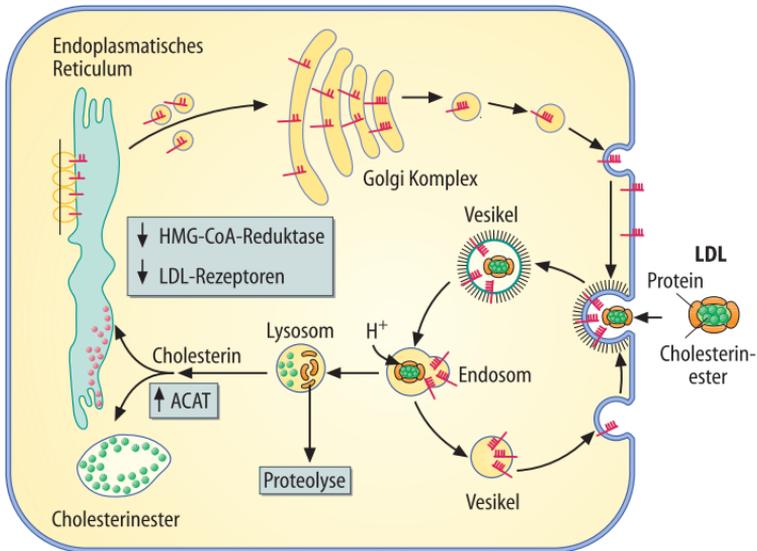


6.9.3 LDL-Lipoproteine transportieren Cholesterin in extrahepatische Gewebe

Die beim VLDL-Abbau entstehenden LDL sind besonders cholesterinreich. Ihre Aufgabe ist der Transport von Cholesterin aus der Leber zu den extrahepatischen Geweben. Von diesen werden sie durch Endocytose aufgenommen. Die dabei ablaufenden Schritte (■ Abb. 6.45) sind:

- Bindung von LDL an spezifische Rezeptoren der Plasmamembran, die **LDL-Rezeptoren**,
- Assoziation von LDL-Rezeptoren in der Plasmamembran zu sog. »**coated pits**«, die auf der cytosolischen Seite mit dem Protein **Clathrin** vernetzt sind,
- Aufnahme der LDL-Partikel durch **Endocytose**,
- Fusion der LDL-Vesikel mit **Lysosomen**,
- Trennung von LDL vom Rezeptor,
- Rücktransport von rezeptorbeladenen Vesikeln zur Plasmamembran,
- Abbau der Proteine der LDL-Partikel,



■ Abb. 6.45 Der intrazelluläre Kreislauf des LDL-Rezeptors. **R** LDL-Rezeptor; **I** Clathrin. (Einzelheiten s. Text)

- Speicherung des freigesetzten Cholesterins in Form von *Cholesterinestern* und
- Hemmung der endogenen Cholesterinsynthese durch Cholesterin bzw. Metabolite des Cholesterins, womit eine Cholesterinüberladung von Zellen verhindert wird.

6.9.4 HDL-Lipoproteine sind für den reversen Cholesterintransport verantwortlich

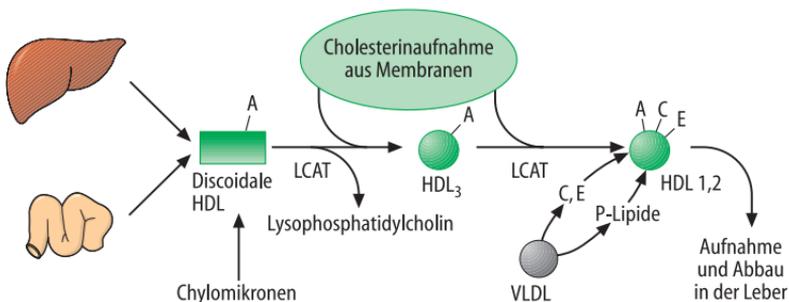
Die Hauptfunktion der HDL besteht im *reversen Cholesterintransport* von den extrahepatischen Geweben zur Leber als dem einzigen Ort der Cholesterinausscheidung bzw. -metabolisierung zu Gallensäuren. Dabei laufen folgende Reaktionen ab (■ Abb. 6.46):

- HDL entstehen wahrscheinlich in Darm und Leber. Sie binden im Blutplasma das Enzym *Lecithin-Cholesterin-Acyltransferase* (LCAT)

LCAT katalysiert die Reaktion:



- Durch die LCAT nimmt der Gehalt der HDL an Cholesterinestern zu, gleichzeitig verringert sich ihr Gehalt an Phosphoglyceriden, da das gebildete Lysophosphatidylcholin abdiffundiert.
- In den dadurch frei werdenden Platz kann Cholesterin aus den Membranen extrahepatischer Gewebe eingelagert werden, wodurch die HDL₂ und HDL₃ entstehen. Beide werden von der Leber aufgenommen und dort dem endgültigen Abbau zugeführt.



■ Abb. 6.46 Die Funktion der HDL beim reversen Cholesterintransport. (Einzelheiten s. Text)

In Kürze

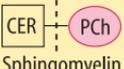
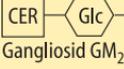
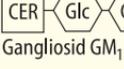
- Lipide werden im Blutplasma in Form von Lipoproteinen transportiert. Diese lassen sich in vier Hauptklassen einteilen, die sich in ihrer Lipid- und Apolipoprotein-Zusammensetzung unterscheiden.
- Triacylglycerinreiche Lipoproteine sind Chylomikronen, die bei Lipidverdauung und Resorption im Darm entstehen, sowie VLDL, die in der Leber durch hepatische Triacylglycerin-Biosynthese gebildet werden. Die Triacylglycerine von Chylomikronen und VLDL werden durch die Lipoproteinlipase zu Remnants bzw. IDL abgebaut.
- LDL werden in der Leber aus IDL erzeugt. Sie transportieren Cholesterin und werden durch die extrahepatischen Gewebe mit Hilfe des LDL-Rezeptors aufgenommen.
- HDL sind für den reversen Cholesterintransport von den extrahepatischen Geweben zur Leber verantwortlich und dienen damit der Ausscheidung von Cholesterin.

6.10 Pathobiochemie

Veränderungen des Lipidstoffwechsels, die Fehlfunktionen und eine Reihe von Erkrankungen zur Folge haben, sind vielfältig. Sie werden bei der Besprechung der jeweiligen Organe abgehandelt.

Pathobiochemisch können im Lipidstoffwechsel primäre und sekundäre Störungen unterschieden werden.

- Primäre Störungen des Lipidstoffwechsels mit definiertem Erbgang kommen in den verschiedensten Bereichen des Fettstoffwechsels vor. Meist handelt es sich um seltene Erkrankungen, die nicht eindeutig bestimmten Organen oder Geweben zuzuschreiben sind. Darunter fallen Veränderungen des Sphingolipidstoffwechsels (☹ *Sphingolipidosen*) und Störungen des Lipidtransports im Blut (☹ *Dyslipoproteinämien*).
- Wesentlich häufiger sind sekundäre Störungen des Lipidtransports im Blut, die häufig zur Arteriosklerose führen und damit zu den häufigsten Todesursachen zählen. Sie gehen sehr häufig mit Übergewicht, Diabetes mellitus, Alkoholismus oder Hypertonie einher.

Krankheit	Gespeicherte Verbindung	Defektes Enzym
Niemann-Pick	 Sphingomyelin	Sphingomyelinase
Gaucher	 Glucocerebroside	β -Glucosidase
metachromatische Leukodystrophie	 Sulfatid	Sulfatidase
Angiokeratoma corporis diffusum (Fabry)	 Ceramidtrihexosid	β -Galaktosidase
Tay-Sachs	 Gangliosid GM ₂	Hexosaminidase
generalisierte Gangliosidose	 Gangliosid GM ₁	β -Galaktosidase

■ Abb. 6.47 Enzymdefekte, die Sphingolipidosen verursachen (Auswahl)

6.10.1 Bei den Sphingolipidosen kommt es zur Sphingolipid-speicherung in den verschiedensten Geweben

Sphingolipidosen sind *autosomal-rezessiv* vererbte Stoffwechseldefekte, die meist im Kindesalter auftreten und bei denen sich abnorme Ablagerungen von gelegentlich falsch aufgebauten Sphingolipiden in den betroffenen Geweben nachweisen lassen. Häufig ist das Zentralnervensystem, nicht selten sind aber auch Leber und Nieren betroffen.

Alle Defekte betreffen die Enzyme des **Sphingolipidabbaus** (■ Abb. 6.47).

Im Allg. handelt es sich um schwere, noch in der Kindheit zum Tod führende Erkrankungen.

6.10.2 Dyslipoproteinämien stellen schwere Gesundheitsrisiken dar

Erkrankungen, die mit Veränderungen im Lipoproteinmuster des Plasmas einhergehen, werden als **Dyslipoproteinämien** bezeichnet. Dabei kann generell zwischen Hypo- und Hyperlipoproteinämien unterschieden werden.

■ **Tabelle 6.9** Hypolipoproteinämien (Auswahl) ⚠

Bezeichnung	Defekt	Veränderung der Plasmalipoproteine
A- β -Lipoproteinämie	Apolipoprotein B-Synthese defekt	Verminderung von LDL, VLDL und Chylomikronen
Hypo- α -Lipoproteinämie (Tangier-Erkrankung)	Apolipoprotein A-Synthese defekt	HDL-Cholesterin vermindert

■ **Tabelle 6.10** Risikofaktoren bei coronarer Herzkrankung und arterieller peripherer Verschlusskrankheit ⚠

Coronare Herzkrankung	Hyper- und Dyslipoproteinämie Rauchen Hypertonie Diabetes mellitus Übergewicht
Arterielle periphere Verschlusskrankheit	Rauchen Hyper- und Dyslipoproteinämie Diabetes mellitus

⚠ **Hypolipoproteinämien** beruhen meist auf genetischen Defekten (■ Tabelle 6.9):

⚠ **Hyperlipoproteinämien** sind wesentlich häufiger und stellen ein schweres Gesundheitsrisiko dar. Sie führen häufig zu einer Arteriosklerose, bei Befall der Herzkranzgefäße zur **koronaren Herzkrankung**, bei Befall der Cerebralgefäße zur **Cerebralsklerose**.

Für das Auftreten erworbener, also **sekundärer Hyperlipoproteinämien** sind die in ■ Tabelle 6.10 zusammengestellten Risikofaktoren von großer Bedeutung. Besonders auffallend ist dabei die Korrelation zwischen der Höhe des **Cholesterinspiegels** im Plasma und der Mortalität an koronarer Herzkrankung. Diese sekundäre Hypercholesterinämie betrifft 20–25 % der erwachsenen Bevölkerung Deutschlands. Man nimmt an, dass bei diesen Patienten eine genetische Disposition zu erhöhten **LDL-Konzentrationen** besteht, die jedoch durch zusätzliche exogene Faktoren verstärkt werden muss (Übergewicht, Bewegungsmangel).

Bei einer Reihe von Erkrankungen wie Diabetes mellitus, Übergewicht, Verschlussikterus, nephrotisches Syndrom, Gicht, Pankreatitis, Alkoholis-

■ **Tabelle 6.11** Primäre Hyperlipoproteinämien 🚫

Bezeichnung (Typ)	Defekt	Symptome
I	Lipoproteinlipasemangel Mangel an Apolipoprotein CII	Anstieg der Chylomikronen; Plasma-Triacylglycerine erhöht
II (familiäre Hypercholesterinämie)	Funktionsdefekt des LDL-Rezeptors	Cholesterinkonzentration im Plasma erhöht
III	Auftreten der Isoform ApoE ₂ des Apolipoprotein E	Atypisches VLDL; Umwandlung von Makrophagen in Schaumzellen; Plasma-Triacyl- und Cholesterinspiegel erhöht
IV	Unbekannt	Plasma-Triacylglycerine und VLDL erhöht
V	Unbekannt	Plasma-Triacylglycerine und Cholesterin erhöht; Chylomikronen und VLDL erhöht

mus und Hypothyreose entstehen Hyperlipoproteinämien, die häufig den primären Hyperlipoproteinämien des Typs IV, gelegentlich auch des Typs II (s. u.) ähneln.

Primäre Hyperlipoproteinämien beruhen auf genetischen Defekten des Lipoproteinstoffwechsels. Sie werden nach dem jeweils für sie typischen Lipoproteinmuster im Plasma in fünf Typen eingeteilt (■ Tabelle 6.11).

In Kürze

- Bei Sphingolipidosen kommt es zur Ablagerung von Sphingolipiden in verschiedenen Geweben. Ursachen sind Defekte der Enzyme des Sphingolipidabbaus.
- Erkrankungen, die mit Veränderungen im Lipoproteinmuster des Plasmas einhergehen, werden als Dyslipoproteinämien bezeichnet. Dabei kann generell zwischen Hypo- und Hyperlipoproteinämien unterschieden werden. Häufig sind derartige Erkrankungen mit Arteriosklerose, Bluthochdruck oder Typ II Diabetes vergesellschaftet, sodass sie ein erhebliches Gesundheitsrisiko darstellen.