

Schriftleitung: F. Grosse-Brockhoff, Düsseldorf · H. Krauss, Freiburg/Br.
R. H. Rosie, Stuttgart · Georg Thieme Verlag, Stuttgart

95. Jahrgang

Stuttgart, 4. September 1970

Nr. 36, Seite 1805-1809

Nachdruck nur mit Genehmigung des Verlages gestattet

Ein abnormes Low-density-Lipoprotein bei Cholestase

II. Bedeutung in der Differentialdiagnose des Ikterus

D. Seidel, E. A. Schmitt und P. Alaupovic*

Medizinische Universitätsklinik (Ludolf-Krehl-Klinik) Heidelberg
(Direktor: Prof. Dr. G. Schettler)

Die Differentialdiagnose des Ikterus ist wegen der Vielfalt der Pathogenese nicht selten mit Schwierigkeiten verbunden. Das gilt besonders für die Unterscheidung des cholestatischen vom nicht cholestatisch bedingten Ikterus. Sie stützt sich auf anamnestische, klinische, bioptische, laparoskopische und röntgenologische Befunde sowie auf eine Reihe blutchemischer Daten, von denen bis heute vor allem der alkalischen Phosphatase, der Leucinaminopeptidase, den Transaminasen (GOT, GPT), dem Serumeisenspiegel und den Plasmalipiden eine wesentliche Bedeutung zukommt. Hierbei zeichnet sich der cholestatische Ikterus meist durch eine deutliche Erhöhung der alkalischen Phosphatase und der Leucinaminopeptidase, nur leicht erhöhte oder normale Transaminasen sowie durch normale Serumeisenwerte aus. Die Plasmalipide bei der Cholestase sind gekennzeichnet durch eine Erhöhung des Gesamtcholesterins, die bedingt ist durch

* Oklahoma-Medical-Research-Foundation, Oklahoma-City, USA

einen Anstieg des freien Cholesterins. Während die Konzentration der Plasmalipidglyceride bei der Cholestase nicht eindeutig verändert ist, steigen die Phospholipide häufig auf Werte, die über denen des Cholesterins liegen (1, 2, 4, 5, 7, 9, 10, 14, 17, 18, 19, 21, 27, 31). Diese blutchemischen Parameter, die für oder gegen eine Cholestase sprechen, sind nicht absolut leber- oder krankheitsspezifisch (8, 11, 20, 29) und können in Einzelfällen so uncharakteristisch sein, daß sie zu einer falschen Diagnose verleiten. In der Literatur häufen sich die Beschreibungen solcher Fälle (6, 12, 13, 15, 16, 25, 28). Daher ist die Suche nach weiteren Kriterien zur Differentialdiagnose des Ikterus gerechtfertigt.

Bei näherer Analyse der Plasmalipidverschiebungen und des Plasmalipoproteinmusters cholestatischer Seren ergab sich ein solcher Anhaltspunkt. Es hatte sich gezeigt, daß die Plasmalipidverschiebungen bei Patienten mit Cholestase durch das Auftreten eines abnormen Lipoproteins bedingt sind (22, 23). Die Gewinnung eines spezifischen Antiserums gegen dieses als LP-X bezeichnete abnorme Lipoprotein ermöglichte es, die differentialdiagnostische Aussagekraft des LP-X-Nachweises an zahlreichen Patienten mit verschiedenen Ikterusformen zu prüfen. Dies erschien aussichtsreich, nachdem wir in ersten klinischen Untersuchungsreihen LP-X nur im Plasma von Patienten mit cholestatischem Ikterus gefunden hatten (22, 24).

Patienten und Methodik

Zur Bestimmung des LP-X wurde das Plasma von insgesamt 360 Patienten mit verschiedenen Formen von Ikterus sowie von 172 gesunden Kontrollpersonen verschiedener Altersklassen untersucht. Die hier wiedergegebenen Untersuchungsbefunde wurden in der Zeit von August 1969 bis März 1970 erhoben¹. Bei den gesunden Kontrollpersonen handelte es sich um freiwillige Spender des Raumes Heidelberg. Zum Ausschluß einer Leberstörung wurde bei diesen

¹ Der größte Teil der Seren stammte aus der Medizinischen Universitätsklinik Heidelberg, die übrigen wurden uns freundlicherweise von der Chirurgischen Universitätsklinik Heidelberg, der Universitäts-Kinderklinik Heidelberg, der Medizinischen Poliklinik Heidelberg, dem St.-Josefs-Krankenhaus und dem St.-Vincentius-Krankenhaus Heidelberg zur Verfügung gestellt.

Patienten eine eingehende Anamnese erhoben, eine Bestimmung der Serumtransaminasen und der alkalischen Phosphatase vorgenommen. Für die Darstellung unserer Untersuchungsbefunde wurden ohne weitere Selektion alle Fälle berücksichtigt, bei denen eine eindeutige Diagnose vorlag, zu speziellen Fragestellungen alle jene, von denen ein histologischer oder anatomischer Befund vorlag.

Die Untersuchung auf LP-X erfolgte mit Hilfe einer modifizierten Immunelektrophoresetechnik. Als Trägermedien wurde ein 10%iger Agargel (Difco-Bakto-Agar) mit einem Veronal-Puffer (pH 8,6 Ionenstärke 0,05) hergestellt. Der gleiche Puffer wurde als Kammer-Puffer bei der Elektrophorese verwendet. Da das LP-X in hochgereinigtem Agar eine atypische Mobilität aufweist, sollte nur der hier angegebene Agar zur LP-X-Bestimmung verwendet werden. Das Agar-Puffer-Gemisch wurde 20 Minuten lang im siedenden Wasserbad gekocht, anschließend auf 50 bis 55 °C abgekühlt und mit einer Pipette aufgetragen. Als Auftragsfläche dienten Gelman-Objektträgerrahmen, die eine Kapazität von sechs Objektträgern pro Rahmen besitzen. Pro Rahmen wurden 36 ml Agargel aufgetragen, was einer Gelschichtdicke von $\sim 2,5$ mm entspricht. Die so präparierten Gelplatten wurden in einer feuchten Kammer bei Zimmertemperatur aufbewahrt und frühestens 6, spätestens 48 Stunden nach Herstellung zur Elektrophorese verwendet. Pro Objektträger wurden maximal sechs Antigenlöcher mit einem Durchmesser von etwa 2,5 mm ausgehoben (Abbildung 1) und mit $\sim 0,01$ ml Probandenserum aufgefüllt. Im Anschluß an diese Auftragung erfolgte die Elektrophorese in einer Gelman-Elektrophoresekammer unter konstanter Spannung von 8 V/cm während 50 Minuten. Eine besondere Kühlung ist in diesem System wegen der geringen Wärmeentwicklung nicht notwendig. Sofort nach abgeschlossener Elektrophorese wurde im Abstand von 10 mm zu je zwei Probandenseren kathodenwärts ein Antiserumloch mit einem Durchmesser von $\sim 2,5$ mm ausgehoben

Immunelektrophorese in 10% Agargel

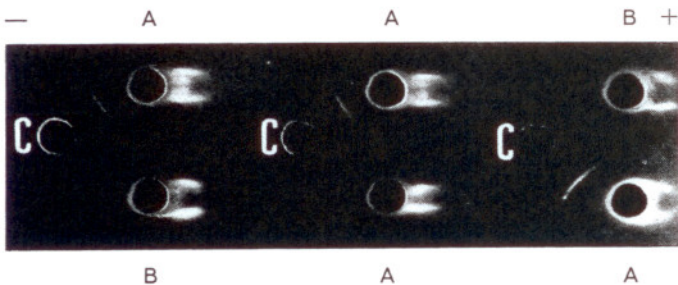


Abb. 1. Modifizierte Immunelektrophorese in 10% Agargel zum Nachweis des LP-X im Plasma. A = Plasma von Patienten mit Cholestase, B = Plasma von Patienten ohne Cholestase, C = anti-LP-X-Serum.

(Abbildung 1) und mit $\sim 0,0$ ml anti-LP-X-Serum aufgefüllt. Etwaige Flüssigkeitsreste in den Auftragungslöchern der Probandenserum nach der Elektrophorese wurden durch eine Kapillare mit einer Wasserstrahlpumpe abgesaugt. Die Platten wurden anschließend zur Entwicklung der für LP-X charakteristischen Präzipitationslinien über 12 bis 18 Stunden bei 37°C in einer feuchten Kammer inkubiert und die Befunde hernach im Schräglicht abgelesen.

Im Falle einer Präzipitationslinie zwischen Probandenserum und dem kathodenwärts stehenden anti-LP-X-Serum ist LP-X positiv; fehlt diese Linie, so ist LP-X negativ. Bei den verschwommenen Streifen, die von dem Probandenserum zur Anode hin verlaufen, handelt es sich um unspezifische Ausfällungsprodukte, die sich in dem verwendeten Agar bei jeder Serumelektrophorese finden und ohne diagnostische Bedeutung sind.

Gegenüber der üblichen Immunelektrophorese mit einer Antikörperrinne ist diese Methode antiserumsparend und verhindert eine zu hohe relative Antikörperkonzentration, was bei Fällen mit geringer LP-X-Konzentration von Bedeutung sein kann. Unsere Methode erlaubt mit einem Elektrophoreselauf in einer Gelman-Kammer, die zwei Objektträgerrahmen faßt, das Plasma von 72 Patienten zu testen und erfordert für 180 bis 200 Tests auf LP-X nur 1 ml anti-LP-X-Serum.

Die Antiseren zur LP-X-Bestimmung wurden in unserem Laboratorium durch Immunisierung von Kaninchen selbst hergestellt. Zur Immunisierung wurde aus dem Plasma von Patienten mit Verschlußikterus isoliertes LP-X (Isolierungsmethode siehe bei 22, 23) verwendet. Das Antigen, mindestens 8 mg Protein pro Kaninchen, wurde den Kaninchen in einer Mischung (1:1 v/v) mit Freund's Adjuvans in einer einmaligen Gabe intraperitoneal injiziert. Den Kaninchen wurde erstmalig nach zwei Wochen aus der Ohrvene Blut entnommen und das Serum auf entsprechende Antikörper hin untersucht. Nach Erreichen eines ausreichenden anti-LP-X-Titers wurden die Kaninchen durch Punktion der Arteria carotis entblutet, das Antiserum wurde, wenn notwendig, von Antikörperkontamination durch Absorption mit dem entsprechenden Antigen gereinigt (methodische Einzelheiten bei 22) und bis zur Verwendung tiefgefroren. In dieser Form sind die Antiseren über Monate haltbar. Auch wieder aufgetautes Antiserum läßt sich bei Zusatz eines Bakteriostatikums über Wochen im Kühlschrank bei 4°C ohne wesentlichen Titerverlust aufbewahren.

Zur Untersuchung vorgesehene Serum- oder Plasmaproben dürfen nicht gefroren oder stark hämolytisch sein und sollten möglichst bei 4 bis 10°C bis zur elektrophoretischen Trennung aufbewahrt werden. Unter solchen Umständen ist die Untersuchung auf LP-X auch nach vielen Tagen noch unverfälscht möglich. Eine Verschickung der Proben, zum Beispiel durch die Post, beeinflußt das Resultat des LP-X-Tests nicht.

Tab. 1. Ergebnisse bei 83 Patienten mit extrahepatischem Verschuß. Die alkalische Phosphatase war in dieser Gruppe in 10% der Fälle < 60 mU/ml, in 20% der Fälle < 100 mU/ml (normal bis 52 mU/ml). Die GPT-Aktivität lag in dieser Gruppe in 45% der Fälle über 50 mU/ml (normal bis 12 mU/ml)

Diagnose	n	LP-X	
		+	-
Verschuß durch Tumor	38	38	0
Verschuß durch Stein	33	33	0
Choledochusstenose	6	6	0
Gallengangspfropfsyndrom	1	1	0
Gallengangsatresie	5	5	0

Ergebnisse

In Tabelle 1 ist das Ergebnis der Untersuchung aller Patienten mit anatomisch nachgewiesenem extrahepatischem Verschußikterus dargestellt. Es zeigt sich, daß alle 83 Patienten ein positives LP-X aufweisen. Bei den fünf Fällen mit Gallengangsatresie handelte es sich um Säuglinge im Alter von 1 bis 6 Monaten. Es ist bemerkenswert, daß die alkalische Phosphatase in der Gruppe der extrahepatischen Verschlüsse in 10% der Fälle normal war und in 20% der Fälle unter 100 mU/ml lag. Die Glutamat-Pyruvat-Transaminase (GPT) im Serum zeigte in dieser Gruppe in 45% der Fälle Aktivitäten, die über 50 mU/ml (normal bis 12 mU/ml) lagen. Das LP-X ist im allgemeinen 10–12 Tage nach erfolgreicher Operation immunologisch nicht mehr nachzuweisen.

In 43 von 59 Fällen mit Leberzirrhose (Tabelle 2) lag ein histologischer Befund vor; die verbleibenden 16 Fälle waren klinisch eindeutig gesichert. In der Gruppe der histologisch gesicherten Zirrhosen entsprach der LP-X-Test ausnahmslos dem anatomischen Befund. Das heißt, bei histologisch nachgewiesener intrahepatischer Cholestase war LP-X positiv, beim Ausschluß einer intrahepatischen Cholestase war LP-X negativ.

Tab. 2. Ergebnisse bei 59 Patienten mit Leberzirrhose

Diagnose	n	LP-X	
		+	-
Leberzirrhose mit Cholestase (histologisch gesichert)	16	16	0
Leberzirrhose ohne Cholestase (histologisch gesichert)	27	0	27
Leberzirrhose, klinisch gesichert (kein histologischer Befund)	16	1	15

Tab. 3. Ergebnisse bei 100 Patienten mit Hepatitis

Diagnose	n	LP-X	
		+	-
akute Hepatitis ohne Cholestase (histologisch gesichert)	22	0	22
chronische Hepatitis ohne Cholestase (histologisch gesichert)	25	2	23
akute Hepatitis mit Cholestase (histologisch gesichert)	5	3	2
chronische Hepatitis mit Cholestase (histologisch gesichert)	8	3	5
akute Hepatitis, klinisch gesichert (kein histologischer Befund)	31	7	24
chronische Hepatitis (kein histologischer Befund)	9	1	8

Von den insgesamt 100 Patienten mit eindeutiger Hepatitis (Tabelle 3) lag in 60 Fällen ein histologischer Befund vor. Von 47 Fällen mit histologisch ausgeschlossener Cholestase bei Hepatitis war LP-X zweimal positiv. In beiden Fällen war die Cholestase durch eine Leberblindpunktion ausgeschlossen. In 13 Fällen von Hepatitis mit histologisch nachgewiesener Cholestase war LP-X nur

Tab. 4. Ergebnisse bei 55 Patienten mit intrahepatischer Cholestase. Die alkalische Phosphatase war in dieser Gruppe in 30% der Fälle < 60 mU/ml, in 45% der Fälle < 100 mU/ml (normal bis 52 mU/ml)

Diagnose	n	LP-X	
		+	-
intrahepatische Tumoren	9	9	0
Cholangiohepatitis, Cholangiolitis	9	8	1
cholestatiche Hepatitis	13	6	7
cholestatiche Hepatose	5	4	1
Leberzirrhose mit Cholestase	16	16	0
Fettleber mit Cholestase	1	1	0
Schwangerschaftsiktikus	1	1	0
Zieve-Syndrom	1	1	0

sechsmal positiv. Von den übrigen sieben Hepatitisfällen ohne LP-X trotz histologisch nachgewiesener Cholestase hatten sechs im histologischen Befund »vereinzelte Gallenzylinder in den initialen Gallenröhrchen, zum Teil in Involution begriffen«. Die Meinungen, inwieweit solche Befunde einer echten Cholestase gleichzusetzen sind, gehen auseinander; dies soll aber in diesem Zusammenhang nicht weiter diskutiert werden. Erwähnenswert ist jedoch, daß die Aktivität der alkalischen Phosphatase ebenso in sechs der sieben Fälle im Normbereich lag. In der gesamten Hepatitisgruppe war das LP-X in 16% der Fälle positiv. Andere Angaben in der Literatur über die Häufigkeit von Hepatitiden mit cholestatichem Einschlag schwanken zwischen 5% und über 50% (3, 26, 30). Es scheinen somit Unterschiede zwischen verschiedenen Epidemien zu bestehen. Der Prozentsatz von 16 ist also nur für unser Kollektiv repräsentativ. Es ist aber dennoch bemerkenswert, daß die alkalische Phosphatase in 63% unserer Hepatitis-Fälle erhöht war.

In Tabelle 4 sind alle Fälle zusammengestellt, bei denen histologisch eine intrahepatische Cholestase nachgewiesen werden konnte. Es zeigt sich hier wiederum in den gleichen Fällen mit cholestaticher Hepatitis eine Diskrepanz zwi-

Tab. 5. Ergebnisse bei 65 Patienten mit hämolytischer Anämie

Diagnose	n	LP-X	
		+	-
Hyperbilirubinämie bei Neugeborenen	37	0	37
Erythroblastose bei Neugeborenen	21	0	21
hämolytischer Ikterus	6	0	6
Transfusionsikterus	1	0	1

schen dem histologischen Befund und der LP-X-Bestimmung. Der Patient mit Zieve-Syndrom war nur zur Zeit der cholestatischen Phase (histologisch gesichert) LP-X positiv; im Verlauf seiner Krankheit und mit Abklingen des Ikterus wurde das LP-X negativ. Die alkalische Phosphatase war in der Gruppe der histologisch gesicherten intrahepatischen Cholestasen in 30% aller Fälle normal.

Bei den 65 Patienten mit gesichertem hämolytischem Ikterus (Tabelle 5) – in 90% der Fälle handelte es sich um Säuglinge – war LP-X ausnahmslos negativ.

Ebenso zeigte keine der 172 untersuchten gesunden Kontrollpersonen ein positives LP-X.

Tabelle 6 zeigt die Untersuchungsergebnisse des LP-X-Tests in Gruppen nach Cholestase und Nichtcholestase geordnet. In den Gruppen A, B und C finden sich ausschließlich histologisch und anatomisch gesicherte Fälle. In der Gruppe D wurde bei 80 Fällen histologisch eine Cholestase ausgeschlossen; in 65 Fällen handelte es sich um hämolytischen Ikterus, in 172 Fällen um gesunde Kontrollpersonen. Die statistische Analyse dieser Werte ergab eine Signifikanz des LP-X-Tests für den Nachweis oder Ausschluß einer Cholestase von $P < 0,001$.

In Tabelle 7 sind alle Fälle aufgeführt, bei denen eine eindeutige, zum Teil histologisch oder sonstig anatomisch gesicherte Diagnose vorlag und der LP-X-Befund eine Abweichung von der Aussage der alkalischen Phosphatase aufzeigte. Diese Übersicht zeigt den klinischen Wert

Tab. 6. Aufgliederung der Patienten in Gruppen mit und ohne Cholestase. Die Gruppen A und B enthalten alle Patienten, bei denen anatomisch eine Cholestase nachgewiesen wurde. In der Gruppe D war 80mal histologisch eine Cholestase ausgeschlossen worden, in 65 Fällen handelte es sich um einen hämolytischen Ikterus, in 172 Fällen um gesunde Kontrollpersonen

LP-X	Cholestase	keine Cholestase
+	A 127	C 2
-	B 9	D 317
	Σ 136	319

des LP-X-Befundes in Fällen, bei denen die Bewertung der alkalischen Phosphatase zu Fehldiagnosen führen könnte.

Diskussion

Durch eine neue Isolierungstechnik war es möglich, ein abnormes Plasmalipoprotein (LP-X) bei Patienten mit Cholestase zu isolieren. Die Tatsache, daß sich LP-X in seinem Proteinanteil vom LP-A und LP-B unterscheidet und eine für ein Lipoprotein abnorme Mobilität in der Agargel-Elektrophorese zeigt, eröffnete die Möglichkeit eines neuen immunologischen Tests in der Differentialdiagnose des Ikterus.

Die hier dargestellten Ergebnisse der Untersuchung von 360 Patienten mit Ikterus und 172 gesunden Kontrollpersonen zeigen die hohe Spezifität des LP-X-Tests zum Nachweis einer Cholestase. Der Test auf LP-X scheint allen bisher bekannten blutchemischen Tests zum Nachweis oder Ausschluß einer Cholestase überlegen zu sein. Es ist jedoch mit dem LP-X-Test nicht möglich, zwischen einer intra- und extrahepatisch bedingten Cholestase zu unterscheiden. Dies ist auch nicht zu erwarten, da dem Auftreten des LP-X im Plasma von Patienten mit Cholestase mit größter Wahrscheinlichkeit eine komplizierte, sekundäre Stoffwechselstörung zugrunde liegt, die

Tab. 7. Zusammenstellung aller Fälle von insgesamt 360 Patienten mit gegensätzlicher Aussage der alkalischen Phosphatase und des LP-X-Tests

Zahl der Fälle	Diagnose
<i>LP-X negativ, alkalische Phosphatase deutlich erhöht (> 100 mU/ml)</i>	
19	akute Hepatitis; von 7 bioptisch Untersuchten war in keinem Fall eine Cholestase nachweisbar
17	chronische Hepatitis; von 5 bioptisch Untersuchten war in 4 Fällen keine Cholestase, in einem Fall waren vereinzelte Gallenzylinder in den initialen Gallenröhrchen nachweisbar
1	Narbenleber, histologisch ohne Cholestase
19	Leberzirrhosen; von 11 bioptisch Untersuchten war in keinem Fall eine Cholestase nachweisbar
2	Fettleber, histologisch ohne Cholestase
1	hämolytischer Ikterus bei einem Erwachsenen
<i>LP-X positiv, alkalische Phosphatase nicht erhöht</i>	
1	Hepatitis mit histologisch nachgewiesener intrahepatischer Cholestase
2	Cholangiohepatitis mit histologisch nachgewiesener intrahepatischer Cholestase
1	chronische Hepatitis, histologisch ohne Cholestase
1	älterer cholangiolitischer Reizzustand bei Einnahme von Ovulationshemmern
1	Zustand nach Cholezystektomie und rezidivierenden Koliken
1	Verschluß durch Stein
1	Stenose der Papilla Vateri
2	extrahepatischer Verschluß durch Tumor
1	Metastasenleber, histologisch gesicherte Cholestase

unabhängig von der Lokalisation des Gallenabflußhindernisses ist, in der aber die Leber die zentrale Rolle spielt.

Es ist von Bedeutung, daß LP-X in allen Fällen mit extrahepatischem Verschuß positiv war, selbst dann, wenn die alkalische Phosphatase normale Werte zeigte. Umgekehrt und von klinisch großem Wert sind jene Befunde, bei denen LP-X negativ und die alkalische Phosphatase deutlich erhöht war. Nur bei einem der histologisch oder anatomisch gesicherten Fälle aus dieser Gruppe von 59 Fällen lag eine Cholestase vor. Eine Operationsindikation scheint nur dann gegeben zu sein, wenn LP-X positiv ist.

Der große Vorteil des LP-X-Tests liegt in seiner Ja-Nein-Aussage und in der Tatsache, daß man nur einen Tropfen Serum zur Analyse braucht, was besonders in der Pädiatrie positiv bewertet wird. Hier kommt dem Test auf LP-X überdies eine besondere Bedeutung zu, da die konventionellen blutchemischen Untersuchungen in der Differentialdiagnose der Gallengangsatresie beim Säugling häufig unzuverlässige Werte ergeben. Alle fünf Fälle einer Gallengangsatresie waren LP-X positiv, während keiner der 58 Fälle eines hämolytischen Ikterus bei Neugeborenen ein positives LP-X zeigte.

Die Methode der LP-X-Bestimmung ist einfach und zuverlässig und kann ohne großen apparativen Aufwand durchgeführt werden. Gegenwärtig sind die zur LP-X-Bestimmung notwendigen monospezifischen Antiseren leider noch nicht im Handel erhältlich, doch ist damit zu rechnen, daß sie bald angeboten werden. In der Zwischenzeit sind wir bereit, eingesandte Serumproben zu untersuchen.

Wir danken Privatdozent Dr. W. Piper (Fachklinik Königstuhl, Heidelberg) für wertvolle Diskussionen und sein Interesse an diesen Untersuchungen. Die Arbeit wurde durch Mittel der Deutschen Forschungsgemeinschaft unterstützt.

Zusammenfassung

Der cholestatische Ikterus ist gekennzeichnet durch das Auftreten eines abnormen Low-density-Lipoproteins (LP-X) im Plasma. Die Möglichkeit, ein monospezifisches Anti-

serum gegen dieses Lipoprotein zu gewinnen, schuf die Voraussetzung für einen neuen blutchemischen Test zur Differentialdiagnose des Ikterus. Die Untersuchung des Plasmas von 360 Patienten mit verschiedenen Ikterusformen sowie von 172 gesunden Kontrollpersonen ergab eine hohe ($P < 0,001$) Spezifität des LP-X-Tests zum Nachweis oder Ausschluß einer Cholestase. Der neue Test scheint in dieser Hinsicht allen bisher bekannten blutchemischen Tests in der Differentialdiagnose des Ikterus überlegen zu sein. Er ist jedoch nicht geeignet, zwischen einer intrahepatischen Cholestase und einem extrahepatischen Verschuß zu unterscheiden.

Summary

An abnormal low-density lipoprotein in obstructive jaundice.

II. Its significance in the differential diagnosis of jaundice

Obstructive jaundice is characterized by the occurrence of an abnormal low-density lipoprotein, LP-X, in plasma. The opportunity of making a monospecific antiserum against this lipoprotein provided the basis for a new blood test for the differential diagnosis of jaundice. Studies on plasma samples of 360 patients with different forms of jaundice and 172 normal subjects demonstrated a high specificity of the LP-X test ($p < 0.001$) for demonstrating or excluding biliary obstruction. The new test is apparently superior in this regard to all previously known bloodchemical tests in the differential diagnosis of jaundice. However, it is not suitable for distinguishing between intra- and extrahepatic obstruction.

Literatur

(1) Ahrens jr., E. H.: The relationship between serum lipids and skin xanthomata in 18 patients with primary biliary cirrhosis. *J. clin. Invest.* 28 (1949), 1565.

(2) Barr, D. P., E. M. Russ, H. A. Eder: Protein-lipid relationships in human plasma. II. In atherosclerosis and related conditions. *Amer. J. Med.* 11 (1951), 480.

(3) Dubin, J. N., F. B. Johnson: Chronic idiopathic jaundice with unidentified pigment in liver cells. A new clinicopathologic entity with report of 12 cases. *Medicine (Baltimore)* 33 (1954), 155.

(4) Eder, H. A., E. M. Russ: Plasma protein-lipid relationship in acute hepatitis. *J. clin. Invest.* 32 (1953), 564.

(5) Eder, H. A., E. M. Russ, R. A. Pritchett, M. M. Wilber, D. P. Barr:

Protein-lipid relationships in human plasma: in biliary cirrhosis, obstructive jaundice, and acute hepatitis. *J. clin. Invest.* 34 (1955), 1147.

(6) Eppinger, H. *Die Leberkrankheiten* (Wien 1937).

(7) Epstein, E. Z.: Cholesterol of the blood plasma in hepatic and biliary diseases. *Arch. intern. Med.* 50 (1932), 203.

(8) Fateh-Moghadam, A., R. Lamerz, J. Eisenburg, M. Knedel: Die Bedeutung der Immunglobuline für die Diagnose und Verlaufsbeurteilung von Lebererkrankungen. *Klin. Wschr.* 47 (1969), 129.

(9) Feigl, J.: Neue Untersuchungen über akute gelbe Leberatrophie. III. Fette und Lipoide des Blutes. Chemische Beiträge zur Kenntnis der Entwicklung und Charakteristik spezifischer Lipämien. *Biochem. Z.* 86 (1918), 1.

- (10) Flint jr., A.: Experimental researches into a new excretory function of the liver; consisting in the removal of cholesterine from the blood, and its discharge from the body in the form of stercorine. *Amer. J. med. Sci.* 244 (1962), 305.
- (11) Fuchs, T., H. Immich: Vergleichende Untersuchungen des elektrophoretischen Verhaltens der Serumweißkörper bei verschiedenen, diagnostisch gesicherten Leberkrankheiten in einem Untersuchungskollektiv von 913 Patienten. *Med. Welt (Stuttg.)* 21 N.F. (1970), 599.
- (12) Kalk, H.: Hepatitis und posthepatitische Leberkrankheiten. *Verh. dtsch. Ges. inn. Med.* 63 (1957), 177.
- (13) Kühn, A.: Cholostatische Hepatose - cholostatische Hepatitis. *Acta hepatosplenol. (Stuttg.)* 7 (1960), 129.
- (14) Man, E. B., B. L. Kartin, S. H. Durlacher, J. P. Peters: The lipids of serum and liver in patients with hepatic diseases. *J. clin. Invest.* 24 (1945), 623
- (15) Markoff, N., M. Allgöver, Ch. Kaiser: Die differentialdiagnostische Bedeutung der chronischen Hepatitis. Akute und chronische Lebererkrankungen. In: Begemann, H., H. A. Kühn, R. Mancke (Hrsg.): Akute und chronische Lebererkrankungen. 2. Lebersymposium in Vulpera/Schweiz (Stuttgart 1966), S. 143.
- (16) Martini, G. A., W. Dölle: Gelbsucht mit Verschlusssyndrom aus nicht mechanischer Ursache. *Klin. Wschr.* 36 (1958), 272.
- (17) Petersen, V. P.: The individual plasma phospholipids in acute hepatitis. *Acta med. scand.* 144 (1953), 333.
- (18) Phillips, G. B.: The lipid composition of serum in patients with liver disease. *J. clin. Invest.* 39 (1960), 1639.
- (19) Rothschild, M. A., J. Felsen: The cholesterol content of the blood in various hepatic conditions. *Arch. intern. Med.* 24 (1919), 520.
- (20) Schmidt, F. W.: Funktionsdiagnostik von Lebererkrankungen. *Internist* (Berl.) 8 (1967), 43.
- (21) Seidel, D., P. Alaupovic, R. H. Furman: Fortschritte in der Analyse der Plasmalipoproteine. Eine neue Möglichkeit zur Differentialdiagnose des Ikterus. *Klin. Wschr.* 48 (1970), 1.
- (22) Seidel, D., P. Alaupovic, R. H. Furman: A lipoprotein characterizing obstructive jaundice. I. Method for quantitative separation and identification of lipoproteins in jaundiced subjects. *J. clin. Invest.* 48 (1969), 1211.
- (23) Seidel, D., P. Alaupovic: Ein abnormes Low-density-Lipoprotein bei Cholestase. I. Isolierung und Charakterisierung. *Dtsch. med. Wschr.* 95 (1970), 1774.
- (24) Seidel, D., P. Alaupovic, R. H. Furman: Characterization of an abnormal low-density lipoprotein in patients with obstructive jaundice. *Proc. Cent. Soc. clin. Res.* 42 (1969), 102.
- (25) Siede, W.: Die cholangiolitische Form der Hepatitis. *Verh. dtsch. Ges. inn. Med.* 63 (1957), 287.
- (26) Smetana, H. F.: Hepatitis frontiers. *Henry Ford Hospital Int. Symp.* 77 (1957).
- (27) Tannhauser, S. J., H. Schaber: Über die Beziehungen des Gleichgewichts von Cholesterin und Cholesterinester im Blut und Serum zur Leberfunktion. *Klin. Wschr.* 5 (1926), 252.
- (28) Watson, C. J., F. W. Hoffbauer: The problem of prolonged hepatitis with particular reference to the cholangiolitic type and to the development of cholangiolitic cirrhosis. *Ann. intern. Med.* 25 (1946), 195.
- (29) Weber, H.: Die Bedeutung der Leucin-Aminopeptidase. *Dtsch. med. Wschr.* 94 (1969), 181.
- (30) Wildhirt, E.: Cholostatischer Ikterus. *Ergebn. inn. Med. Kinderheilk.* 24 (1966), 80.
- (31) Zieve, L.: Studies of liver-function tests. III. Dependence of percentage cholesterol esters upon the degree of jaundice. *J. Lab. clin. Med.* 42 (1953), 134.

Dr. D. Seidel; E. A. Schmitt; Dr. P. Alaupovic
 Medizinische Universitätsklinik
 69 Heidelberg, Bergheimer Str. 58.