

## Die Lecithin / Lysolecithin- und Cholesterin / Cholesterinester-Beziehung im Rattenserum bei der Galaktosamin-Hepatose

Bei humanitären Hepatitiden und tierexperimentellen Leberschädigungen treten Metabolaberrationen von Phospholipiden in den Vordergrund des Interesses. Nun ist eine der Virushepatitis des Menschen zwar morphologisch ähnliche, doch ätiologisch völlig verschiedene Leberschädigung die akute Galaktosamin-Hepatose der Ratte<sup>1</sup>. Nach mittlerer bis schwerer Schädigung (einmalig 500–750 mg D-Galaktosamin/kg ♂ 200–300 g schwerer Wistar-Ratte i.p.) beobachteten KATTERMANN et al.<sup>2</sup> einen biphasischen Zeitgang der Plasmalipide (Gesamtlipide, Gesamtphospholipide, Triglyceride, Cholesterin): Abfall in der Frühphase und leichter Anstieg in der Spätphase. Dieser Befund soll im Einklang mit Beobachtungen beim Menschen stehen<sup>3</sup>.

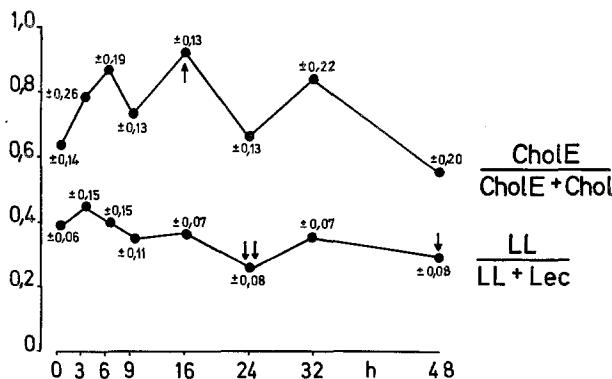
Im Zuge einer multivarianten, zeitfunktionellen Studie der akuten leichten Galaktosamin-Hepatose (300 mg D-Galaktosamin/kg ♂ 200–300 g schwerer Wistar-Ratte i.p.) haben wir diesen Summenbefund nicht beobachten können. Es verlaufen zwar einzelne Messgrößen (Serumenzymaktivitäten, freie Fettsäuren, Triglyceride, Cholesterin und -ester, die einzelnen Phospholipide<sup>4</sup>) biphasisch, jedoch besteht die Biphasigkeit nicht in einem Abfall mit anschliessendem Anstieg, sondern in einer Doppelgipfligkeit, wobei die Maxima der einzelnen Fraktionen nicht zusammenfallen, sondern zeitlich gegeneinander verschoben sind. Dies deutet darauf hin, dass die

nach Galaktosaminintoxikation beobachtete Lipidstoffwechselstörung dosisabhängig ist und Schädigungen mit höheren Dosen nicht unbedingt mit den bei wesentlich geringerer Dosis auftretenden Metaboländerungen vergleichbar sind.

Eines der neuerdings anvisierten extrahepatischen Regulationsteilsysteme, das aber wiederum intrahepatisch gesteuert wird, ist wahrscheinlich die im Titel genannte Metabolitbeziehung. Sie wird katalysiert durch eine Lecithin-Cholesterin-Acyld-Transferase<sup>5</sup>, ein Sekretenzym, das intrahepatisch synthetisiert wird und im Plasma für die Bildung von Cholesterinester nach dem Prinzip der doppelten Umsetzung verantwortlich sein soll<sup>6</sup>. Seine Biosynthese in der endoplasmatischen Reticularmembran der Leberparenchymzellen ist gegenüber Lebernoxen so empfindlich wie die Biosynthese anderer leberzellspezifischer Proteine, darunter insbesondere die CDP-Cholin: 1,2-Diglycerid-Cholinphosphotransferase (EC 2.7.8.2)<sup>7</sup>, einem der zur Lecithin-Biosynthese intrahepatisch führenden Enzyme. Nimmt die Acyl-Transferase im Serum ab, dann sistiert dort die Cholesterinesterbildung. Nimmt die erstere in der Leber ab, dann braucht es nicht zur Abnahme von Serumlecithin zu kommen. Es kann mit grosser Wahrscheinlichkeit noch auf anderem Wege (Methyltransfer) aus Phosphatidyläthanolamin gebildet werden oder kommt fertig aus anderen Organen, vorausgesetzt, dass zwischen Organgehalt und Serumgehalt generell ein Regulationsgleichgewicht besteht.

Aus dem vorerwähnten Versuch leichter Galaktosamin-Schädigung nehmen wir in diesem Zusammenhang nur die apostrophierten Messgrößen heraus. Intoxikation aller Tiere zur Zeit Null, Blutentnahme aus je 5 Tieren (Teilkollektive) zu den Zeiten Null, 3, 6, 9, 16, 24, 32 und 48 h. Die Analysenverfahren wurden früher ausführlich mitgeteilt<sup>8</sup>.

Die Mittelwerte und Streubreiten dieser gemessenen Parameter sind in der Tabelle aufgeführt. Erniedrigung



Mittelwerte und Streubreiten der Cholesterinester/Gesamtcholesterin- und Lysolecithin/Gesamtacylphosphatidylcholinquotienten im Serum nach einmaliger i.p.-Verabreichung von 300 mg/kg KG D-Galaktosamin-HCl an männliche Ratten. Zugrundeliegende Werte siehe Tabelle. Signifikante Abweichungen gegenüber dem Kontrollkollektiv ↑  $\alpha < 0,05$ , ↑↑  $\alpha < 0,01$  (*t*-Test).

<sup>1</sup> D. KEPPLER, R. LESCH, W. REUTTER und K. DECKER, Expl molec. Path. 9, 279 (1968).

<sup>2</sup> R. KATTERMANN, R. ACHELIS und D. I. WOLFRUM, Acta hepat-splenol. 18, 153 (1971).

<sup>3</sup> L. A. CARLSON und B. OLHAGEN, J. clin. Invest. 38, 854 (1959).

<sup>4</sup> F. DIENSTL, F. KUNZ und H. A. MAIZAR, Klin. Wschr. 44, 967 (1966).

<sup>5</sup> G. WOLFRAM und N. ZÖLLNER, Klin. Wschr. 49, 199 (1971).

<sup>6</sup> J. A. GLOMSET, J. Lipid. Res. 9, 155 (1968).

<sup>7</sup> R. KATTERMANN und D. I. WOLFRUM, Z. klin. Chem. klin. Biochem. 8, 413 (1970).

<sup>8</sup> H. M. RAUEN und H. SCHRIEWER, Arzneimittel-Forsch. (Drug. Res.), im Druck.

Mittelwerte und Streubreiten von Phospholipiden im Serum nach einmaliger i.p. Verabreichung von 300 mg/kg KG Galaktosamin-HCl an männliche, ~200 g schwere Ratten

	0 h	3 h	6 h	9 h	16 h	24 h	32 h	48 h
Lec	501,1 ± 90,7	421 ± 219,4	423,6 ± 60,7	519,2 ± 72,4	572,2 ± 83,5	625 ± 235,1	457,2 ± 116,2	658,6 ± 116,7 ↑
LL	326,7 ± 18	330,6 ± 77,9	325,4 ± 104,9	293,2 ± 56,4	333,2 ± 26,1	224,7 ± 74,4 ↓	269,9 ± 91,6	299,6 ± 71,1
Chol	486,7 ± 294	114,3 ± 142,9 ↓	114,3 ± 201,6 ↓	235,9 ± 141,5	17,1 ± 37,7 ↓	311,9 ± 162,9	51,2 ± 72,2 ↓	341,9 ± 224,2
CholE	868,4 ± 267,6	672,9 ± 231,4	881,5 ± 236,2	752 ± 245,3	291,8 ± 54,7 ↓	677,7 ± 218	412,2 ± 171,8 ↓	422,3 ± 133,3 ↓

Die angegebenen Werte sind vom Teilkollektiv (5 Tiere) bestimmt. Signifikante Abweichungen gegenüber dem Kontrollkollektiv ↑  $\alpha < 0,05$ , ↑↑  $\alpha < 0,01$  (*t*-Test); Messwertangaben in  $\mu\text{Mol} \times 1^{-1}$  (für die Cholesterinester wurde das Molgewicht von Cholesterinarachidonat der Berechnung zugrunde gelegt).

der Esterfraktion von Cholesterin sowie der Konzentration von Lysolecithin bei leichter Erhöhung der Lecithinfraktion deuten auf eine Hemmung des plasmatischen Acyltransfers auch bei der leichten Galaktosaminhepatose hin. Hierfür spricht weiter, dass Lysolecithin auf dem Höhepunkt der Leberschädigung statistisch signifikant gegenüber dem Basiskollektiv erniedrigt ist und zu diesem Zeitpunkt positiv mit dem veresterten Cholesterin korreliert.

Eine weitergehende Analyse der Ergebnisse zeigt jedoch, dass neben dem verminderten Acyltransfer auch andere gestörte Regulationsmechanismen für den Abfall des veresterten Cholesterins verantwortlich sein müssen. Wie die Figur zeigt, nimmt zwar das Molverhältnis zwischen Lysolecithin und Gesamtacylphosphatidylcholin ab, das molare Konzentrationsverhältnis zwischen Esterfraktion und Gesamtcholesterin dagegen zu. Hierbei sind auf dem Höhepunkt der Intoxikation die Unterschiede der beiden molaren Quotienten am grössten.

Die vorliegenden Ergebnisse, relative Erniedrigung von Lysolecithin bei relativer Erhöhung von Cholesterinestern im Rattenserum, stehen nur dann nicht im Widerspruch zu einer gleichzeitigen Hemmung des plasmatischen Acyltransfers, wenn man berücksichtigt, dass die Cholesterinester des Plasmas nicht ausschliesslich im Blutplasma synthetisiert werden, sondern auch anderen extraplasmatischen Quellen entstammen. Nach neueren Untersuchungen von SWELL und LAW<sup>9</sup> wird Cholesterin auch in der Rattenleber durch ein ähnliches Enzymsystem zu den im

Blutplasma vorkommenden Fraktionen verestert. Aus den im Perfusionsversuch gewonnenen Ergebnissen geht hervor, das die in der Leber synthetisierten Cholesterinester ins Perfusat abgegeben werden. Die Bedeutung des hepatischen Syntheseweges der Plasmacholesterinester ist zur Zeit noch unbekannt.

**Summary.** After single i.p. application of 300 mg/kg D-galactosamine-hydrochloride in male conventional Wi-star-II-rats, the concentration of serum cholesterol esters and serum lysolecithin decreases in statistical significance, serum lecithin increases slightly. Because the relation of esterified serum cholesterol to total serum cholesterol increases, it may be that the significant decrease of the cholesterol ester fraction, induced by the slight galactosamine-liver injury, is not only effected by transacylation-inhibition in plasma.

H. SCHRIEWER und H. M. RAUEN<sup>10</sup>

Abteilung für Experimentelle Zellforschung  
im Physiologisch-Chemischen Institut der  
Westfälischen Wilhelms-Universität Münster,  
Waldeyerstrasse 15, D-44 Münster (Westfalen),  
Deutschland), 21. April 1972.

<sup>9</sup> L. SWELL und W. D. LAW, Biochim. biophys. Acta 231, 302 (1971).

<sup>10</sup> Unter experimenteller Mitarbeit von cand. med. B. RIESE

## Influence of Temperature on the Sensitivity of Adrenergic $\beta$ -Receptors

Experiments on isolated rabbit ileum and guinea-pig tracheal chain, using the catecholamine isoprenaline as well as the resorcin derivative Th 1165a, showed on the ileum a shift of their dose-response curves to the right by increasing the temperature, indicating a diminution of their affinity<sup>1</sup>. On the trachea, on the contrary, the affinity of isoprenaline was decreased to a considerably smaller degree, whereas that of Th 1165a (hydroxyphenyl-orciprenaline) was not changed at all<sup>1</sup>.

In experiments on isolated electrically driven left atria of the guinea-pig, the elevation of the temperature resulted in a decrease of the affinities of isoprenaline as well as of Th 1165a and furthermore also of the resorcin derivative orciprenaline<sup>2</sup>.

Since on the atrium the affinity of all three sympathomimetic drugs was diminished by increasing the temperature in a similar manner, while on the tracheal chain that of the resorcin derivative Th 1165a showed no alteration, we were interested to find out whether the resorcin configuration is responsible for this change in sensitivity or the prolongation of the side chain. Therefore, we investigated the resorcin analogue of isoprenaline, namely orciprenaline.

**Methods and material.** The experiments were performed on the isolated ileum of rabbit and the tracheal chain preparation of guinea-pig as described in a recent paper at 25°, 33°, 37° and 42°C<sup>1</sup>. The preparations were kept in Krebs-Henseleit solution containing phentolamine  $2 \times 10^{-7}$  g/ml in order to block the  $\alpha$ -receptors<sup>3</sup>. On ileum the dose-response curves of orciprenaline were carried out by adding single doses. On the tracheal chain they were made in a cumulative manner<sup>1</sup>. The tracheal chain was contracted beforehand by adding carbachol  $10^{-7}$  g/ml to the bath. The concentrations of given effects<sup>4</sup> and pD<sub>2</sub>-values<sup>5</sup> (mean  $\pm$  S.E.) are calculated. Significant differences are calculated by means of Student's *t*-test.

<sup>1</sup> J. WAGNER, D. REINHARDT and H. J. SCHÜMANN, Archs. int. Pharmacodyn. 197, 290 (1972).

<sup>2</sup> D. REINHARDT, J. WAGNER and H. J. SCHÜMANN, Naunyn-Schmieberg's Archs. Pharmac. 275, 95 (1972).

<sup>3</sup> R. F. FURCHGOTT, Ann. N.Y. Acad. Sci. 139, 553 (1967).

<sup>4</sup> E. J. ARIENS, *Molecular Pharmacology I* (Academic Press, New York 1964).

<sup>5</sup> J. M. VAN ROSSUM, Archs. int. Pharmacodyn. 143, 299 (1963).

Temperature dependency of pD<sub>2</sub>-values for orciprenaline on ileum and tracheal chain

	Temperature (°C)		
	25°	33°	37°
Ileum	5.71 $\pm$ 0.12 (6)	5.00 $\pm$ 0.14 (4) <sup>a</sup>	4.80 $\pm$ 0.11 (4)
Tracheal chain	6.48 $\pm$ 0.09 (4)	6.40 $\pm$ 0.13 (6)	—

<sup>a</sup> P < 0.01 significant difference in comparison with the lower temperature.