



## Labornachrichten Oktober 2014

### Hyperlipoproteinämien (HLP)

Eine Hyperlipoproteinämie tritt bei etwa 10 % der Bevölkerung auf. Ständige oder über längere Zeit anhaltende Hyperlipoproteinämien stellen ein erhebliches Arteriosklerosisrisiko dar. Man unterscheidet zwischen den seltenen primären (angeborenen) und den häufigeren sekundären Hyperlipoproteinämien.

Sekundäre Hyperlipoproteinämie, die den überwiegenden Teil ausmachen, entstehen als Folge verschiedener Grunderkrankungen und/oder einer ungesunden Lebensweise. Dazu gehören – ohne Anspruch auf Vollständigkeit – Übergewicht, Diabetes mellitus, Nephrotisches Syndrom, Lebererkrankungen wie Cholestase und primär biliäre Zirrhose, Hypothyreosen und andere Endokrinopathien, Hyperurikämie und Alkoholismus.

Eine weitere Klassifizierung kann nach verschiedenen Gesichtspunkten erfolgen:

#### 1) Einteilung nach der klinischer Relevanz

Diese Einteilung berücksichtigt die quantitativen Werte der Cholesterine und Triglyzeride, die Verteilung der einzelnen Lipoproteinfraktionen entfällt. Lipoprotein (a) und HDL-Cholesterin werden separat bewertet. In der täglichen Praxis ist sie gut anzuwenden; die primären Fettstoffwechselstörungen werden in folgenden Gruppen klassifiziert:

- I LDL-Hypercholesterinämie
- II isolierte Hypertriglyzeridämie
- III gemischte Hyperlipoproteinämie (LDL-Cholesterin und Triglyzeride erhöht)
- IV HDL-Erniedrigung
- V Lipoprotein (a)-Erhöhung

#### 2) Ätiologische Einteilung

Diese Einteilung berücksichtigt die zugrunde liegenden pathophysiologischen Prozesse und, soweit bekannt, die zugrunde liegende genetische Störung.

Die primären Fettstoffwechselstörungen werden hierbei in drei Gruppen eingeteilt:

#### 1. Primäre Hypercholesterinämie

- a) familiäre Hypercholesterinämie
- b) Polygene Hypercholesterinämie

#### 2. Primäre Hypertriglyzeridämie

- a) familiäre Hypertriglyzeridämie
- b) Hyperchylomikronämie oder Hyperchylonämiesyndrom

#### 3. Gemischte Hyperlipidämien

- a) familiäre Dysbetalipoproteinämie
- b) familiäre kombinierte Hyperlipidämie (Unterform der familiäre Hypercholesterinämie)

#### 3) Einteilung nach Fredrickson

Diese Einteilung basiert auf den durch die Lipidelektrophorese bestimmten Lipoproteinfraktionen. Nachteil hierbei ist, dass es sich um eine Kombination deskriptiver mit pathogenetischen Merkmalen handelt und daher primäre und sekundäre Hyperlipoproteinämien nicht getrennt werden.

Die Klassifikation der Hyperlipoproteinämien (primärer und sekundärer) nach Fredrickson in die Typen I–V erfolgt rein phänotypisch auf Grund des elektrophoretischen Musters und der quantitativen Werte für Gesamtcholesterin, VLDL-Cholesterin, LDL-Cholesterin, HDL-Cholesterin und der Triglyzeride, ohne dass hierbei die molekularen Mechanismen einbezogen werden. Zusätzlich geht das Aussehen des Nüchternserums sowie die Anwesenheit von Chylomikronen in die Klassifikation ein.

Hyperlipoproteinämie Typ I: Hyperchylomikronämie

Hyperlipoproteinämie Typ II: Hypercholesterinämie

Typ IIa: isolierte Erhöhung von LDL

Typ IIb: gemischte Hyperlipidämie

Hyperlipoproteinämie Typ III: Broad-beta-Disease

Hyperlipoproteinämie Typ IV: Hypertriglyzeridämie

Hyperlipoproteinämie Typ V: Kombinierte Hyperlipidämie, endogen-exogene Hypertriglyzeridämie

### HLP Typ I (Hyperchylomikronämie, exogene Hyperlipidämie)

Bei Typ I finden sich normale Gesamtcholesterinwerte mit vermindertem LDL- und HDL-Cholesterin sowie erhöhte Triglyceride. Das Nüchternserum ist unten klar und an der Oberfläche lipämisch. Bei der Lipoproteinelektrophorese sind Chylomikronen an der Auftragsstelle zu erkennen, beta-, prä-beta und alpha-Bande stellen sich eindeutig dar.

HLP Typ I ist ein sehr seltener (Häufigkeit etwa 1:100000), autosomal rezessiv vererbter Defekt - d. h. selektiver Mangel der posthepatischen Lipoproteinlipase mit stark verzögertem Abbau der Chylomikronen; es finden sich Xanthome in Folge einer pathologischen Ablagerung von Lipiden in der Haut, aber auch in anderen Organen wie Leber und Milz. Das Arterioskleroserisiko ist nicht erhöht. Ein sekundäres Auftreten ist sehr selten bei Diabetes mellitus oder Hypothyreose beschrieben.



### HLP Typ II (Hypercholesterinämie)

Hyperlipoproteinämien vom Typ II werden weiter in Typ IIa und Typ IIb klassifiziert, wenn zusätzlich Triglyceride und VLDL-Cholesterin erhöht sind.

#### HLP Typ IIa (isolierte Erhöhung von LDL)

Bei Typ IIa finden sich erhöhte Gesamtcholesterinwerte und eine Erhöhung von LDL >190 mg/l (Kinder >155 mg/l). HDL-Cholesterin ist oft erniedrigt bis normal. Das Nüchternserum ist klar. Es finden sich knotenförmige Xanthome im Bereich der Sehnen.

#### HLP Typ IIb (gemischte Hyperlipidämie)

Typ IIb, auch als gemischte Hyperlipidämie bezeichnet, kennzeichnet neben wie bei IIa erhöhten LDL- und Gesamtcholesterin zusätzlich erhöhte Triglycerid- und erhöhte VLDL-Cholesterin-Werte. HDL-Cholesterin ist meist vermindert. In der Lipoproteinelektrophorese sind die beta- und prä-beta-Banden

betont, die alpha-Bande zu sehen. Das Nüchternserum ist leicht trüb. Es finden sich ebenfalls knotenförmige, tendinöse Xanthome.

Die familiäre Hypercholesterinämie (FH) beruht meist auf einem häufigen, autosomal dominant vererbten Defekt des LDL-Rezeptors infolge einer Mutation des Rezeptorgens auf Chromosom 19; LDL wird nicht bzw. nur in geringem Maß in die Leber aufgenommen. Es kommt zu einer verstärkten VLDL-Apo-B-Synthese in Kombination mit einer gesteigerten Triglycerid-Produktion in der Leber. Andere genetische Ursachen sind beschrieben. Eine molekulargenetische Abklärung ist möglich. HPL Typ II ist eine der häufigsten (Häufigkeit 1:100-1:500) angeborenen Stoffwechselerkrankungen.

Patienten mit HLP Typ II können schon im Kindesalter an Arteriosklerose und Durchblutungsstörungen erkranken. Das KHK-Risiko ist gesteigert.

Sekundäre Hypercholesterinämien treten insbesondere (20 %) auf in Folge von Hypothyreose, Cholestase, Adipositas, Kortikosteroidtherapie, M. Cushing, Diabetes mellitus oder Niereninsuffizienz.

### HLP Typ III (Broad-beta-Disease, familiäre Dysbetalipoproteinämie)

Auch bei Typ III finden sich erhöhte Gesamtcholesterin- und Triglyceridwerte bei niedrigem LDL-Cholesterin und leicht verminderten HDL-Cholesterin. In der Lipoproteinelektrophorese sind Prä-β- und β-Fraktion zu einer breiten "Bande" verschmolzen. Das Nüchternserum ist trüb. Es finden sich plane, tubero-eruptive Xanthome.

HLP Typ III ist ein sehr seltener (Häufigkeit etwa 1:5000), autosomal dominant vererbter Defekt; in Folge eines abnormen Apolipoprotein E (APO-E2-Homozygotie) steigen die Plasmakonzentrationen der Chylomikronen und der IDL (Intermediate Density Lipoprotein). Ursächlich werden APO-E-Rezeptoren dafür verantwortlich gemacht, die keine APO-E2-Partikel binden können, was zu einer Katabolismusstörung von VLDL und Chylomikronen führt. Eine molekulargenetische Abklärung des Apo E-Typs (2/2) ist möglich. Das Arterioskleroserisiko ist deutlich erhöht.

Ein sekundäres Auftreten von HLP Typ III kann selten bei Hypothyreose, Gicht oder Diabetes mellitus beobachtet werden.

### HLP Typ IV (Hypertriglyceridämie)

Typ IV kennzeichnen ein normales bis leicht erhöhtes Gesamtcholesterin bei meist normalen LDL- und verminderten HDL-Cholesterin sowie deutlich erhöhten Triglyceridwerten. In der Lipoproteinelektrophorese zeigt sich eine deutliche prä-beta-Bande und eine schwächere beta- und alpha-Bande. Das Nüchternserum ist trüb.

HLP Typ IV (Häufigkeit 1:300) wird autosomal dominant vererbt. Die primäre Hypertriglyceridämie entsteht durch den angeborenen Mangel von Lipoproteinlipase, Apolipoprotein C-II und LDL-Rezeptor. Da das Enzym Lipoproteinlipase kaum oder gar nicht vorhanden ist, werden Triglyceride nur unzureichend abgebaut. Durch eine zusätzlich verminderte Verwertung der VLDL-Triglyceride resultiert eine VLDL-Erhöhung. Ein KHK-Risiko wird nicht beschrieben.

Neben der genetischen Veranlagung kann Typ IV auch in Folge anderer Erkrankungen (bis zu 75 % aller HLP) wie Diabetes mellitus, Pankreatitis, chronischer Niereninsuffizienz, Kortikosteroidtherapie, M. Cushing, Adipositas oder Glykogenspeicherkrankheiten beobachtet werden.

### HLP Typ V (Endogen-exogene-Hypertriglyceridämie)

Beim selteneren Typ V finden sich allenfalls leicht erhöhte Gesamtcholesterinwerte sowie deutlich erhöhte Triglyceridwerte. Das Nüchternserum ist trüb und aufrahmend. Die Lipidelektrophorese zeigt deutliche prä-beta und Chylomikronenbanden sowie schwächere beta- und alpha-Banden, also eine Erhöhung von „endogenen“ (VLDL) und „exogenen“ (Chylomikronen) Triglyceriden.

Die Pathogenese ist nicht geklärt - man vermutet eine Lipolyse-Hemmung; sie erscheint vereinfacht wie eine Kombination aus Typ I und IV. Als Folge findet sich unbehandelt eine Adipositas, wobei das Arteriosklerosisrisiko nicht erhöht ist. Die Häufigkeit beträgt <1:5000.

Selten findet sich ein HLP Typ V in Folge von Diabetes mellitus, Pankreatitis oder Gicht.

Für weitere Fragen stehen Ihnen Herr Dr. Schauseil unter 0211-4978-129 oder Herr Dr. Kuschak unter 0211-4978-142 zur Verfügung.

### **Ebola**

Die genauen Kriterien, die einen begründeten Verdacht für eine Infektion mit Ebola genügen, finden Sie aktuell auf der Seite des Robert Koch Instituts (<http://www.rki.de>).

Bei begründetem Verdacht auf eine Infektion mit Ebola wenden Sie sich bitte umgehend an das zuständige Gesundheitsamt, deren Rufbereitschaften Sie außerhalb der Dienstzeiten in der Regel über die Rettungsleitstellen erreichen können, sowie an das für NRW zuständige Behandlungszentrum in Düsseldorf:

Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie und Infektiologie Universitätsklinikum Düsseldorf, Moorenstr. 5, 40225 Düsseldorf  
Prof. Dr. med. Dieter Häussinger Tel.: 0211/811-63 30

### **Dyshämoglobine**

Methämoglobin (MetHb) zählt neben Carboxyhämoglobin (COHb) und Sulfhämoglobin (SulfHb) zu den Dyshämoglobinen.

#### Methämoglobin

Vergiftungen durch Oxidationsmittel wie Nitrite, Wasserstoffperoxid oder aromatische Amino- und Nitroverbindungen wie z. B. Anilin bzw. Nitrobenzol induzieren die Bildung von Methämoglobin. Weitere potenzielle Methämoglobinbildner sind diverse Medikamente wie Dapson, Prilocain, Sulfonamide, Nitroglycerin, Nitroprussid und Stickstoffmonoxid.

Erhöhte Methämoglobinanteile können auch durch ein abnormes Hämoglobin genetisch begründet sein. Dabei bedingt der Austausch der für die Hämbindung verantwortlichen Aminosäuren in der Gegend des Häms die leicht oxidierbaren *HbM*-Varianten, deren Hämoglobin funktionsuntüchtig ist.

Ab einem Methämoglobinanteil von 15 bis 20 % zeigt sich klinisch ein Sauerstoffmangel mit Zyanose von Haut und Fingernägeln, Atemnot, Kopfschmerzen und als Anzeichen des zunehmenden Sauerstoffmangels im Gehirn Verwirrtheit, Schwindel und Bewusstseinsstörungen bis zum Bewusstseinsverlust. Werte zwischen 60 und 80 % können zum Tod führen.

Methämoglobin wird durch die Methämoglobin-Reduktase zu Hämoglobin reduziert, daher bleibt der Methämoglobinanteil gewöhnlich unter 1,5 %. Säuglinge reagieren besonders empfindlich gegenüber Methämoglobinbildnern, da in den ersten

sechs Monaten die Aktivität der Methämoglobin-Reduktase noch nicht voll ausgeprägt ist.

Der Nachweis aus EDTA-Blut erfolgt optisch oder photometrisch durch den Farbunterschied zwischen dem braunen Methämoglobin-Blut und dem roten Hämoglobin-Blut.

#### Carboxyhämoglobin

Ein Hämoglobinmolekül kann vier Sauerstoffmoleküle binden. Kohlenmonoxid (CO) konkurriert mit Sauerstoff um die Bindungsstellen des Hämoglobins, hat aber im Vergleich zu Sauerstoff eine etwa 300 mal höhere Affinität zum Hämoglobin. CO- oder Carboxyhämoglobin ist Hämoglobin mit Kohlenmonoxid, welches an der Bindungsstelle für Sauerstoff gebunden ist. Man bezeichnet es auch als Dyshämoglobin. Andere Dyshämoglobine sind Methämoglobin (MetHb), Sulfhämoglobin sowie Carboxysulfhämoglobin.

Wird Kohlenmonoxid eingeatmet und gelangt so ins Blut, wird es sofort an das Hämoglobin gebunden, was somit für die Oxygenierung nicht mehr zur Verfügung steht. Der Anteil des Carboxyhämoglobins am Gesamt-Hämoglobin ist stark erhöht, die resultierende Hypoxie führt im Extremfall klinisch zum Ersticken.

Häufigste Ursache für Kohlenmonoxidvergiftungen sind defekte Heiz- oder Kocheinrichtungen sowie Autoabgase. Der Nachweis aus EDTA-Blut erfolgt mittels GC-MS.

#### Sulfhämoglobin

Sulfhämoglobin (Verdoglobin) entsteht durch Kontakt von Hämoglobin mit Schwefelverbindungen. Dabei kommt es zu einer oxidativen Spaltung des Porphyrinrings, die irreversibel ist. Das Blut ist typischerweise grünlich verfärbt.

Hervorgerufen werden kann eine Sulfhämoglobinämie durch Vergiftungen mit Schwefelverbindungen, durch Überdosierung oder chronische Einnahme oxidierender Arzneimittel wie Phenacetin, Sulfonamide oder Aspirin. Klinisch kann eine graue, bräunlich Hautverfärbung zu beobachten sein. Der Nachweis erfolgt photometrisch aus EDTA-Blut. Für weitere Fragen stehen Ihnen Herr Dr. Schauseil unter 0211-4978-129 oder Herr Dr. Schröer unter 0211-4978-182 zur Verfügung.

#### Editorial

Liebe Kolleginnen und Kollegen!

Die weitere Verbreitung von Ebola über Afrika hinaus lässt befürchten, dass auch wir uns demnächst noch viel mehr mit dieser Viruserkrankung beschäftigen müssen. In unserem letzten Newsletter haben wir schon die pathophysiologischen Grundlagen von Ebola skizziert. Da sich der aktuelle Kenntnisstand sowie die offiziellen Empfehlungen zur Zeit ständig verändern können, möchten wir Sie nur auf die zuständigen Stellen sowie aktuellen Bekanntmachungen des RKI zu Ebola hinweisen.

Die 11. Auflage unseres gedruckten Leistungsverzeichnisses wurde gerade fertiggestellt. Für Ihre Anregungen und Verbesserungen möchte ich mich an dieser Stelle ganz herzlich bedanken. Ihre Exemplare können Sie gerne bei uns anfordern.

Mit kollegialen Grüßen

Ihr Stephan Schauseil

#### **LABOR DÜSSELDORF**

##### **MEDIZINISCHE LABORATORIEN DÜSSELDORF**

Nordstraße 44 • 40477 Düsseldorf

Telefon (0211) 4978-0, Fax: (0211) 4930612

Email: [info@labor-duesseldorf.de](mailto:info@labor-duesseldorf.de)

[www.labor-duesseldorf.de](http://www.labor-duesseldorf.de)

##### **ärztliche apparate-gemeinschaft**

Zimmerstraße 19 • 40215 Düsseldorf

Telefon (0211) 933800, Fax (0211) 9338033

Email: [info@apparategemeinschaft.de](mailto:info@apparategemeinschaft.de)

[www.apparategemeinschaft.de](http://www.apparategemeinschaft.de)

- Ich möchte das neue Leistungsverzeichnis
- Ich bin an der papierlosen Auftragserteilung interessiert
- Ich bin an der Einrichtung der LabApp interessiert.
- Ich möchte den Newsletter per E-Mail erhalten.
- Ich bitte um den Besuch des Außendienstes.

Absender: