

Schrifttum

1. WACHHOLDER, K., Ernährung 5, 79-88 (1940). — 2. DIENST, C., Großküchenbetrieb (Wiesbaden 1954). — 3. PEPPLER, E., Ernährungswirtschaft 7, 228 (1960). — 4. FENTON, F. und S. R. HARRIS, in: Nutritional Evaluation of Food Processing, S. 391-441 (New York and London 1960). — 5. BOURDEAU, A., La vie collective, 1963, Nr. 2. — 6. MOOR, H., Mitt. Geb. Lebensmittelunters. Hyg. (Bern) 47, 20-27 (1956). — 7. MÜLLER, P. B., Mitt. Geb. Lebensmittelunters. Hyg. (Bern) 40, 408 (1949). — 8. ZACHARIAS, R., Bibl. Nutritio et Dieta 2, 25 (1961). — 9. HENRYSSON, ST., O. W. HASELOFF und H. J. HOFFMANN, Kleines Lehrbuch der Statistik (Berlin 1960). — 10. OLLIVER, M., J. Soc. chem. Ind., Chem. and Ind., 55, 153 (1936). — 11. LEICHSENRING, J. M. et al., Technical Bulletin 196 (1951).

Anschrift des Verfassers:

Dr. W. KUNKEL, 685 Homburg/Saar, Institut für Physiologische Chemie, Universität

*Aus dem Physiologischen Institut (Vorstand: Prof. Dr. G. Schubert)
und aus der
II. Frauenklinik (Vorstand: Prof. Dr. H. Hüsslein) der Universität Wien*

**Zur Frage der Aktivierbarkeit
des mütterlichen und kindlichen Lipoprotein-Lipase-Systems
in der Puerperalperiode**

Von W. AUERSWALD, W. DOLESCHEL, ASTRID VON LÜTZOW
und W. MÜLLER-HARTBURG

Mit 1 Abbildung und 1 Tabelle

(Eingegangen am 4. März 1965)

In einer früheren Untersuchung (1) konnte gezeigt werden, daß zum Geburtstermin ein deutlicher Unterschied der Lipoproteinverteilung im mütterlichen, bzw. im kindlichen Plasma besteht; die höheren S_r-Klassen der „low density lipoproteins“ kommen nämlich — im Gegensatz zum mütterlichen Blut — im Nabelschnurblut nur in Spuren vor. Aus einer weiteren Untersuchung (2) ergab sich, daß es bei Neugeborenen sehr rasch, nämlich innerhalb der ersten 24 Stunden nach der Geburt, zu einer Verschiebung der erwähnten Lipoproteinverteilung in Richtung derjenigen beim Erwachsenen kommt. Für die Interpretation dieser Ergebnisse wurden einerseits die besonderen Permeationsbedingungen für Lipoproteinmoleküle durch die plazentare Barriere herangezogen, es wurde aber auch als Ursache ein unterschiedlicher Lipoidstoffwechsel im mütterlichen und kindlichen Organismus in Betracht gezogen. Inzwischen haben HÖGSTEDT und LINDQUIST (5) die Aktivierbarkeit des Lipoprotein-Lipase-Systems durch Heparin bei Neugeborenen geprüft, und festgestellt, daß diese sich praktisch nicht von der beim Erwachsenen unterscheidet. SANDHOFER et al. (7, 8) andererseits fanden bei Schwangeren eine stark verminderte Aktivierbarkeit des Lipoprotein-Lipase-Systems, allerdings mit einer anderen Methode als HÖGSTEDT und LINDQUIST.

In Ergänzung der eigenen früheren Untersuchungen über die Unterschiede im Lipoproteinhushalt von Mutter und Neugeborenem und in Ergänzung der

Befunde von SANDHOFER und Mitarb. erschien es angezeigt, im Hinblick auf die Besonderheiten des Lipoidestoffwechsels die Frage der Aktivierbarkeit des Lipoprotein-Lipase-Systems zum Geburtstermin unter Anwendung der exakten Extrapolationsmethode von BOBERG und CARLSON (3), wie sie HÖGSTEDT und LINDQUIST (5) angewendet haben, zu prüfen.

Methodik

Versuchspersonen und Gewinnung der Blutproben zur Bestimmung der Lipoprotein-Lipase-Aktivität

6 klinisch gesunde Schwangere im Alter von 19 bis 38 wurden für die Untersuchung herangezogen. Für die Bestimmung der Aktivierbarkeit des Lipoprotein-Lipase-Systems wurde für jeden untersuchten Zeitpunkt folgendermaßen vorgegangen:

Nach Abnahme von Nüchternblut wurden intravenös 10 E. Heparin pro kg Körpergewicht injiziert, anschließend wurden 10, 20 und 30 min. vom Zeitpunkt der Heparingabe je 10 ml Blut durch Venenpunktion gewonnen. Die einzelnen Blutproben wurden durch 10 E. Heparin ungerinnbar gemacht. Unmittelbar nach der Abnahme wurde das Blut zentrifugiert und das Plasma für die weiteren Bestimmungen verwendet.

Die einzelnen Zeitpunkte, zu denen die Lipoprotein-Lipase-Aktivität geprüft wurde, waren:

1. zum Geburtstermin („Vorwerte“),
2. 30–48 Stunden post partum („Nachwerte I“),
3. 86–108 Stunden post partum („Nachwerte II“),
4. 156–160 Stunden post partum („Nachwerte III“).

Bestimmung der Lipoprotein-Lipase-Aktivität

Die Durchführung der Bestimmung erfolgte im wesentlichen nach den Angaben von BOBERG und CARLSON (3), sowie DOLE (4). Als Substrat wurde eine 20%ige Emulsion von Baumwollsamenöl (cotton oil) in 10%igem Rinderalbumin verwendet. Hierzu wurde das Öl durch Waschung mit 0,5 n NaOH und anschließend Äther gereinigt. Zur Herstellung der Emulsion erfolgte Schütteln des Öls im Rinderalbumin bei 37° C durch eine Stunde.

Tabelle 1

| Patientin | Vorwerte | Nachwerte | | |
|-------------|----------|---------------------------|------------------|--------------------|
| | | I (30–48 h) | II (86–108 h) | III (156–160 h) |
| | | Mikro-Äquivalente/ml/min. | | |
| R. L. | 0,0120 | 0,0092 | 0,0170 | 0,0158 |
| M. Z. | 0,0105 | 0,0087 | 0,0125 | 0,013 |
| A. P. | 0,0096 | 0,0068 | 0,0104 | 0,0108 |
| Ch. S. | 0,0092 | 0,0063 | 0,0080 | 0,010 |
| H. K. | 0,0085 | 0,0049 | 0,0075 | 0,0087 |
| E. B. | 0,0075 | 0,0042 | 0,0075 | 0,0085 |
| Mittelwerte | 0,0095 | 0,0067 | 0,0106 | 0,0111 |
| ± s | 0,0016 | 0,0020 | 0,0038 | 0,0028 |

Normalwerte nach HÖGSTEDT

u. LINDQUIST (5):

Erwachsene

0,034 ± 0,013

Neugeborene

0,032 ± 0,012

1,5 ml Plasma wurden mit 0,4 ml Substrat und 0,1 ml 0,4 molaren Tris-Puffers gemischt, wobei sich ein pH von 8,8 ergab. Dieser Ansatz wurde 1 Stunde bei 37° C geschüttelt.

Zur Extraktion der freigesetzten Fettsäuren wurden 10 ml Extraktionsflüssigkeit nach DOLE (4) zugesetzt und nach etwa 5 min. Stichen 4 ml aqua dest. + 6 ml Heptan zugegeben und nach Schütteln absetzen gelassen. Die in der Heptanphase enthaltenen freien Fettsäuren wurden titriert. Die Ergebnisse der Titration wurden in Mikroäquivalenten freier Fettsäuren, die pro ml Plasma pro min. freigesetzt wurden, ausgedrückt.

Die Lipoprotein-Lipase-Aktivität wurde durch Extrapolation auf den Zeitpunkt 0 ermittelt. Hierzu wurden die Ergebnisse des 10-min.-, 20-min.- und 30-min.-Wertes in einem halb-logarithmischen Koordinatensystem, dessen Abszisse die Zeit und dessen Ordinate den Logarithmus der Mikroäquivalente ergab, eingetragen. Durch die 3 Punkte wurde eine Gerade gelegt, deren Schnittpunkt mit der Ordinate den Grad der Aktivierbarkeit des Lipoprotein-Lipase-Systems kennzeichnet.

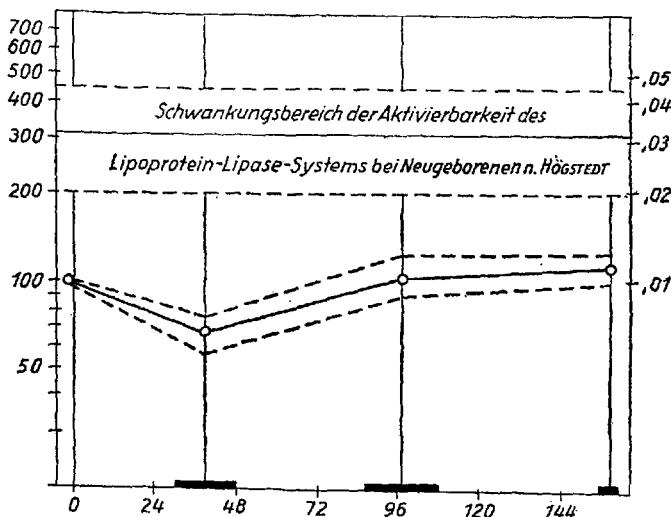


Abb. 1. Aktivierbarkeit des Lipoprotein-Lipase-Systems der Frau zu verschiedenen Zeitpunkten post partum ausgedrückt in Prozenten des jeweiligen Ausgangswertes ante partum im Vergleich zu dem Verhalten beim Neugeborenen.

Abszisse: Zeit post partum in Stunden
 Ordinate: links: Prozente des jeweiligen Ausgangswertes
 rechts: μ Äq./ml/min. für den Mittelwert der Ausgangswerte und die Schwankungsbreite beim Neugeborenen
 Mittelwerte
 O---O Grenze der mittleren quadratischen Abweichung 5

Ergebnisse

Tabelle 1 gibt die Ergebnisse der Prüfung der Lipoprotein-Lipase-Aktivität für die untersuchten 6 Frauen wieder. Die Vorwerte vor Einsetzen des Geburtsvorganges sind mit einem Mittelwert von 0,0095 μ Äq. (Mikro-Äquivalente)/ml/min. gegenüber den von HÖGSTEDT und LINDQUIST (5) gefundenen Mittelwerten bei Neugeborenen sehr stark erniedrigt. Zwischen dem 1. und 2. Tag post partum sinkt die Lipoprotein-Lipase-Aktivität weiter ab und erreicht damit einen Tiefpunkt. In der Folge kommt es wieder zu einem Anstieg, der bereits am 4. Tag über den Ausgangswert führt und am 7. Tag weiter zugenommen hat. Abb. 1 stellt die Ergebnisse graphisch dar. Zur besseren Verdeutlichung der

Änderung der Lipoprotein-Lipase-Aktivität wurden hier zur Mittelwertbildung und Berechnung der Streuung nicht die Absolutwerte der nach Heparin erreichbaren Lipoprotein-Lipase-Aktivität herangezogen. Es wurden vielmehr die jeweiligen Ausgangswerte der verschiedenen Versuchspersonen als 100% gesetzt und die zu den jeweiligen Zeitpunkten bestimmten Werte in Prozenten des zugehörigen Ausgangswertes ausgedrückt. Die so gefundenen Mittelwerte zeigen die bereits vorher beschriebene Tendenz. Zum Vergleich ist der von HÖCSTEDT bestimmte Mittelwert der Lipoprotein-Lipase-Aktivität mit seinem Streuband ebenfalls eingezeichnet. Auch hier wurden die Werte, auf den mittleren Ausgangswert der eigenen Untersuchung bezogen, in Prozent ausgedrückt.

Die statistische Überprüfung der gefundenen Schwankungen der Lipoprotein-Lipase-Aktivität mit Hilfe des t-Tests (LINDER, 6) ergab signifikante Unterschiede. Wenn man die absoluten Zahlen heranzieht, dann ist der Unterschied zwischen den Vorwerten und den Nachwerten I mit $P < 0,05$ gesichert, der Unterschied zwischen den Nachwerten II und III entspricht etwa einem P von 0,05 und der Unterschied zwischen den Nachwerten II und IV ist mit $P < 0,01$ gesichert. Zieht man allerdings die Ergebnisse, ausgedrückt in Prozenten der Ausgangswerte, zur statistischen Beurteilung heran, dann wird der störende Einfluß der individuellen Streuung eliminiert; das Ergebnis wird deutlicher, das Absinken der Nachwerte I gegenüber den Vorwerten ist mit $P < 0,001$, das Ansteigen der Nachwerte II gegenüber I mit $P < 0,01$ und das Ansteigen der Nachwerte III gegenüber den Nachwerten I mit $P < 0,001$ gesichert. Auch die Erhöhung der Nachwerte III gegenüber den Vorwerten ist mit $P < 0,05$ signifikant.

Diskussion der Ergebnisse

Die vorliegenden Untersuchungen bestätigen die bereits bekannte Tatsache, daß die Aktivierbarkeit der Lipoprotein-Lipase durch Heparin bei der Schwangeren erniedrigt ist. Es fällt jedoch auf, daß diese Verminderung der Aktivierbarkeit bei weitem nicht so extrem ist, wie diese nach den – allerdings mit einer weniger verlässlichen Methodik bestimmten – Werten von SANDHOFER et al. (7, 8) zu erwarten war, fanden doch diese Autoren Werte zwischen 10 und 1% der Norm. Die eigenen Ergebnisse, die im Durchschnitt vor dem Geburtstermin bei der Schwangeren etwa 1/3 der normalen Aktivierbarkeit des Lipoprotein-Lipase-Systems feststellten, fügen sich den früheren Beobachtungen von AUERSWALD et al. (1) gut ein, daß das Lipoproteinspektrum der Gebärenden zwar an der oberen Grenze der Norm gefunden wird, aber weder eine extreme Verschiebung des Verhältnisses der „low density“ und „high density lipoproteins“ zeigt, noch extrem erhöht ist. Es ist durchaus vorstellbar, daß eine zwar deutlich, aber nicht übermäßig verminderte Aktivierbarkeit des Lipoprotein-Lipase-Systems gerade noch ausreicht, um einen leidlichen Kläreffekt sicherzustellen. Das Verhalten der Aktivierbarkeit der Lipoprotein-Lipase in der ersten Woche post partum zeigt einen signifikanten Abfall zwischen dem 1. und 2. Tag. Die Ursache hierfür könnte im Blutverlust der Gebärenden und einer nachfolgenden vorübergehenden Verdünnung des Plasmas durch Flüssigkeitseinstrom aus dem Intestinalflüssigkeitsraum liegen. Dann kommt es zu einem Wiederanstieg, der bereits am 4. Tag über den Ausgangswert hinausführt und am 7. Tag eine weitere ansteigende Tendenz erkennen läßt. Der Einwochen-

wert post partum stimmt größtenteils mit dem Befund von SANDHOFER et al. überein.

Wenn man das Verhalten des Klärsystems bei der Schwangeren, wie es sich aus den eigenen Untersuchungen ergibt, mit demjenigen des Klärsystems bei Neugeborenen, wie es HÖGSTEDT und LINDQUIST (5) beschrieben haben, vergleicht, dann kann dieses Verhalten zur Interpretation der seinerzeitigen Beobachtungen von AUERSWALD et al. (1) herangezogen werden, daß im Nabelschnurblut gegenüber dem mütterlichen Blut eine Lipoproteinverminderung und ein Konzentrationsunterschied der Lipoproteine besteht, wobei mit abnehmender Dichte die Lipoproteine im Nabelschnurblut gegenüber dem mütterlichen Blut zunehmend verminder sind. Das Verhalten des Klärsystems auf der mütterlichen Seite der plazentaren Barriere läßt dort keine übermäßig hohen Lipoproteinkonzentrationen erwarten, so daß zusammen mit der zu erwartenden geringen Permeabilität der Plazentaschranke für Lipoproteine kaum beträchtliche Mengen von „low density lipoproteins“ im kindlichen Organismus anfallen können. Wenn man noch dazu berücksichtigt, daß zum Geburtstermin bereits ein gut aktivierbares Lipoprotein-Lipase-System auf der kindlichen Seite vorliegt, dann erscheint die Besonderheit des Lipoproteinspektrums im Nabelschnurblut erklärlich. Die früheren eigenen Untersuchungen (2) über die allmähliche Normalisierung dieses Spektrums beim Säugling in den ersten Lebenstagen zeigt weiter, daß bei Belastung mit Lipiden, wie sie von der ersten Nahrungsaufnahme an auftreten, das Klärsystem des Neugeborenen so wie das des Erwachsenen in der Lage ist, eine Regulierung des Lipoproteinspektrums in Analogie zu dem des Erwachsenen sicherzustellen.

Zusammenfassung

Bei 6 klinisch gesunden Frauen wurde die Aktivierbarkeit des Lipoprotein-Lipase-Systems durch Heparin unmittelbar ante partum und etwa 1, 4 und 7 Tage post partum untersucht. Die vor der Geburt mit $0,0095 \mu \text{Aq./ml/min.}$ ($s = \pm 0,0016$) gegenüber den Normalwerten sowohl des Erwachsenen wie auch des Neugeborenen erniedrigten Werte sinken am 2. Tag post partum auf den Tiefpunkt mit $0,0067 \mu \text{Aq./ml/min.}$ ($s = \pm 0,020$) ab und zeigten von da an wieder ansteigende Tendenz, die am 8. Tag über die Ausgangswerte hinausführte. Der Unterschied in der Aktivierbarkeit des Lipoprotein-Lipase-Systems bei Gebärenden und Neugeborenen wird zur Interpretation des früher beschriebenen Unterschiedes zwischen deren Lipoproteinspektrien herangezogen.

Literatur

1. AUERSWALD, W., W. DOLESCHL und W. MÜLLER-HARTBURG, Klin. Wschr. **41**, 580 (1963). — 2. AUERSWALD, W., W. DOLESCHL und W. MÜLLER-HARTBURG, Ernährungswiss. Suppl. **3**, 79 (1963). — 3. BOBERG, J. und L. A. CARLSON, (zitiert nach HÖGSTEDT und LINDQUIST, 5). — 4. DOLE V. P., J. Clin. Invest. **35**, 150 (1956). — 5. HÖGSTEDT, B. and B. LINDQUIST, Acta paed. **52**, 61 (1963). — 6. LINDER, A., Statistische Methoden. 2. Auflage (Basel 1951). — 7. SANDHOFER, E., S. SAILER und H. BRAUNSTEINER, Klin. Wschr. **39**, 896 (1961). — 8. SANDHOFER, E., S. SAILER, H. BRAUNSTEINER und H. BRAITENBERG, Wr. Klin. Wschr. **73**, 391 (1961).

Anschrift der Verfasser:

Univ. Prof. Dr. med. WILHELM AUERSWALD, Dr. W. DOLESCHL, Dr. A. VON LÜTZOW und Dr. W. MÜLLER-HARTBURG, Physiologisches Institut der Universität Wien IX, Schwarzenbergstrasse 17