisiko belastet, besondere Aufmerksamkeit ist geboten, wenn ein zusätzlicher Risikofaktor (Diabetes, Übergewicht, Hyperhomocysteinämie,..) vorhanden ist.

5. LIPOPROTEINSTOFFWECHSEL

Fettverdauung, Fetttransport und Fettverwertung sind über den Lipidstoffwechsel im Blut verknüpft. Die hier erklärten Vorgänge sind stark vereinfacht dargestellt.

Abb. 9: Lipidtransportwege



5.1. DER EXOGENE LIPIDTRANSPORT

Verdauung der Nahrungslipide

Die eigentliche Verdauung der Fette beginnt erst im **Dünndarm**. Sie werden durch die in der Leber aus Cholesterin synthetisierten Gallensäuren emulgiert und von der **Pankreas-Lipase** (Enzym) in Glycerin und Fettsäuren gespalten. Die Gallensäure setzt dabei die Oberflächenspannung zwischen Fetten und Wasser herab und ermöglicht damit eine sehr feine Verteilung der Fette im Dünndarmepithel.

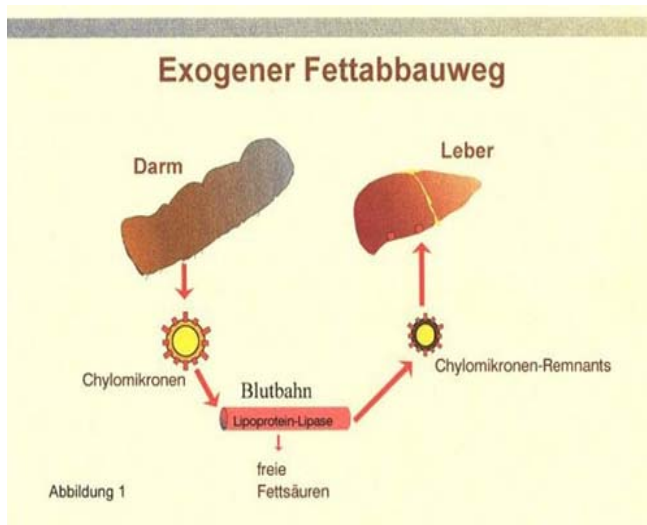
Die Fettpartikel mit der Gallensäure bilden Mizellen, so bieten sie den Fett spaltenden Lipasen eine bessere Oberfläche. Die Pankreas-Lipasen werden dabei ausserdem durch die Gallensäure aktiviert.

Die Lipide können nun von der Darmwand resorbiert und in den Darmepithelzellen wieder rückverestert werden. Die Mizellen stellen bei der Resorption den nötigen Kontakt zur Darmschleimhaut her.

Aus den resorbierten Triglyceriden (=exogene Triglycedride), Phospholipiden und dem Cholesterin werden zusammen mit Protein in den Zellen der Darmmucosa **Chylomikronen** synthetisiert.

Transport vom Darm zur Leber

Die Chylomikronen werden über die **Lymph**e und den **Ductus thoracicus**, unter Umgehung der Leber, in den grossen Kreislauf transportiert. Die an den Membranen von Kapillarendothelien der Muskulatur, der Lunge, des Skeletts und des Fettgewebes fixierten **Lipoprotein-Lipasen (LPL)** aus der Leber hydrolisieren nach und nach die Fettsäuren der Triglyceride vom Glycerin ab. Adrenalin, Wachstumshormon STH und Glucagon wirken aktivierend auf die LPL und damit LIPOLYTISCH.



Die freigesetzten Fettsäuren und Glyceride werden grossenteils vom Gewebe aufgenommen, z. Teil werden die Fettsäuren an Albumin gebunden zur Leber weitertransportiert. Das Endprodukt der Hydrolyse der Chylomikronen-Triglyceride sind die sog. Chylomikronen-Remnants, die nach **Bindung an APO-E-Rezeptoren der Leber von dieser aufgenommen werden**. Beim Gesunden finden wir Chylomikronen nur postprandial im Blutplasma.

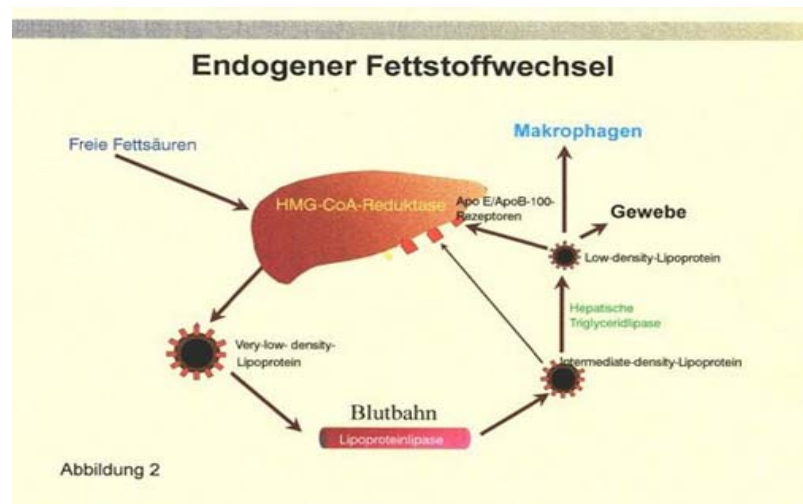
Abb. 10: Exogener Weg

5.2. DER ENDOGENE LIPIDTRANSPORT

Die im Nüchternblut vorhandenen Triglyceride stammen aus der Leber. Diese bildet aus einem Teil der Chylomikronen-Remnants und endogener Synthese die **VLDL-Partikel** und sezerniert sie. Die grossen, triglyceridreichen VLDL versorgen die Peripherie mit TG (endogene TG). Unter ständiger Abgabe von TG, durch die Wirkung der Lipoprotein-Lipasen, entstehen im Blut nun **IDL**, welche an Dichte abgenommen haben. Diese werden entweder, je nach Bedarf, **über den APO-E-Rezeptor in die Leberzellen aufgenommen** und recycelt oder weiter zu LDL abgebaut (konzentrationsabhängig). **LDL** stellen ein **Endprodukt** dar, sie werden von den Körperzellen aufgenommen, die sie mit Cholesterin und Phospholipiden versorgen. LDL ist die Hauptquelle an Cholesterin für die extrahepatischen Zellen. Über den APO-B-100-Rezeptor, welcher den LDL die Bindung an die Leberzellen und den peripheren Zellen erlaubt, werden sie endozytiert. In der Zelle fusionieren die LDL mit Lysosomen, wo die Partikel abgebaut werden. Der Proteinanteil wird zu AS gespalten, Fettsäuren werden gespeichert, Cholesterin und Phospholipide für die Membransynthese verwendet.

Der Aufnahmemechanismus von LDL ist sättigbar, d.h. LDL-Partikel können nur begrenzt aufgenommen werden. Zu viel Cholesterin in den Zellen hemmt die Synthese neuer LDL-Rezeptoren auf den Zielzellen und somit die LDL-Aufnahme.

Abb. 11: Endogener Weg



5.3. HDL-STOFFWECHSEL UND CHOLESTERINRÜCKTRANSPORT

Die scheibenförmigen (diskoidalen) **HDL-Partikel** werden in der Leber synthetisiert, sie transportieren überschüssiges Cholesterin aus den peripheren Zellen zurück zur Leber. Dazu treten sie mit den Körperzellen in Kontakt und nehmen freies Cholesterin auf, welches sofort verestert wird, katalysiert durch die **Lecithin-Cholesterin-Acyl-Transferase** (LCAT). Die Cholesterinester werden wegen ihrer Lipophilie im Inneren der Partikel deponiert, so entstehen die sphärischen HDL-Partikel. Nach der Bindung an den APO-E-Rezeptor an den Leberzellen werden sie von dieser aufgenommen. Durch Gallensäure-Synthese kann die Leber das überflüssige Cholesterin los werden.

Die HDL entfalten durch den Cholesterinrücktransport einen **günstigen Effekt**, sie können sogar bereits in Makrophagen oder Zellen der Blutgefässe abgelagertes Cholesterin wieder zur Leber zurücktransportieren.

Die HDL und VLDL Produktion in der Leber wird über einen sehr komplexen Feedbackmechanismus gesteuert. Über diverse Rezeptoren erhält die Leber Rückmeldung von der Konzentration an IDL und LDL die in der Peripherie zirkulieren. Demnach produziert sie dann VLDL oder HDL. ***Ist dieser Rezeptor-Mechanismus defekt, so kommt es zur Überproduktion von VLDL und ausbleibender HDL-Synthese. Eine erhöhte IDL/LDL-Konzentration ist die Folge.***

6. STÖRUNGEN DES LIPIDSTOFFWECHSELS

Störungen im Fettstoffwechsel zeigen sich als **Hyperlipidämie oder Hyperlipoproteinämien**; elektrophoretisch erkennbar an einem abnormen Lipoproteinmuster. Zugrunde liegt eine gesteigerte Synthese oder ein verminderter Abbau von Lipoproteinen, die Cholesterin und TG beinhalten.

Es werden drei Gruppen von Hyperlipidämien bzw. Hyperlipoproteinämien unterschieden:

**Hypercholesterinämie (erhöhtes Cholesterin),
Hypertriglyzeridämie (erhöhte Triglyzeride)
Kombinierte bzw. gemischte Hyperlipidämie (erhöhtes Cholesterin und erhöhte Triglyzeride).**

Die ***häufigste Todesursache*** in industrialisierten Ländern sind Herz-Kreislauferkrankungen. Die pathogenetische Basis für diese Erkrankungen ist die ***Atherosklerose***, Hyperlipoproteinämien begünstigen deren Entstehung.

Hypolipoproteinämien kommen höchst selten vor und haben meistens einen genetischen Defekt oder andere Krankheiten zur Ursache.

- Hyperthyreose
- angeborene Stoffwechselstörungen
- Leberinsuffizienz
- konsumierende Erkrankungen (Malignome, chronische Infektionen, OPs)

PATHOGENESE DER ATHEROSKLEROSE

Was bedeutet „Atherosklerose“? Sie gilt in der Herz-Kreislauf-Medizin als Wurzel vielen Übels: die Atherosklerose (= Arteriosklerose), umgangssprachlich auch Arterienverkalkung genannt.

Bluthochdruck, Angina pectoris, Nierenschwäche, Herzinfarkt und Schlaganfall – bei allen diesen und vielen weiteren Erkrankungen spielen **atherosklerotische Gefäßwandveränderungen** eine wichtige Rolle.

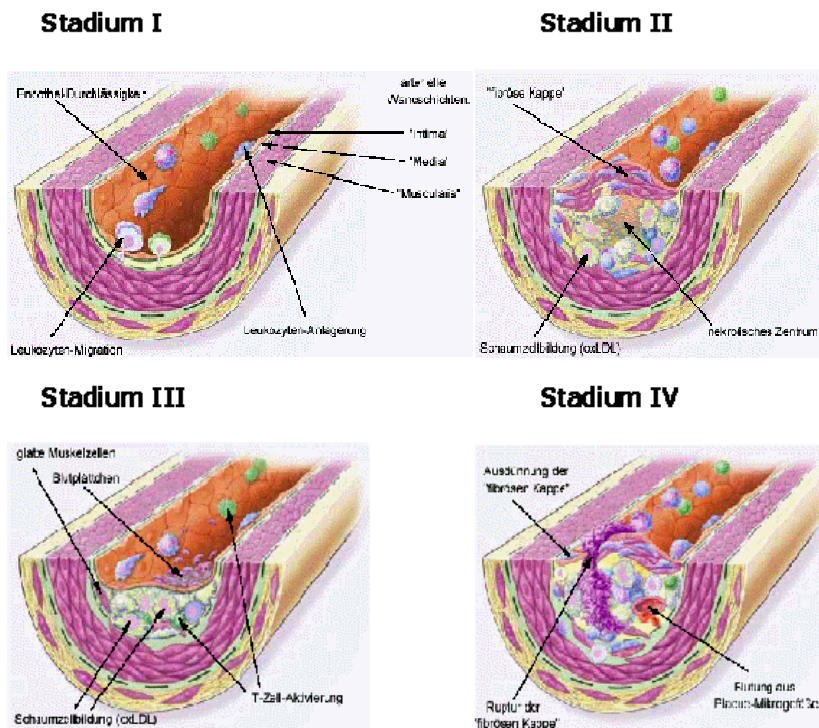


Abb. 12. AS-Entstehung

Die Entstehung der Atherosklerose: LDL können nur im begrenzten Ausmass von den Körperzellen über den APO-B-Rezeptor aufgenommen werden. Sind die Rezeptoren abgesättigt, werden überflüssige LDL über einen **nicht sättigbaren Mechanismus** (Scavenger-Mechanismus) in die Makrophagen aufgenommen, genau genommen modifizierte LDL-Partikel (oxidierte oder glycosilierte LDL). Diese Modifikation findet bei sehr hoher LDL-Konzentration im Plasma statt.

Durch die unten erwähnten Risikofaktoren zur AS-Entstehung wird das Gefässendothel geschädigt und es kommt zum **Einstrom der modifizierten LDL** in die Gefässwandläsion. Makrophagen werden chemotaktisch angelockt und phagozytieren die LDL-Partikel, was eine **Schaumzellenbildung** der Makrophagen zur Folge hat. Diese sind unbeweglich und lagern sich in der Gefässwand ab. Es kommt zur **Entzündungsreaktion** mit Proliferation (Wachstumssteigerung) der glatten Muskelzellen und schlussendlich zur **Plaquesbildung**, Länger bestehende Plaques verkalken (daher Gefässverkalkung). Im fortgeschrittenen Stadium verengt das Gefäss, die Elastizität geht verloren, der Blutstrom wird blockiert oder ganz abgestellt – die Folge ist eine **Minderdurchblutung nachfolgender Organe** (Hirn, Herz, Niere, Beine,...), betrifft es eine Herzkranzarterie (Koronararterie) dann führt dies zum **Myokardinfarkt (MKI)**. Es kann auch zur Ruptur des Plaques kommen, das Cholesterin entleert sich ins Gefässlumen, dort bildet sich dann ein **Thrombus** der, mit dem Blutstrom mitgerissen, eine **Embolie** verursachen kann (Lungenembolie z.B.).

Risikofaktoren für Herz-u. Gefässerkrankungen:

- Hyperlipidämien/Dyslipidämien
- Stoffwechselerkrankungen wie Diabetes mellitus, Hypothyreosen
- Hypertonie
- hohe Serumkonzentration an Lp (a), oder Hyperhomocysteinämie
- Stress
- Rauchen
- Bewegungsmangel

- Fehlernährung (fettreich) → Folge: Adipositas ("Fettleibigkeit")
- genetische Disposition (positive Familienanamnese)

DIESE RISIKOFAKTOREN STELLEN JEWEILS EINEN EIGENSTÄNDIGEN RISIKOPARAMETER FÜR HERZ-U. GEFÄSSKRANKHEITEN DAR.

Die **Adipositas** z. B. belastet Herz- u. Kreislauf direkt und ist zusammen mit der **Dyslipoproteinämie**, **Diabetes Mellitus**, **Proteinurie** und der **Hypertonie** im Rahmen des **METABOLISCHEN SYNDROMS** von prognostischer Relevanz.

Nicht beeinflussbare Risikofaktoren:

- Alter
- männliches Geschlecht
- Familienanamnese mit KHK
- niedriger sozial-ökonomischer Status
- hohe Konzentration an Lipoprotein (a).

Durch frühzeitige Erkennung von Fettstoffwechselstörungen kann das Risiko durch Diät und medikamentöse Therapie gemindert werden.

Bei folgendem Patientenkollektiv sollten daher regelmässige Kontrollen des Fettstoffwechsels durchgeführt werden:

- Anamnestisch belastete Personen (Familienanamnese)
- Patienten mit bekannten Risikofaktoren (Hypertonie, Adipositas,..)
- Patienten mit Stoffwechselerkrankungen (Diabetes mellitus)
- Patienten mit KHK, resp. nach Myokardinfarkt (Sekundärprophylaxe)
- alle Erwachsenen > 35 Jahre (Gelegenheitsscreening Lipidstatus)

Zahlreiche Studien haben übereinstimmend gezeigt, dass mit zunehmender Plasma-Cholesterinkonzentration das Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen ansteigt.

Allerdings reicht die Gesamtcholesterinbestimmung allein nicht aus, um eine gute Voraussage dieses Risikos machen zu können. Aus dem neueren Verständnis der Pathogenese der Atherosklerose und der Bedeutung der einzelnen Lipoproteine ergibt sich die zwingende Konsequenz, eine zeitgemässe Fettstoffwechseldiagnostik so anzulegen, dass sie dem behandelnden Arzt eine verlässliche Auskunft über das individuelle Lipoproteinmuster, besonders über die LDL-Cholesterinkonzentration im Serum gibt. Ausserdem ist es wichtig die HDL-Konzentration zu kennen, diese ist ebenso ein Bestandteil des Gesamtcholesterins, hat aber eine schützende Wirkung (siehe A1 weiter unten).

6.1. PRIMÄRE UND SEKUNDÄRE HYPERLIPIDÄMIE

Bei der Pathologie der Lipide unterscheiden wir zwischen primärer und sekundärer Hyperlipidämie.

○ Primäre Hyperlipidämie

Die Ursache der Hyperlipidämie ist **genetisch bedingt**. Die Einteilung erfolgt heute nach genetisch-metabolischen Gesichtspunkten und immer seltener nach Phänotyp, wie Frederickson die primären Hyperlipidämien unterteilt hat.

Einteilung nach Frederickson

Hyperlipidämie	Lipide	Lipoproteine
Typ I	Triglyceride	Chylomikronen
Typ IIa	Cholesterin	LDL
Typ IIb	Cholesterin + Triglyceride	LDL + VLDL
Typ III	Triglyceride + Cholesterin	VLDL-Remnants
Typ IV	Triglyceride	VLDL
Typ V	Triglyceride + Cholesterin	VLDL + Chylomikronen

Neuere genetisch-metabolische-Einteilung

HYPERLIPIDÄMIE (entspricht Fredericksons Phänotyp ..)	URSACHE	METABOLISCHE ERSCHEINUNGSFORM
Gewöhnliche, polygene Hypercholesterinämie (IIa)	multiple genetisch Einflüsse	LDL-Überproduktion oder verminderter LDL-Katabolismus
familiäre, kombinierte Hypercholesterinämie (IIa, IIb, IV)	unbekannt	Überproduktion von APO-B-100, VLDL und/oder LDL
familiäre Hypercholesterinämie (IIa, IIb)	verschiedene Mutationen, die zu einer beeinträchtigten Rezeptor- Funktion führen	beeinträchtigter LDL- Katabolismus, VLDL- Überproduktion
Remnant-Hyperlipidämie (III)	Zusammenwirken von nicht funktionellen APO-E-Isoformen und genetischer oder erworbener Störung VLDL-LDL-Metabolismus	beeinträchtigte Konversion von VLDL zu LDL, Überproduktion von IDL
familiäre Hypertriglyceridämie (IV, V)	unbekannt	VLDL-Überproduktion und/oder verminderter VLDL-Katabolismus
Chylomikronämie-Syndrom (I)	Lipoprotein-Lipase-APO-CII- Defizienz	beeinträchtigter Chylomikronenabbau

Häufig ist bei der genetisch bedingten Hyperlipidämie ein **Rezeptor-Defekt** die Ursache, als Folge davon werden LDL nicht in die Zielzellen aufgenommen oder es fehlt die Rückmeldung über die funktionsuntüchtigen Rezeptoren auf der Leber, dass die Peripherie genügend mit LDL versorgt ist → **VLDL-Produktion wird gesteigert, HDL-Synthese vermindert, LDL überschwemmen die Peripherie.**

○ **Sekundäre Hyperlipidämie:**

Tritt die Hyperlipidämie im **Rahmen anderer Erkrankungen** auf, so spricht man von der sekundären Hyperlipidämie, sie ist häufig die Folge einer ungesunden Lebensweise (fette, überkalorische Ernährung, Bewegungsmangel, Stress, Rauchen). Diese Form kommt sehr häufig vor und es betrifft nicht nur ältere Menschen, sondern mit zunehmender Tendenz sogar schon Jugendliche.

7. RISIKOSTRATEGIEN, THERAPIE

Die Bedeutung der Lipiddiagnostik liegt in der **Primär- und Sekundärprävention der Herz-Kreislaufkrankungen**. Vor allem die Senkung der LDL-Konzentration im Blut, sowie eine Beseitigung der modifizierbaren Risikofaktoren werden angestrebt.

7.1. RISIKOSTRATEGIEN

Risikofaktoren deren Korrektur die Prognose günstig beeinflussen kann:

- Erhöhtes LDL, niedriges HDL-Cholesterin (höher durch Sport u. Rotwein); erhöhte Triglyceride
- Nikotinkonsum, fettreiche Kost, Übergewicht, körperliche Inaktivität, Stress
- arterielle Hypertonie, thrombogene Faktoren, Diabetes mellitus, Menopause (Auswirkungen: HDL sinkt – höher durch Östrogene).
- Hyperhomocysteinämie, Alkoholkarenz, ↑ hs-CRP od. Fibrinogen (Entzündungsparameter), chronische Chlamydien- od. Helikobakter pylori Infektionen.

Als negativer Risikofaktor wird HDL definiert – mit einem Plasmaspiegel von mindestens 1.6 mmol/l wird es als Schutzfaktor angesehen.

Folgende Werte sind ausschlaggebend für die Risikobeurteilung:

	mg/dl	mmol/l	Einstufung als
Gesamtcholesterin	< 200	< 5.2	wünschenswert
	200 – 240	5.2 – 6.1	grenzwertig hoch
	> 240	> 6.1	hoch
LDL-Cholesterin	< 100	< 2.6	optimal
	100 – 129	2.6 – 3.2	nahezu optimal
	130 – 159	3.3 – 4.0	grenzwertig hoch
	160 – 190	4.1 – 5.0	hoch
	> 190	> 5.0	sehr hoch
HDL-Cholesterin	< 40	< 1.0	zu niedrig
	> 60	> 1.6	günstig hoch
Triglyceride	< 150	< 1.7	normal
	150 – 199	1.7 – 2.2	grenzwertig hoch
	200 – 500	2.2 – 5.6	hoch
	> 500	> 5.6	sehr hoch

Patienten mit mehr als einem Risikofaktor sind Hochrisikopatienten für kardiovaskuläre Erkrankungen.

Risikobereich	LDL-Zielwert		LDL-Wert → Pharmakotherapie nötig	
	mg/dl	mmol/l	mg/dl	mmol/l
0 – 1 Risikofaktoren	< 160	< 4.1	> 190	> 5.0
ab 2 Risikofaktoren	< 130	< 3.3	> 160	> 4.1
Bestehende KHK	< 100	< 2.6	> 130	> 3.3

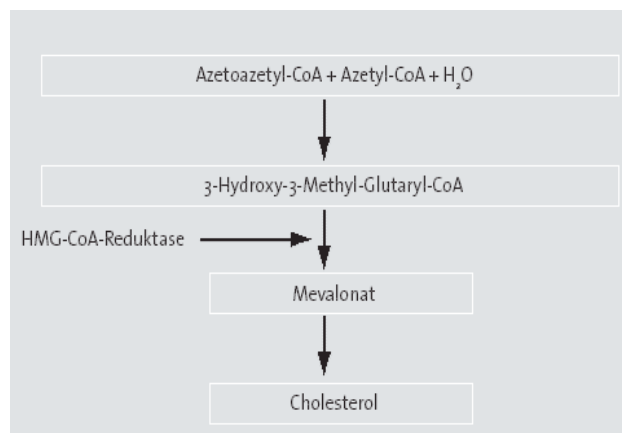
7.2. THERAPIEEMPFEHLUNG

Ziel jeder lipidregulierenden Therapiemassnahme ist es, die Entstehung und den Verlauf der koronaren Herzkrankheit günstig zu beeinflussen. Grundlage der Behandlung ist die **Änderung von Ernährungs- u. Lebensgewohnheiten**.

Sollte die Änderung nicht zum gewünschten Ziel führen, setzt man **lipidsenkende Medikamente** ein.

Zu den wichtigsten lipidsenkenden Medikamenten gehören die **Cholesterin-Synthese-Hemmer (CSH-Hemmer)**, die auch unter dem Begriff **Statine** zusammengefasst werden. Sie blockieren die Bildung von Cholesterin in der Leber, indem sie ein dafür notwendiges Enzym in seiner Wirkung hemmen:

Abb. 13: Gemeinsames Wirkungsprinzip der Statine: sie hemmen die HMG-CoA-Reduktase.



Neben den Statinen gibt es noch **Fett-resorptionshemmende Substanzen**, sie verhindern die Aufnahme von Fetten und fettlöslichen Vitaminen im Darm. Die Nebenwirkungen sind aber erheblich, sie rufen zahlreiche gastrointestinale Störungen hervor, es wird jedoch weiter in diese Richtung geforscht.

Eine weitere Therapiemöglichkeit stellt bei der primären Hyperlipidämie eine Art Dialyse dar, die das Blut von Lipiden befreit = **Lipoproteinapherese**, das bedeutet eine extrakorporale Elimination der Fette.

8. LABORDIAGNOSTIK DER LIPIDE

Die Labordiagnostik der Lipide im Blut hat folgende Ziele:

- Diagnostik von angeborenen Defekten des Lipid- und Lipoprotein-Stoffwechsels
- Identifikation von Risikopersonen der Atherosklerose
- Diagnose einer erworbenen Lipidstoffwechselstörung
- Einordnung der Schwere einer Fettstoffwechselstörung
- Verlaufskontrolle therapeutischer Massnahmen

Präanalytik allgemein bei Lipiden:

Der Patient sollte 12 Stunden vor der Blutentnahme streng fasten, da Triglyceride stören. Visuelle Beurteilung des Serums/Plasmas vornehmen um Lipämie zu erkennen. Lipämisches Probenmaterial ist ein erheblicher Störfaktor bei vielen Analysen.

8.1. MÖGLICHKEITEN DER LIPIDDIAGNOSTIK

○ BASISDIAGNOSTIK

Das Basisprogramm beruht auf der Messung von **Gesamtcholesterin** und **Triglyceridkonzentration** im Plasma oder Serum. Bei auffälligen Werten oder Patienten mit Risikofaktoren reicht diese Basisdiagnostik natürlich nicht aus, sie ist als Screening zu bewerten und wird, wenn nötig, ergänzt durch die Differenzierung von HDL, LDL- u. VLDL-Cholesterin.

Einige Laboratorien bestimmen bei abnormen Werten zur Basisdiagnostik noch:

- Lp (a)
- Homocystein: Homocystein ist eine schwefelige, hochaggressive Aminosäure, die beim Stoffwechsel der essentiellen Aminosäure Methonin als Zwischenprodukt resultiert und beim Gesunden rasch wieder weiter verstoffwechselt wird. Wie wir schon bei den Proteinen gehört haben, wirkt eine hohe Konzentration ($> 12 \mu\text{mol/l}$) an Homocystein in einem **oxidativen Prozess schädigend auf das Gefässendothel und somit atherogen**. Eine Homocysteinerhöhung kommt entweder genetisch bedingt vor, durch Störungen im Homozysteinstoffwechsel (z.B. Enzymdefekt), wegen eines Vitaminmangels (B12, B6, Folsäure) oder einer Niereninsuffizienz. Auch Arzneimittelinterferenzen (Theophilin, Antiepileptika) können zu einer Erhöhung der Homocystein-Plasmakonzentration führen. Homocystein ist ein eigenständiger Parameter zur Risikoabschätzung von Herz-u. Gefässerkrankungen. Es kann immunchemisch mittels Fluoreszenzpolarisation oder durch HPLC bestimmt werden.

○ LIPIDSTATUS GENERELL (bei bekannten Hyperlipidämien)

An der Schule beinhaltet ein Lipidstatus folgende Analysen:

- Gesamtcholesterin
- Triglyceride
- HDL-Cholesterin (gemessen)
- LDL-Cholesterin (gemessen oder berechnet)
- VLDL-Cholesterin (berechnet)
- Atherogener-Index (AI): Gesamtcholesterin/HDL

○ ERWEITERTE DIAGNOSTIK:

- Lipoproteinfraktionen (Ultrazentrifugation, Lipid-Elektrophorese)
- APO-A-I-V
- APO-C-I-III
- APO-E
- Lp (a) (wenn nicht schon in der Basisdiagnostik bestimmt)

○ SPEZIALDIAGNOSTIK

- Abnormale Lipoproteine (Lp X = Cholestaseparameter)
- Lipolytische Enzyme (LPL, LCAT)
- Rezeptoranalytik
- Defektliganden
- Apoproteinpolymorphismen

8.2. DIE METHODEN DES LIPIDSTATUS

- a) Gesamtcholesterin-Bestimmung im Patientenserum
- b) Triglyceridbestimmung im Patientenserum
- c) HDL- und eventuell LDL-Bestimmung im Patientenserum
- d) Berechnung des LDL- und VLDL-Cholesterins mit der FRIEDEWALD-FORMEL.
- e) Berechnung des ATHEROGENEN INDEX (AI).

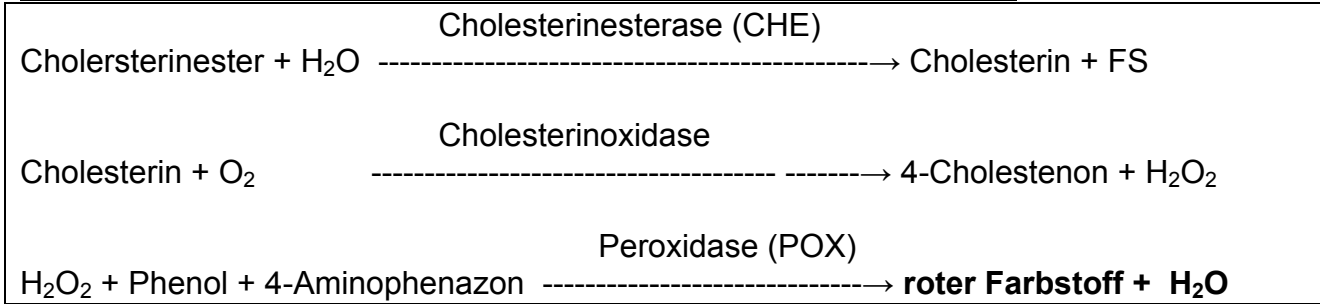
a) GESAMTCHOLESTERIN-BESTIMMUNG

Präanalytik:

Blutentnahme bei liegendem Patienten, Stauung vermeiden – stehender Patient und über 5minütige Stauung ergeben 10 - 20% höhere Werte. Arbeitsvorschrift beachten für weitere Störungen (Lipämie, Ikterus,..).

Heute stehen zur Cholesterinbestimmung spezifische, enzymatische Verfahren zur Verfügung. Häufig wird ein Farbttest nach der CHOD-PAP-Methode angewendet:

Zum Beispiel: Testprinzip CHOD-PAP-Methode (enzym. Farbtest):



Wellenlänge: 546 nm

Referenzwerte:

Abhängig von Alter, Geschlecht und Methode

Beurteilung:

Nie nur Gesamtcholesterin beurteilen

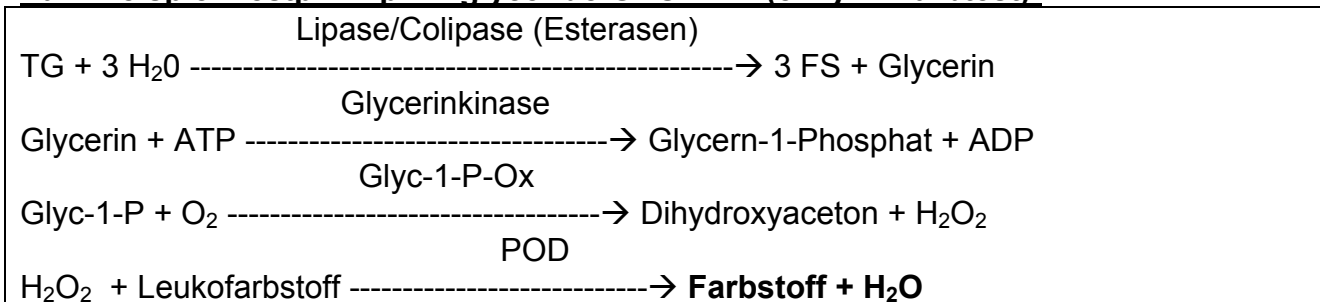
b) TRIGLYCERID-BESTIMMUNG

Präanalytik:

Patient muss vorher 12 Stunden fasten – TG aus Chylomikronen würden mitbestimmt werden. Genetisch bedingt kann der Abbau der Chylomikronen gestört sein. Stehender Patient bei BE und lange Stauung führen zu falsch hohen Werten.

Bei den heute zur Verfügung stehenden Tests handelt es sich hauptsächlich um enzymatische Methoden.

Zum Beispiel Testprinzip: Triglyceride GPO-PAP (enzym. Farbtest):



**SIND GESAMTCHOLESTERIN UND TRIGLYCERIDE VERDÄCHTIG =>
WEITERE UNTERSUCHUNGEN VORNEHMEN!**

c) BESTIMMUNG DER LIPOPROTEINE HDL und LDL:

Zur Bestimmung der Plasmalipoproteine steht heute eine Vielzahl von Methoden mit unterschiedlicher Aussagekraft zur Verfügung.

Methoden zur Bestimmung von einzelnen Lipoproteinen:

- Fällungsreaktion mit anschliessender Cholesterinbestimmung
- **Direktmessung der Lipoproteine (HDL und LDL enzymatisch oder turbidimetrisch)!**
- Berechnung von VLDL- und LDL-Cholesterin (bei bekanntem TG und Gesamtcholesterin)

❖ **Fällungsreaktion**

Sollten heute nicht mehr angewendet werden, da sie unpräzise und sehr arbeitsintensiv sind. Hier rein informativ die Fällungsmethode des HDL-Cholesterins:

HDL-Cholesterinbestimmung Fällungsmethode:

APO-B enthalten alle Serumlipoproteine ausser HDL. Diese Lipoproteine (VLDL, LDL und ev. Chylomikronen) werden mit Polyanionen und 2wertigen Kationen präzipitiert (ausgefällt). Die HDL bleiben in Lösung, so dass nach dem Abzentrifugieren des Präzipitats der HDL-Cholesteringehalt mit der Methode für Gesamtcholesterin aus dem Überstand bestimmt werden kann.

❖ **Direkte, HDL und LDL Bestimmung:**

HDL enzymatisch:

Alle nicht HDL-Lipoproteinpartikel werden mit einem Hilfsreagenz komplexiert und anschliessend wird selektiv das HDL-Cholesterin unter Verwendung modifizierter Enzyme, die für HDL-Cholesterin höchste **Substratspezifität** zeigen, bestimmt.

LDL turbidimetrisch:

Im ersten Schritt werden die den LDL ähnlichen VLDL-Partikel maskiert – die LDL reagieren anschliessend über ihre APO-B-Proteinkomponente mit einem polyanionischen Reagenz. Hierbei bilden sich Komplexe, die zur Trübung der Lösung führen, deren Lichtschwächung ein Mass für die LDL-Konzentration ist.

LDL kann aber auch, ähnlich wie HDL, direkt enzymatisch bestimmt werden.

d) **BERECHNUNG VLDL UND LDL MIT DER FRIEDEWALDFORMEL**

Liegen die Messwerte von Gesamtcholesterin, HDL-Cholesterin und Triglyceriden vor, so kann eine rechnerische Abschätzung von VLDL- und LDL-Cholesterin vorgenommen werden:

Berechnung VLDL:

Es wird angenommen, dass VLDL einen durchschnittlich konstanten TG-Gehalt besitzen und so aus dem TG-Gehalt des Plasmas auf die VLDL geschlossen werden kann, vorausgesetzt es ist auszuschliessen, dass Chylomikronen (sehr triglyceridhaltig) vorliegen. Chylomikronen sollten eigentlich beim obigaten Fasten vorher abgebaut sein.

VLDL in mmol/l =	$\frac{\text{TG in mmol/l}}{2,2}$
-------------------------	-----------------------------------

Achtung: Nicht bei TG-Konzentrationen > 4,6 mmol/l anwenden, hier muss mit dem Vorliegen von Chylomikronen gerechnet werden. Eventuell neue Probe (nüchtern) anfordern!

Die Formel zur Berechnung der VLDL ist in der FRIEDEWALD-FORMEL zur Berechnung der LDL integriert (IDL werden vernachlässigt).

$$\text{Gesamt Cholesterin (TC)} - \frac{\text{Triglyceride}}{2.2} - \text{HDL} = \underline{\text{LDL}}$$

WICHTIG: Auch die Friedewald-Formel kann nur bei einer TG-Konzentration <4,6 mmol/l angewendet werden. Es muss dann mit dem Vorliegen von Chylomikronen und anderen, atypischen Lipoproteinen, gerechnet werden.

Zu beachten ist auch, dass die Friedewald-Formel von der Zuverlässigkeit dreier Messgrößen abhängt, in die präanalytische und analytische Fehler einwirken können.

Wird die Konzentration der VLDL und LDL berechnet, so muss das deutlich beim Resultat vermerkt werden.

e) BERECHNUNG DES ATHEROGENEN INDEX AUS OBIGEN WERTEN:

$$\text{Atherogener Index (AI)} = \frac{\text{Gesamtcholesterin}}{\text{HDL}}$$

Dieser Wert dient ebenfalls der Risikobeurteilung - < 5 bedeutet ein geringes Risiko.

8.3. ERWEITERTE DIAGNOSTIK – AUFTRENNUNG DER LIPIDFRAKTIONEN

- Lipidelektrophorese
- Ultrazentrifugation

LIPIDELEKTROPHORESE

Prinzip:

Trennung der Lipoproteine auf Grund ihrer unterschiedlichen Wanderungseigenschaften im elektrischen Feld (vgl. Proteinelektrophorese).

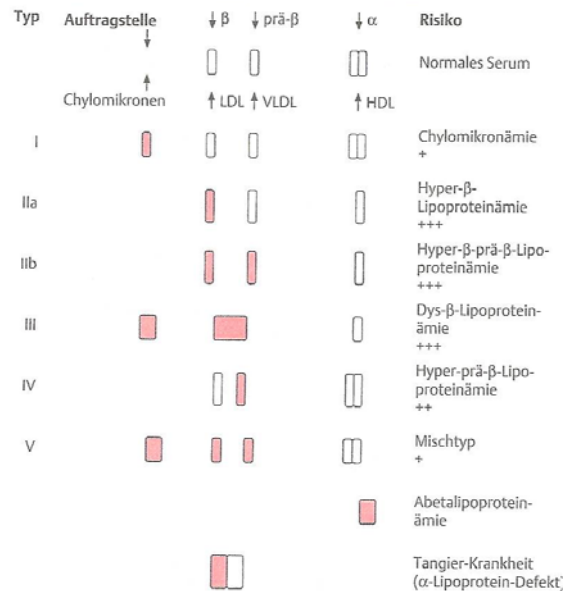
Im Prinzip wird die normale Serumelektrophorese durchgeführt, allerdings nicht mit einem Proteinfarbstoff sondern einem **Fettfarbstoff (Sudan-Schwarz, Öl-Rot) entwickelt**, oder es erfolgt eine **Lipidpräzipitation** mittels Polyanionen auf dem Agarosegel. Mit beiden Methoden werden die Lipoproteinbanden nach der Auftrennung sichtbar.

Die **gefärbten Proteine** können mittels Densitometer (gleich wie Serum-Proteinelektrophorese) ausgewertet werden.

Fraktionen der Lipidelektrophorese

- **α-Fraktion (HDL)**
- **prä-β-Fraktion (VLDL)**
- **β-Fraktion (LDL)**
- **Chylomikronen bleiben an der Auftragsstelle liegen**

Abb. 14: Lipidmuster nach der elektrophoretischen Auftrennung:



Störfaktoren der Methode.

- Nicht nüchterner Patient (Chylomikronen)
- Patient unter Heparintherapie (Störungen der Wandergeschwindigkeit)
- Cholestase (Lipoproteinstoffwechsel krankhaft verändert).

ULTRAZENTRIFUGATION

Prinzip:

Lipoproteinpartikel-Trennung durch Flotationsanalyse mittels Ultrazentrifugation im Dichtegradienten.

Auf Grund ihrer **unterschiedlichen Dichte** lassen sich Lipoproteine durch Ultrazentrifugation trennen. Chylomikronen haben die kleinste Dichte und gelangen dadurch an die Oberfläche des Serums. Um eine Flotation der übrigen Lipoproteine zu erreichen, wird die Dichte des Serums durch Zusatz von Salzen (z.B. Kaliumbromid) schrittweise erhöht, so dass die übrigen Lipoproteine bei weiteren Zentrifugationszyklen nacheinander in die oberste Schicht gelangen, abpipettiert und weiter untersucht werden können.

Diese Methode ist sehr aufwändig, daher wird sie nur bei wissenschaftlichen Fragen angewendet, obwohl die Ultrazentrifugation die Referenzmethode zur Lipoproteinpartikel-Trennung ist und namensgebend für HDL, LDL, VLDL, IDL.

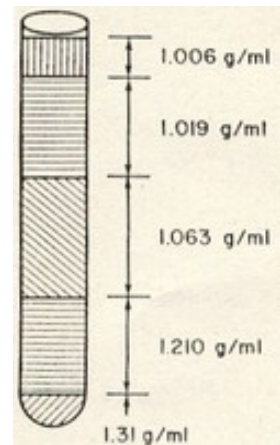
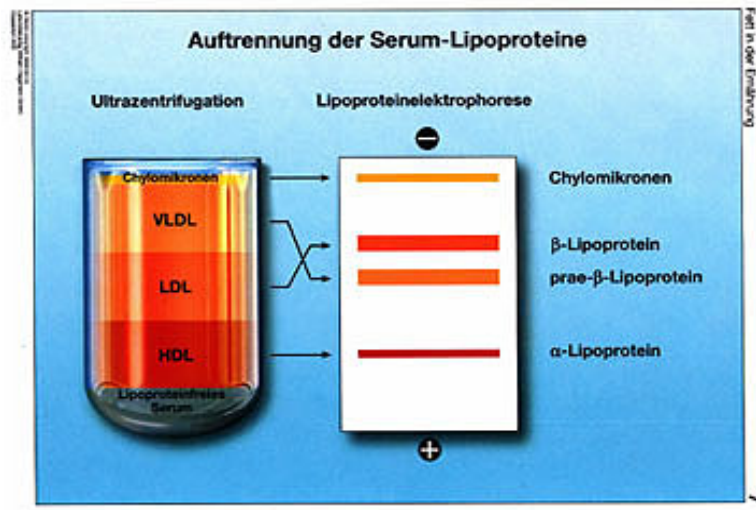


Abb. 15: Ultrazentrifugation

Gegenüberegestellt: Fraktionen nach der Auswertung der Lipidelektrophorese / Ultrazentrifugation:



8.4. BESTIMMUNG DER APO-LIPOPROTEINE

Die Apolipoproteine werden häufig bei unklarer Ursache von Herz-Kreislaferkrankungen und zur Abschätzung der Erfolgchancen einer Therapie bestimmt

Lipoprotein (a) / Lp (a):

Die Bestimmung erfolgt immunologisch mit ELISA oder turbidimetrisch.

Bedeutung: Hohe Plasma-Konzentrationen wirken stark atherogen.

Apolipoprotein B (APO-B):

Immunologische Bestimmungsmethoden.

Bedeutung: Zusätzliche Messgröße – erfasst wird der APO-B-Anteil der atherogenen Lipoproteine VLDL, LDL. Konzentrationen > 1.0 g/l werden als verdächtig, Konzentrationen > 1.5 g/l als risikobelastet angesehen.

Apolipoprotein A-I (APO-A-I):

Immunologische Bestimmungsmethoden.

Bedeutung: Erfasst wird der APO-A Anteil des Schutzfaktors HDL. Quotient aus APO-B und APO-A-I < 1.0 = unauffällig.

Apolipoprotein E (APO-E)

Isoelektrische Fokussierung.

Bedeutung: Störungen im Stoffwechsel von Chylomikronen-Remnants VLDL und IDL, diese sind APO-E-reich. Sie brauchen dieses Apoprotein für die Bindung an den LDL-Rezeptor.

Literaturangaben:

- Klinische Chemie, Jürgen Hallbach, 2. Auflage, Thieme Verlag
- Skript Urs Übersax
- Labor und Diagnose, Lothar Thomas, 5. Auflage, TH-Books
- Lexikon der medizinischen Laboratoriumsdiagnostik, Springer Verlag
- www.med4you.at
- www.biorama.ch