



Medizinische Laboratorien DÜSSELDORF

KOMPENDIUM

Labormedizin und Mikrobiologie

3. Auflage

Dr. Stephan Schauseil

unter Mitarbeit von:

Frau Dr. Sonja Burak
Frau Dr. Sabine Engels-Schwarzlose
Herrn Dr. Roland Geisel
Dr. Ileana Herzum
Frau Tina Krawitsch
Herrn Dr. Dieter Kuschak
Herrn Dr. Christian Lange
Herrn Dr. Klaus-Peter Schröer
Thomas Lutz

Herausgeber:

Medizinische Laboratorien Düsseldorf, Ärztliche Apparatgemeinschaft Düsseldorf Mitte
Dr. Paul Nemes, Dr. Stephan Schauseil, Dr. Michael Kux, Dr. Andreas Gehrt, Dr. Volker Judick, Dr. Klaus Halbedel



Vorwort

Vorwort 1. Auflage

Die Idee zur Zusammenstellung dieses Kompendiums kam den Herausgebern in der Akkreditierungsphase der Medizinischen Laboratorien Düsseldorf. Die Vielzahl der mikrobiologischen und laboratoriumsmedizinischen Methoden und Untersuchungen mussten sinnvoll erklärt, dokumentiert und in verständliche Arbeitsanleitungen umgesetzt werden.

Aus diesem Verständnis erklärt sich der Anspruch, keinesfalls die Vielfalt der Lehrbücher zu ersetzen, sondern ein noch überschaubares Kompendium zweier von der Zahl der Fakten immer schneller wachsender medizinischer Fachgebiete zu gestalten. Angesprochen werden sollen alle im Umfeld dieser Fachgebiete tätigen Personen, Medizinische Fachangestellte, MTA's, Krankenschwestern und -pfleger, aber auch Studenten oder Ärzte.

Die Herausgeber sind sich darüber klar, dass Auswahl und Ausführlichkeit der verschiedenen Themenbereiche subjektiv sind. Fehlende Abbildungen, insbesondere in der Mikrobiologie und Hämatologie, sollte der interessierte Leser in den entsprechenden Lehrbüchern nachschlagen. Für Ergänzungen, Kritik oder Änderungen sind wir dankbar und können sie auf Grund der übersichtlichen Struktur dieses Kompendiums jederzeit schnell umsetzen.

Unser besonderer Dank gilt unseren Mitarbeitern, die in der Autorenliste nicht namentlich genannt sind; ihre Anregungen und Vorschläge haben dieses Kompendium erst möglich gemacht.

Düsseldorf, im Juni 2009

Dr. med. Stephan Schauseil

(für die Herausgeber)

Vorwort 3. Auflage

Auf Grund der vielfältigen wohlwollenden Kommentare und Ergänzungen aus dem Kreis unserer Einsender haben sich die Herausgeber entschlossen, eine weitere Auflage dieses Kompendiums aufzulegen. Aufgrund der vielen Änderungen und Neuerungen in unserem Fachgebiet mussten manche Kapitel komplett um-, bzw. neu geschrieben werden. Mehr Abbildungen und Tabellen sorgen hoffentlich dafür, dass die Beiträge leicht verständlich bleiben.

Geblichen ist der Versuch der einfachen Darstellung und Strukturierung eines immer größer werdenden Fachgebietes. Wir hoffen, das auch diese Auflage Ihr Gefallen finden wird.

Unser Dank gilt wieder unseren zahlreichen Mitarbeitern, die uns mit Ihren Beiträgen unterstützt haben.

Düsseldorf, im Januar 2013

Dr. med. Stephan Schauseil

(für die Herausgeber)



Inhaltsverzeichnis

Präanalytik.....	13	Isoenzyme­elektrophorese	27
Probennahme in der Labormedizin	13	DISC-Elektrophorese	28
Körperlage, Tageszeit, biologische Rhythmen	13	Hämoglobinelektrophorese.....	28
Geschlecht, genetische Disposition.....	13		
Herkunft	13	Enzyme	29
Alter, Gewicht, Statur, Schwangerschaft	13	Gamma-GT	29
Ernährung, Nahrungskarenz, Rauchen.....	13	GOT/AST	29
Stress, körperliche Aktivität, Immobilisierung	14	GPT/ALT.....	29
Fehlerquellen bei der venösen Abnahme	14	De-Ritis-Quotient	29
Fehlerquellen bei der kapillären Abnahme	14	Alkalische Phosphatase	29
Fehlermöglichkeiten beim Transport	14	LDH/HBDH	30
Fehler im Labor.....	14	Cholinesterase.....	30
Spontanurin	14	Dibucainzahl.....	30
Sammelurin	14	Lipase	30
Liquor	15	Amylase.....	30
Punktate.....	15	Saure Phosphatase	30
Stuhl	15	GLDH (Glutamat-Dehydrogenase)	31
Probenidentifikation.....	15	LAP (Leucin-Amino­peptidase)	31
Technik der venösen Blutentnahme	15		
Reihenfolge der Materialgewinnung.....	15	Diverse Stoffwechselfparameter.....	32
Probenmenge.....	16	Bilirubin.....	32
Probennahme in der Mikrobiologie	18	Chronische angeborene Hyperbilirubinämien	32
Abstriche	18	Criggler-Najjar-Syndrom	32
Punktate	18	Dubin-Johnson-Syndrom.....	32
Blutkulturen	19	Rotor-Syndrom	32
Inokulation der Blutkulturflasche	19	M. Meulengracht	33
Kunststoffmaterialien (Katheter, Sonden u.a.).....	20	Harnsäure.....	33
Urine.....	20	Lactat	33
		Homocystein.....	33
Testverfahren in der Klinischen Chemie	21	ADMA (asymmetrisches Dimethylarginin)	34
Grundlagen der Photometrie	21	Coeruloplasmin.....	34
Extinktion.....	21	Aminosäuren.....	34
Photometer	21		
Enzymbestimmungen.....	21	Herz	36
Substratbestimmungen	21	Troponin	36
Elektrolytbestimmungen	21	CK.....	36
ISE (Ionenselektive Elektrode)	21	CK-MB	37
Spurenelementbestimmungen	21	CRP-ultrasensitiv.....	37
Proteinbestimmungen.....	22	Myoglobin	37
Elektrophoresen.....	22	Akuter Myokardinfarkt.....	37
Hormon- und Tumormarkerbestimmungen	23	Subakuter Myokardinfarkt.....	37
Aminosäurenbestimmungen.....	23	Instabile Angina pectoris	37
Vitamine.....	23	Reinfarkt	38
Medikamentenmonitoring (Drug monitoring)	23	Myokardinfarkt bei Polytrauma.....	38
Hämatologische Bestimmungen.....	23	Unklare CK- bzw. CK-MB-Erhö­hung	38
Elektrophoresen.....	24	BNP/NT-proBNP	38
Serumproteinelektrophorese	24	Kreislauf	39
Kapillarelektrophorese	26	Aldosteron	39
Lipidelektrophorese.....	26	Renin.....	39
Immundefixationselektrophorese.....	27	Aldosteron-Renin-Quotient (ARQ).....	39
Immunelektrophorese.....	27	ANP	40



Inhaltsverzeichnis

ADH.....	40	Crosslaps, Kollagen-I-Telopeptid (ICTP).....	58
Copeptin.....	40	TRAP (Tartrat-resistente saure Phosphatase) .	58
Osmolalität.....	40	Magen und Pankreas	59
Katecholamine	40	Pankreaselastase	59
Serotonin.....	41	Chymotrypsin	59
5-Hydroxy-Indolessigsäure.....	41	Gastrin	59
Chromogranin A	42	Lactose-Intoleranz.....	59
Kohlenhydratstoffwechsel	43	Fructoseintoleranz	59
Glukose	43	Galactosämie	60
HbA1c	43	VIP (Vasoaktives intestinales Peptid).....	60
Fructosamin	44	Porphyrien	61
Insulin	44	Porphyrine im Urin	62
C-Peptid	44	Delta-Aminolävulinsäure	62
Insulin-Resistenz.....	44	Porphobilinogen	62
Proinsulin.....	45	Porphyrine im Stuhl	62
Fetuin-A	45	Erythrozytenporphyrine im Blut	63
Fettstoffwechsel	46	Delta-Aminolävulinsäure-Dehydratase	63
Cholesterin	46	Eisenstoffwechsel.....	64
Primäre Hyperlipoproteinämien	47	Eisen.....	64
Sekundäre Hyperlipoproteinämien	49	Transferrin.....	64
Triglyceride.....	49	Transferrinsättigung	64
Freie Fettsäuren.....	49	Ferritin.....	64
Omega-3-Fettsäuren.....	49	Transferrin-Rezeptor	64
Apolipoprotein-A-I, B	49	sTfR-F Index	65
Apolipoprotein E.....	50	Prozentsatz hypochromer Erythrozyten	65
Lipoprotein(a)	50	RDW	65
Apolipoprotein B-100, LDL-Rezeptor	50	Absoluter Eisenmangel	66
Fettgewebe	52	Eisenmangelanämie.....	66
Leptin	52	Funktioneller Eisenmangel.....	66
Adiponectin.....	52	Thomas Plot	66
Resistin.....	53	Elektrolyte	68
Neuropeptid Y.....	53	Kalium.....	68
Melanocortin.....	53	Natrium	68
Orexin A und B (Hypocretin 1 und 2)	53	Chlorid.....	68
Endokrines Fettgewebe.....	53	Bicarbonat	68
Metabolisches Syndrom.....	54	Phosphat	69
Knochenstoffwechsel.....	55	Anionenlücke	69
Calcium.....	55	Osmolalität	69
Phosphat.....	55	Dichte	70
Parathormon.....	55	Blutgase.....	71
Vitamin D (1,25-Dihydroxycholecalciferol) ...	56	Leber	73
25(OH)Vitamin D ₃	56	Albumin.....	73
Cross-Links.....	57	Prokollagen-III-Peptid.....	73
Isoenzyme Alkalische Phosphatase	57	Ammoniak.....	73
Ostase (BAP)	57	Gallensäuren.....	73
Calcitonin.....	57		
Osteocalcin (OC)	58		
Kollagen I C-terminales Propeptid (CICP).....	58		



Inhaltsverzeichnis

Laborwerte zum Alkoholabusus	74	Östradiol (E2)	85
Gamma-GT und MCV	74	Progesteron	86
CDT	74	Somatostatin	86
Ethylglucuronid	74	STH (Somatotropes Hormon).....	86
Spurenelemente und Schwermetalle	75	Somatomedin C (IGF-1).....	86
Vollblutanalysen von Spurenelementen.....	75	Östriol (E ₃).....	86
Aluminium	75	AFP	86
Blei	75	Triple Test	87
Cadmium	75	PAPP-A	87
Chrom.....	75	Prolaktin	87
Jod	75	Testosteron	87
Kupfer	76	Dihydrotestosteron (DHT).....	88
Magnesium.....	76	SHBG	88
Mangan.....	76	Oxytocin	88
Nickel	76	Androstendion	89
Selen.....	76	DHEA-S	89
Zink	77	Melatonin.....	89
Antioxidantien.....	78	Anti-Mueller-Hormon (AMH)	89
Malondialdehyd.....	78	Pregnenolon.....	90
Vitamine.....	78	Erythropoetin.....	90
Vitamin E (Alpha – Tocopherol)	78	Gestosen	91
Vitamin C (Ascorbinsäure)	78	Lysosomale Speicherkrankheiten (LSK).....	92
Vitamin A.....	78	Mukopolysaccharidosen	92
Vitamin K.....	79	Oligosaccharidosen.....	92
Vitamin H, Biotin, Vitamin B ₇	79	Sphingolipidosen	93
B ₁ , Thiamin	80	Mucopolipidosen	93
B ₂ , Riboflavin.....	80	Ceroid-Lipofuszinosen	93
Vitamin B ₃ , Niacin.....	80	Störungen im Abbau der Fettsäuren.....	94
Vitamin B ₅ , Panthothensäure	80	Neugeborenencreening	95
B ₆ , Pyridoxin.....	80	Tumormarker	97
Folsäure, Vitamin B ₉ , Vitamin M	81	Bronchialkarzinome	97
Vitamin B ₁₂ , Cobalamin.....	81	Gastrointestinaltrakt	97
Holo-Transcobalamin (Holo TC).....	81	Mammakarzinom.....	97
Methylmalonsäure (MMA)	81	Ovarialkarzinom	97
Homocystein	82	Pankreaskarzinom.....	97
Coenzym Q10	82	Melanom.....	98
Schilddrüse.....	83	Prostata	98
FT3, FT4	83	Harnblasenkarzinom.....	98
TSH	83	Hodenkarzinom	98
Schilddrüsenantikörper	83	Tabelle der verfügbaren Tumormarker	98
Hormone.....	84	Tumormarker bei verschiedenen Neoplasien	100
ACTH.....	84	Nierenerkrankungen	102
Cortisol.....	84	Harnstoff.....	102
LH	84	Kreatinin	102
FSH	84	Harnstoff-Kreatinin-Quotient.....	102
LH/FSH	85		
βHCG	85		



Inhaltsverzeichnis

GFR nach der MDRD-Formel	102	Speichelmessungen	125
GFR nach der Cockcroft-Gault-Formel.....	103	Zelldifferenzierung in der BAL	126
GFR nach der CKD-EPI-Formel	103	Drogennachweis	127
Kreatinin-Clearance	103	Therapeutisches Drug Monitoring	128
Harnstoff-Clearance.....	104	Messverfahren	128
Kreatinin-Harnstoff-Clearance	104	Analgetika	129
Cystatin C, GFR.....	104	Antiarrhythmika	130
Urinuntersuchungen.....	105	Antibiotika.....	131
Makroskopische Harnschau	105	Antidepressiva.....	132
Urinstatus	105	Antiepileptika.....	134
Teststreifenbefunde.....	105	Chemotherapeutika	136
Pathologische Befunde im Urinteststreifen ..	105	Herzglykoside	137
Urinsediment.....	106	Immunsuppressiva.....	138
Erythrozyten- und Leukozytenzylinder	108	Neuroleptika	140
Kristalle.....	108	Spasmolytika	140
Addis Count	108	Antiretrovirale Wirkstoffe.....	141
Proteine	108	Medikamenteninteraktionen.....	147
Protein/Kreatinin-Ratio im Urin	109	Maßgeschneiderte Arzneimitteltherapie	148
Albumin im Spontanurin	109	Funktionsteste	149
Albumin/Kreatinin-Quotient.....	109	ACTH-Kurztest	149
DISC-Elektrophorese.....	109	Argininbelastung	149
Proteinbestimmungen	109	Calcitonin-Stimulationstest.....	149
Urinelektrophorese, -immunfixation	109	Calcium-Stimulationstest	150
Liquoruntersuchungen	110	Captopril-Test	150
Liquoridentifizierung	115	Clonidin-Test.....	150
Schädel-Hirn-Trauma	116	CRH-Test	151
Synovial-Analysen.....	117	Deferoxamin-Test (Desferal-Test®).....	151
Stuhldiagnostik	119	Dexamethason-Kurztest	151
Laborparameter bei intestinalen Blutungen oder Tumoren.....	119	Dimaval-Test/ DMPS-Test.....	151
Blut, Hämoglobin.....	119	Durstversuch	152
M2-Pyruvatkinase (M2-PK),	119	Eisenresorptionstest.....	152
PMN-Elastase	119	Fructose-Belastung.....	153
Calprotectin.....	119	Furosemid - Test	153
Lactoferrin und Lysozym.....	119	Gastrin-Stimulation	153
Alpha-1-Antitrypsin.....	119	Glukosetoleranztest (o-GTT)	153
Immunglobulin A.....	120	GnRH-Test	154
Albumin	120	Harnstoff-Atemtest.....	154
EDN (Eosinophil-Derived Neurotoxin).....	120	HCG-Test	154
Pankreaselastase.....	120	Insulinhypoglykämietest	154
Chymotrypsin.....	120	Insulin/C-Peptid-Tolbutamidtest.....	155
Aszites.....	121	Lactose-Belastung	155
Pleurapunktat	123	LH-RH-Test	155
Peritonealflüssigkeit.....	124	Orale Methionin Belastungstest (oMBT)	156
		Pankreolauryltest.....	156
		Pentagastrin-Test.....	156
		Prolaktin-Stimulationstest, MCP-Test	156
		Sekretin-Provokationstest	156



Inhaltsverzeichnis

STH-Suppressionstest	157	Mikroskopische Zählkammerverfahren.....	183
TRH-Test	157	Blutausstrich	184
TRH-Prolaktin-Stimulation.....	157	Differenzierung der Leukozyten.....	185
D-Xylose-Test	157	Untersuchungen des „Roten Blutbilds“	187
Hämatologie	158	Hämoglobinbestimmung	187
Lympho-, Granulozyto-, Thrombopoese.....	158	Manuelle Methode.....	187
spezifische immunkompetente Zellen.....	160	Prinzip der photometrischen Hb-Messung	187
Zellen im normalen peripheren Blutausstrich	161	Hämatokrit.....	188
Grundsätzliche Ursachen einer Leukozytose	162	Rechenweg	188
Differenzierung einer Leukozytose.....	162	Zentrifugationsmethode.....	188
Aplastische Anämie	162	Kenngößen der Erythrozyten	188
Ursachen einer Leukozytopenie.....	163	MCH.....	189
Links-/Rechtsverschiebung, Granulationen ..	163	MCV	189
Zellen im Blutausstrich	164	Price-Jones-Kurve	190
Leukämien.....	165	MCHC	190
Chronisch myeloische Erkrankungen	166	Exkurs Schilling-Test	190
Chronisch myeloische Leukämie (CML).....	166	Spezialuntersuchungen	191
Polycythaemia vera (PV)	167	Retikulozyten.....	191
Essentielle Thrombozythämie (ET)	167	CHR/RET-He.....	191
Myelodysplastisches Syndrom.....	168	Heinz'sche Innenkörper.....	192
Akute Leukämien	168	Thrombozytenzählung.....	192
Kiel-Klassifikation	169	Thrombozytäre Antikörper.....	192
REAL-Klassifikation.....	170	Hämostaseologie.....	193
Prolymphozyten-Leukämie	170	Systeme der Blutstillung.....	193
Kleinzellige B-Zell-Lymphome	170	Funktionen der Blutstillung.....	193
Chronisch Lymphatische Leukämie (CLL) ..	170	Thrombozyten.....	193
Monoklonale Plasmazellerkrankungen	171	Blutstillung	194
Erythropoese	173	Inhibitoren der Gerinnung	197
Retikulozyten	173	Fibrinolytisches System.....	197
Erythrozytosen	173	Hämorrhagische Diathesen.....	198
Anämien	174	Thrombozytäres System	199
Anämien durch Blutverluste	174	Thrombozytopathien.....	199
Eisenmangelanämie.....	174	Plasmatisches System.....	199
Anämien durch Bildungsstörungen.....	174	Antikoagulantientherapien.....	201
Anämien durch Störungen der Erythropoese	174	Marcumar-Therapie	201
Hämolytische Anämien.....	174	Einteilung der hämorrhagischen Diathesen...	200
Vitamin B12-Mangelanämie.....	174	Heparine und Heparinoide.....	202
Erbliche Störungen der Hämoglobinsynthese	175	Direkte Thrombinhemmer	203
Erbliche hämolytische Anämien	175	Faktor Xa-Inhibitoren	203
Erworbene aplastische Anämien	176	Therapie mit Aggregationshemmer.....	203
Erworbene hämolytische Anämien	177	Heparin-induzierte Thrombozytopenie	204
Thrombozyten	181	HIT Typ I.....	204
Thrombozytose.....	181	HIT Typ II	204
Thrombozytopenie	181	Hämostaseologische Untersuchungsmethoden.	204
Hämatologische Untersuchungsmethoden	182	Methoden zur Erfassung von Vasopathien....	204
Gewinnung von venösem Blut.....	182	Regelrechte Blutentnahme.....	205
Gewinnung von Kapillarblut.....	182	Messgrößen.....	205
Untersuchungen zum „Weißen Blutbild“	182	Testverfahren zur Thrombozytenfunktion....	206
Leukozytenzählung	182	Plasmatische Gerinnungstests	208



Inhaltsverzeichnis

Phasentests	210	Typ II: Zytotoxische Reaktion	224
Reptilase-, bzw. Schlangengiftzeit.....	210	Typ III: Immunkomplexbildung	224
Modifizierte TZ (DTI-Bestimmung)	210	Typ IV: Zelluläre Immunreaktion.....	224
Ecarin Clotting Time (ECT)	210	Gesamt-IgE	225
Anti-Faktor-Xa-Aktivität	210	Allergen-spezifisches IgE	225
Bestimmung von Einzelfaktoren	210	Allergen-spezifisches IgG.....	226
Fibrinogen.....	211	Tests zur Untersuchung der zellulären Funktion.	226
Faktor II	212	Basophilen Degranulationstest (BDT)	226
Faktor V	212	Lymphozytentransformationstest (LTT).....	226
Faktor VI.....	212	Weitere Allergiemarker im Blut.....	226
Faktor VII	212	Histamin	226
Faktor VIII C	213	Diaminoxidase (DAO)	226
v. Willebrand-Diagnostik	213	Tryptase.....	227
Faktor IX.....	214	Eosinophiles Cationisches Protein (ECP)	227
Faktor X	214	Eosinophile.....	227
Faktor XI.....	214	Exkurs: Hauttestungen in der Allergiediagnostik	227
Faktor XII	214	Pricktest.....	227
Faktor XIII = fibrinstabilisierender Faktor	215	Epikutantest.....	227
HMWK = Fitzgerald-Faktor	215	Komplementsystem.....	228
Präkallikrein = Fletcher-Faktor.....	215	C3 und C4	228
Hemmkörper gegen Gerinnungsfaktoren.....	216	CH 100 und AH 100	228
Plasmaaustauschversuch.....	216	C 1-Esterase-Inhibitor	228
„Gerinnungshemmende“ Parameter	216	Akut-Phase-Proteine	228
Antithrombin-III	216	C-Reaktives-Protein	229
Protein C	216	Blutsenkung (BSG).....	229
Protein S.....	217	Procalcitonin	229
APC-Resistenz.....	217	C3 und C4	230
Faktor V-Mutation	217	Alpha 1-Antitrypsin	230
Faktor II-Mutation	217	Saures Alpha 1-Glykoprotein.....	230
Faktor XII	217	Haptoglobin.....	230
Phospholipidantikörper, Lupus-Antikörper	217	Coeruloplasmin	230
Homocystein	218	Plasminogen und Fibrinogen.....	230
Faktorenerhöhungen als Thromboseursache	218	Interleukine	230
Fibrinolytische Aktivität	218	Serologie der Autoantikörper.....	231
Fibrin-, Fibrinogenspaltprodukte	219	Lupus erythematodes	231
D-Dimer	219	Polymyositis und Dermatomyositis	231
Plasminogen, tissue-Plasminogen Aktivator	219	Sjögren-Syndrom	232
Verbrauchskoagulopathie	219	Sklerodermie	232
Substitution von Gerinnungsfaktoren	219	Rheumatoide Arthritis.....	233
Anwendungen in der Praxis.....	220	Antinukleäre Antikörper (ANA)	234
Immunglobuline.....	221	ENA.....	234
IgG	221	Autoantikörpern gegen DNS (DNA)	235
IgG-Subklassen.....	221	Antikörper gegen Doppelstrang-DNS.....	235
IgA	222	Antikörper gegen Einzelstrang-DNS	235
IgA-Subklassen.....	222	Nukleosomen-Ak	235
IgM.....	223	Phospholipid-Antikörper.....	235
IgD	223	Antikörper gegen Histone	236
Allergien	224	Fodrin-Antikörper	236
Typ I: Soforttyp	224	Vaskulitiden	236



Inhaltsverzeichnis

ANCA	237	Säulen-Agglutination.....	260
Antikörper gegen Endothelzellen (AECA).....	237	Capture – Systeme	260
Auto-Antikörper gegen Muskulatur	237	Blutgruppenbestimmung im ABO-System....	261
Autoantikörper gegen glatte Muskulatur	238	Antigeneigenschaften der Erythrozyten	261
Auto-Antikörper gegen Skelettmuskulatur ...	238	Serumeigenschaften (Isoagglutinine)	261
Auto-Antikörper gegen Herzmuskulatur.....	238	Blutgruppenbestimmung im Rhesussystem ..	261
Acetylcholin-Rezeptoren-Antikörper.....	238	Coombs-Test.....	262
Muskelspezifische Tyrosin-Kinase-AK	238	Andere Verstärkermedien.....	262
Titinantikörper.....	238	Antikörpersuchtest.....	263
Autoimmunhepatitis	238	Antikörperdifferenzierung.....	264
Autoantikörper bei Lebererkrankungen	239	Kreuzprobe	264
Antikörper gegen Mitochondrien (AMA).....	239	Nachweis fetaler Erythrozyten	264
Intrinsic-Factor, Belegzellen des Magens	239	Kälteagglutinine	264
Gliadin und Endomysium/Transglutaminase	240	Kryoglobuline.....	265
Autoantikörper bei Darmerkrankungen	240		
Autoantikörper bei Diabetes	240	HLA-System.....	266
Antikörper gegen Nebennierenrinde (NNR). 241		Nomenklatur der HLA-DR Allele	266
Antikörper gegen Glomeruläre Basalmembran	241	Adrenogenitales Syndrom (AGS).....	267
Antikörper gegen Schilddrüsenantigene	242	Dermatitis herpetiformes	267
Autoantikörper bei Hauterkrankungen.....	242	Felty-Syndrom.....	267
Pemphigus und bullöse Pemphigoid	242	HIV-Therapie	267
Pemphigoid-Ak, epidermale Basalmembran	242	Lupus erythematodes.....	267
Spermatozoen-Antikörper	242	Multiple Sklerose.....	267
Thrombozytenantikörper.....	243	Morbus Addison	267
Heparin-induzierte Thrombozytopenie	243	Morbus Bechterew.....	267
Auto-Ak bei neurologischen Erkrankungen..	243	M. Behçet	267
Gangliosid-Antikörper	243	Narkolepsie.....	267
Myelin-Antikörper	244	Psoriasis vulgaris	267
MAG (Myelin-Assoziiertes Glykoprotein) ...	244	Rheumatoide Arthritis	267
Ionenkanalkrankheiten	244	Zöliakie.....	268
Antikörper gegen Aquaporin-4	245		
Antikörper gegen Glutamatrezeptoren.....	245	Lymphozytendifferenzierung	270
Paraneoplastische neurologische Antikörper	245	Methodik der Lymphozytentypisierung	271
ANNA-1, Anti-Hu	246	CD-Antigene.....	272
ANNA-2, Anti-Ri.....	246	Lymphom-(Leukämie-)differenzierung	273
ANNA-3.....	246	Paroxysmaler nächtlicher Hämoglobinurie ..	273
PCA-1-Ak (Yo-Ak).....	246		
PCA-2-Ak	246	Molekulargenetik.....	274
CV2 -Ak (CRMP5)	246	Prinzip der PCR.....	274
Amphiphysin-Ak.....	246	ACE-Polymorphismus.....	274
Ma1-Ak	246	α -1-Antitrypsin.....	274
Ma2-Ak	246	Apolipoprotein E-Genotyp	275
Übersicht Autoantikörper	247	Antithrombin-III	276
Ausgesuchte Krankheitsbilder	251	Apolipoprotein B-100.....	276
		BCR-ABL-Gen, Philadelphia-Chromosom... 276	
Immunhämatologie	258	BRCA	277
Blutgruppen.....	258	Faktor II-(Prothrombin)-Mutation.....	277
ABO-, Rhesus- und Kell-Systems.....	258	Faktor V-Mutation.....	277
Untersuchungsmethoden	259	Faktor XIII-Polymorphismus	278
Platten-Agglutination	260	Chorea Huntington	278
Röhrchen-Agglutination.....	260	Cystische Fibrose - Mukoviszidose.....	279



Inhaltsverzeichnis

Familiäre adenomatöse Polyposis coli.....	279	Herpes-simplex-Virus-(HSV)	304
Fructose-Intoleranz	279	HHV-6.....	305
Gitelman-Syndrom.....	280	HIV	305
Hämochromatose	280	Humane-Papillomaviren	305
Hereditäre Pankreatitis.....	281	Influenza.....	306
HLA-Typisierung.....	281	Japan Enzephalitis.....	306
Hereditären Periodischen Fiebersyndrome ...	282	Lassa-Fieber	306
HPA-1a/1b-Polymorphismus.....	282	LCM	307
Plättchen-Glykoprotein Ia (GP-Ia).....	282	Leishmanien	307
Lactoseintoleranz	282	Leptospiren.....	307
MTHFR-Mutation, Homocystein	283	Listerien.....	307
Morbus Meulengracht.....	284	Lues	307
Morbus Wilson	285	Malaria	308
N-Acetyltransferase 2 (NAT2)	285	Masern.....	309
Multiple Endokrine Neoplasie (MEN)	285	Mumps.....	309
Periodische Fiebersyndrome.....	286	Parainfluenza.....	309
Plasminogen-Aktivator-Inhibitor (PAI).....	288	Parvoviren	309
Thalassämien und Hämoglobinopathien.....	288	Pertussis.....	310
Thalassämien	289	Polioviren	310
Hämoglobinopathien.....	289	Röteln	310
TPMT (Thiopurinmethyltransferase).....	290	Rotaviren	311
VDR-Genpolymorphismus	291	RSV	311
Infektionsserologie.....	293	Salmonellen.....	312
Adenoviren.....	295	Sandfliegenfieber	312
Bartonella henselae	295	SARS.....	312
Borrelien	295	Shigellen.....	312
Campylobacter	296	Staphylokokken.....	312
Chlamydien.....	296	Streptokokken	312
CMV	297	Tollwut (Lyssa, Rabies)	313
Coccidioides immitis	297	Toxoplasmose	314
Coxsackieviren.....	298	Trypanosomiasis	314
Diphtherie	298	Chagas-Krankheit, Schlafkrankheit	314
Ebola-Fieber.....	298	Tuberkulose (Quantiferon-Test).....	315
EBV (Epstein Barr-Virus)	298	Yersinien	315
Echinococcose	299	Usutuivirus	315
Echoviren	300	Prionenerkrankungen	316
Enteroviren.....	300	Tierische Prionenerkrankungen	316
Fasciola hepatica.....	300	BSE	316
Francisella tularensis.....	300	Scrapie.....	316
Fuchs- und Hundebandwurm.....	300	Menschliche Prionenerkrankungen.....	316
Gelbfieber	300	Creutzfeldt-Jakob-Krankheit (CJD).....	316
Hantaviren.....	301	Fatale Familiäre Insomnie (FFI)	316
Helicobacter pylori	301	Kuru.....	316
Hepatitis A	301	Iatrogene Infektionen	316
Hepatitis B	301	Variante der Creutzfeldt-Jakob-Krankheit ...	316
Hepatitis C	302	Infektionsserologie in der Schwangerschaft .	317
Hepatitis D	303	Borrelien.....	317
Hepatitis E.....	303	Röteln	317
Hepatitis F.....	304	Parvovirus (Ringelröteln).....	317
Hepatitis G	304		



Inhaltsverzeichnis

Chlamydien	317	Automatische Blutkultursysteme.....	326
Cytomegalie (CMV).....	317	Automatische biochemische Identifizierung .	326
Gonokokken	317	MALDI-TOF	326
Hepatitis B.....	317	Identifizierung von Bakterien.....	327
HIV	318	Äskulin-Spaltung bei Enterokokken.....	327
Listerien.....	318	Optochin-Test	327
Lues	318	Koagulase	327
Streptokokken Gr. B	318	Röhrchenkoagulase.....	327
Toxoplasmose	318	Camp-Test	327
Varizellen	318	Ammenphänomen.....	327
		Oxidase	328
Impfungen	319	Katalasetest.....	328
Diphtherie.....	319	Lackmusmilch	328
FSME	319		
Gelbfieber.....	319	Untersuchungsmaterialien	328
Hepatitis B.....	319	Liquor	328
Masern.....	319	Tonsillen-, Nasen-, Rachenabstriche	328
Mumps	320	Ohrabstrich	329
Pneumokokken.....	320	Sputum, Bronchialflüssigkeit	329
Rotavirus	320	Eiter und Wundabstriche	329
Tetanus	320	Gewebeproben, Biopsiematerial.....	329
Tollwut	320	Urin.....	329
Typhus.....	320	Resistenzbestimmung.....	330
Varizellen	320		
		Bakterien, Parasiten, Pilze, Würmer.....	331
Mikrobiologie.....	321	Gattung Acinetobacter.....	331
Mikroskopische Untersuchungsverfahren.....	321	Gattung Brucella.....	331
Nativpräparate	321	Gattung Campylobacter.....	332
Deckglaspräparate	321	Gattung Chlamydia.....	332
Vitalfärbung	321	Gattung Clostridium	334
Hängender Tropfen	321	Gattung Corynebacterium	336
Tuschepräparat	321	Gattung Enterobacteriaceae.....	336
Gefärbte Präparate.....	321	Fakultativ pathogene Enterobacteriaceae	337
Methylenblaufärbung	322	Gattung Escherichia.....	337
Karbolfuchsinfärbung	322	Gattung Klebsiella	338
Gramfärbung	322	Gattung Enterobacter.....	339
Kinyoun-Färbung	322	Gattung Serratia.....	339
Sporenfärbung	323	Gattung Proteus	339
Neisser-Färbung	323	Gattung Citrobacter	339
Kulturelle Untersuchungsverfahren	323	Gattung Morganella.....	340
Allgemeine Kulturbedingungen	323	Gattung Providencia	340
Kultivierung in flüssigen Nährmedien	324	Gattung Hafnia	340
Kultivierung auf festen Nährböden.....	324	Obligat pathogene Enterobacteriaceae	340
Universalnährböden	324	Gattung Salmonella	340
Anreicherungsmedien (Elektivmedien)	324	Gattung Shigella	341
Selektivnährböden.....	325	Gattung Yersinien.....	341
Differentialnährböden	325	Gattung Gardnerella	342
Verimpfung von Material.....	325	Gattung Haemophilus.....	343
Kulturverfahren für Anaerobier	325	Gattung Helicobacter.....	343
Keimzuchtung unter erhöhter CO ₂ -Spannung.....	326	Gattung Legionella	344
Halb- und Vollautomatische Kultursysteme .	326	Gattung Listeria.....	344



Inhaltsverzeichnis

Gattung Mycobacterium	345	Wurmerkrankungen (Helminthosen)	365
Gattung Mycoplasma und Ureaplasma.....	347	Nematoden	365
Gattung Moraxella (Branhamella)	348	Enterobius vermicularis (Madenwurm)	365
Gattung Neisseria.....	348	Ancylostomatidae (Hakenwürmer)	366
N. gonorrhoeae.....	348	Strongyloides stercoralis (Zwergfadenwurm)..	366
N. meningitidis.....	349	Trichinella spiralis (Trichinen)	367
Gattung Bordetella pertussis	349	Filarien (Rundwürmer).....	367
Gattung Pseudomonas.....	350	Cestoden.....	367
Gattung Staphylococcus	351	Rinder-, Schweine- und Fisch-Bandwürmer.	367
Staphylococcus aureus	351	Hunde- und Fuchsbandwürmer	368
Koagulasenegative Staphylokokken	352	Trematoden	368
S. saprophyticus-Gruppe.....	352	Schistosomen.....	368
S. epidermidis-Gruppe	352	Leberegel.....	368
Gattung Streptococcaceae.....	352		
S. pyogenes (Serogruppe A)	353	Dysbiose der Stuhlflora.....	369
S. agalactiae (Serogruppe B):	353	Qualitätskontrolle	371
C- und G-Streptokokken	354	Akkreditierung	371
F-Streptokokken.....	354	Grundsätze der internen Qualitätskontrolle .	371
Pneumokokken (<i>S. pneumoniae</i>)	354	Qualitätskontrolle am Arbeitsplatz	372
Sonstige Streptokokken	355	Externe Qualitätskontrolle	374
Gattung Enterococcus	355	Methodenvalidierung	374
Gattung Leptospira	356		
Gattung Treponema	356	Labor-EDV	377
Gattung Borrelien	357	Indikationen und Profile.....	378
Gattung Vibrio	358	Quellen	395
		Index.....	397
Parasitosen	359		
Leishmanien.....	359		
Malaria	359		
Plasmodium ovale und Plasmodium vivax	359		
Plasmodium malariae.....	359		
Plasmodium falciparum	359		
Spezielle Durchfallerreger	360		
Gattung Noro	360		
Kryptosporidien	361		
Pilze	363		
Aspergillus (Hyalohyphomyzeten)	363		
Blastomyces dermatitidis.....	363		
Candida (Blastomyzeten).....	363		
Cryptococcus neoformans.....	364		
Histoplasma capsulatum	364		
Mucoraceae (Zygomyzeten)	364		
Dermatophyten.....	365		



Präanalytik

Präanalytik

Unter Präanalytik versteht man all die Bedingungen und Prozesse, die vor der Durchführung der eigentlichen Labortests von Bedeutung sind. Diese Prozesse beginnen bereits mit der Entscheidung, eine Laboruntersuchung zu veranlassen, der Vorbereitung des Patienten bezüglich Diät oder Medikation bis zum Erkennen möglicher Einfluss- und Störgrößen, z. B. einer Schwangerschaft oder starken Über- oder Untergewichts, und deren Mitteilung an das Labor. Bei Beachtung dieser Faktoren vor der eigentlichen Analyse können solche Fehlermöglichkeiten und unnötige Kontrollen vermieden werden. Präanalytische Fehler sind häufigste Ursache für implausible Laborwerte. Häufig liegen diese in der Verantwortung des Einsenders, aber auch in der des Patienten oder des untersuchenden Labors, das seine Einsender nicht ausreichend informiert. Laborergebnisse können durch verschiedene Faktoren beeinflusst werden.

Probennahme in der Labormedizin

Körperlage, Tageszeit, biologische Rhythmen

Schon die Änderung der Körperlage vom Stehen ins Liegen führt zu einer Verdünnung durch Verlagerung von Körperwasser und damit zu einer Verminderung korpuskulärer und makromolekulärer Bestandteile. Der Abnahmezeitpunkt ist insbesondere wichtig bei Parametern, die physiologischen Rhythmen unterliegen (z. B. Cortisol, Wachstumshormon) sowie bei Medikamenten (Peak- bzw. Talspiegel), wo der Abnahmezeitpunkt unbedingt angegeben werden muss. Bei Bestimmung von Medikamentenspiegeln sollten die Messungen im Talspiegel vorgenommen werden, d.h. vor der nächsten Einnahme.

Geschlecht, genetische Disposition

Geschlechts- und altersspezifische Normwerte müssen bei der Festlegung der Normbereiche berücksichtigt werden. Natürlicherweise haben Frauen und Männern unterschiedliche Konzentrationen der Geschlechtshormone (Östradiol, Testosteron etc.), jedoch finden sich geschlechtsspezifische Unterschiede auch bei zahlreichen anderen Analyten.

Auf Grund der unterschiedlichen Muskelmasse liegen die Normbereiche der Kreatinkinase (CK) und des Kreatinins bei Männern höher als bei

Frauen. Wegen der höheren Erythrozytenzahlen sind auch die Hämoglobin-Konzentrationen bei Männern höher als bei Frauen.

Patienten mit der Blutgruppe Lewis (a/b) negativ können den Tumormarker CA 19-9 nicht bilden. Personen mit Blutgruppe 0 besitzen eine verminderte Aktivität des von Willebrand-Faktors als solche mit anderen Blutgruppen. Aktivitäten von nur 35 % der Norm (70-130 %) können bei diesen Personen noch als normal gelten.

Genetische Hämoglobinsynthesestörungen können bei heterozygoten Patienten (z. B. Thalassemien) mit lebenslang verminderten Erythrozytenindizes (MCV, MCH) vergesellschaftet sein. Der für die Langzeiteinstellung eines Diabeteserkrankten verwendete HbA1c-Wert ist fälschlich vermindert und muss durch die Bestimmung von Fruktosamin ersetzt werden.

Herkunft

Asiaten haben eine verminderte Aktivität der Alkoholdehydrogenase und damit eine geringere Alkoholtoleranz.

Alter, Gewicht, Statur, Lebensgewohnheiten, Schwangerschaft

Alterseinflüsse sind bei zahlreichen Parametern relevant. Dazu gehören erhöhte Hämoglobin- und Bilirubin-Konzentrationen bei Neugeborenen, die Veränderung der Immunglobuline im Säuglings- und Kleinkindalter, eine vermehrte Aktivität der alkalischen Phosphatase (AP) in der Wachstumsphase sowie die Veränderungen der Geschlechtshormone zwischen Pubertät und Senectus. In der Schwangerschaft nimmt das Plasmavolumen um etwa die Hälfte zu. Die Folge ist ein Abfall der Erythrozytenwerte, des Hämoglobins und der Proteine.

Ernährung, Nahrungskarenz, Rauchen

Prinzipiell sollte die Entnahme von Nüchternblut morgens angestrebt werden. Normbereiche gelten in der Regel für den Nüchternzustand morgens. Die Blutentnahme erfolgt morgens in der Praxis am sitzenden, nüchternen Patienten (ungesüßter Tee und trockenes Brot ist gestattet), möglichst immer unter gleichen Bedingungen. Fettreiche Mahlzeiten erhöhen die Konzentrationen von Triglyceriden, alkalischer Phosphatase (AP), Lactatdehydrogenase (LDH) und freien Fettsäuren. Bei proteinarmen Diäten sind insbe-



Präanalytik

sondere die Albumin- und Harnstoffkonzentrationen vermindert, das Wachstumshormon (STH) kann erhöht sein. Chronischer Alkoholmissbrauch kann zu Erhöhungen der Enzyme GGT, GPT/ALT und GOT/AST, sowie einem erhöhten MCV (Erythrozytenvolumen) und CDT (Carbohydrate Deficient Transferrin) führen. Bei starken Rauchern kann das C-reaktive Protein (CRP) und das Carcinoembryonale Antigen (CEA) auf den doppelten Wert ansteigen, auch findet sich häufig eine deutliche Leukozytose.

Stress, körperliche Aktivität, Immobilisierung

Erhöhte Leukozytenzahlen oder erhöhte Werte bei der Bestimmung der Katecholamine im Plasma können durch Stress bedingt sein. Körperliche Belastung führt, besonders bei untrainierten Personen, zu einer aktivitätsbedingten Schädigung der Muskelzellen, die zum Anstieg von Muskelenzymen wie Kreatinkinase (CK), Transaminasen (GOT/AST) und LDH führen kann.

Fehlerquellen bei der venösen Abnahme

Langes Stauen führt zu einer Konzentrierung von höhermolekularen Substanzen (Zellen, Proteine, Enzyme, Lipide), die Gerinnung kann aktiviert und eine Hämolyse induziert werden.

Die direkte Abnahme aus einem Heparinperfusor ist gerade bei Gerinnungstests zu vermeiden. Ist eine Abnahme aus einem Zugang nicht zu umgehen, so ist darauf zu achten, das zu untersuchende Blut nicht mit dem applizierten Medikament zu vermischen. Manche Substanzen binden reversibel an Plastikmaterialien (z. B. Tacrolimus) mit dem Ergebnis falsch hoher Werte.

Bei der Abnahme des Alkoholspiegels kann eine Desinfektion mit Alkohol das Ergebnis beeinflussen. Die Nichteinhaltung von Mischungsverhältnissen (Citratblut) führt insbesondere bei Gerinnungsanalysen und Blutsenkung zu Fehlern. Ungenügend gefüllte Gerinnungsöhrchen (< 85 %) sollten daher nicht bearbeitet werden.

Ein ähnlicher Effekt kann sich bei Hämatokritwerten über 60 % ergeben. Der dann deutlich erhöhte Citratanteil erreicht eine kritische Grenze, wodurch alle Gerinnungszeiten fälschlich verlängert werden. In solchen Fällen besteht folgende Möglichkeit der Berechnung eines veränderten Mischungsanteils (Komp und Sparrow):

$$S=V \times (100-Hk)/(640-Hk)$$

V=Volumen von Blut + Citratlg.

S=Volumen der Citratlg.

Hk=Hämatokrit

Durch sehr dünne Kanülen bei der Venenpunktion oder zu schnelle Aspiration des Blutes kann es zu Hämolyse und damit zur Verfälschung von Parametern mit hohen intraerythrozytären Konzentrationen kommen.

Fehlerquellen bei der kapillären Abnahme

Kapillarblut, durch Punktion der Fingerbeere oder des Ohrläppchens gewonnen, kann bei Bestimmungen des Säure-Basen-Haushaltes sowie von Glukose, Lactat, HbA1c und Hb-Bestimmungen verwendet werden. Eine vollständige, luftblasenfreie Füllung sowie Durchmischung der Kapillare ist zu beachten. Hämodilution durch Gewebswasser und eine erhöhte Hämolysegefahr können die Ergebnisse verfälschen.

Weitere Fehlermöglichkeiten beim Transport

Fehlende oder unzureichende Kühlung des Analysenmaterials bei bestimmten Parametern oder fälschliche Kühlung für Anforderungen, bei denen Kühlung nicht notwendig ist, sowie das Einfrieren von Vollblutproben können zu falschen Ergebnissen führen.

Fehler im Labor

Hämolytische, lipämische oder ikterische Proben müssen auf dem Befund gekennzeichnet sein, geronnene Proben oder nur unvollständig gefüllte Röhrchen dürfen bei Gerinnungsuntersuchungen nicht eingesetzt werden.

Spontanurin

Urin sollte immer frisch sein, möglichst das Material nicht über das Wochenende aufbewahren. Für qualitative bzw. semiquantitative Untersuchungen (Urinsediment, Teststreifen) werden ca. 10 ml Mittelstrahlurin benötigt.

Sammelurin

Genauere Sammelanweisungen befinden sich auf dem speziellen Sammelgefäß. Die Sammelzeit beginnt mit der Blasenleerung, optimale Sammelperiode ist morgens bis morgens (z.B. 8.00 – 8.00 Uhr). Für spezielle Untersuchungen (z. B. Katecholamine) müssen dem Sammelurin Kon-



Präanalytik

servierungsmittel (z. B. 10 ml 25%ige HCl) vorgelegt werden.

Zusätze (HCl, Eisessig) zunächst in das leere Gefäß vorlegen. Analysen, die nur mit Säurezusatz durchgeführt werden können, sind Katecholamin-, VMS- und 5-HIES- Bestimmungen (Diätvorschriften beachten). Bei Einsendungen des entsprechenden Aliquot (ca. 10 ml, nicht die komplette Sammelmenge) muss dies aus der gut durchgemischten Gesamtmenge genommen werden, die Sammelmenge muss unbedingt auf dem Auftragschein angegeben werden.

Bei Clearance-Untersuchungen werden zudem der Serumwert, das Patientengewicht und die Patientengröße benötigt.

Liquor

Die Abnahme erfolgt in sterile Röhren. Auf Grund der raschen Lyse zellulärer Elemente ist ein schneller Transport ins Labor notwendig. Für die Diagnostik einer Schrankenfunktionsstörung muss zusätzlich Serum abgenommen werden.

Punktate

Auch hier erfolgt die Abnahme grundsätzlich in sterile Röhren, aus dem alle klinisch-chemischen Parameter (Untersuchungen sind meist nicht validiert) grundsätzlich durchgeführt werden können. Für Zellzählungen oder Zelldifferenzierungen ist die zusätzliche Abnahme eines EDTA-Röhrchens zu empfehlen.

Stuhl

Für die meisten Stuhluntersuchungen wird eine etwa bohnengroße Menge benötigt, die bis zum Transport kühl zu lagern ist.

Laboranforderungsscheine und Probenidentifikation

Die korrekte Identifikation der Probe sowohl auf dem Röhrchen als auch auf dem Probenbegleitschein gewährleistet die korrekte Zuordnung. Der Probenbegleitschein muss lesbar ausgefüllt sein, damit eine eindeutige, verwechslungsfreie Zuordnung von Probe, Patient und Einsender und Zeitpunkt der Probenabnahme gewährleistet ist.

Technik der venösen Blutentnahme

Vene im Bereich der oberflächlichen Venen der Ellenbeuge, des Unterarms oder des Handrü-

ckens suchen; ein Öffnen und Schließen der Hand ist nicht sinnvoll, da es hierdurch zu einem Kaliumanstieg kommen kann. Der Stauschlauch sollte etwa 10 cm über der beabsichtigten Punktionsstelle angelegt werden. Der Puls sollte fühlbar sein und es sollte nicht länger als maximal eine Minute gestaut werden. Nach Festlegung der Entnahmestelle Entstauen und Desinfektion (70 % Isopropanol, 70-80 % Äthanol) der Entnahmestelle. Erst dann erneut Staubinde anlegen. Schutzhülle der Kanüle entfernen und mit nach oben gerichteter Schliffseite der Kanüle in die Vene stechen. Stichwinkel flach wählen, damit die Vene nicht durchstoßen wird.

Beim Vacutainersystem läuft das Blut durch den im Röhrchen befindlichen Unterdruck direkt ins Röhrchen, bei allen anderen Systemen wird dieser Unterdruck durch Zurückziehen des Kolbens erzeugt. Mit Kolben nur so viel Unterdruck erzeugen, dass das Blut frei ausläuft. Sobald erkennbar Blut in das Abnahmeröhrchen fließt, kann wieder entstaut werden.

Nach Füllung aller gewünschten Röhrchen wird ein Tupfer auf die Einstichstelle gelegt. Die Kanüle wird schnell herausgezogen und ein Tupfer fest auf die Einstichstelle gepresst. Nach ca. 5 Minuten kann der Tupfer dann mit Leukoplast fixiert werden.

Reihenfolge der Materialgewinnung bei der Blutentnahme

Vor der Blutentnahme werden die benötigten Röhrchen in eine festgelegte Reihenfolge gestellt. Nativröhrchen sollten immer vor Röhrchen mit Zusätzen verwendet werden.

Um der Gefahr von Verschleppung der gerinnungshemmenden oder gerinnungsverstärkenden Zusätzen in den Röhrchen entgegenzuwirken, werden die Blutabnahme-Röhrchen bei Blutabnahme beim gleichen Patienten in fester Reihenfolge eingesetzt.

1. Blutkulturen, 2. Citrat-Röhrchen (Gerinnung), 3. Serum-Röhrchen ohne und mit Gerinnungsaktivator, 4. Heparin-Röhrchen, 5. EDTA-Röhrchen (Hämatologie), 6. Röhrchen mit Stabilisatoren (Glykolyse-Inhibitoren).

Bei der Entnahme von mehreren Blutproben sollte das Gerinnungsröhrchen nicht das erste sein. Durch die Nadel können sonst zu Beginn geringe Mengen Gewebethromboplastin in das Röhrchen



Präanalytik

gelangen und die Gerinnung bereits dort in vitro aktivieren.

Bereits geringe Kontaminationen der Proben können bei PCR-Untersuchungen schon zu falsch positiven Untersuchungsergebnissen führen. Daher sollten bei der Blutabnahme grundsätzlich frische Handschuhe getragen werden. Bei Blutabnahmen an mehreren Patienten in Folge werden die Handschuhe jeweils gewechselt.

Mischung der Proben

Eine ausreichende Mischung mit dem Gerinnungshemmer bei Plasmaproben ist durch mehrmaliges Schwenken der Probe zu erreichen. Blutprobe nicht schütteln, Schaumbildung vermeiden.

Die Kunststoffröhrchen für Serumgewinnung werden mit Gerinnungsaktivatoren versetzt. Sie müssen nach der Blutabnahme ebenfalls geschwenkt werden wie die Röhrchen mit Gerinnungshemmer und zwar: 3 bis 4mal bei Citrat-EDTA-Röhrchen, 5 bis 6mal bei Serum-Röhrchen, 8 bis 10mal bei Heparinat-Röhrchen.

Probenmenge und Stabilität

Detaillierte Hinweise zur Stabilität einzelner Parameter sowie des benötigten Probenmaterials sind im Leistungsverzeichnis der untersuchenden Laboratorien beschrieben.

Medikamente sollten in der Regel erst nach der Blutentnahme eingenommen werden, bei Blutalkoholbestimmungen dürfen für die Hautdesinfektion keine alkoholhaltigen Desinfektionsmittel verwendet werden. Für virusserologische Untersuchungen sollten originalverschlossene Blutentnahmegefäße eingesandt werden (Vermeidung von Kontaminationen). Proben sollten nie dem direkten Sonnenlicht ausgesetzt werden.

Die in unserem Leistungsverzeichnis angegebenen Probenmengen gelten für Einzelbestimmungen. Sollten mehrere Bestimmungen gleichzeitig gewünscht werden, sind evtl. geringere Volumina ausreichend.

Vollblut (natives Blut), bzw. Serum wird in der gesamten Klinischen Chemie (Glukosebestimmung nur bei sehr kurzen Transportzeiten), in der Infektions- und Blutgruppenserologie, der Endokrinologie, der Autoimmunologie, bei Tumormarkern und Medikamentenspiegeln eingesetzt.

Serum entsteht nach Gerinnen und Zentrifugieren des durch Venenpunktion gewonnenen Vollblutes. Dabei muss mindestens eine Zeit von ca. 30 Minuten zwischen Abnahme und Zentrifugieren für Koagulation und Retraktion abgewartet werden. Stabile Parameter sind alle Proteine, Immunglobuline und Antikörper. Entsprechendes gilt für solche Ionen, die innerhalb der Erythrozyten und außerhalb im Serum oder Plasma in etwa der gleichen Konzentration vorhanden sind. Ist dies nicht der Fall, reicht eine Trennung von den zellulären Bestandteilen aus, um verlässliche Werte zu ermitteln. Dies kann entweder durch Überführen des Serums in ein Sekundärröhrchen, dem Einsatz eines Antikoagulanzes (Lithium-Heparinat) oder durch die Verwendung eines Gel-Röhrchens mit zügiger Zentrifugation gelingen.

Die Stabilität der meisten Enzyme und Hormone wie z.B. Cortisol, LH, FSH oder Östradiol ist hoch. Andere Hormone wie Calcitonin oder ADH u. a. sind jedoch sehr instabil. Sollte sich eine Probenlagerung nicht vermeiden lassen, ist die Probe verschlossen, und sofern nicht anders angegeben, bei Raumtemperatur lichtgeschützt aufzubewahren.

Gefroren werden muss Serum oder Plasma bei längerem Transport oder Lagerung für folgende Untersuchungen. Abnahmezeit und Ankunft im Fachlabor müssen zusätzlich in der EDV bei * dokumentiert werden, da diese Analyte nur begrenzt haltbar sind.

Probenmaterial	Parameter
ACTH *	EDTA-Plasma
ADH	EDTA-Plasma
Aldosteron	Urin
Ammoniak *	EDTA-Plasma
Biotin (Vit. H)	Serum
Calcitonin	Serum
Dopamin	EGTA-Plasma
Gastrin	Serum
Glucagon	EDTA-Plasma
Histamin	EDTA-Plasma
IGF-1	Serum
IGF-BP3	Serum



Präanalytik

Katecholamine	EGTA-Plasma
Malondialdehyd	EDTA-Plasma
Parathormon related Peptide	EDTA-Plasma
Serotonin	Serum
TNF	Serum
VIP	EDTA-Plasma
Vitamin A	Serum
Vitamin C	Plasma
Vitamin E	Serum

Für folgende Parameter muss das Blut schnellstens zentrifugiert und Serum gewonnen werden: Kalium, GOT, Glukose (nicht bei EDTA/Fluorid), LDH, Lactat, Homocystein. Für Homocystein müssen Abnahmezeit und Ankunft im Labor zusätzlich in der EDV dokumentiert werden. Lichtgeschützt einzusendende Parameter sind Beta-Carotin, Bilirubin im Fruchtwasser, Porphyrine, Pyridinoline, Vitamin A, Vitamin E und Vitamin K.

Gewärmtes Vollblut (z. B. in Thermoskanne) wird für die Bestimmung der Kryoglobuline und Kälteagglutinine benötigt.

Vollblut kann durch Zusatz von EDTA, Citrat oder Heparin ungerinnbar gemacht werden. **EDTA-Blut**, bzw. **Plasma** (BB-Röhrchen) wird insbesondere bei folgenden Untersuchungen eingesetzt: Blutbild, HbA1c, Hb-Elektrophorese, Erythrozytenenzyme, Erythrozyten-Porphyrine, HLA-, Lymphozytentypisierung, PCR (human-genetisch oder infektologisch), Vitamin B1 und B2, ACTH, Renin, Cyclosporin, Tacrolimus, Sirolimus, Ammoniak, Blei, Met-Hb, CO-Hb.

Citrat-Plasma ist in der Regel für alle Gerinnungsuntersuchungen (z. B. Quick, PTT, Faktoren, Protein C/S, APC-Resistenz) notwendig (genaues Füll-, bzw. Mischungs-volumen beachten).

Um einen in vitro-Abbau des Analyten zu verhindern, wird **EDTA-Fluorid-Blut** für die Bestimmung von Glukose (bei langen Transportzeiten), Lactat, Pyruvat, Xylose, Galactose und Fructose verwendet. Speziell für die Glukosebestimmung wird neuerdings **NaF/Citrat/Citratpuffer-Blut** eingesetzt.

BSG-Röhrchen werden ausschließlich für die Blutsenkung nach Westergren verwendet.

Lithium-Heparinplasma kann nach laborinterner Validation bei den meisten klinisch-chemischen Routineuntersuchungen (Ausnahme Elektrophoresen, Vancomycin, Lithium) an Stelle von Serum verwendet werden und kann damit die Stabilität der Probe verbessern sowie die Zeit zwischen Abnahme und Zentrifugieren minimieren.

Material	Vacutainer Venosafe	Monovetten
Serum	braun	weiß
EDTA-Blut	violett	rot
Citrat-Blut 1+9, Gerinnung	hellblau	grün
Citrat-Blut 1+4, BSG	schwarz	violett
Heparin-Blut	grün	orange
EDTA-Fluorid	grau	gelb

Farbkennung von Vacutainer und Monovetten
B/D Vacutainer™, Terumo Venosafe™, Sarstedt-Monovette®

Präanalytik

Probennahme in der Mikrobiologie

Allgemeine Grundsätze

Der Aussagewert mikrobiologischer Untersuchungen hängt maßgeblich von der Gewinnung des Untersuchungsmaterials, seiner korrekten Lagerung bis zur Verarbeitung im Labor sowie des Transportes ab.

Die Materialgewinnung sollte möglichst vor Beginn einer antibiotischen Therapie oder anderer keimschädigender Maßnahmen erfolgen. Die Materialentnahme sollte möglichst vom Ort der vermuteten Infektion erfolgen.

Je größer das Probenvolumen ist, desto größer ist die mikrobiologische Ausbeute (Ausnahme Stuhluntersuchungen, hier reicht eine etwa bohrengroße Menge aus).

Die korrekte Identifikation der Probe sowohl auf dem Probengefäß als auch auf dem Probenbegleitschein gewährleistet die korrekte Zuordnung. Zusätzlich erfolgt die genaue Angabe und Bezeichnung des Untersuchungsmaterials (Materialart, z.B. „Abstrich“; Entnahmeort, z.B. „Abszess rechter Oberschenkel“). Die Untersuchungsmethodik des Labors richtet sich nach diesen Angaben (Ansatzschemata und unterschiedliche Verarbeitungstechniken) und führt so zu einer effektiveren Diagnostik und aussagekräftigen Ergebnissen.

Die Angabe der Verdachtsdiagnose hat ebenfalls Auswirkungen auf die Methodik (z.B. „V. a. Brucellose“) und erleichtert die mikrobiologisch-infektiologische Interpretation des Befundes. Die Angabe und Dokumentation des Entnahmedatums sowie der Zeit ermöglicht eine Bewertung der Lagerungszeit und somit der diagnostischen Wertigkeit des Untersuchungsmaterials.

Spezielle Entnahmetechniken und Lagerungshinweise

Flüssige Materialien sind festen Untersuchungsmaterialien grundsätzlich vorzuziehen. Die Keimausbeute ist aufgrund der präanalytischen Labormethodik in der Regel größer als bei anderen Untersuchungsmaterialien. Auf ausreichende Mengen ist bei Punktaten zu achten (ausreichend sind in der Regel 10 ml, bei Eitermaterialien reichen auch kleinere Volumina).

Abstriche

Entnahmebesteck

Steril verpackte Tupfer (für große Flächen – blaue Abstriche, kleine Flächen – rote Abstriche), Röhrchen mit Transportmedium.



feiner Tupfer – Transportmedium
nicht für flüssige Materialien oder Gewebe

Das Medium in den Transportröhrchen verhindert die Austrocknung vorhandener Bakterien, es ist kein Nährmedium und unterstützt somit nicht das Wachstum der Bakterien.

Entnahmetechnik

Bei Abstrichen von trockenen Körperarealen empfiehlt sich die vorherige Befeuchtung des Tupfers mit steriler, physiologischer Kochsalzlösung. Die Gewinnung des Untersuchungsmaterials erfolgt durch Abrollen des Watteträgers und Benetzung der gesamten Oberfläche. Abstriche von Ulzerationen werden nach Entfernung vorhandener nekrotischer Areale vom Rande des Ulkus, Abstriche von oberflächlichen Abszessen nach Reinigung der Oberfläche bzw. nach Eröffnung des Abszesses aus der Tiefe genommen.

Lagerung

Bis zur Verarbeitung im Labor Lagerung bei 4° C (Kühlschranktemperatur).

Punktate (flüssige Materialien)

Entnahmebesteck

sterile Probengefäße ohne Zusätze mit Schraubverschluss (z.B. 10 ml Probengefäße, 100 ml Schraubverschlussgefäße, Blutkulturmedium).

Entnahmetechnik

Punktion unter sterilen Bedingungen und dann Überimpfung des Untersuchungsmaterials in die dafür vorgesehenen Gefäße. Bei zu erwartenden niedrigen Keimzahlen kann eine Anreicherung über Verimpfung eines Aliquot in Blutkulturnährmedien (aerobe und anaerobe Flasche) vorteilhaft sein.

Präanalytik

Lagerung

Nativmaterial wird bei 4°C gelagert, Untersuchungsmaterialien zur Anreicherung in Blutkulturflaschen bei Raumtemperatur.

Liquores

Gleiches Verfahren wie bei Punktaten.

Lagerung:

Nativmaterial wird bei Zimmertemperatur gelagert, Untersuchungsmaterialien zur Anreicherung in Blutkulturflaschen im Brutschrank bei 37 °C.

Biopsie- und Operationsmaterialien (einschließlich Sternalpunktaten und Knochenmarksstanzen)

Entnahmebesteck

Sterile, festverschließbare Probengefäße (unterschiedliche Größen).

Entnahmetechnik

Nach einer entsprechenden Vorbehandlung Überführung der Untersuchungsmaterialien in die dafür vorgesehenen Gefäße. Zur Vermeidung der Austrocknung der Materialien Hinzufügung von physiologischer Kochsalzlösung (bei kleineren Materialien reichen einige Tropfen, bei größeren Materialien bis zu 1 ml physiologischer Kochsalzlösung)

Lagerung

bei 4°C

Blutkulturen

Entnahmezeitpunkt

Bei septischen Patienten ist es empfehlenswert, die Blutkulturen vor oder möglichst früh im Fieberanstieg zu entnehmen (und vor Beginn der antibiotischen Therapie). Die Entnahme von zwei Blutkultursets aus zwei unterschiedlichen Entnahmestellen erhöht die Sensitivität der Blutkulturdiagnostik und erleichtert die Interpretation der Relevanz eines nachgewiesenen Erregers.

Bei akuter infektiöser Endokarditis sollten mindestens drei Blutkultursets vor Therapiebeginn aus verschiedenen Entnahmestellen innerhalb einer Stunde abgenommen werden. *Bei subakuter Endokarditis* ist es empfehlenswert mindestens 3-4 Blutkultursets innerhalb von 24 h abzunehmen.



Blutkulturautomat

Punktionstechnik

Nach Desinfektion der Punktionsstelle (mindestens 30 Sekunden Einwirkung des Desinfektionsmittels) Haut trocknen lassen oder mit sterilem Tupfer abwischen. Die Punktionsstelle sollte danach nicht mehr berührt werden. Blut unter aseptischen Bedingungen vom Patienten entnehmen (z. B. steriles Überleitungsschlauchsystem, Spritze etc.). In der Regel wird eine periphere Vene punktiert, eine Entnahme aus einem liegenden Katheter ist auf Grund der Kontaminationsgefahr nicht anzuraten.

Inokulation der Blutkulturflasche

Die Kappen der Blutkulturflaschen entfernen und das Durchstichseptum mit alkoholischen Präparaten desinfizieren. Ein Blutkulturset besteht aus einer aeroben und aus einer aneroben Blutkulturflasche. Die Blutkulturflaschen mit jeweils 3-10 ml (optimal 8-10 ml) beimpfen. Spezielle Medien (PEDS-Flaschen) für die Pädiatrie können mit 1-3 ml inokuliert werden.

Hinweise:

Die Blutkulturflaschen sollten bei Raumtemperatur gelagert und nie gekühlt beimpft werden. Zuerst ist die aerobe Flasche zu beimpfen, Blutkulturflaschen nicht belüften. In der Blutkulturflasche besteht Unterdruck. Die Entnahmestelle, sowie Entnahmedatum/-zeit müssen auf dem Begleitschein und auf den Flaschen vermerkt werden.

Lagerung/Transport:

Der Transport der beimpften Blutkulturflaschen ins Labor muss zeitnah erfolgen.

Bis zur Verarbeitung im Labor sollten die Blutkulturflaschen bei Raumtemperatur aufbewahrt werden. Wurden die Blutkulturflaschen trotzdem bereits bei 37°C im Brutschrank vorbebrütet,



Präanalytik

muss dies unbedingt auf dem Begleitschein angegeben werden.

Kunststoffmaterialien (Katheter, Sonden u.a.)

Entnahmebesteck

Entsprechende sterile, verschließbare Probengefäße.

Entnahmetechnik

Entfernung des Kunststoffmaterials unter sterilen Bedingungen (Desinfektion der Insertionsstelle). Nach Trocknung der Desinfektionsmaterialien wird der Kunststoff entfernt und die Spitze in einer Länge von ungefähr 4-6 cm abgeschnitten und in die sterilen Gefäße verbracht.

Lagerung

Nach Hinzufügung von steriler, physiologischer Kochsalzlösung (1-2 ml) bei 4°C.

Urine

Entnahmematerialien

Orientierender Bakteriennachweis mit Uricult. Für speziellere Fragestellungen erlauben native Urine (10 ml/100 ml Schraubverschlussgefäße) eine differenziertere mikrobiologische Aussage über Leukozyten und Leitkeime bzw. deren Keimzahlen.

Mittelstrahlurin (ca. 10 ml), **Katheterurin** (ca. 10 ml; Einmalkatheter, Punktionsurin, suprapubischer Katheter, Dauerkatheter).

Die Entnahme über Dauerkatheter sollte zur Vermeidung von Kontaminationen durch eine bestehende Bakterienkolonisation über einen frisch gelegten Dauerkatheter erfolgen!

Entnahmetechnik

Morgenurin ist am aussagekräftigsten. Zur Vermeidung einer Kontamination sind die allgemeinen Richtlinien zur Entnahme von Mittelstrahlurin unbedingt einzuhalten und dem Patienten zu erklären. Nach gründlicher Händewaschung erfolgt

beim Mann: die Reinigung der Glans penis mit Tupfer und reinem Wasser;

bei der Frau: die Reinigung der Vulva mit feuchtem Tupfer von vorne nach hinten, zweimalige Wiederholung mit jeweils frischem Tupfer, Säuberung des Orifiziumbereichs mit viertem Tupfer.

Dann wird die mittlere Harnportion in entsprechenden Gefäßen aufgefangen.

Bei Dauerkatheterträgern erfolgt die Gewinnung des Urins durch Punktion einer sorgfältig desinfizierten Stelle des proximalen Katheterteils, nicht aus dem Auffangbeutel!

Lagerung:

Auf Grund möglicher Keimanreicherung sollten die Materialien bis zum Transport unbedingt bei 4°C gekühlt werden.



Testverfahren in der Klinischen Chemie

Testverfahren in der Klinischen Chemie

Man unterscheidet:

Qualitative Nachweise und Untersuchungen, orientierende und semiquantitative Untersuchungen sowie quantitative Untersuchungen

Grundlagen der Photometrie

Transmission

Durchläuft ein monochromatischer Lichtstrahl mit der Intensität I_0 einen absorbierenden homogenen Körper, hat das austretende Licht die Intensität I .

$T = I/I_0$, $I/I_0 = T \% =$ Transmissionsgrad

Der Zusammenhang zwischen Transmission und Absorption ist logarithmisch.

Extinktion

Die Extinktion ist der negative dekadische Logarithmus der Transmission.

$E = \log 1/T = \log I_0/I$

Lambert-Beer'sches Gesetz

Das Lambert-Beer'sche Gesetz besagt, dass zwischen E , Konzentration und Schichtdicke der Messküvette bei festgelegter Wellenlänge eine direkte Proportionalität besteht.

$E = \epsilon \times d \times c$

ϵ =wellenlängenabhängige Konstante

d =Schichtdicke der Kuvette

c = gesuchte Konzentration

Photometer

Man unterscheidet zwischen Spektralphotometern, deren Messwellenlänge kontinuierlich verändert werden kann, und Spektrallinienphotometern, die mit einer Quecksilberlampe als Lichtquelle nur bestimmte Emissionswellenlängen aussenden und deren Wellenlängen dann mit Filtern entsprechend eingegrenzt wird.

Enzymbestimmungen

Photometrie

Die Aktivitätsbestimmung von Enzymen wird unter Standardisierungsbedingungen, d.h. optimaler Substrat-, Coenzym- und Aktivatorkonzentration sowie optimalen pH-Wert und definierter Temperatur (37°C) gemessen.

Substratbestimmungen

Photometrie

a) Endpunkt-Bestimmung:

nach einer bestimmten Zeit ist die Reaktion vollständig abgelaufen, Extinktionsveränderungen sind nicht mehr zu beobachten

b) Kinetische Messungen:

es wird zu mehreren festen Zeitpunkten gemessen. Dieses Verfahren ist schneller und spezifischer.

Elektrolytbestimmungen

Flammenphotometrie/Flammen-AAS

Messverfahren zur quantitativen Bestimmung von z. B. Alkali- und Erdalkalimetallen, bei dem ein proportionaler Teil der in der Flamme vorhandenen Atome durch thermische Energie in einen energiereicheren, angeregteren Zustand versetzt wird, in dem Elektronen kurzzeitig auf eine weiter außen liegende Elektronenschale angehoben werden. Kehren die Elektronen auf ihre ursprüngliche Bahn zurück, wird die zur Anregung verwendete Energie in Form von Licht abgegeben (= Emission). Wellenlänge und Farbe des abgegebenen Lichts charakterisieren jeweils verschiedene Metalle.

ISE (Ionenselektive Elektrode)

Ionenselektive Elektroden werden an Großgeräten zur schnellen Bestimmung von Natrium, Kalium und Chlorid eingesetzt. Ähnlich der pH-Messung werden eine ionenspezifische und eine Referenzelektrode eingesetzt.

Spurenelementbestimmungen

Atom-spektroskopie

a) AAS (Atomabsorption)

Bei der Atomabsorptionsspektrometrie emittiert eine Lichtquelle Licht verschiedener Wellenlängen mit einer bestimmten Intensität. Eine im Strahlengang befindliche Atomisierungseinheit atomisiert die Bestandteile der zu untersuchenden Probe in einzelne, anregbare Atome. Die Atomisierung erfolgt entweder durch eine Flamme mit Zerstäubung der zu analysierenden Lösung oder durch Erhitzen in einem Graphitrohr.

Das Licht wird in der Atomwolke absorbiert und seine Intensität hinter der Atomisierungseinheit gemessen. Steigt die Konzentration des Analyten



Testverfahren in der Klinischen Chemie

in der Probe, steigert sich die Schwächung des eingestrahlten Lichtes proportional. Mittels Kalibrierlösungen mit bekannten Konzentrationen ist eine quantitative Erfassung möglich. Die Graphitrohr-AAS dauert länger als die Flammen-AAS und auch nicht für alle Elemente anwendbar, ist jedoch auch deutlich empfindlicher.

b) Optische Emissionsspektroskopie oder Massenspektrometrie mit induktiv gekoppeltem Plasma (ICP-OES, ICP-MS)

Als Anregungsquelle für das induktiv gekoppelten Plasma dient ein Argonplasma, der Temperaturen im Bereich von 10000 °C erreicht. Dadurch wird eine vollständige Atomisierung der Elemente in einer Probe erreicht.

Bei der ICP-OES wird die Lichtemission mit einem Spektrometer aufgetrennt und auf einen Detektor focussiert. Grundsätzlich kann jede Wellenlänge eingestellt und damit jedes Element einzeln erfasst werden. Die Empfindlichkeit entspricht in etwa der Flammen-AAS.

Bei der ICP-MS werden die Ionen der Elementspezies in einem Massenspektrometer nach ihrem Masse/Ladungsverhältnis getrennt und anschließend auf einem Detektor gezählt. Mit dieser deutlich sensitiveren Technik wird die Multi-elementfähigkeit der ICP-Technik mit der Empfindlichkeit der Graphitrohr-AAS kombiniert.

Proteinbestimmungen

Biuret für Gesamtprotein im Serum

Mit Kupfer bilden sich in alkalischer Lösung rot- bis blauviolette Komplexe, die bei 546 nm gemessen werden. Der Messbereich beträgt 0,2 bis 15 g/dl.

Benzethonium-Methode für Gesamtprotein in Urin und Liquor

Protein wird mit Benzethoniumchlorid in alkalischer Lösung bei 505 nm turbidimetrisch bestimmt. Der Messbereich beträgt 0,004 bis 0,2 g/dl.

Sauerstoff oxidiert Pyrogallol im alkalischen Milieu zu Purpurogallin (Trihydroxybenztropolon) und weiteren rötlich, gelbbraunen gefärbten Substanzen.

Elektrophoresen

siehe dort (nächstes Kapitel)

Radiale Immundiffusion (RID) für Proteine

Mancini-Prinzip: die in Agarose, einem Polysaccharid vorgelegten Antikörper (z. B. gegen humanes IgG) präzipitieren im Äquivalenzbereich mit dem entsprechenden Antigen (z. B. IgG). Diese z. B. im Serum enthaltenen Antigene werden dafür in ein vorgestanztes Gelloch pipettiert und diffundieren radial nach außen. Der Durchmesser des sich so ergebenden Präzipitatringes wird gegen eine Standardreihe des Antigens abgelesen und somit quantifiziert.

Ouchterlony

Mit dieser Methode ist eine Zuordnung von Antigenen zu Antikörpern möglich. In zwei in einem Gel vorgestanzten Löchern werden flüssiges Antigen, z. B. Serum, und Antikörper pipettiert. Antigen und Antikörper präzipitieren nach der Diffusion im Gel beim Aufeinandertreffen als bogenförmige Präzipitinbildung.

Latextests als Schnelltest

An Latex gebundene AK reagieren mit dem Antigen. Ab einer bestimmten Antigenkonzentration führt dies zu einer sichtbaren Agglutination.

Laser nephelometrie, Turbidimetrie

Wird eine Lösung mit kleinen Partikeln in einen Lichtstrahl gebracht, so wird ein Teil des eingetretenen Lichtes absorbiert und ein anderer Teil gestreut.

Bei der Turbidimetrie wird die Absorption des Lichtes gemessen, bei der Nephelometrie das seitlich austretende Streulicht. Turbidimetrische Verfahren lassen sich leichter automatisieren und werden deshalb bei der Proteinbestimmung in Großgeräten eingesetzt. Die Nephelometrie ist sensitiver und wird vor allem für die Quantifizierung von Proteinen geringerer Konzentrationen in Serum, Liquor oder Urin verwendet.

Testverfahren in der Klinischen Chemie

Hormon- und Tumormarkerbestimmungen, infektionsserologische Untersuchungen

Enzymimmunoassay (EIA, ELISA)

Radioimmunoassay (RIA)

Fluoreszenzimmunoassay (FPIA)

Lumineszenzimmunoassay (LIA)

Elektrochemilumineszenzimmunoassay (ECLIA)

Microbeadsenzymimmunoassay (MEIA)

Bei einem ELISA- oder EIA-Test wird aufgereinigtes Bindeprotein (Antikörper gegen das gesuchte Antigen) auf einer sogenannten Festphase (z. B. Röhrchen oder Nöpfchen der Mikrotiterplatte) gebunden. Nach Zugabe von Patientenserum mit dem entsprechenden Antigen kommt es zu einer Antikörper-Antigen-Reaktion. Nicht gebundene Antikörper werden durch Waschen entfernt. Durch Zugabe eines enzymmarkierten Zweitantikörpers, der gegen dieses Antigen gerichtet ist, kann diese Reaktion messbar gemacht werden.

Modifikationen dieses Systems können in der Art der Markierung (*Fluoreszenz (FPIA), Radioaktivität (RIA), Lumineszenz (LIA, ECLIA)*), oder der gewählten Festphase (*Mikropartikel (MEIA), kompetitiv ohne Festphase*) bestehen. Alle diese verschiedenen Testmodifikationen haben unterschiedliche Vor- und Nachteile, die hier aber nicht näher erläutert werden sollen.

Aminosäurenbestimmungen, Vitamine

HPLC

HPLC (High Performance (Pressure) Liquid Chromatography) ist ein spezielles chromatographisches Trennverfahren; dabei wird die zu untersuchende Substanz zusammen mit einem Laufmittel, der mobilen Phase, mit hohem Druck durch die eine stationäre Phase enthaltende Trennsäule gepumpt.

Die Stärke der Elutionskraft der mobilen Phase ist insbesondere abhängig von der Polarität der zu untersuchenden Substanz. Wenn diese stark mit der stationären Phase interagiert, verbleibt sie relativ lange in der Säule und umgekehrt. Ein Detektor misst die von den auf der Säule getrennten Substanzen erzeugten physikalischen Impulse und wandelt sie in analoge Signale (Peaks) um. Entsprechend erscheinen die Bestandteile einer Substanzmischung zu verschie-

denen Retentionszeiten. Die Retentionszeit ist somit charakteristisch für eine eluierte Substanz, die Höhe des nachgewiesenen Peaks ist der Menge der Substanz proportional.

Mittels quantitativer Standards lassen sich so unbekannte Substanzen analysieren und quantifizieren. Zur Vermeidung von Verunreinigungen der Trennsäule kann noch eine Vorsäule verwendet werden.

Als Detektoren stehen Elektrochemische, Fluoreszenz-, UV-, Diodenarray- und Massenspektrometrie-Varianten (MS) zur Verfügung.

Medikamentenmonitoring (Drug monitoring)

Enzymimmunoassay

Radioimmunoassay

HPLC

HPLC/MS

GC/MS

Bei der GC/MS (Gas-Chromatographie/Massenspektrometrie) wird die Auftrennung eines Gas-Chromatographiegerätes mit der Detektion eines Massenspektrometers, einem Analyseverfahren zur Bestimmung von chemischen Verbindungen mittels Ionisierung im Vakuum, kombiniert. Voraussetzung zur Anwendung der Gaschromatographie ist die Möglichkeit der Verdampfbarkeit der Substanzen, sodass nur solche mit relativ geringer Molekülmasse untersucht werden können.

Als Trägergas dienen Helium oder Stickstoff, die eine mit einer speziellen Substanz belegte Kapillarsäule durchströmen. Die zu untersuchenden Substanzen werden im Trägergas auf Grund ihrer Wechselwirkung mit der Belegsubstanz der Säule unterschiedlich stark in der Strömung verzögert und somit wieder in unterschiedliche Peaks aufgetrennt.

Hämatologische Bestimmungen

Fluoreszenz-, Impedanz, Widerstand- und/oder Streulichtmessung mittels Durchflusszytometrie sowie Mikroskopie in speziellen Zählkammern für zelluläre Messgrößen wie Erythrozyten, Leukozyten und Thrombozyten

Qualitativer Zellenachweis nach Färbung und mikroskopischer Beurteilung

Elektrophoresen

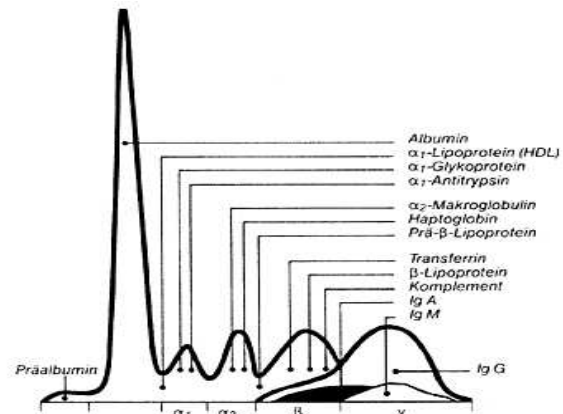
Elektrophoresen

Serumproteinelektrophorese

Auf eine Celluloseacetatfolie wird eine kleine Menge Serum aufgetragen. Proteine wandern auf diesem Träger durch ein elektrisches Gleichstromfeld, wobei die Laufgeschwindigkeit durch folgende Faktoren beeinflusst wird:

der Beweglichkeit der Proteine, definiert durch die Stärke des elektrischen Feldes sowie dem pH-Wert und der Ionenstärke des Puffers, Größe und Form des Moleküls, Elektroendosmose des Trägermediums und der Porengröße des Trägermediums.

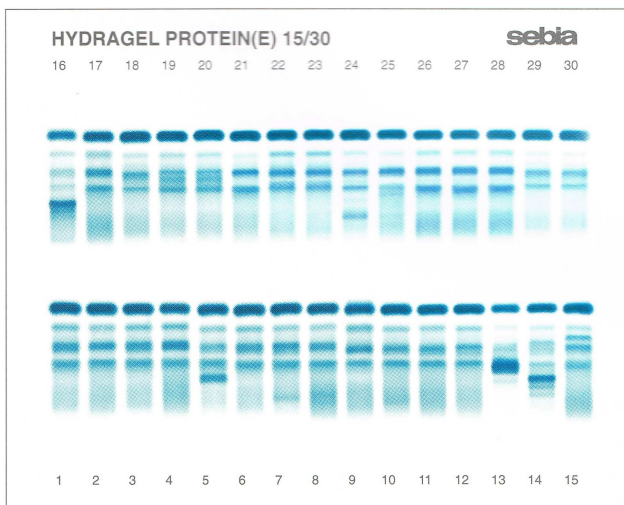
So erfolgt die Trennung auf Agarosegel bei pH 8,8 in fünf verschiedene Fraktionen, von denen das Albumin die größte und die Gamma-Globuline die geringste Wanderungsgeschwindigkeit aufweisen. Zwischen beiden ordnen sich in etwa äquidistant die alpha 1-, alpha 2-, und Beta-Globuline an. Anschließend wird mit Amidoschwarz gefärbt, entfärbt und mittels eines Densitometers ausgewertet.



Wanderung von Serumproteinen in der Acetatfolien-Elektrophorese (Abb. aus Proteindiagnostik, L. Thomas, Behring)

Indikation für die Erstellung einer Elektrophorese sind pathologische Gesamtprotein-Werte, akute und chronische Entzündungen, eine erhöhte BSG, Lebererkrankungen, nephrotisches Syndrom, v.a. monoklonale Gammopathie oder ein Antikörper-Mangel-Syndrom.

Neben der Angabe in % werden mit Hilfe der Gesamtproteinkonzentration auch die Absolutkonzentration berechnet.



Abbildungen mit freundlicher Genehmigung der Fa. Sebia

Die normale Elektrophorese zeigt fünf Fraktionen: Albumin, α_1 -, α_2 -, β - und γ -Globuline.

(Beim Einsatz einer Kapillarelektrophorese wird die β -Fraktion noch einmal in zwei Fraktionen unterteilt.) Die Fraktionen setzen sich aus folgenden Proteingruppen zusammen:

Albumin

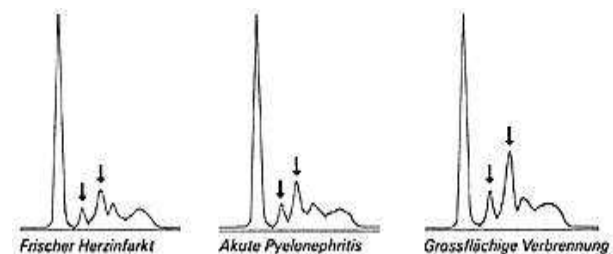
Akut-Phase-Proteine wie α_1 -Antitrypsin, α_1 -Glykoprotein, Coeruloplasmin, Haptoglobin

Lipoproteine: α_1 -, Prae- β - und β -Lipoproteine

Präalbumin und Transferrin

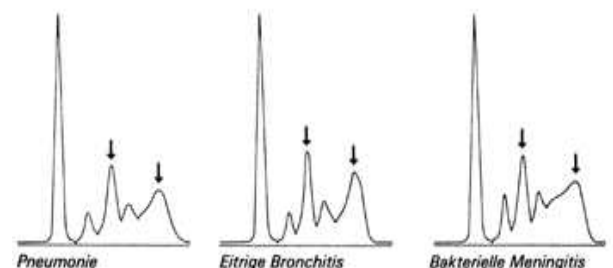
Immunglobuline: IgG, IgA, IgM

Frühstadium akuter Entzündungen



Albuminfraktion normal oder leicht vermindert, α_1 - und α_2 -Globuline vermehrt, γ -Globuline normal. Auftreten in der frühen Phase einer Infektionskrankheit, OP, Herzinfarkt, Verbrennungen

Spätstadium akuter Entzündungen

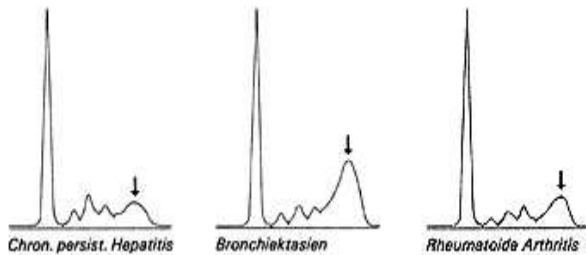


Albumin weiterhin vermindert, α_1 -, α_2 - und auch γ -Globuline vermehrt. Auftreten bei akuten In-

Elektrophoresen

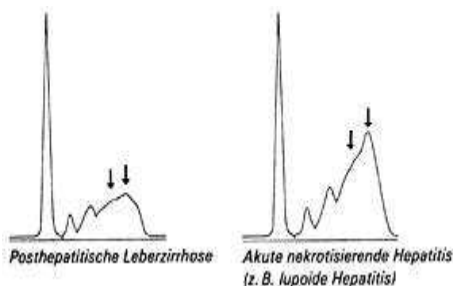
fektionskrankheiten in der späteren Phase, z. B. Pneumonie, eitrige Bronchitis, bakterielle Meningitis, Pyelonephritis oder Sepsis. Art des Erregers und die Abwehrlage des Patienten bedingen das Ausmaß der Hypergammaglobulinämie.

Chronische Entzündung



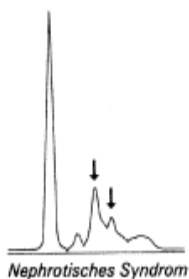
Albuminfraktion vermindert, α - und β -Globuline normal, γ -Globuline vermehrt, Auftreten nach chronischen Infektionskrankheiten, Rheumatoide Arthritis oder Autoimmunerkrankungen.

Leberzirrhose



Albumin vermindert, α -Globuline normal oder vermindert, γ -Globuline ausgeprägt vermehrt, Auftreten bei verschiedenen Formen der Leberzirrhose und chronischer Hepatitis

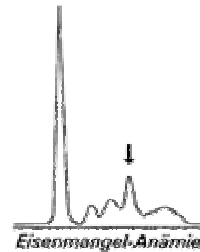
Nephrotisches Syndrom



Albumin vermindert, α_2 -Globuline stark vermehrt, β -Globuline vermehrt, α_1 - und γ -Globuline vermindert, Auftreten bei Nierenerkrankun-

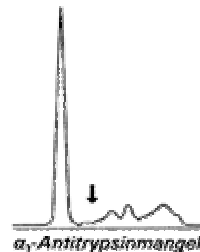
gen mit glomerulärer Schädigung und Eiweißverlusten im Urin von mehr als 3 g/Tag.

Chronische Eisenmangel-Anämie



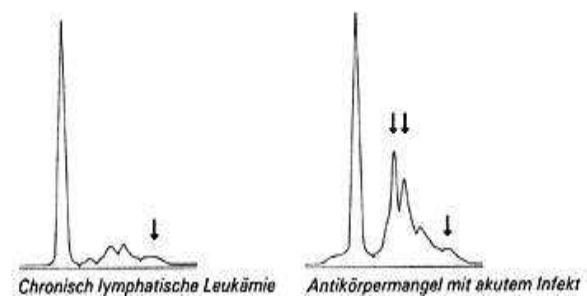
Anstieg der β -Globuline, verursacht durch eine Vermehrung des Transferrins.

Hereditärer Alpha-1-Antitrypsin-Mangel



Deutlich verminderte α_1 -Globulin-Fraktion durch Fehlen von α_1 -Antitrypsin. Gehäuft sind Infekte der Atemwege zu beobachten.

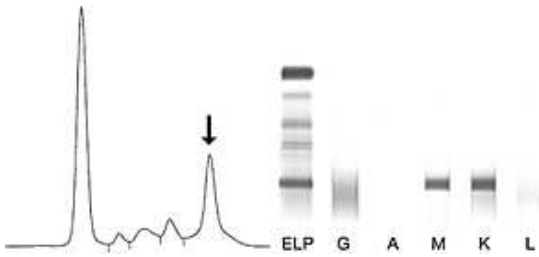
Antikörpermangelsyndrome



Verminderung der γ -Globuline durch Antikörpermangel: angeborenes Antikörpermangel-Syndrom oder erworbener Antikörpermangel durch Erkrankungen.

Elektrophoresen

M-(Myelom)-Gradienten oder Störungen



Alle schematischen Darstellungen sind der Roche Broschüre „Normbereiche für Kinder und Erwachsene“ entnommen.

Schmalbasige Fraktion in der Proteinauftrennung, als M-Gradient (Myelomgradient) bezeichnet. Ursächlich kann eine Monoklonale Gammopathie (Plasmozytom oder Morbus Waldenström) vorliegen. Bei Verwendung von Plasma statt Serum sieht man einen Fibrinogen-Peak zwischen β - und γ -Globulinbereich

Kapillarelektrophorese

Die Kapillarelektrophorese ist ein spezielles elektrophoretisches Trennverfahren, bei dem die Trennung in mit Elektrolytlösung gefüllten Kapillaren erfolgt. Durch Anlegen von Hochspannung werden geladene Moleküle auf Grund unterschiedlicher Ladungszahl und Mobilität getrennt. Bei der Kapillarelektrophorese überlagert der elektroosmotischer Fluss (EOF) meist die elektrophoretische Wanderung und wird im UV-Bereich photometrisch detektiert. Die im Strahlengang befindliche Quarzglaskapillare dient dabei selbst als Küvette.

Die Probenvolumina betragen nur wenige Nanoliter. Typische Analysenzeiten liegen zwischen zwei und zehn Minuten, zudem ist die Möglichkeit der Automatisierung besser als bei der herkömmlichen Elektrophorese. Augenblickliche Anwendungsmöglichkeiten sind die klassische Serumelektrophorese (cave: β -Fraktion ist in zwei Fraktionen unterteilt), die Hämoglobinelektrophorese, die Immunfationselektrophorese sowie die Bestimmung von CDT (Carbohydrate Deficient Transferrin).

Lipoproteinelektrophorese

Die Lipoproteinelektrophorese beruht auf der elektrophoretischen Auftrennung und qualitativen Bewertung der Lipoproteine. Diese müssen mit den quantitativen Bestimmungen nicht vollständig übereinstimmen.

Bei Auftrennung in der Lipoproteinelektrophorese bleiben die *Chylomikronen*, tropfenförmige Fettpartikel von 0,5 - 1,0 μm Durchmesser, an der Auftragsstelle liegen. Chylomikronen erreichen über die Lymphe des Darms den Blutkreislauf und über ihn Leber. Sie bestehen zu ca. 90 Prozent aus Triglyceriden und zu etwa Prozent aus Cholesterin. Chylomikronen werden durch Abspaltung der Triglyceride zu kleineren Chylomikronen-Remnants abgebaut. Nach achtstündiger Nahrungskarenz sind keine Chylomikronen im Blut mehr nachweisbar.

VLDL (Very-Low-Density-Lipoproteins) und IDL (Intermediate-Density-Lipoproteins) wandern in der prä-beta-Bande, LDL (Low Density Lipoproteins) in der beta-Bande und HDL (High-Density-Lipoproteins) in der alpha-Bande. Indikationen für die Lipoproteinelektrophorese sind die Eingruppierung einer Fettstoffwechselstörung nach Fredrickson sowie der Ausschluss bzw. Hinweis auf die gefährliche Dysbetalipoproteinämie (Typ III Hyperlipidämie), die bei gleichzeitiger Vermehrung von Cholesterin und Triglyceriden möglich ist. Weitere Einzelheiten finden sich im Kapitel „Fettstoffwechsel“. Die quantitative Auswertung erfolgt dann mit Hilfe eines Densitometers.

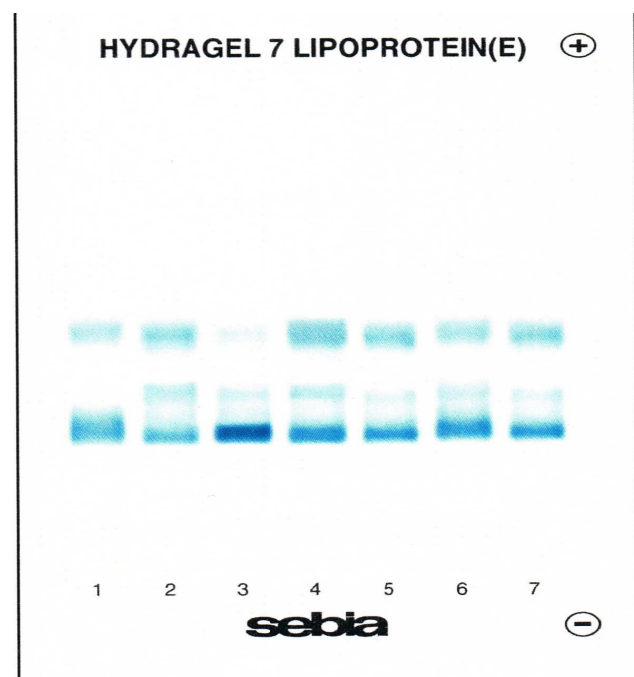
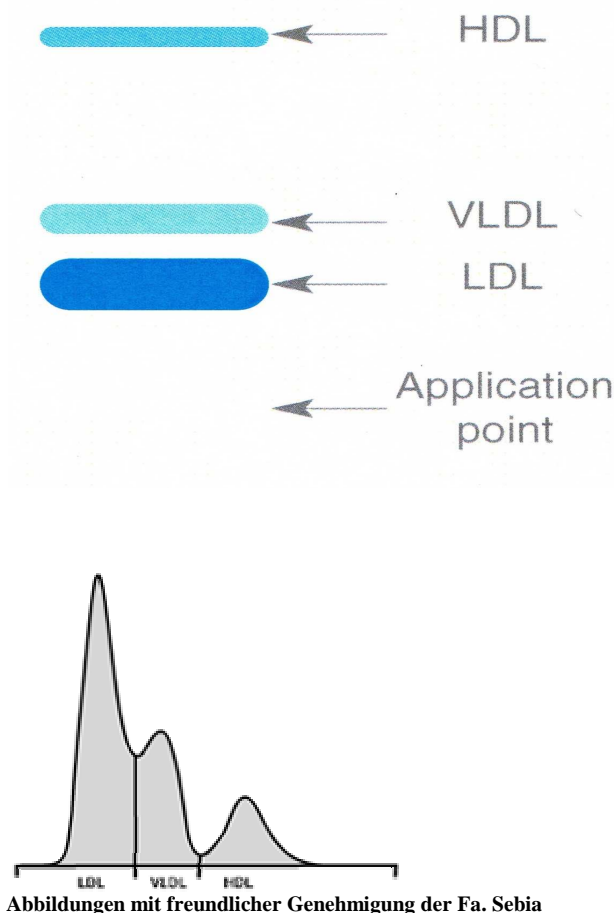


Abbildung mit freundlicher Genehmigung der Fa. Sebia

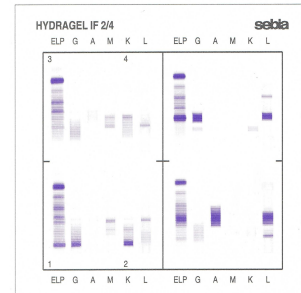
Elektrophoresen



Abbildungen mit freundlicher Genehmigung der Fa. Sebia

Immunfixationselektrophorese

Das Prinzip der Immunfixationselektrophorese ist eine elektrophoretische Trennung der Proteine in Serum oder Urin und eine sich anschließende Immunreaktion mit der Bildung von Antigen-Antikörperpräzipitaten. Dabei werden gewöhnlich sechs unterschiedliche „Spuren“ für die verschiedenen Antiseren verwendet. Entlang der Wanderungsachse der Proteine bilden sich Antigen-Antikörperkomplexe, die in der Porenstruktur des Gels festgehalten werden. Auf die erste Elektrophoresespur wird ein reines Proteinfällungsmittel gegeben, womit man eine Referenzelektrophorese des Patienten erhält. Auf die restlichen fünf Spuren werden Antikörper gegen Immunglobulin A, G und M sowie die beiden Leichtketten Kappa und Lambda gegeben. Durch Auswaschen aus dem Gel werden die löslichen, nicht am Gel fixierten Proteine mit NaCl entfernt. Anschließend wird das Gel getrocknet und dann mit einem proteinspezifischen Farbstoff gefärbt, der so die spezifischen Präzipitationsbanden sichtbar macht.



Serum Nr. 1
Triklonale Gammopathie IgG Kappa, IgM Kappa und IgM Lambda.

Serum Nr. 2
Monoklonale Gammopathie IgA Lambda verbunden mit einer freien Lambda-Leichtkette, zu bestätigen mit den Hydrigel Bence Jones Kits (gegebenenfalls mit IgD bzw. IgE).

Serum Nr. 3
Biklonale Gammopathie IgM Kappa und IgM Lambda.

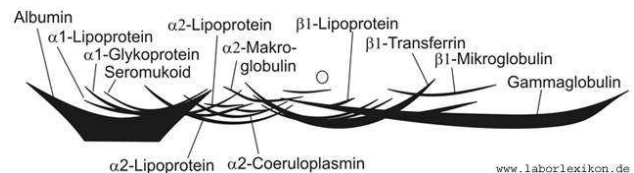
Serum Nr. 4
Monoklonale Gammopathie IgG Lambda verbunden mit einer freien Lambda-Leichtkette, zu bestätigen mit den Hydrigel Bence Jones Kits (gegebenenfalls mit IgD bzw. IgE).

Abbildung mit freundlicher Genehmigung der Fa. Sebia

Eine Interpretation der Ergebnisse erfolgt durch optischen Vergleich der spezifischen Proteinbanden mit dem elektrophoretischen Muster des Referenzproteins (SPE). Bei **monoklonalen** Gammopathien findet man bei der betroffenen Immunglobulinklasse und der entsprechenden Leichtkette jeweils korrespondierend scharfe Banden, während **polyklonale** Gammopathien eine diffuse Anfärbung über den gesamten Bereich zeigen.

Immunelektrophorese

Heute nicht mehr gebräuchlich ist die ältere Variante der Immunfixation, die Immunelektrophorese; sie ist eine Kombination von Eiweiß-Elektrophorese und Immunodiffusion. Zunächst erfolgt wie bei der Immunfixation eine elektrophoretische Auftrennung der Proteinkomponenten in Agarosegel. Dieser schließt sich dann die Immundiffusion eines polyvalenten (gegen alle Plasmakomponenten gerichteten) oder monovalenten (z. B. nur gegen IgG gerichteten) Immunsersums aus einer Rille entlang der Wanderungsrichtung der Proteine an.



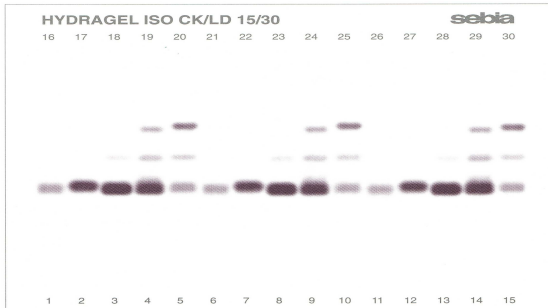
Es kommt zu einer Ausbildung von typischen Präzipitationslinien bei Auftreffen auf die elektrophoretisch aufgetrennten Proteine des Patientenserums.

Isoenzymelektrophorese

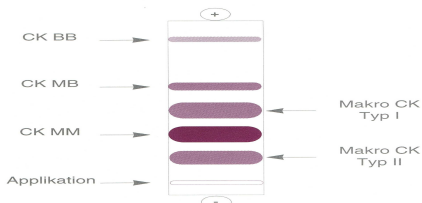
Enzyme, die die gleiche biochemische Reaktion katalysieren, sich jedoch auf Grund ihrer Organherkunft, ihren physikalischen Eigenschaften und ihrer Eiweißstruktur unterscheiden, können

Elektrophoresen

durch elektrophoretische Methoden getrennt werden. Die Differenzierung von Isoenzymen mittels Elektrophorese wird bei der CK, bei der Alkalischen Phosphatase sowie seltener der LDH und Amylase eingesetzt. Indikationen sind meist entsprechend erhöhte Enzymwerte bei Screeninguntersuchungen.



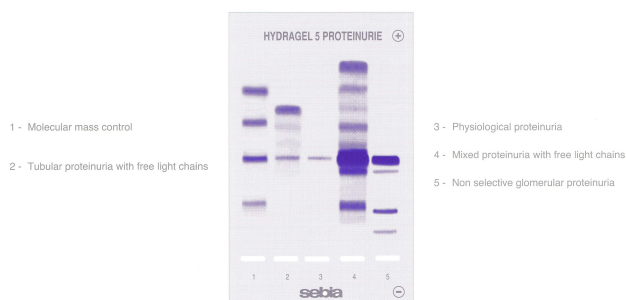
Mobilität der verschiedenen Kreatinkinase-Isoenzyme bei der Elektrophorese



Abbildungen mit freundlicher Genehmigung der Fa. Sebia

DISC-Elektrophorese

Die Natrium-Dodecyl-Sulfate-Polyacrylamid-Gelegradienten-Elektrophorese (SDS-PAGE) oder DISC-Elektrophorese (Elektrophorese in diskontinuierlichem Polyacrylamidgel) wird zur Differenzierung einer nachgewiesenen Proteinurie eingesetzt. Urinproteine erhalten durch SDS gleiche negative Ladung und die Trennung erfolgt auf Grund ihrer unterschiedlichen Größe.



MOBILITY OF THE MAJOR URINARY PROTEINS



Es ergibt sich folgende renal bedingte Einteilung:

Boesken I-III: glomeruläre Proteinurie untersch. Selektivität (Glomerulonephritis)

Boesken IV: mikromolekular tubulär (Nephritis, akutes Nierenversagen)

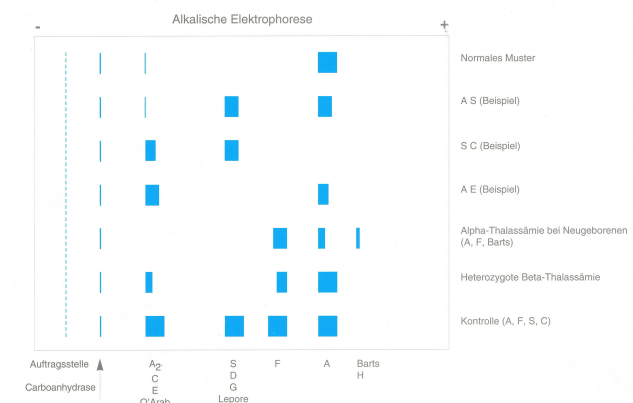
Boesken V: unselektiv glomerulär und komplett tubulär (chron. Glomerulo+tub. Schädigung)

Boesken VI: partiell mikromolekular und unselektiv glomerulär (diabetische Nephropathie)

Zu den extrarenal bedingten Proteinurien gehört eine Paraproteinurie, Myoglobinurie oder Hämaturie.

Hämoglobinelektrophorese

Die verschiedenen Hämoglobine werden in der Hämoglobinelektrophorese auf Grund ihrer unterschiedlichen Wanderungsgeschwindigkeit im elektrischen Feld aufgetrennt. Diese Wanderungsgeschwindigkeit hängt von der elektrischen Ladung in Abhängigkeit der Struktur, bzw. Aminosäuresequenz der Globinketten des betreffenden Hämoglobins ab. Man unterscheidet eine alkalische und saure Gelelektrophorese.



Abbildungen mit freundlicher Genehmigung der Fa. Sebia



Enzyme

Enzyme

Alle nachfolgend genannten Referenzbereiche beziehen sich auf eine Messtemperatur von 37 °C, die Umstellung erfolgte 2006 nach den IFCC-Richtlinien (International Federation of Clinical Chemistry).

Gamma-GT

GGT, Gamma-GT (Gamma-Glutamyl-Transferrase) ist ein in allen Organen vorkommendes Enzym. Erhöhte Konzentration im Serum weisen immer auf eine Leberzellschädigung oder eine Schädigung der Gallenwege hin.

Die Gamma-GT ist der empfindlichste Parameter zur Bestimmung von Leberschäden insbesondere bei Hepatitis und Alkohol-Abusus.

Normbereich: Mann < 60 U/l, Frau < 40 U/l

Das Enzym katalysiert folgende Reaktion:

*Glutamyl-Carboxy-Nitroanilid + Glycylglycin \rightleftharpoons Glutamyl-Glycylglycid + Carboxy-Nitroanilin
Carboxy-Nitroanilin ist gelb gefärbt*

GOT/AST

Die Glutamat-Oxalacetat-Transaminase, abgekürzt GOT, auch Aspartat-Amino-Transferase (ASAT) genannt, ist ein Enzym mit höchsten Konzentrationen im Herzmuskel, im Skelettmuskel und in der Leberzelle.

Erhöhte Werte finden sich bei Erkrankungen der Leber- und Gallenwege, beim frischen Infarkt und Erkrankungen der Muskulatur.

Normbereich:

Mann < 50 U/l, Frau < 35 U/l

Das Enzym katalysiert folgende Reaktion:

Ketoglutarat + Aspartat \rightleftharpoons ^{GOT} \rightleftharpoons Glutamat + Oxalacetat

Oxalacetat + NADH + H⁺ \rightleftharpoons ^{LDH} \rightleftharpoons Pyruvat + NAD⁺

Die NADH-Abnahme ist photometrisch bestimmbar und proportional zur Enzymaktivität.

GPT/ALT

Die Glutamat-Pyruvat-Transaminase, abgekürzt GPT, auch Alanin-Aminotransferase (ALAT) genannt, kommt in höchster Konzentration in der Leberzelle vor, aber auch in Skelett- und Herzmuskulatur. Schon geringe Zellschädigungen können zu erhöhten Blutwerten führen. Erhöhte Werte finden sich bei Erkrankungen der Leber- und Gallenwege, insbesondere Virushepatitis, Mononukleose und toxischen Leberschä-

digungen im Kombination mit erhöhten GGT- und - geringer - erhöhten GOT (ASAT)-Werten.

Normbereich: Mann < 50 U/l, Frau < 35 U/l

Das Enzym katalysiert folgende Reaktion:

*Ketoglutarat + Alanin \rightleftharpoons ^{GPT} \rightleftharpoons Glutamat + Pyruvat
Pyruvat + NADH + H⁺ \rightleftharpoons ^{LDH} \rightleftharpoons Lactat + NAD⁺*

Die NADH-Abnahme ist photometrisch bestimmbar und ist proportional zur Enzymaktivität.

De-Ritis-Quotient

Der De-Ritis-Quotient, der Quotient GOT durch GPT, lässt eine Aussage über die Schwere einer Leberzellschädigung zu. Die GPT (ALT) ist leberspezifisch und weist ihre höchste Aktivität im Zytoplasma der Zellen auf. Die GOT (AST) ist nicht leberspezifisch und liegt überwiegend in den Mitochondrien, weniger im Zytoplasma vor. Je mehr mitochondriale Enzyme, also GOT freigesetzt werden, desto schwerwiegender ist die Leberschädigung.

Ein De-Ritis-Quotient < 1 spricht also für einen eher geringen Leberschaden, ein großer Quotient > 1 für einen eher schwereren Leberschaden bei chronische Hepatitis oder Leberzirrhose. Der De-Ritis-Quotient kann auch bei einem akutem Herzinfarkt (GOT > GPT) erhöht sein. Die Berechnung des De-Ritis-Quotienten ist nur bei hohen GOT/GPT-Werten sinnvoll.

Normbereich: 0,6 - 0,8

Alkalische Phosphatase

Die Alkalische Phosphatase (AP) kommt in allen Körperzellen vor, insbesondere in Knochen- und Lebergewebe. Die AP zeigt zusammen mit der Gamma-GT eine Cholestase an.

Im Kindesalter sind erhöhte Werte bedingt durch Knochenwachstum (s. Ostase) oder im letzten Drittel der Schwangerschaft bedingt durch Produktion in der Plazenta (s. PLAP) als physiologisch anzusehen. Pathologisch erhöhte Werte finden sich bei Gallenwegserkrankungen, Knochenkrankungen, Knochenmetastasen.

Erniedrigte Werte treten bei Erkrankungen des Skelettsystems und bei Vitamin-D-Intoxikation auf.

Altersabhängiger Normbereich:

Mann 40 – 130 U/l, Frau 35 -105 U/l

Das zu bestimmende Enzym katalysiert eine Reaktion, bei der ein stabiler Farbstoff entsteht.

p-Nitrophenylphosphat + H₂O \rightarrow AP \rightarrow Phosphat + Nitrophenol

Dieser ist photometrisch messbar.



Enzyme

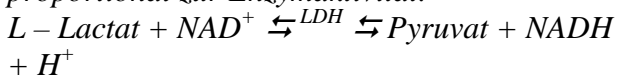
LDH/HBDH

Die LDH besteht aus fünf verschiedenen Isoenzymen. Im Herzmuskel und den roten Blutkörperchen findet sich vorwiegend LDH 1 und LDH 2, in Milz, Lunge und Lymphknoten LDH 3 und in Leber und Muskel LDH 4 und LDH 5.

Stärker erhöhte LDH-Werte finden sich dementsprechend bei Hämolyse, Herzinfarkt, Lebererkrankungen, malignen Tumoren, letztlich bei allen Erkrankungen, bei denen es zu einer Zellschädigung kommen kann, ohne jedoch spezifisch zu sein. Körperliche Anstrengung oder Sport kann ebenfalls die LDH-Werte erhöhen. Zur Spezifizierung der LDH kann auch die HBDH (alpha-Hydroxy-Butyrat-Dehydrogenase = alpha-HBDH)-Aktivität im Blut bestimmt werden. Die HBDH-Aktivität entspricht der von LDH 1 und LDH 2.

Normbereich: LDH beträgt altersabhängig < 250 U/l, HBDH 72 bis 182 U/l.

Das Enzym katalysiert eine Reaktion bei der NAD zu NADH reduziert wird. Die NADH-Zunahme ist photometrisch bestimmbar und ist proportional zur Enzymaktivität.



Cholinesterase

Die CHE ist ein wichtiger Parameter für die Untersuchung der Leberfunktion. Erhöhte Werte treten bei Diabetes mellitus, Nierenfunktionsstörungen, Fettstoffwechselerkrankungen und koronaren Herzkrankheiten auf.

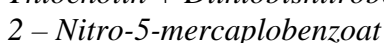
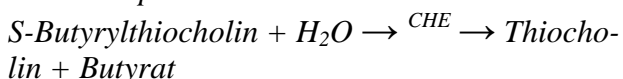
Erniedrigte Werte sind bei Intoxikation durch Insektizide, chronischer Leberstauung, Lebertumoren, -zirrhose, Virushepatitis und Leukämie zu beobachten.

Altersabhängiger Normbereich:

Mann 4,6 bis 11,5 kU/l, Frau 3,9 bis 10,8 kU/l

Das zu bestimmende Enzym katalysiert eine Reaktion bei der ein stabiler Farbstoff entsteht.

Dieser ist photometrisch messbar.



Dibucainzahl

Hemmung atypischer CHE- Varianten:

Die Aktivität der Cholinesterase wird ohne und mit Zusatz von Dibucain gemessen und als pro-

zentualer Anteil ausgegeben. Ein erhöhtes Nar-koserisiko (Succinylcholin-Sensitivität) findet sich bei erniedrigter Dibucainzahl. Untersuchung wird nur selten eingesetzt.

Normbereich: 70 – 90 %

Lipase

Die Bildung der Lipasen erfolgt in der Bauchspeicheldrüse. Ihre Aufgabe ist die Spaltung der Nahrungsfette, womit erst deren Aufnahme aus dem Darm in das Blut ermöglicht wird. Die Bestimmung der Lipase erfolgt bei unklaren Oberbauchbeschwerden. Sie ist der empfindlichste Parameter einer akuten Pankreatitis. Bei einer akuten Pankreatitis steigt die Lipase an und ist bereits einige Stunden nach Einsetzen der Schmerzen erhöht. Auch bei Rezidiven einer chronischen Pankreatitis sowie bei Magengeschwüren, Zwölffingerdarmgeschwüren, Divertikeln, Gallenblasenentzündungen oder einem Darmverschluss findet man erhöhte Werte.

Normbereich: 13-60 U/l bei Erwachsenen

Die Bestimmung erfolgt photometrisch über den Substratumsatz der in der Probe befindlichen Lipase.

Amylase

Die Alpha-Amylase gehört zu den Verdauungsenzymen, die Stärke und Glykogen abbauen. Man unterscheidet Speichel-Amylase und Pankreas-Amylase. Die Bestimmung der Amylase erfolgt bei unklaren Oberbauchbeschwerden. Bei einer akuten Pankreatitis steigt die Amylase frühestens zwei Stunden nach Einsetzen der Schmerzen über 150 U/l an. 1-2 Tagen nach Abklingen der klinischen Symptome sinkt die Aktivität im Plasma wieder unter den Normbereich von 110 U/l bei Erwachsenen. Ein kleiner Teil der Patienten weist eine sogenannte Makroamylase, die aufgrund ihrer Größe nicht renal ausgeschieden wird, auf und die deshalb zu einer Erhöhung der Amylase im Plasma auch ohne Pankreatitis führen kann. Der Nachweis einer Makroamylase hat keine klinische Bedeutung.

Normbereich: bis 110 U/l

Die Bestimmung erfolgt photometrisch mit zahlreichen Methoden.



Enzyme

Saure Phosphatase

Die fünf Isoenzyme der Sauren Phosphatase (SP) sind in fast allen Zellen, insbesondere der Prostata, aber auch Knochen, Erythrozyten und Thrombozyten nachweisbar. Der Tartrat-hemmbarbare Anteil der SP stammt überwiegend aus der Prostata und wird als Prostata-SP bezeichnet.

Erhöhte Werte finden sich dementsprechend bei Knochentumoren oder Knochenmetastasen, Prostata-tumoren und seltenen Stoffwechselerkrankungen wie dem M. Gaucher. Die Bestimmung wird heutzutage nur noch wenig eingesetzt und durch speziellere Verfahren ersetzt.

Geschlechtsabhängiger Normbereich:

Mann: < 6,6 U/l, Frau: < 6,5 U/l

GLDH (Glutamat-Dehydrogenase)

LAP (Leucin-Aminopeptidase)

Bis vor einigen Jahren wurden die beiden folgenden Enzyme zur weiteren Differentialdiagnostik bei Leber- und Gallenerkrankungen eingesetzt. Da die Industrie jedoch mangels ausreichender Nachfrage diese Tests nicht mehr für Großgeräte produziert, stehen sie im Routinelabor nicht mehr zur Verfügung und werden hier nur der Vollständigkeit halber erwähnt.

GLDH (Glutamat-Dehydrogenase)

Als ausschließlich intramitochondrial in den Hepatozyten lokalisiertes Enzym ist eine Zunahme der GLDH im Blut ausschließlich durch eine Schädigung dieser Zellen hervorgerufen und deutet somit auf einen besonders schweren Leberschaden hin. Sie erlaubt eine Beurteilung von Schwere und Ausmaß einer akuten Leberparenchymschädigung.

Altersabhängiger Normbereich:

Mann bis 7 U/l, Frau bis 5 U/l

Untersuchung wird praktisch nicht mehr eingesetzt!

LAP (Leucin-Aminopeptidase)

Erhöhte Werte der LAP, einem Enzym des Proteinstoffwechsels, finden sich bei schweren Lebererkrankungen oder Cholestase aufgrund von Tumoren oder Gallensteinen

Geschlechtsabhängiger Normbereich:

Mann: 20-35 U/l, Frau: 16-32 U/l

Untersuchung wird praktisch nicht mehr eingesetzt!



Weitere Stoffwechselfparameter

Diverse Stoffwechselfparameter

Bilirubin

Bilirubin entsteht in der Leber, der Milz und im Knochenmark beim Abbau des Häm-Anteils des Hämoglobins. Bilirubin ist das gelbe Abbauprodukt des Hämoglobins; es wird in der Leber an Glucuronsäure konjugiert, mit der Galle in den Darm ausgeschieden und zum Teil dort rückresorbiert (enterohepatischer Kreislauf).

Man unterscheidet zwischen noch unkonjugiertem, indirektem und noch an Albumin gekoppeltem von direktem, an Glucuronsäure konjugiertem Bilirubin, welches wasserlöslich ist und über die Niere ausgeschieden werden kann.

Sind die Gallenwege z.B. durch einen Gallenstein oder Tumor verlegt, sammelt sich das direkte Bilirubin im Blut an und wird schließlich mit dem Urin über die Nieren ausgeschieden.

Die Bestimmung des Gesamtbilirubins erfolgt nach der sog. DPD-Methode (2,5-Dichlorphenyl-Diazoniumsalz), die des direkten Bilirubin mit dem photometrischen Test nach Jendrassik-Grof.

Normbereich Gesamtbilirubin: bis 1,1 mg/dl, eine Differenzierung erfolgt nur bei Gesamt-Bilirubin-Werten von mehr als 1,8 mg/dl.

Normbereich direktes Bilirubin: bis 0,3 mg/dl
Vorwiegend erhöhtes direktes (konjugiertes) Bilirubin findet sich bei:

Hepatitis, Leberzirrhose, Cholestase, Medikamente, Dubin-Johnson-Syndrom, Rotor-Syndrom

Normbereich indirektes Bilirubin: bis 0,8 mg/dl
Erhöhtes indirektes (unkonjugiertes) Bilirubin findet sich bei:

hämolytischer Anämie, Icterus neonatorum, M. Meulengracht, Crigler-Najjar-Syndrom

Die Anwesenheit des rot-orange-farbenen direkten Bilirubins und seinen Abbauprodukten führt zu einer auffälligen Dunkelfärbung des Urins.

Normbereich: bis 1,1 mg/dl

Chronische angeborene Hyperbilirubinämien Crigler-Najjar-Syndrom

Das Crigler-Najjar-Syndrom ist eine genetisch determinierte Konjugationsstörung des Bilirubins in der Leber und wird durch einen Enzymdefekt verursacht, und zwar der Bilirubin-UDP-Glukuronyltransferase. Diese ist für die Bilirubinausscheidung verantwortlich.

1. Crigler-Najjar-Syndrom Typ I

Das Konjugationsenzym (Bilirubin-UDP-Glukuronyltransferase) fehlt vollständig. Folge ist eine indirekte Hyperbilirubinämie (über 20-fach), als Säugling resultiert ein Kernikterus mit neurologischen Störungen. Betroffene Patienten versterben unbehandelt in den ersten Lebensjahren. Labormäßig zeigt sich eine Erhöhung des indirekten Bilirubins. Als Kurzzeittherapie kann Phenobarbital als hepatischer Enzyminduktor eingesetzt werden und so den Bilirubinspiegel senken. Kurativ kommt eine Lebertransplantation in Frage.

2. Crigler-Najjar-Syndrom Typ II (Synonym: Arias-Syndrom)

Das Konjugationsenzym ist in seiner Aktivität deutlich vermindert. Der Ikterus (indirektes Bilirubin auf weniger als 20-fach erhöht) tritt erst in höherem Alter auf; meist keine klinische Symptomatik. Labormäßig zeigt sich eine Erhöhung des indirekten Bilirubins ohne Hämolysezeichen, Leberwerte sind normal. Therapeutisch wird eine Verminderung des Ikterus durch Enzyminduktion z.B. mit Phenobarbital versucht.

Dubin-Johnson-Syndrom

Das Dubin-Johnson-Syndrom ist eine sehr seltene Störung der Ausscheidung des konjugierten Bilirubins durch die Gallenkapillarmembran der Leberzelle mit der Folge vermehrter Speicherung in der Leber und Rückstau direkten Bilirubins in das Blut. Frauen sind davon häufiger betroffen als Männer, eine Therapie ist nicht nötig. Die Einnahme von Östrogenen ist kontraindiziert.

Die Erkrankung manifestiert sich zwischen dem 10. und 25. Lebensjahr durch einen Ikterus mit milder intermittierender Hyperbilirubinämie mit Erhöhung des direkten Bilirubins. Im Urin lässt sich Koproporphyrin I nachweisen.

Rotor-Syndrom

Das Rotor-Syndrom ist eine autosomal rezessiv vererbte Störung der hepatischen Bilirubinaufnahme und -speicherung und führt zu einem milden Ikterus (Bilirubin < 8-fach der oberen Normgrenze), der meist vor dem 20. Lebensjahr auftritt.

Man findet ein erhöhtes direktes Bilirubin ohne Hämolysezeichen und Erhöhung von Transaminasen oder Cholestasezeichen.



Weitere Stoffwechselfparameter

M. Meulengracht

Ursache des Morbus Meulengracht ist eine verminderte Aktivität der UDP-Glukuronyltransferase und eine somit reduzierte Ausscheidung des unkonjugierten Bilirubins. Die Folge daraus ist ein erhöhter Bilirubin-Serumspiegel. Es handelt sich um eine hereditäre Transport- und Stoffwechselstörung von Bilirubin in der Leber, die jedoch klinisch ohne Bedeutung ist.

Die Patienten, immerhin ca. 5 % der Bevölkerung, haben einen intermittierenden, leichten Sklerenikterus, der sich nach einer Gastroenteritis, Alkoholkonsum am Vortag oder Fasten zum ersten Mal - in der Regel nicht vor der Pubertät - manifestiert. Eine klinische Bedeutung der ansonsten harmlosen Stoffwechselanomalie könnte in einem gestörten Metabolismus von Medikamenten oder einem prolongierten Ikterus bei gleichzeitig bestehenden Leberkrankheiten bestehen.

Im Labor findet man eine leichte indirekte Hyperbilirubinämie bis auf das 3- bis 5-fache der oberen Normgrenze. Zur Diagnosesicherung ist die Bestimmung des UGT1A1-Promoter-Polymorphismus zu empfehlen.

Harnsäure

Harnsäuren werden sowohl mit der Nahrung aufgenommen als auch im Körper produziert und zum größten Teil über die Niere ausgeschieden. Harnsäure ist das Endprodukt des Purinstoffwechsels. Zu erhöhten Harnsäurekonzentrationen in Serum und Urin kommt es sekundär bei der Gicht, überdurchschnittlich häufig vergesellschaftet mit Adipositas, Diabetes mellitus, Hypertonie und Hyperlipidämie, sowie bei verschiedenen Erkrankungen des blutbildenden Systems (Zellabbau). Aber auch Medikamente, Alkohol oder Fasten können einen Gichtanfall verursachen. Bei der primären Form der Gicht wird nicht genügend Harnsäure über die Niere ausgeschieden. Seltener kann es auch durch eine Überproduktion von Harnsäure zu einer primären Gicht kommen. Nach mehreren Gichtanfällen kann sich eine Arthritis urica im Großzehengrundgelenk herausbilden. Verminderte Harnsäurespiegel können therapeutisch bei Allopurinol-Gabe, als Nebenwirkung anderer Medikamente oder bei angeborenen Enzymdefekten auftreten.

Abhängig von der Ernährung kann der Harnsäuregehalt sehr stark schwanken, unauffällige

Harnsäurewerte nach einem Anfall schließen eine Gicht nicht aus.

Normbereich: Männer 2,2 bis 7,8 mg/dl,

Frauen 2,0 bis 6,5 mg/dl.

Der Nachweis erfolgt durch die enzymatische Spaltung der Harnsäure (Uricase) und die anschließende Bestimmung des gebildeten H₂O₂.

Lactat

Lactat ist das Salz der Milchsäure. Es wird bei der anaeroben Glykolyse gebildet und ist das Endprodukt des anaeroben Glukosestoffwechsels. In der Leber wird es zu Kohlendioxid und Wasser metabolisiert oder zu Glukose resynthetisiert.

Bei Sport oder körperlicher Anstrengung kann die Lactatproduktion auf ein Vielfaches ansteigen, sich aber danach innerhalb einer Stunde wieder normalisieren. In der Sportmedizin repräsentiert die aerobe-anaerobe Schwelle das maximale Laktat-Steady-State. Bei länger dauernden Belastungen oberhalb der anaeroben Schwelle steigt dann die Laktatkonzentration im Blut und führt zum Leistungseinbruch.

Lactatanstiege ohne gleichzeitige metabolische Azidose werden als Hyperlactatämie bezeichnet. Im Unterschied zur Hyperlactatämie ist die Lactatidose eine schwere Komplikation bei Patienten mit Schock oder schweren Intoxikationen, bei denen die Stoffwechselregulation komplett entgleist ist.

Erhöhte Lactatwerte im Liquor weisen auf eine bakterielle Meningitis hin und ermöglichen eine Differenzierung zwischen bakterieller und viraler Meningitis.

Normbereich im Blut: Erwachsener < 22,0

mg/dl, Neugeborene < 26,0 mg/dl

Die Bestimmung erfolgt enzymatisch.

Homocystein

Homocystein ist eine in der Nahrung nicht vorkommende potentiell toxische Aminosäure. Sie entsteht bei der Demethylierung der essentiellen Aminosäure Methionin und zirkuliert im Blut in freier und gebundener Form. Aufgabe des Homocysteins ist die Übertragung von Methylgruppen, einer wichtigen Funktion zur Bildung der sog. essentiellen Aminosäuren.

Zur weiteren Verstoffwechslung und Abbau des Homocysteins sind Vitamin B₆, B₁₂ und Folsäure notwendig. Daher kommt es bei einem Mangel an Vitamin B₆, B₁₂ und Folsäure zu ei-



Weitere Stoffwechselfparameter

ner Anreicherung von Homocystein, weil es nicht mehr vollständig abgebaut werden kann. Hohe Homocysteinspiegel im Blut korrelieren stark mit Mangel an Vitamin B6, B12 und Folsäure. Als toxische Substanz wirkt Homocystein pathologisch durch eine erhöhte Plaquebildung und oxidative Schädigung der Endothelzellen sowie der Bildung hoch reaktiver Radikale.

Ein erhöhter Homocysteinspiegel wird für die Entwicklung von Gefäßerkrankungen verantwortlich gemacht; bereits bei nur gering erhöhten Werten steigert sich das Risiko für Atheroskleroseerkrankungen um ein Vielfaches. Zusätzlich sind hohe Plasmaspiegel von Homocystein ein Risikofaktor für osteoporosebedingte Frakturen. Daher kann es bei erhöhten Homocysteinspiegeln zu folgenden Krankheitsbildern kommen:

Schlaganfall bei fortschreitender Atherosklerose, Herzinfarkt bei niedrigem sonstigen Risikoprofil, KHK, Periphere arterielle Verschlusskrankheit (PAVK) und Frakturen

Homocystein ist demnach neben Cholesterin, Triglyceriden, Lp(a), CRP, Apo B100 und Fibrinogen als weiterer unabhängiger Prognosefaktor für die Atherosklerose zu sehen und sollte im Zusammenhang mit Vitamin B6, B12 und Folsäure beurteilt werden. Ursachen eines erhöhten Homocysteinspiegels können – insbesondere bei älteren Menschen – alimentär oder genetisch (**Methylentetrahydrofolat-Reduktase=MTHFR-Mutation**) bedingt sein.

Vitaminmangel, insbesondere der von Vitamin B6, Vitamin B12 und Folsäure, erhöht das Risiko einer Hyperhomocysteinämie. Daher ist eine ausgewogene Ernährung mit grünem Gemüse, Nüssen, Vollkorngetreide, Bohnen, Fleisch, Milchprodukten und Sauerkraut die beste Prophylaxe, eine Substitution der entsprechenden Vitamine kann bei erhöhtem Homocysteinspiegel erwogen werden.

Für die Bestimmung des Homocysteins (mittels EIA) werden ca. 4 ml frisches Plasma (EDTA, Citrat, NaF/Oxalat, Heparin) oder frisches Serum benötigt. Es sollte unbedingt beachtet werden, dass Homocystein aus Erythrozyten freigesetzt werden kann (Anstieg um ca. 10% pro Stunde) und daher nur sofort zentrifugiertes Vollblut geeignet ist. Eine längere Lagerung bei 4 ° C bis zu drei Tagen ist nur mit Serum oder Plasma möglich.

Normbereich: bis 10 µmol/l

ADMA (asymmetrisches Dimethylarginin)

ADMA oder asymmetrisches Dimethylarginin entsteht durch Methylierung der Aminosäure Arginin. ADMA ist an der Produktion von Stickstoffmonoxid beteiligt; es wird renal eliminiert und metabolisiert. Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion, Diabetes, Hypertonie und Rauchern steigen die ADMA-Werte deutlich an.

Erhöhte ADMA-Spiegel führen zu einer Inaktivierung von Stickstoffmonoxid und verhindert so die Entspannung der glatten Gefäßmuskulatur. ADMA gilt daher als Risikofaktor für Arteriosklerose. Durch Medikation von L-Arginin lassen sich die ADMA-Werte und damit das kardiovaskuläre Risiko vermindern. Empfehlenswert ist die gleichzeitige Bestimmung von Arginin und ADMA und Beobachtung des Quotienten Arginin/ADMA zur Therapiesteuerung.

Normbereich: 50-110 ng/ml

Coeruloplasmin

Das Glykoprotein Coeruloplasmin ist ein Bindungs- und Transportproteine für Kupfer und Eisen. Erhöhte Werte finden sich bei schweren Verläufen von Infektionen, gelegentlich auch in der Schwangerschaft.

Bedeutsam ist die Bestimmung von Coeruloplasmin bei Störungen des Kupferstoffwechsels. Verminderte Werte finden sich beim M. Wilson, einer Erkrankung mit Kupferablagerungen vorwiegend in der Leber, Niere, Herz und der Hornhaut des Auges (Kayser-Fleischer-Kornealring); neben dem erniedrigte Serumcoeruloplasmin ist der Kupferspiegel im Serum erniedrigt und im Urin erhöht. Ein molekulargenetischer Nachweis ist möglich, siehe Kapitel molekulargenetische Nachweise. Weiterhin finden sich erniedrigte Werte bei der seltenen Menke-Erkrankung, Proteinverlusten durch die Niere sowie Proteinsynthese-Störungen der Leber.

Normbereich: Männer: 15 bis 30 mg/dl

Frauen: 15 - 30 mg/dl

Aminosäuren

Aminosäuren gehören zu den Grundbausteinen des menschlichen Körpers und werden eingeteilt in essentielle und nicht essentielle Aminosäuren. Diejenigen Aminosäuren, die der Mensch zum Teil aus Zucker und anderen Nahrungssubstan-



Weitere Stoffwechselfparameter

zen selber herstellen kann, bezeichnet man als nicht essentielle Aminosäuren. Einige andere, die wie die Vitamine direkt mit der Nahrung aufgenommen werden müssen, heißen daher essentielle Aminosäuren. Die zehn essentiellen Aminosäuren sind: Valin (Val), Leucin (Leu), Isoleucin (Ile), Tryptophan (Typ), Phenylalanin (Phe), Methionin (Met), Threonin (Thr), Lysin (Lys), bei Säuglingen werden zusätzlich noch Arginin (Arg) und Histidin (His) als essentiell betrachtet. Jede Aminosäure besitzt eine Amino- und eine Karbonsäure-Gruppe. Daher können Aminosäuren sich chemisch als Säure oder Base verhalten.

Erkrankungen des Aminosäurenstoffwechsels sind die Phenylketonurie, die Ahornsirupkrankheit, die Citrullinämie und die Argininbernsteinsäure-Krankheit.

Je nach der zugrunde liegenden Stoffwechselstörung findet sich in unterschiedlicher Konstellation eine Erhöhung einzelner Aminosäuren oder von Aminosäure-Gruppen im Serum oder Urin.

Die Diagnostik erfolgt mittels HPLC je nach Fragestellung aus Serum oder Urin. Umstritten sind die Untersuchungen auf ausreichende und ausgewogene Aminosäurenkonzentrationen im Rahmen des Anti-Agings und ähnlicher Fragestellungen.



Herzkrankungen

Herz

Troponin

Werden Herzmuskelzellen durch eine Hypoxie geschädigt, kommt es auf Grund der Störung des Energiehaushaltes der Zelle zu einer erhöhten Durchlässigkeit der Zellmembran, sodass intrazelluläre Enzyme und Proteine in das Blut gelangen können. Dazu gehören die CK-MB, die HBDH, das Myoglobin sowie das Strukturprotein Troponin I.

Troponin I ist als Regulationseinheit des Troponin-Komplexes an das dünne Filament in den Muskelzellen gebunden und spielt in Verbindung mit Troponin C und T eine wesentliche Rolle bei der Muskelkontraktion. Die Muskulatur besteht aus Proteinbausteinen, die aus Myosin, Aktin, Tropomyosin und Troponin zusammengesetzt sind.

Kardiales Troponin I unterscheidet sich in seiner Aminosäuresequenz vom Troponin I anderer Organe - ähnlich dem Verhältnis CK-MB zu CK-MM - und kann daher immunologisch identifiziert werden. Schon bei Beginn der Schädigung der Zellmembran der Herzmuskelzellen wird aus dem Cytoplasma Troponin freigesetzt. Sinkt die CK-MB spätestens nach etwa 4 Tagen wieder in den Normbereich, ist Troponin I dagegen über einen Zeitraum von bis zu 10 Tagen mit erhöhten Werten nachweisbar. Aufgrund seiner hohen Spezifität und Sensitivität ist Troponin I somit in der Frühphase nach einem Herzinfarkt (4-6h), sowie bei subakuten Infarkten der ideale Myokardmarker.

Die diagnostische Sensitivität von kardialem Troponin T ist mit der von kardialen Troponin I in der Frühphase eines Herzinfarktes vergleichbar; im Gegensatz zu kardialem Troponin I ist kardiales Troponin T auch bei schweren Nierenerkrankungen erhöht.

Unter physiologischen Bedingungen ist Troponin im Serum praktisch nicht nachweisbar. Auch bei nur kurz dauernden Ischämien kommt es jedoch zu einer Freisetzung von Troponin. Daher ist dieses zur Prognoseabschätzung bei instabiler Angina pectoris geeignet. Troponin ist neben Myoglobin der früheste Marker für einen Herzinfarkt und kann bereits vor CK-MB Anstieg nachweisbar sein. Nach einem Infarkt ist Troponin mehr als zwei Wochen erhöht. Somit können auch solche Infarkte erkannt werden, bei

denen andere Infarktparameter sowie das EKG schon nicht mehr eindeutig beurteilbar sind.

Der neue diagnostische Cut-off von 0.014 ng/ml entspricht laut Empfehlungen der europäischen und amerikanischen Gesellschaften (ESC/ACC) dem 99. Perzentil eines gesunden Kollektivs (Thygesen et al. 2007). Der neue Test ist deutlich empfindlicher und genauer im unteren Messbereich, wo die Messwerte um ca. 0.020 ng/ml höher als die bisherigen ausfallen. Die untere Nachweisgrenze beträgt 0.005 ng/ml.

Die bereits im Jahr 2000 von den ESC/ACC geforderte Testimpräzision von <10 % in dem Referenzbereich des 99. Perzentils konnte lange Zeit von den Hersteller kommerzieller Tests nicht eingehalten werden. Der hsTNT-Test (Roche) erfüllt dies bei einer TNT-Konzentration von 0.013 ng/ml, somit werden Befunde im diagnostischen Entscheidungsbereich deutlich zuverlässiger. In der ROC Analyse des Cut-offs 0.014 ng/ml beträgt die Sensitivität beinahe 100 %, die Spezifität 75 %; mit dem cut-off 0.030 ng/ml betragen sie jeweils 98 % und 93 %.

Normbereich:

*< 0.014 ng/ml kein Hinweis auf Myokardinfarkt
>= 0.014 ng/ml Verdacht auf Myokardschaden*

CK

Die Creatinkinase (CK) ist ein entscheidender diagnostischer Parameter zur Erkennung von Schädigungen der Herz- und Skelettmuskulatur. Dabei ist die CK-Konzentration proportional zur Größe der Schädigung. Die Gesamt-CK im Blutserum besteht aus folgenden Isoenzymen: (M=Muscle, B=Brain)

CK-MB (Herz)

CK-MM (Skelettmuskel)

CK-BB (Gehirn)

sowie selten als Makro-CK (mit Antikörperbindung oder mitochondriale CK in oligomerer Form).

CK-Erhöhungen finden sich:

beim Herzinfarkt ca. 4-6 Stunden nach Infarkt, Maximum nach etwa 24 Stunden sowie bei Skelettmuskelschäden, bei endokrinen Myopathien mit Schilddrüsenfunktionsstörungen (Hyper- und Hypothyreose), Nebenschilddrüsenstörungen (Hyper- und Hypoparathyreoidismus), Nebennierenrindenstörungen und Hypophysenstörungen.

Die Messung der Aktivität der CK erfolgt nach IFCC über einen enzymatischen Farbttest über



Herzkrankungen

die Umsetzung von Creatinphosphat und anschließender Indikatorreaktion.

Normbereich:

Mann <190 U/l, Frau <170 U/l, erhöhte Werte bei Muskelerkrankungen und Herzinfarkt

Die angegebenen Referenzbereiche beziehen sich auf stationäre Patienten; ambulante Patienten haben leicht höhere, dunkelhäutige Patienten können bis zu doppelt so hohe und Sportler je nach Trainingsintensität bis zu 5-fach erhöhte Werte haben.

CK-MB

Die CK-MB kommt in besonders hoher Konzentration im Herzmuskel vor. Dementsprechend ist bei einer Schädigung des Herzens, z. B. einem Infarkt, die CK-MB Konzentration im Blut erhöht. Entscheidend ist jedoch nicht die Gesamtkonzentration der CK-MB, sondern der prozentuale Anteil der CK-MB an der erhöhten Gesamt-CK. Für die Beurteilung erhöhter CK-MB-Werte ist die Kenntnis der Bestimmungsmethodik notwendig. Man misst die CK-Restaktivität nach immunologischer Blockierung der M-Aktivität (Immunitest), wobei neben der CK-MB auch die CK-BB gemessen wird. Ein Anteil unter sechs Prozent der CK-MB an der Gesamt-CK spricht für eine Enzymfreisetzung aus der Skelettmuskulatur, ein Anteil über sechs Prozent für eine Enzymfreisetzung aus der Herzmuskulatur.

CK-MB-Anteile über 20 Prozent weisen auf Störungen der Messung durch CK-BB bei Hepatitis, Pankreatitis, Darminfarkten, malignen Tumoren oder neurologischen Erkrankungen (Hirn) hin.

Alternativ, in Europa jedoch weniger gebräuchlich, ist die immunologische Messung der CK-MB-Konzentration.

Normbereich:

Werte < 6 % der Gesamt CK-Aktivität sprechen gegen einen Infarkt

CRP-ultrasensitiv

Zur Risikobestimmung und Intervention bei kardiovaskulären Erkrankungen hat sich das ultrasensitive CRP als weiterer unabhängiger KHK-Risikofaktor erwiesen.

Normbereich:

Werte unter 0,7 mg/l gelten als prognostisch günstig bezüglich kardiovaskulärer Erkrankun-

gen; bei Werten über 1,9 mg/ steigt das Erkrankungsrisiko bis zu vierfach an.

Myoglobin

Myoglobin ist für den Sauerstofftransport innerhalb der Muskelzellen zuständig und dient als zusätzliches Sauerstoffreservoir; es kommt im Zytoplasma der Herz- und Skelettmuskelzellen vor. Als Laborparameter wird es in der Diagnostik des Myokardinfarkts sowie Verlaufsbeurteilung einer Lysetherapie eingesetzt.

Bereits ca. zwei Stunden nach Auftreten eines Infarkts steigt das Myoglobin an und gilt somit als früher, jedoch unspezifischer Marker eines Myokardinfarkts. Auch bei Schädigungen der Skelettmuskulatur durch Sport oder Verletzung kommt es insbesondere bei untrainierten Personen zu hohen Werten; der Höchstwert tritt sofort nach der Belastung auf, bei Trainierten erfolgt die Myoglobinfreisetzung wesentlich später und in geringerem Maße.

Normbereich: < 90 µg/l

Die oben erwähnten Untersuchungen sollten daher als herzspezifische Parameter bei folgenden Indikationen eingesetzt werden:

Akuter Myokardinfarkt

Troponin und Myoglobin sind die frühesten Marker für einen Herzinfarkt und bereits vor der CK-MB nachweisbar.

Subakuter Myokardinfarkt

Nach einem Infarkt ist Troponin bis zu drei Wochen erhöht. Somit können auch solche Infarkte erkannt werden, wenn andere Infarktparameter sowie das EKG schon nicht mehr eindeutig beurteilbar sind.

Instabile Angina pectoris

Unter physiologischen Bedingungen ist Troponin T im Serum praktisch nicht nachweisbar. Auch bei nur kurz dauernden Ischämien kommt es zu einer Freisetzung von Troponin. Daher ist es im Gegensatz zur CK auch zur Prognoseabschätzung bei instabiler Angina pectoris geeignet. Bei Patienten mit dialysepflichtiger Niereninsuffizienz ist auf Grund eines gesteigerten kardialen Risikos ein erhöhter und stabiler Basiswert zu beobachten.



Herzkrankungen

Reinfarkt

Die Bestimmung des Myoglobins ist der der CK überlegen, da wegen der kürzeren Halbwertszeit ein Rezidiv schon zwei Tage nach einem Infarkt wieder erkennbar ist.

Myokardinfarkt bei Polytrauma

Auf Grund seiner größeren Spezifität ist hier Troponin Methode der Wahl.

Unklare CK- bzw. CK-MB-Erhöhung

Der Ausschluß eines Infarktes gelingt mittels der Bestimmung von CK-Isoenzymen und Troponin. Bisher beruht die Labordiagnostik eines akuten Myokardinfarktes auf dem Nachweis erhöhter Serumaktivitäten von CK und LDH, beziehungsweise ihrer Isoenzyme CK-MB und HBDH nach frühestens sechs Stunden.

Die Aktivitätsbestimmungen, insbesondere die der Isoenzyme, sind nur unzureichend sensitiv, so dass gerade bei kleineren Infarkten, bei instabiler Angina pectoris sowie bei toxischen Herzmuskelschäden diagnostische Unstimmigkeiten auftreten.

Myoglobin wird als kardiales Protein schon bei geringen Schädigungen der Herzmuskelzelle in das Blut freigesetzt. Es kann - deutlich vor den kardialen Enzymen CK, bzw. CK-MB - schon in der wichtigen Frühphase eines Infarktes (2-4 h) nachgewiesen werden. Auf Grund seiner kurzen Halbwertszeit normalisiert sich der Wert des Myoglobins jedoch innerhalb von 24 Stunden, so dass länger zurückliegende Infarkt ereignisse nicht zu erkennen sind.

Troponin hat im Gegensatz zu den anderen Markern die höchste Spezifität für den Herzmuskel und bleibt auch bei minimalen Herzmuskelschädigungen noch Wochen später im Serum erhöht. Auf Grund seiner hohen Spezifität und Sensitivität auch in der Frühphase nach einem Herzinfarkt (2-4 h) ist Troponin der ideale Myokardmarker.

BNP/NT-proBNP

BNP (Brain Natriuretic Peptide) ist ein natriuretisches Peptid und wird aus dem Prohormon proBNP synthetisiert. Nach Stimulation der Myokardzellen, z.B. durch myokardiale Dehnung, wird proBNP durch die Einwirkung von Proteasen in das *N-terminale proBNP (NT-proBNP)* und das biologisch aktive Hormon BNP gespalten. Beide Peptide gelangen in den Kreislauf. Die biologische Halbwertszeit von NT-proBNP beträgt 60-120 Minuten.

Verschiedene klinische und epidemiologische Studien haben den Zusammenhang zwischen eingeschränkter Herzfunktion und erhöhten Spiegeln von NT-proBNP nachweisen können. Anhand pathologischer Plasmakonzentrationen können herzinsuffiziente Patienten identifiziert werden.

Ein normaler Spiegel scheint eine kardiale Dysfunktion auszuschließen. Eine NT-proBNP-Bestimmung kann also dazu beitragen, zwischen einer kardialen und pulmonalen Ursache einer Dyspnoe zu unterscheiden.

Eine Blutentnahme ist jederzeit möglich, da NT-proBNP keinem zirkadianen Rhythmus unterworfen ist. Ruhen oder Liegen des Patienten vor der Blutentnahme ist nicht erforderlich.

Allerdings kann es bei eingeschränkter Nierenfunktion auch zu artefiziell hohen NT-proBNP-Werten kommen. In solchen Fällen empfiehlt sich die Analyse von BNP, welches im EDTA-Plasma zwar nur ca. 24 h stabil ist, dessen Konzentration jedoch dafür unabhängig von der Nierenfunktion ist.

Der Normbereich von BNP und NT-pro-BNP ist altersabhängig.



Kreislauf

Kreislauf

Die Regulation des menschlichen Kreislaufs wird u. a. durch die Herzleistung, dem Blutvolumen, dem peripheren Gefäßwiderstand und der Dehnbarkeit der arteriellen Gefäße bestimmt. Der individuelle Blutdruck ist ein ein stark schwankender Messparameter, der Hypertonus (systolisch ab 140, diastolisch ab 90 mm Hg) ist die häufigste kardiovaskuläre Erkrankung der westlichen Länder. Ca. 20 % der erwachsenen Bevölkerung, in Deutschland fast 20.000.000 Menschen sind davon betroffen.

Typische Laborveränderungen von Hypertonikern sind – in Abhängigkeit ihrer Grunderkrankung – eine Hyperglykämie (Diabetes, M. Cushing), eine Kreatininerhöhung (Nierenerkrankung), eine Hyperurikämie (Gicht, Hyperparathyreodismus) sowie eine Hypercholesterinämie und –triglyceridämie.

Man unterscheidet zwischen der viel häufigeren (über 85 %) primären, essentiellen Hypertonie ohne weitere Symptomatik und der selteneren sekundären Hypertonie (bis zu 15 %).

Insbesondere bei jüngeren Patienten ohne Risikofaktoren wie Adipositas oder Diabetes, bei plötzlicher Symptomatik oder deutlichen körperlichen Veränderungen und Befindlichkeiten wie bei Schilddrüsenerkrankungen, Cushing-Syndrom oder Akromegalie ist eine sekundären Verursachung der Hypertonie zu erwägen.

Zum minimalen Laborprogramm einer Hypertonieabklärung ist folgendes Programm sinnvoll: Kalium, Kreatinin und Harnsäure, TSH sowie Urinbefund (Stix, Sediment, Mikroalbumin)

Das im Folgenden beschriebene erweiterte Laborprogramm sollte nur bei Verdacht auf endokrine Ursachen eingesetzt werden. An anderer Stelle werden besprochen:

24 h-Urin auf Cortisol zum Ausschluss eines Cushing-Syndroms,
Somatotropin und IGF-1 (Somatomedin C) im Blut zum Ausschluss einer Akromegalie

Aldosteron

Aldosteron als zu den Mineralkortikoiden gehörendes Nebennierenrindenhormon beeinflusst den Elektrolyt- und Wasserhaushalt sowie über das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System (RAAS) das extrazelluläre Flüssigkeits- und Plasmavolumen.

Physiologisch fördert Aldosteron die Natriumreabsorption und Kaliumexkretion. In Kombination mit der Renin-Bestimmung dient die Aldosteronbestimmung zur Diagnosestellung eines Mineralokortikoidmangels oder Hyperaldosteronismus. Hohe Aldosteronwerte bei Tumoren der Nebennierenrinde (Adenome oder Karzinome) und bei NNR-Hyperplasie sprechen für einen primären Hyperaldosteronismus (M. Conn), bedingt durch eine autonome Aldosteron-Sekretion. Differentialdiagnostisch wird dieser vom sekundären Hyperaldosteronismus, der im Rahmen verschiedener Entgleisungen des Elektrolyt- und Wasserhaushalt auftreten kann.

Verminderte Aldosteronwerte werden bei der primären NNR-Insuffizienz (M. Addison) oder durch verschiedene Enzymdefekte, die für Aldosteronsynthese zuständig sind, beobachtet.

Normbereich:

liegend 25 – 150 pg/ml, stehend 70 - 350 pg/ml

Renin

Renin wird in der Niere gebildet und bei niedrigem Blutdruck ausgeschüttet. Renin katalysiert die Umwandlung von inaktivem Angiotensinogen in Angiotensin in der Leber.

In der Lunge gebildetes ACE (Angiotensin-Converting-Enzym) wandelt Angiotensin I in Angiotensin II um. Angiotensin II wirkt negativ rückkoppelnd auf die Reninbildung und verhindert somit eine Reninüberproduktion. Angiotensin II wirkt stark gefäßverengend und fördert zudem die Ausschüttung von Aldosteron und ADH.

Normbereich: 2,8 – 39,9 μ IE/ml liegend,

4,4-46,1 μ IE/ml stehend

Aldosteron-Renin-Quotient (ARQ)

Bei allen Patienten mit Hypertonie ist eine sekundäre Genese auszuschließen. Ein primärer Hyperaldosteronismus (PHA) als Ursache einer Hypertonie hat eine Häufigkeit von ca. einem Prozent. Patienten, die an einem PHA leiden, haben eine ausgeprägtere Hypertonie und brauchen daher mehr Antihypertensiva als Patienten mit essentieller Hypertonie. Bester Screening-Test scheint der Aldosteron-Renin-Quotient (ARQ) in Kombination mit dem Aldosteron Gehalt im Serum zu sein, da die von Conn beschriebene Trias - Hypokaliämie, metabolische Alkalose und Hypertonie - als Screening-Kriterium nicht geeignet ist.



Kreislauf

Grundsätzlich sollten vor einer Untersuchung alle Antihypertensiva und Aldosteron-Rezeptorantagonisten für zwei bis vier Wochen abgesetzt werden.

Testabhängiger Normbereich: <33

ANP

Atriales Natriuretisches Peptid (ANP) gehört zu den Herz-Peptidhormonen, wird aus den myokardialen Vorhofzellen in das Blut freigesetzt und weist bei kardialer Insuffizienz erhöhte Plasmaspiegel auf. Sein adäquater Sekretionsreiz ist die atriale Vorhofdehnung. Störungen der Volumenhomöostase kardial oder renal bedingt korrelieren mit pathologischen ANP-Spiegeln. Bei suffizienter kardialer Therapie kommt es zu einem Abfall der erhöhten ANP-Spiegel. ANP beeinflusst die Diurese, die Vasodilation und den arteriellen Blutdruck.

Indiziert ist die selten eingesetzte Untersuchung bei Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz als Indikator des Überwässerungsgrades bei Dialysepatienten, bei Lungenarterienembolien sowie zur Therapiekontrolle bei kongestiver Herzinsuffizienz.

Normbereich: 9 - 68 pg/ml

ADH

ADH (Vasopressin) ist ein Peptidhormon und wird von Nervenzellen im Hypothalamus produziert und in der Neurohypophyse gespeichert; es sorgt für die Regulierung des osmotischen Drucks und des Flüssigkeitsvolumens des Körpers. Über die Förderung der Rückresorption von Flüssigkeit aus den Nieren in das Blut sowie seiner gefäßverengenden Wirkung bewirkt es eine Steigerung des Blutdrucks. Die Freisetzung von ADH erfolgt über den Hypophysenhinterlappen direkt in die Blutbahn.

Die Messung von ADH ist kompliziert und wird routinemäßig daher selten eingesetzt. Nach Blutentnahme ist schnelle Weiterleitung zum Labor notwendig. Alternativ muss das EDTA-Blut möglichst schnell zentrifugiert werden, das Plasma gefroren (ca. -20°C) und dann eingeschickt werden. Vor der Blutentnahme ist Kaffee, Tee und Nikotin zu vermeiden, blutdruckbeeinflussende Medikamente sind 48 Stunden vorher abzusetzen.

Normbereich für Erwachsene: < 7,8 ng/l

Copeptin

Alternativ zum ADH kann man das zusammen mit reifem ADH aus dem gemeinsamen Prohormon gebildete Copeptin messen. Copeptin ist ein 39 Aminosäuren langes Glykopeptid und entsteht aus dem C-terminalen Teil des Prohormons von Vasopressin (ADH). Seine physiologische Bedeutung ist noch weitgehend unbekannt, möglicherweise ist es beim Transport von reifem Vasopressin zur Neurohypophyse beteiligt.

Im Gegensatz zu reifem Vasopressin ist es stabil; da es mit Vasopressin in gleichem Verhältnis gebildet wird, kann es an Stelle von Vasopressin eingesetzt werden.

Vorläufiger Normbereich für Erwachsene: < 2,6 pmol/l

Osmolalität

Die Prüfung der ADH-Funktion gelingt alternativ durch die Messung der Osmolalität (s. Elektrolyte) und dem Durstversuch (s. Funktionstests)

Katecholamine

Die Biosynthese der Katecholamine erfolgt ausgehend vom Tyrosin über L-Dopa und Dopamin zu Noradrenalin und Adrenalin in den Nebennieren und im Nervensystem. Nach der Synthese werden sie in den chromaffinen Zellen gespeichert und durch neuronale Einflüsse von dort aus ins Blut freigesetzt. Ihr Abbau erfolgt dann über Normetanephrin und Metanephrin zu Vanillinmandelsäure. Ihre Ausscheidung erfolgt dann zu 85 % als Vanillinmandelsäure (VMS) und ca. 15 % als Metanephrine. 3-Methoxytyramin und Homovanillinäure sind Abbauprodukte von Dopamin.

Adrenalin, Noradrenalin und Dopamin beschleunigen sehr schnell die Herz-Kreislauf-Funktionen. Die Herzaktion wird beschleunigt, der Blutdruck erhöht, die Muskulatur stärker durchblutet und der Körper damit in sofortige Fluchtbereitschaft gebracht.

Phäochromozytome sind beim Erwachsenen relativ seltene Tumore des Nebennierenmarks. Sie entstehen aus den chromaffinen Zellen und sind durch eine autonome Freisetzung von Adrenalin und Noradrenalin charakterisiert. Gelegentlich können Tumornester auch im Gastrointestinal- oder Urogenital-Trakt vorkommen. Am häufigsten treten Phäochromozytome



Kreislauf

zwischen dem vierten und fünften Lebensjahrzehnt auf.

Leitsymptom eines Phäochromozytoms ist die arterielle Dauer- oder Anfallshypertonie mit Beschwerden wie Tachykardien, Kopfschmerzen, Flush und Schweißausbrüchen. Im Anfall finden sich erhöhte Plasmakatecholaminwerte, in anfallsfreien Intervallen können jedoch auch normale Werte gemessen werden. Neuroblastome zeigen als wichtige Symptome Durchfälle, Schweißausbrüche, Fieber, Anämie und Gewichtsabnahme. Ein Hypertonus tritt nicht regelmäßig auf.

Phäochromozytome treten auch im Rahmen einer multiplen endokrinen Neoplasie vom Typ II (MEN 2) auf. Auf Grund somatischer Mutationen kommt es zur gemeinsamen Manifestation eines medullären Schilddrüsenkarzinoms, einem primären Hyperparathyreodismus und – teilweise – multiplen Schleimhautneuomen.

Entscheidend für die Diagnostik eines Phäochromozytoms ist die Konzentration von **Adrenalin**, **Noradrenalin**, **Dopamin** im Plasma oder Urin und der Abbauprodukte, z. B. **Vanillinmandelsäure (VMS)**, **Homovanillinsäure** und **Metanephriene/Normetanephriene** im Urin. Die Bestimmung der Vanillinmandelsäure wird wegen der geringen Sensitivität nur selten eingesetzt.

Die erhöhte Plasmakonzentration der Katecholamine kann als Ausdruck der gesteigerten aktuellen Katecholaminproduktion angesehen werden. Sie ist im grenzwertigen Bereich sensitiver und zudem von einer korrekten Urinsammlung nicht abhängig. Die quantitative Bestimmung der Metanephriene im Plasma hat eine hohe Spezifität.

Dagegen wird die Bestimmung im 24-Stunden-Urin, gesammelt über 5-10 ml Eisessig, von kurzfristigen Schwankungen der Plasmakonzentration nicht beeinflusst. Beide Verfahren ergänzen sich in idealer Weise. Beim Neuroblastom und Melanoblastom kommt es ebenfalls zu einer erhöhten Produktion der Katecholamine oder deren Abbauprodukten.

Neuroblastome entstehen aus den Neuroblasten des Nebennierenmarks und des Sympathikus und sind nach Leukämien und Gliomen dritthäufigste maligne Erkrankung des Kindesalters. Bei den Neuroblastomen kommt es zu einer erhöhten Produktion von Dopamin, Homovanillinsäure und Vanillinmandelsäure, weniger häufig von Adrenalin und Noradrenalin.

Erhöhte Dopaminwerte im 24h-Urin beim Erwachsenen sind Zeichen der Levodopa-Therapie beim M. Parkinson.

Melanoblastome (malignes Melanom) sind neuroektodermalen Ursprungs. Bei diesen Tumoren der Haut, seltener auch der Schleimhaut, sind ebenfalls erhöhte Dopaminwerte zu erwarten.

Die Blutabnahme für Katecholamine (nur EGTA-Blut) sollte am liegenden Patienten erfolgen, dem mindestens 30 Minuten vorher eine Verweil-Kanüle gelegt worden ist, da bei der Venenpunktion oder beim Übergang vom Liegen zum Stehen die Katecholaminwerte stark ansteigen können.

12 Stunden vor Blutentnahme sind Alkohol, Tee, Kaffee und Nikotin zu vermeiden, 48 Stunden vorher sind nach Rücksprache mit Arzt alle Medikamente abzusetzen. Entsprechendes gilt für die Gewinnung des 24h-Sammelurins.

Normbereich für Erwachsene im EGTA-Plasma:
Adrenalin bis 85 ng/l, Noradrenalin bis 275 ng/l, Dopamin bis 85 ng/ml

Normbereich für Erwachsene im 24h-Sammelurin:
Adrenalin bis 20 µg/die, Noradrenalin bis 100 µg/die, Dopamin bis 600 mg/die, Metanephriene bis 340 mg/die, Normetanephriene bis 440 µg/die, Homovanillinsäure bis 10 mg/die, Vanillinmandelsäure (VMS) bis 6 mg/die

Serotonin (5-Hydroxytryptamin, 5-HT)

Serotonin wird in den enterochromaffinen Zellen des Gastrointestinaltrakts gebildet, wirkt auch als Neurotransmitter und wird durch die Monoaminoxidase zu 5-Hydroxyindolessigsäure (5-HIES, Ausscheidung im Harn) abgebaut. Serotonin wirkt in Lunge und Niere gefäßverengend, in der Skelettmuskulatur gefäßerweiternd. Ob Depressionen auf einem Serotoninmangel im Gehirn zurückzuführen sind, ist umstritten. Die Differentialdiagnose beim sekundären Hypertonus umfasst das Karzinoidsyndrom mit erhöhtem Spiegel von Serotonin im Blut, bzw. des entsprechenden Abbauproduktes, der 5-Hydroxyindolessigsäure im 24-h-Urin.

Normbereich Serotonin im Serum:
40 bis 200 µg/l

5-Hydroxy-Indolessigsäure

5-Hydroxy-Indolessigsäure (5-HIES) ist ein Abbauprodukt des Serotonins und wird über den Urin ausgeschieden. Karzinoid-Tumoren, sog. APUDome, sind Tumoren der enterochromaffinen Zellen.



Kreislauf

maffinen Zellen, die sich vom embryonalen neuronalen Ektoderm ableiten und Serotonin produzieren.

Indikation für die 5-HIES-Bestimmung ist der Verdacht auf einen Karzinoid-Tumor. Bei Karzinoid-Tumoren findet sich eine erhöhte 5-HIES Harnausscheidung.

Einen Tag vor und während der Urinsammlung sollte auf den Verzehr von Bananen, Walnüssen, Tomaten, Ananas, Johannisbeeren, Zwetschgen, Stachelbeeren, Mirabellen, Melonen, Avocados sowie phenothiazinhaltigen Medikamenten verzichtet werden

Normbereich 5-HIES im 24h-Urin:

bis 9,0 mg/die

Chromogranin A

Chromogranine und Sekretogranine bilden eine Familie von sauren Proteinen, die zusammen mit Neurotransmittern und Peptidhormonen in das Gehirn und das diffuse neuroendokrine System eingelagert werden. Chromogranine werden in den neuroendokrinen Zellen des gesamten Körpers zusammen mit Neuropeptiden und Hormonen eingelagert.

Es spiegelt die exozystische, sympathoadrenale Aktivität und das Maß der Hormonausschüttung aus dem Nebennierenmark wieder.

Bei Karzinoidtumoren, die Serotonin bilden und vermehrt ausschütten, kann das Abbauprodukt des Serotonins, die 5-Hydroxyindolessigsäure, im Sammelurin über 24 Stunden bestimmt werden. Bei Karzinoidtumoren, die kein spezielles Hormon vermehrt ausschütten, kann eine andere Substanz, das Chromogranin A, das in diesen Tumoren gespeichert und auch an die Blutbahn abgegeben wird, im Serum gemessen werden.

Dabei handelt es sich um einen Tumormarker, der auch für die Verlaufsuntersuchungen von Bedeutung ist. Hohe Chromogranin A-Spiegel können auf einen Tumor aus den neuroendokrinen Geweben hinweisen. Bei Phäochromozytomen, Neuroblastomen, Carcinoiden und bei endokrinen Tumoren, die evtl. ihr Hormon nicht mehr bilden, finden sich daher ebenfalls hohe CgA-Spiegel. Erhöhte CgA-Werte finden sich ebenfalls bei all solchen Tumoren mit neuroendokriner Differenzierung.

Leicht erhöhte Werte finden sich u. a. bei Hypertonie und Niereninsuffizienz.

Normbereich: bis 100 ng/ml



Kohlenhydratstoffwechsel

Kohlenhydratstoffwechsel

Glukose

In der Blutbahn befindliche Glukose kommt unter Einwirkung von Insulin in die Zellen. Beim Fehlen von Insulin, z. B. beim Diabetes mellitus Typ I, kann die Glukose nicht richtig in die Zellen eindringen und bleibt deshalb im Blut. Ist die Wirkung des Insulins auf die Zellen herabgesetzt (Diabetes mellitus Typ II) spricht man von „Insulin-Resistenz“. Folge einer mangelnden Glukoseaufnahme ist eine Hyperglykämie. Glukose wird dann im Urin ausgeschieden (Nierenschwelle von etwa 180 mg/dl) und kann entsprechend mit Teststreifen gemessen werden.

Erhöhte Glukosewerte finden sich bei Diabetes mellitus durch Insulinmangel (Typ1) oder fehlender Insulinwirkung (Typ 2), Schilddrüsenüberfunktion, Morbus Cushing bzw. Cortisontherapie, Pankreatitis und Pankreas-Karzinom.

Hypoglykämien sind seltener und treten bei einer Insulinüberdosierung, aber auch bei Stoffwechsellentgleisungen auf. Dazu gehören eine gesteigerte Insulinproduktion bei Erkrankungen der Bauchspeicheldrüse, Lebererkrankungen, eine Hypothyreose, ein Morbus Addison oder auch mangelnde Nahrungszufuhr nach übermäßiger körperlicher Arbeit oder als Medikamentennebenwirkung.

Im Rahmen eines Blutzuckertagesprofils wird bei auffälligem Nüchternwert eine mehrmalige Messung an einem Tag durchgeführt oder ein oraler Glukose-Toleranz-Test (OGTT) angeschlossen, bei dem der Patient eine definierte Menge an Glukose trinkt; Voraussetzungen sind eine 3 Tage ausgewogene KH- Aufnahme (150 - 250 g/d), dann

1. Blutentnahme nüchtern, morgens zwischen 8.00 und 9.00, dann orale Gabe von 75 g Glukose in 300 ml Tee oder Wasser (bzw. konfektionierter Probetrunke).
2. Weitere Blutentnahme erfolgt nach 60 und 120 Minuten. Die Blutentnahme zur Glukosebestimmung kann kapillär (Tagesprofil) oder venös erfolgen.

Dabei ist zu beachten, dass der Glukosewert im Serum sehr schnell absinkt und daher EDTA-Fluorid zur Stabilisierung verwendet werden sollte.

Normbereich: nüchtern 55 - 110 mg/dl, postprandial bis 160 mg/dl

Zur Bestimmung kommt eine Vielzahl verschiedener enzymatischer Farbttests (z. B. Hexokinasereaktion) in Frage.

HbA1c

HbA1c ist der mit Zucker verbundene, glykierte Blutfarbstoff und wird prozentual zum individuellen Gesamthämoglobin angegeben. Während Blutzucker- und Urinzuckermessungen nur eine Momentaufnahme des Zuckerstoffwechsels geben, zeigt der HbA1c-Wert die Höhe der durchschnittlichen Blutzuckerwerte während der letzten sechs bis zwölf Wochen an. HbA1c dient auch zur Verlaufskontrolle der Diabetestherapie. Die HbA1c-Bildung erreicht nach etwa 28 Tagen ein Plateau, über das hinaus kein weiterer Anstieg erfolgt. Mit steigenden HbA1c-Werten erhöht sich das Risiko, eine diabetische Retinopathie zu entwickeln.

Mögliche Ursachen falsch niedriger HbA1c-Werte können sein: Hämoglobinopathien, beispielsweise Sichelzellanämie, HbC oder HbD, hämolytische Anämie durch schnelleren Umsatz, Kugelzellanämie, Hemmung der Glykolierung durch Acetylsalicylsäure, Blutverlust oder frühere Transfusion. Mögliche Ursachen falsch hoher HbA1c-Werte sind eine HbF-Erhöhung, Urämie, chronische Eisenmangelanämie, Hypertriglyzeridämie, Alkoholismus sowie eine Therapie mit Beta-Lactam-Antibiotika.

Zu seiner Bestimmung werden unterschiedliche chromatographische (HPLC) oder immunologische Methoden eingesetzt, die jedoch nicht nur die mit der Blutzuckereinstellung korrelierte glykierte Komponente, sondern auch andere Fraktionen erfassen.

Eine 2002 veröffentlichte Referenzmethode (IFCC) misst ausschließlich die diagnostisch relevante HbA1c-Fraktion und ist daher vorzuziehen. Werden die gewohnten Routinewerte hiermit standardisiert, liegen die so erhaltenen Ergebnisse im Grenzbereich etwa 1/3 niedriger als die herkömmlichen.

Um Fehlinterpretationen zu vermeiden, ist es internationaler Konsens, die mit der neuen Standardisierung erhaltenen Ergebnisse in der Einheit mmol/mol Hämoglobin (Hb) anzugeben, deren Zahlenwerte um etwa eine Zehnerpotenz höher als die bisherigen liegen.



Kohlenhydratstoffwechsel

Um Ärzten und Patienten aber die Gewöhnung an die neuen Werte zu erleichtern, werden zunächst die Ergebnisse in beiden Einheiten angegeben.

Gewohnte Einheit (DCCT-Standardisierung) in [%]:

Normbereich Gesunde: 4,0 – 6,0 %

Richtwert einer optimalen Diabeteseinstellung: kleiner 6,5 %.

Neue Einheit (IFCC-Standardisierung) in [mmol/mol Hb]:

Normbereich Gesunde: 20 – 42 mmol/mol Hb

Der Richtwert einer optimalen Diabeteseinstellung liegt bei weniger als 48 mmol/mol Hb.

Umrechnung:

$HbA1c (mmol/mol) = (HbA1c [\%] - 2,15) \times 10,929$

Berechnete mittlere Glucosekonzentration

Wiederholt gab es Ansätze, aus der langfristigen Kontrollgröße HbA1c eine mittlere Glucosekonzentration im Blut zu errechnen. Mit Abschluss der internationalen ADAG-Studie (Diabetes Care 2008; 31:1473) wurde nun die Korrelation zwischen HbA1c und mittlerer Glucosekonzentration für den praktischen Gebrauch definiert. Mehr als 500 Probanden (Diabetes Typ I bzw. II und Gesunde) mit jeweils 2700 Messwerten bildeten dafür die Datengrundlage. Die Beziehung zwischen HbA1c und mittlerer Glucosekonzentration stellt sich wie folgt dar:

Berechnung: Mittlere Glucosekonzentration im Blut [mg/dl] = $28,7 \times HbA1c [\%] - 46,7$

Normbereich: 68 – 126 [mg/dl]

Fructosamin

Fructosamin entsteht durch Bindung von Glukose an Albumin (Halbwertszeit von 19 Tagen). Somit ermöglicht die Bestimmung von Fructosamin ähnlich dem HbA1c eine retrospektive Beurteilung des Glukosestoffwechsels über einen Zeitraum von zwei bis drei Wochen gegenüber einem Zeitraum von sechs bis zwölf Wochen beim HbA1c. Damit ist Fructosamin einmal ein zusätzlicher Parameter für die Therapieeinstellung bei Diabetes mellitus. Bei Diabetes-Patienten mit angeborenen Hb-Anomalien ist der HbA1c-Wert grundsätzlich vermindert und daher nicht verwertbar, sodass in solchen Fällen nur Fructosamin als Langzeitparameter eingesetzt werden kann. Nachteile der Fructosaminbestimmung ist

seine größere Störanfälligkeit, die auf dem physiologisch variierenden Albuminspiegel beruht. Daher sollten bei stärkeren Abweichungen der Serumalbuminkonzentrationen die Fructosamin-Werte korrigiert werden (gleicher Normbereich):

$Fructosamin (albuminkorrigiert) (in \mu mol/l) = Fructosamin (gemessen in \mu mol/l) \times 4,85 / Albumin (g/dl)$

Normbereich: bis 285 $\mu mol/l$

Insulin

Insulin wird im Pankreas aus dem Proinsulin gebildet und regelt den Glukosehaushalt gemeinsam mit den Hormonen Glucagon und Somatostatin, die beide auch im Pankreas produziert werden. Hohe Glukosespiegel, insbesondere direkt nach Nahrungsaufnahme, stimulieren die Insulinausschüttung.

Insulin bewirkt die Aufnahme von Glukose aus dem Blut in das Gewebe mit entsprechender Senkung des Glukosespiegels und beeinflusst den Fett- und Proteinstoffwechsel. Verminderte Insulinspiegel, egal aus welchen Gründen, haben erhöhte Glukosespiegel zur Konsequenz. Dabei haben Typ-1-Diabetiker einen absoluten Mangel an Insulin, da ihre Bauchspeicheldrüse kein Insulin mehr produziert (durch autoimmunvermittelte Zerstörung der Inselzellen). Typ-2-Diabetiker zeigen eine Kombination aus Geweberesistenz und inadäquater Insulinproduktion. Verminderte Werte finden sich bei Typ-1-Diabetiker, erhöhte Werte bei einem Insulinom.

Normbereich: 4 – 24 $\mu U/ml$

C-Peptid

Aus Proinsulin, der Vorstufe von Insulin und C-Peptid, entstehen zu gleichen Teilen C-Peptid und Insulin. Im Gegensatz zum Insulin besitzt C-Peptid keine wesentliche Bedeutung im Körper, wird jedoch auf Grund seiner längeren Haltbarkeit zur Beurteilung der körpereigenen Insulinproduktion verwendet.

Die Bestimmung von Insulin, Proinsulin und C-Peptid erfolgt meist im Rahmen von Funktionsbestimmungen.

Normbereich: 0,8 bis 3,0 $\mu g/l$

Insulin-Resistenz

In den letzten Jahren ist die periphere Insulin-Resistenz als zentrale Ursache des Diabetes mellitus Typ 2 erkannt worden. Weiterhin gilt sie als Risikofaktor für eine frühzeitige Arteriosklerose. Die Insulinresistenz ist von wesent-



Kohlenhydratstoffwechsel

licher Bedeutung in der Pathogenese des Syndroms der Polyzystischen Ovarien dar. Sie ist somit gerade bei jungen Frauen indirekt eine häufige Ursache von Sterilität und Zyklusstörungen mit einer Indikation für eine Metformin-Therapie.

Als Standardverfahren zur Bestimmung der Insulinresistenz dient bisher der Glukose-Clamp-Versuch; dabei wird die nötige Glukosemenge ermittelt, um eine bestimmte, intravenös verabreichte Menge Insulin auszugleichen. Da dieses Verfahren sehr aufwendig ist und eine stationäre Aufnahme erforderlich ist, kommt es nur für wissenschaftliche Untersuchungen in Frage.

Eine ebenso zuverlässige Diagnose der Insulinresistenz ist auch mittels der Berechnung des „**HOMA (Homeostasis Model Assessment)-Index**“ möglich. Mittels einer parallelen Bestimmung von Insulin und Blutzucker nach mind. 12-stündigem Fasten ist eine Aussage über die Insulinresistenz erlaubt, bevor es zur Entwicklung eines Typ-2 Diabetes mellitus kommt.

Insulin supprimiert zusätzlich die hepatische SHBG-Synthese, was zu entsprechenden Zyklusstörungen bei Frauen führen kann.

$$\text{HOMA-Index} = \frac{\text{Insulin (nüchtern, } \mu\text{U/ml)} \times \text{Blutzucker (nüchtern, mg/dl)}}{405}$$

Interpretation

- ≤1 normal
- >2 Hinweis auf eine Insulinresistenz
- >2,5 Insulinresistenz sehr wahrscheinlich
- >5,0 Werte bei Typ 2-Diabetikern

Proinsulin

Proinsulin wird als Vorstufe des Insulins in den β-Zellen des Pankreas produziert. Gesunde haben kaum Proinsulin im Blut. Bei einer Dysfunktion der β-Zellen kommt mehr intaktes Proinsulin in die Blutbahn. Eine Steigerung der Insulinsekretion bei Insulinresistenz oder durch entsprechende Medikamente kann nach einiger Zeit zu einer unvollständigen Prozessierung von Proinsulin führen. Erhöhte intakte Proinsulinspiegel können daher als Zeichen einer funktionell beeinträchtigten Beta-Zelle betrachtet werden und sind somit ein Risikofaktor für Diabetiker und Prädiabetiker.

Normbereich: bis 11 pmol/l

Fetuin-A

Fetuin-A ist ein neuer unabhängiger Diabetes-Risikomarker, der von der Leber gebildet und ins Blut abgegeben wird. Erhöhte Fetuin-A-Werte im Blut weisen eindeutig auf ein erhöhtes Diabetesrisiko hin - unabhängig von Geschlecht, Alter, Taillenumfang, Bodymass-Index (BMI) oder anderen bislang verwendeten Biomarkern. Beim Menschen geht ein erhöhter Fetuin-A-Wert im Blut mit einer verminderten Insulinempfindlichkeit der Körperzellen einher. Personen mit sehr hohen Fetuin-A-Blutwerten haben unabhängig vom Alter im Vergleich zu Personen mit niedrigen Werten ein um ca. 75 Prozent erhöhtes Diabetesrisiko. Die Untersuchung steht noch nicht routinemäßig zur Verfügung.



Fettstoffwechsel

Fettstoffwechsel

Cholesterin

Cholesterin gehört zu der Gruppe der Nahrungsfette und ist ein wichtiger Bestandteil der Zellmembranen. Cholesterin wird mit der Nahrung aufgenommen, aber auch im Körper in der Leber gebildet. Cholesterin ist Vorstufe der Steroidhormone, der Androgene, Östrogene und Gestagene sowie der Nebennierenhormone Cortisol, DHEAS und Aldosteron. Aus Cholesterin wird bei ausreichender Sonneneinstrahlung zudem die Vorstufe für Vitamin D gebildet. Verminderte Cholesterin-Werte finden sich bei Hyperthyreose, Schilddrüsenüberfunktion, chronischen Infektionen, Leberschäden und bösartigen Tumoren.

Erhöhte Cholesterin-Werte finden sich bei falscher Ernährung (viel Fett, Fleisch und Eier), chronischen Erkrankungen der Leber, der Niere und der Gallenwege, Hypothyreose, schlecht eingestelltem Diabetes mellitus, bei Einnahme verschiedener Medikamente wie Cortisol, Diuretika oder auch der "Pille" sowie verschiedenen familiären Fettstoffwechselstörungen.

HDL (High Density Lipoproteins)-Cholesterin ist für den Rücktransport des Cholesterins von den peripheren Zellen zur Leber verantwortlich. Cholesterin wird in der Leber zu Gallensäuren umgesetzt, die dann über die Gallenwege in den Darm ausgeschieden werden. Die Kenntnis des HDL-Cholesterin-Wertes im Serum ist wichtig, da zwischen den Serumkonzentrationen von HDL-Cholesterin und dem Risiko atherosklerotischer Erkrankungen eine umgekehrte Beziehung bestehen. Ausreichende HDL-Werte haben einen protektiven Effekt, während ein verringertes HDL-Cholesterin das kardiovaskuläre Risiko erhöht.

Zur Bestimmung des HDL-Cholesterins werden routinemäßig Fällungsmethoden eingesetzt. Dabei wird HDL-Cholesterin zunächst durch Fällung Apolipoprotein-B-haltiger Serumlipoproteine mit einer Kombination aus Polyanionen und einem bivalenten Kation abgetrennt und dann photometrisch bestimmt. Da diese Fällungsmethoden jedoch zeitaufwändig und nicht automatisierbar sind, besteht der Bedarf an einer einfachen und zuverlässigen Bestimmung mit direkter Messung von HDL-Cholesterin wie z. B. durch die direkte Bestimmung mit Polyethyl-

lenglykol-(PEG)-modifizierten Enzymen und Dextransulfat in Gegenwart von Magnesiumsulfat.

LDL (Low Density Lipoproteins, LDL) Cholesterin ist entscheidend für die Entstehung der Atherosklerose. Der Hauptanteil des in atherosklerotischen Plaques gespeicherten Cholesterins stammt aus LDL-Partikeln. LDL-Cholesterin ist daher unter allen Einzelparametern der wichtigste Wert für die Entstehung einer Atherosklerose. Lipidsenkende Therapien mit einer Verminderung des LDL-Cholesterinspiegels verhindern die Atherosklerose-Entstehung und führen zu einer Verlangsamung des Krankheitsverlaufs. Zur Bestimmung von LDL-Cholesterin werden verschiedene Methoden eingesetzt, die Ultrazentrifugation als Referenzmethode, die Lipoprotein-Elektrophorese mit gleichzeitiger Ermittlung des VLDL-Cholesterins und verschiedene Fällungsmethoden mit Polyanionen in Gegenwart bivalenter Kationen. Die aktuelle zweite Generation der LDL-Cholesterinbestimmung benutzt im direkten Ansatz die selektive micelläre Solubilisierung von LDL-Cholesterin mit einem nichtionischen Detergenz und die Wechselwirkung zwischen einer Zuckerverbindung und Lipoproteinen.

Die Berechnung der LDL-Cholesterin-Konzentration kann in Ausnahmefällen auch nach der *Friedewald-Formel* vorgenommen werden. Dieser Näherungsformel liegen die Gesamtcholesterin- und HDL-Bestimmungen sowie die Triglycerid-Bestimmung zugrunde. Die Friedewald-Formel basiert auf der Annahme, dass eine direkte Beziehung zwischen VLDL-Cholesterin und Triglyceriden mit einem VLDL-Anteil von etwa 20 % des Triglyceridanteils. Entsprechend errechnet sich das LDL-Cholesterin aus der Differenz zwischen Gesamtcholesterin und den Cholesterinanteilen in den VLDL- und HDL-Fraktionen:

$$\text{LDL-Cholesterin} = \text{Gesamtcholesterin} - \text{Triglyceride} / 5 - \text{HDL-Cholesterin, alle Angaben in mg/dl.}$$

Schon in Gegenwart geringer Mengen an Chylomikronen oder abnormer Lipoproteine kann die Formel jedoch zu falsch-niedrigen LDL-Cholesterinwerten führen.

**Fettstoffwechsel**

Serum-Aspekt	klar	klar	klar	klar	leicht trüb	leicht trüb	trüb	trüb	aufrahmend trüb	Lipämisch/ klar	trüb
Chylomikronen	negativ	negativ	negativ	negativ	negativ	negativ	negativ	negativ	positiv+	positiv+	
Cholesterin	< 200	< 200	ca. 200-300	ca. 200-300	ca. 200-300	ca. 200-300	ca. 200-300	ca. 200-300	> 260	< 260	260- 800
Triglyceride	< 200	> 200	ca. 200	ca. 200	> 200	>200	200-1000	200-1000	> 1000	1000-20000	250-800
LDL-Cholesterin	< 160	< 160	> 160	> 160	> 160	> 160	< 160	< 160		----	„IDL“
VLDL-Cholesterin	< 25	< 25	< 25	< 25	> 25	> 25	> 25	> 25	> 25	< 25	„IDL“
HDL-Cholesterin	> 40	< 40	< 40	< 40	< 40	< 40	< 40	< 40		--	--
Index	< 4	> 4	< 4	> 4	< 4	> 4	< 4	> 4	--	--	--
Typ	normal	alimentär	II a	II a	II b	II b	IV	IV	V	I	III

Auswertetabelle nach Fredrickson

Prognostische Richtwerte Gesamt-Cholesterin:

< 200 mg/dl

Prognostische Richtwerte HDL-Cholesterin:

Erwachsene > 65 mg/dl günstig

< 40 mg/dl ungünstig

Prognostische Richtwerte LDL-Cholesterin:

Patienten ohne erhöhtes Risiko < 160 mg/dl

Patienten mit erhöhtem Risiko < 130 mg/dl

Patienten mit KHK < 100 mg/dl

Atherogener Index:

Patienten ohne erhöhtes Risiko < 4,0

Patienten mit erhöhtem Risiko < 3,0

Patienten mit KHK < 2,0

Bestimmungsmethode Cholesterin:

Enzymatische Cholesterinumsetzung, Extinktionsmessung

Bestimmungsmethode Cholesterinfraktionen:

1) LDL homogener enzymatischer Farbstest, HDL Fällung durch Präzipitationsmethoden mit anschließendem Farbstest oder

2) Lipoproteinelektrophorese mit Quantifizierung aller Lipoproteinfraktionen (HDL, LDL, VLDL). Die Lipoproteinelektrophorese beruht auf der elektrophoretischen Auftrennung und anschließender qualitativen und quantitativen Bewertung der Lipoproteine (Einzelheiten zur Methodik im Kapitel Elektrophorese).

Fettstoffwechselstörungen mit hohem oder niedrigem HDL-Cholesterin werden nach deren Verhalten in der Lipoproteinelektrophorese in Hyperalpha- und Hypoalphalipoproteinämie eingeteilt. Die Eingruppierung einer Fettstoffwechselstörung erfolgt nach Fredrickson.

Primäre Hyperlipoproteinämien

Die Klassifikation der primären Hyperlipoproteinämien (HLP) nach Fredrickson erfolgte ursprünglich rein phänotypisch auf Grund des elektrophoretischen Musters, ohne dass hierbei die molekularen Mechanismen einbezogen werden konnten. Heute werden die Werte für Gesamtcholesterin, VLDL-Cholesterin, LDL-Cholesterin und HDL-Cholesterin sowie die der Triglyceride berücksichtigt. Zusätzlich geht das Aussehen des Nüchternserums sowie die Anwesenheit von Chylomikronen in die Klassifikation ein.

HLP Typ 1 (Hyperchylomikronämie, exogene Hyperlipidämie)

Labormäßig zeigen sich bei Typ 1 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 die Chylomikronen an der Auftragsstelle deutlich zu erkennen, beta-, prä-beta und alpha-Bande stellen sich eindeutig dar.

HLP Typ 1 ist ein seltener (Häufigkeit etwa 1:100000), autosomal rezessiv vererbter Defekt - d. h. selektiver Mangel der posthepatischen Lipoproteinlipase mit stark verzögertem Abbau der Chylomikronen; es



Fettstoffwechsel

finden sich Xanthome in Folge einer pathologischen Ablagerung von Lipiden in der Haut, aber auch in anderen Organen wie Leber und Milz. Das Arteriosklerosisrisiko ist nicht erhöht.

HLP Typ 2a (Hypercholesterinämie)

Bei Typ 2a findet sich erhöhte Gesamtcholesterinwerte und eine Erhöhung von LDL. HDL-Cholesterin ist oft erniedrigt bis normal. Das Nüchternserum ist klar. Es finden sich knotenförmige Xanthome im Bereich der Sehnen.

HLP Typ 2b (gemischte Hyperlipidämie)

Typ 2b, auch als gemischte Hyperlipidämie bezeichnet, kennzeichnet neben erhöhten Gesamtcholesterin-, LDL- und Triglyceridwerten zusätzlich ein erhöhtes VLDL-Cholesterin. 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.

HLP Typ 2a oder 2b beruhen auf einem häufigen, autosomal dominant vererbten Defekt des LDL-Rezeptors infolge einer Mutation des Rezeptorgens auf Chromosom 19; LDL wird nicht bzw. oder 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. Patienten mit HLP Typ 2a oder 2b können schon im Kindesalter an Arteriosklerose und Durchblutungsstörungen erkranken. HPL Typ 2 ist eine der häufigsten (Häufigkeit 1:300) angeborenen Stoffwechselerkrankungen. Das KHK-Risiko ist gesteigert.

HLP Typ 3 (Broad-beta-Disease, Dysbetalipoproteinämie, Remnant-Hyperlipidämie)

Auch bei Typ 3 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 3 ist ein sehr seltener (Häufigkeit 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. Das Arteriosklerosisrisiko ist deutlich erhöht.

HLP Typ 4 (Hypertriglyceridämie)

Typ 4 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 4 tritt häufig (Häufigkeit 1:300) auf und wird autosomal dominant vererbt. 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.

HLP Typ 5 (Endogen-exogene-Hypertriglyceridämie)

Bei Typ 5 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 1 und 4. Als Folge findet sich unbehandelt eine Adipositas, wobei das Arteriosklerosisrisiko nicht erhöht ist. Die Häufigkeit beträgt <1:5000.



Fettstoffwechsel

Sekundäre Hyperlipoproteinämien

Eine sekundäre Hyperlipoproteinämie entsteht als Folge verschiedener Grunderkrankungen und/oder einer ungesunden Lebensweise. Dazu gehören – ohne Anspruch auf Vollständigkeit - Diabetes mellitus, Nephrotisches Syndrom, Lebererkrankungen wie Cholestase und primär biliäre Zirrhose, Hypothyreosen und andere Endokrinopathien, Hyperurikämie u.a. sowie Alkoholismus und Überernährung.

Triglyceride

Triglyceride können mit der Nahrung aufgenommen oder vom Körper selber synthetisiert werden. Wie Cholesterin gehören die Triglyceride in die Gruppe der Nahrungsfette. Sie dienen hauptsächlich als Energiereserve des Organismus und bestehen aus einem Glycerinmolekül, das mit drei langen Fettsäuren verbunden ist. Sie werden im Darm durch Lipase gespalten, von den Darmschleimhautzellen aufgenommen und wieder zusammengesetzt. Die Chylomikronen führen als triglyceridreichste Lipoproteine nach einer fettreichen Mahlzeit zur Trübung des Serums. Sie werden durch Einwirkung der Lipoproteinlipasen („Klärfaktor“) im Endothel der Kapillaren abgebaut.

Endogene Triglyceride werden in der Leber und den Mucosazellen im Fettgewebe aus freien Fettsäuren gebildet. Gebunden an Eiweiße werden sie als Chylomikronen und als Bestandteil der Lipoproteine sehr niedriger Dichte (VLDL) im Blut transportiert und gelangen so zu den verschiedenen Organen.

Erhöhte Triglyceridwerte finden sich bei einer primären Hypertriglyceridämie, bei Fettsucht, Alkoholmissbrauch und bei zuckerreicher Ernährung, bei Therapie mit β -Blockern, Nierenfunktionsstörungen, akuten Entzündungen der Bauchspeicheldrüse, Cortisol und einigen Diuretika, bei Grunderkrankungen wie Diabetes, systemischem Lupus erythematodes und Glycogen-Speicherkrankheiten.

Prognostische Richtwerte:

Triglyceride < 200 mg/dl

Bestimmungsmethode Triglyceride:

Enzymatische Triglyceridspaltung, Extinktionsmessung

Freie Fettsäuren

Einen erhöhten Anteil an freien Fettsäuren im Blut wird bei Hyperthyreose, Stress sowie gesteigerter Lipolyse durch Fasten gefunden. Diese Untersuchung zur Beurteilung des Fettstoffwechsels wird nur selten eingesetzt.

Normbereich: 0,1 - 0,8 mmol/l

Omega-3-Fettsäuren

Omega-3-Fettsäuren zählen zu den ungesättigten Fettsäuren. Die beiden wichtigsten Vertreter sind die Eicosapentaensäure (EPA) und die Docosahexaensäure (DHA). Sie werden hauptsächlich über Fisch oder in Pflanzenölen aufgenommen. Unter anderem sind sie an der Synthese der Eicosanoide beteiligt. Die ausreichende Versorgung mit EPA und DHA soll einen ausreichenden Schutz vor kardiovaskulären Erkrankungen gewährleisten. Daher gilt der Omega-3-Index als neuer Risikomarker für den Herzinfarkt. Gemessen wird die individuelle Versorgung mit EPA und DHA in den Erythrozyten (EDTA-Blut). Dabei wird das Verhältnis von EPA + DHA zu Gesamtfettsäuren in den Lipiden der Erythrozytenmembranen berechnet. Werte unter 4% sollen ein vielfach erhöhtes Risiko für plötzlichen Herztod haben. Die Untersuchung erfolgt aufwendig über GC/MS.

Zielwert: > 8%

Apolipoprotein-A-I, B

Apolipoproteine sind Proteine, die Lipide in eine wasserlösliche Transportform bringen und über die Bindung an Rezeptoren die zelluläre Aufnahme von Lipiden ermöglichen. Wichtige Apolipoproteine sind das Apolipoprotein A-I und Apolipoprotein B. Apolipoprotein A-I findet man in den Lipoproteinen mit hoher Dichte (High Density Lipoproteins). HDL hat eine protektive Wirkung und scheint vor Arteriosklerose zu schützen. Damit zeigt auch Apolipoprotein A-I das Risiko für Arteriosklerose an. Hohe Apolipoprotein A-I Spiegel stellen somit einen Schutzfaktor dar, niedrige Spiegel weisen auf ein hohes Risiko hin.

Apolipoprotein B findet man in den sog. LDL, den Lipoproteinen mit niedriger Dichte (Low-Density-Lipoproteins) und den VLDL (Very-Low-Density-Lipoproteins). LDL und VLDL-Spiegel sind ein Risikofaktor für Arterioskle-

Fettstoffwechsel

rose. Damit zeigt auch Apolipoprotein B das Risiko für Arteriosklerose an. Hohe Apolipoprotein B Spiegel stellen somit einen Risikofaktor dar, niedrige Spiegel weisen auf ein geringeres Risiko hin. Durch den Apo B/Apo A-I-Quotient lässt sich diese Risikoabschätzung noch deutlicher darstellen. Hohe Quotienten sind weisen auf ein hohes Arterioskleroserisiko hin.

Bestimmungsmethode Apo A-I, Apo B:
Immunturbidimetrie

Normbereich: Apolipoprotein A-I: Männer
115 - 190 mg/dl, *Frauen* 115 - 220 mg/dl

Normbereich: Apolipoprotein B: Männer 70 - 160 mg/dl, *Frauen* 65 - 105 mg/dl

Apolipoprotein E

Apolipoprotein E ist Bestandteil der VLDL- und HDL-Lipoproteine und beeinflusst auf deren Oberfläche direkt ihre Plasmakonzentration. Es gibt einen ausgeprägten genetischen Polymorphismus (drei Allele). Die LDL- und VLDL-Konzentrationen der sechs Genotypen sind unterschiedlich.

37% der Bevölkerung (alle außer den homozygoten Apo E3/3 Merkmalsträgern) haben ein genetisch erhöhtes Risiko, an einer Hyperlipidämie und deren Folgen zu erkranken. Der Genotyp E-2/2 ist mit Hypertriglyceridämie, der Genotyp E-4/4 mit Hypercholesterinämie assoziiert. Apo-E4 wirkt über eine LDL-Erhöpfung eher atherogen, insbesondere für die koronare Herzkrankheit; zusätzlich besteht ein erhöhtes Risiko für die Alzheimer-Demenz.

Bestimmungsmethode: PCR

Lipoprotein(a)

Das Lipoprotein(a) wird als unabhängiger Risikofaktor für Atherosklerose und die koronare Herzkrankheit (KHK) diskutiert. Die Konzentration von Lp(a) ist weitgehend genetisch determiniert und zeigt eine sehr breite Verteilung in der Bevölkerung. Werte unter 30 mg/dl sind als normal anzusehen. Über seine physiologische Funktion und seinen Metabolismus herrschen noch weitgehend Unklarheit, dagegen ist sein Wert als Risikofaktor gesichert.

Lp(a) besteht aus dem Apolipoprotein(a), welches über Disulfidbrücken mit dem Apolipoprotein B-100 an ein dem LDL-ähnlichen Partikel gebunden ist. Apolipoprotein(a) kann

als strukturhomologes Plasminogen betrachtet werden, welches jedoch nicht fibrinolytisch aktiviert werden kann. Auf diese Weise verhindert Lp(a) die Bindung des fibrinolytisch wirksamen Plasminogens und kann dadurch die Bildung atheromatöser und thrombotischer Plaques begünstigen.

Patienten mit koronarer Herzkrankheit haben im Vergleich zu Normalkollektiven eine deutlich höhere Konzentration an Lp(a) im Serum. Bei Werten über 30 mg/dl kann man statistisch von einer Verdoppelung des Risikos ausgehen. Dieses Risiko wird um ein Vielfaches gesteigert, wenn gleichzeitig die LDL-Werte erhöht sind.

Therapeutisch und diätetisch ist die Lp(a) Konzentration augenblicklich kaum zu beeinflussen; lediglich eine deutliche Gewichtsreduktion kann bei adipösen Patienten zu einem Abfall des Lp(a)-Spiegels führen. Bei Patienten mit gleichzeitig erhöhtem LDL-Spiegel sollte dieser umgehend therapeutisch vermindert werden.

Bestimmungsmethode: Turbidimetrie

Normbereich: bis 30 mg/dl

Apolipoprotein B-100, LDL-Rezeptor

Atherosklerotische kardiovaskuläre Erkrankungen verursachen mehr als die Hälfte der Todesfälle der westlichen Welt. Wichtigste Ursache sind solche Fettstoffwechselstörungen, die mit erhöhten Gesamtcholesterin- und LDL-Cholesterinwerten einhergehen. Neben alimentären Ursachen und sekundären Hyperlipoproteinämien infolge einer Hypothyreose, Cholestase oder chronischen Lebererkrankungen sind die häufigsten Ursachen erhöhter Cholesterinwerte hereditär bedingt.

Dabei unterscheidet man zwischen der familiären Hypercholesterinämie (FH) mit einer großen Zahl von Mutationen im Gen für den LDL-Rezeptor und dem familiären Apo B-100-Defekt (FDB) mit einer Mutation des Apolipoproteins B-100. Normalerweise koppelt das LDL am Rezeptor der Leberzelle an und wird dann nach Aufnahme in der Zelle dort abgebaut. Bisher sind eine große Zahl von Genveränderungen bekannt, die jeweils verschiedene Auswirkungen auf den LDL-Rezeptor haben.

Fettstoffwechsel

Als Folge der verschiedenen Mutationen wird der Rezeptor, der für die Bindung des LDL-Cholesterins an der Leberzelle verantwortlich ist, nicht mehr oder nur partiell ausgebildet.

Das auf den LDL vorkommende Apolipoprotein B-100 dient als Ligand des LDL-Rezeptors. Mutationen von Apolipoprotein B-100 führen zu einer drastisch reduzierten Bindungsfähigkeit. Es resultiert ebenfalls ein Anstieg an atherogenem LDL in Form einer Hyperlipoproteinämie vom Typ IIa.

Klinisch lassen sich die heterozygoten Formen der familiären Hypercholesterinämie und des familiären ApoB-100-Defektes nicht unterscheiden.

Charakteristische Befunde für solche Erkrankungen sind u. a. eine frühzeitige fortschreitende Atherosklerose mit koronarer Herzerkrankung, Xanthelasmen sowie dem Auftreten von tendinösen Xanthomen. Die Diagnose der familiären Hypercholesterinämie wird anhand stark erhöhter Blutfettwerte (Cholesterin, Triglyceride, Lipoproteine) sowie verschiedener Gentests gestellt, welche die häufigsten krankheitsauslösenden Veränderungen im LDL-Rezeptor-Gen sowie im Apolipoprotein-B-Gen nachweisen können.

Bestimmungsmethode ApoB-100: PCR

(Punktmutation)

Bestimmungsmethode LDL-Rezeptor: PCR mit Sequenzierung, keine Routineuntersuchung



Fettgewebe

Fettgewebe

Das früher als reines Energiedepot angesehene Fettgewebe erweist sich immer mehr als Hormon bildendes Organ, das verschiedene Stoffwechselprozesse reguliert. Leptin und Resistin werden neben dem Adiponectin als weitere von Fettzellen gebildete Adipokine bezeichnet. Normbereiche liegen nur für Leptin und Adiponectin vor.

Leptin

Leptin kommt eine zentrale Rolle für die Regulation des Körpergewichtes und Energiehaushaltes zu, da es Nahrungsaufnahme und Energieverbrauch an die Energiereserven anpasst. Es beugt der Bildung von großen Fettreserven, also Adipositas, vor, da bei normalen Regelverhältnissen von Adipozyten Leptin gebildet wird, das im Hypothalamus eine Hemmung der Nahrungsaufnahme bewirkt.

Synthese und Sekretion

Leptin ist das Produkt des ob-(obese)-Gens. Das Protein hat 167 Aminosäuren und wird in Adipozyten gebildet, insbesondere in denen des subkutanen Fettgewebes und während der Phasen aktiver Lipogenese. Die Sekretion erfolgt schubweise mehrmals pro Tag. Leptin wird auch in der Plazenta und den Parietalzellen des Magens gebildet.

Regulation

Die Synthese und Sekretion werden durch die Größe bzw. den Gehalt der Adipozyten an Triglyceriden gesteuert. Sie werden durch Fasten gehemmt. Die Transkription des ob-Gens steht außerdem unter Kontrolle von TNF α , Cortisol, Insulin, Adrenalin, IL-1 und GH. Seine Ausschüttung ist auch bei Kälteanpassung und bei Entzündungen herabgesetzt.

Die Konzentration von Leptin im Plasma korreliert eng mit der Körperfettgewebssmasse und so auch mit dem BMI und mit der Veränderung der Körperfettmasse. Der Leptin/BMI-Quotient ist über einen weiten Bereich relativ konstant. Bei Gewichtsverlust ist der Leptin/BMI-Quotient jedoch erniedrigt, bei hochkalorischer Ernährung steigt die Leptinkonzentration schneller als das Körpergewicht, der Leptin/BMI-Quotient ist erhöht. Dieser hormonelle Regelkreis dient dem Wiedererreichen einer ausgeglichenen Energie-

bilanz, steht aber der endgültigen Normalisierung des Körpergewichtes entgegen.

Wirkungsweise

Im Hungerzustand sind die Sekretion und Serumkonzentrationen von Leptin und Insulin vermindert, das Neuropeptid Y (NPY)-System (s. dort) wird aktiviert und der Appetit gesteigert. Umgekehrt sind die Spiegel von Insulin und Leptin bei energiereicher Ernährung erhöht, das NPY-System und der Appetit sind gehemmt, der Energieverbrauch gesteigert.

Die Wirkungen werden durch Leptin-Rezeptoren (ob-Rezeptoren), von denen es zwei unterschiedlich große Formen gibt, vermittelt. Leptin tritt durch die Blut-Hirn-Schranke und wirkt in erster Linie im Hypothalamus durch komplexe Vermittlung über weitere Neuropeptide. Es reduziert die periphere Wirksamkeit von Insulin und hemmt durch Aktivierung von Kaliumkanälen die Insulinsekretion in den β -Zellen des Pankreas. Weiterhin soll Leptin die Fertilität, das Immunsystem, den Knochenaufbau und die Angiogenese beeinflussen.

Störungen

1. Bei sehr seltenen Formen genetisch bedingter Adipositas ist die Leptinkonzentration im Serum nicht messbar. Die betroffenen Kinder sind hyperphag und ausgesprochen adipös, wachsen aber normal. Die therapeutische Substitution von Leptin normalisiert das Körpergewicht.

2. Andere Formen genetisch bedingter Adipositas und Diabetes mellitus sind durch stark erhöhte Leptinspiegel im Serum und Liquor charakterisiert. Bei dieser Form ist der Leptinrezeptor bzw. die Signaltransduktion gestört, das NPY-System wird nicht inaktiviert, Hyperphagie und Adipositas sind ebenfalls die Folge.

3. Als dritte Störung gibt es noch die Bildung eines fehlerhaften, verkürzten Leptins („truncated“ Leptin) mit den gleichen Folgen wie oben.

Vorläufiger Normbereich bei Normalgewicht
(BMI 19 - 25):

Frauen: 3,5-24,0 $\mu\text{g/l}$, Männer: 2,5-10,0 $\mu\text{g/l}$

Adiponectin

Adiponectin ist ein Protein aus 247 Aminosäuren und wird vom Gen APMI auf Chromosom 3q27 kodiert. Es kann in-vivo in mindestens drei verschiedenen Oligomeren auftreten.

Fettgewebe

Als Fettgewebshormon wird Adiponectin hauptsächlich von Adipozyten des weißen Fettgewebes, teilweise auch von Muskel- und Leberzellen, gebildet und erhöht die Insulinsensitivität durch Verbesserung der insulininduzierten Signaltransduktion. Antiatherosklerotische und entzündungshemmende Effekte sind ebenfalls beschrieben.

Adiponectin stimuliert die Fettsäureoxidation in Muskeln und Leber und führt zu einer Verbesserung der Insulinsensitivität. Bei adipösen Patienten ist die Plasmakonzentration von Adiponectin erniedrigt. Es hat sich eine negative Korrelation mit dem BMI gezeigt. Bei kurzfristigen Erhöhungen des Insulinspiegels kommt es zu einer vermehrten Freisetzung von Adiponectin, während chronisch erhöhte Insulinwerte den Serumspiegel vermindern.

Die meisten adipösen Menschen haben verminderte Adiponectin-Spiegel im Blut. Niedrige Adiponectin-Spiegel konnten mit dem Risiko für die Entwicklung eines Typ 2 Diabetes und einer koronaren Herzkrankheit korreliert werden, außerdem scheinen sie eine wichtige Rolle bei der Entstehung des metabolischen Syndroms zu spielen.

Hohe Spiegel wurden bei Patienten mit Leberzirrhose beobachtet.

Da Adiponectin sowohl den Fettabbau beschleunigt als auch die Blutzucker senkende Wirkung von Insulin verbessert, wäre es grundsätzlich für die Entwicklung eines neuartigen Medikaments gegen Diabetes und Fettleibigkeit geeignet.

Normbereich: 3,1-19,8 mg/l

Resistin

Resistin ist ein Peptidhormon aus 108 Aminosäuren, wird vorwiegend von Adipozyten des weißen Fettgewebes gebildet und ist bei Adipositas erhöht. Es wirkt sich ungünstig auf Insulinsensitivität und Glukosetoleranz aus.

Neuropeptid Y

Neuropeptid Y (NPY) wird im Gehirn, aber auch in peripheren Neuronen gebildet. Es entsteht vor allem im Nucleus arcuatus und stimuliert im Nucleus paraventricularis (lateraler Hypothalamus) die Nahrungsaufnahme. Die Ausschüttung wird durch Leptin gehemmt. NPY bewirkt im Hypothalamus eine zwanghafte Nahrungsaufnahme. Gleichzeitig ist die Speicherung von Fett durch Aktivierung der Lipoproteinlipase des

Fettgewebes gesteigert. Ergebnis ist eine positive Fettbilanz und somit eine Gewichtszunahme. NPY drosselt außerdem die Aktivität des sympathischen Nervensystems und somit indirekt auch die Thermogenese.

Melanocortin

Gegenspieler des NPY ist das **Melanocortin (α -MSH)**, welches ebenfalls von Neuronen im Nucleus arcuatus gebildet wird und den Appetit hemmt. Beide Populationen inhibieren sich gegenseitig. Die Sekretion von α -MSH wird durch Leptin gesteigert.

Orexin A und B (Hypocretin 1 und 2)

Orexin wird hauptsächlich im Hypothalamus synthetisiert und stimuliert – im Gegensatz zum Leptin – kurzfristig die Nahrungsaufnahme. Außerdem spielt es eine Rolle in der Regulation des Energiehaushaltes und des Schlaf-/Wach-rhythmus. Orexin scheint eine Steigerung der Vigilanz zu bewirken. Die Orexin-Expression wird in sehr komplexer Weise reguliert.

Bei Narkolepsie-Patienten wurde beobachtet, dass Orexin A im Liquor fast nie nachweisbar ist. Die Rolle des Orexins bei der Initiierung der Nahrungsaufnahme würde vermuten lassen, dass Narkolepsie-Patienten weniger essen und schlanker sind als der Durchschnitt. Im Gegenteil weisen Narkolepsie-Patienten jedoch eine Tendenz zur Übergewichtigkeit mit erhöhtem BMI auf bei ähnlichem Aktivitätsniveau.

Möglicherweise lässt sich dieses Paradoxon dadurch erklären, dass Narkolepsie-Patienten ebenfalls eine erniedrigte Leptinkonzentration im Plasma aufweisen, die eine gestörte Verwertung der zugeführten Energie wahrscheinlich macht. Narkolepsie-Patienten weisen häufiger einen pathologischen oralen Glukose-Toleranztest auf und erkranken häufiger an Diabetes mellitus Typ 2, wobei nicht geklärt ist, inwieweit es sich um eine Folge des Übergewichtes handelt.

Endokrines Fettgewebe

Das Fettgewebe ist nicht nur Fettspeicherorgan, sondern auch Zielgewebe (für Insulin, Katecholamine, GH, Glucagon, T_3) und Bildungsort für Hormone, Hormonvorläufer und Transmitter (Adipozytokine oder Adipokine) wie Leptin, Resistin, $TNF\alpha$, Angiotensinogen oder Prostaglandine. Damit das Gewicht konstant



Fettgewebe

bleibt, darf der Energieverbrauch nicht mal 0,5% von der Energiezufuhr abweichen.

Regelkreise

Überernährung

Bei zu hoher Energiezufuhr durch Überernährung steigt die Plasmakonzentration von Insulin, Leptin und Trijodthyronin (T_3); gleichzeitig sinkt die Glucagonsekretion.

Sinn dieser Anpassungsvorgänge ist es, den Energieverbrauch zu steigern bei gleichzeitiger Hemmung kataboler Stoffwechselprozesse wie Lipolyse und Glykogenabbau.

Hunger

Bei zu geringer Energiezufuhr kommt es zu einem Absinken der Plasmaspiegel von Leptin, Insulin und Trijodthyronin (T_3). Die Plasmakonzentration von Glucagon und STH steigt passager, die Sympathikusaktivität sinkt. Hintergrund dieser Veränderungen ist es, den gesamten Energieverbrauch zu vermindern und die Nahrungsaufnahme zu stimulieren und damit die Energiebilanz auszugleichen.

Metabolisches Syndrom

1. Stammbetonte Adipositas
2. Dyslipoproteinämie (Triglyceride \uparrow , HDL-Chol. \downarrow)
3. essentielle Hypertonie
4. Glukosetoleranzstörung bzw. Diabetes mellitus Typ 2

Die verringerte Aktivität der peripheren Lipoproteinlipase, sowie die hypertrophierten entdifferenzierten Adipozyten im abdominalen Fettgewebe führen zur Akkumulation triglyceridreicher Lipoproteine im Serum. Dies führt zur vermehrten Aufnahme von Fettsäuren in extra-adipozytäre Organe, vor allem Muskel, Leber und Pankreas. Dies wiederum führt vermutlich zur Insulinresistenz, einem wesentlichen Pathomechanismus in der Entstehung des metabolischen Syndroms. Daher ist nachvollziehbar, dass eine Reduktion der Fettmasse die metabolische Kapazität der Adipozyten verbessert. Sportliche Betätigung erhöht die Aktivität der peripheren Lipoproteinlipase (LPL) und der Lecithin-Cholesterin-Acyl-Transferase (LCAT), dies führt zu reduzierten Triglycerid- und erhöhten HDL-Spiegeln.

Die Hyperinsulinämie erhöht das Hungergefühl und verstärkt die Adipositas. Gleichzeitig erfolgt eine weitere Down-Regulation der Insulin-Rezeptoren.



Knochenstoffwechsel

Knochenstoffwechsel

Die Physiologie des Knochenstoffwechsels beruht auf einer Vielzahl verschiedener Prozesse mit dem Ziel, das Gleichgewicht zwischen Knochenaufbau und -abbau homöostatisch zu regulieren. Diese Regulation geschieht durch die Aktivität der Osteoklasten und Osteoblasten. Biochemische Marker dieser Aktivität können im Blut und zusätzlich im Urin als Degradationsprodukte der organischen Knochenmatrix nachgewiesen werden.

Calcium

Calcium liegt als Kation im Blut in etwa zur Hälfte an Eiweiß gebunden und zur anderen Hälfte in ionisierter Form vor. Das ionisierte Calcium ist pH-abhängig; es steigt bei Azidose und ist bei Alkalose vermindert (Hyperventilation). Die Resorption des Calciums erfolgt im Dünndarm und wird durch Vitamin D gefördert, durch Calcitonin und Glucocorticoide gehemmt. Die Ausscheidung erfolgt über die Nieren. Zähne und Knochen enthalten Calcium in besonderem Maße. In der Zelle ist die Kalziumkonzentration sehr niedrig, dadurch besteht ein deutlicher intra/extrazellulärer Gradient.

Calcium spielt eine wesentliche Bedeutung in der Übertragung der Nervenimpulse, in der Blutgerinnung und hat entzündungshemmende und antiallergische Effekte.

Erhöhte Werte sieht man insbesondere bei primärem Hyperparathyreoidismus, Hyperthyreose, M. Addison, Sarkoidose etc.

Verminderte Werte finden sich insbesondere bei Hypoparathyreoidismus, Vitamin D-Mangel, Malabsorption, chronischer Niereninsuffizienz, nephrotischem Syndrom, Leberzirrhose, Hypoalbuminämie, akuter Pankreatitis, Alkoholismus etc.

Normbereich: Erw. 2,0 - 2,6 mmol/l,

Kinder 1,8 - 2,8 mmol/l

Die Bestimmung erfolgt über Atomabsorption (Referenzmethode), Flammenphotometrie oder Photometrie (Routinemethode).

Zur Bestimmung des Calciumstoffwechsels kann zusätzlich das ionisierte Calcium verwendet werden, insbesondere bei Veränderungen des Gesamtprotein oder einer Dysproteinämie.

Phosphat

Phosphat ist ein in den Zellen erheblich höher konzentriertes Anion als im Raum außerhalb der

Zellen. Als wichtiger Baustein vieler Substanzen im Organismus befindet es sich insbesondere in den Knochen und ist dementsprechend eng mit dem Kalziumhaushalt verknüpft.

Im Säure-Basen-Haushalt ist es eine wichtige Puffersubstanz.

Verminderte Phosphatwerte finden sich bei Hyperparathyreoidismus, Malabsorption, Vitamin-D-Mangel, Alkoholismus.

Erhöhte Phosphatwerte finden sich u. a. bei Niereninsuffizienz, Hypoparathyreoidismus und Morbus Addison.

Normbereich: Erwachsene 2,7 - 4,5 mg/dl,

Kinder 3,4 - 6,2 mg/dl, Säuglinge 5,0 - 9,6 mg/dl

Parathormon

Parathormon wird von den Nebenschilddrüsen sezerniert und reguliert homöostatisch den Calcium-Phosphatumsatz. Es zerfällt in ein N- und ein C-terminales Teilstück, wobei sich das C-terminale Teilstück aufgrund seiner längeren Halbwertszeit wesentlich länger in der Peripherie nachweisen lässt.

Am Knochen führt es indirekt über eine Reifung und Aktivierung der Osteoklasten zu einer Calciummobilisation und damit zu einem Abbau von Knochensubstanz. In der Niere stimuliert es die Synthese von biologisch aktivem Vitamin D und bewirkt zusätzlich eine gesteigerte Phosphatexkretion. Im Darm verstärkt Parathormon die intestinale Calciumresorption. Im Ergebnis dieser verschiedenen Organwirkungen bewirkt Parathormon eine Hypercalcämie und eine Hypophosphatämie.

Pathologische Konzentrationen des Parathormons können einmal durch einen gestörten Calcium-Stoffwechsel, aber auch eine autonome Überproduktion in den Nebenschilddrüsen bedingt sein; verschiedene maligne Neoplasmen (Schilddrüse, Bronchien, Nieren, Magen, Darm) können eine ektope Produktion verursachen.

Man unterscheidet zwischen einem primären, sekundären und tertiären Hyperparathyreoidismus. Verursacht ein gutartiges Adenom der Nebenschilddrüse eine vermehrte Bildung von Parathormon, bezeichnet man dies als primären Hyperparathyreoidismus. Der Calciumspiegel im Blut ist erhöht, der Phosphatspiegel vermindert.

Liegt der vermehrten Parathormonproduktion die physiologisch geregelte Reaktion der Nebenschilddrüsen auf ein verminderte Calciumspiegel im Blut (z. B. bei Vitamin-D-Mangel) zugrunde,



Knochenstoffwechsel

spricht man von einem sekundärem Hyperparathyreoidismus. Dabei findet sich typischerweise ein erhöhter Parathormon-Spiegel bei niedrigem Calcium-Spiegel im Blut, möglicherweise verursacht durch eine verminderte Aktivierung von Vitamin D auf Grund einer chronischen Nierenerkrankung.

Bei einem über einen langen Zeitraum bestehender sekundärer Hyperparathyreoidismus kann es zu einer chronischen Überstimulierung der Nebenschilddrüsen kommen. Wird dann die eigentliche Grunderkrankung therapeutisch, z. B. durch eine Nierentransplantation, beseitigt, wird auch bei normalen und hohen Serumcalcium-Konzentrationen Parathormon sezerniert. Parathormon- und Calciumspiegel im Blut sind erhöht, Phosphat vermindert, man spricht von einem tertiären Hyperparathyreoidismus. Labormäßig sind primären Hyperparathyreoidismus und tertiären Hyperparathyreoidismus nicht zu unterscheiden.

Ein Hypoparathyreoidismus kann nach Schilddrüsenoperationen, Epithelkörperchenadenomentfernung oder in Folge einer Autoimmunerkrankung entstehen; Folge ist eine Verminderung des Calciumspiegels und eine Hyperphosphatämie.

Indikation für die regelmäßige Bestimmung von C-terminalem und intaktem Parathormon - am besten in Verbindung mit dem aktuellen Calciumwert - bestehen in der Überwachung von niereninsuffizienten Patienten mit chronischer Dialyse (sekundärer und tertiärer Hyperparathyreoidismus mit resultierender Osteoporose), bei Störungen des Calcium/Phosphat-Stoffwechsels (Hyper-, Hypocalcämie, Hyper-, Hypophosphatämie), bei der Diagnostik unklarer Osteoporosen sowie in der Überwachung von Patienten mit malignen Neoplasmen (insbesondere medulläres Schilddrüsenkarzinom).

Normbereich: 12 - 72 pg/ml

Vitamin D (1,25-Dihydroxycholecalciferol)

Vitamin D zählt zu den fettlöslichen Vitaminen und ist die Vorstufe einiger für den Calcium-Stoffwechsel relevanter Hormone. Bei ausreichender Zufuhr von UV-Licht kann der Körper es selbst über die endogene Biosynthese aus Cholesterin herstellen, alternativ muss Vitamin D mit der Nahrung aufgenommen werden. Daher kann in den Wintermonaten eher ein Vitamin D-Mangel auftreten. Hochkonzentriert findet sich

Vitamin D insbesondere im Leberfett von Meerestischen. Im Blut an Eiweiß gebunden wird es in der Leber zu Calcidiol (25-Hydroxy-Vitamin D) umgewandelt. In der Niere findet eine Hydroxylierung des Calcidiols zum erheblich wirksameren Calcitriol (1,25-Dihydroxy-Vitamin D) statt. Vitamin D bewirkt eine vermehrte Resorption von Calcium im Darm sowie eine gesteigerte Mineralisierung des Knochens und spielt so eine entscheidende Rolle bei Knochen- und Zahnaufbau.

Mit der Bestimmung von Calcitriol kann nicht nur die Calciumhomöostase überprüft, sondern auch die Aktivität der 1-alpha-Hydroxylase in der Niere kontrolliert werden.

Indikation zur Bestimmung von Calcitriol und Calcidiol ist der Verdacht auf einen Vitamin D-Mangel durch verminderte intestinale Vitamin D-Absorption oder verminderte UV-Licht Exposition.

Normbereich: Erwachsene 16 - 43 pg/ml

25(OH)Vitamin D₃

25(OH)Vitamin D₃ ist eine Speicherform des Vitamin D. Sie ist notwendig, um die großen Spitzen und Pausen der hauptsächlich Vitamin-D-Versorgung durch das Licht kompensieren zu können. Die gemessene Konzentration an Calcidiol spiegelt die Zufuhr von Vitamin D mit der Nahrung und Bildung in der Haut wieder. Die mittel- bis längerfristige Vitamin-D-Versorgung eines Organismus lässt sich daher am besten über den Blutspiegel des Vitamin D₃ (25-OH) bestimmen.

Risikogruppen für einen Vitamin D-Mangel sind Menschen, die sich wenig im Freien aufhalten, Menschen mit dunklem Teint, Erwachsene älter als 50 Jahre, Menschen, die im Winter in nördlichen Breitengraden (z.B. Deutschland) leben, Patienten mit starkem Übergewicht, Patienten mit einem erhöhte Verlust von Vitamin D wie z. B. beim nephrotischen Syndrom sowie Patienten mit einer Störung der Verwertung von Nahrungsfetten wie z. B. bei Pankreatitis, Zöliakie und Darmresektion.

Knochenstoffwechsel und Vitamin D-Mangel

Vitamin D fördert die Aufnahme von Calcium im Darm und hemmt die Ausscheidung von Calcium über die Niere. Chronischer Vitamin D-Mangel führt bei Kindern zu Rachitis und bei Erwachsenen zu Osteomalazie, Osteoporose Muskelschwäche und Hypocalcämie.



Knochenstoffwechsel

Autoimmunerkrankungen und Vitamin D-Mangel
Säuglinge und Kleinkinder mit einem unzureichenden Vitamin D-Spiegel können ein erhöhtes Risiko für Krebs- und Autoimmunerkrankungen haben.

Tumorerkrankungen und Vitamin D-Mangel
Vitamin D-Mangel wurde als Risikofaktor für eine Reihe von malignen Tumoren erkannt. Zahlreiche Studien zeigen einen Zusammenhang zwischen Vitamin D-Mangel und Erkrankungen an Darm-, Uterus-, Haut-, Pankreas- und Prostatakarzinomen.
Bei Patienten mit niedrigem Vitamin D-Spiegel treten diese Karzinome häufiger auf als bei Personen mit ausreichender Versorgung.

Herz-Kreislaufferkrankungen und Vitamin D
In großen Studien wurde nachgewiesen, dass ausreichende Vitamin D-Spiegel das Risiko für Hypertonus, kardiologische Erkrankungen und Schlaganfall senken können.
Normbereich: Erwachsene 30 - 100 µg/l

Cross-Links

Pyridinolin (PYD) und Desoxypyridinolin (DPD) bilden in Knochen und Knorpeln sogenannte Quervernetzungen, die die einzelnen Kollagenfasern miteinander verbinden. Im Gegensatz zum ubiquitären Hydroxyprolin zeigen sie ein recht spezifisches Gewebemuster; PYD findet sich in Knochen, Knorpel, Sehnen und Bändern, während DPD fast ausschließlich im Knochen vorkommt. Erkrankungen, die mit einem gesteigerten Knochen- oder Knorpelabbau einhergehen, führen zu einer Zerstörung des Kollagens durch proteolytische Prozesse. PYD- und DPD-Quervernetzungen (Pyridinolin- und Desoxypyridinolin-Crosslinks) werden freigesetzt, im Organismus nicht weiter metabolisiert und so renal unverändert ausgeschieden. Die Bestimmung von DPD im Urin ist ein äußerst sensibler Marker für alle Erkrankungen, die mit Knochenabbauprozessen assoziiert sind. Dazu gehören insbesondere: Osteoporose (Menopause), Hyperparathyreoidismus, Morbus Paget, Osteolytische oder osteoblastische Metastasen.
Während der frühen Menopause zeigen Frauen leicht erhöhte DPD-Konzentrationen, die sich jedoch bald wieder normalisieren. Kinder und Jugendliche haben ebenfalls, -in Abhängigkeit ihrer Wachstumsgeschwindigkeit-, erhöhte

Werte. Frauen, bei denen nach der Menopause eine Osteoporose auftritt, haben deutlich erhöhte DPD-Spiegel, die therapeutisch durch Östrogen-gabe reduzierbar sind.

Patienten mit primärem Hyperparathyreoidismus zeigen deutlich erhöhte DPD-Werte, die sich nach Parathyreoidektomie wieder normalisieren. Beim M. Paget sind aufgrund der massiven Knochenstoffwechselstörung deutlich erhöhte DPD-Konzentrationen zu erwarten; entsprechendes gilt für alle osteolytischen und osteoblastischen Knochenmetastasen.

Zur Beurteilung müssen die entsprechend gemessenen Werte auf die Kreatininkonzentration im Urin bezogen werden.

Als Normbereich ist für Desoxypyridinolin folgender Wert anzunehmen: 20 - 50 µg/g Kreatinin

Isoenzyme Alkalische Phosphatase

Aufgrund seiner einfachen Bestimmbarkeit ist die Gesamt-AP der z.Zt. am häufigsten verwendete Parameter des Knochenstoffwechsels. Der selektive Nachweis der Isoenzyme (AP-Iso) mittels elektrophoretischer Auftrennung erhöht die Spezifität der Bestimmung. Die Normbereiche sind altersabhängig.

Ostase (BAP)

Die Ostase entspricht der knochenspezifischen Alkalischen Phosphatase (Bone-AP) im menschlichen Serum. Sie spiegelt die osteoblastische Aktivität und somit den Knochenaufbau wieder. Ihre Konzentration erlaubt somit Rückschlüsse auf die Mineralisation der Knochenmatrix und spricht im Vergleich zur Knochendichtemessung (Densitometrie) schneller an. Erhöhte Werte werden bei Osteomalazie, Osteoporose und M. Paget beobachtet. Die Normbereiche sind altersabhängig.

Normbereich: Frau prämenop. < 14.3

Frau postmenop. < 22.4 µg/l,

Mann < 20.0, Kind < 131 µg/l,

Calcitonin

Die Calcitonin-Produktion erfolgt physiologisch in den C-Zellen der Schilddrüse; zusammen mit dem partiell gegensätzlich wirkenden Parathormon reguliert Calcitonin insbesondere den Calciumhaushalt. Es senkt den Calcium-Spiegel im Blut über einen verstärkten Calcium- und Phosphateinbau in die Knochen, einer Reduktion der



Knochenstoffwechsel

Calciumaufnahme aus dem Darm sowie einer verminderten renalen Calciumrückresorption und damit vermehrten Ausscheidung von Calcium über die Nieren. Die Calcitonin-Bestimmung ist jedoch nur bei Verdacht auf medulläres C-Zellkarzinom und kleinzelliges Bronchialkarzinom indiziert.

Normbereich: normal 6 - 30 pg/ml,

Grauzone 31 - 100 pg/ml, pathol. > 100 pg/ml

Osteocalcin (OC)

Osteocalcin wird von den Osteoblasten unter Einfluß von Vitamin-D synthetisiert und zum großem Teil in die Knochenmatrix eingebaut. Geringere Konzentrationen finden sich in der Peripherie und können im Serum gemessen werden. Erhöhte Werte finden sich bei Erkrankungen mit gesteigertem Knochenumsatz und Hyperthyreose. Parathormon und Glukokortikoide hemmen die Osteocalcin-Synthese. Die Normbereiche sind altersabhängig.

Kollagen I C-terminales Propeptid (CICP)

Die von den Osteoblasten gebildete Knochenmatrix besteht aus Typ-I-Kollagenen. Vor Einlagerung des Kollagenmoleküls in die Knochenmatrix erfolgt eine enzymatische Abspaltung terminaler Propeptide. Diese sog. C-terminalen Peptidreste können im Serum gemessen werden und korrelieren direkt mit der Osteoblastenaktivität.

Normbereich:

Frau: 69 - 147 ng/ml, Mann: 76 - 163 ng/ml

Crosslaps, Kollagen-I-Telopeptid (ICTP)

Mit den β -Crosslaps und ICTP im Serum werden lineare Abbaufragmente der C-terminalen Telopeptide (β -CTx) des Typ 1 Kollagens nachgewiesen. Eine erhöhte Serum-Konzentration korreliert mit einem erhöhten Knochenabbau. Crosslaps und ICTP haben die gleiche Bedeutung und gelten daher als Marker für eine Osteoporose, insbesondere bei postmenopausalen Frauen und Dialysepatienten. Bei Dialysepatienten sind nur geringe Tagesschwankungen zu beobachten.

Abnahmehinweise: Blutentnahme morgens nüchtern, kein Kaffee oder Tee, zwischen 7.00 Uhr und 9.00 Uhr (ca. 12 Stunden Nahrungskarenz, deutliche Tagesrhythmik)

Normbereich: Frauen: < 0,57 μ g/l

Männer bis 50 Jahre: < 0,58 μ g/l

Männer bis 70 Jahre: < 0,71 μ g/l

Normbereich ICTP: 1,8 bis 5,0 μ g/l

TRAP (Tartrat-resistente saure Phosphatase)

Die TRAP ist die Osteoklasten-spezifische saure Phosphatase und wird nicht nennenswert durch glomeruläre Filtration eliminiert. Es bietet sich daher an, bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion TRAP als Marker für Knochenabbau und die BAP (Ostase) als Marker für Knochenanbau zu verwenden. Der immunologische Nachweis für die TRAP zeigt - ähnlich wie der immunologische Nachweis für die BAP - höhere Werte bei Kindern als bei Erwachsenen, ferner werden höhere Werte bei Frauen nach der Menopause gefunden im Vergleich zu prämenopausalen Frauen. Postmenopausale Frauen ohne Hormonsubstitution liegen höher als solche mit Östrogensubstitution.

Normbereich: 2,5 bis 4,5 U/l

Cartilage Oligomeric Matrix Protein (COMP)

Patienten mit Rheumatoider Arthritis (RA) können trotz niedriger Werten der klassischen Entzündungsparameter CRP und BSG erhebliche Gelenkschäden entwickeln, wohingegen andere Patienten mit hohen Entzündungswerten nur eine geringe Gelenkzerstörung aufweisen. Mittlerweile wurden verschiedene Matrix-Makromoleküle identifiziert, die bei einer Gelenkdestruktion über die Synovialflüssigkeit ins Blut abgegeben werden und damit Hinweise über den aktuellen Zustand der Gelenk-Knorpel geben.

Cartilage Oligomeric Matrix Protein (COMP) ist ein Bruchstück des intakten Knorpel-Matrix-Proteins, das dem Aufbau des Gelenkknorpels, der Formation von Kollagen II und der Stabilisierung der Kollagen-Matrix dient. Bei Gelenkerkrankungen mit erhöhtem Abbau von Knorpelsubstanz gelangen Bruchstücke aus den Gelenken ins Serum und erhöhen so dort die Konzentration von COMP. Somit erlaubt die Bestimmung von COMP die Identifizierung besonders aggressiver Krankheitsverläufe sowie der Therapieüberwachung mit entzündungshemmenden Medikamenten bei der RA. Dabei lassen sich Patienten mit geringer Variabilität der COMP-Werte von solchen mit hoher Schwankungsbreite der COMP-Werte unterscheiden.

Normbereich: bis 15 U/l

Magen und Pankreas

Magen und Pankreas

Die Bauchspeicheldrüse produziert exokrin eine große Zahl von Verdauungsenzymen, die der Fett-, Eiweiß- und Kohlenhydratverdauung dienen. Für die Hydrolyse der Kohlenhydrate ist die Amylase, für die Verdauung der Fette sind u.a. Lipasen, Colipasen und Phospholipasen und für die Resorption der Eiweiße sind Proteasen, z. B. Trypsine, Chymotrypsine und Elastasen notwendig.

Pankreaselastase

Dabei zeichnet sich die Pankreaselastase durch einige besondere Eigenschaften aus. Sie verbindet sich mit Gallensalzen und Neutralsteroiden und übernimmt so die Rolle eines Transportproteins für Cholesterin und seinen Abbauprodukten. Auf Grund ihrer außergewöhnlichen Stabilität übersteht sie die Darmpassage und ist im Stuhl als Enzym quantitativ zu erfassen. Daher ist ihre Konzentration im Stuhl ein zuverlässiges Maß der exokrinen Pankreasfunktion. Da die Pankreaselastase bereits bei wenigen Wochen alten Säuglingen zuverlässig bestimmbar ist, sprechen hier deutlich verminderte Stuhlkonzentrationen wahrscheinlich für das Vorliegen einer zystischen Fibrose.

Chymotrypsin

Chymotrypsin wird wie die Elastase ins Duodenum sezerniert, ein geringer Anteil wird an Stuhlpartikel gebunden und mit ihnen ausgeschieden. Wiederholt erniedrigte Chymotrypsin- oder Elastasewerte weisen auf eine Pankreasinsuffizienz hin.

Eine chronische Pankreatitis bleibt oft auf Grund ihrer unspezifischen Symptomatik lange Zeit unerkannt. Bisher stehen zu ihrer Diagnostik nur wenige nichtinvasive Untersuchungsmethoden wie die Chymotrypsin und Elastasebestimmung im Stuhl sowie der Pankreolauryltest zur Verfügung. Der Pankreolauryltest ist aufwendig und sollte daher nur in unklaren Fällen eingesetzt werden. Die bisher vorliegenden Untersuchungen zeigen, dass die Bestimmung von Elastase im Stuhl der Chymotrypsinbestimmung durch ihre Spezifität überlegen ist, denn der Chymotrypsintest kann bei Substitutionstherapie nicht zwischen animalischen (substituierten) und humanen Pankreasenzymen unterscheiden. Nach Homogenisierung des Stuhls erfolgt die Bestimmung von Elastase mittels eines Enzymimmuno-

assays, die von Chymotrypsin in einem photometrischen Farbttest.

Gastrin

Gastrin ist ein Peptid-Hormon des Gastro-Intestinal-Trakts und wird in den G-Zellen im Antrum des Magens und im Duodenum gebildet. Von dort aus wird es über die Blutgefäße zu seinen Wirkorten transportiert. Gastrin stimuliert die glatte Muskulatur des Magens und regt die Produktion von Pepsinogen in den Hauptzellen des Magens, die Salzsäure-Produktion der Belegzellen und die Histamin-Produktion der enterochromaffinen Zellen an. Eine vermehrte Gastrinproduktion kann selten durch einen hormonproduzierenden Tumor, ein sogenanntes Gastrinom, verursacht werden.

Normbereich: 25 – 100 pg/ml, postprandial bis 300 pg/ml

Lactose-Intoleranz

Nähere Einzelheiten sind im molekulargenetischen Teil zu finden.

Verursacht wird die Lactose-Intoleranz (Milchzuckerunverträglichkeit) durch einen Mangel oder eine verminderte Aktivität des milchzuckerspaltenden Enzyms Lactase, wodurch Lactose nicht oder nur mangelhaft verdaut werden. Klinisch kommt es zu Durchfall, Blähungen und Darmkrämpfen. Die Untersuchung erfolgt durch den Lactose-Intoleranz-Test, bei dem der Patient Lactose oral verabreicht bekommt, oder einen molekulargenetischen Test.

Fructoseintoleranz

Die Fructoseintoleranz beruht entweder auf Defekten des Enzyms Aldolase (Hereditäre Fructoseintoleranz, HFI) oder auf der fehlenden Aktivität des Transportproteins GLUT-5 (Fructose-Malabsorption, bis zu 30 % der Erwachsenen). Die HFI-Erkrankung beginnt im Säuglingsalter; es kommt es zu Symptomen ähnlich dem "irritablen Colon" mit Schmerzen, Erbrechen und ausgeprägten Malnutrition bei Zufuhr von Fructose oder Sukrose mit der Nahrung.

Diagnostisch sollte vor der Durchführung eines oralen Fructosebelastungstest (s. Funktionsteste) zum Ausschluss einer Fructosemalabsorption (klinische Zeichen sind leichtere Schmerzen, Durchfall und Meteorismus) eine hereditäre Fructoseintoleranz ausgeschlossen werden. Die



Magen und Pankreas

Therapie besteht bei beiden Erkrankungen in einer strengen, fruktosearmen Diät.

Nähere Einzelheiten finden sich im molekular-genetischen Teil.

Galactosämie

Bei der Galactosämie kommt es auf Grund eines Enzymmangels zum Aufstau von toxisch wirkendem Galactose-1-Phosphat. Daraus resultiert neben anderen Symptomen eine relativ bald einsetzende schwere Leberschädigung und Kataraktbildung. Galactose kommt hauptsächlich als Baustein der Lactose in Milch und Milchprodukten vor.

VIP (Vasoaktives intestinales Peptid)

VIP wird im Duodenum gebildet. Es ähnelt in seiner chemischen Struktur und Wirkung dem Glucagon. Es fördert die Durchblutung über eine Erschlaffung der Blutgefäße, aber auch der glatten Muskulatur im Gastrointestinal- und Pulmonaltrakt. Es ist somit ein systemischer wie pulmonalarterieller Vasodilatator. Die Blutentnahme sollte morgens am nüchternen Patienten erfolgen. Erhöhte Werte finden sich beim Vipom (pankreatische Cholera).

Normbereich: bis 63 pg/ml

Porphyrien

Porphyrien

Porphyrien sind sehr selten vorkommende Stoffwechselkrankheiten, die durch angeborene oder erworbene Defekte von Enzymen der Porphyrin- und Hämbiosynthese verursacht werden; durch den kaskadenartigen Ablauf der Synthese und infolge der spezifischen Enzymdefizienz kommt es nachfolgend zur Akkumulation eines oder mehrerer Intermediärprodukte.

Porphyrien liegt meist ein genetischer Defekt zugrunde, der die Aktivität des betreffenden Enzyms reduziert. Diese Störung allein reicht jedoch nicht aus, um einen Zur Auslösung der Erkrankung müssen jedoch meist zusätzlich weitere exogene, aktivierende Faktoren dazu kommen.

Es ergeben sich so bei den verschiedenen Porphyrien charakteristische Muster im Urin, Stuhl oder Erythrozyten dieser Patienten sowie zu einer Verminderung des Endprodukts Häm. Die sich in den verschiedenen Organen anhäufenden Metaboliten können zusätzlich organspezifische Effekte bewirken, die das jeweilige Krankheitsbild charakterisieren.

Basierend auf den bei einigen Formen akut auftretenden neurologischen Symptomen unterteilt man akute und nicht-akute Formen. Kutane Symptome sind charakteristisch für die nicht-akuten Porphyrien. Zur Zeit werden sieben primäre Porphyriefformen unterschieden:

Akute hepatische Porphyrien

akute intermittierende Porphyrie (AIP) (autosomal dominant, Porphobilinogen-Desaminase-Defekt)

Porphyria variegata (PV) (autosomal dominant, Protoporphyrinoxidase-Defekt)

hereditäre Koproporphyrinurie (HKP) (autosomal dominant, Koproporphyrinogen-oxidase-Defekt)

Porphobilinogen-Synthase-Defekt-Porphyrie (PSD) = Delta-Aminolävulinsäure-Dehydratase-Defekt-Porphyrie (Doss-Porphyrie) (autosomal rezessiv)

akute Bleivergiftung als sekundäre Form einer Porphyrinopathien

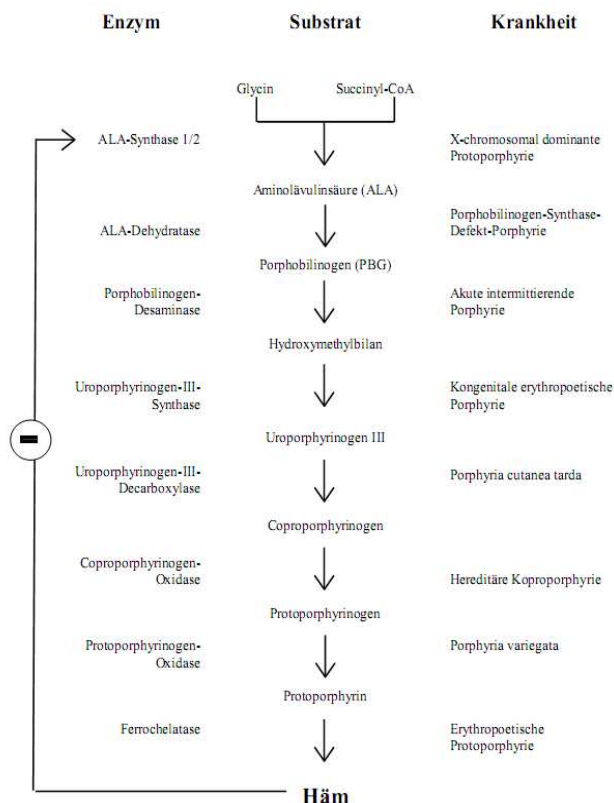


Abbildung: Hämsynthese

Liste potentiell porphyrinogener Medikamente

(ohne Anspruch auf Vollständigkeit)

Herz-Kreislaufmittel und Antihypertonika

Alpha-Methyldopa, Amiodaron, Captopril, Clonidin, Nifedipin, Verapamil

Diuretika

Furosemid, Hydralazin, Spironolacton, Thiazide

Antibiotika/-mykotika

Doxycyclin, Griseofulvin, Metronidazol, Sulfonamide

Psychopharmaka und Sedativa

Barbiturate, Diazepam, Meprobamat

nichtsteroidale Antirheumatika (NSAR)

alle NSAR außer ASS, Phenacetin, Phenylbutazon, Tildin, Pentazocin, Tramadol

Weitere

Ergotaminpräparate, Imipramin, Östrogene, Sulfonylharnstoffe, Theophyllin, Tolbutamid, Metamizol

Unklare, vor allem episodisch und nach Medikamenteneinnahme auftretende neuro-psychiatrische Symptome, ätiologisch unklare abdominelle Beschwerdebilder sowie Unverträglichkeiten gegen Sonnenlicht mit phototoxischen Hautreaktionen können den Verdacht auf das Vorliegen einer primären Porphyriefform begründen. Akute

Porphyrien

Porphyrien können sich mit lebensbedrohlichen neurologischen Attacken (Lähmungen) manifestieren und erfordern dann eine schnelle Behandlung. Ausgelöst werden solche Attacken u. a. durch „porphyrinogene“ Medikamente, aber auch durch Hormonbehandlungen, Alkohol und chronische Infektionen.

Chronisch hepatische Porphyrie

Porphyria cutanea tarda (PCT) (autosomal dominant oder toxisch, Uroporphyrinogen-Decarboxylase-Defekt)

Porphyria erythropoetica congenita (autosomal rezessiv, Uroporphyrinogen-Decarboxylase-Defekt)

Die PCT wird hervorgerufen durch einen hereditären oder exogen durch Alkohol und Östrogen verursachten Enzymdefekt der Uroporphyrinogen-Decarboxylase. Männer sind erheblich häufiger betroffen.

Klinische Symptome der Porphyria cutanea tarda sind Blasen- und Narbenbildung an lichtexponierten Hautpartien, leichte Verletzlichkeit der Haut, insbesondere an den Händen.

Die Porphyria erythropoetica congenita manifestiert sich gleich nach der Geburt bei Sonnenexposition im Sommer des 1. Lebensjahres und findet sich selten als Neuerkrankung bei Erwachsenen.

Erythroetischen Porphyrien

erythroetische Protoporphyrinurie (autosomal dominant, Ferrochelatase-Defekt)

kongenitalen erythroetischen Porphyrie, M. Günther) (autos. rezessiv, Uroporphyrinogen III-Synthase-Defekt)

Diese Stoffwechselstörungen manifestieren sich vorwiegend im erythroetischen Gewebe des Knochenmarks. Eine hämolytische Anämie sowie phototoxische Hautreaktionen, zumeist im Kindesalter auftretend, können auf das Vorliegen einer erythroetischen Porphyrie hinweisen.

Laborwerte bei Porphyrien

Basisuntersuchungen einer Porphyriediagnostik sind Porphobilinogen (PBG), delta-Aminolävulinsäure (ALS) und Gesamtporphyrine im Urin. Dabei ist die Erhöhung von PBG hinweisend auf akute hepatische Porphyrien, delta-ALS auf Bleiintoxikation und die Gesamt-Porphyrine auf

erythroetische Porphyrien. Im Gegensatz zu den akuten Porphyrien sind bei den nicht-akuten Porphyrien beide Porphyrinvorläufer nicht erhöht.

Die weitere Differentialdiagnose erfolgt in einem zweiten Schritt durch weitere Differenzierung der Urinprobe sowie der zusätzlichen Untersuchung von Stuhl- und Blutproben. Ein Nachweis des spezifischen Enzymdefekts mittels molekulargenetischen Methoden ist in der Regel nicht erforderlich.

Porphyrine im Urin

Eine erhöhte Ausscheidung der Gesamtporphyrine findet sich bei allen primären und sekundären Porphyrien und ist daher als Einganguntersuchung zu empfehlen; die Quantifizierung der unterschiedlichen Metaboliten erlaubt eine weitere Differenzierung der Erkrankung.

Weitere Erkrankungen mit erhöhter Ausscheidung der Gesamtporphyrine finden sich bei Bleiintoxikationen sowie sekundären Koproporphyrinurien (bei Leberzirrhose, Fettleber, chronischen Hepatopathien, Alkoholabusus, Arzneimittel, Störungen der Erythropoese und Eisenstoffwechsels, hämolytische Anämien, hepatozelluläre Bilirubintransportstörungen (Dubin-Johnson-Syndrom, Rotor-Syndrom, Pankreatitis, Hyperlipoproteinämien, abdominelle Tumore, Benzol, hepatotoxische Chemikalien). Unterschiede der Verteilung von Uro-, Hepta- und Koproporphyrinen im 24 Stunden-Urin erlauben eine Einteilung der chronisch hepatischen Porphyrien.

Delta-Aminolävulinsäure (Porphyrinvorläufer) im Urin

Erhöhte Werte finden sich bei akuten hepatischen Porphyrie sowie der akuten Bleivergiftung.

Porphobilinogen (Porphyrinvorläufer) im Urin

Erhöhte Werte finden sich bei akuten hepatischen Porphyrie.

Porphyrine im Stuhl

Die Stuhlporphyrine werden mit der Galle ausgeschieden und sind bei der Porphyria variegata, der hereditären Koproporphyrinurie sowie der erythroetischen Protoporphyrinurie erhöht. Leicht erhöhte Werte werden auch bei Lebererkrankungen



Porphyrien

kungen und gastrointestinalen Blutungen beobachtet.

Erythrozytenporphyrine im Blut

Eine Erhöhung des freien Protoporphyrins im Blut findet sich bei den erythropoetischen Porphyrien.

Delta-Aminolävulinsäure-Dehydratase im Blut

Verminderte Blutwerte finden sich bei der Aminolävulinsäure-Dehydratase-Defekt-Porphyrinose und bei Bleiintoxikationen.

Porphyrine im Blut

Die Bestimmung Blutporphyrine ist wegen ihrer niedrigen Konzentrationen nur bei einer terminalen Niereninsuffizienz sinnvoll und findet sich dann bei der Porphyria cutanea tarda.

Präanalytik

Für alle Untersuchungen der Porphyriediagnostik muss der Urin unter Lichtabschluss gesammelt und transportiert werden



Eisenstoffwechsel

Eisenstoffwechsel

Zur Diagnostik des Eisenhaushalts kann man routinemäßig alle drei relevanten Kompartimente des Eisenstoffwechsels überwachen: das **Speichereisen** durch Bestimmung des Serumferritins und des löslichen Transferrinrezeptors (sTfR), den **Eisentransport** als Transferrin oder Transferrinsättigung und die aktuelle **Eisenversorgung im Knochenmark** als prozentualen Anteil der hypochromen Erythrozyten (HYPO) oder als Hämoglobingehalt der Retikulozyten (CHr).

Eisen

Nicht geeignet zur Einschätzung des Eisenhaushalts ist die alleinige Bestimmung des Serum-Eisenwerts, da dieser vielen anderen Einflüssen unterliegt. Verminderte Eisenwerte können bei Eisenmangel, Eisenverteilungsstörungen ohne Eisenmangel, Infektionen, chronischen Entzündungen, Tumoren, Urämie oder Leberschäden auftreten.

Ein zu geringer Eisenwert bedeutet daher noch nicht, dass der Patient einen Eisenmangel hat. Erhöhte Eisenkonzentrationen finden sich bei Eisenverwertungsstörungen, Hämolyse, Eisenüberladung, akuter Hepatitis und bei Therapie mit Eisen.

Der Serum-Eisenwert kann zudem im Tagesverlauf deutlich schwanken.

Normbereich: Mann 59 - 158 µg/dl

Frau 37 - 145 µg/dl

Kind 36 - 184 µg/dl

Transferrin

Transferrin ist das eisenbindende Transportprotein des Blutes. Die Höhe des Serumtransferrins korreliert reziprok mit der Gesamteisenmenge, d.h. hohe Transferrinwerte weisen auf einen Eisenmangel hin. Zusammen mit dem Serumeisenwert lässt sich die sog. Transferrinsättigung berechnen, wobei hier niedrige Werte auf einen tatsächlichen Eisenmangel hinweisen können. Zu berücksichtigen ist, dass bei gleichzeitigem Vorliegen einer Entzündung der Transferrinwert keine Aussagekraft hat, da der negative Einfluss der Akut-Phase-Reaktion auf den Transferrinspiegel zu berücksichtigen ist.

Normbereich: 200-360 mg/dl

Transferrinsättigung

Die Transferrinsättigung (Transferrinsättigung (%) = (Serumeisen (µg/dl)/ Transferrin (mg/dl)) x 70,9) kann als Maß für die Eisenbeladung des zirkulierenden Transferrins, das für den Transport von Eisen aus den Speichern zum Knochenmark verantwortlich ist, herangezogen werden. Bei einer Sättigung von unter 20 % geht man von einer Unterversorgung des Knochenmarks mit Eisen aus, d. h. es kommt zu einer eisendefizitären Erythropoese. Eine verminderte Transferrinsättigung (< 20 %) hat eine relativ hohe Sensitivität für das Erkennen von Eisenmangelzuständen, jedoch nur eine relativ niedrige Spezifität.

Normbereich: 16-45 %

Ferritin

Ferritin ist neben dem Hämosiderin wichtigstes *Eisenspeicherprotein* des Organismus. Seine physiologische Funktion ist die Speicherung, aber auch der Transport anderer Metalle. Die Serum-Ferritin-Konzentration von 100 µg/l repräsentiert etwa 1 g Speichereisen. Werte unter 15 µg/l gelten als Zeichen absoluten Eisenmangels. Die Höhe des Ferritins im Blut korreliert positiv mit dem Gesamtkörpereisen-Pool, niedrige Werte weisen also auf einen Eisenmangel hin. Erhöhte Ferritinwerte mit vermehrter Eisenspeicherung finden sich auch bei Lebererkrankungen, einer schweren hämolytischen Anämie und der Hämochromatose, aber auch bei Malignomen und Infektionen, ohne dass dort eine vermehrte Eisenspeicherung vorliegt.

Normbereich: Frauen 15 bis 150 µg/l

Männer 30 bis 400 µg/l.

Transferrin-Rezeptor

Der Transferrin-Rezeptor spielt eine entscheidende Rolle im Eisenmetabolismus, da durch ihn der Transport von Transferrin – gebundenem Eisen in die Körperzellen kontrolliert wird. Neben dem zellgebundenen Transferrin-Rezeptor existiert auch eine lösliche Form. Die Menge an löslichem Rezeptor (normal zwischen 2 und 5 µg/ml) ist streng korreliert mit der Gesamtmenge an zellulären Rezeptormolekülen.

Mit dem *löslichen* Transferrinrezeptor (sTfR) ist ein neuer Parameter vorhanden, der den Status des Bedarfs an Gewebeeisen sehr gut reflektiert.



Eisenstoffwechsel

Ein Anstieg des Transferrin-Rezeptors ist proportional einer Verarmung der Erythropoese mit Eisen. Zwei prinzipiell völlig unterschiedliche Mechanismen können zu einer Erhöhung führen; wenn die roten Vorstufen zu wenig Eisen bekommen (Eisenmangel), bilden sie an ihrer Oberfläche besonders viele Transferrin-Rezeptoren aus, um so viel Eisen wie möglich einzufangen. Bei hämolytischen Anämien werden möglichst schnell und viele Erythrozyten nachgebildet, sTfR im Serum wird ebenfalls stark erhöht sein.

*Normbereich: Frauen 1,9 bis 4,4 µg/ml
Männer 2,2 bis 5,0 µg/ml.*

sTfR-F Index

Der Quotient aus sTfR (mg/L) und log Ferritin (ng/ml) ergibt den sog. **sTfR-F Index**, der die Vorteile der gemeinsamen sTfR- und Ferritin-Messung kombiniert; Werte über 2.0 bei akuter Entzündung (erhöhtes CRP) und Werte über 3.2 (keine Entzündung) sprechen für einen funktionellen Eisenmangel.

Prozentsatz hypochromer Erythrozyten

Als hypochrome Erythrozyten gelten solche, deren Hämoglobingehalt unter 28 pg liegt. Das Auftreten von hypochromen Erythrozyten im peripheren Blut gilt als sensitiver Parameter für das Vorliegen einer eisendefizitären Erythropoese. Der Prozentsatz dieser hypochromen Erythrozytensubpopulation, die mittels speziellen hämatologischen Geräten ermittelt werden kann, ermöglicht also – anders als bei den indirekten Parametern Ferritin, löslichem Transferrinrezeptor und Transferrinsättigung – eine direkte quantitative Abschätzung, ob eine adäquate Eisenversorgung des Patienten vorliegt und ist in seiner Aussage der des HbA1c bei der Einschätzung einer Glukosebelastung vergleichbar.

Gewöhnlich finden sich in der Zirkulation weniger als 2.5 % dieser hypochromen Erythrozyten, Werte über 10 % zeigen mit hoher Sensitivität eine eisendefizitäre Erythropoese an. Bei langanhaltender eisendefizitärer Blutbildung unter Erythropoetin (EPO)-Therapie kann es zu einem Anstieg dieser Hypochromen auf mehr als 50 % kommen.

CHr, RET-He

Moderne Blutbildanalytoren sind heute in der Lage, **Retikulozyten** zusätzlich hinsichtlich ihres Hämoglobingehalts (CHr oder RET-He) zu beurteilen. Dieser Wert ist dem MCH der Erythrozytenmessung zu vergleichen. Ein CHr-Wert unter 29 pg gilt als ein eindeutiger Hinweis für das Vorliegen einer eisendefizitären Erythropoese. Im Gegensatz zu den Parametern Ferritin, löslichem Transferrinrezeptor und Transferrinsättigung ist der CHr-Wert – ähnlich wie die hypochromen Erythrozyten - ein direkter Indikator der Eisenversorgung des Knochenmarks und damit in der Lage, eine eisendefizitäre Erythropoese innerhalb weniger Tage darzustellen.

RDW

Die „RDW“ (red cell width distribution) oder die „EVB“ (Erythrozytenverteilungsbreite) zeigt die Verteilungshäufigkeit der Erythrozyten-Volumina auf und ist somit ein numerischer Ausdruck für die Anisozytose. Eine Anisozytose und damit die Verteilungshäufigkeit wird immer dann breiter bzw. die RDW größer, wenn neugebildete Erythrozyten kleiner (wie beim Eisenmangel) oder größer (z.B. beim Vitamin B12- oder Folsäuremangel) als vorher gebildete Erythrozyten sind. Zu beachten ist, dass der RDW-Wert sich mit zunehmendem Alter der Probe auf Werte außerhalb des Referenzbereiches erhöhen kann. Verminderte RDW-Werte haben keine Bedeutung.

Die Berechnung der RDW erfolgt auf Grund folgender Formel:

$$RDW = \frac{\text{Standardabweichung des MCV}}{\text{MCV}} \times 100$$

Normbereich: 11.5 - 14.5 %

Zusammen mit dem MCV kann die RDW differentialdiagnostische Hinweise bei Vorliegen einer Anämie erlauben. Erhöhte RDW-Werte weisen insbesondere auf einen nutritiven Mangel oder eine Hämolyse hin. Die Erythrozytenverteilungsbreite kann zur Abgrenzung einer heterozygoten Thalassämie von einer Eisenmangelanämie eingesetzt werden. Bei einer Thalassämie werden gleichmäßig kleine Erythrozyten gebildet. Während daher bei der Thalassämie der RDW-Wert normal oder nur ge-

Eisenstoffwechsel

ringförmig erhöht ist, zeigt eine Eisenmangelanämie mit zunehmendem Eisenmangel eine Erhöhung der RDW-Wertes. Dies gilt nicht für homozygote Thalassämien. Hilfreich ist die RDW auch bei der Unterscheidung zwischen Eisenmangelanämie und Begleitanämie („Entzündungsanämie“), da eine Begleitanämie meist normale RDW-Werte zeigt.

Absoluter Eisenmangel

Bei einem absoluten Eisenmangel besteht eine ausgeprägte Verminderung der Ferritinwerte im Serum auf unter 15–20 µg/l (geschlechts- und altersabhängig). In der Regel geht der absolute Eisenmangel auch klinisch mit einer Eisenmangelanämie einher. Bei Patienten mit niedrigen Ferritinwerten, die noch keine Anämie entwickelt haben, spricht man auch von einem latenten Eisenmangel.

Eisenmangelanämie

Von einer Eisenmangelanämie spricht man dann, wenn es zusätzlich bei einer Verminderung des Ferritins zu einem Abfall der Hämoglobinkonzentration kommt; Transferrin ist meist erhöht, Eisen meist erniedrigt. Die Erythrozyten sind in der Regel hypochrom und mikrozytär (MCH und MCV vermindert, MCHC normal).

Funktioneller Eisenmangel

Ein funktioneller Eisenmangel besteht, wenn zwar die Eisenspeicher ausreichend mit Eisen gefüllt sind (normale Ferritinwerte), es aber trotzdem zu einer unzureichenden Eisenversorgung der Erythropoese kommt. Eine adäquate Eisenversorgung lässt sich durch Messung des retikulozytären Hämoglobingehalts (CHr) und durch die Bestimmung des Prozentsatzes an hypochromen Erythrozyten (HYPO) ermitteln.

Steigt der Anteil der hypochromen Erythrozyten deutlich über 2.5 % oder kommt es zu einem Abfall des CHr unter 29 pg, so besteht eine eisendefizitäre Erythropoese.

Ein solcher funktioneller Eisenmangel kann dann auftreten, wenn bei höher dosierter EPO-Therapie die begrenzte Transportkapazität des Transferrins nicht mehr ausreicht, den gesteigerten Eisenbedarf des Knochenmarks zu

decken (Ferritin normal, Transferrinsättigung erniedrigt, sTfR-F Index > 3.2).

Ein funktioneller Eisenmangel findet sich darüber hinaus auch bei chronisch entzündlichen oder malignen Erkrankungen, bei denen Eisen aus der Zirkulation zurück in die Speicher verlagert wird (Ferritin erhöht, Transferrin und Serumeisen erniedrigt, sTfR-F Index > 2,0).

Im Vergleich zum Serum-Ferritin stellte sich heraus, dass sTfR unter bestimmten Bedingungen der zuverlässigere Parameter bei der Diagnose einer Eisenmangelanämie ist. Zum einen findet man gleiche Transferrin-Rezeptor-Spiegel bei beiden Geschlechtern, während beim Ferritin erhebliche Unterschiede auftreten.

Außerdem ist der Rezeptor-Anstieg mit dem Eisenmangel im Gewebe korreliert, während der Ferritin-Abfall mit der Mobilisierung von Eisenreserven einhergeht, also noch kein eigentlicher Mangel bestehen muss. Der sTfR-F Index kombiniert beide Bestimmungen.

Zudem ist die Diagnose einer Eisenmangel-Anämie insbesondere in der Schwangerschaft bedingt durch den Anstieg des Plasmavolumens besonders problematisch („Verdünnungsanämie“). Der Serum-Ferritinspiegel fällt teilweise dramatisch ab, während der Wert des löslichen Transferrin-Rezeptor im Normbereich bleibt. Andere Parameter dagegen ändern sich zu träge, um bei der Diagnose der echten Eisenmangel-Anämie in der Schwangerschaft hilfreich zu sein.

Ein schwieriges Problem stellt auch die Abgrenzung einer Eisenmangel-Anämie von anderen Anämieformen, insbesondere einer hypoproliferativen Anämie, dar. Diese tritt oft bei chronischen Erkrankungen auf, wo das Ferritin - aufgrund von Entzündungsprozessen vor allem in der Leber - fälschlich hoch oder normal bleiben kann, so dass eine tatsächliche Eisenmangel-Anämie nicht über ein erniedrigtes Serum-Ferritin bestätigt werden kann.

Der Transferrin-Rezeptor aber korreliert direkt mit der Schwere der Anämie, so dass die Eisenmangel-Anämie über den Rezeptor-Anstieg sicher erkannt werden kann, während der Transferrinrezeptorwert bei der hypoproliferativen Form in der Regel unverändert bleibt.

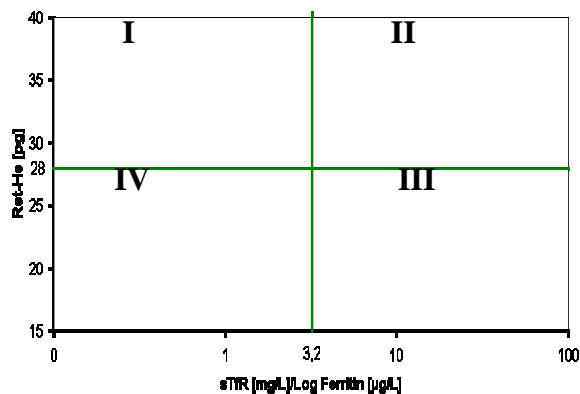


Eisenstoffwechsel

Thomas Plot

Außerordentlich hilfreich ist bei der Gesamtbeurteilung aller oben genannten Laborwerte der sog. „Thomas Plot“ (nach C. u. L. Thomas), der die Ergebnisse in einer graphischen Darstellung zusammenfasst. Dabei wird der Quotient aus löslichem Transferrinrezeptor mit dem Logarithmus von Ferritin (sTfR-F Index=Ordinate) und Hämoglobingehalt der Retikulozyten (CHr oder RET-He=Abzisse) abhängig vom CRP-Wert (größer oder kleiner 5 mg/l) in einem Diagramm dargestellt. Aus den sich daraus ergebenden vier Quadranten lassen sich die Patienten in folgende Stadien einteilen:

Thomas Plot



I: Patienten mit normalem Eisenstoffwechsel oder chronisch anämische Patienten (ACD) unter EPO-Therapie (sTfR-F Index < 2,0 bzw. 3,2 und CHr > 28), keine Eisen substitution nötig

II: Patienten mit latentem Eisenmangel (sTfR-F Index > 2,0 bzw. 3,2 und CHr > 28)

III: Klassische Eisenmangelanämie (sTfR-F Index > 2,0 bzw. 3,2 und CHr < 28)

IV: Chronisch anämische Patienten mit kombiniertem Eisenmangel (sTfR-F Index < 2,0 bzw. 3,2 und CHr < 28)

Eine entsprechende Befundung erfolgt EDV-gestützt.



Elektrolyte

Elektrolyte

Kalium

Kalium ist das wichtigste Kation im Zellinneren und kommt außerhalb der Zellen nur in sehr niedrigen Konzentrationen vor; sein Transport in die Zellen wird durch die in den Zellmembranen befindliche Natrium-Kalium-Pumpe aufrechterhalten. Wichtigste Funktion ist die Aufrechterhaltung sämtlicher elektrischer Impulse im Rahmen der Reizleitung in Muskeln, Nerven und Organen, hier insbesondere im Herzen. Deutliche Veränderungen der Kaliumwerte, beispielsweise durch Nierenversagen (Hyperkaliämie) oder Durchfall (Hypokaliämie), sind akut lebensbedrohend und können zum Herzstillstand führen.

Verminderte Werte finden sich insbesondere bei schwerem Durchfall und Erbrechen, bei M. Cushing und beim übermäßigen Gebrauch von Abführmitteln.

Erhöhte Werte können im Rahmen einer schweren Nierenfunktionsstörung, bei M. Addison oder Hypoaldosteronismus auftreten.

Präanalytisch bedingte, falsch hohe Kaliumwerte ergeben sich bei der Blutabnahme durch zu lange Stauung mit daraus resultierender Hämolyse. Ein ähnlicher Effekt ergibt sich, wenn die Gewinnung des Serums durch Zentrifugation des Vollblutes länger als eine Stunde nach der Blutabnahme erfolgt.

Normbereich: 3,5 bis 5,1 mmol/l

Natrium

Natrium findet sich als wichtigstes Kation zum größten Teil im Extrazellulärraum. Es ist dort weitaus höher konzentriert als andere Kationen wie Kalium oder Calcium. Diese Konzentrationsunterschiede der Kationen sind für die Signalübermittlung innerhalb der Zellverbände von Bedeutung.

Eine wichtige Funktion des Natriums besteht in der Konstanthaltung der Osmolalität der extrazellulären Flüssigkeit. Natrium- und Wasserhaushalt sind eng verbunden. Hohe Natrium-Konzentrationen im Blut bzw. im Extrazellulärraum führen zu einer Hyperhydratation mit der möglichen Folge einer Hypertonie. Bei Flüssigkeitsverlust durch starkes Schwitzen steigt relativ der Natriumgehalt im Serum. Bei Erbrechen kann es durch den Verlust von Wasser und Natrium zu niedrigen Natriumwerten kommen.

Erhöhte Natriumwerte finden sich bei Fieber, Schwitzen, verminderter Wasserzufuhr oder Flüssigkeitsverlust über die Niere, Polyurie bei Mangel an ADH (Diabetes insipidus), primärem oder sekundärem Hyperaldosteronismus, Glukokortikoidtherapie und einigen Diuretika. Verminderte Natriumwerte treten auf bei Infektionserkrankungen mit Erbrechen oder schwerem Durchfall, AGS mit Salzverlusten über die Niere, Nebennierenrindeninsuffizienz, Verbrennungen, Hypoaldosteronismus und Medikamentennebenwirkungen. Die Messung erfolgt über ionenselektive Elektroden oder Flammenphotometrie.

Normbereich: 135 bis 150 mmol/l

Chlorid

Chlorid findet sich im Organismus zu knapp 90% extrazellulär und ist das wichtigste Anion der Extrazellulärflüssigkeit. Chlorid wird durch die Nahrung als NaCl (Kochsalz) aufgenommen, wird wie Natrium im Dünndarm resorbiert und fast vollständig renal eliminiert; Der Stoffwechsel von Chlorid ist eng mit dem des Natriums verbunden, es folgt ihm passiv bei der tubulären Rückresorption und sonstigen Umverteilungsvorgängen. Neben anderen Faktoren ist Chlorid für die Wasserverteilung in den Körperräumen verantwortlich.

Die diagnostische Relevanz besteht insbesondere bei metabolischen Alkalosen und metabolischen Azidosen, dort insbesondere für die Ermittlung der Anionenlücke.

Normbereich: 97-108 mmol/l

Bicarbonat

Der Bicarbonatgehalt im Serum oder Plasma ist ein wichtiger Indikator für Elektrolytverteilung und Anionenmangel. Zusammen mit der pH-Bestimmung werden die Bicarbonatmessungen bei der Diagnose und Behandlung von zahlreichen potentiell schweren Erkrankungen, die mit einem gestörten Säure-Basen-Gleichgewicht im Atem- und Stoffwechselsystem assoziiert sind, eingesetzt.

Haltbarkeit: mehrere Tage bei 2-8°C, wenn die Erythrozyten abgetrennt werden und die Probe fest verschlossen aufbewahrt wird. Vorzugsweise sollte venöses Blut, das anaerob in der für Bikarbonat üblichen Weise entnommen wurde, als Probenmaterial eingesetzt werden. In unverschlossenen Gefäßen nimmt die Bikarbonatkonzentration ab.



Elektrolyte

zentration nach einer Stunde um ca. 4 mmol/l ab. Serum kann bis zu 6 Monate bei -20°C oder -80°C ohne wesentliche

Phosphat

Phosphat ist eine wichtige Puffersubstanz im Säure-Basen-Haushalt. Weitere Einzelheiten finden sich im Kapitel „Knochenstoffwechsel“.

Anionenlücke

Man bezeichnet die Differenz zwischen Natrium-, Chlorid- und Bikarbonat-Wert als **Anionenlücke**. Die Berechnung der Anionenlücke erfolgt also folgendermaßen:

Anionenlücke = Natrium - Chlorid - Bicarbonat (Einheiten: mmol/l)

Die Anionenlücke dient, die Ursache einer Übersäuerung (=Azidose) des Blutes zu finden und bei Vergiftungen Hinweise auf die Ursache zu geben. Sie wird durch die nur aufwendig und daher seltener gemessenen Anionen Proteinat, Phosphat, Laktat, Sulfat und organischen Säuren bedingt.

Überwiegen bei bestimmten Erkrankungen die Anionen (Natrium kleiner als die Summe aus Chlorid und Bicarbonat), bezeichnet man diese als „negative Anionenlücke“.

Eine Erhöhung der Anionenlücke weist auf vermehrte Konzentrationen organischer Säuren wie Lactat oder Acetat hin, die Bikarbonat verdrängen und durch Chlorid nicht ersetzt werden können.

Die Berechnung der Anionenlücke ist bei der Diagnose von metabolischen Azidosen innerhalb gemischter Säure-Basen-Störungen, bei denen die Werte der Blutgasanalyse allein nicht hinweisend sind, von besonderer Bedeutung.

Bei einer metabolische Azidose, z. B. durch mangelnde Ausscheidung von Protonen im Rahmen eines Nierenversagens oder bei einem Abfall des Bikarbonats, meist bei Diarrhöe, wird die Anionenlücke größer (Subtraktionsazidose). Entsprechendes gilt beim Anfall von Säureäquivalenten (Ketoazidose, Laktatazidose, Intoxikation mit Salizylaten) als Additionsazidose. Bei hyperchlorämischen Azidosen bleibt die Anionenlücke normal.

Normbereich: 8 - 16 mmol/l

Osmolalität

Unter Osmolalität versteht man die Konzentration aller osmotisch aktiven, gelösten Teilchen in

einem Kilogramm einer Körperflüssigkeit. Hierbei spielt insbesondere die Konzentration von Natrium, Glukose und Harnstoff eine Rolle. An Hand dieser Parameter läßt sich eine berechnete, theoretische Osmolalität des Serums ermitteln. Ist die Differenz größer als 10 mosmol/kg, so spricht man von einer osmotischen Lücke.

Hyperosmolalität des Serums kann in der Folge von massiven Flüssigkeitsverlusten auftreten und ist in den meisten Fällen mit einer Hypernatriämie vergesellschaftet. Beim Diabetes mellitus kann es durch die Kombination von extrem hohen Blutzuckerwerten mit massiver Hypernatriämie ebenfalls zu einer Hyperosmolalität kommen. Alkoholintoxikationen und andere Vergiftungen können ebenfalls eine exogene Hyperosmolalität bedingen.

Deviationen nach unten beruhen in der Regel auf Natriumverlusten. Diese können einmal exogen durch Infusionen salzfreier Lösungen bedingt sein, aber auch beim Niereninsuffizienten kann eine erhöhte Natriumausscheidung zu einer Hypoosmolalität führen.

Entsprechendes gilt für eine erhöhte Absorption von freiem Wasser z. B. bei Nebenniereninsuffizienz oder unkontrollierter Ausscheidung von ADH.

Eine Hyperosmolalität des Urins wird durch eine verminderte Wasserausscheidung bedingt und sollte im Zusammenhang mit der Osmolalität sowie den Elektrolytkonzentrationen im Serum beurteilt werden. Fixierte Hypoosmolalität des Urins weist auf eine mangelnde Konzentrationsfähigkeit der Niere hin und kann im standardisierten Durstversuch (12-h Dursten, gleichzeitiges Sammeln des Urins) provoziert werden. Ursache einer osmotischen Lücke sind häufig Äthanolvergiftungen, in Frage kommen aber auch Infusionen mit anderen osmotisch wirksamen Lösungen.

Indikation für die Bestimmung der Serumosmolalität sind die Abklärungen von Hyper- oder Hyponatriämie, die Prüfungen der ADH-Funktion, toxikologische Fragestellungen sowie die frühzeitige Erkennung eines Nieren- oder Leberversagens.

Eine Bestimmung der Osmolalität des Urins sollte bei allen poly- und oligurischen Zuständen durchgeführt werden und ist der Dichtebestimmung grundsätzlich überlegen. Mittels des standardisierten Durstversuchs läßt sich die



Elektrolyte

Konzentrationsfähigkeit der Niere eindeutig bestimmen.

Der Normbereich für Erwachsene beträgt im Serum zwischen 275 bis 300 mosmol/kg, zwischen Serum und Plasma bestehen keine Unterschiede. Die Osmolalität des 24-Stunden-Sammelurins schwankt zwischen 50 und 1600 mosmol/kg. Beim standardisierten Durstversuch ist beim Gesunden eine Osmolalität von größer als 800 mosmol/kg zu erwarten.

Dichte

Maß für die Konzentrationfähigkeit der Niere ist das spezifische Gewicht des Urins. Das spezifische Gewicht von Wasser beträgt 1000 g/l.

Ist der Urin konzentrierter, steigt das spezifische Gewicht an auf Werte bis etwa 1020 oder 1030.

Aus einer hohen Dichte (über 1.020) kann man folgern, dass die Niere den Harn konzentrieren kann. Dies schließt schwere Nierenschäden oder ein Fehlen einer ADH-Wirkung (Diabetes insipidus) meist aus. Leichtere Nierenschäden sind dadurch aber keineswegs ausgeschlossen.

Ursachen einer hohen Dichte des Harns sind geringe Trinkmengen oder Flüssigkeitsverluste außerhalb der Niere wie Schwitzen, Fieber oder Durchfälle. Genaue Messungen erfolgen mit einem Refraktometer oder Hydrometer, für die Routine reicht der Teststreifen aus.

Blutgase

Blutgase

Untersuchungen der Blutgase werden fast ausschließlich im intensivmedizinischen Bereich durchgeführt, da neben Dialyse- und Lungenpatienten die Bestimmung der Blutgaswerte nur bei schwer kranken Patienten notwendig ist. Blutgaswerte werden im anaerob entnommenen, heparinisierten arteriellem Vollblut bestimmt, aber auch aus Kapillarblut, das durch einen kleinen Stich in den Finger gewonnen wird. Zu den Blutgasen zählen die vom Blut transportierten Atemgase **Sauerstoff** und **Kohlendioxid**, der **pH-Wert**, der **Basenüberschuss (BE)** sowie das **Bicarbonat**. Die Blutgaswerte repräsentieren Werte, die durch die Atmung oder Stoffwechselprozesse beeinflusst werden.

Die pH-Bestimmung erfolgt über eine Glaselektrode, $p\text{CO}_2$ wird mit einer entsprechenden $p\text{CO}_2$ -Elektrode und der $p\text{O}_2$ polarographisch mit einer Platinelektrode gemessen. Plasmabicarbonat und Basenüberschuss werden bei den modernen Geräten aus pH und $p\text{CO}_2$ über die Henderson-Hasselbalchsche Gleichung berechnet.

Als **$p\text{CO}_2$** wird der Partialdruck einer Lösung oder eines Gasgemisches bezeichnet, also dem Anteil von Kohlendioxid, das im Blut gelöst ist. Eine Erhöhung des $p\text{CO}_2$ -Wertes entsteht durch Gasaustauschstörungen in der Lunge oder eine verringerte Atmung. Verminderte $p\text{CO}_2$ -Wertes sind bei zu tiefer oder zu schneller Atmung festzustellen.

Normbereich $p\text{CO}_2$: 35-45 mmHg

Der **pH-Wert** ist der negative dekadische Logarithmus der Aktivität der Wasserstoffionen und gibt an, wie sauer oder basisch das Blut ist. Er ist im Blut das Ergebnis des Gleichgewichts von Säuren und Basen. Der pH-Wert wird vom Körper sehr eng geregelt. Um den Wert konstant halten zu können, gibt es im Blut Puffersubstanzen, die pH-Veränderungen durch die Stoffwechselreaktionen gut auffangen können. Zu den Hauptpuffersystemen zählen das Kohlen-säuresystem, das Hydrogenphosphat- und Proteinsystem. Ein pH-Wert höher als 7,44 wird als Alkalose bezeichnet und niedriger als 7,36 als Azidose.

Die Lunge hat eine sehr wichtige Funktion für die Regelung des pH-Wertes. Wenn die Eliminierung von Kohlendioxid in der Lunge nicht möglich ist, bildet sich im Blut vermehrt Koh-

lensäure und es entsteht eine respiratorische Azidose.

Vermehrtes Abatmen von Kohlendioxid führt zu einer Verminderung des Kohlendioxidgehaltes und damit des pH-Wertes im Blut, es entsteht eine respiratorische Alkalose.

Die Ursache einer Acidose kann auch durch eine Stoffwechselstörung, z. B. einer diabetischen Acidose, angeborenen Fett- und Eiweißstoffwechselstörungen, einer chronischen Niereninsuffizienz oder dauerndem Verlust an Basen bei Durchfällen, ausgelöst sein. Auch eine Alkalose kann eine stoffwechselbedingte Ursache haben. Dazu gehört insbesondere ein dauerndes Erbrechen mit einem ständigen Verlust an Säure.

In beiden Fällen korrigiert der Körper diese pH-Verschiebung über eine vermehrte oder verminderte Atmung, eine kompensierende respiratorische Alkalose oder respiratorische Acidose.

Normbereich pH-Wert Erwachsene und Kinder: 7,35-7,45

HCO_3 , Bicarbonat, ist eine Puffersubstanz und entsteht aus dem Kohlendioxid im Blut. Daher stehen Kohlendioxid-Gehalt und Bicarbonat-Gehalt im Blut immer im Gleichgewicht. Das Standardbicarbonat ist die Bicarbonatkonzentration im Plasma einer Blutprobe, die bei 37 °C mit einem $p\text{CO}_2$ von 40 mm Hg und mit Sauerstoff zur Vollsättigung äquilibriert wurde.

Eine Erhöhung des Bicarbonat-Gehalts kann hervorgerufen werden durch eine Fehlfunktion der Niere und als Folge eines erhöhten $p\text{CO}_2$ -Wertes. Verminderte Bicarbonat-Werte entstehen bei Nierenfunktionsstörungen, bei anhaltenden Durchfällen oder als Folge eines verminderten $p\text{CO}_2$ -Wertes.

Normbereich Standardbicarbonat: 22-26 mmol/l

Der **Basenüberschuss** (Base Excess, BE) ist wie das Standardbicarbonat ein rechnerischer Wert, der über die Zahl der Puffersubstanzen im Blut Aufschluss gibt. Der Basenüberschuss errechnet sich aus der Differenz der Pufferbasen und der Normal-Pufferbasen und lässt sich dem Normogramm nach Siggard-Andersen entnehmen. Positive Werte zeigen einen Überschuss an Basen, negative einen Überschuss an Säuren an.

Normbereich Basenüberschuss (BE): -3,00 bis +3,00 mmol/l



Blutgase

Als pO_2 wird der Sauerstoffpartialdruck einer Lösung oder eines Gasgemisches bezeichnet. Da bei Lungenerkrankungen nicht genug Sauerstoff über die Lunge ins Blut gelangen kann, resultiert daraus ein verminderter pO_2 und eine reduzierte Sauerstoffsättigung. Verminderte Blut-pH-Werte verringern die Bindungsfähigkeit des Sauerstoffs an das Hämoglobin, wodurch die Sauerstoffsättigung absinkt.

Folgende Erkrankungen und Umstände führen zu einer Verminderung von pO_2 und Sauerstoffsättigung:

Lungenemphysem und Asthma

Verminderter Sauerstoffgehalt der Luft (Gebirge)

Kreislaufstörungen, Herzvitien

Erhöhter Sauerstoffverbrauch durch körperliche Anstrengung

Eine Erhöhung von Blutsauerstoff und pO_2 ist Therapieziel der „hyperbaren“ Sauerstofftherapie.

Normbereich:

Sauerstoffdruck pO_2 : 65-100 mm Hg

Sauerstoffsättigung SpO_2 : 9-96 %



Leber

Leber

Albumin

Albumin wird in der Leber gebildet. Als wichtiges Transportprotein für Bilirubin, Fettsäuren, Penicillin, Thyroxin, Calcium und viele andere Substanzen macht es ungefähr 60 Prozent der gesamten Plasma-Proteinmenge aus. Bei gravierenden Lebererkrankungen (z. B. aufgrund von chronischem Alkoholabusus) wird die Synthese von Albumin vermindert, beim Nephrotischen Syndrom vermehrt Albumin ausgeschieden. Durch die daraus resultierende Verminderung des kolloidosmotischen Druckes im Plasma kann es zu Ödemen kommen, ähnlich wie bei chronischer Unterernährung.

Bestimmt werden kann Serumalbumin immunturbidimetrisch oder photometrisch meist mit der Bromkresolgrün-Methode.

Normbereich: 35-53 g/l.

Prokollagen-III-Peptid

Kollagene vom Typ I und III finden sich überwiegend im Bindegewebe der Leber. Kommt es infolge einer Erkrankung zu einer aktiven Bindegewebsvermehrung (Fibrosierung) in der Leber, so entsteht dabei vermehrt Prokollagen-III-Peptid (P-III-P). Ein erhöhter Serum-P-III-Spiegel ist somit ein Maß für den Umbau von funktionsfähigem Lebergewebe in Bindegewebe. Dies ist der Fall bei alkoholisch oder virusbedingten Verlaufsformen der Leberfibrose und Zirrhose. Auch bei einigen anderen Erkrankungen wie Lungenfibrose, Akromegalie und M. Paget kommt es zu erhöhten P-III-P-Spiegeln.

Die diagnostische Bedeutung von P-III-P-Serumspiegeln liegt nicht in der Erstdiagnose, sondern in der Verlaufskontrolle der Erkrankung, um den aktuellen Fibrosierungsgrad zu quantifizieren. Auch wenn auf die histologischen Untersuchung des Patienten nicht gänzlich verzichtet werden kann, so kann doch bei Langzeitkontrollen die Anzahl von Leberbiopsien eingeschränkt werden. Dies zeigt sich anhand einzelner Krankheitsverläufe, bei denen der P-III-P-Serumwert zeitgleich mit dem histologischen Befund ermittelt wurde.

Das Ansprechen des Patienten mit einer chronisch aktiven Hepatitis (CAH) auf die immun-suppressive Therapie incl. Adaptierung der Dosierung kann ebenfalls über P-III-P verfolgt werden. Indikation zur Bestimmung von P-III-P be-

stehen somit bei der Verlaufskontrolle einer chronisch aktiven Hepatitis, Leberfibrose und Leberzirrhose.

Ammoniak

Ammoniak ist ein Endprodukte des Proteinstoffwechsels und entsteht im Zellstoffwechsel beim Abbau von Aminosäuren und anderen stickstoffhaltigen Metaboliten. Es wird in der Leber metabolisiert und erscheint daher erhöht bei schweren Leberschäden mit reduzierter Entgiftungskapazität. Hohe Ammoniakspiegel im Blut können eine Encephalopathie bedingen, die Höhe des Ammoniak-Spiegels korreliert jedoch nur bedingt mit dem Schweregrad der Encephalopathie.

Indikationen sind eine dekompensierte Leberzirrhose, akutes Leberversagen oder ein Porto-Cavalier Shunt. Ammoniak sollte im EDTA-Blut spätestens zwei Stunden nach Blutentnahme bestimmt werden. Bei längerem Transport oder Lagerung muss EDTA-Plasma gefroren werden.

Normbereich:

Mann bis 94 µg/dl, Frau bis 82 µg/dl

Gallensäuren

Gallensäuren werden in der Leber aus Cholesterin synthetisiert. In der Gallenblase werden die Gallensäuren neben Cholesterin, Bilirubin, Phospholipiden und anderen Endabbauprodukten der Leber gespeichert und als Gallensalze in das Duodenum sezerniert. Dort helfen sie bei der Aufnahme von Fetten und fettlöslichen Vitaminen. Nach Auflösung der Konjugate wieder zu Gallensäuren werden diese im Ileum rückresorbiert und gelangen dann über die Pfortader zur Leber.

Dieser so genannte enterohepatische Kreislauf der Gallensäuren wird bei entzündlichen Erkrankungen des Darms, wie Colitis ulcerosa oder Morbus Crohn, gestört, wenn die Gallensäuren im Ileum nicht mehr in ausreichendem Maße für den Körper zurückgewonnen werden können und über den Stuhl verloren gehen.

Erhöhte Werte finden sich bei akuter oder chronischer Hepatitis, Leberzirrhose oder Leberzellkarzinom, stark erniedrigte Werte deuten auf ein Gallensäure-Verlust-Syndrom mit Durchfall und Fettstühlen hin.

Normbereich: bis 8 µmol/l



Leber

Laborwerte zum Alkoholabusus

Krankheiten, die auf Alkoholabusus zurückzuführen sind, sind in den letzten Jahren stark angestiegen. Man schätzt die Inzidenz des Alkoholmissbrauchs zwischen 10 und 15%. Seit langem ist man daher bemüht, Laborparameter zu entwickeln, die eine objektive Beurteilung eines regelmäßigen Alkoholkonsums erlauben.

Gamma-GT und MCV

Dazu gehören insbesondere die Gamma-GT sowie das mittlere Volumen der Erythrozyten (MCV). Die Gamma-GT hat jedoch eine kurze Halbwertszeit (9 - 20 h), so dass eine große Zahl von Patienten bereits nach einer Woche Alkoholkarenz wieder unauffällige Werte haben kann. Das MCV hat einen relativ weiten Normbereich und ist zudem von einer größeren Zahl nicht durch Alkohol bedingter Erkrankungen beeinflusst (einseitige Ernährung, Mangelkrankungen, Vitamin-Mangel).

CDT

Transferrin, das Transportprotein des Eisens, wird zum größten Teil in der Leber, in geringem Maße auch in Knochenmark, Milz und Lymphknoten synthetisiert. Es wird zu den β -Globulinen gerechnet und hat ein Molekulargewicht von ca. 80.000 Dalton.

Carbohydrate-Deficient-Transferrine (CDT) sind Transferrinvarianten, bei denen bestimmte Kohlenhydratketten fehlen. Der Prozentsatz solcher defekter Transferrinvarianten vom Gesamttransferrin im Blut ist der sensitivste und spezifischste Parameter für einen chronischen Alkoholabusus. Nach einem 14-tägigen regelmäßigen Alkoholkonsum von ca. 60 g Alkohol pro Tag, - das entspricht ca. 0,6 l. Wein pro Tag-, steigt der CDT-Gehalt im Blut. Erst etwa zwei Wochen nach Beendigung einer solchen Trinkperiode fallen die CDT-Werte wieder in den Normbereich.

Die Konzentration von CDT kann dagegen bis zu 40 Tagen nach dem letzten regelmäßigen Alkoholgenuss erhöht bleiben. Somit steht mit dem CDT ein Parameter zur Verfügung, der bei Verdacht auf erhöhten Alkoholkonsum, zur Kontrolle von Alkoholentzugstherapien sowie zur Abklärung einer unklar erhöhten Gamma-GT eingesetzt werden kann.

Erhöhte CDT-Werte finden sich in seltenen Fällen bei primär biliärer Zirrhose, chronisch akti-

ver Hepatitis, Eisenmangel und Schwangerschaft.

Normbereich:

bis 1,3 % (mit Kapillarelektrophorese)

Ethylglucuronid

Mit dem Ethylglucuronid (EtG) steht ein neuer spezifischer Marker für den Alkoholkonsum zur Verfügung. Dabei handelt es sich um einen Alkoholmetaboliten, der in der Leber glucuronidiert und über die Niere ausgeschieden wird. Da Ethylglucuronid im Gegensatz zum Alkohol langsamer abgebaut wird, geschieht die Ausscheidung über den Urin mit entsprechender zeitlicher Verzögerung und ermöglicht somit den Nachweis eines intensiven Alkoholgenusses bis zu drei Tagen später. Bereits nach dem Genuss von 10 Gramm reinen Alkohols lässt sich EtG gut nachweisen, wobei die maximalen EtG-Konzentrationen nach erfolgtem Alkoholgenuss erst mit einer zeitlichen Verzögerung von etwa 2 bis 4 Stunden in bezug auf das Maximum der Blutalkoholkonzentration gemessen werden. Abhängig von der konsumierten Alkoholmenge können im Blut schon nach wenigen Stunden keine Alkoholspiegel mehr nachweisbar sein, wohingegen die EtG-Konzentration im Serum erheblich später ihr Maximum erreicht und noch lange über den Urin ausgeschieden wird.

Die Nachweisdauer hängt von der Alkoholdosis ab und beträgt im Urin bis zu 6 Tagen nach Alkoholkonsum.

Somit schließt EtG die diagnostische Lücke zwischen der direkten Alkoholbestimmung im Blut und den oben erwähnten Langzeitmarkern CDT, Gamma-GT und dem mittleren Volumen der Erythrozyten (MCV).

Die Bestimmung von EtG ist daher besonders bei der Überwachung von Patienten im stationären Alkoholentzug oder in Alkoholentgiftung sowie für Fragestellungen, bei denen ein Alkoholkonsum Stunden bis wenige Tage vorangegangen war, indiziert.

Normbereich:

Kein Nachweis von EtG ist bei Urinkonzentrationen unter 0.5 mg/l gegeben.



Spurenelemente

Spurenelemente und Schwermetalle

Als *Spurenelemente* z. B. Aluminium, Arsen, Blei, Cadmium, Chrom, Cobalt, Eisen, Gold, Kupfer, Lithium, Mangan, Nickel, Platin, Quecksilber, Selen, Silber, Thallium, Wismut, Zink, Zinn, bezeichnet man solche anorganischen Stoffe, die im menschlichen Organismus in äußerst geringen Konzentrationen vorkommen. In hohen Konzentrationen können alle Spurenelemente eine *toxische* Wirkung auf den Organismus haben.

Zu den *Schwermetallen* zählen Metalle mit einer Dichte über $4,5 \text{ g/cm}^3$, z. B. Blei, Cadmium, Chrom, Eisen, Quecksilber, Nickel, Kupfer, Mangan, Zink und Zinn. Überschneidungen zwischen Spurenelementen und Schwermetallen sind definitionsgemäß gegeben, Quecksilber ist das einzige der hier aufgeführten Schwermetalle, das nicht zu den Spurenelementen gerechnet wird.

Vollblutanalysen von Spurenelementen

Im Gegensatz zu den klassischen Serum- oder Plasmaanalysen, bei denen die zellulären Bestandteile, Erythrozyten, Leukozyten und Thrombozyten, durch Zentrifugation abgetrennt werden, wird bei der Vollblutanalyse die zu untersuchende Blutprobe mit allen Bestandteilen angesetzt. Insbesondere in der umweltmedizinischen Analytik von Mineral- und Spurenelementen sowie der orthomolekularen Medizin werden Vollblutanalysen eingesetzt. Spurenelemente wie Zink, Selen oder Magnesium sind Mineralien, die in kleinsten Mengen für den Organismus essentiell sind.

Im Unterschied zur Plasma- oder Serumbestimmung von Metallen und Spurenelementen werden bei der Vollblutbestimmung insbesondere auch die intraerythrozytären Bestandteile der Probe erfasst, was somit präzisere Aussagen über den zellulären Versorgungsstatus erlaubt.

Aluminium

Aluminium kommt natürlich im Boden vor und gelangt in höheren Konzentrationen in das Grundwasser. Aluminium kann auch aus Installationen (Warmwasserbereiter) freigesetzt werden. Beim Menschen besteht die Gefahr einer Hirnschädigung bei chronischer Aufnahme von Aluminium. Beschrieben wurden solche Schäden bereits bei Dialysepatienten (Dialyseenzephalopathie).

Aluminium soll mit der Alzheimerschen Krankheit in Zusammenhang stehen. Höhere Aluminiumkonzentrationen können außerdem Knochen-schäden verursachen (Osteomalazie).

Die Bestimmung von Aluminium erfolgt häufig zur Überwachung von Dialyse-Patienten mit Aluminium-Medikation (Phosphat-Binder) sowie bei Aluminiumintoxikation von beruflich exponierter Personen.

Normbereich Serum: bis $10 \mu\text{g/l}$

Blei

Blei ist ein toxisches Schwermetall und kann im Körper ähnlich wie Kalzium an dessen Stelle in Knochen eingelagert werden. Für Menschen stehen bei langfristig erhöhter Bleiaufnahme, z.B. bei Personen mit Arbeitsplätzen in der metallveredelnden Industrie, neurologische Symptome sowie Beeinträchtigungen der Blutbildung im Vordergrund. Weitere unspezifische Symptome einer Bleivergiftung sind Schwächegefühl, Appetitlosigkeit, Magen-Darm-Beschwerden u.a.

Normbereich EDTA-Blut:

Mann bis $120 \mu\text{g/l}$, Frau bis $90 \mu\text{g/l}$

Cadmium

Cadmium kommt in verzinkten Eisenrohren, Batterien und Anstrichfarben vor und reichert sich besonders in der Niere an. Es kann zu Nierenschäden, Eisenmangelanämie und Osteoporose kommen.

Normbereich EDTA-Blut: bis $1 \mu\text{g/l}$

Chrom

Chrommangel kann bei ausschließlich parenteraler Ernährung sowie schweren Infekten, Schwangerschaft oder Streß entstehen.

Chromintoxikationen sind ausschließlich arbeitsplatzbedingt (Farben, Batterien, Holzschutz). Chrom ist kanzerogen, allergische Reaktionen und Schleimhautschäden werden beschrieben.

Normbereich Serum: bis $3,0 \mu\text{g/l}$

Jod

Die Jodbestimmung zur Beurteilung der Schilddrüsenfunktion wurde früher auf Grund methodischer Schwierigkeiten selten eingesetzt und wurde daher durch die Bestimmung der Schilddrüsenhormone ersetzt.

Heutzutage ist man in der Lage, mittels modernster Technologien dieses präzise im Serum zu bestimmen. Der überwiegende Teil des



Spurenelemente

Körperjods befindet sich in der Schilddrüse. Jod wird im Gastrointestinaltrakt aufgenommen und gelangt über das Blut in die Schilddrüse. Die Ausscheidung erfolgt zu 90% über die Niere. Die empfohlene tägliche Zufuhr für Erwachsene beträgt 200 µg. Jodmangel ist in Deutschland die häufigste Ursache einer Struma. Jod wird für die Synthese der Schilddrüsenhormone Trijodthyronin (T3) und Thyroxin (T4) benötigt. Daher führt ein Jodmangel zu Hypothyreose mit kompensatorischen Schilddrüsenwachstum durch eine erhöhte Sekretion von TSH durch die Hypophyse.

Erhöhte Jodspiegel entstehen durch gesteigerte Jodaufnahme mit der Nahrung, Einnahme jodhaltiger Medikamente oder bei Einnahme von Röntgenkontrastmittel.

Normbereich Serum: 46 - 70 µg/l

Kupfer

Kupfermangel tritt gelegentlich im Kindesalter auf, insbesondere aufgrund lang anhaltender Absorptionsstörungen. Häufigste Symptome eines Kupfermangels sind eine eisenrefraktäre hypochrome mikrozytäre Anämie, Dermatitis und Gedeihstörungen.

Kupferintoxikation entsteht am Arbeitsplatz oder in Folge resorptiver Vergiftungen durch belastetes Trinkwasser (Pestizide, Kupferrohre, Armaturen). Es kann dabei zu akuten Leberstörungen, Übelkeit und Erbrechen kommen. Bei chronischen Intoxikationen kann es zu Leberzirrhose und Störungen des Zentralen Nervensystems kommen.

Normbereich Serum: 65 bis 165 µg/dl

Magnesium

Magnesium hat viele Funktionen für den Körper und übernimmt z.B. eine wichtige Rolle bei der oxidativen Phosphorylierung, etwa bei der Glykolyse und Zellatmung, und der Muskelkontraktion. Als Baustein von Knochen und Sehnen hat Magnesium eine bedeutende Funktion an der Stabilität des Skeletts. Magnesiummangel entsteht z.B. bei Rauchern, bei ungenügender Nahrungszufuhr (z.B. Alkoholismus), intestinalen Verlusten oder endokrinologischen Störungen (Schilddrüse, Diabetes).

Ein Magnesiummangel kann sich unter anderem durch Muskelkrämpfe in Folge neuromuskulärer Übererregbarkeit und in Herzrhythmusstörungen bemerkbar machen. Außerdem können nervöse

Störungen wie Depressionen, Schwindelgefühl und Reizbarkeit, sowie Störungen des vegetativen Nervensystems auftreten. Bei Magnesiummangel ist die Serumuntersuchung nur beim extremen Mangel aussagekräftig und sollte durch die sensiblere Vollblutuntersuchung ergänzt werden.

Bei Patienten mit kardialen Rhythmusstörungen und in der Sportmedizin wird eine prophylaktische Magnesiumgabe angewandt.

Eine Magnesiumintoxikation kann durch Einnahme magnesiumhaltiger Medikamente entstehen. Eine Magnesiumvergiftung kann zur Lähmung der Muskulatur führen.

Die Konzentration von Magnesium kann im Vollblut und Serum bestimmt werden.

Normbereich Serum: 0,70 - 1,10 mmol/l

Mangan

Manganmangel wird bei langandauernder parenteraler Ernährung beobachtet und führt insbesondere zu Haut- und Haarveränderungen.

Eine *Manganintoxikation* führt bei entsprechend beruflich disponierten Personen zu schweren Nervenschädigungen, die zu Parkinsonähnlichen Symptomen führen.

Normbereich EDTA-Plasma: 5,0 bis 12,4 µg/l

Nickel

Nickel ist erst in sehr hohen Konzentrationen (metallverarbeitende Industrie, Batterien und Akkumulatoren) toxisch, dann können Darmbeschwerden und evtl. Hirnschäden auftreten. Jedoch können auch direkter Kontakt und niedrige Dosen allergische Reaktionen auslösen.

Erhöhte Quecksilberkonzentrationen im Gewebe können bei arbeitsplatzdisponierten Personen (Akkumulatoren, Batterien) sowie Patienten mit nicht mehr intakten Amalgamfüllungen auftreten.

Normbereich EDTA-Plasma: bis 3,3 µg/l

Selen

Selen fungiert im Körper als Bestandteil verschiedener Selenproteine. Die höchsten Konzentrationen findet man in den endokrinen Organen, den Gonaden, dem Gehirn und in der Muskulatur. Die benötigte Selen-Menge liegt bei ca. 0,1 mg/Tag und wird über die Nahrung enteral resorbiert.

Die individuellen Selenspiegel hängen von der Selenzufuhr über die Nahrung ab und hier inbe-



Spurenelemente

sondere auch vom Selengehalt der Acker-Böden. Selen wird in pflanzlicher Nahrung als Selenmethionin aufgenommen und erst durch den Abbau dieser Aminosäure bioverfügbar. Die Selenzufuhr durch die Nahrung ist in Deutschland suboptimal, ohne dass jedoch bisher ein echtes Selenmangelsyndrom bei ausgewogener Ernährung aufgetreten ist. Im Blut wird Selen an Selenoprotein P gebunden und transportiert. Der Einbau in Proteine erfolgt dann als Selenocystein. Bislang wurden ca. 15 der mindestens 30 Selenoproteine identifiziert. Näher charakterisiert sind neben den Glutathionperoxidasen, die die zellständigen Phospholipide und ungesättigten Fettsäuren durch den Abbau von Wasserstoffperoxid oder komplexen Lipidperoxiden schützen, die Dejodinasen, die an der Aktivierung von Schilddrüsenhormonen beteiligt sind, sowie die Thioredoxinreduktasen, die eine wichtige Rolle bei der Regulation des zellulären Redoxstatus und der DNA-Biosynthese spielen.

Ein Selenmangel, z.B. durch semisynthetische Diät, langfristige parenterale Ernährung oder Alkoholismus, äußert sich in Herzmuskelschwäche, einer Beeinträchtigung der Schilddrüsenfunktion, einer allgemeinen Muskelschwäche und Störungen der Immunfunktion. Die Vollblutuntersuchung gibt genauere Informationen über den Stand der Selenversorgung als die im Serum.

Selenintoxikationen äußern sich durch Knoblauchgeruch von Atemluft und Schweiß, Kopfschmerzen, Reizung der oberen Atemwege, durch gastrointestinale Beschwerden und Nervosität. Berufsbedingte Selenintoxikationen werden in der Glas-, Porzellan- und Elektroindustrie beobachtet.

Die Spanne zwischen einer Selenunterversorgung und überhöhter Zufuhr ist verhältnismäßig gering. Erste toxische Wirkungen treten bei einer Selenkonzentration im Serum ab 400 bis 800 Mikrogramm pro Liter auf.

Normbereich Serum: 74-139 µg/l

Zink

Zink zählt zu den essentiellen Spurenelementen; es ist ein wesentlicher Bestandteil in über 300 Enzymen, die am Kohlenhydrat-, Protein-, Lipid- und Nukleinsäurestoffwechsel beteiligt sind und ist daher wichtig bei allen Entwicklungs-, Wachstums- und Regenerationsprozessen. Des Weiteren kontrolliert Zink die

Integrität von Membran-, Nukleinsäure- und Proteinstrukturen, reguliert die Freisetzung von Hormonen und aktiviert die zellvermittelte und humorale Immunantwort. Bei einer Mangelversorgung kann es zu entzündlichen Hautproblemen, Wundheilungsstörungen, erhöhter Infektanfälligkeit oder Haarausfall kommen. Funktionell ist Zink zudem durch eine akute und chronische antioxidative Wirkung gekennzeichnet. Die akute Wirkung besteht auf der Stabilisierung von Sulfhydrylgruppen und dem Antagonismus zu Eisen und Kupfer, die an der Entstehung von freien Radikalen beteiligt sind. Die chronische Wirkung beruht auf der Induktion von antioxidativen Stoffen, die radikalbildende Elemente binden.

Zinkmangel wird bei Absorptionsstörungen von Säuglingen und älteren Kindern beobachtet. Jede körperliche Beanspruchung induziert eine erhöhte Stoffwechsellistung und damit zugleich einen erhöhten Zinkbedarf. Das gilt umso mehr, wenn durch körperliche Aktivität über den Schweiß Zink dem Körper verloren geht, wie das bei Sportlern der Fall ist. Bei ihnen erhöht sich außerdem die Zinkausscheidung mit dem Urin. Bei Leistungssportlern in Wettkampfsituationen, aber auch generell bei Menschen, die Ausdauersport betreiben, wird daher bei genauen Kontrollen häufig ein Zinkmangel registriert.

Neben einer ausgewogenen Kost ist die zusätzliche Zinkaufnahme bei all jenen zu erwägen, die durchschnittlich 20 Stunden und mehr Sport pro Woche betreiben. Unter solchen Belastungen kann es zu einem Zinkmangel kommen, der mit einer normalen Ernährung nicht immer auszugleichen ist.

Eine Zinkintoxikation tritt bei entsprechend arbeitsplatzdisponierten (metallveredelnden Industrie, Anstrichfarben, Akkumulatoren, Batterien) Personen auf und kann zu einer unspezifischen Lungen- und Magen-Darm-Symptomatik führen.

Die Konzentration an Zink kann im Vollblut und Serum bestimmt werden.

Normbereich Serum: 70 - 150 µg/dl



Vitamine

Antioxidantien

Antioxidantien (AO) nennt man solche Substanzen, die die Oxidation von Lipiden und Ölen vermindern. Antioxidantien verhindern in der Lebensmittelindustrie, dass lipidhaltige Nahrungsmittel ranzig werden. Zu ihnen gehören Vitamin C, Vitamin E, Beta-Carotin und einige Spurenelemente und Mineralstoffe wie Calcium, Magnesium, Selen und Zink. Der Einsatz von AO in Nahrungsmitteln ist in Deutschland gesetzlich geregelt.

Antioxidantien sollen körpereigene Stoffe vor der Reaktion durch *reaktive Sauerstoffverbindungen* (ROS) schützen. Der Schutz regelmäßig substituierter antioxidativer Vitamine vor Krebs oder Atherosklerose bleibt bisher umstritten.

Oxidativer Stress kann zu degenerativen Schäden im Organismus führen (Oxidation von Lipiden, Proteinen und DNA).

Malondialdehyd

Malondialdehyd ist ein Endprodukt des oxidativen Fettsäureabbaus und damit der labor diagnostische Marker für die Lipidperoxidation. Es entstehen Lipidhydroperoxide, die die Zellmembranen leicht durchdringen können und Reaktionen mit den Nukleinsäuren des Zellkerns eingehen. Die Zellmembranen verlieren somit ihre physikalischen Eigenschaften, die Barrierefunktion ist gestört. Eiweiße können verändert werden, so dass die Funktionalität dieser Proteine verändert wird. Risikofaktoren für kardiovaskuläre Erkrankungen (Rauchen, Adipositas usw.) manifestieren sich auch in erhöhten Konzentrationen von Malondialdehyd.

Vitamine

Vitamin E (Alpha – Tocopherol)

Vitamin E gilt als Sammelbegriff für eine Gruppe von acht fettlöslichen Tocopherolverbindungen, die oxidative und nicht-oxidative Wirkungen haben. Vitamin E ist insbesondere Bestandteil pflanzlicher Lebensmittel, Nüssen, Samen und Pflanzenölen. Vitamin E zählt zu den Antioxidantien und gilt als sog. Radikalfänger, der unter Umständen protektiv gegenüber neoplastischen und kardiovaskulären Erkrankungen wirken soll. Vitamin E-Intoxikationen sind nicht bekannt.

Normbereich Erwachsene: 5-16 mg/l

Vitamin C (Ascorbinsäure)

Das Vitamin C, die Ascorbinsäure, ist ein wasserlösliches Vitamin, das in Zitrusfrüchten, Obst und vielen Gemüsearten vorkommt. Es wird vom Körper selbst nicht produziert und auch nicht länger als ca. vier Stunden im Körper behalten. Bei exogener Zufuhr muss es daher mehrmals täglich eingenommen werden. Vitamin C hat universelle Redoxeigenschaften. Die dadurch bedingte Reduktion der bei Infektionen entstehenden freien Radikale soll für die protektive Wirkung bei Infektionserkrankungen und Carcinomen verantwortlich sein.

Bei Raumtemperatur ist Vitamin C eine weiße, kristalline, wasserlösliche Substanz, und verhindert als Konservierungsmittel in der Lebensmittelindustrie das Verderben und die Braunfärbung von Konserven. Hohe Selbstmedikation mit Vitamin C kann das Risiko für Nierenoxalatsteine geringfügig erhöhen. Selten kann Vitamin C in zu großen Mengen Durchfall auslösen. Langandauernder Vitamin C-Mangel führt zu Skorbut.

Normbereich: 5.0-15.0 mg/l

Vitamin A

Vitamin A mit dem Hauptrepräsentanten Retinol zählt zu den fettlöslichen Vitaminen. Es wird entweder direkt mit tierischer Nahrung zugeführt oder im Körper aus zugeführtem pflanzlichen Provitamin A gebildet. Im Körper wird es von seinem Speicherorgan, der Leber, mittels des Retinol Bindenden Proteins (RBP) zu seinen Zielzellen insbesondere in Haut-, Schleimhaut- und Bindegewebszellen transportiert.

Vitamin A-Mangelzustände können sich in dermatologischen Erkrankungen, Haarausfall, brüchigen Nägeln sowie Sehstörungen äußern. Selbstmedikation von Vitamin A kann zu Intoxikationen mit neurologischen Symptomen führen. In der Schwangerschaft ist eine erhöhte exogene Vitamin-A-Zufuhr durch Selbstmedikation besonders problematisch; teratogene Schäden werden diskutiert.

Normbereich Erwachsene: 0.3-1.1 mg/l

Beta - Carotin

Carotinoide, Provitamin A (β -Caroten) sind in Pflanzen und haben sog. Provitamincharakter, d. h. sie werden im menschlichen Körper erst zu Vitamin A umgewandelt. Zusätzlich besitzen sie antioxidative Eigenschaften und haben wahr-

Vitamine

scheinlich als „Radikalfänger“ eine protektive Wirkung bei der Entstehung von Tumoren. Toxische Defekte einer erhöhten β -Caroten-Selbstmedikation wurden bisher nicht festgestellt, da die Umwandlung zu Retinol vom Körper reguliert wird. β -Caroten kommt als natürlicher Farbstoff in vielen Gemüsesorten z.B. Möhren vor und findet sich in sog. Selbstbräunern, die die Haut braun färben.

Normbereich: 150-1250 $\mu\text{g/l}$

Vitamin K

Vitamin K (Phyllochinon) gehört zu den fettlöslichen Vitaminen; es wird im Darm von Bakterien synthetisiert, aber auch zusätzlich über die Nahrung resorbiert. Nahrungsmittel wie Blattgemüse, Spinat und Kohl enthalten besonders viel Vitamin K. Seine Funktion besteht in der Aktivierung sog. Carboxylierungsreaktionen bestimmter Gerinnungsfaktoren (II, VII, IX, X, Protein C, Protein C) und einiger Knochenproteine wie dem Osteocalcin. Ein Mangel an Vitamin K äußert sich durch eine erhöhte Blutungsneigung bedingt durch eine Verminderung der Vitamin K abhängigen Faktoren. Therapeutisch macht man sich dies durch die Gabe von Vitamin K-Antagonisten zur Thromboseprophylaxe zu Nutze, wobei dabei die sog. PIVKA (Protein induced by Vitamin K absence) entstehen.

Normbereich: 50-900 ng/l

Vitamin H, Biotin, Vitamin B₇

Vitamin H, auch als Biotin oder Vitamin B₇ bezeichnet, gehört zu den wasserlöslichen Vitaminen aus dem Vitamin-B-Komplex. Biotin ist die prosthetische Gruppe der Carboxy-Transferasen, durch die auch im menschlichen Körper CO₂ gespeichert wird.

Biotin ist in den üblichen Nahrungsmitteln ausreichend enthalten und überwiegend an Proteine in Pflanzen und tierischem Gewebe gebunden; zusätzlich kommt es in Form von Biocytin als Verbindung mit der Aminosäure Lysin in Gemüse, Milch und Früchten vor.

Mit der Nahrung wird Biotin in freier und gebundener Form aufgenommen. Das proteingebundene Biotin wird im Magen-Darm-Trakt zu Biocytin verdaut und ausschließlich durch das Enzym Biotinidase zu Biotin und freiem Lysin hydrolysiert. Seine weitere Resorption erfolgt hauptsächlich im proximalen Dünndarm.

Für den menschlichen Organismus ist Biotin von umfangreicher Bedeutung. Eine zentrale Rolle nimmt es bei wichtigen Stoffwechselfvorgängen wie Gluconeogenese, Fettsäuresynthese und Aminosäurestoffwechsel ein; ferner hat Biotin Einfluss auf das Wachstum und Erhaltung von Blutzellen, Talgdrüsen, Haut, Haaren und Nägeln. Biotinmangelerscheinungen können aufgrund angeborener Stoffwechselstörungen (z.B. Biotinidasemangel), falscher Ernährung oder Lebensbedingungen, die eine erhöhte Biotinversorgung erfordern (z.B. Schwangerschaft, Stillzeit oder Leistungssport), entstehen.

Eine Unterversorgung an Biotin zeigt sich durch verschiedene Erkrankungen an Haut, Haaren und Nägeln. Dabei reichen die Krankheitsbilder von brüchigen Fingernägeln über verschiedene Alopeziformen bis hin zu schuppigen, erythematösen und seborrhoischen Dermatitiden.

Normale Biotinspiegel bewegen sich zwischen 200 und 1200 ng/l . Da der Biotinspiegel von einem zum anderen Tag um bis zu 100 % schwanken können, ist eine Biotinbestimmung an zwei bis drei Tagen zur sicheren Diagnose des Mangels als auch zur Verlaufskontrolle bei Substitutionstherapie ratsam.

Normbereich:

<100 ng/l : behandlungsbedürftiger Biotinmangel

100-250 ng/l : suboptimale Biotinversorgung

> 250 ng/l : ausreichende Biotinversorgung

B – Komplex

B-Vitamine sind für den Energiestoffwechsel aller Zellen von Bedeutung. B-Vitamine kommen in tierischen und pflanzlichen Nahrungsmitteln, ausgenommen Vitamin B₁₂, das in pflanzlichen Lebensmitteln nicht enthalten ist. Sie stellen eine pharmakologisch sehr unterschiedliche Gruppe dar, ein Vitamin B-Mangel kann zu gravierenden neurologischen, gastrointestinalen, hämatologischen und kardiovaskulären Symptomen führen. B-Vitamine sind – wiederum außer Vitamin B₁₂ – alle wasserlöslich und werden daher bei Einnahme auch schnell wieder ausgeschieden.

Alle B-Vitamine und Folsäure führen zu einer Verminderung des Homocysteinspiegels senken somit das Risiko für Herzinfarkt und Schlaganfall. Alle B-Vitamine sind wenig stabil und werden abhängig von Lagerung, Hitze und Konservierung schnell zerstört. Im Einzelnen zählen dazu:



Vitamine

Vitamin B1 - Thiamin

Vitamin B2 - Riboflavin

Vitamin B3 - Niacin

Vitamin B5 - Pantothensäure

Vitamin B6 - Pyridoxin

Vitamin B7 - Vitamin H - Biotin

Vitamin B9 - Folsäure

Vitamin B12 – Cobalamin

B₁, Thiamin

Vitamin B₁ oder Thiamin ist ein wasserlösliches Vitamin und spielt im Nervensystem als stimungsaufhellendes Hormon eine wichtige Rolle, da es für die Steuerung des Kohlenhydrat- und Aminosäurenstoffwechsels zuständig ist. Besonders reich an Vitamin B₁ sind Vollkornprodukte, Schweinefleisch und Hülsenfrüchte. Bei Alkoholikern kommt es auf Grund der gestörten Aufnahme und Stoffwechsels häufig zu einem B₁-Mangel. Bei deutlich verminderten Vitamin B₁ Spiegeln, gelegentlich auch bei Schwangeren oder Personen mit permanenter körperlicher Anstrengung beobachtet, kann es vielfältigen neurologischen Symptomen wie Depression, Reizbarkeit, Lern- und Gedächtnisstörungen, aber auch zu Müdigkeit, Herzrhythmusstörungen und Verstopfungen kommen. Eine regelmäßige Zufuhr ist daher zwingend notwendig.

Chronischer Thiaminmangel (Beriberi) wurde bereits ernährungsbedingt (polierter Reis) bei Seeleuten und ostasiatischen Ländern, z. T. mit letalem Ausgang beschrieben. Die Wernicke-Enzephalopathie wird durch eine genetisch bedingte Variante der Thiamin-abhängigen Transketolase verursacht, die gegen Thiaminmangel besonders empfindlich ist. Symptome einer Überdosierung sind nicht bekannt, da über einen aktiven Transportmechanismus überschüssiges Vitamin B₁ eliminiert wird.

Normbereich Erwachsene: 20-60 µg/l

B₂, Riboflavin

Vitamin B₂ übernimmt als Komplex aus Riboflavin, Folsäure, Niacin und Pantothensäure eine entscheidende Rolle im Kohlenhydrat- und Proteinstoffwechsel. Es beeinflusst das Wachstum von Haut und Haaren, den Stoffwechsel und die Zellregeneration, die Sehkraft und die Schilddrüsenfunktion. Riboflavin ist an der Synthese von Niacin aus Tryptophan sowie für die Aktivierung von Vitamin B₆ verantwortlich.

Vitamin B₂ kommt in fast allen Nahrungsmitteln, insbesondere Milch, Käse, Eiern, Hefeteig, Leber und Getreide vor.

Daher ist ein Vitamin B₂-Mangel äußerst selten und zeigt sich u. a. in entzündlichen Veränderungen der Haut und Schleimhäute, Haarausfall und Sehstörungen. Körperliche Anstrengung und chronische Entzündungen können den Bedarf an Vitamin B₂ erhöhen. Überdosierungssymptome sind nicht bekannt.

Normbereich: 75-300 µg/l

Vitamin B₃, Niacin

Als Vitamin B₃ oder Niacin fasst man die Vitamine Nikotinsäure, Nikotinsäureamid und die Coenzyme NAD und NADP zusammen. Niacin spielt eine wichtige Rolle in der Ernährung, da es am Protein-, Lipid- und Kohlenhydratstoffwechsel beteiligt ist.

Vitamin B₃ ist insbesondere in Weizenkleie, Hefe, Nüssen und Leber enthalten. Pellagra ist eine Erkrankung, die durch Mangel an Niacin ausgelöst wird, und früher dort auftrat, wo die Nahrung hauptsächlich aus Mais oder Hirse bestand. Klinisch zeigen sich Verdickungen, Pruritus und Braunfärbungen der Haut sowie Entzündungen der Schleimhäute des Verdauungstraktes und neurologische Ausfallerscheinungen.

Normbereich: 8.0-52.0 µg/l

Vitamin B₅, Pantothensäure

Vitamin B₅ ist als Bestandteil des Coenzym A wichtig für den Protein-, Lipid- und Kohlenhydratstoffwechsel. Außerdem ist es von zentraler Bedeutung für den Energiestoffwechsel in der Zelle. B₅ kommt in allen Lebensmitteln, insbesondere Leber, Hefeteig und Früchten vor.

Mangelerkrankungen kommen selten vor und treten allenfalls bei Diäten, Lebererkrankungen oder übermäßigen Alkoholkonsum auf und können von vielfältigen, insbesondere neurologischen Symptomen begleitet sein.

Normbereich: 25.0-80.0 µg/l

B₆, Pyridoxin

Vitamin B₆, Pyridoxin wird nach seiner Aufnahme mit Hilfe von Zink und Vitamin B₂ in das aktive Pyridoxal-5-Phosphat umgewandelt; für die Bildung von Nicotinamid aus Tryptophan ist Vitamin B₆ unerlässlich. Auch im Aminosäuren- und Proteinstoffwechsel sowie der Bildung verschiedener Neurotransmitter für den Gehirn-



Vitamine

stoffwechsel, wie z.B. Serotonin und Dopamin, ist Vitamin B₆ von Bedeutung.

B₆ kommt in Leber und Gemüse vor. Chronische Entzündungen und die Einnahme bestimmter Medikamente können einen Vitamin B₆-Mangel bedingen.

Ein Vitamin B₆-Mangel kann sich in Haut- und Schleimhautveränderungen äußern, zusätzlich sind neurologische Symptome wie Depressionen, Reizbarkeit und Neuritiden beschrieben.

Normbereich: 3.6-18 µg/l

Folsäure, Vitamin B₉, Vitamin M

Folsäure, selten auch als Vitamin B₉ oder Vitamin M, bezeichnet, kommt insbesondere in Vollkornprodukten, Obst, Gemüse (Spinat, Kohl, Broccoli oder Tomaten) und Milchprodukten vor. Der Körper besitzt nur eine geringe Speicherkapazität für Folsäure.

Ein Folsäuremangel kann - ähnlich wie ein Vitamin B₁₂-Mangel - alimentär bedingt entstehen, insbesondere da die Folsäure in gekochten Speisen kaum noch vorhanden ist. Zusätzlich kann ein Vitamin B₁₂-Mangel niedrige Folatkonzentrationen bedingen. Folge eines Folsäuremangels ist - ähnlich einem Vitamin B₁₂-Mangel - eine hyperchrome, makrozytäre Anämie. Die Einnahme von Folsäure vor oder in der Frühschwangerschaft reduziert die Wahrscheinlichkeit einer Neuralrohrfehlbildung beim Kind erheblich.

Normbereich: 3.1-17.5 µg/l

Vitamin B₁₂, Cobalamin

Vitamin B₁₂, Cobalamin gehört zur Gruppe der wasserlöslichen B-Vitamine und wirkt unterstützend als Reifungsfaktor der roten Blutkörperchen sowie für die Funktion der Nervenzellen und den Protein-, Lipid- und Kohlenhydratstoffwechsel. Der Komplex aus Vitamin B₁₂ und Intrinsic Factor wird im terminalen Ileum resorbiert. Im Plasma bindet sich Vitamin B₁₂ an spezifische Transportproteine, die Transcobalamine, von denen es mehrere gibt. Wichtigstes Speicherorgan ist die Leber; diese enthält bei einem Gesunden einen Vorrat, der für ein Jahr oder länger reicht.

Ein Vitamin B₁₂-Mangel kann durch einen Intrinsic Faktor-Mangel (s. Immunologie, Autoantikörper) bei chronisch atrophischer Gastritis oder Autoimmungastritis, nach Dünndarm- oder Magenresektion, durch erhöhten Verbrauch oder

Verlust bei bakterieller Fehlbesiedlung des Dünndarms, durch einen Bandwurm-Befall und alimentär bedingt durch streng vegetarische Ernährung hervorgerufen werden. Ein exzessiver Vitamin B₁₂-Verlust kann bei schweren chronischen Leber- und Nierenerkrankungen beobachtet werden.

Besonders reich an Vitamin B₁₂ sind Käse, Fisch, Fleisch, Wurst, Innereien. Pflanzen enthalten so gut wie kein B₁₂, darum sollten besonders Vegetarier und Veganer ausreichend Vitamin B₁₂-haltige Lebensmittel zu sich nehmen. Der B₁₂-Bedarf ist jedoch über pflanzliche Nahrungsmittel kaum zu decken. Bei allen Resorptionsstörungen muss Vitamin B₁₂ zur Behandlung gespritzt werden.

Ein Vitamin B₁₂-Mangel führt zu sog. perniziösen (hyperchromen, makrozytären) Anämie; klinisch zeigen sich neben hämatologischen Veränderungen (s. Hämatologie) u. a. Müdigkeit, Schwäche, Kurzatmigkeit, ein angegriffenes Immunsystem und Gewichtsverlust. Neurologische Symptome äußern sich als Missempfindungen oder Taubheitsgefühl der Haut (Kribbeln, pelziges Gefühl), Gangunsicherheit, Koordinationsstörungen und seltener Lähmungen. Psychische Symptome wie mangelhafte Merkfähigkeit oder Depressionen können ebenso vorkommen. Bei einigen Patienten sind die psychischen und neurologischen Symptome die ersten Erscheinungen eines Vitamin- B₁₂-Mangels.

Normbereich: 191-663ng/l

Holo-Transcobalamin (Holo TC)

Bei manchen Patienten ist trotz noch normaler Vitamin B₁₂-Werte ein funktioneller Vitamin B₁₂-Mangel vorhanden. Im Vergleich zu MMA, Homocystein und Gesamt-Cyancobalamin zeigt nur Holo TC einen beginnenden Vitamin- B₁₂-Mangel an (siehe „Klinik“). Holo TC bindet an einen entsprechenden zellulären Rezeptor. Der Komplex wird in die Zelle aufgenommen und das Vitamin B₁₂ so dem zellulären Stoffwechsel verfügbar gemacht.

Eine Messung des Holo TC empfiehlt sich insbesondere bei niedrig normalen Vitamin-B₁₂-Spiegeln zum Nachweis eines funktionellen Vitamin-B₁₂-Mangels.

Normbereich: >50 pmol/l



Vitamine

Methylmalonsäure (MMA)

Methylmalonsäure ist ein zusätzlicher Marker zur Diagnostik eines Vitamin-B12-Mangels. MMA wird in kleinsten Mengen im Rahmen des Eiweißmetabolismus gebildet. Dabei wirkt Vitamin B12 als Cofaktor bei der Umwandlung von Methylmalonyl-CoA zu Succinyl-CoA. Fehlt Vitamin B12 als Cofaktor, kommt es zu einem „Rückstau“ von Methylmalonyl-CoA, welches dann vermehrt in Blut und Urin zu nachweisbarem MMA umgesetzt wird.

Im Urin gemessene Methylmalonsäure-Konzentrationen sollten auf Kreatinin bezogen werden, womit auch Spontanurin zur Untersuchung verwendet werden kann. Patienten mit einer verminderten glomerulären Filtrationsrate können unabhängig vom Vitamin B12-Stoffwechsel erhöhte MMA-Serumwerte aufweisen.

Normbereich Serum: 9-32 µg/l

Normbereich Urin: < 3.7 mmol/mol Kreatinin

Homocystein

Homocystein ist eine in der Nahrung nicht vorkommende, potentiell toxische Aminosäure, die bei der Demethylierung der essentiellen Aminosäure Methionin entsteht. Zur weiteren Verstoffwechslung ist u. a. Vitamin B12 erforderlich. Bei einem Mangel an Vitamin B12 kommt es zu einer Anreicherung und damit erhöhten Blutwerten von Homocystein.

Normbereich: <10 µmol/l

Coenzym Q10

Coenzym Q10 (Ubiquinon) ist eine essentielle körpereigene Substanz und in allen Zellen des menschlichen Organismus vorhanden. Für die Energieversorgung des Körpers ist das Coenzym unerlässlich und soll auch beim Zellschutz relevant sein. Coenzym Q10 ist in den Mitochondrien aller Zellen des menschlichen Körpers vorhanden.

Hohe Konzentrationen finden sich in Fisch und Fleisch, aber auch bestimmten Gemüsesorten wie Brokkoli. Mit fortschreitendem Alter kommt es jedoch zu einer Abnahme von Coenzym Q10 in verschiedenen Organen, insbesondere im Herzen. Ursächlich dafür können eine verminderte Biosynthese, eine unzureichende Q10-Aufnahme mit der Nahrung oder ein gesteigerter Verbrauch diskutiert werden.

Die Ergebnisse aktueller Studien weisen darauf hin, dass eine Behandlung mit Coenzym Q10 Muskelschmerzen von Patienten unter Statintherapie signifikant bessern kann.

Da Statine bei manchen Herzpatienten lebenswichtig sein können, kann eine Coenzym-Q10-Substitution eine Alternative zum Therapieabbruch mit den Statinen sein. Für die Bestimmung von Coenzym Q10 ist frisches EDTA-Blut oder Serum erforderlich.

Normbereich: 400-1200 µg/l



Schilddrüse

Schilddrüse

FT3, FT4

In der Schilddrüse werden die beiden Hormone T3 (*Trijodthyronin*) und T4 (*Tetrajodthyronin*) produziert. Die Konzentration von T4 (Normal: 5.1 – 14.1 mg/dl) ist über 25 mal höher als die von T3 (normal: 80 - 200 ng/dl). Während alles im Blut messbare T4 von der Schilddrüse sezerniert wird, entstehen 80% des T3 aus T4 durch Dejodierung in der Peripherie. Zur Bildung beider Hormone benötigt die Schilddrüse Jod. Beide Hormone liegen in an Transportproteine (TBG und Präalbumin) gebundener, nicht aktiver Form und in freier Form im Körper vor.

T3 wirkt auf fast alle Stoffwechselprozesse stimulierend. Es erhöht den Energieumsatz und damit den Sauerstoffverbrauch, die Wärmeentwicklung, es beschleunigt die Aufnahme von Kohlenhydraten und steigert die Neubildung von Glukose (Glukoneogenese) sowie die Mobilisation des Leberglykogens. Es beschleunigt die Freisetzung körpereigener Fettbestände und den Cholesterinumbau und fördert die Proteinsynthese und das Skelettwachstum. Die Wirkung von T4 entspricht der von T3, ist aber weniger intensiv. Bestimmt werden sollten immer die freien Schilddrüsenhormone. Die Einnahme von Medikamenten (Ovulationshemmer, Antidepressiva), Schwangerschaft, Krankheit oder Fasten kann die Schilddrüsenhormone beeinflussen.

Normbereich FT3: 2,0 - 4,0 pg/ml

Normbereich FT4: 0,8 - 1,7 ng/dl

TSH

Die Freisetzung von TSH aus der Hypophyse erfolgt durch das TRH (Thyreotropin Releasing Hormon). TSH animiert die Schilddrüse zur Freisetzung der Schilddrüsenhormone T3 und T4. TSH wirkt direkt an der Schilddrüse. Zudem fördert TSH die Teilungsfrequenz der Schilddrüse, die sich daher bei andauernder TSH-Stimulation vergrößern kann.

Über eine negative Rückkopplung, vorwiegend über die Hypophyse, verhindert der Anstieg der peripheren Schilddrüsenhormone einen weiteren Anstieg des TSH.

Der altersabhängige Normbereich für Erwachsene beträgt 0,3-4,5 mU/l.

Trotz normaler fT3- und fT4-Werte kann das TSH bei Einnahme von Schilddrüsenhormonen vermindert sein.

Ist die Achse Hypothalamus-Hypophyse-Schilddrüse intakt und das System in einem Gleichgewicht, dann besteht eine inverse Beziehung zwischen der Konzentration von TSH und FT4.

Eine Hypothyreose wird durch erniedrigte FT3- und/oder FT4-Werte im Blut diagnostiziert. Bei einer primären Hypothyreose ist der TSH-Wert erhöht, bei einer sekundären Hypothyreose erniedrigt.

Bei einer Hyperthyreose (Morbus Basedow, Struma nodosa, Subakute Thyreoiditis) findet man erhöhte FT3- und/oder FT4-Werte, der TSH-Wert ist in der Regel vermindert.

Schilddrüsenantikörper

Schilddrüsenantikörper reagieren mit dem Schilddrüsenewebe und verhindern oder steigern (Basedow) die Hormonproduktion. Anti-TPO (Schilddrüsenperoxidase-Antikörper) und Anti-Thyreoglobulin-Antikörper kommen bei Hashimoto-Thyreoiditis (mit hohen Konzentrationen, meist über 4000 U/ml), beim M. Basedow mit TSH-Rezeptor-Antikörper sowie bei Myxödem vermehrt vor. Vereinzelt erhöhte Werte finden sich bei subakuter Thyreoiditis, atrophischer Thyreoiditis, Riedel-Struma, Traumata, Schilddrüsen-OP de Quervain-Thyreoiditis und Schilddrüsenadenomen.



Hormone

Hormone

ACTH

Die Synthese (im Hypothalamus) und Ausschüttung des ACTH wird durch CRH (Corticotropin-releasing hormone) aus dem Hypothalamus gesteuert. ACTH fördert die Freisetzung der Hormone der Nebennierenrinde, insbesondere von Cortisol. Hohe ACTH-Serumwerte kommen beim Cushing Syndrom, bei ektope ACTH-Syndrom (kleinzelliges Bronchialkarzinom) und bei primärer Nebennierenrinden-Insuffizienz (M. Addison) vor. Niedrige ACTH-Serumwerte finden sich bei sekundärer und tertiärer Nebennierenrinden-Insuffizienz.

Normbereich: bis 63 pg/ml

Cortisol

Cortisol ist das bedeutendste Glucocorticosteroid und essentiell zur Aufrechterhaltung zahlreicher Körperfunktionen. Cortisol wird in der Zona fasciculata der Nebennierenrinde aus der Vorstufe Cholesterin gebildet. Cortisol ist zum größten Teil (ca. 90%) an das Transcortin, aber auch an Albumin gebunden. Cortisol hat insbesondere eine antiinflammatorische und immunsuppressive Wirkung. Nur ein geringer Anteil des Cortisols zirkuliert frei im Blut und ist damit physiologisch wirksam.

Die Steuerung des Cortisolspiegels erfolgt über die Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse. Der Hypophysenvorderlappen wird durch das CRH (Corticotropin-Releasinghormon) zur Ausschüttung von ACTH stimuliert, wodurch wiederum Cortisol aus der Nebennierenrinde freigesetzt wird. Es besteht ein ausgeprägter Circadianrhythmus mit einem Maximum am frühen Morgen und einem Minimum gegen Mitternacht.

Hohe Cortisolwerte finden sich beim Cushing-Syndrom. Die weitere Differenzierung erfolgt durch spezielle Funktionstests (Cortisol-Tagesprofil, Dexamethason-Kurztest). Zur Diagnose eines Cushing-Syndroms wird die Bestimmung des Cortisols im 24-Stunden-Urin eingesetzt, da die Ausscheidung von Cortisol im Urin nicht dem circadianen Rhythmus unterliegt. Verminderte basale Cortisolwerte deuten auf eine Nebennierenrindeninsuffizienz hin. Die zusätzliche Bestimmung von ACTH ist notwendig.

Alternativ ist die Bestimmung von Cortisol im Speichel bei solchen Patienten zu erwägen, bei denen Probleme bei der Urinsammlung auftreten können.

Normbereich:

morgens 6.2 bis 19.4 µg/dl

abends 2.3 bis 11.9 µg/dl

LH

Das Luteinisierende Hormon (LH) ist ein im Hypophysenvorderlappen gebildetes Gonadotropin und wirkt bei Männern und Frauen zusammen mit dem FSH auf die Reifung und Produktion der Geschlechtszellen: dem Follikelsprung bei der Frau und der Spermienreifung beim Mann. Vor dem Eisprung zeigt sich bei der Frau ein deutlicher Anstieg der LH-Konzentration im Blut, wodurch Eireifung, Eisprung sowie die Bildung des Gelbkörpers unterstützt werden. LH stimuliert beim Mann die Bildung des Testosterons in den Leydig-Zwischenzellen des Hodens.

Normbereich:

Follik. Ph. 1,8- 13,4 U/l

Ovulat. Ph. 15 - 79 U/l

Luteale Ph. 0,7- 19,4 U/l

Menopause 11 - 61 U/l

Mann 1,5- 9,0 U/l

Kind bis 1,0 U/l

FSH

Das follikelstimulierende Hormon (FSH) ist ein Glykoprotein und wird im Vorderlappen der Hypophyse gebildet. FSH wirkt auf die Hoden und Eierstöcke. Bei der Frau fördert es die Bildung von Östrogen und die Follikelreifung im Eierstock. Beim Mann fördert es die Spermienbildung. Die Ausschüttung des FSH wird durch ein im Hypothalamus gebildetes Releasing-Hormon, geregelt, das auch für die Freisetzung des Luteinisierenden Hormons (LH) verantwortlich ist.

Normbereich:

Follik. Ph. 3 - 12 mU/l

Ovulat. Ph. 8 - 22 mU/l

Luteale Ph. 2 - 12 mU/l

Menopause 35 - 130 mU/l

Mann (<50 J.) 1 - 14 mU/l

Kind (< 10 J.) 0,3 - 3,9 mU/l



Hormone

LH/FSH

In den Wechseljahren kommt es durch die nachlassende Produktion zu einer deutlichen Erhöhung der Hormone LH und FSH. Der Quotient LH/FSH, der normalerweise bei 1 liegt, sinkt auf 0,7 oder weniger ab, da der LH-Spiegel auf das 4 bis 5fache, der FSH-Spiegel sogar auf das 10 bis 15fache ansteigt. Die peripheren Hormonwerte schwanken gerade in den Wechseljahren sehr stark. Außerdem ist für eine sichere Beurteilung wichtig, den Zeitpunkt im Menstruationszyklus zu berücksichtigen. Daher ist zur sicheren Diagnose eine mehrmalige Kontrolle der Werte unter gleichbleibenden Bedingungen notwendig.

βHCG

Plazentares Choriongonadotropin wird vom Trophoblasten produziert; es ist ein Glykoprotein mit einem molekularen Gewicht von ca. 30.000 Dalton, welches die Rückbildung des Corpus luteum in der Frühschwangerschaft verhindert und die Östrogensynthese fördert.

Die Bestimmung im Serum ist der Bestimmung im Urin deutlich überlegen. Bei Störungen der Frühgravidität liefert die mehrmalige Bestimmung von HCG (HCG-Profil) wichtige Hinweise auf das Vorliegen einer Intrauterin- bzw. ektopen Gravidität.

Bei einer ektopen Schwangerschaft liegt die HCG-Progression deutlich unter der Norm. Erniedrigtes HCG tritt bei Patientinnen mit Extrauteringravidität oder Abortus incompletus auf.

Entsprechend erhöhte Werte finden sich bei der Blasenmole, bei Mehrlingsschwangerschaften und bei Trisomien.

Als Tumormarker ist HCG/β-HCG von Bedeutung, da humanes Choriongonadotropin sowohl von Ovarial-, Tumor-, Blasen-, Pankreas-, Magen-, Lungen- und Lebertumoren sezerniert wird.

*Normbereich: nicht schwangere Frau < 5,0 U/l
Mann < 2,4 U/l*

Östradiol (E2)

Als natürliches Östrogen ist Östradiol bei der Frau für die Ausprägung der sekundären Geschlechtsmerkmale verantwortlich und fördert in der Pubertät die Ausbildung der klassischen weiblichen Geschlechtsmerkmale wie Busen, hohe Stimme und das typische weibliche Behaarungs- und Fettverteilungsmuster.

Im Organismus ist Cholesterin der Ausgangsstoff für die Östradiol-Synthese. Über Pregnenolon, Progesteron, 17-alpha-Hydroxyprogesteron und Testosteron entsteht Östradiol (E2). Östradiol wird bei der Frau überwiegend in den Granulosazellen des reifenden Follikels produziert, in kleinen Mengen auch in der Plazenta.

Durch Östrogene wird die Reifung von befruchtungsfähigen Eizellen sowie deren Transport und Nidation im Uterus gefördert. Östrogene stimulieren die Knochenreifung, senken den Cholesterinspiegel und führen damit zur vermehrter Wassereinlagerung im Gewebe. Bei der Frau bewirkt Östradiol die Stimulation des Geschlechtstriebes. Frauen haben perimenopausal nur noch geringe Östradiolspiegel.

Auch bei Männern werden – wenn auch geringere Mengen - Östrogen in Hoden und Nebennierenrinde gebildet. Bei Männern finden sich erhöhte Östradiolwerte insbesondere bei Gynäkomastie, Fettsucht und Leberzirrhose.

Eine Östradiolbestimmung wird zur Beurteilung der Ovarialfunktion sowie zur Verlaufskontrolle bei hormoneller Sterilitätstherapie durchgeführt, aber auch zur Beurteilung von Blutungsstörungen, Zyklusstörungen, nach der Menopause sowie bei Störungen der Pubertätsentwicklung. Als ein Parameter der Follikelreifung ist der Östradiolspiegel der erwachsenen, geschlechtsreifen Frau zyklusabhängig einzuordnen.

Ovulationshemmende Medikamente vermindern bei Frauen den Östradiolspiegel, entsprechend auch GnRH-Analoga, Androgene und einige Psychopharmaka. Die Follikelreifung stimulierende Medikamente erhöhen die Östradiolkonzentration als Folge der Follikelreifung.

In Abhängigkeit von der Art der Ovarfunktionsstörung zeigen sich bei gestörter Funktion der Ovarien verminderte Östradiolspiegel; bei chronischer Anovulation sind die Östradiolspiegel dagegen oft erhöht (> 300 ng/l).

Normbereich, jeweils bei Frauen:

*13 - 166 ng/l Follikelphase
44 - 211 ng/l Lutealphase
86 - 498 ng/l Ovulationsphase
<5 – 55 ng/l Postmenopause
< 30 ng/l vor Pubertät*

Normbereich bei Männern:

8 - 43 ng/l



Hormone

Progesteron

Progesteron, ein Gestagen, wird bei der geschlechtsreifen Frau aus Cholesterin über die Zwischenstufe Pregnenolon in der zweiten Hälfte des Zyklus im Corpus luteum und bei Schwangeren in der Plazenta gebildet. Das Maximum der Progesteronproduktion findet man 5-6 Tage nach der Ovulation. Geringe Progesteronmengen werden bei Frauen und Männern auch in der Nebennierenrinde synthetisiert. Während des Zyklus bewirkt Progesteron die Transformation des Endometriums. Wenn keine Befruchtung stattfindet, kommt es zur Rückbildung des Corpus luteum. Der Progesteron-Blutspiegel fällt ab und es kommt zur Menstruation.

Normbereich Frau:

Folikel.-Ph 0,2 - 2,0 ng/ml

Luteale-Ph 2,5 - 25,0 ng/ml

Menopause 0,1 - 0,6 ng/ml

Gravidität bis 300 ng/ml

Somatostatin

Somatostatin hat eine hemmende Wirkung auf das STH (Somatotropes Hormon). Somatostatin wird außerdem in den D-Zellen des Verdauungstraktes und der Bauchspeicheldrüse gebildet, wobei es die Ausschüttung von Glucagon und Insulin aus den α - und β -Zellen hemmt.

STH (Somatotropes Hormon)

STH, Wachstumshormon, HGH (human growth hormone) wird von der Hypophyse ausgeschüttet und ist ein kleines Peptid ähnlich dem Insulin. STH wird in kurzen Intervallen zu Beginn der Schlafphase ausgeschüttet und verbleibt nur kurze Zeit im Kreislauf. In der Leber wird es in Somatomedin-C (IGF-1) umgewandelt. STH fördert das Wachstum der inneren Organe, die Verknöcherung des Skeletts und kontrolliert das Längenwachstum vor der Pubertät. Die Freisetzung von STH wird über den Hypothalamus kontrolliert.

Verminderte STH-Werte finden sich bei Wachstumsverzögerungen und hypothalamisch-hypophysären Minderwuchs bei Kindern sowie bei hypophysären Zwergwuchs bei Erwachsenen. Erhöhte Werte finden sich bei hypothalamisch-hypophysären Großwuchs bei Kindern, Akromegalie bei Erwachsenen, ektopter STH-Produktion bei Pankreas- und Bronchial-Carcinomen sowie Karzinoiden.

Somatomedin C (IGF-1)

Somatomedin-C ist verantwortlich für die meisten Aktivitäten des Wachstumshormons im Körper. Es ist erhöht bei hypophysärem Großwuchs bei Kindern (Gigantismus) und Akromegalie bei Erwachsenen, vermindert bei hypothalamisch-hypophysärem Minderwuchs, Mangelernährung, unbehandeltem Insulin-abhängigen Diabetes mellitus, Leberinsuffizienz und Hypothyreose.

Normbereich: altersabhängig

Östriol (E_3)

Östriol gehört ebenfalls zu den Östrogenen und ist ein Abbauprodukt von Östradiol und Östron. Es besitzt durch schwache Östrogenrezeptorbindung nur eine schwache Östrogen-Wirkung. Das Östriol im Blut der Schwangeren wird von Fetus und Plazenta produziert.

Die Bestimmung von Östriol dient daher der Beurteilung der fetoplazentaren Funktion. Pathologische Verminderungen von Östriol, wobei hier das freie Östriol gemessen wird, finden sich bei allen Zuständen, die mit einer fetoplazentaren Insuffizienz vergesellschaftet sind, sowie bei fetalen Fehlbildungen wie Aneuploidie und Down-Syndrom. Wichtig ist Östriol auch im Rahmen der Pränataldiagnostik zusammen mit β HCG und AFP beim Triple-Test, der statistischen Berechnung der Wahrscheinlichkeit eines Down-Syndroms und einer Spina bifida.

Normbereich:

2.6 - 8.7 ng/ml 31. - 32. SSW

3.0 - 11.2 ng/ml 33. - 34. SSW

3.5 - 16.0 ng/ml 35. - 36. SSW

4.5 - 21.0 ng/ml 37. - 38. SSW

6.0 - 22.0 ng/ml 39. - 40. SSW

AFP

Bei einer Reihe von kindlichen Missbildungen wie Spina bifida, Aneuploidie oder Atresien des Magen-Darm-Trakts erfolgt eine vermehrte Abgabe von AFP in das Fruchtwasser, was dann zu entsprechend erhöhten Werten im mütterlichen Serum führt. Bei autosomalen Trisomien kommt es dagegen, vermutlich durch eine geringere fetale Produktion oder eine verminderte plazentare Clearance, zu erniedrigten mütterlichen Serumwerten.

Normbereich: bis 10 ng/ml

Grauzone 10-20 ng/ml

Neugeborene ca. 50.000 ng/ml



Hormone

Triple Test

Eine routinemäßige Amniozentese zur Chromosomenanalyse wird nach den Mutterschaftsrichtlinien in der Regel in Abhängigkeit vom Alter der Eltern eingesetzt, insbesondere bei Frauen ab 35 Jahre. Ein hoher Prozentsatz der mongoloiden Neugeborenen entgeht aber einer entsprechenden pränatalen Diagnostik, da die Mütter jünger als 35 Jahre sind. In einer Reihe von Studien konnte gezeigt werden, dass nicht nur das steigende Lebensalter der Mutter das Risiko für das Auftreten eines Down-Syndroms erhöht. In Kombination mit einem erniedrigtem AFP, erniedrigtem freiem Östriol und erhöhtem HCG wird die prädiktive Aussagekraft deutlich erhöht.

Mit Hilfe einer EDV-gestützten Auswertung ist es möglich, eine Risikoeinschätzung über die Wahrscheinlichkeit des Auftretens eines Down-Syndroms zu ermitteln. Die individuellen Messwerte werden zunächst zum Medianwert des jeweiligen Alterskollektivs in Beziehung gesetzt. Die sich daraus ergebenden MOM-Werte (Multiple of the Mean) gehen mit unterschiedlicher Gewichtung in das Auswerteprogramm ein, so dass eine Wahrscheinlichkeitsberechnung auf der Basis von 4 Parametern (Alter, HCG, AFP, freies Östriol) erfolgen kann. Die Validität der Risikoeinschätzung sollte durch eine entsprechende kurzfristige Verlaufskontrolle untermauert werden.

Ziel der nichtinvasiven Pränataldiagnostik ist es, Schwangere, die einem erhöhten Risiko bezüglich eines Down-Syndroms unterliegen, der klärenden Amniozentese mit Chromosomenanalyse zuzuführen und somit den Anteil der pränatal erfassten Trisomien von derzeit etwa 20% (alleiniges Altersrisiko) zu erhöhen.

PAPP-A

Durch die Untersuchung des maternalen Blutes auf **PAPP-A** (Pregnancy associated Plasma Protein A) in der 10. Schwangerschaftswoche, zusammen mit der Messung der Dicke der fetalen Nackentransparenz und dem freien HCG, wird die Vorhersage-Wahrscheinlichkeit des Triple-Tests noch verbessert.

Prolaktin

Prolaktin ist ein Proteohormon der Hypophyse, das einem ausgeprägten Circadianrhythmus folgt. Stimuliert wird die Sekretion von Prolaktin durch Östrogene, Endorphine, TRH, Serotonin

und eine Vielzahl von Psychopharmaka. Prolaktin regt während der Schwangerschaft das Wachstum der Brustdrüsen an und fördert die Milchproduktion in den Brustdrüsen. Physiologisch wird die Ausschüttung von Prolaktin und Oxytocin durch das Saugen des Kindes an der Brustwarze stimuliert. Patientinnen mit einer Amenorrhoe zeigen oft eine Hyperprolaktinämie. Das monomere Prolaktin ist die hauptsächliche aktive Form; bis zu 25% der Hyperprolaktinämien können auf die Gegenwart von biologisch weniger aktivem Makroprolaktin (ein Komplex aus Prolaktin und IgG-Antikörpern) zurückgeführt werden. Eine Differenzierung wird durch Fällung mit PEG durchgeführt. Werte weit über 200 ng/ml sprechen für ein Prolaktinom bei Nichtschwangeren. Dieser Befund sollte durch bildgebende Verfahren unterstützt werden. Die Höhe der basalen Prolaktinkonzentration korreliert gut mit der kernspintomographischen Prolaktinom-Darstellung.

Prolaktin steigt physiologischerweise in der Schwangerschaft, bei Stress, Schmerzen und starker körperlicher Belastung an. Es bewirkt bei Frauen häufig eine Amenorrhoe kombiniert mit einer Funktionsschwäche des Gelbkörpers. Dadurch kommt es zu einer Erhöhung des Progesteronspiegels und einer Verminderung von Östrogen. Galaktorrhoe, Libidoverlust, Akne, fettige Haut, Rückbildung der Vaginalschleimhaut und Hirsutismus können die Folge sein.

Ein Makroadenom kann auch bei Männern zu einer Hyperprolaktinämie führen. Klinisch zeigen sich Libido- und Potenzstörungen, eine Rückbildung der sekundären Geschlechtsmerkmale wie Bartwuchs und Schambehaarung und eine Vergrößerung der Brust mit spontanem Milchfluss.

Normbereich:

Frau bis 15,9 ng/ml

Schwangere bis 200 ng/ml

Menopause bis 9,6 ng/ml

Mann bis 10,7 ng/ml

bei Prolaktinom bis 20000 ng/ml

Testosteron

Testosteron zählt zu den Androgenen. Es ist das wichtigste männliche Sexualsteroid und wird hauptsächlich in den Leydigzellen des Hodens produziert. Vorläufer ist Androstendion. Im Plasma wird der grösste Teil des Testosterons an das SHBG gebunden, ein Teil schwach an Albu-

Hormone

min. Der freie, biologisch wirksame Anteil des Testosterons beträgt lediglich etwa 1%. Seine Bildung wird durch LH stimuliert; durch Rückkopplung hemmt Testosteron wiederum die Freisetzung von LH aus der Hypophyse.

Bei nahezu allen Zielorganen der Androgene ist jedoch nicht Testosteron, sondern Dihydrotestosteron das eigentlich wirksame Hormon. Testosteron ist der unmittelbare Prekursor.

Testosteron wird bei Frauen zu ca. einem Viertel in den Ovarien und einem weiteren Viertel in der Nebennierenrinde produziert. Die restliche Hälfte entsteht durch Metabolisierung aus anderen Vorstufen (Androstendion, DHEA). Beim Mann bewirkt Testosteron die Entwicklung der Geschlechtsorgane, die Ausbildung der sekundären Geschlechtsmerkmale wie Behaarung, Stimme etc. sowie die Samenproduktion. Bei der Frau steigert es die Libido, führt aber bei einer Überproduktion zu einer Virilisierung. Die Blutentnahme sollte wegen des circadianen Rhythmus möglichst morgens zwischen 7 und 9 Uhr erfolgen.

Erniedrigte Werte findet man bei Männern mit primären Hypogonadismus, nach Traumata der Hypophyse oder des Hypothalamus und physiologisch im fortgeschrittenen Alter.

Erhöhte Werte bei Frauen können für ein polycystisches Ovar, Late-onset-AGS, Androgenproduzierende Tumore des Ovars oder der Nebennierenrinde sprechen.

Normbereich:

Mann <50 J. 2,41-8,30 ng/ml

>50 J. 2,30-6,01 ng/ml

Frau < 0,78 ng/ml

Dihydrotestosteron (DHT)

Dihydrotestosteron ist die biologisch wirksamste Form des wichtigsten männlichen Sexualhormons Testosteron. Testosteron wird bei Männern in den Leydig-Zellen des Hodens gebildet. Frauen bilden nur sehr wenig Testosteron, wobei es in den Eierstöcken sowie der Nebennierenrinde gebildet wird.

Die Kontrolle der Bildung von Testosteron erfolgt über das Hypophysenhormon LH (lutinisierendes Hormon), das wiederum über das Zwischenhormon GnRH (Gonadotropin-Releasing-Hormon) gesteuert wird. GnRH wird ab der Pubertät bei Knaben bzw. Männern pulsatil freigesetzt. Die Steuerung der GnRH-Freisetzung erfolgt wiederum durch das Keim-

drüsenhormon im Sinne einer negativen Rückkopplung (d.h. je mehr Testosteron in Umlauf ist, desto weniger GnRH wird vom Zwischenhirn freigesetzt).

In peripheren Geweben (Prostata, Haut etc.) wird Testosteron zu Dihydrotestosteron umgewandelt, das biologisch aktiver ist und dementsprechend stärker wirkt.

Die biologischen Wirkungen von Dihydrotestosteron entsprechen jenen von Testosteron. Testosteron fördert

- * die normale Entwicklung (Pubertät) und Funktion der männlichen Geschlechtsorgane (Hodenwachstum und -funktion),

- * Stimmbruch und Entwicklung des männlichen Behaarungstyps,

- * das Muskel- und Knochenwachstum,

- * den Geschlechtstrieb u.v.m.

Der Blutspiegel von Testosteron ist starken tageszeitlichen Schwankungen unterworfen, wobei am Morgen die höchsten Werte vorliegen. Insgesamt nimmt die Testosteronbildung mit zunehmendem Lebensalter ab. Im Gegensatz zu Testosteron unterliegt Dihydrotestosteron keinen tageszeitlichen Schwankungen (der Blutspiegel entspricht etwa zehn Prozent des Gesamt-Testosteronspiegels).

Normbereich:

Frauen bis 178 ng/l

Mann 94-476 ng/l

SHBG

SHBG (Sexualhormonbindendes Globulin) ist ein östrogenabhängiges, von der Leber gebildetes Protein. Verminderte SHBG-Spiegel finden sich dagegen bei allen Erkrankungen mit erhöhten Androgenspiegeln. Rechnerisch lässt sich durch Parallelbestimmung des Gesamt-Testosterons der **Freie Androgen-Index (FAI)** berechnen.

Normbereich:

Frauen < 18-114 nmol/l

Männer < 13- 71 nmol/l

Oxytocin

Oxytocin wird im Hypothalamus gebildet und über den Hypophysenhinterlappen direkt in die Blutbahn ausgeschüttet. Es bewirkt eine Kontraktion der Gebärmuttermuskulatur und löst so die Wehen während der Geburt aus. Während der Stillperiode sorgt Oxytocin außerdem für das Einschießen der Muttermilch.



Hormone

Normbereich:

Frauen < 0.78 ng/ml

Männer < 50 Jahre: 2.41 – 8.30 ng/ml

Männer > 50 Jahre: 2.30 – 6.01 ng/ml

Androstendion

Androstendion ist ein Steroidhormon und wird in geringen Mengen in der Nebennierenrinde und den gonadalen Drüsen gebildet. Seine physiologische Wirkung entspricht etwa dem des Testosteron, ist aber viel schwächer. Ausserdem ist Androstendion Vorläufer für die Östron und Testosteronbildung bei der Frau bzw. Östrogenbildung bei Männern.

Primäre klinische Bedeutung hat Androstendion bei der Diagnostik des Hirsutismus. Erhöhte Androstendionspiegel kommen auch beim polyzystischen Ovar, bei Tumoren der Nebennierenrinde und der Gonaden oder im Falle einer kongenitalen Nebennierenrindenhypertrophie vor. Der Androstendionspiegel zeigt einen deutlichen Tag-Nacht-Rhythmus. Die höchsten Serumwerte werden morgens, die niedrigsten am Nachmittag gemessen. Die Werte sind auch bei der Frau zyklusabhängig. In der Phase der Ovulation können die Werte doppelt so hoch sein.

Normbereich:

Frau 0.24 - 2.68 ng/ml, Menopause bis 1.0 ng/ml

Mann 0.57 - 2.65 ng/ml

Kind bis 0.5 ng/ml

DHEA-S

DHEA (Dehydroepiandrosteron) ist ein in der Nebenniere gebildetes Steroidhormon. DHEA wirkt als Sexualhormon und kann in Testosteron, aber auch in Östrogene umgewandelt werden. DHEA und DHEA-S haben im Stoffwechsel offensichtlich vielfältige Wirkungen. DHEA-S wird in der Nebennierenrinde durch Sulfatierung von DHEA gebildet und beschleunigt den Aufbau von körpereigenem Eiweiß. Seine Wirkung beträgt ca. 10% von der des Testosterons. Die Produktion ist im Alter von Mitte Zwanzig am höchsten und fällt danach stetig ab. Wegen seiner Vorläuferrolle u. a. für die Sexualhormone vermutet man in DHEA ein Puffer-Hormon, welches die Verfügbarkeit der Sexualhormone beeinflusst. Erhöhte Werte finden sich bei Hirsutismus und Virilismus, bei Nebennierenrindentumor oder bei kongenitaler adrenaler Hypertrophie, verminderte Werte bei NNR-Insuffizienz. DHEA scheint jedoch zusätzlich Wirkungen im

Immunsystem zu haben. Daher werden therapeutische Gaben im Rahmen des Anti-Aging diskutiert.

Normbereich:

Mann 100 - 300 µg/dl

Frau 70 - 300 µg/dl

postmenopausal 20 - 100 µg/dl

Melatonin

Melatonin ist ein biogenes Amin, das sowohl endogen gebildet als auch exogen mit der Nahrung zugeführt wird. Es wird in der Epiphyse aus Serotonin umgewandelt und reguliert als ein schlafförderndes Hormon die sogenannte „innere Uhr“ des Menschen. Die Hormonproduktion findet überwiegend nachts statt. Melatonin ist am Alterungsprozess des Körpers beteiligt und hat hauptsächlich drei unterschiedliche Wirkungen:

1. Stimulation des Immunsystems
2. Steigerung des Bedürfnisses nach Schlaf
3. protektive, antioxidative Wirkung

Die Bestimmung des Melatoninspiegels im Serum oder im ersten Morgenurin erlaubt eine Aussage über die Synchronisation, d. h. das koordinierte Zusammenwirken unterschiedlicher Stoffwechseaktivitäten, das für viele Körperfunktionen essentiell ist und mit dem Alter abnimmt.

Normbereich:

tagsüber < 50 pg/ml

nachts < 180 pg/ml

Anti-Mueller-Hormon (AMH)

Das Anti Müller Hormon (AMH, nach Johann Peter Müller) ist ein Glykoprotein und ist bei der sexuellen Differenzierung während der Embryonalentwicklung sowie beim Gewebewachstum und der Gewebedifferenzierung von besonderer Bedeutung. AMH wird mit Beginn der Pubertät bei Frauen von den ovariellen Granulosazellen produziert, mit der Menopause setzt die Produktion aus.

Da die Serumspiegel des AMH mit zunehmendem Alter abnehmen und eine gute Korrelation zur Zahl der Follikel aufweisen, liegt die Indikation zur Bestimmung von AMH insbesondere in der Einschätzung der ovariellen Reservefunktion. Unter einem Grenzwert von 1 ng/ml haben über 80% aller Frauen eine eingeschränkte ovarielle Funktionsreserve. Bei Frauen mit ungenügender Reaktion auf exogene Hormonzufuhr, den sogenannten “low

Hormone

responder“, definiert durch weniger als 4 Oozyten unter Stimulation, hat AMH eine bessere prädiktive Wertigkeit zur Stimulierbarkeit der Eierstöcke als FSH oder Inhibin B. Der AMH-Spiegel ist bei den „low responder“ niedriger als bei Frauen mit einer normalen Eierstockreaktion (4 und mehr gefundene Oozyten). Darüber hinaus, zeigt AMH keine zyklusabhängigen Schwankungen, die Blutentnahme kann zu jedem Zeitpunkt des Menstruationszyklus erfolgen.

Die Serumspiegel des AMH nehmen mit höherem Alter ab, zunehmend wird der Parameter als Surrogatmarker für die „biologische Uhr“ der Frauen im gebärfähigen Alter eingesetzt. Die Untersuchung des AMH bei Frauen über 35 Jahre wird als Screening-Test zum Abschätzen des Fertilitätsstatus im Rahmen der Familienplanung empfohlen.

Neben der Diagnose einer Pubertas praecox/tarda - bei Pubertas praecox werden niedrige und bei Pubertas tarda hohe AMH-Spiegel beobachtet - sowie der einer gonadalen Funktionsstörung beim Mann ist eine weitere Indikation der AMH-Bestimmung die Diagnostik von Patientinnen mit einem Polyzystischem Ovar Syndrom (PCOS), da diese erhöhte AMH-Spiegel aufweisen.

Normbereich: Frauen 1,3-7,0 µg/l

Pregnenolon

Pregnenolon wird als Zwischenprodukt der Steroidbiosynthese mit Cholesterin als Ausgangssubstanz hauptsächlich in den Nebennieren produziert, findet sich jedoch auch in anderen Organen. Pregnenolon ist Ausgangssubstanz für nahezu alle anderen Steroidhormone einschließlich DHEA, Progesteron, Testosteron, Östrogen und Cortisol. Da Pregnenolon an der Zellatmung beteiligt ist, befindet es sich überall im Körper. Pregnenolon ist ein starkes Neurosteroid im Gehirn, es steigert die Gedächtnisleistung und beeinflusst Lern- und Erinnerungsvermögen. Seine Substitution für die Anti-Aging-Medizin bleibt nach wie vor umstritten. Der Pregnenolonspiegel von Erwachsenen ist etwa drei- bis viermal so hoch wie im ersten Lebensjahrzehnt und sinkt dann wieder mit zunehmenden Alter. Die Unterschiede zwischen Frauen und Männern sind nur geringfügig.

Normbereich:

Frauen 10 -230 ng/ml, Männer 10 -200 ng/ml

Erythropoetin

Erythropoetin zählt zur Klasse der Glykoproteohormone. Es besteht zu 60% aus einem Protein- und zu 40% aus einem Kohlenhydratanteil. Der Proteinanteil bestimmt die Aktivität, der Kohlenhydratanteil die pharmakologische Wirksamkeit. Erythropoetin wird größtenteils in der Niere, aber auch zu ca. 10-20% in der Leber gebildet und steht in einem direkten Zusammenhang mit der Bildung der roten Blutkörperchen. Erhöhte Erythropoetinspiegel führen zu einer gesteigerten Produktion der Erythrozyten, erkennbar an einer Retikulozytose und einem Anstieg des Hämatokrits, während niedrige Spiegel mit einer Verminderung der Erythrozytenmasse assoziiert sind. Bei einer Gewebehypoxie kommt es regulatorisch zu einer Erhöhung der Erythropoetinkonzentration und damit zu einer sekundären Polyglobulie. Ursachen einer solchen Hypoxie bestehen in einem vermindertem O₂-Gehalt im arteriellen Blut, Blutverteilungsstörungen und erhöhtem O₂-Verbrauch des Gewebes. Ein entsprechender Rezeptor, der für die Regulation der renalen Synthese verantwortlich ist, wird in der Niere vermutet. Ein Mangel an Erythropoetin führt zu einer Verringerung der Erythrozytenmasse und damit zu einer normozytären, normochromen Anämie. Eine terminale Niereninsuffizienz kann eine solche verringerte Erythropoetinbildung verursachen. Bei den symptomatischen Polyglobulien führt eine vermehrte Erythropoetinbildung zu einer konsekutiven Steigerung des roten Zellvolumens. Dagegen ist die Vermehrung der Erythrozyten bei der Polycythaemia vera als myeloproliferativem Syndrom autonom, das Erythropoetin ist eher vermindert. Einige Tumoren induzieren sekundär eine Erhöhung des Erythropoetins. Dazu gehören das Hypernephrom und bestimmte Formen des Bronchialkarzinoms.

Indikationen für die Bestimmung des Erythropoetins sind demnach alle unklaren Formen einer Anämie, bestimmte Tumorformen sowie die Differentialdiagnose zwischen Polyglobulie und Polycythaemia vera.

Normbereich: 1.6-34.0 U/l

Gestosen

Gestosen

Eine Gestose ist eine Erkrankung in der Schwangerschaft und ursächlich durch sie bedingt. Andere Bezeichnungen für eine Gestose sind Präeklampsie und Schwangerschaftshochdruck.

Man unterscheidet zwischen einer Früh - und Spätgestose.

Die Gestose ist mit 3 bis 5 % eine der häufigsten Schwangerschaftserkrankungen. Sie kann ab der 20. Schwangerschaftswoche auftreten. Wichtigste Hinweise auf eine Gestose sind ein hoher Blutdruck und eine Proteinurie.

Die Ursachen für Gestosen sind bis heute ungeklärt; verschiedene Risikofaktoren wie Übergewicht, Mehrlingsschwangerschaft, familiäre Hypertonie, Diabetes und Alter sind beschrieben.

Nur bei Auftreten von mindestens zwei Symptomen besteht Anlass zur Besorgnis. Durch den gestörten mütterlichen Stoffwechsel kommt es bei dem Kind durch die ungenügend funktionierende Plazenta zu Mangelerkrankungen und bei der Mutter zu Schwindel, Kopfschmerzen und Erbrechen - aber nicht umgekehrt. Krampfanfälle, Bewusstlosigkeit und Tod sind in seltenen Fällen beschrieben.

Bei milden Formen genügt Ruhe, Entlastung und viel Schlaf als therapeutische Maßnahmen. In schweren Fällen muss die Schwangerschaft manchmal sogar vorzeitig durch einen Kaiserschnitt beendet werden.

Beim so genannten HELLP-Syndrom ((H) hemolysis - Hämolyse (EL) elevated liver enzymes - erhöhte Leberenzyme (LP) low platelets - erniedrigte Thrombozytenzahl) kommt es als Sonderform der Präeklampsie zur Hämolyse der Erythrozyten, einer Schädigung der Leber und zu einer Thrombozytopenie.

Das HELLP-Syndrom kann sich ohne die klassischen Symptome der Präeklampsie (Hypertonie und Proteinurie) manifestieren.

Bei fetaler Reife ist die rasche Schwangerschaftsbeendigung die Methode der Wahl. Bei Thrombozyten $<50/\text{ml}$ kann in Abhängigkeit von der subaqualen Blutungszeit oder vergleichbaren Tests die Gabe von Thrombozytenkonzentraten oder Gefrierplasma erwogen werden.

Zur Abgrenzung anderer hypertensiver Erkrankungen in der Schwangerschaft von einer Schwangerschaftsgestose kann jetzt die Bestimmung zweier Substanzen, die von der Plazenta gebildet und ins mütterliche Blut ausgeschüttet werden, herangezogen werden:

„PIGF“ (Placental Growth Factor) und „sFlt-1“ (soluble Fms-like tyrosine kinase), auch "VEGF-Rezeptor-1". PIGF hat die Aufgabe, die Bildung von Blutgefäßen in der Plazenta zu begünstigen, sFlt-1 dagegen unterdrückt deren Bildung.

Gewöhnlich steigt im Verlauf einer Schwangerschaft die Konzentration des der Bildung von Blutgefäßen begünstigenden Proteins PIGF (Messung in pg/ml) während der ersten beiden Schwangerschaftsdritteln stetig an, um dann im letzten Drittel abzufallen. Dagegen bleibt die Konzentration des die Blutgefäßbildung unterdrückenden Faktors sFlt-1 (Messung in pg/ml) zunächst konstant und erhöht sich erst zum Ende der Schwangerschaft. Bei Frauen, die an Präeklampsie erkrankt sind, ist der PIGF-Wert erniedrigt und der sFlt-1-Wert deutlich erhöht. Dabei ergibt die sFlt-1/PIGF-Quotientenbildung eine bessere Vorhersagewahrscheinlichkeit für eine Präeklampsie als die jeweilige Bewertung der Biomarker für sich alleine. Bei pathologischen sFlt-1/PIGF-Quotienten (cut-off 85) erfolgt eine intensive Überwachung von Mutter und Kind.



Lysosomale Speicherkrankheiten

Lysosomale Speicherkrankheiten (LSK)

Wichtigste Aufgabe des in den meisten Zellen vorhandenen Lysosoms ist der Abbau von körperfremden und körpereigenen Substanzen. Dabei handelt es sich um Proteine, Polysaccharide, Nucleinsäuren und Lipide. Der Abbau erfolgt durch Proteasen, Nukleasen und Lipasen. Zu den lysosomalen Speicherkrankheiten (LSK) gehören ca. 50 bekannte, monogenetische Stoffwechselerkrankungen, die durch Fehlfunktionen im Lysosom ausgelöst werden. Meist autosomal rezessiv vererbte Defekte in lysosomalen Enzymen führen zur Anhäufung von nicht abbaubaren Stoffwechselprodukten in den Lysosomen. Betroffen sind vor allem Leber, Milz, Nervensystem, Haut, Knorpel und Knochen. Sie werden grob unterteilt in verschiedene Untergruppen, die sich durch das angesammelte Material in den Zellen unterscheiden, die Mukopolysaccharidosen, Oligosaccharidosen (Glykoproteinosen), Sphingolipidosen, Mucopolipidosen und Ceroid-Lipofuszinosen.

Bestimmte auffällige, meist im Säuglings- oder Kinderalter auftretende klinische Symptome sind für lysosomale Speicherkrankheiten typisch; unklare Schmerzen in Händen und Füßen sowie rot-violette Hautveränderungen von Kindern beim M. Fabry, vergrößerte Gesichtszüge von Säuglingen sind Hinweis für eine Mukopolipidose II oder eine GM1-Gangliosidose. Ein früh auftretender Gibbus ist ebenfalls ein wichtiger Befund bei einer Störung im Stoffwechsel komplexer Kohlenhydrate (Mukopolysaccharidosen, Mukopolipidosen oder Oligosaccharidosen).

Meistens können bereits pränatale Untersuchungen zeigen, ob das ungeborene Kind von einer lysosomalen Speicherkrankheit betroffen ist. Dies kann durch eine Messung der Aktivität des betroffenen Enzyms in den Amniozyten (Zellen im Fruchtwasser) oder im Chorionzotengewebe (Gewebe der Plazenta) festgestellt werden.

Bei Säuglingen kann die Messung der im Urin enthaltenen erhöhten Abbauprodukte Hinweise auf das Vorhandensein einer möglichen lysosomalen Speichererkrankung geben.

Bei klinischem Verdacht empfiehlt sich, zunächst den 24-Stunden-Urin qualitativ auf Mukopolysaccharide und freie Neuraminsäure zu untersuchen. Neben der Urin-Untersuchung sollte die Aktivität von mindestens zwei lysosomalen Enzymen (z. B. Hexosaminidase A und B, β -Glukuronidase) im Serum gemessen werden.

Durchführung und Interpretation aller Laboruntersuchungen und Befunde bei lysosomalen Speicherkrankheiten sollten den Spezialisten vorbehalten sein.

Mukopolysaccharidosen

Mukopolysaccharidosen (z. B. das Hurler-Pfaundler-Syndrom und Scheie-Krankheit mit Varianten sowie das Hunter-, Morquio- und Sanfilippo-Syndrom) sind angeborene Stoffwechselerkrankungen und entstehen bei einem Mangel verschiedener Enzyme zum Abbau von komplexen Mukopolysacchariden; es werden Heparan-, Dermatan-, Keratan- und Chondroitinsulfat in allen Organsystemen gespeichert.

Bei Geburt sind die meisten Kinder zunächst unauffällig, zeigen dann aber in den ersten Lebensjahren Kontrakturen der Muskeln, Sehnen und Bänder, Knochenverformungen mit Minderwuchs und vergrößerten Gesichtszügen, sowie einer ausgeprägten Hepatomegalie und fortschreitenden Demenz.

Labormäßig findet man eine erhöhte Ausscheidung der Glykosaminoglykane im Urin. Aus dem Verteilungsmuster der im Urin ausgeschiedenen Glykosaminoglykane lassen sich elektrophoretisch bei den verschiedenen Mukopolysaccharidosen spezifische Unterschiede erkennen; Patienten mit M. Hurler oder M. Hunter scheiden überwiegend Dermatan- und Heparansulfat aus, während eine vermehrte Keratansulfat-Ausscheidung auf einen M. Morquio hinweist.

Die Bestätigung der Befunde erfolgt in einer Fibroblastenkultur durch den Nachweis einer verminderten Enzymaktivität.

Oligosaccharidosen

Zu den Oligosaccharidosen, ebenfalls als Gruppe autosomal-rezessiv vererbter Stoffwechselstörungen mit Fehlfunktionen im Stoffwechsel der Glykoproteinen zu den lysosomalen Speicherkrankheiten gezählt, gehören die Mannosidose, Fucosidose, Aspartylglukosaminurie, Morbus Schindler Typ I, Galaktosialidose (Goldberg-Syndrom) und Sialinsäure-Speicherkrankheiten.

Den Mukopolysaccharidosen ähnliche phänotypische Merkmale zeigen sich schon beim Neugeborenen, sonstige klinische Zeichen sind eine progredient verlaufende Hepatosplenomegalie und Demenz.

Mittels Dünnschicht-Chromatographie lassen sich höhermolekulare Oligosaccharide und freie

Lysosomale Speicherkrankheiten

Neuraminsäure insbesondere bei Patienten mit einer GM1-Gangliosidose, Sialidose, Mannosidose, Fukosidose, Aspartylglukosaminurie und Sialurie nachweisen. Die Bestimmung vermindelter enzymatischer Aktivitäten in der Fibroblastenkultur sichern neben aufwendigen molekulargenetischen Methoden die Diagnose einer Oligosaccharidose.

Sphingolipidosen

Sphingolipidosen (GM1-Gangliosidose, M. Niemann-Pick, M. Gaucher, M. Fabry, Tay-Sachs-Syndrom, Metachromatische Leukodystrophie, M. Krabbe) manifestieren sich vorwiegend im zentralen Nervensystem mit zunehmender Retardierung sowie einer Vergrößerung von Leber und Niere. Bis auf den M. Fabry (X-chromosomal) werden alle anderen autosomal-rezessiv vererbt.

Es kommt zu einer pathologischen intrazellulären Akkumulation von nicht weiter abbaubaren Sphingolipiden. Abhängig von der verbliebenen Restaktivität der betroffenen Enzyme beginnen fast alle Erkrankungen im ersten Lebensjahr. M. Gaucher mit über 150 Varianten und M. Fabry sind die häufigsten lysosomalen Speicherkrankheiten mit allein in Deutschland zwischen 10.000 und 20.000 Patienten.

Beim M. Gaucher finden sich labormäßig verminderte Thrombozytenwerte sowie erhöhte Ferritin- und ACE-Werte. Die Diagnosesicherung durch den Nachweis einer verringerten β -Glucocerebrosidase-Aktivität in Leukozyten, kultivierten Fibroblasten oder einer Hautbiopsie.

Beim M. Fabry gelingt die Diagnosesicherung durch die Bestimmung der Aktivität der α -Galactosidase A bei männlichen Patienten aus Leukozyten, auf Grund der hohen Restaktivität beim heterozygoten weiblichen Patienten nur mit molekulargenetischen Methoden.

Molekulargenetische Nachweise sichern neben enzymatischen Verfahren die Diagnose

Mucopolipidosen

Zu den Mucopolipidosen (ML) gehört eine Gruppe von vier sehr seltenen lysosomalen Speicherkrankheiten Sialidose, I-Zellkrankheit, Pseudo-Hurler Polydystrophie, Sialolipidose, die alle autosomal-rezessiv vererbt werden. Klinisch ähneln die Mucopolipidosen den Mukopolysaccharidosen, haben jedoch eine andere Ätiologie und sind zudem noch seltener als diese.

Ceroid-Lipofuszinosen

Als neuronale Ceroid-Lipofuszinose (NCL oder CLN), auch Amaurotische Idiotie genannt, wird eine Gruppe seltener, ebenfalls autosomal-rezessiv vererbter und bislang noch unheilbarer Stoffwechselkrankheiten bezeichnet, die in unterschiedlichen Formen und Altersstufen auftreten können. Die Erkrankung äußert sich in einer progredienten Sehschwäche bis zur Erblindung mit gleichzeitig auftretenden Halluzinationen, Epilepsie, Demenz und deutlich verminderter Lebenserwartung. Die Diagnose erfolgt abhängig vom Lebensalter und den sich hieraus unterscheidenden Typen durch Messung bestimmter Enzyme (z. B. Cathepsin D) und molekulargenetischen Nachweismethoden.



Störungen im Abbau der Fettsäuren

Störungen im Abbau der Fettsäuren

Fettsäuren bestehen aus genau einer Carboxygruppe (-COOH) und einer unterschiedlich langen, aber meist unverzweigten Kohlenwasserstoffkette. Sie unterscheiden sich durch die Länge der Kette sowie Zahl und Position von Doppelbindungen.

Essentielle Fettsäuren sind solche Fettsäuren, die der Mensch selber nicht synthetisieren kann und die daher mit der Nahrung zugeführt werden müssen. Dazu gehören insbesondere solche mit mehreren Doppelbindungen, die sog. ungesättigten Fettsäuren.

Die Metabolisierung der Fettsäuren erfolgt in den Peroxisomen (Microbodies) und Mitochondrien der Zellen. Störungen im Abbau der Fettsäuren sind meist durch autosomal-rezessiv vererbte Enzymdefekte verursacht. Die daraus resultierende klinische Symptomatik ist unterschiedlich und vielfältig und zeigt sich in unterschiedlichem Lebensalter. Ausgelöst wird sie meist durch fieberhafte Infekte oder deutlich reduzierte Nahrungsaufnahme. Durch die Einführung des erweiterten Neugeborenen Screenings (s. nächstes Kapitel), bei der alle drei nachfolgenden Erkrankungen erfasst werden können, kann mittlerweile die Diagnose häufig bereits im präsymptomatischen Stadium gestellt werden.

Störung in der Verstoffwechslung von mittelkettigen Fettsäuren (C6-C12), MCAD-Mangel (Medium-Chain-Acyl-CoA-Dehydrogenase-Mangel)

Der Medium-Chain-Acyl-CoA-Dehydrogenase-Mangel, auch MCAD-Mangel genannt, ist der häufigste Defekt in der β -Oxidation der mittelkettigen Fettsäuren und eine der häufigsten angeborene Stoffwechselerkrankungen. Betroffene Kinder scheinen bis zum Alter von 18 Monaten gesund. Die autosomal rezessiv vererbte Erkrankung schränkt den Abbau von Fettsäuren mit mittellanger Kohlenstoffketten (6 bis 12 Kohlenstoffatome) ein; infolgedessen kommt es bei katabolen Stoffwechselkrisen (Hunger, Erbrechen etc.) zu großen Mengen so genannten mittelkettiger Fettsäuren, die an das Transporteiweiß Carnitin gebunden sind. Klinisch kommt es Hypoglykämien zu kardialen und hepatischen Stoffwechselkrisen bis zum Koma, auch tödliche Verläufe sind beschrieben.

Störung in der Verstoffwechslung von langkettigen Fettsäuren (C14-C20), LCHAD-Mangel (Long-Chain-Hydroxy-Acyl-CoA-Dehydrogenase-Mangel)

Auch beim LCHAD-Mangel kommt es vergleichbar dem MCAD-Mangel erst in katabolen Stoffwechselsituationen zum Auftreten von Krankheitssymptomen. Auch hier finden sich erhöhte Werte für die Carnitinester, hier der langkettigen hydroxylierten Fettsäuren. Ähnlich den anderen Defekten im Fettsäureabbau finden sich klinisch eine hypoketotische Hypoglykämie, von der insbesondere Leber, Herz und Nervensystem betroffen sind. Auch beim LCHAD-Mangel sind tödliche Verläufe beschrieben.

Störung in der Verstoffwechslung von sehr langkettigen Fettsäuren (C22-C26), VLCAD-Mangel (Very-Long-Chain-Acyl-CoA-Dehydrogenase-Mangel)

Bei Patienten mit ALD (Adrenoleukodystrophie) und AMN (Adrenomyeloneuropathie) sammeln sich in den meisten Geweben des Körpers zu viele sehr langkettige Fettsäuren an. Die übermäßige Ansammlung ist in Gehirn und Nebennieren am stärksten ausgeprägt und führt zu chronischen Kardiomyopathien, neurologische Auffälligkeiten, und zu Funktionsstörungen der Nebennieren (Addison-Krankheit). Zugrunde liegt ein genetischer Defekt, der dazu führt, dass die in den Zellen vorhandenen Peroxisomen die sehr langkettigen, ungesättigten Fettsäuren nicht mehr abbauen können. Die Kumulation der sehr langkettigen Fettsäuren lässt letztlich die Myelinzellen zugrunde gehen.

Der Beginn der Erkrankung liegt bei der AMN meist im frühen Erwachsenenalter und führt zu progredienten Bewegungseinschränkungen vergesellschaftet mit Blasen- und Darmschwäche und Spastiken. Bricht die Krankheit allerdings bereits im Kindesalter mit zusätzlichen fortschreitenden Entzündungsherden im Gehirn, Blindheit, Taubheit und Bewegungsunfähigkeit aus, führt diese ohne Therapie schon innerhalb weniger Jahre zum Tod führt. Diese Form wird als schwere kindliche Adrenoleukodystrophie, kurz ALD, bezeichnet.

Im Blut (Erythrozyten) finden sich erhöhte Werte der sehr langkettige, insbesondere von C26:0 sowie der Quotienten C26:0/C24:0, C26:0/C22:0 und C24:0/C22:0.



Neugeborenencreening

Neugeborenencreening

Das erweiterte Neugeborenencreening ist seit 2005 eine Leistung über die gesetzlichen Kassen finanzierte Leistung und wird deutschlandweit durchgeführt. Bei frühzeitiger Erkennung wird dem betroffenen Kind meist eine normale Entwicklung ermöglicht. Frühestens nach 36 Stunden, spätestens nach 72 Stunden wird beim Neugeborenen Blut, meist Fersenblut, gewonnen.

Das Blut wird auf vorgefertigten Filterpapierkarten in spezielle Felder aufgetropft, getrocknet und an ein autorisiertes, spezielles Screening-Labor verschickt.

Zielkrankungen im Neugeborenencreening

Adrenogenitales Syndrom (Nachweis durch Immunoassay)

Nebennierenrindenerkrankung, Bestimmung des 17-Hydroxy-Progesteron als alternatives Stoffwechselprodukt bei gestörter Kortisol-Synthese, schwere Störung des Salzhaushaltes, bereits bei Geburt vermännlichte äußere Genitale bei Mädchen, Pubertas praecox, Behandlung durch Gabe von Cortisol und Aldosteron (Fludrocortison)

Prävalenz: ca. 1:10000 Neugeborene

Ahornsirupkrankheit (Nachweis durch Tandemmassenspektrometrie)

Defekt im Abbau von Aminosäuren, Nachweis von Allo-Isoleucin pathognomonisch, Trinkschwäche, Erbrechen, Schläfrigkeit später geistige Behinderung, Koma, tödlicher Verlauf möglich. Diätetische Behandlung.

Prävalenz: ca. 1:200000 Neugeborene

Biotinidasemangel (Nachweis durch Photometrie)

Biotin kann durch den Enzymmangel nicht recycled werden. Folge sind Hauterscheinungen, Stoffwechselentgleisungen, später geistige Behinderung, tödlicher Verlauf möglich. Behandlung durch Gabe von Biotin.

Prävalenz: weltweit ca. 1:60000 Neugeborene

Carnitinstoffwechseldefekte (Nachweis durch Tandemmassenspektrometrie)

Störung im Fettsäurestoffwechsel, frühzeitig oder nach Monaten auftretende plötzliche Kri-

sen, Koma, tödlicher Verlauf möglich. Diätetische Behandlung.

Prävalenz: ca. 1:100 000 Neugeborene

Galaktosämie (Nachweis durch Photometrie und Fluorometrie)

Das Fehlen des Enzyms Galactose-1-phosphat-Uridyltransferase führt zu einer Anreicherung von Milchzucker in allen Zellen, Nachweis von Galactose, Folge sind Erblindung, körperliche und geistige Behinderungen und Leberversagen, tödlicher Verlauf möglich. Diätetische Behandlung.

Prävalenz: ca. 1:40 000 Neugeborene

Hypothyreose (Nachweis durch Immunoassay)

Angeborene Schilddrüsenunterfunktion (Kretinismus), bei ausbleibender Behandlung durch Hormongabe schwere Störung der geistigen und körperlichen Entwicklung.

Prävalenz: ca. 1:3000 - 1:4 000 Neugeborene

Glutarazidurie Typ I (Nachweis durch Tandemmassenspektrometrie)

Defekt des für den Abbau der Aminosäuren Lysin, Hydroxylysin und Tryptophan verantwortlichen Enzyms Glutaryl-CoA-Dehydrogenase, Nachweis von Glutarsäure (GA) und 3-Hydroxyglutarsäure, leichte bis schwere motorische Störungen und Stoffwechselkrisen, therapeutisch Einschränkung der Lysin-Zufuhr und Gabe von Carnitin.

Prävalenz: ca. 1:80000 Neugeborene

Isovalerialacidämie (Nachweis durch Tandemmassenspektrometrie)

Defekt im Abbau der Aminosäure Leucin durch einen Defekt des Enzyms Isovaleryl-CoA-Dehydrogenase; schon vom ersten Lebenstag können Symptome wie Erbrechen, Exsikkose bis zum Koma beobachtet werden. Therapie mit eiweißarmer Kost und Gabe von Glyzin und Carnitin.

Prävalenz: ca. 1:100000 Neugeborene

LACHAD-Mangel (Long-Chain-Hydroxy-Acyl-CoA-Dehydrogenase-Mangel),

VLCAD-Mangel (Very-Long-Chain-Acyl-CoA-Dehydrogenase-Mangel)

(Nachweis durch Tandemmassenspektrometrie) Defekt im Stoffwechsel von lang- und sehr langkettigen Fettsäuren, fortschreitenden Entzündungsherden im Gehirn, Stoffwechselentglei-



Neugeborenencreening

sung, Funktionsstörungen der Nebennieren, chronische Kardiomyopathien, tödlicher Verlauf möglich. Vermeiden von Hungerphasen, Diätetische Behandlung.

Prävalenz: ca. 1:80 000 Neugeborene

MCAD-Mangel (Medium-Chain-Acyl-CoA-Dehydrogenase-Mangel) (Nachweis durch Tandemmassenspektrometrie)

Häufigster Defekt der β -Oxidation der mittelkettigen Fettsäuren, Fastenintoleranz, hepatische Stoffwechselkrisen, Lethargie, Koma, tödlicher Verlauf möglich. Behandlung durch Carnitingabe, Vermeiden von Hungerphasen.

Prävalenz: ca. 1:10 000 Neugeborene

Phenylketonurie (Nachweis durch Tandemmassenspektrometrie)

Defekt im Stoffwechsel der Aminosäure Phenylalanin: Krampfanfälle, Spastik, geistige Behinderung. Behandlung durch Spezialdiät.

Prävalenz: ca. 1:10 000 Neugeborene

Tumormarker

Tumormarker

Tumormarker sind Proteine mit geringer Konzentration im Plasma, die bei der Entstehung und dem Wachstum eines Carcinoms produziert werden, aber manchmal auch von normalen Zellen sezerniert werden können. Tumormarker werden entweder von den Tumorzellen selbst gebildet oder vom gesunden Gewebe als Reaktion auf das Wachstum des Tumors. Ähnlich manchen Enzymen können einige Tumormarker Stoffwechselfvorgänge im Körper beeinflussen. Bis auf wenige Ausnahmen sind die meisten Tumormarker wegen ihrer mangelnden Sensitivität und Spezifität als Screeninguntersuchung noch kaum geeignet.

Wichtiger sind Tumormarker für die Kontrolle nach Behandlung durch Operation oder Chemotherapie oder für die sonstige Verlaufsbeurteilung einer Krebserkrankung. Dauerhaft verminderte Werte sprechen für eine vollständige Entfernung des Gewebes. Ein erneuter Anstieg eines Tumormarkers kann auf ein Rezidiv hinweisen.

Bronchialkarzinome

Mit der Neuronspezifischen Enolase (NSE) steht für das kleinzellige Bronchialkarzinom ein recht spezifischer und sensitiver Marker zur Verfügung, während für das mit ca. 45% häufigste Bronchialkarzinom, dem Plattenepithelkarzinom, sowie dem Adenokarzinom, nur das CEA und SCC mit geringerer Sensitivität diagnostische Hilfestellung geben können.

CYFRA 21-1 ist vor allem in Plattenepithel- und Adenokarzinomen nachzuweisen.

Gastrointestinaltrakt

Für Therapie und Verlaufskontrolle von Karzinomen des Gastrointestinaltrakts kommen insbesondere CEA, aber auch CA 72-4 (Magen), CA 19-9 (Pankreas, Darm) und CA 50 (Kolon-Rektum) in Frage.

Mammakarzinom

Das Mamma-Karzinom ist die häufigste neoplastische Erkrankung der Frau. Bei bis zu 25 Prozent aller Patientinnen wird der Rezeptor HER-2 (Human Epidermal Growth Factor Receptors-2) auf den Karzinomzellen im Überschuss gebildet.

Eine solche Überexpression der Zellen von HER-2 auf ihrer Oberfläche gelingt direkt aus dem Gewebe mit immunhistochemischen Me-

thoden oder durch Hybridisierung. Der Nachweis von HER-2 weist auf ein besonders aggressives Karzinom hin.

Der überexprimierte Rezeptor löst sich auch von der Oberfläche der Tumorzellen als "HER-2/neu" ab, gelangt ins Blut und kann dort gemessen werden. Proportional zur Menge gemessenen HER-2 ist das Risiko eines Rückfalls der Erkrankung bzw. eines schnelleren Fortschreitens der Erkrankung. Solche Patientinnen sprechen aber wiederum besonders auf die Therapie mit dem humanisierten monoklonalen Antikörper Trastuzumab (Handelsname Herceptin) an.

Mit dem löslichen HER-2/neu steht damit ein Serummarker für Indikation und Verlaufskontrolle unter Herceptin zur Verfügung. Bei erfolgreicher Therapie schrumpft der Tumor, womit es zu einer Verminderung der Rezeptorkonzentration von HER-2/neu im Blut kommt.

Bei Patientinnen mit positivem HER-2/neu-Status erhöht die Therapie mit Herceptin die Lebensdauer und die Lebensqualität. Patientinnen mit einer Überempfindlichkeit gegen andere monoklonale Antikörper sowie Patientinnen mit kardiovaskulären Erkrankungen beziehungsweise Herzinsuffizienz sollten auf Grund des Vorkommens von HER-2 in anderen Organen Herceptin nur nach strenger Indikation nehmen. Bei Therapie und Verlaufskontrolle (Rezidive vor der klinischen Diagnosestellung) eines Mamma-Karzinoms werden zusätzlich CA 15-3, CA 549 und CEA eingesetzt.

Ovariakarzinom

Bei über 80 % aller Patientinnen mit einem klinischen Ovariakarzinom finden sich erhöhte CA 125-Werte. CA 125 kommt bei diesen Patientinnen in Kombination mit CEA und CA-72-4 zur Therapiekontrolle zum Einsatz.

Pankreaskarzinom

CA 19-9 kann in der Frühdiagnose und Therapiekontrolle eines Pankreaskarzinoms eingesetzt werden. Patienten mit dem Blutgruppenmerkmal Lewis a/b negativ (3-7 % der Bevölkerung) können kein CA 19-9 bilden. Gelegentlich können auch positive Befunde ohne Tumornachweis auftreten. CA 50 hat in etwa die gleiche Aussagekraft.



Tumormarker

Melanom

Zur Verlaufsbeobachtung kommen S100 und NSE in Betracht.

Prostata

PSA wird als prostataspezifisches Glykoprotein von den Epithelzellen der Prostata sezerniert. Es liegt im Serum zum kleineren Teil in freier Form (f-PSA). Der freie Anteil des PSA (f-PSA) nimmt ab, wenn ein Prostatakarzinom vorliegt.

PSA sollte nicht nach einer digitalen rektalen Untersuchung oder während der Therapie eines bekannten Prostata-Karzinoms bestimmt werden.

Harnblasenkarzinom

Die Untersuchung von NMP 22 im Urin ist zur Diagnostik und Verlaufsbeobachtung eines Harnblasenkarzinoms geeignet.

Hodenkarzinom

Beim Hodentumor sollte grundsätzlich AFP, HCG und hPLAP untersucht werden. AFP kann auch beim Leberzellkarzinom eingesetzt werden.

Einen Überblick geben die folgenden beiden Tabellen.

Tabelle der verfügbaren Tumormarker

Marker	Normbereich	Dimension	Hinweis auf Neoplasie
ACTH	bis 80	ng/l	Hypophyse, Bronchial-Ca
AFP	bis 10,0	ng/ml	primäres Leberzell-Ca, Hoden-Ca
Alkalische Phosphatase, Isoenzyme	bis 170	U/l	Leber-, Knochen-, Ovarial-CA Seminom
β2-Mikroglobulin	bis 3,0	mg/l	lymphatisches System
CA 15-3	bis 30,0	U/ml	Mamma-, Ovar-Ca
CA 195	bis 10	U/ml	Pankreas-, Leber-Gallenweg-Ca
CA 19-9	bis 27,0	U/ml	Pankreas, Leber-Gallenweg-Ca, colorektales Ca
CA 50	bis 25,0	U/ml	Pankreas-Gastrointestinaltrakt, Mamma, Lunge, Prostata
CA 549	bis 12	U/ml	Mamma-Ca
CA 72-4	bis 4,0	U/ml	Gastrointestinaltrakt, mucinöses Ovarial-Ca
CA 125	bis 65,0	U/ml	seröses Ovarial-Ca, Pankreas-Ca, Bronchial-Ca
Calcitonin	bis 100	pg/ml	medul. Schilddrüsen-Ca, Bronchial-Ca
CEA	bis 5,0	ng/ml	Gastrointestinaltrakt, Pankreas, Lunge, Mamma, Harnblase, Niere, Ovar
Chromogranin A	bis 100	ng/ml	Neuroendokrine Tumore
CYFRA 21-1	bis 3,3	ng/ml	Bronchial-Ca (NSCLC), Blasen-Ca
Erythropoetin	6-25	U/l	Myeloproliferatives Syndrom, paraneoplastisches Syndrom bei Nieren- und Lungen-Ca

**Tumormarker**

Ferritin	bis 400	ng/ml	Lunge-, Ovar-, Mamma-CA
Gastrin	25-100	pg/ml	Gastrinom, Apudom
Glucagon	50-200	ng/l	Glucagonom, Apudom
HCG	bis 10,0 (f) bis 3,0 (m)	U/l U/l	Ovar, Teratom, Blasenmole, Chorion-Ca
HPL	negativ	µg/ml	Blasenmole, Chorion-Ca, Ovar
Insulin	4,0-24,0	mU/l	Insulinom
Katecholamine (Urin)			
Dopamin	bis 450	µg/d	Phäochromozytom
Adrenalin	bis 20	µg/d	Neuroblastom
Noradrenalin	bis 10	µg/d	Melanom
Lactatdehydrogenase (LDH), Isoenzyme	bis 200	U/l	Kleinzelltumore Lebermetastasen
Neopterin	bis 2,5	ng/ml	Harnblasen-, Prostat-Ca, Ovarial- u. Vulva-Ca, Leukämie, mal. Lymphom
NSE	bis 12,5	ng/ml	Kleinzelliges Bronchial-Ca, Seminom, Neuroblastom, (Lebermetastasen), Hoden- Ca
Parathormon	10-55	µg/ml	medulläres Schilddrüsen-Ca Bronchial-Ca
Parathormon-Related-Protein	bis 4	pmol/l	Hyperkalzämie bei normalem Parathormon
Prolaktin	bis 15,9 (f) bis 10,7 (m)	ng/ml ng/ml	Hypophyse-, Mamma-Ca, Prolactinom
PSA	bis 4,2	ng/ml	Prostata-Ca
SCC	bis 2,0	ng/ml	Plattenepithel-Ca, Cervix-Ca, HNO-Ca
S 100	bis 105	pg/ml	Melanom
Serotonin	< 200	µg/l	Carcinoid
STH	< 10 Erw. < 20 Kind	mU/l	Hypophysen-Ca
Thymidinkinase	< 5	U/ml	Lymphatische Leukämie
Thyreoglobulin (HTG)	bis 50	ng/ml	follikuläres, papill. Schilddrüsen-Ca
TPA / TPS	bis 75,0	U/l	Gastrointestinaltrakt, Lunge, Mamma, Niere
Trypsin	10,0-57,0	ng/ml	Pankreas
VIP	20 - 60	ng/ml	Flush-Syndrom

**Tumormarker****Tumormarker bei verschiedenen Neoplasien**

Neoplasie	Tumormarker	ergänzende Untersuchungen
Apudom	NSE, Insulin	Gastrin, Glucagon, ACTH, Calcitonin
Blasenmole	HCG, HPL	
Bronchial-Ca Plattenepithel-Ca kleinzelliges-Ca	CYFRA 21-1, SCC, CEA NSE, CEA	ACTH, Parathormon, Calcitonin, CA 50, Erythropoetin
Carcinoid	Serotonin, Chromogranin A; 5-HIES (Urin)	
Cervix-Ca	SCC, CEA	TPA, CA 50
Gallengangs-Ca	CA 19-9	CA 125, CEA, CA 50, CA 195
Harnblasen-Ca	CYFRA 21-1, CEA, TPA, NMP 22 im Urin	SCC
HNO-Tumore	SCC	
Hypophyse	ACTH, Prolactin, STH	TSH, LH, FSH
Insulinom	Insulin, C-Peptid	
Hoden-Tumore	AFP, HCG, NSE	IgE, AP-Isoenzyme
Keimzelltumore	AFP, HCG	HPL, AP-Isoenzyme
Knochentumore	AP, Ostase, TPA, CEA	AP-Isoenzyme, Osteocalcin, PTH
Kolorektale Carcinome	CEA, CA 19-9	TPA, CA 50
Leber-Ca (primäres)	AFP, CA 19-9	
Leukämien und Lymphome	Immun-Elektrophorese,-Fixation, zellulärer Immunstatus	β 2-Mikroglobulin, Ferritin, Thymidinkinase, Neopterin
Magen-Carcinome	CA 72-4, CEA	CA 19-9, TPA, Gastrin, CA 50
Mamma-Carcinome	CA 15-3, CEA, CA 549, TPA	CA 50, Prolactin
Melanom	S 100, NSE	Katecholamine (Urin), Hämoepexin
Neuroblastom	Homovanillinsäure, Vanillinmandelsäure Dopamin (Urin), NSE, Chromogranin A	Vanillinmandelsäure, Katecholamine (Urin)
Niere und harnableitende Organe	TPA, NSE, Erythropoetin, NMP 22 im Urin	Neopterin
Nebenniere	Cortisol, DHEAS, Aldosteron, NSE	Erythropoetin
Ovarial-Ca	CA 125, CA 72-4	CA 15-3, CEA, TPA

**Tumormarker**

Neoplasie	Tumormarker	ergänzende Untersuchungen
Ösophagus-Carcinome	SCC, CA 19-9, CEA, CA 72-4	
Pankreas-Carcinome	CA 19-9, CEA	TPA, CA 50, CA 125, CA 195, Gastrin, Trypsin
Phäochromozytom	Katecholamine, Metanephrine (Blut u.Urin), VMS, Vanillinmandelsäure (Urin)	Homovanillinsäure (Urin)
Plasmozytom	Immun-Fixation, fr. Leichtketten, β 2-Mikroglobulin	Ig-Subklassen
Prostata-Carcinome	PSA	TPA
Prolactinom	Prolactin	
Schilddrüsen-Ca apilläres/follikuläres medulläres	Thyreoglobulin (HTG) Calcitonin	NSE



Nierenerkrankungen

Nierenerkrankungen

Harnstoff

Harnstoff wird überwiegend in der Leber aus Ammoniak und Bikarbonat gebildet und ist das Endprodukt des Eiweißstoffwechsels beim Menschen. Die Ausscheidung erfolgt durch glomeruläre Filtration als farb- und geruchloses, gut wasserlösliches Endprodukt über die Niere.

Die tägliche Ausscheidung beträgt individuell unterschiedlich bis zu 35 g. Bei Fieber, Diabetes mellitus, Nebennierenüberfunktion oder auch einer vermehrten Proteinzufuhr durch die Nahrung kommt es zu einer Steigerung der Harnstoffausscheidung. Bei länger andauernden Hungerphasen nimmt die Ausscheidung von Harnstoff dagegen ab.

Der Nachweis erfolgt über die enzymatische Spaltung durch Urease in Ammoniak und Kohlendioxid.

Normbereich: bis 50 mg/dl, erhöhte Werte bei verminderter Nierenfunktion

Kreatinin

Kreatinin entsteht in den Muskelzellen und wird von diesen nach Abgabe ins Blut über die Nieren ausgeschieden. Täglich gelangt etwa 1,5 g davon in den Urin. Durch den Verzehr großer Fleischmengen kann sich diese Menge erhöhen. Kreatinin ist ein Abbauprodukt von Kreatin und wird als Energiespeicher im Muskel verwandt. Daher hängt der Serum-Kreatininspiegel auch von der Muskelmasse des Patienten ab. Kreatinin wird nahezu vollständig filtriert. Ist die Nierenfunktion eingeschränkt, kann die Niere das Kreatinin nicht mehr ausreichend filtrieren. Daher kann das Serum-Kreatinin auch als Maß für die Nierenfunktion angesehen werden, da die Kreatinin-Konzentration der glomerulären Filtrationsrate (GFR) umgekehrt proportional ist.

Voraussetzung hierfür ist ein konstanter Kreatinin-Metabolismus; Kreatininbildung und renale Ausscheidung müssen gleich sein.

Die Aussagekraft der Kreatinin-Messungen wird jedoch durch zahlreiche Störsubstanzen beeinflusst, z. B. sog. „Pseudokreatinine“, zu denen z. B. Antibiotika und andere Pharmaka zählen. Es können falsch hohe Kreatinin-Werte resultieren. Als Metabolit des Muskelstoffwechsels ist Kreatinin außerdem von der Muskelmasse abhängig. Der individuelle Normbereich kann deshalb sehr unterschiedlich sein. Die Ausscheidung von

Kreatinin wird von der aufgenommenen Proteinmenge beeinflusst, insbesondere durch die Nahrungsaufnahme von Fleisch. Die Kreatinin-Konzentration im Blut steigt erst dann an, wenn die GFR bereits auf unter 50 ml/min reduziert ist („Kreatinin blinder Bereich“).

Bei Verdacht auf Nierenfunktionsstörungen sollte daher zusätzlich die Bestimmung von Cystatin (s.dort) sowie eine Kreatinin-Clearance durchgeführt werden.

Die Kreatininbestimmung erfolgt routinemäßig nach Jaffé (rate-blanked, kompensiert), in wenigen Sonderfällen wird die enzymatische Methode eingesetzt. Die nicht kompensierten Ergebnisse der Jaffé-Methode liegen gegenüber der selektiven enzymatische Methode höher, da neben Kreatinin auch andere Substanzen, sog. „Pseudokreatinine“ mitreagieren.

Normbereich Mann < 1,20 mg/dl,

Frau < 0,90 mg/dl, Kind < 1,00 mg/dl,

erhöhte Werte bei verminderter Nierenfunktion

Harnstoff-Kreatinin-Quotient

Eine niedrige Eiweißzufuhr oder Leberschäden führen zu erniedrigten Harnstoffwerten bei noch normalen Kreatininwerten, welche im Wesentlichen von der Muskelmasse abhängt. Daher ist ein verminderter Harnstoff-Kreatinin-Quotient ein Maß für den Proteinkatabolismus. Da Harnstoff und Kreatinin über die Niere ausgeschieden werden, führt eine Verschlechterung der Nierenfunktion (renale Azotämie) zu einem parallelen Anstieg der beider Serumkonzentrationen führen sollte.

Liegt aber ein gesteigerter Proteinabbau (prärenale Azotämie) vor, wird die Serumkonzentration von Harnstoff überproportional und damit der Harnstoff-Kreatinin-Quotient ansteigen.

Berechnung: Verhältnis von Serum-Harnstoff zu Serum-Kreatinin, beide gemessen in mg/dl

Normbereich: 20 – 35

GFR nach der MDRD-Formel

Die MDRD-Formel (Modification of Diet Renal Disease) zur Ermittlung der glomerulären Filtrationsrate (GFR) berechnet sich aus dem Serumkreatinin sowie weiterer biologischer Patientendaten wurde anhand der Daten von über 1600 Patienten einer Studie mit Nierenerkrankungen aus dem Jahr 1989 entwickelt.

Validiert wurde diese Formel für ambulante, chronisch nierenkranke Patienten mit moderater

Nierenerkrankungen

bis schwerer Nierenfunktionseinschränkung (Stadium 3 und 4). Nicht geeignet ist sie für Patienten mit normaler Nierenfunktion oder leichter Nierenfunktionseinschränkung (Stadium 1 und 2) weil sie bei Menschen mit einer glomerulären Filtrationsrate von über 60 ml/min diese um ca. 10 ml/min unterschätzt. Sie basiert messtechnisch alleine auf dem Kreatininwert und ist daher auch nicht zur Überwachung der Nierenfunktion im Frühstadium („Kreatinin blinden Bereich“) einer diabetischen Nephropathie geeignet.

Bei vielen Patientengruppen sind grundsätzlich die nachfolgenden Formeln zur Umrechnung des Kreatininwertes in eine angenäherte GFR nicht evaluiert worden: Nierentransplantierte, Dialysepatienten, Schwangere, Diabetes-Patienten, die Insulin spritzen und Patienten mit anderen schweren Krankheiten. Sie ist ebenfalls nicht geeignet bei GFR-Werten ab 60 ml/min sowie bei Kindern und übergewichtigen Patienten. In unklaren Fällen sollte die Kreatinin-Clearance oder die Bestimmung von Cystatin C eingesetzt werden. Nach den neuesten Empfehlungen sollen Werte nur noch als größer 60 ml/min/1,73m² berichtet werden, da die Formel nicht für Nierengesunde evaluiert ist.

Die MDRD-Formel wird wie folgt berechnet

$$\text{GFR (ml/min/1,73 m}^2\text{)} = 186 \times \text{Serumkreatinin (mg/dl)}^{-1,154} \times \text{Alter (Jahren)}^{-0,203}$$

$$\begin{aligned} &\times 0,742 \text{ (für Frauen)} \\ &\times 1,21 \text{ (wenn Afroamerikaner)} \end{aligned}$$

Da die MDRD-Formel die glomeruläre Filtrationsrate für eine standardisierte Körperoberfläche von 1,73 m² angibt, benötigt sie keine Angabe des Körpergewichts.

GFR nach der Cockcroft-Gault-Formel

Die Cockcroft-Gault-Formel wurde 1973 auf Grund der Daten von 249 Männern mit einer Kreatinin-Clearance zwischen 30 und 130 (ml/min) entwickelt.

$$\text{GFR (ml/min)} = (140 - \text{Alter (Jahren)}) \times \text{Gewicht/72} \times \text{Serumkreatinin (mg/dl)}$$

$$\times 0,742 \text{ (für Frauen)}$$

Das Ergebnis ist nicht auf die Körperoberfläche bezogen, daher wird eine Gewichtsangabe benötigt, die eine automatische Berechnung durch die Labor-EDV verkompliziert. Ansonsten gel-

ten die selben Einschränkungen wie bei der MDRD-Formel.

GFR nach der CKD-EPI-Formel

Die amerikanische Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) hat ein einem sehr großen Probandenkollektiv (über 8000 Teilnehmer) eine weitere, **CKD-EPI** genannte Formel zur Abschätzung der GFR entwickelt und dann an einem weiteren Kollektiv von fast 4000 Teilnehmern validiert. Die neue Formel soll die GFR richtiger als die Cockcroft-Gault- und die MDRD-Formel einschätzen und könnte diese ergänzen oder ersetzen; sie gilt auch nicht für Kinder und Jugendliche unter 18 Jahre.

$$\text{GFR (CKD-Epi)} = 141 \times \min(\text{Kreatinin}/\kappa, 1)^{\alpha} \times \max(\text{Kreatinin}/\kappa, 1)^{-1,209} \times 0,993^{\text{Alter}} \times 1,018 \text{ [wenn weiblich]} \times 1,159 \text{ [wenn Afroamerikaner]}$$

Kreatinin in mg/dl, κ ist 0.7 für Frauen und 0.9 für Männer, α ist $-0,329$ für Frauen und $-0,411$ für Männer, $\min(\text{Kreatinin}/\kappa, 1)^{\alpha}$ ist der Quotient von Kreatinin/ κ mit einem minimalen Wert von 1
 $\max(\text{Kreatinin}/\kappa, 1)^{-1,209}$ ist der Quotient von Kreatinin/ κ mit einem maximalen Wert von 1

BIS1 („Berlin Initiative Study 1“)

Bei älteren, multimorbiden Nierenpatienten mit gleichzeitig reduzierter Muskelmasse kommt es zu einer falsch hohen Einschätzung der GFR. Daher wurde eine weitere Formel, nur auf dem Kreatininwert basierend, von einer Berliner Arbeitsgruppe entwickelt:

$$\text{BIS1} = 3736 \times \text{Kreatinin}^{-0,87} \times \text{Alter}^{-0,95} \text{ (x 0,82 falls weiblich)}$$

Diese soll insbesondere bei Nierenpatienten älter als 70 Jahren „richtigere“ Ergebnisse liefern.

Kreatinin-Clearance

Die Clearance wird als das Plasmavolumen bezeichnet, das pro Zeiteinheit von einer bestimmten Substanz befreit wird. Zur Ermittlung der Clearance wird eine Markersubstanz benötigt, die im Tubulussystem der Niere im Wesentlichen weder sezerniert noch rückresorbiert noch woanders eliminiert wird.

Die Kreatinin-Clearance ist ein Maß der Nierenfunktion. Eine verminderte Kreatinin-Clearance weist auf eine ernsthafte Nierenerkrankung hin.

$$\text{Kreatinin-Clear.} = \frac{\text{Urinkonzentration von Kreatinin} \times \text{Harnvolumen}}{\text{Plasmakonzentration von Kreatinin} \times \text{Zeit}} *$$

* (x 1,73/Körperoberfläche Pat.) „Standardkörperoberfläche“ = 1,73



Nierenerkrankungen

Kreatinin-Konzentrationen müssen demnach im Serum und im 24-Stunden-Urin gemessen werden. Die Urinsammlung muss gewissenhaft durchgeführt werden und die Urinmenge bestimmt werden. Währenddessen darf der Patient kein Fleisch essen und wenig körperlich belastet werden, um den Serumkreatinin-Wert konstant zu halten.

Das Sammeln eines 24h-Urins und die Bestimmung der Körperoberfläche des Patienten zur Berechnung der Kreatinin-Clearance ist für den Patienten jedoch umständlich und überdies fehlerträchtig. Bei eingeschränkter Nierenfunktion tritt zusätzlich zur glomerulären Filtration sowohl eine tubuläre Sekretion des Kreatinins als auch eine Elimination über den Darm auf, die eine Beurteilung der GFR erschwert. Daher wird die Bestimmung der Kreatinin-Clearance zunehmend durch die einfachere Bestimmung von Cystatin C mit daraus errechneter GFR ersetzt.

Normbereich (in ml/min/1.73m²):

0 - 1 Jahre: 38 – 108, 1 - 6 Jahre 86 - 174

7 - 10 Jahre 96 – 176, 11 - 16 Jahre 84 - 188

Männer > 16 Jahre: 95 - 160

Frauen > 16 Jahre: 88-128

Ab dem 30. Lebensjahr fällt die Kreatinin-Clearance mit jedem Lebensjahrzehnt um ca. 10 ml/min.

Harnstoff-Clearance

Die Harnstoff-Clearance lässt sich in Analogie zur Kreatininclearance berechnen. In den Glomeruli der Niere wird der Harnstoff zunächst vollständig abfiltriert und diffundiert während der Tubulusspassage ungefähr zu 50 % wieder zurück in das Blut, da die Permeabilität der Zellmembranen für Harnstoff sehr hoch ist. Infolgedessen kommt es zu einer starken Unterschätzung der GFR. Dennoch ist die Bestimmung bei Patienten mit niedriger GFR im Stadium IV von Nutzen, da bei diesen durch die zusätzliche tubuläre Sekretion und Elimination über den Darm die ermittelte Kreatinin-Clearance die tatsächliche glomerulären Filtrationsrate überschätzt.

Harnstoff-Clear. = $\frac{\text{Urinkonzentration von Harnstoff} \times \text{Harnvolumen}}{\text{Plasmakonzentration von Harnstoff} \times \text{Zeit}}$ *

* (x 1,73/Körperoberfläche Pat.) „Standardkörperoberfläche“ = 1,73
Normalwert: 60-80 ml/min

Kreatinin-Harnstoff-Clearance

Durch die Bildung des Mittelwertes zwischen Kreatinin- und Harnstoff-Clearance gleichen sich beide Fehler bei Patienten mit niedriger GFR aus:

Kreatinin-Harnstoff-Clear.= $\frac{\text{Kreatinin-Clear.} + \text{Harnstoff-Clear.}}{2}$

Cystatin C, GFR

Cystatin C ist ein kationisches Polypeptid mit einem Molekulargewicht von 13.4 kD. Cystatin wird von allen kernhaltigen Zellen mit konstanter Syntheserate gebildet. Es ist kein Protein der akuten Phase und wird demnach nicht durch einen Infekt beeinflusst. So hängt seine Serumkonzentration überwiegend von seiner Nierenausscheidung ab. Aufgrund seiner geringen Größe wird es in der Niere vollständig glomerulär filtriert. Im renalen Tubulussystem wird es reabsorbiert und abgebaut.

Im Gegensatz zum Kreatinin wird Cystatin nicht durch die Muskelmasse beeinflusst und kann auch bei Kindern eingesetzt werden. Die Verwendung spezifischer Antikörper, die Messung aus einer Serumprobe und einheitliche Normbereiche sind weitere Vorteile der Cystatin C-Bestimmung. Wenn die Urinsammlung unsicher oder nicht möglich ist, kann die Cystatin C-Bestimmung im Serum als Alternative zur Erfassung von Störungen der glomerulären Filtration eingesetzt werden.

Normbereich 0,53 - 0,95 mg/l, erhöhte Werte finden sich bei verminderter Nierenfunktion

Cystatin C ist somit ein idealer endogener Marker der glomerulären Filtrationsrate (GFR). Bereits bei geringgradiger Einschränkung der GFR steigt die Cystatin C-Konzentration im Serum an. Cystatin C erscheint daher insbesondere in diesem Bereich in seiner diagnostischen Sensitivität und Spezifität dem Kreatinin deutlich überlegen. Es korreliert gut mit der GFR, so dass eine näherungsweise Berechnung der GFR mit Hilfe folgender Formel möglich ist:

Glomeruläre Filtrationsrate (ml/Min.) = $\frac{74.835}{\text{CystatinC (mg/l)}^{1.333}}$

Die Deutsche Gesellschaft für Nephrologie teilt die chronische Niereninsuffizienz nach der glomerulären Filtrationsrate wie folgt (ml/min) ein:

Stadium I : > 90 normale GFR

Stadium II: 60-89 leichte Einschränkung

Stadium III: 30-59 moderater Funktionsverlust

Stadium IV: 15-29 schwere Insuffizienz

Stadium V: < 15 Nierenversagen

Extravasale Körperflüssigkeiten, Urin

Urinuntersuchungen

Die Betrachtung und Geruchsprüfung des Urins (Uroskopie oder Harnschau) gehört zu den ältesten bereits im Altertum bekannten Untersuchungsmethoden, die erste Informationen über mögliche Erkrankungen von Nieren und ableitenden Harnwegen liefert

Makroskopische Harnschau

Harnfarbe

braunrot, trüb - Hämaturie

braunrot - Häm-/Myoglobinurie, auch entsprechende Lebensmittel (rote Beete)

milchig, trüb - Leukozyturie

ziegelrot - Urobilinogenurie

schaumig - Proteinurie

zitronengelb bis rot - Bilirubin

dunkelgelb - Dursten, Fieber

Harngeruch

- sauer/obstartig - Ketoazidose bei dekompensierten Diabetes mellitus

- verdorbenes Fleisch - Eiter im Harn, Tumor/Nekrose im Harnapparat

Urinstatus

Unter einem Urinstatus versteht man die Untersuchung des Mittelstrahl- oder Katheterurins mittels eines Teststreifens. Die Untersuchung erfolgt mit einem reagentengebundenen Teststreifen, der zahlreiche Untersuchungsfelder enthält. Bei hier unauffälligen Befunden erübrigt sich in der Regel eine weitere Untersuchung.

Finden sich dabei krankhafte Befunde, wird eine mikroskopische Untersuchung des Sediments durchgeführt. Leukozyten sind charakteristisch für Entzündungen des Urogenitaltrakts. Erythrozyten finden sich bei Tumoren, Steinen, Verletzungen und Entzündungen.

Besteht der Verdacht auf eine Harnwegsinfektion, muss der Urin zusätzlich bakteriologisch („Erreger + ggfs. Resistenz“) untersucht werden. Dazu sollte unbedingt Mittelstrahlurin oder Katheterurin verwendet werden.

Teststreifenbefunde

Pathologische Befunde im Urinteststreifen

Teststreifen werden routinemäßig zum grob orientierenden Eiweißnachweis eingesetzt. Die Empfindlichkeit für Albumin ist ausreichend, für andere Proteine wesentlich geringer. Die meisten Proteine sind zu groß, um von der Niere in den

Urin gefiltert zu werden. Es werden also nur kleinere Proteine glomerulär filtriert, später jedoch tubulär rückresorbiert. Je nach Schädigungsart, glomerulär oder tubulär, sind unterschiedliche Proteine nachweisbar, die dann mittels elektrophoretischer Methoden (DISC-Elektrophorese) oder Direktnachweis (Albumin, IgG etc.) differenziert werden müssen. Eine Proteinurie kann Zeichen einer Glomerulonephritis, Pyelonephritis, Schwangerschaft, Fieber, Niereninsuffizienz oder nephrotischen Syndrom sein, aber auch physiologisch nach körperlicher Belastung, insbesondere bei Jugendlichen auftreten.



Urinteststreifen

Leukozyten (Leukozyturie) sind erhöht bei bakterieller Entzündung, Glomerulonephritis, Pyelonephritis, Zystitis und Niereninsuffizienz.

Eine Hämaturie (Hämoglobinnachweis) findet sich bei Tumor, TBC, Traumen (Steine), Glomerulonephritis, Niereninsuffizienz, hämorrhagische Diathese, Hämophilie, Stauungsnier (Rechtsherzinsuffizienz).

Glukose wird normalerweise nicht mit dem Urin ausgeschieden. Wenn jedoch die Glukosekonzentration im Blut die „Nierenschwelle“ von 160 bis 180 mg/dl deutlich überschreitet, wird Glukose im Urin ausgeschieden und mit dem Streifen nachgewiesen. Häufig weist eine solche Glukosurie auf einen Diabetes mellitus hin, tritt aber auch bei Schwangerschaft, Niereninsuffizienz oder Glomerulonephritis auf.

Nitrit weist auf eine Harnwegsinfektion hin (Therapie mit nitrithaltigen Medikamenten berücksichtigen), Ketonkörper auf Diabetes mellitus, Hungern oder Hypercholesterinämie.

Bilirubinnachweis spricht für eine Gallen-, Lebererkrankung, Urobilinogennachweis für eine Lebererkrankung, Infektionen der Gallenwege, vermehrtem Hämoglobinabbau oder eine Darm-erkrankung.

Erhöhte, alkalische pH-Werte finden sich bei vegetarischer Kost, verminderte pH-Werte bei Diabetes, Gicht und proteinhaltige Kost.

Extravasale Körperflüssigkeiten, Urin

Das spezifische Gewicht ist erhöht bei Exsikkose, Diabetes mellitus, vermindert bei Diabetes insipidus.

Ascorbinsäure kann aufgrund seiner reduzierenden Eigenschaften zu falsch niedrigen bzw. negativen Ergebnissen bei den Parametern Blut, Glukose, Bilirubin und Nitrit führen.

In großen Laboratorien erfolgt die Untersuchung des Urinstatus nicht mehr durch die manuelle Ablesung eines jeden Teststreifens, sondern mittels vollautomatischer Urinanalysesysteme mit automatischer Durchmischung der Urinprobe und Kompensation der intrinsischen Urinfärbung mit einem Durchsatz von bis zu etwa 200 Proben pro Stunde.



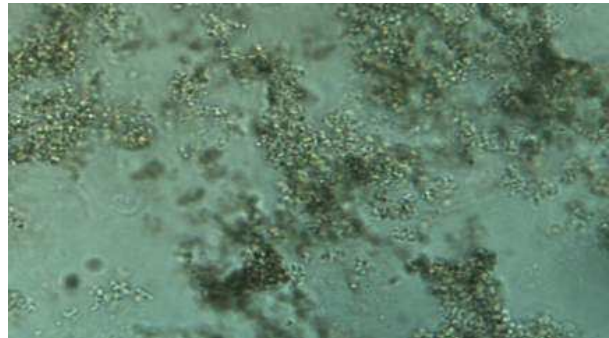
Urisys 2400® Urin-Analyzer

Urinsediment

Durch Zentrifugation des Urins, in der Regel verwendet man Mittelstrahlurin, erhält man das Urinsediment. Dies ist eine Mischung aus verschiedenen anderen zellulären Bestandteilen, insbesondere Erythrozyten und Leukozyten. Das Urinsediment wird auf einen Objektträger zur mikroskopischen Untersuchung aufgetragen und mikroskopisch ausgewertet. Alternativ können auch spezielle, für die Urindiagnostik spezifizierte Durchflusszytometer eingesetzt werden.

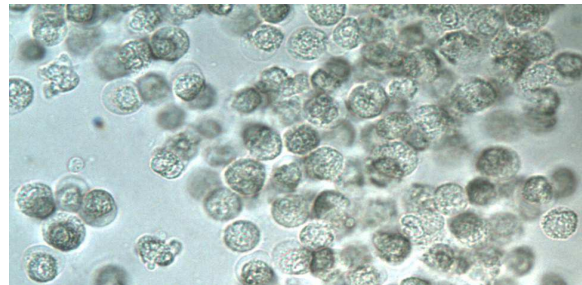
Im Urinsediment eines Gesunden findet man gelegentlich sog. amorphe, „formlose“ Salze, wenige Kristalle sowie ein paar Schleimfäden. Vereinzelt können auch ein Erythrozyt, ein Leukozyt und Zellen aus den ableitenden Harnwe-

gen oder dem äußeren Genitalbereich auftreten. In der Regel erscheint das Harnsediment bei der Durchmusterung optisch fast leer. Bei krankhaften Veränderungen findet man entsprechend verschiedenartig geformte und nichtgeformte, organisierte und nichtorganisierte Harnbestandteile im Harnsediment. Das Vorhandensein oder das gehäufte Auftreten dieser Sedimentbestandteile kann wichtige diagnostische Hinweise geben.



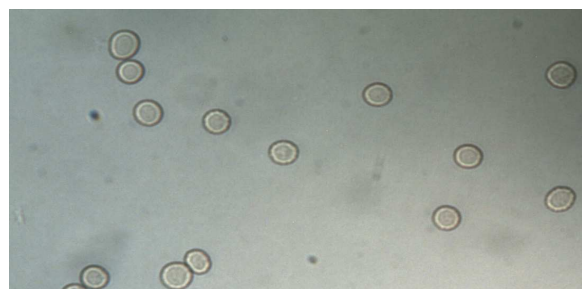
Amorphe Urate

Leukozyten (Leukozyturie) sind erhöht bei bakterieller Entzündung, Glomerulonephritis, Pyelonephritis, Zystitis, Prostatitis und Niereninsuffizienz.



Leukozyten

Eine Erythrozyturie findet sich bei renaler und postrenaler Hämaturie. Bei glomerulärer Hämaturie kann man dysmorphe also deformierte Erythrozyten, beobachten, bedingt durch die Passage durch die glomeruläre Basalmembran.



Erythrozyten

Extravasale Körperflüssigkeiten, Urin

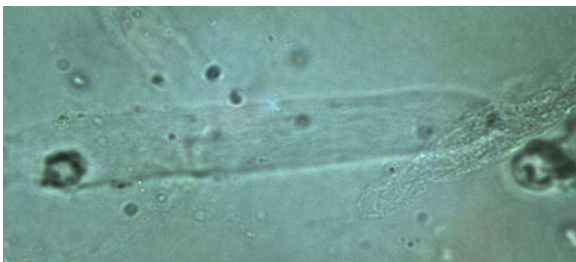
Eine geringe, im Sediment diagnostizierte Bakteriurie kann auf Kontaminationen zurückzuführen sein und ist kein Zeichen für einen Harnwegsinfekt. Eine fehlende Bakteriurie schließt, insbesondere bei chronischen Infekten, einen Harnwegsinfekt nicht aus. Entscheidender für die Infektions-Diagnostik ist der gleichzeitige Nachweis einer Leukozyturie. Bei Frauen ist im Spontanurin in bis zu 30 % mit einem positiven Leukozytennachweis aufgrund von Kontamination mit Leukozyten aus dem Vaginalsekret zu rechnen.

Harnzylinder

Harnzylinder sind Ausgüsse der Harnkanälchen und erscheinen daher als zylinderförmige, scharf begrenzte mikroskopische Strukturen im Urinsediment. Sie sind rollenförmig zusammengeballte Strukturen aus einem nur in der Niere gebildeten Protein (Tamm-Horsfall-Mukoprotein, THM), die zusätzlich Erythrozyten, Leukozyten, Fettkügelchen, abgestoßenen Epithelzellen (Epithelzylinder) oder Pigmente enthalten können. Die Zylinder entstehen meistens im distalen Tubulus des Nephron. Ihr Aussehen richtet sich nach der Durchflussgeschwindigkeit. Bei einem langsamen Harnfluss ist der Zylinder breiter, als bei einem schnelleren Harnfluss.

Hyaline Zylinder

Am häufigsten sind die hellen, hyalinen Zylinder, die gelegentlich auch beim Gesunden zu beobachten sind. Mikroskopisch sehen sie zigarrenförmig aus und sind nahezu transparent mit einer recht glatten Oberfläche. Hyaline Zylinder bestehen aus Tamm-Horsfall-Protein, einem Mucoprotein, das vom distalen Tubulus sezerniert wird. Sie kommen bei Fieber, als Folge von Medikamenten zur Entwässerung (Diuretika) oder körperlicher Anstrengung vor und sind ohne diagnostische Bedeutung.



Hyaliner Zylinder

Lipoidzylinder

Durch Einlagerungen von Fettkügelchen und Proteinen in einen hyalinen Zylinder entstehen Lipoidzylinder. Diese können beim nephrotischen Syndrom und bei schwerer Proteinurie gelegentlich beobachtet werden.

Epithelzylinder

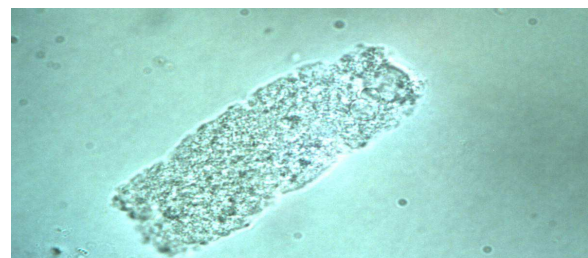
Epithelzylinder enthalten unveränderte oder körnig getrübe Epithelien und bestehen aus abgeschilferten Tubulusepithel. Sie deuten auf eine schwere Schädigung des Tubulusapparates hin und weisen auf ischämisch oder toxisch bedingte Tubulusschäden hin.

Wachszylinder

Wachszylinder sind mattglänzend und bestehen nahezu ausschließlich aus Plasma-Proteinen. Ihr Vorkommen setzt eine hohe Proteinkonzentration im Tubuluslumen voraus und ist immer ein Zeichen einer Nephropathie. Besonders häufig werden Wachszylinder bei der diabetischen Nephrosklerose und bei chronischer Nierenentzündung beobachtet.

Granulierte Zylinder

Granulierte Zylinder bestehen aus THP und verschiedenen Auflagerungen von Fett, Zelltrümmern oder Protein und entstehen durch Einbettung von Plasmaproteintröpfchen oder von Zellfragmenten in die Mucoprotein-Matrix. Das Auftreten granulierter Zylinder setzt eine erhöhte Proteinkonzentration in einzelnen Tubuli voraus. Es ist daher ein Indikator einer Proteinurie. Sie kommen aber im Rahmen von schweren Allgemeinerkrankungen vor.



Granulierter Zylinder

Pigmentzylinder

Pigmentzylinder bestehen aus THP und Einlagerungen verschiedener Pigmente. Hämoglobinzyylinder weisen auf eine Glomerulonephritis, Hämoglobinurie Systemerkrankungen mit Nierenbeteiligung hin, Bilirubinzyylinder treten

Extravasale Körperflüssigkeiten, Urin

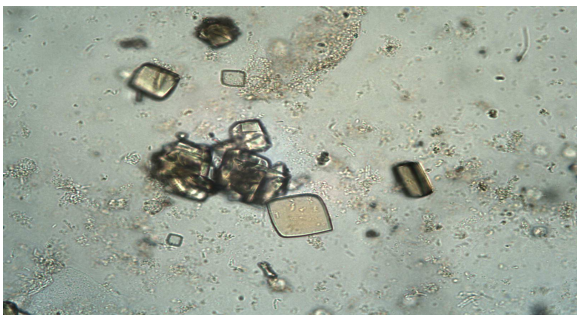
bei Hepatitis und Cholestase, Myoglobinzylinder bei ausgeprägter Muskelzerstörung auf.

Erythrozyten- und Leukozytenzylinder

Hyaline Zelleinschlüsse (Leukozyten, Erythrozyten) in die homogene Matrix der Zylinder weisen auf den renale Ursprung dieser Zellen hin. Erythrozytenzylinder bestehen aus THP und Erythrozyten und deuten auf eine Glomerulonephritis hin. Sie gelten als Hinweis für eine Blutung innerhalb der Niere. Leukozytenzylinder bestehen aus THP und Leukozyten und finden sich bei bakteriellen Nierenentzündungen und auch bei Erkrankungen der Nierenkörperchen.

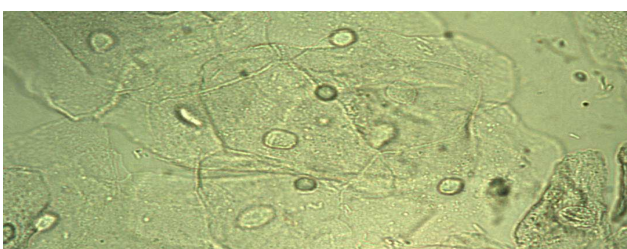
Kristalle

Nur die wenigsten Kristalle haben klinische Relevanz. Das Entstehen von Urat-Kristallen wird durch sauren Harn begünstigt. Die bei schweren Leberparenchym-Schaden auftretenden Leucin und Tyrosin-Kristalle können diagnostisch bedeutsam sein. Bei der sehr seltenen angeborenen Cystinurie sind Cystinkristalle aufzufinden.



Harnsäurekristalle

Ein vermehrtes Auftreten von Plattenepithelien, die meist aus Urethra und Genitalbereich stammen, hat keine diagnostische Bedeutung, sondern spricht lediglich gegen sauber gewonnenen Mittelstrahlurin. Übergangsepithelien werden vermehrt bei Harnwegsinfektionen gefunden. Bei Tubulusnekrosen und in der polyurischen Phase nach einem akuten Nierenversagen können Tubulusepithelien auftreten.



Plattenepithelien

Addis Count

Unter dem Addis Count versteht man die Erythrozyten- oder Leukozytenbestimmung im Urin innerhalb eines bestimmten Zeitraums, meist zwei bis vier Stunden. Die Zählung erfolgt in speziellen Durchflusszytometern, gelegentlich auch in der Zählkammer. Die Berechnung erfolgt nach folgender Formel:

$$\text{Zellausscheidung/min} = \frac{\text{Zellzahl/ml} \times \text{Urinvolumen (ml)}}{\text{Sammelzeit (min)}}$$

Der Addis-Count dient insbesondere der genauen Quantifizierung einer Mikrohämaturie; seine Aussagekraft ist jedoch begrenzt. Als Untersuchungsmaterial wird frischer Sammelurin möglichst unter Einhaltung von Bettruhe benötigt.

*Normbereich Erythrozyten < 2000/min,
Leukozyten < 4000/min*

Proteine

In der Niere erfolgt die Filtration der Proteine an der glomerulären Basalmembran, anschließend erfolgt die tubuläre Rückresorption der kleinen Proteine. Erst eine Proteinurie über ca. 200 mg/24 Stunden (bezogen auf ein Urinvolumen von 1.5 Liter) ist klinisch relevant. Physiologisch ist eine Ausscheidung von ca. 3-40 mg Eiweiß/Tag. Mit Hilfe von Teststreifen („Urinstatus“) kann ein orientierenden Proteinnachweis (Testprinzip Eiweißfehler der pH-Indikatoren) durchgeführt werden

Die Benzethoniumchlorid-Methode ist das klassische Verfahren zum quantitativen Nachweis von Gesamteiweiß. Kleinmolekulare Proteine unter einem Molekulargewicht unter 30.000 Dalton werden von diesem Verfahren nicht komplett erfasst (Bence-Jones, Beta2-Mikroglobulin).

An einer Proteinurie beteiligt sind: Serum-eiweiße, insbesondere Albumin und Transferrin, niereneigene Proteine und Proteine der ableitenden Harnwege. Durch schwere körperliche Anstrengung, Sport oder auch während einer Schwangerschaft kann es zu einer Protein- oder Albuminurie kommen, die keine klinische Bedeutung hat. Vorübergehend kann eine Proteinurie bei Fieber und persistierend bei Erkrankungen der Nieren auftreten. Bei akuten Tubulus-schäden finden sich erhöhte Werte von NAG.



Extravasale Körperflüssigkeiten, Urin

Protein/Kreatinin-Ratio im Urin

Das Ausmaß der Proteinausscheidung im Urin hat diagnostische sowie auch prognostische Bedeutung für die Einschätzung der Nierenfunktion. Eine Protein/Kreatinin-Ratio (P/C-Ratio) unterhalb von 100 mg Eiweiß/g Kreatinin spricht für eine normale Nierenfunktion, bei einer P/C-Ratio zwischen 100 mg Eiweiß/g Kreatinin und 1000 mg/mg Kreatinin bleibt die Nierenfunktion konstant und erst bei einer Ratio von mehr als 1000 mg/mg Kreatinin ist mit einem Fortschreiten der Niereninsuffizienz zu rechnen. Eine P/C-Ratio von über 3500 mg/mg Kreatinin weist in der Regel auf ein nephrotische Syndrom hin.

Albumin im Spontanurin

Das früheste Anzeichen einer diabetischen Nephropathie ist der Nachweis einer erhöhten Ausscheidung von Albumin im Urin. Im Normalfall scheiden die Nieren weniger als 30 mg Albumin innerhalb von 24 Stunden aus (Normalalbuminurie). Eine Mikroalbuminurie ist als Albuminausscheidung zwischen 30 und 300 mg/die bzw. 20 und 200 mg/l definiert. Werte darüber hinaus werden als Makroalbuminurie bezeichnet. Mittels Teststreifen wird orientierend eine Albuminurie nachgewiesen (Nachweisgrenze ca. 150 mg Albumin/l).

Mit herkömmlichen Urinteststreifen ist eine Mikroalbuminurie nicht nachweisbar. Zur Früherkennung können daher spezielle Teststreifen zum Nachweis geringer Albuminkonzentrationen im Urin eingesetzt werden.

Die gegebenenfalls sich anschließende Untersuchung des 24-Stunden-Urins dient dann der genauen quantitativen Bestimmung.

Albumin/Kreatinin-Quotient

Durch die parallele Bestimmung von Albumin und Kreatinin im Urin und Berechnung des Albumin-Kreatinin-Quotienten kann auf das fehleranfällige und lästige Sammeln des Urins verzichtet werden: dabei ist eine Mikroalbuminurie definiert durch einen Albumin/Kreatinin-Quotienten von 22 mg/g bei Männern und 30 mg/g bei Frauen.

Weiterführende Untersuchungen sollten veranlasst werden, wenn der Albumin-Kreatinin-Quotient mehrfach 30 mg/g übersteigt.

DISC-Elektrophorese

Zur Differenzierung einer nachgewiesenen Proteinurie dient die Natrium-Dodecyl-Sulfate-Polyacrylamid-Gelgradienten-Elektrophorese (SDS-PAGE) oder DISC-Elektrophorese.

Nähere Einzelheiten zur Methodik finden sich im Kapitel „Elektrophoresen“.

Proteinbestimmungen

Einzelproteinbestimmung können mittels (Immun-) Nephelometrie oder Turbidimetrie alleine oder zur Ergänzung der SDS-Page durchgeführt werden. Dazu gehört u. a. der Albumin/Alpha-1-Mikroglobulin-Quotient.

Alpha-2-Makroglobulin wird wegen seiner Größe (Molekulargewicht 720 kD) unter physiologischen Bedingungen nur in Spuren filtriert. Daher sprechen erhöhte Konzentrationen im Urin auf eine postrenale Beimengung von Blut und können daher zusammen mit den dysmorphen Erythrozyten zur Differentialdiagnose einer Hämaturie herangezogen werden. Bei massiven glomerulären Schäden, z. B. bei einer rapid progressiven Glomerulonephritis, kann es aufgrund der ausgeprägten Permeabilitätsstörung ebenfalls zu einem vermehrten Auftreten von Alpha-2 Makroglobulin kommen.

Urinelektrophorese, -immunfixation

Die Urin-Elektrophorese (s. auch Elektrophoresen) gibt einen Überblick über das Verteilungsmuster bei Ausscheidung großer Eiweißmengen. Die Immunfixation im Urin (s. auch Elektrophoresen) dient zum Nachweis intakter monoklonaler Immunglobuline (Paraproteine) sowie freier Leichtketten (Bence-Jones).



Extravasale Körperflüssigkeiten, Liquor

Liquoruntersuchungen

Allgemeines

Die Gewinnung von Liquor cerebrospinalis (CSF) erfolgt in der Regel durch eine sterile Lumbalpunktion, selten durch eine Ventrikelpunktion und stellt für den Patienten naturgemäß eine höhere Belastung als eine einfache Venenpunktion dar. Eine Wiederholung ist daher problematisch, alle möglichen wichtigen Untersuchungen sollten daher sofort eingeleitet werden. Zeitgleich sollte immer peripheres Blut mit abgenommen werden, da viele Parameter nur unter Berücksichtigung der entsprechenden Serumkonzentrationen beurteilt werden können (siehe Serum-Liquor-Quotienten). Der zwischen Liquor und Blut bestehende „Filter“, die Blut/Liquor-Schranke, lässt alle im Blut vorhandenen Stoffe in Abhängigkeit ihrer Molekülgröße per Diffusion passieren. Liquor ist das Ultrafiltrat des Plasmas. Daher führt eine längere Verweilzeit des Liquors an der Blut/Liquor-Schranke zu einer vermehrten Diffusion der Serumproteine in den Liquor mit entsprechend prozentual erhöhten Liquorwerten. Eine scheinbar gestörte Schrankenfunktion ist daher als Folge eines verminderten Liquorflusses zu interpretieren.

Zur Diagnostik akuter Infektionen durch Erreger (Bakterien, Viren) stehen als Basisuntersuchungen Aussehen, Protein, Lactat, Glukose und Zellzahl mit Differenzierung sowie die mikrobiologische (Bakterien) und molekularbiologische (Virusdirektnachweis mittels PCR) im Vordergrund. Bei chronisch entzündlichen ZNS-Prozessen jeglicher Genese werden dann die vergleichenden Protein-, Immunglobulin- sowie serologischen und elektrophoretischen Untersuchungen in Liquor und Serum hinzugezogen. Beurteilt werden zunächst in der Akutdiagnostik, zeitnah nach der Liquorpunktion:

Aussehen

Eine visuelle Beurteilung (klar, xanthochrom, trüb, blutig.) kann nur in durchsichtigen, klaren Röhrchen erfolgen. Ein xanthochromer (gelber) Liquor spricht für eine 2-3 Tage zurückliegende Blutung, ein trüber Liquor für das Vorhandensein von Protein. Bei einer frischen Blutung finden sich Erythrozyten im Liquor. Mit der Dreigliäserprobe (Abnahme des Liquors in drei

verschiedene Röhrchen) unterscheidet man intracranielle von einer artifiziellen Blutung, bei der die Trübung zum letzten Glas hin abnimmt.

Proteine

Über 80% der im Liquor gefundenen Proteine stammen aus dem Blut. Intrathekal synthetisierte Proteine sind z.B. β -Trace-Protein, S100, NSE, protein 14-3-3, Ferritin und die Demenzmarker Tau-protein und β -Amyloid.

Eine Erhöhung von Protein (früher auch semiquantitativ als Pandy-Test) im Liquor kann eine Folge vieler ZNS-Erkrankungen sein, insbesondere weist sie auf die Anwesenheit pathologischer Organismen wie Bakterien oder Pilze. Sie findet sich auch bei allen Störungen der Blut-Liquor-Schranke (Polyneuritis, Trauma, Tumore, Hirnblutungen, Guillain-Barré-Syndrom etc.); starke Erhöhungen sieht man bei Xanthochromie oder Anwesenheit von freiem Blut..

Normbereich: 5-40 mg/dl

Lactat

Erhöhte Lactatwerte im Liquor können durch verschiedene Ursachen entstehen: durch nicht ausreichend durchblutetes Gehirngewebe, nach generalisierten Krampfanfällen, nach Blutungen durch Erythrozyten sowie durch Bakterien und Leukozyten, die bei Meningitis im Liquor Glukose abbauen.

Erhöhte Lactatwerte im Liquor weisen bei akuten Entzündungen auf eine bakterielle Meningitis hin und ermöglichen eine Differenzierung zwischen bakterieller und viraler Meningitis. Lactat-Werte > 32 mg/dl bzw. $3,5$ mmol/l sprechen mit hoher Wahrscheinlichkeit für eine bakterielle Meningitis.

Normbereich: bis 2,1 mmol/l (bis 19 mg/dl)

Glukose

Glukose gelangt über eine reine Diffusion vom Blut in den Liquor. Die Glukosekonzentration im Liquor ist also von der Plasmakonzentration abhängig, (in der Regel $2/3$ der Blutkonzentration), so dass diese gleichzeitig bestimmt werden sollte. Werte unter 50 % des Serumwertes sprechen für eine bakterielle Meningitis, da Glukose durch Bakterien und Leukozyten verbraucht wird. Verminderte Werte werden aber auch bei verschiedenen anderen Erkrankungen gefunden (Tumore, Blutung, Pilzbefall).

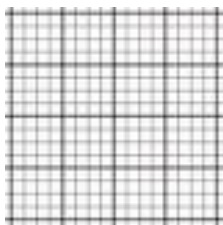
Normbereich: 60-85 mg/dl

Extravasale Körperflüssigkeiten, Liquor

Zellen

Auf Grund des schnellen Zerfalls der zellulären Liquorbestandteile muss die Liquorprobe schnellstmöglich untersucht werden (innerhalb von 2 Stunden!). Erhöhte Neutrophilenzahlen im Liquor entwickeln sich rasch bei bakteriellen Meningitiden. Innerhalb weniger Stunden können bis zu 20.000 Leukozyten / μ l in den Liquorraum einwandern. Bei viralen Meningitiden findet man eher eine lymphozytäre Reaktion mit deutlich geringeren Zellzahlen.

Man unterscheidet zwischen der mikroskopischen Zählung in der Zählkammer und der durchflusszytometrischen Zählung in modernen Zählcountern.



Die Fuchs-Rosenthal-Zählkammer unterscheidet sich von anderen Zählkammern durch ihren größeren Rauminhalt, der 3,2 ml Flüssigkeit aufnehmen kann.

Daher wurden die Liquorzellen früher in „Drittel-Zellen“ angegeben. Die mikroskopische Zählung gilt nach wie vor als Referenzverfahren, da nur hier alle grundsätzlich im Liquor vorkommenden Zellen nachgewiesen werden.

Die durchflusszytometrische Zählung erlaubt eine schnellere Zählung und ist auch vom Ungeübten durchführbar, ein in großen Zentrallaboratorien wichtiger Vorteil. Jedoch werden im „normalen“ Liquor nicht vorkommende Zellen, z. B. Tumorzellen, möglicherweise nicht erfasst. Daher empfiehlt sich bei jedem Liquor die zusätzliche Anfertigung eines Liquorzytozentrifugenpräparates mit anschließender Färbung nach Pappenheim, das später beurteilt werden kann. Alternativ sollte ein Teil des Liquors, möglicherweise durch Alkoholzusatz stabilisiert, direkt in ein zytologisches Labor geschickt werden.

Normbereich: Leukozytenzahl < 4/ μ l,

Erythrozyten nicht nachweisbar, Eosinophile Granulozyten nicht nachweisbar

Weitere diagnostische Spezialparameter sind:

Ferritin (nur bei Verdacht auf eine Subarachnoidalblutung)

Nach einer Subarachnoidalblutung wird mit dem Abbau des Hämoglobins überschüssiges Eisen in

seine Speicherformen Ferritin und Hämosiderin überführt; spätestens nach 3-4 Tagen kommt es zu einem deutlichen Ferritinanstieg. Erythrozyten und Granulozyten sind dann bereits stark abgefallen. Siderophagen und Ferritinanstieg können über die Resorption der Blutung hinaus Wochen bis Monate persistieren. Ferritin im Liquor ist daher ein hochempfindlicher und spezifischer Indikator einer Subarachnoidalblutung.

Normbereich: bis 10 ng/ml

Albumin-Liquor/Serum Quotient (Q_{ALB})

Da Albumin nie intrathekal, sondern ausschließlich in der Leber gebildet wird, kann es nur über Diffusion durch die Blut/Liquor-Schranke in den Intrathekalraum gelangen. Damit ist das Verhältnis von Liquor- zu Serumalbumin, der Liquor/Serum-Albumin-Quotient (Q_{ALB}) ein guter Anhalt für eine Schrankenfunktion. Der Q_{ALB} spiegelt in reziproker Weise die Liquorflussgeschwindigkeit wider.

Hierbei ist zu beachten, dass der Q_{ALB} altersabhängig ist (altersbedingte Unterschiede in der Liquorflussgeschwindigkeit, von der Geburt an abnehmend bis ins Vorschulalter, danach wieder langsam ansteigend bis ins hohe Alter) und der Q_{ALB} in Ventrikel oder cisternalem Liquor niedriger ist.

Als unspezifischer Parameter kann der Liquor/Serum-Albumin-Quotient bei allen Erkrankungen des Zentralnervensystems erhöht sein. Erhöhte Liquor/Serum-Albumin-Quotienten können bei entzündlichen Erkrankungen und mechanischen Hindernissen sowie bei Blutungen, Hirninfarkten oder artefiziellen Blutbeimengungen auftreten.

Lebensalter Albumin-Liquor-Serum-Quotient (x 10⁻³)

Geburt bis 1. Lebensmonat	bis 28,0
1. bis 2. Lebensmonat	bis 15,0
2. bis 3. Lebensmonat	bis 10,0
3. bis 4. Lebensmonat	bis 5,0
4. Lebensmonat bis 5 Jahre	bis 3,5
bis 15 Jahre	bis 5,0
bis 40 Jahre	bis 6,5
bis 60 Jahre	bis 8,0

Ab dem 5. Lebensjahr lässt sich der Albumin-Liquor-Serumquotient auch nach folgender Formel bestimmen:

$(4 + (\text{Lebensalter (in Jahren)} : 15)) \times 10^{-3}$

Tabelle: Q_{ALB}-Referenzwerte



Extravasale Körperflüssigkeiten, Liquor

Schrankenstörungen und ihre Ursachen können in Abhängigkeit des Q_{ALB} in leichte, mittlere und schwere Grade (nach Reiber) eingeteilt werden:

Q_{ALB} : bis 10×10^{-3} (normal bis leichte Schrankenstörung), z. B. bei Multipler Sklerose, Alkoholische Polyneuropathie, Amyotrophe Lateralsklerose, Chronische HIV-Enzephalitis, Zoster-ganglionitis

Q_{ALB} : von 10×10^{-3} bis 20×10^{-3} (mittelgradige Schrankenstörung), z. B. bei virale Meningitis, Opportunistische Meningoenzephalitiden, Diabetische Polyneuropathie, Hirninfarkt, Großhirnatrophie, Neuroborreliose, Großhirnathrophie

Q_{ALB} : $> 20 \times 10^{-3}$ (schwere Schrankenstörung), z. B. bei Guillain-Barré-Syndrom, Neuroborreliose, Eitrige Meningitis, Herpes simplex-Enzephalitis, Tuberkulöse Meningitis, Meningopolyneuritis Bannwarth

Intrathekale Antikörper-Synthese

Da die meisten Proteine in Abhängigkeit ihrer Molekülgröße, ihrer Serumkonzentration und der Schrankenfunktion, also des Liquorflusses in den Liquor gelangen, ist zur Beurteilung der spezifischen Antikörperkonzentrationen im Liquor Kenntnis der Serumkonzentrationen der entsprechenden Antikörper und der Schrankenfunktion nötig. Daher können erhöhte Konzentrationen von Antikörpern im Liquor durch eine intrathekale Antikörpersynthese, eine vermehrte systemische Antikörpersynthese und/oder eine Schrankenstörung verursacht werden.

Der für neurologische Erkrankungen entscheidende Nachweis einer intrathekalen Antikörpersynthese erfordert daher zwingend die parallele Messung im zeitgleich gewonnen Serum sowie die Bestimmung des Albumin-Quotienten zur Beurteilung der Schrankenfunktion.

Drei grundsätzlich verschiedene Laborverfahren, die sich miteinander ergänzen, kommen dafür zum Einsatz:

Die Messung von Albumin, IgG, IgA und IgM in Liquor und Serum und die daraus resultierende Berechnungen (Delpeche-Quotient (nur grob orientierend für IgG), Reiber-Schema für IgG, IgA und IgM), der Nachweis isolierter oligoklonaler Banden im Liquor und der Nachweis spezifische Antikörper-Indizes (ASI oder AI).

Delpech-Lichtblau-Quotient (Albumin im Liquor und Serum (Albumin-Quotient) dividiert durch IgG im Liquor und Serum (IgG-Quotient))

Für die Berechnung des Delpech-Index sind die Konzentrationen von Albumin in Liquor und Serum sowie der jeweiligen Immunglobulin-klasse in Liquor und Serum erforderlich. Ein erhöhter Albumin-Quotient bedeutet eine Schrankenfunktionsstörung. Ein erhöhter Delpech-Index weist auf eine eigenständige Produktion von Immunglobulinen im Liquor hin.

Der Delpech-Index berücksichtigt jedoch als lineare Berechnung der intrathekalen IgG-Synthese nicht die physiologischen Gegebenheiten; insbesondere bei Schrankenstörungen (morphologisch wie funktionell) mit hohen Albuminquotienten kommt es zu vermeintlich fälschlich hohen IgG-Synthesewerten.

Normbereich: bis 0.7 unauffällig

„Reiberschema“

Neben der Messung des Liquor/Serum-Quotienten von Albumin (Q_{ALB}) erfolgt wie beim Delpech-Lichtblau-Quotienten eine entsprechende Quotientenbildung für IgG (Q_{IgG}), IgA (Q_{IgA}) und IgM (Q_{IgM}). Mittels des von Hansotto Reiber entwickelten „Reiberschemas“ lässt sich das Ausmaß der intrathekalen Immunantwort, z. B. als relative intrathekale IgG-Synthese (in % des im Liquor vorhandenen Gesamt-IgG, entsprechend mit IgA und IgM) sehr viel genauer als mit dem Delpech-Lichtblau-Quotienten bestimmen, da hier auch Veränderungen der Schrankenfunktion rechnerisch berücksichtigt werden.

Zu beachten ist, dass die obere Referenzbereichsgrenze für den Q_{ALB} altersabhängig ist und daher im Diagramm als drei senkrechte Grenzlinie dargestellt ist.

Jeder Nachweis einer intrathekalen Bildung von Immunglobulinen ist Hinweis auf einen entzündlichen ZNS-Prozess, wohingegen das Immunglobulin-Muster der IgG-, IgA- und IgM-Immunantwort differentialdiagnostisch von Bedeutung ist.

Normbereich der Immunglobuline im Liquor:

IgG bis 4,0 mg/dl, IgA bis 0,6 mg/dl und IgM bis 0,1 mg/dl

Extravasale Körperflüssigkeiten, Liquor

Immunglobulinmuster im Liquor und entsprechende Erkrankungen:

keine intrathekale Ig-Synthese:

Frühe bakterielle Meningitis und Virusenzephalitis, Guillain-Barré-Syndrom

IgG-Dominanz:

Multiple Sklerose (seltenes Auftreten von IgM und IgA), Neurolues (seltenes Auftreten von IgM, kein IgA), chronische HIV-Enzephalitis

IgA-Dominanz:

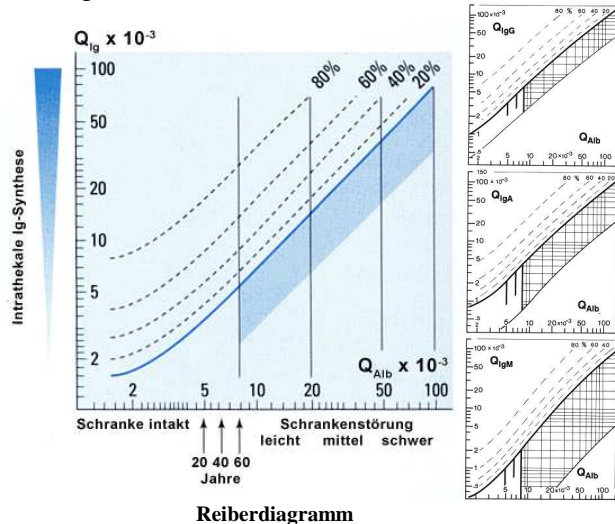
Neurotuberkulose (mit schwacher IgG-Reaktion), Hirnabszess, Adrenoleukodystrophie

IgM-Dominanz: Neuroborreliose $IgM > IgA > IgG$, Mumps-Meningoenzephalitis, Non-Hodgkin-Lymphom mit ZNS-Beteiligung, Neurotrypanosomiasis

IgG, IgA und IgM ohne Dominanz:

Opportunistische Infektionen bei Immunschwäche (CMV, Toxoplasmose)

Größere Blutbeimengungen können alle Liquorwerte verfälschen und die Quotienten in Richtung auf eine vermeintliche Schrankenstörung und intrathekaler Immunglobulinsynthese (intrathekales $IgM > IgA > IgG$) verschieben. Die graphische Darstellung erfolgt über das Reiberdiagramm (Q_{ALB} , Q_{IgG} , Q_{IgA} , Q_{IgM}).



Isoelektrische Fokussierung im Liquor und Serum (oligoklonales IgG in Liquor und Serum)

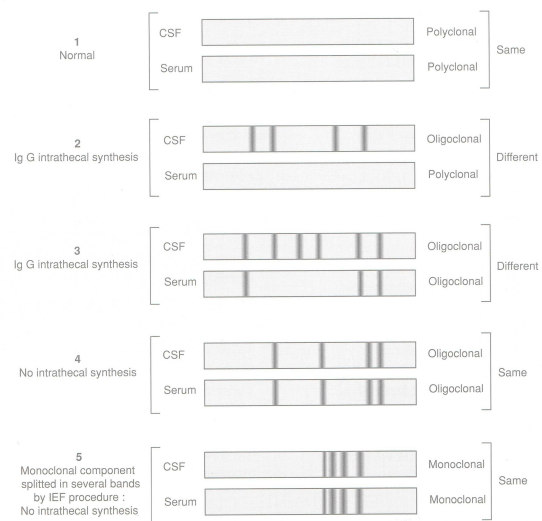
Gleichschwere Moleküle lassen sich durch die IEF nach ihren unterschiedlichen Ladungszuständen bei unterschiedlichen pH- Werten trennen. Bei der IEF wird ein pH- Gradient aufgebaut, in dem sich die Proteine bis zum Erreichen des pH-Werts, der ihrem isoelektrischen Punkt entspricht, bewegen. An diesem Punkt ist die Ladung des Proteins praktisch gleich null und das Protein wandert nicht weiter. Durch Ver-

wendung von Agarose als Trägermaterial wird im Anschluss an die Trennung eine Immundefixierung im Gel mit spezifischen Anti-IgG- Antiserum möglich. Die isoelektrische Fokussierung umfasst immer den Vergleich der Elektrophogramme von Liquor und verdünntem Serum. Dies erfordert die Quantifizierung der IgG-Konzentrationen im Serum und Liquor. Die beiden Proben werden exakt auf die selbe IgG-Konzentration von 20 mg/l eingestellt.

- Liquor und Serum müssen zur gleichen Zeit vom Patienten abgenommen werden

Für die Interpretation des Befundes werden auch die quantitativen Ergebnisse von Albumin und IgG im Serum und Liquor, die Berechnung der entsprechenden Quotienten sowie der Delpech-Index mit einbezogen. Dabei ist zu beachten, dass eine intrathekale Immunglobulinsynthese über den Nachweis oligoklonaler Banden empfindlicher als das Reiberschema ist, das auf statistischen Daten mit entsprechend biologischer Streuung beruht.

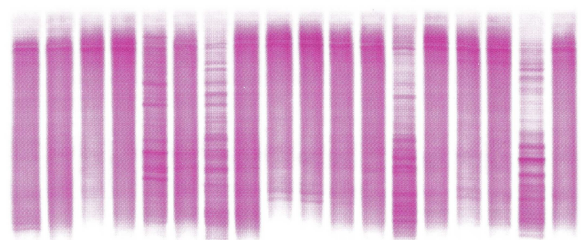
5 TYPES OF OLIGOCLONAL PATTERNS



HYDRAGEL 9 CSF ISOFOCUSING

sebia

1 1' 2 2' 3 3' 4 4' 5 5' 6 6' 7 7' 8 8' 9 9'



Mit freundlicher Genehmigung der Fa. Sebia



Extravasale Körperflüssigkeiten, Liquor

Eine intrathekale IgG-Synthese innerhalb des ZNS wird durch mindestens 3 Banden in der CSF-Spur ohne korrespondierende Banden in der Serum-Spur (bei Spur 3, 4, 7 und 9) angezeigt. Dieser Befund ist typisch bei Patienten mit MS-Patienten, ist aber auch bei anderen entzündlichen Prozessen im ZNS zu beobachten (z.B. Parästhesien, Facialisparese, Trigeminusneuralgie, Hörsturz, Sarkoidose, Sjögren-Syndrom, Kollagenosen (nach Häufigkeit)). Findet man identische oligoklonale Banden in Liquor und Serum, spricht dies für eine eher systemische Immunantwort und gegen einen lokalen ZNS-Prozess. Identische, eher ungewöhnlich lokalisierte Banden in Liquor und Serum sind ein zufälliger Nebenbefund und finden sich bei monoklonalen Gammopathien.

Indikation für die Durchführung einer isoelektrischen Focussierung sind sind alle Entzündungskrankheiten des ZNS wie z. B. Multiple Sklerose, Neuroborreliose, Neurosyphilis und Infektionen mit Verdacht auf eine intrathekale IgG-Synthese innerhalb des ZNS.

Spezifische Antikörper-Indizes (ASI oder AI) bei chronisch entzündlichen, infektiösen Erkrankungen

Hier sind spezifische Antikörper gegen Masern, Mumps, CMV, Röteln, Cytomegalie, Borrelien, Herpes simplex, Windpocken/Zoster, Toxoplasmosis und HIV von besonderer Bedeutung. Von Liquor und Serum des Patienten werden verschiedene Verdünnungen hergestellt und diese mittels modifizierter, besonders sensitiver Immunoassays gegen einzelne neurotrope Erreger quantifiziert. Mittels der in der Regel bereits durch das Reiberschema bekannten Albumin- und IgG-Konzentrationen von Liquor und Serum werden diese Werte in Form eines Quotienten von Liquor-/Serumkonzentrationen bewertet.

Der Nachweis intrathekalen Antikörper weist auf einen entzündlichen Prozess im ZNS hin; da diese jedoch lange persistieren können, ist eine zeitliche Aussage über die Aktualität der Erkrankung nicht möglich. Da zudem der im Blut bekannte IgM/IgG-Shift bei Infektionen des ZNS abgesehen von Neuroborreliose nicht stattfindet, werden bei allen anderen Untersuchungen nur IgG-spezifische Antikörper gemessen.

Der ASI kann folgendermaßen interpretiert werden:

ASI < 1,0, keine Antikörper nachweisbar

ASI ≈ 1,0, die nachgewiesenen Antikörper stammen aus dem Blutkreislauf

ASI > 1,5, die nachgewiesenen Antikörper sind intrathekal gebildet

Ein erhöhter ASI-Wert kann neben der intrathekalen Synthese von Antikörpern gegen diesen Erreger im Rahmen einer akuten ZNS-Infektion auch in einer persistierenden, Antikörperproduktion nach Ausheilung einer ZNS-Infektion oder in einer polyspezifischen intrathekalen Antikörpersynthese bei autoimmunologischen Erkrankungen wie der Multipler Sklerose begründet sein.

Bakteriologie/Virologie

Eine schnelle mikrobiologische und molekular-genetische Diagnostik ist wegen der dramatischen und schnellen Krankheitsverläufe von besonderer Bedeutung. Infektionen des ZNS entstehen am häufigsten durch hämatogene Keimstreuungen. Bei Allgemeininfektionen können Mikroorganismen das ZNS kolonisieren wie z. B. bei Tuberkulose, Toxoplasmosis und vielen Virusinfektionen (Poliomyelitis, Echo-, Coxsackieviren u.a.). Durch Bakterien wie Streptococcus pneumoniae, H. influenzae, N. meningitidis, E. coli, Streptokokken der Gruppe B, selten Staphylococcus aureus kann eine akute eitrige Meningitis entstehen. Die Meningitiserreger gelangen über den Nasen - Rachen - Raum ins ZNS. Die Diagnose gelingt über Erregeranzüchtung, immunologische Erregernachweise (z. B. für Meningokokken, Streptokokken, Pneumokokken, Hämophilus oder E. coli), Resistenzbestimmung sowie z. Zt. über PCR-Nachweis für HSV, VZV, CMV und TBC.

Mikrobiologische und molekularbiologische Erregernachweise

Mikroskopische Präparate

Bei Verdacht auf eine bakterielle Meningitis kann die Mikroskopie des nach Gram- oder Methyleneblau gefärbten Präparates des zytozentrifugierten Liquors einen ersten Hinweis auf die Diagnose geben.

Immunologische Antigen-Nachweise

Für Neisseria meningitidis Haemophilus influenzae, Streptokokken und E. coli können Di-



Extravasale Körperflüssigkeiten, Liquor

rektnachweise aus dem Zentrifugationsüberstand eingesetzt werden, auf Grund der fehlenden Sensitivität sollten aber nur positive Befunde bewertet werden.

Kultur

Der kulturelle Nachweis bakterieller Erreger benötigt meist mindestens 24 Stunden, da die geringe Erregerdichte in Liquor eine schnellere Diagnose nicht zulässt. Identifizierung und Resistenzbestimmung erlauben dann die exakte Diagnose und Therapie.

Polymerase-Ketten-Reaktion (PCR)

Der Nachweis folgender Erreger im Liquor (Windpocken, EBV, CMV, HSV (Antikörpernachweis frühestens nach einer Woche), TBC (sehr sensitiv, dennoch falsch negative Ergebnisse) und Borrelien (geringe Sensitivität) mittels PCR gewinnt auch in der Routine immer mehr an Bedeutung und sollte innerhalb eines Tages möglich sein.

Labordiagnostik weiterer Erkrankungen

Demenz

Apolipoprotein E-Typisierung im Blut, Beta-Amyloid-Protein, Tau-Protein, Phospho-Tau Protein, Protein 14-3-3

Die Alzheimer-Demenz beruht nach augenblicklicher Kenntnis auf einer krankhaften Ablagerung von Beta-Amyloid in für diese Erkrankung typischen Plaques. Verminderte Amyloid-Werte im Liquor sprechen für eine Alzheimer-Demenz. Erhöhte Konzentrationen von Gesamt-Tau-Protein im Liquor werden beim M. Alzheimer und neurodegenerativen Erkrankungen anderer Ursache sowie entzündlichen Prozessen, z. B. bei M. Parkinson, der Creutzfeld-Jakob Krankheit und bei multipler Sklerose gefunden. Gleichzeitig erhöhte Werte von Phospho-Tau sind typisch für die Alzheimer-Demenz. Träger von Apolipoprotein-E4 haben ein erhöhtes Risiko für die Alzheimer-Demenz.

Protein 14-3-3

Protein 14-3-3 wird im Zentralnervensystem und dort insbesondere in den Nervenzellen nachgewiesen, wird aber auch in zahlreichen anderen Zellen, so z. B. den Erythrozyten gebildet. Bei neurologischen Erkrankungen, die mit einer relativ raschen Nervenzellschädigung einhergehen

wie z. B. übertragbare spongiforme Enzephalopathien wie Creutzfeldt-Jakob-Erkrankung (CJK), virale Enzephalitiden oder Insulten kann 14-3-3 in den Liquorraum übertreten und dort nachgewiesen werden.

Es ist damit ein hochsensitiver, aber nicht krankheitsspezifischer Marker verschiedener Nervenzellläsionen. Demzufolge kann auch ein Blutungsereignis im Zentralnervensystem wie eine Subarachnoidalblutung oder eine intrazerebrale Massenblutung zu einem positiven 14-3-3-Befund führen.

Geringfügige Kontaminationen der Liquorprobe mit Erythrozyten können bereits ein falsch positives Resultat hervorrufen. Dennoch ist die Analyse des 14-3-3-Proteins ein wertvoller Parameter bei der Einstufung des Wahrscheinlichkeitsgrades einer Creutzfeldt-Jakob-Krankheit.

Liquoridentifizierung

In der Schädelbasischirurgie besteht verschiedentlich die Notwendigkeit der Detektion von Liquor von anderen Körperflüssigkeiten. Beim Verdacht auf eine Liquorfistel kann neben dem Gesamtprotein, Glukose und dem aufwendig zu bestimmenden β 2-Transferrin, eine Transferrin-Isoform, dessen elektrophoretische Beweglichkeit sich von β 1-Transferrin unterscheidet, das β -Trace-Protein als spezifischer Liquormarker eingesetzt werden. β -Trace-Protein ersetzt somit die aufwendige Bestimmung von β 2-Transferrin, einer Transferrin-Isoform.

Beta-Trace-Protein

Beta-Trace-Protein ist ein neuer Laborparameter zur Differentialdiagnose einer Liquorfistel. Gebildet wird es vorwiegend im ZNS in den Leptomeningen sowie in geringerem Ausmaß auch im Plexus choroidei und der Oligodendroglia. Außer im Liquor kann Beta-Trace-Protein in geringen Mengen unter anderem auch in anderen Körperflüssigkeiten wie Serum oder Urin nachgewiesen werden.

Auf Grund der hohen physiologischen Konzentrationsunterschiede zwischen Liquor und anderen Körper ist Beta-Trace-Protein für die diagnostische Abklärung einer Liquorrhoe und zur Differenzierung zwischen Nasensekret und Liquor besonders geeignet.

Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion konnten sowohl im Serum und anderen Sekreten leicht erhöhte Beta-Trace-Protein-Kon-

Extravasale Körperflüssigkeiten, Liquor

zentrationen festgestellt werden. Bei bakteriellen Meningitiden wurden in der akuten Phase im Liquor niedrigere Beta-Trace-Protein-Konzentrationen beobachtet, sodass in solchen Fällen die Bestimmung von Beta-Trace-Protein nicht immer sicher diagnostisch verwertbar ist.

Die Untersuchung erfolgt nephelometrisch und ist daher auch automatisierbar.

Normbereich: unter 1,4 mg/l im Serum, über 11,0 mg/l im Liquor, unter 0,25 mg/l im Nasensekret

Interpretation der Ergebnisse

Häufigste Indikation zur Bestimmung von Beta-Trace-Protein ist die Differenzierung zwischen Nasensekret und Liquor bei Verdacht auf Liquorrhoe. Häufig kommen jedoch auch mit Blut vermischte Materialien zur Analyse, die eine Interpretation schwieriger machen.

Bei der Anforderung für Beta-Trace-Protein aus Sekretproben sollte immer gleichzeitig ein Serumröhrchen eingesendet werden. Zur Beurteilung sollte die individuelle Serumkonzentration von Beta-Trace-Protein herangezogen werden, da ein Wert signifikant oberhalb der Serumkonzentration auf eine Rhinoliquorrhoe hinweist.

Unterhalb einer Beta-Trace-Proteinkonzentration im Nasensekret von 0,25 mg/l ist eine Liquorbeimengung unwahrscheinlich. Sobald aber eine sekretorische Komponente hinzukommt (beispielsweise bei Zustand nach Nasen-OP oder Nasenbluten), besteht eine Kontamination mit Beta-Trace-Protein aus dem Serum.

Da Beta-Trace-Protein im Serum deutlich höher konzentriert ist als im Nasensekret, kann eine sichere Liquor-Beimengung erst diagnostiziert werden, sobald die Beta-Trace-Protein-Konzentration in der Nasensekretprobe signifikant über der Beta-Trace-Protein-Konzentration im Patientenserum liegt. Im Bereich einer Beta-Trace-Proteinkonzentration von 0,25-1,0 mg/l ist eine Liquorkontamination nicht sicher auszuschließen, während oberhalb von 1,0 mg/l Beta-Trace-Proteinkonzentration von einer Liquorbeimengung auszugehen ist.

Generell sollte bei entsprechendem klinischem Verdacht und fehlendem Nachweis von Beta-Trace-Protein in der Sekretprobe eine wiederholte Bestimmung innerhalb weniger Tage erfolgen, da in Einzelfällen die Liquorrhoe temporär auftritt.

β2-Transferrin

Die Untersuchung auf β2-Transferrin erfolgt durch elektrophoretische Auftrennung des fraglichen Sekrets auf einem Agarosegel mit anschließendem Blotting auf eine Nitrozellulosemembran (Western blotting).

β2-Transferrin findet sich in Liquor, Amnion- und Synovialflüssigkeit, während β1-Transferrin findet in Serum, Nasen- und Wundsekret, Speichel und Tränenflüssigkeit vorkommt.

Zusatzuntersuchungen zur Liquoridentifizierung

Neben der Bestimmung von Beta-Trace-Protein oder β2-Transferrin aus Sekreten kann als Interpretationshilfe zur Differenzierung zwischen Liquor und anderen Sekreten zusätzlich die Bestimmung von Glukose und Protein aus dem Sekret (Liquorglukose >50 mg/dl, Nasensekretglukose <10 mg/dl und Liquorprotein ca. 40 mg/dl und Nasensekretprotein ca. 300 mg/dl) erwogen werden.

Schädel-Hirn-Trauma

S100, auch als Tunormarker beim Melanom eingesetzt, findet sich auch in den Gliazellen und kann nach einer Hirnschädigung (z. B. nach einem Apoplex oder einem Schädel-Hirn-Trauma (SHT) über den Liquor cerebrospinalis ins Blut gelangen. Ein negativer Nachweis von S100 im Blut hat einen relativ hohen Voraussagewert, dass ein SHT innerhalb weniger Stunden nach dem Unfall ausgeschlossen werden kann.

Ein Nachweis von S100 nach einem fraglichen SHT kann jedoch auch andere Ursachen (z. B. Freisetzung aus Skelettmuskulatur) als eine Schädigung des Gehirns haben und muss daher mittels bildgebender Verfahren bestätigt werden.



Extravasale Körperflüssigkeiten, Synovialanalyse

Synovial-Analysen

Gelenkpunktionen mit anschließender Synovialanalyse sind bei unklaren mit Gelenkerguss einhergehenden Arthropathien indiziert. Aussehen, Zellzahl und Viskosität des Punktats geben erste Hinweise auf die Ursache des Ergusses.

Eine Untersuchung auf Zellen und Kristalle sowie weitere klinisch-chemischen Bestimmungen sind sinnvoll zur Differenzierung eines entzündlichen Ergusses von einem sog. Reizerguss sowie zur ätiologischen Einordnung eines Ergusses.

Untersuchungsmaterial

Optimal ist die Abnahme von 3 bis 5 ml Punktat, aufgeteilt in drei sterile Röhrchen:

- als Antikoagulant für die Zellzählung und Zytozentrifugenausstrich sollte ein EDTA- oder Natriumheparinatröhrchen verwendet werden
- eine native Probe ohne Zusatz zum Nachweis von Kristallen (Uraten, Calciumphosphatkristallen), eines Sediments oder klinisch-chemischer Bestimmungen (Protein, Glucose)
- ein steriles Röhrchen für die bakteriologische Untersuchung

Untersuchung	Normbereich	Bewertung
Aussehen	klar	Gesunde Synovialflüssigkeit ist klar. Bei bakteriellen Gelenkentzündungen ist die Synovialflüssigkeit mehr trüb und gelblich. Bei Gelenktraumata, nicht optimal eingestellter Antikoagulantientherapie sowie Hämophilie kann zu blutiger Gelenkflüssigkeit kommen.
Viskosität	mit einer Kanüle fadenziehend länger als 3 cm	Die Viskosität der Gelenkflüssigkeit ist abhängig von der Konzentration an Hyaluronsäure; bei Entzündungen nimmt der Grad der Viskosität ab.
Leukozyten Granulozyten	50 bis 200/ μ l unter 25%	nicht-entzündliche Gelenksergüsse haben Zellzahlen bis zu 2.000 Zellen/ μ l, während entzündliche Gelenkserkrankungen mit Zellzahlen von 2.000–30.000 Zellen, in seltenen Fällen auch bis 100.000 Zellen/ μ l einhergehen. 2.000 bis 10.000 gering entzündlich 10.000 bis 20.000 mäßig entzündlich 20.000 bis 100.000 hoch entzündlich
Sediment Leukozyten Ragozyten Kristalle Erythrozyten	keine keine keine keine	mononukleäre Zellen überwiegen gewöhnlich Als Ragozyten werden Leukozyten mit zytoplasmatischen Einschlüssen bezeichnet; sie finden sich gehäuft bei entzündlichen Gelenkerkrankungen <i>Urate</i> : intrazelluläres Vorkommen in Makrophagen beweist den akuten Gichtanfall <i>Calciumphosphat-, Calciumpyrophosphat-Kristalle</i> : Calciumkristall-assoziierte Störungen, sog. Pseudogicht Hämorrhagische Blutbeimengungen nach Traumen oder Gelenkfremdkörpern
ANA	negativ	nur relevant, wenn im Plasma negativ, diagnostischer Wert fraglich
Protein	1,0 bis 3,0 g/dl	erhöht sich mit zunehmender Entzündungsaktivität
Glucose	50 - 105 mg/dl	vermindert bei infektiösen Arthritiden (< 20 mg/dl)
Harnsäure	bis 7,0 mg/dl	zusammen mit Uraten deutlicher Hinweis für einen Gichtanfall.



Extravasale Körperflüssigkeiten, Synovialanalyse

Laktat	bis 20 mg/dl	Zunahme bei lokaler Entzündungsaktivität
LDH	bis 200 U/l	eher erhöht bei entzündlichen, normal bis vermindert bei nicht-entzündlichen Gelenkerkrankungen
Rheumafaktor	bis 20 IU/ml	hat nur diagnostischen Aussagewert, wenn im Plasma negativ
C3, C4-Komplement	siehe Befund	vermindert Werte im Vergleich zur Serumkonzentration bei ca. der Hälfte der Patienten mit chronischen Polyarthritiden und kristallinduzierten Arthritiden
Immunglobuline	ca. 50 % der Serumwerte	IgG und IgM sind bei entzündlichen Gelenkerkrankungen erhöht, IgE-Erhöhungen finden sich bei der chronischen Polyarthritiden
Erreger + Resistenz (E+R)	steril	bakterielle Untersuchungen bei Verdacht auf Infektionen, spezielle Nachweise sind erforderlich bei Borrelien, Chlamydien, Neisserien und Viren.

Typische Laborbefunde in der Synovialflüssigkeit bei ausgesuchten Erkrankungen

Gicht	mikroskopischer Nachweis von Uratkristallen (Sensitivität ca 90 %), Leukozyten >5.000/ μ l, überwiegend Granulozyten, der Proteingehalt ist erhöht, die Viskosität gering
septische Arthritis	kultureller Bakteriennachweis, Leukozyten >50.000/ μ l, über 90 % Granulozyten, der Proteingehalt ist erhöht, die Viskosität gering
Chondrocalcinose, Calciumkristall-assoziierte Störungen	mikroskopischer Nachweis von Calciumpyrophosphat- und Calciumphosphatkristallen schwierig, Leukozyten >5.000/ μ l, überwiegend Granulozyten, der Proteingehalt ist erhöht, die Viskosität gering
Gonokokkenarthritis	Leukozyten 10 bis 10.000/ μ l, Gonokokken mikroskopisch im Grampräparat, kulturelle Anzucht zu ca. 50 % möglich, PCR positiv, der Proteingehalt ist erhöht, die Viskosität gering
Borrelien-Arthritis	>25.000 Leukozyten/ μ l, vorwiegend Granulozyten, Borrelien-PCR positiv, der Proteingehalt ist erhöht, die Viskosität gering
Virale Arthritis	Virusnachweis per PCR möglich
reaktive Arthritis	kein kultureller Bakteriennachweis, Leukozyten 500 - 20.000/ μ l, anfangs Granulozyten, später Lymphozyten
Arthrose	Leukozyten <2.000/ μ l, über 75 % Lymphozyten
rheumatoide Arthritis	Rheumafaktor positiv, Leukozyten bis 100.000/ μ l und höher, überwiegend Granulozyten, der Proteingehalt ist erhöht, die Viskosität gering



Extravasale Körpermaterialien, Stuhldiagnostik

Stuhldiagnostik

Laborparameter bei intestinalen Blutungen oder Tumoren

Blut, Hämoglobin

Der Nachweis von okkultem Blut im Stuhl dient neben der Sigmoidoskopie der Frühdiagnose präkanzeröser Veränderungen im Bereich des Kolons und Rektums. In der Regel wird dafür seit langem der Haemocult-Test eingesetzt. Dieser basiert auf der Messung der Peroxidaseaktivität; aufgrund der mangelnden Sensitivität dieses Testes wurde ein wesentlich empfindlicheres Testverfahren entwickelt, in dem neben dem freien Hämoglobin zusätzlich der Hämoglobin-Haptoglobin-Komplex nachgewiesen wird. Auf Grund seiner höheren Empfindlichkeit ist dieses Testverfahren zudem geeignet, kolorektale Karzinome in früheren Stadien, aber auch Polypen des Kolons und Rektums zu erkennen.

M2-Pyruvatkinase (M2-PK),

Ein neuer Test ist der Nachweis der Tumor-Typ M2-Pyruvatkinase (M2-PK), der dimeren Form des Isoenzym Typ M2 der Pyruvatkinase. Sie wird vor allem in proliferierenden Zellen und Tumorzellen gebildet. Die Tumor-M2-PK ist ein wichtiges Enzym für die Regulierung des Tumorstoffwechsels im Körper. Diese dimere Form wird in Phasen erhöhten Zellumsatzes gebildet, von Tumorzellen vermehrt exprimiert und in Körpersekrete abgegeben. Die Tumor-M2-PK sollte immer zusammen mit dem Hämoglobin-Haptoglobin-Komplex bestimmt werden. Ob die M2-PK-Bestimmung als Vorsorgeparameter eingesetzt werden kann, werden weitere Studien zeigen.

Laborparameter bei entzündlichen Darm-erkrankungen

Im Vordergrund der inflammatorischen Diagnostik steht die Untersuchung der Leukozytenproteine PMN-Elastase, Calprotectin, Laktoferrin und Lysozym sowie von Alpha-1-Antitrypsin, Immunglobulin A, Albumin und EDN.

PMN-Elastase

PMN-Elastase wird aus den Granulozyten im Darm freigesetzt; ihre Messung im Stuhl ermöglicht somit den Nachweis von Entzündungsreaktionen im Gastrointestinaltrakt. Entzündungsvorgänge, die mit einer erhöhten Granulozytenbildung oder einem Zerfall dieser Zellen einhergehen, führen zu einer gesteigerten Freisetzung von PMN-Elastase in den Stuhl und ermöglichen den Nachweis von Entzündungsreaktionen im Darmsystem, wie u.a. bei Morbus Crohn oder Colitis ulcerosa.

Calprotectin

Das kalziumbindende Protein Calprotectin ist ein im Stuhl stabiler Leukozytenmarker und wird im Rahmen von Entzündungsreaktionen der gewebeständigen neutrophilen Granulozyten und Makrophagen in den Stuhl freigesetzt. Sein Gehalt im Stuhl ist bei Patienten mit chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen und bei Patienten mit bösartigen Darmtumoren erhöht, wenn gleichzeitig eine entzündliche Komponente besteht, eher unauffällig bei Polypen oder gutartigen Darmtumoren. Es kann ebenfalls zur Unterscheidung des Colon irritabile von chronisch entzündlichen Darmerkrankungen eingesetzt werden.

Lactoferrin und Lysozym

Lactoferrin, ein Glycoprotein, wird auf der Zellmembran aktivierter neutrophiler Granulozyten exprimiert. Bei aktiver Entzündung des Darms infiltrieren Leukozyten die Darmmucosa, dies führt zur Zunahme des Lactoferrins im Stuhl. Lysozym wird von Makrophagen, Monozyten und Granulozyten gebildet. Da Lactoferrin und Lysozym von der unspezifischen zellulären Immunabwehr abstammen, zeigen sie generell das Vorhandensein einer Entzündung an.

Alpha-1-Antitrypsin

Alpha-1-Antitrypsin wird physiologisch überwiegend in der Leber synthetisiert, in den Darm sezerniert und dann mit den Faeces ausgeschieden. Durch Schädigung der Darmschleimhaut kommt es zu einem vermehrten Übertritt in das Darmlumen; somit spiegelt Alpha-1-Antitrypsin den Entzündungszustand der Darmwand, entsprechend dem Eiweißverlust über Wundflächen, im Darm wieder.



Extravasale Körperflüssigkeiten, Stuhldiagnostik

Hauptindikation für die Bestimmung von Alpha-1-Antitrypsin ist die Verlaufskontrolle von Patienten mit M. Crohn oder Colitis ulcerosa, aber auch bei enteralen Eiweißverlusten anderer Genese wie dem Morbus Whipple, der nekrotisierenden Enterokolitis und der Darmtuberkulose. Hohe Werte von Alpha-1-Antitrypsin im Stuhl weisen auf eine weitere räumliche Ausdehnung der Erkrankung hin. Als Verlaufskontrolle kann die Bestimmung von Alpha-1-Antitrypsin die Therapiesteuerung erleichtern.

Immunglobulin A

Immunglobulin A (IgA) befindet sich auf den Schleimhäuten des Bronchial- und Gastrointestinaltrakts. Patienten mit entzündlichen Darmerkrankungen (M. Crohn, Colitis ulcerosa) haben erhöhte Konzentration von IgA im Stuhl, die mit der Schwere der Darmwandläsion korrelieren können. Die IgA-Konzentration im Stuhl gibt somit einen Hinweis auf die lokale Aktivierung des Schleimhaut-Immunsystems.

Albumin

Albumin ist bei Gesunden im Stuhl lediglich in Spuren nachweisbar. Bei Blutungen und besonders bei entzündlichen Darmerkrankungen findet sich oft eine höhere Konzentration im Stuhl, die als Maß für den Plasmadurchtritt ins Darmlumen dient.

EDN (Eosinophil-Derived Neurotoxin)

EDN ist ein kationisches, von aktivierten Eosinophilen freigesetztes Glykoprotein mit starken zytotoxischen Eigenschaften, das bei der Abwehr von Erregern beteiligt ist. Es wird insbesondere in solchen Organen freigesetzt, die als Eintrittspforte für Erreger dienen können. Daher weist eine Anhäufung von EDN im Gastrointestinaltrakt auf eine Entzündung hin. Die Messung von EDN im Stuhl kann dem Nachweis einer chronischen Entzündung wie Colitis ulcerosa und Morbus Crohn dienen.

Laborparameter für das Maß der Pankreasfunktion

Pankreaselastase

Die Bauchspeicheldrüse produziert eine große Zahl von Verdauungsenzymen, die der Fett-, Eiweiß- und Kohlenhydratverdauung dienen. Für die Hydrolyse der Kohlenhydrate ist die Amylase, für die Verdauung der Fette sind u.a. Lipasen, Colipasen und Phospholipasen und für die Resorption der Eiweiße sind Proteasen, z.B. Trypsine, Chymotrypsine und Elastasen notwendig. Dabei zeichnet sich die Pankreaselastase durch einige besondere Eigenschaften aus. Sie verbindet sich mit Gallensalzen und Neutralsteroiden und übernimmt so die Rolle eines Transportproteins für Cholesterin und seiner Abbauprodukte. Auf Grund ihrer außergewöhnlichen Stabilität übersteht sie die Darmpassage und ist im Stuhl als Enzym quantitativ zu erfassen. Daher ist ihre Konzentration im Stuhl ein zuverlässiges Maß der exokrinen Pankreasfunktion und der klassischen Chymotrypsinbestimmung deutlich überlegen.

Chymotrypsin

Chymotrypsin wird wie die Elastase ins Duodenum sezerniert, ein geringer Anteil wird an Stuhlpartikel gebunden und mit ihnen ausgeschieden. Wiederholt erniedrigte Chymotrypsinwerte weisen auf eine Pankreasinsuffizienz hin. Untersuchung wird heutzutage nicht mehr verwendet.



Extravasale Körperflüssigkeiten, Aszites

Aszites

Häufigste Ursachen für einen Aszites, einer Flüssigkeitsansammlung in der Bauchhöhle, sind Leberzirrhose, hepatozelluläres Karzinom, bakterielle Peritonitis und Peritonealkarzinose. Aufgrund der unterschiedlichen therapeutischen Konsequenzen ist eine Differenzierung in benignen/portalen, infektiionsbedingten sowie malignen Aszites sinnvoll.

Die häufigste Ursache des benignen Aszites, die Leberzirrhose, wird zum überwiegenden Teil durch Alkoholabusus, zum geringeren Teil, ca. 15 %, durch Virushepatitiden, ganz selten durch eine Pankreatitis oder eine Leberautoimmunerkrankung verursacht.

Ein infektiions-bedingter Aszites findet sich bei ca. 20 % der im Krankenhaus aufgenommenen Patienten.

Der maligne Aszites ist durch das Auftreten einer Peritonealkarzinose bzw. durch die Infiltration eines malignen Tumors in die Bauchhöhle definiert. Ursächlich hierfür sind zu ca. einem Drittel Magenkarzinome, zu ca. einem Viertel Ovarialkarzinome sowie Mamma-, Nieren, Uteruskarzinome und Karzinome unbekannter Provenienz. Die folgenden Aufstellungen zeigen vereinfacht verschiedene Aszitesformen und ihre labordiagnostischen Besonderheiten.

Differenzierung zwischen malignem und benignem/portalem Aszites

<i>Messgröße im Aszites</i>	<i>Einheit</i>	<i>benigne/portal</i>	<i>maligne</i>
Leukozyten	Zellen/ μ l	<500	>500
Neutrophile	Zellen/ μ l	<250	>250
Eosinophile	%	*	>10
Cholesterin	mg/dl	< 45	> 45
CEA	μ g/l	< 2,5	< 2,5
Differenz Serum- – Aszites-Albumin	mg/dl	< 1100	>1100
Gesamtprotein	g/dl	< 3	> 3
LDH	U/l	< 200	> 200
LDH-Quotient Serum/Aszites		< 0,6	> 0,6
Ferritin	ng/ml	< 150	> 160
Nachweis maligner Zellen		negativ	positiv

* Ein Anteil von mehr als 10 % Eosinophiler weist auf eine allergische, parasitäre, autoimmunologische, TBC-bedingte oder maligne Erkrankung hin.

Differenzierung zwischen entzündlichem und malignem Aszites

<i>Messgröße im Aszites</i>	<i>Einheit</i>	<i>entzündlich</i>	<i>nicht entzündlich</i>
Leukozyten	Zellen/ μ l	>1000	<1000
Neutrophile	Zellen/ μ l	>500	<500
Lactat	mg/dl	>50	<30
Glucose	mg/dl	<50	>90
CEA	μ g/l	< 2,5	> 2,5
pH-Wert		<7,3	>7,4
Bakteriennachweis		positiv	negativ



Extravasale Körperflüssigkeiten, Aszites

Befundkonstellation bei chylösem Aszites

<i>Messgröße im Aszites</i>	<i>Einheit</i>	<i>chylös</i>
Triglyceride	mg/dl	>110
Chylomikronennachweis		* positiv
Differenz Serum- – Aszites-Albumin	mg/dl	< 1100

* Im Zweifel kann eine Lipoprotein-Elektrophorese zum Nachweis der Chylomikronen eingesetzt werden.

Befundkonstellation bei pankratogenem Aszites

<i>Messgröße im Aszites</i>	<i>Einheit</i>	<i>pankreatogen</i>
Amylase	U/l	>220
Quotient Aszites/Serum-Amylase		>2
Gesamtprotein	g/dl	< 2,5
Lipase	U/l	>120

Für eine weiterreichende und genauere Beurteilung der einzelnen Laborparameter bei den verschiedenen Aszitesformen empfiehlt sich das Studium der entsprechenden Fachliteratur (beispielsweise L. Thomas, Labor und Diagnose, s. Literatur).



Extravasale Körperflüssigkeiten, Pleurapunktat

Pleurapunktat

Unter Pleurapunktaten versteht man Flüssigkeitsansammlungen im Pleuraspalt. Bei stationären Patienten findet man kardial bedingte, entzündliche oder maligne Ergüsse jeweils zu ca. 30 %, für den restlichen Anteil sind Leberzirrhosen, monoklonale Gammopathien und andere Erkrankungen verantwortlich.

Die Charakterisierung des Pleurapunktates beruht auf dem sog. Transsudat-Exsudat-Modell.

Die mit Abstand häufigste Ursache eines Transsudates ist die dekompensierte Herzinsuffizienz, ganz selten auch eine Leberzirrhose oder schwere Nierenerkrankungen.

Exsudate entstehen im Wesentlichen neoplastisch, entzündlich infektiös durch Infekte oder entzündlich nichtinfektiös durch Lungenembolien oder Autoimmunerkrankungen.

Beim Chylothorax, der häufig durch ein Trauma, aber auch durch Tumore u. a. entstehen kann, sieht man makroskopisch eine deutliche Trübung des Punktats. Die Messung von Cholesterin und Triglyceriden in einer einer zeitgleich gewonnenen Serumprobe erlaubt die Diagnose.

Bereits das Aussehen des Pleurapunktates gibt erste Hinweise auf eine mögliche Genese.

Hell, strohfarben: nicht entzündliches Transsudat

Trüb serös: entzündlich exsudativ

Blutig: Lungenembolie, -infarkt, Trauma, Tumor

Milchig: Chylothorax (traumatisch, spontan)

Weißlich eitrig: Empyem

Grünlich: gallehaltiger Cholethorax

Punktate gelten als Exsudate, wenn entweder der Gesamtproteinquotient (Punktat / Serum) größer 0,5 oder der LDH-Quotient (Punktat / Serum) größer 0,6 ist. Bei Transsudaten (Ursache: z.B. Herzversagen, Nephrose, Zirrhose) ist keine weitere Labordiagnostik erforderlich.

Bei Exsudaten sollte sich neben zytologischen und mikrobiologischen Untersuchungen die Bestimmung von Glukose, Lipase, Amylase, Leukozyten, ANA und ausgesuchten Tumormarkern anschließen.

Verminderte Glucosewerte (<60 mg/dl) finden sich u. a. bei TBC, Malignomen und Autoimmunerkrankungen, erhöhte Lipase- (>60 U/l) und Amylasewerte (>100 U/l) bei einer Pankreasaffektion, ANA-Titer von größer 1:320 z. B. beim L.E., erhöhte Neutrophilenwerte (normal < 10%) bei akuten Prozessen (z. B. Pneumonie, Infarkt), erhöhte Tumormarker-Werte (insbesondere CEA, aber auch Cyfra 21-1 NSE, CA 15-3, CA 19-9, CA 125 und SCC) bei entsprechenden Tumoren (Tumorzytologie erforderlich).

Typische Befundkonstellation eines Chylothorax * im Pleurapunktat

Messgröße	Einheit	Chylothorax
Triglyceride	mg/dl	> 100
Cholesterinquotient (Punktat / Serum)		< 1
Triglyceridquotient (Punktat / Serum)		> 1

* Im Zweifel kann eine Lipoprotein-Elektrophorese zum Nachweis der Chylomikronen eingesetzt werden.

Differenzierung zwischen Transsudat und Exsudat im Pleurapunktat

Messgröße	Einheit	Transsudat	Exsudat
Gesamtprotein	g/dl	< 3,0	> 3,0
Gesamtproteinquotient (Punktat / Serum)		< 0,5	> 0,5
LDH	U/l	< 200	> 200
LDH-Quotient (Punktat / Serum)		< 0,6	> 0,6
Differenz Serum- – Punktatalbumin	mg/dl	< 1200	> 1200
Cholesterin	mg/dl	< 60	> 60



Extravasale Körperflüssigkeiten, Peritonealflüssigkeit

Peritonealflüssigkeit

Die Peritonealflüssigkeit ist eine durch Transsudation des Peritoneums gebildete Körperflüssigkeit.

Peritonealflüssigkeit wird mit Hilfe einer Douglas-Punktion oder durch eine Laparoskopie gewonnen.

Von besonderer Bedeutung sind Laboruntersuchungen in dem Peritonealdialysat von Patienten mit CAPD (kontinuierliche ambulante Peritonealdialyse). Bereits das Aussehen der Peritonealflüssigkeit gibt erste Hinweise auf eine mögliche Genese.

Trüb: primäre bakterielle Infektion, Peritonitis bei Appendizitis, Pankreatitis, Darmeinklemmung, Darmverschlingung, Rückfluss bei Peritonealdialyse;

grünlich gallenfarben: perforiertes Duodenalulkus, Darmperforation, Cholezystitis, perforierte Gallenblase, akute Pankreatitis, Mesenterialinfarkt;

milchig: Chylöser Erguss durch Verletzung/Blockade des Ductus thoracicus, z. B. durch Tuberkulose, Lymphome, Leberzirrhose u.a.

blutig: Bauchtrauma, Mesenterialinfarkt

Zellen

Leukozyten < 300/µl, bei Infektionen finden sich Werte über 1000/µl (Neutrophile > 75 %)

Eosinophile < 10 %; erhöhte Werte bei Wurmerkrankungen, Autoimmunerkrankungen oder Allergien, aber auch bei intermittierender CAPD

Eosinophile > 100/µl bei negativer Bakterienkultur, v.a. okkulte Pilzinfektion

Eosinophile < 100/µl bei positiver Bakterienkultur, v.a. bakterielle Peritonitis

Erythrozyten < 10.000/µl, kein Hinweis auf intraperitoneale Blutung

Tumorzellen positiv bei kolorektalem Karzinom, Pankreaskarzinom oder Magenkarzinom

mikrobiologische Anzucht (u.a. E.coli, Staphylokokken, Streptokokken, Klebsiellen, Gonokokken, Mykobakterien, Pilze u. a.)

Amylase: Werte > 110 U/l und Lipase > 60 U/l bei akuter Pankreatitis, Pankreastrauma oder Pankreaszyste;

Alkalische Phosphatase: Bei isolierten Dünndarmverletzungen finden sich über viermal so hohe Aktivitäten wie im Serum

Bilirubinnachweis: Beteiligung der Galle bzw. der Gallenwege

Ammoniak: Werte > 300 µg/dl bei perforiertem Duodenalulkus, perforiertem Appendix, Darminterponaten, Darmschlingen

Gesamteiweiß: normal > 4 g/dl

LDH: Werte über dem Serumspiegel von LDH bei isolierten Verletzungen der Leber

HCG: bei Extrauterin-Gravidität höhere HCG-Aktivität als im Serum



Extravasale Körperflüssigkeiten, Speichel

Speichelmessungen

Täglich produziert der Mensch ca. 1,5 bis 2 Liter Speichel. Die Messung bestimmter Parameter im Speichel hat in bestimmten Randbereichen der Medizin zunehmend Interesse gefunden. Der Grund hierfür ist neben der nicht-invasiven und damit für den Patienten angenehmen Probenahme das durch den Speichelfluss bedingte sehr schnelle Ansprechen der Spiegel verschiedener Indikatormoleküle auf physiologische Veränderungen. Dadurch können umweltbedingte Effekte, z. B. Stress, auf den Patienten, aber auch der Nachweis von Drogen, direkt erfasst werden.

Ein weiteres Einsatzgebiet ist die Zahnmedizin, wobei hier die Probenahme eine besonderen Sorgfalt benötigt.

Zur Gewinnung von Speichelproben dienen spezielle Speichelsammelröhrchen (Salivette Sarstedt) oder Filterpapier. Mit solchen Systemen können einfach genügende Mengen an Speichel für laborchemische Analysen gewonnen werden.

Für folgende Untersuchungen sind Speichelproben grundsätzlich geeignet:

Immunglobulin A (IgA)

Physiologische Funktion von IgA als sekretorischem Antikörper ist die Inaktivierung von Krankheitserregern in der Mundhöhle. Damit ist IgA ein Marker für den Immunstatus in der Mundhöhle.

Cortisol

Als physiologisches „Stress-Hormon“ hat es eine entzündungshemmende und immunsuppressive Wirkung. Speichelcortisol ist an kein Transportprotein gebunden und korreliert gut mit dem freien Cortisol im Serum, welches nur mit aufwendigen Methoden bestimmbar ist.

α -Amylase

Die physiologische Funktion der Amylase ist der enzymatische Abbau von Stärke in der Nahrung. Niedrige Amylase-Spiegel im Speichel sollen auf „Stress“ hinweisen. Hohe Enzymkonzentrationen weisen auf eine Parotitis hin.

Phenytoin/Antikonvulsiva

Die Konzentration von Phenytoin/Antikonvulsiva im Speichel korreliert sehr gut mit seiner freien Serumkonzentration. Daher wird diese Methode in speziellen pädiatrischen Fällen, wo die Blutentnahme problematisch ist, eingesetzt.

Drogen

Grundsätzlich besteht die Möglichkeit eines Drogenabusus von Barbituraten, Benzodiazepinen, Cannabinoiden, Cocain, Opiaten, Amphetaminen und Äthanol, bringt aber keinen diagnostischen Gewinn gegenüber Urinuntersuchungen.

Kaugummitest

Zur Erkennung eines toxischen Abriebs aus Amalgamfüllungen dient der sogenannte Kaugummitest wobei die Festlegung von Grenzwerten z. T. problematisch ist.

aMMP-8, Entzündungsmarker und Indikator der Gewebedestruktion

In der Pathogenese der Parodontitis sind die Bakterien des dentalen Biofilms eine wichtige Rolle spielen. Diese werden im Rahmen der Immunreaktion von Gewebemakrophagen phagozytiert und rufen eine Entzündungsreaktion hervor. Es kommt zur Ausschüttung von Interleukin-1 und Tumornekrosefaktor- α in den Makrophagen sowie des Enzyms Metallomatrixproteinase 8 (MMP-8) in den Granulozyten. Die aktive Form von MMP-8 zerstört das Kollagenase-netzwerk des Parodonts. MMP-8 ist somit mitverantwortlich für den Abbau des Parodonts.

Nachweis von Parodontitis-Markerkeimen

Klinische Untersuchungen haben gezeigt, dass sich in der Tiefe von Zahntaschen entwickelnde fakultative und obligate Anaerobier eng mit der Ausbildung einer progredienten Parodontitis vergesellschaftet sind. Sie werden deshalb als Leitkeime für eine Parodontitis bezeichnet. Zur Probenahme werden Papierspitzen in die relevanten Taschenbereiche möglichst bis zum Fundus eingeführt und dort für ca. 10 Sekunden belassen. Die Identifizierung der Parodontitis-Leitkeime von den Papierspitzen erfolgt mittels PCR.



Extravasale Körperflüssigkeiten, BAL

Zelldifferenzierung in der BAL

Eine Möglichkeit der Differentialdiagnostik interstitieller Lungenerkrankungen besteht in der Analyse der Lymphozytensubpopulation in der BAL. Ein deutlich erhöhter CD4/CD8-Quotient spricht für eine aktive Sarkoidose der Lunge, leicht erhöhte Werte für eine inaktive Sarkoidose. Verminderte CD4/CD8-Quotienten finden sich bei der exogen-allergische Alveolitis, der Bronchiolitis obliterans mit organisierender Pneumonie und bei allen Erkrankungen mit bereits im Blut verminderten CD4/CD8-Quotienten.

Bei der BAL (Bronchoalveoläre Lavage) werden ca. 100 ml sterile, physiologische Kochsalzlösung bronchoskopisch instilliert und wieder aspiriert.

Die so gewonnene Flüssigkeit stellt ein wertvolles Probenmaterial dar, welches für verschiedene Erregernachweise sowie zytologische und proteinchemische Untersuchungen entscheidende differentialdiagnostische Hinweise geben kann.

Mittels speziell angefertigter Zytozentrifugenpräparate lassen sich neben der Gesamtzellzahl auch die prozentualen Anteile von Granulozyten, Eosinophilen, Lymphozyten und Makrophagen bestimmen, die typisch für verschiedene pulmonale Krankheitsbilder sowie deren Verlaufskontrolle sind.

Referenzbereiche der Differentialzytologie in der Bronchoalveolären Lavage (BAL)

Zellen	Normalbereich
Makrophagen	>85 %
Lymphozyten	<12 %
Granulozyten	<3 %
Eosinophile Granulozyten	< 1 %
CD-Marker	Normalbereich
B-Zellen (CD19+)	<5 %
T-Zellen (CD3+)	62-84 %
Helfer T-Lymphozyten (CD4+)	39-71 %
Zytotoxische T-Lymphozyten (CD8+)	20-40 %
CD4/CD8-Quotient	1.0-3.5
Natürliche Killer (NK)-Zellen (CD16+/CD56+,CD3-)	0-14 %
aktivierte T-Zellen (CD3+/HLADR+)	<10 %
Natürliche Killer-T-Zellen (CD16+/CD56+,CD3+)	<2



Drogennachweis

Drogennachweis

Grundsätzlich bestehen verschiedene Möglichkeiten, den Nachweis eines Drogenmissbrauchs zu erbringen. Es gibt deutliche Unterschiede in der Aussagekraft toxikologischer Untersuchungen in Blut und Urin einerseits sowie an Haaren andererseits. Positive Drogenbefunde anhand eines alleinigen Immunoassay-Ergebnisses sind juristisch nicht aussagefähig. Deshalb ist das Prinzip einer Screening- und Bestätigungsanalyse für den Nachweis eines Drogenkonsums für Cannabis, Cocain, Opiate, Amphetamine, Barbiturate und Benzodiazepine für gerichtsrelevante Untersuchungen vorzunehmen. Als Screening-Methode werden immunologische Methoden eingesetzt, die weitgehend nur für Urin als Probenmaterial validiert sind. Als Bestätigungstest dienen aufwendige gaschromatographische bzw. massenspektrometrische Analysen, die bei gleicher Sensitivität deutlich spezifischer sind.

Grundsätzlich ist Urin das geeigneteste Untersuchungsmaterial. Die Konzentrationen der Substanzen sowie deren Stoffwechselprodukte sind in höheren Konzentrationen vorhanden, zudem ist die Probenvorbereitung im Blut wesentlich komplexer. Noch Stunden aber auch mehrere Tage später kann man nach Konsum noch Drogen feststellen, bei gewohnheitsmäßigem Cannabiskonsum sogar mehrere Wochen später. Um absichtliches Vertauschen und andere Manipulationen (Verdünnen) des Probenmaterials zu verhindern, ist es ratsam, die Urinabnahme zu beaufsichtigen.

Blutuntersuchung: Vorteile bei Blutproben sind in der Aktualität der analytischen Aussage sowie einer objektivierbaren Aussage über die damit verbundene Beeinflussung ähnlich der Alkoholbestimmung im Blut. Man kann nur wenige Stunden danach, ausgenommen bis 24 Std nach Aufnahme, bei Cannabis einen Konsum feststellen.

Haaranalyse: Diese ist dann sinnvoll, wenn man auch nach mehreren Monaten noch einen Konsum feststellen möchte. Je länger die Haare sind, desto länger ist der Zeitraum für die Beurteilung eines fraglichen Drogenkonsums. Haare wachsen

durchschnittlich ca. 1 cm pro Monat und lassen somit über die Aufnahme der Zerfallsprodukte der Drogen über den Blutkreislauf des Körpers Rückschlüsse auf Monate zu.

<i>Substanz</i>	<i>Nachweiszeit</i>
<i>Amphetamine (Black Birds, Dixies Ice, Pep Pills)</i>	<i>2-4 Tage im Urin, ca. 6 Stunden im Blut</i>
<i>Benzodiazepine</i>	<i>bis 2 Wochen im Urin mehrere Stunden bis max. 2 Tage im Blut</i>
<i>Cannabinoide (Marihuana, Haschisch)</i>	<i>Gelegenheitsraucher : bis 10 Tage im Urin Chronische Konsumenten: bis 30 Tage im Urin bis zu 12 Stunden im Blut</i>
<i>Barbiturate</i>	<i>3 Tage im Urin einige Stunden bis Tage im Blut</i>
<i>Cocain-Metab. (Crack)</i>	<i>2-3 Tage im Urin 12 Stunden im Blut mehrere Monate in den Haaren</i>
<i>Ecstasy</i>	<i>2-4 Tage im Urin ca. 6 Stunden im Blut mehrere Monate in den Haaren</i>
<i>Liquid Ecstasy GABA</i>	<i>bis 12 Stunden im Urin bis 6 Stunden im Blut</i>
<i>LSD</i>	<i>2-3 Tage im Urin einige Stunden im Blut</i>
<i>Methadon</i>	<i>1-3 Tage im Urin bis 2 Tage im Blut</i>
<i>Opiate</i>	<i>2-3 Tage im Urin bis 8 Stunden im Blut</i>



Therapeutisches Drug Monitoring

Therapeutisches Drug Monitoring

Als „Therapeutisches Drug Monitoring (TDM)“ wird die Bestimmung der Blutspiegel von Medikamenten und ggf. auch seiner Metabolite für die Optimierung der Pharmakotherapie bezeichnet. Der Blutspiegel eines Medikaments folgt den Gesetzen der Pharmakokinetik, -dynamik und -genetik. Zweck des „Therapeutischen Drug Monitorings“ ist die Kontrolle der Patienten-Compliance, die Sicherstellung der adäquaten Dosierung sowie das Erkennen einer im toxischen Bereich liegenden Dosierung.

Endogene Faktoren, die den individuellen Medikamentenspiegel beeinflussen, sind Resorptionsrate, Verteilungsvolumen des Medikaments im Körper, Geschwindigkeit der Verstoffwechslung, Ausscheidungsrate sowie mögliche Interaktionen mit anderen Medikamenten.

Exogenen Faktoren, die die Messergebnisse beeinflussen, sind das Zeitintervall seit der letzten Medikamenteneinnahme, die Dosis und Applikationsform des Medikaments sowie die ordnungsgemäße Abnahme und Lagerung der Probe.

Die Blutentnahme sollte möglichst im steady-state erfolgen, das nach Behandlung mit einer konstanten Dosis über ca. fünf Halbwertszeiten erreicht sein sollte. Bezüglich des Zeitpunkts der Abnahme unterscheidet man zwischen der maximal möglichen Serumkonzentration (Peakwert), ca. 1-5h nach der Einnahme, oder - direkt vor Einnahme der nächsten Dosis - der minimalen Serumkonzentration (Talwert). Blutentnahmen zur gleichzeitigen Messung der minimalen und maximalen Serumkonzentration sind bei solchen Arzneimitteln, die einen engen therapeutischen Bereich und eine (Aminoglykoside, kurze Halbwertszeit Antiarrhythmika, Theophyllin, antiretrovirale Wirkstoffe u.a.) aufweisen, von besonderer Bedeutung.

Messverfahren

Die Bestimmungsmethoden müssen eine ausreichende Sensitivität haben, die Messergebnisse schnell vorliegen. Verwendet werden in der Regel immunologische (Enzym-Immunoassay, Mikropartikel-Immunoassay) oder chromatographische (HPLC, GC) Verfahren.

Darreichungsform

Bei der intravenösen Gabe von Medikamenten muss die initiale Verteilungsphase bis zur Blutentnahme abgewartet werden. Sie beträgt bei den meisten Medikamenten ein bis zwei, bei Digoxin und Digitoxin 6 bis 8 Stunden.

Medikamente

Empfohlen wird die Kontrolle des Blutspiegels bei folgenden Medikamentengruppen:

Analgetika wie Paracetamol oder Flurpirin

Antiarrhythmika wie Amiodaron, Chinidin, Flecainid, Lidocain

Antibiotika, wie Aminoglykoside oder Vancomycin

Antidepressiva wie Amitriptylin oder Clomipramin

Antiepileptika, insbesondere Carbamazepin, Diazepam, Ethosuximid, Lamotrigin, Oxcarbazepin, Phenytoin, Primidon (Phenobarbitat), Sultiam, Valproinsäure

Chemotherapeutika, insbesondere Methotrexat, 5-Fluorouracil (Patienten mit DPD-Mangel)

Herzglykoside wie Digitoxin und Digoxin

Immunsuppressiva wie Cyclosporin A, Sirolimus oder Tacrolimus

Neuroleptika wie Clozapin oder Haloperidol

Spasmolytika wie Theophyllin

Antiretrovirale Wirkstoffe wie Efavirenz, Etravirin, Nevirapin, Atazanavir, Darunavir, Fosamprenavir (Amprenavir), Indinavir, Lopinavir, Nelfinavir, Ritonavir, Saquinavir und Tipranavir

Indikationen für TDM sind:

Verdacht auf Nichteinnahme der verordneten Medikamente (Compliance-Kontrolle)

Kein oder ungenügendes Ansprechen trotz klinisch üblicher Dosis; (Resistenzentwicklung bei Antibiotika bedenken)

Ausgeprägte Nebenwirkungen trotz klinisch üblicher Dosis

Kombinationsbehandlungen mit Medikamenten mit bekanntem Interaktionspotential



Therapeutisches Drug Monitoring

Rezidiv der Erkrankung unter Erhaltungsdosis
Bekannte pharmakogenetische Besonderheiten
Dialysepatienten
Kinder, Jugendliche, Schwangere, Alterspatienten
Forensische Indikationen

Halbwertszeiten beziehen sich vornehmlich auf die Monotherapie. Bei Komedikation mit Enzyminduktoren sind bei vielen Medikamenten deutlich kürzere Halbwertszeiten, bei Komedikation mit Enzyminhibitoren deutlich verlängerte HWZ zu erwarten.

Analgetika

Flupirtin (Katadolon®)

Probenmaterial
Abnahmehinweise

2 ml Serum

Bestimmung des max. Spiegels: ca. 1-3 Stunden nach Medikamenteneinnahme; Bestimmung des Talspiegels: vor der nächsten Medikamenteneinnahme

Therapeutischer Bereich
Beurteilung

0,5 - 1,5 mg/l, toxischer Bereich: > 3,0 mg/l

Analgetikum mit einer HWZ von 7-11 Stunden; Flupirtin kommt insbesondere bei akuten und chronischen Muskelschmerzen zum Einsatz..

Paracetamol (Phenacetin, Acetaminophen)

Probenmaterial
Abnahmehinweise

2 ml Serum

Die Abnahme darf frühestens 4 Stunden nach Einnahme erfolgen, um eine sinnvolle Vorhersage der Toxizität zu ermöglichen.

Therapeutischer Bereich

10-25 mg/l

toxischer Bereich:

>50 mg/l (12 h post dose)

>100 mg/l (8 h post dose)

>200 mg/l (4 h post dose)

Beurteilung

Analgetikum mit dem Risiko einer schweren Leberschädigung

Propyphenazon (Saridon®)

Probenmaterial
Abnahmehinweise

2 ml Serum

Bestimmung des maximalen Spiegels ca. 1-3 Stunden nach Medikamenteneinnahme, Bestimmung des Talspiegels vor der nächsten Medikamenteneinnahme

Therapeutischer Bereich
Beurteilung

1,5 - 3,5 mg/l

Salicylate

Probenmaterial
Abnahmehinweise

2 ml Serum

Bestimmung des max. Spiegels ca. 1-3 Stunden nach Medikamenteneinnahme, Bestimmung des Talspiegels: vor der nächsten Medikamenteneinnahme

Therapeutischer Bereich

bis 50 mg/l, (bei Rheumatherapie) bis 250 mg/l

toxischer Bereich > 300 mg/l



Therapeutisches Drug Monitoring

Indometacin (Amuno®)

Probenmaterial	2 ml Serum
Abnahmeinweise	Bestimmung des max. Spiegels ca. 1-3 Stunden nach Medikamenteneinnahme, Bestimmung des Talspiegels vor der nächsten Medikamenteneinnahme
Therapeutischer Bereich	0,8 - 2,5 mg/l toxischer Bereich: ab 4.0 mg/l
Beurteilung	Analgetikum mit einer HWZ von 7-11 Stunden; Flupirtin kommt insbesondere bei akuten und chronischen Muskelschmerzen zum Einsatz.

Antiarrhythmika

Amiodaron (Cordarex®)

Probenmaterial	2 ml Serum
Abnahmeinweise	Die Bestimmung des Spitzenspiegels erfolgt ca. 5-7 Stunden nach Medikamenteneinnahme, die des Talspiegels vor der nächsten Medikamenteneinnahme.
Therapeutischer Bereich	Amiodaron plus Desethylamiodaron: 1 – 3,0 mg/l Toxischer Bereich für Amiodaron + Metabolit: > 5,0 mg/l
Beurteilung	Die Halbwertszeit (HWZ) beträgt ca. 20-60 Tage. Nebenwirkungen: Tachyarhythmien, Schilddrüsenfunktionsstörung, Neuropathie, Tremor, Hautverfärbung, Muskelschwäche. Bei gleichzeitige Einnahme von Digitoxin, Warfarin, Chinidin, Procainamid oder Phenytoin kann sich der Amiodaronspiegel erhöhen.

Chinidin

Probenmaterial	2 ml Serum
Abnahmeinweis	Bestimmung des max. Spiegels: ca. 1-3 Stunden nach Medikamenteneinnahme Bestimmung des Talspiegels: vor der nächsten Medikamenteneinnahme
Therapeutischer Bereich	1 - 5,0 mg/l, toxischer Bereich: > 6 mg/l
Beurteilung	HWZ: 6-7h; bei Komedikation mit Digoxin wird auf die Erhöhung der Plasmakonzentration von Digoxin hingewiesen.

Flecainid (Tambocor®)

Probenmaterial	1 ml Serum
Abnahmeinweise	Blutentnahme vor der nächsten Medikamenteneinnahme (Talkonzentration)
Therapeutischer Bereich	Tal: 0,2-0,80 mg/l, toxischer Bereich: ab 1 mg/l
Beurteilung	Die HWZ = 10-20 Stunden (orale Gabe). Nach ca. 4-5 Tagen ist das steady state erreicht.



Therapeutisches Drug Monitoring

Lidocain (z.B. Xylocain®)

Probenmaterial	1 ml Serum
Abnahmehinweise	Blutentnahme während der laufenden Infusion empfohlen
Therapeutischer Bereich	1,5 - 5,0 mg/l, toxischer Bereich: > 7,0 mg/l Letaler Bereich: > 10,0 mg/l
Beurteilung	Die HWZ beträgt ca. 45 min. bei i.v.-Gabe. Bei Lebererkrankungen ist die Lidocain-Clearance vermindert.

Antibiotika

Gentamicin (Refobacin®)

Probenmaterial	1 ml Serum
Abnahmehinweise	Die Entnahme des Talspiegels erfolgt direkt vor der nächsten Gabe, die des Spitzenspiegels: ca. 30 Minuten nach i.v.-Gabe
Besonderheiten	zusätzlich sinnvoll Bestimmung von Cystatin C zur Überprüfung der Nierenfunktion
Therapeutischer Bereich	Tals: 0,3 - 2 mg/l, Gipfel: 5,0 - 10,0 mg/l, toxischer Bereich: > 10,0 mg/l
Beurteilung	Die HWZ beträgt für: Neugeborene: 2 - 9 Stunden < 30 Jahre: 0,5 - 3 Stunden > 30 Jahre: 1,5 - 15 Stunden Gentamycin ist ototoxisch und nephrotoxisch.

Tobramycin (Gernebecin®)

Probenmaterial	1 ml Serum
Abnahmehinweise	Die Entnahme des Talspiegels erfolgt direkt vor nächster Gabe, die des Spitzenspiegels ca. 60 Minuten nach i.v.-Gabe
Zusätzlich sinnvoll	Cystatin C zur Überprüfung der Nierenfunktion
Therapeutischer Bereich	Tal: 0,5 - 2 mg/l, Gipfel: 5,0 - 10,0 mg/l Toxischer Bereich: ab 10,0 mg/l
Beurteilung	Die HWZ beträgt für Neugeborene: 2,0-9,0 Stunden < 30 Jahre: 0,5-3,0 Stunden, > 30 Jahre: 1,5-15,0 Stunden Nierenschäden können zu toxischen Konzentrationen führen.

Vancomycin

Probenmaterial	1 ml Serum
Abnahmehinweise	Die Entnahme des Talspiegels erfolgt direkt vor nächster Gabe, die des Spitzenspiegels ca. 60 Minuten nach i.v.-Gabe
Besonderheiten	zusätzlich sinnvoll Bestimmung von Cystatin C zur Überprüfung der Nierenfunktion



Therapeutisches Drug Monitoring

Therapeutischer Bereiche	Für die Tal-Konzentration gilt im steady-state (vor der vierten Infusion) der Bereich 15-20 mg/l bei einem Dosierungsintervall von 8-12h und einer normalen GFR von 70 bis 130 ml/min (Guidelines:Clin Infect Dis 2009;49:325-327).
Beurteilung	Toxischer Bereich: > 80 mg/l Die HWZ beträgt ca.1.3 h, der Metabolit ca.15 Stunden (für Kinder 2-3 Stunden). Nierenschäden können zu toxischen Konzentrationen führen.

Ceftazidim (Fortum®)

Probenmaterial	1 ml Serum
Abnahmehinweise	Die Entnahme des Talspiegels erfolgt direkt vor nächster Gabe, die des Spitzenspiegels ca. 60 Minuten nach i.v.-Gabe
Therapeutischer Bereiche	Tal: 20,0 - 40,0 mg/l, Gipfel: 50,0 - 200,0 mg/l
Beurteilung	Die HWZ von Ceftazidim beträgt ca. 2 Stunden.

Antidepressiva

Amitriptylin (Amineurin®)

Probenmaterial	2 ml Serum
Abnahmehinweise	Blutentnahme vor der nächsten Medikamenteneinnahme bestimmt wird die Summe aus Amitriptylin und dem aktiven Metaboliten Nortriptylin
Besonderheiten	50 -300 µg/l, tox. Bereich. > 400 µg/l
Therapeutischer Bereich	Die HWZ beträgt für Amitriptylin ca. 15h, der Metabolite ca. 30 Stunden. Akute Symptome einer Überdosierung sind Blutdruckabfall mit Herzrhythmusstörungen und Krämpfen. Die Serumspiegel werden durch Hydrocortison und Phenothiazine erhöht, vermindert durch Phenytoin bzw. Gluthetimid.
Beurteilung	

Clomipramin (Anafranil®)

Probenmaterial	2 ml Serum
Abnahmehinweise	Blutentnahme vor der nächsten Medikamenteneinnahme
Besonderheiten	<u>Desmethylclomipramin</u> (Metabolit) kann mitbestimmt werden
Therapeutischer Bereich	50 - 150 mg/ml Metabolit Desmethylclomipramin:150 - 300 ng/ml
Beurteilung	Toxischer Bereich: Clomipramin + Metabolit: > 400 µg/l Die HWZ beträgt 21 Stunden (Desmethylclomipramin: 54-77 Stunden). Die Zeit bis zum steady state kann mit ca. 7-14 Tagen angenommen werden.

Doxepin (Aponal®)

Probenmaterial	1 ml Serum
----------------	------------



Therapeutisches Drug Monitoring

Abnahmehinweise	Bestimmung des max. Spiegels: ca. 1-3 Stunden nach Medikamenteneinnahme Bestimmung des Talspiegels: vor der nächsten Medikamenteneinnahme
Besonderheiten	bestimmt werden kann auch Nordoxepin (Metabolit)
Therapeutischer Bereich	Doxepin: 10 - 200 µg/l , Nordoxepin: < 120 µg/l Toxischer Bereich von Doxepin inkl. Nordoxepin ab 1000 µg/l
Beurteilung	HWZ von Doxepin beträgt 11h bei i.v.-Applikation, 8-24 Stunden bei oraler Gabe; die HWZ der Metabolite liegt bei 33 - 81 Stunden

Imipramin

Probenmaterial	2 ml Serum
Abnahmehinweise	Bestimmung des max. Spiegels: ca. 1-3 Stunden nach Medikamenteneinnahme Bestimmung des Talspiegels: vor der nächsten Medikamenteneinnahme
Besonderheiten	es wird mitbestimmt der Metabolit <u>Desipramin</u>
Therapeutische Bereiche	Imipramin: 50 - 150 µg/l, Desipramin: 75-250 µg/l
Beurteilung	Die HWZ beträgt ca. 4 -17 Stunden, die der Metabolite bei 15-18h.

Lithium

Probenmaterial	1 ml Serum
Abnahmehinweise	Blutentnahme ca. 12 Stunden nach der letzten Einnahme
Klinische Indikationen	Therapiekontrolle, Abklärung Toxizität bei Muskelzucken, Ataxie, Schläfrigkeit, Krämpfen
Therapeutischer Bereich	0,6-0,8 mmol/l zur Rezidivprophylaxe 1- 1,2 mmol/l als Antimanikum
Beurteilung	Lithium wird renal ausgeschieden und verstärkt sich bei hoher Aufnahme von Natrium und Wasser, die HWZ beträgt ca. 22 Stunden (Retardpräparate 24-30h), unterliegt jedoch starken Schwankungen bezogen auf Nierenfunktion, Alter und Natriumzufuhr; toxische Nebenwirkungen ab Serumspiegeln von 1,3 mmol/l.

Nortriptylin (Nortrilen®)

Probenmaterial	2 ml Serum
Abnahmehinweise	Blutentnahme vor der nächsten Medikamenteneinnahme
Besonderheiten	Nortriptylin ist aktiver Metabolit von Amitriptylin
Therapeutischer Bereich	50 - 250 µg/l
Beurteilung	Die HWZ beträgt 26 Stunden.



Therapeutisches Drug Monitoring

Antiepileptika

Carbamazepin (Tegretal®)

wirksamer Metabolit

Probenmaterial

Abnahmeinweise

Therapeutischer Bereich

Beurteilung

Carbamazepin-Epoxid

1 ml Serum oder Plasma

Blutentnahme unmittelbar vor erneuter Medikamenteneinnahme

bei alleiniger Carbamazepintherapie: 4,0 - 12 µg/ml

bei Gabe weiterer Antikonvulsiva: 4,0 - 8,0 µg/ml

Toxischer Bereich: ab ca. 15,0 µg/ml

Die HWZ liegt bei 18-65h. ist unterschiedlich. Toxische Dosen sind anfallsfördernd. Die erhöhte Konzentration des aktiven Metaboliten Carbamazepin-Epoxid ist wahrscheinlich für die Nebenwirkungen verantwortlich.

Carbamazepin-Epoxid

Probenmaterial

Abnahmeinweise

Therapeutischer Bereich

Beurteilung

1 ml Serum

siehe Carbamazepin

0,6 - 3,0 mg/l

Die HWZ beträgt ca. 9 - 17 Stunden. Carbamazepin-Epoxid ist der wirksame Metabolit von Carbamazepin. Der Serum- bzw. Plasmaspiegel kann während der Schwangerschaft ansteigen.

Diazepam (z. B. Valium®)

Probenmaterial

Abnahmeinweise

Therapeutischer Bereich

Beurteilung

2 ml Serum

Blutentnahme unmittelbar vor erneuter Medikamenteneinnahme

200 - 500 µg/l

Die HWZ beträgt ca. 25 - 50 Stunden. Die Metabolisierung von Diazepam und des Metaboliten Desmethyldiazepam (HWZ 50-80h) wird bei gleichzeitiger Gabe von Omeprazol bzw. Cimetidin verlangsamt. Lebererkrankungen führen zu einer verlängerten Metabolisierung.

Ethosuximid (z. B. Suxilep®)

Probenmaterial

Abnahmeinweise

Therapeutischer Bereich

Beurteilung

2 ml Serum

Blutentnahme vor der nächsten Medikamenteneinnahme

40,0 - 100 µg/ml, toxischer Bereich: ab 150 µg/ml

HWZ: 33-55 Stunden. Toxische Spiegel erhöhen die Häufigkeit von Absencen.

Lamotrigin (Lamictal®)

Probenmaterial

Abnahmeinweise

Therapeutischer Bereich

1 ml Serum

Blutentnahme vor der nächsten Medikamenteneinnahme

1 - 10,0 mg/l, toxischer Bereich: > 15,0 mg/l



Therapeutisches Drug Monitoring

Beurteilung

Die HWZ liegt zwischen 24-36 Stunden, ein steady state wird nach ca. 5-8 Tagen erreicht.. Der Lamotriginspiegel wird bei gleichzeitiger Gabe von Valproinat deutlich erhöht, bei gleichzeitiger Einnahme von Enzym-induzierenden Medikamenten kann die Halbwertszeit deutlich verkürzt werden.

Levetiracetam (Keppra®)

Probenmaterial

1 ml Serum

Abnahmeanweisung

Blutentnahme vor der nächsten Medikamenteneinnahme

Therapeutischer Bereich

Bei einer zweimal täglichen Gabe wird der steady-state nach 2 Tagen erreicht. Cmax beträgt etwa 31 bzw. 43mg/l nach Einnahme von 1000mg bzw. 2x1000 mg täglich (Fachinfo 2011).

Kinder zeigen aufgrund der höheren Clearance (HWZ 5.3 h; Erwachsene HWZ 7.2h alte Patienten –HWZ 10-11h). 30-40 % niedrigere Serumkonzentrationen.

Oxcarbazepin (Timox®)

Probenmaterial

1 ml Serum

Abnahmeanweisung

Blutentnahme vor der nächsten Medikamenteneinnahme

Therapeutischer Bereich

das Monitoring erfolgt über den 10-Hydroxymetaboliten; der Referenzbereich liegt bei 2.1-36.7 mg/l; Oxcarbazepin selber liegt meist <3.0 mg/l.

Beurteilung

Die HWZ liegt bei 1.3-2.3h, die des Metaboliten bei 7.5-10h. Überempfindlichkeitsreaktionen auf Carbamazepin sind in einem Viertel der Fälle als Kreuzreaktivität bei Gabe von Oxcarbazepin zu erwarten.

Phenobarbital (Luminal®)

Probenmaterial

2 ml Serum oder Plasma

Abnahmeanweisung

Blutentnahme vor der nächsten Medikamenteneinnahme

Therapeutischer Bereich

15 - 40 mg/l, toxischer Bereich: > 50 mg/l

Beurteilung

Die HWZ beträgt 50-140 Stunden (Kinder 40-70 Stunden). Die klinische Beurteilung der Serumkonzentration wird durch eine Toleranzentwicklung erschwert. Phenobarbital beeinflusst zudem die Verstoffwechslung anderer Medikamente. Primidon wird zu Phenobarbital verstoffwechselt.

Phenytoin (z. B. Zentropil®)

Probenmaterial

1 ml Serum oder Heparinplasma

Abnahmeanweisung

Blutentnahme vor der nächsten Medikamenteneinnahme (standardisierte Entnahmezeit)

Therapeutischer Bereich

10 - 20 µg/ml, toxischer Bereich: ab 30 mg/l

Beurteilung

Die HWZ ist dosisabhängig (ca.20-60h). Toxische Spiegel können anfallsfördernd sein. Chronische Lebererkrankungen setzen die Abbaurate herab. Während der Schwanger-



Therapeutisches Drug Monitoring

schaft kommt es in der Regel zu einem Abfall der Phenytoinkonzentration.

Primidon (z. B. Liskantin®)

zusätzlich sinnvoll

Probenmaterial

Abnahmehinweise

Therapeutischer Bereich

Beurteilung

Phenobarbital

2 ml Serum oder Plasma

Blutentnahme t vor der nächsten Medikamenteneinnahme.

3,0 - 15,0 µg/ml

Primidon wird zu 15-25% in Phenobarbital verstoffwechselt. Im steady-state ist die Phenobarbitalkonzentration 2-5-fach von Primidon. Dadurch ergibt sich eine zusätzliche Compliance-Kontrolle. HWZ: 14-15 Stunden. Primidon beeinflusst den Stoffwechsel anderer Pharmaka. Bei Überdosierung kann es zu Schläfrigkeit, Kopfschmerz, Exanthem und Leukopenie kommen.

Sultiam (Ospolat®)

Probenmaterial

Abnahmehinweise

Therapeutischer Bereich

Beurteilung

1 ml Serum

Blutentnahme vor der nächsten Medikamenteneinnahme

Erwachsene: 6,0 - 10,0 mg/l, Kinder: 1 - 5,0 mg/l

Toxischer Bereich: > 20,0 mg/l

Die HWZ beträgt ca. 3-30 Stunden. Bei gleichzeitiger Gabe von Phenytoin liegt dessen Spiegel deutlich höher als bei Phenytoin-Monotherapie.

Valproinsäure (Valproinat, Dipropylacetat)

Probenmaterial

Abnahmehinweise

Therapeutischer Bereich

Beurteilung

ca. 1 ml Serum oder Heparinplasma

Blutentnahme vor der nächsten Medikamenteneinnahme

50 - 100 µg/ml

Die HWZ liegt zwischen 12 und 16 Stunden, ein steady state wird nach ca. 2-4 Tagen erreicht. Chronische Lebererkrankungen beeinflussen die Metabolisierung. Die Bestimmung dient auch zur Einschätzung der Patientencompliance.

Chemotherapeutika

Methotrexat (MTX)

Probenmaterial

Abnahmehinweise

Referenzbereiche

Beurteilung

ca. 2 ml Serum

Blutentnahme 24, 48 oder 72 Stunden nach Infusionsbeginn (Gabe), bei verzögerter Elimination ggf. weitere Abnahmen

24 Std. nach Gabe: < 10,0 µmol/l

48 Std. nach Gabe: < 1 µmol/l

72 Std. nach Gabe: < 0,1 µmol/l

HWZ: 12-24h. Methotrexat wird zu ca. 80 % renal ausgeschieden. Bei Überschreiten der genannten Grenzen kann es hämato-, hepato- oder nephrotoxischen Nebenwirkungen kommen. Die Toxizität kann durch Gabe von



Therapeutisches Drug Monitoring

Calciumfolinat (Leucovorin) verringert werden. Leucovorin sollte erst nach Erreichen einer Methotrexatkonzentration $< 0,1 \mu\text{mol/l}$ (besser $< 0,01 \mu\text{mol/l}$) abgesetzt werden. Die zur Verfügung stehende Folatmenge ist für die Toxizität bedeutsam. Eine Mutation im MTHFR-Gen, durch das Enzym Methylentetrahydrofolatreductase reguliert wird, kann zu verminderten Folatwerten und damit erhöhten Nebenwirkungen wie einer schweren Neutropenie führen.

5-Fluorouracil-Unverträglichkeit

Probenmaterial

Klinische Indikationen

Methode

Referenzbereich

Beurteilung

ca. 2 ml EDTA-Blut

Screening von Patienten vor Gabe von 5-FU

DNA-Extraktion, PCR, Restriktionsverdau

entfällt

5-Fluorouracil wird im Körper des Patienten normalerweise schnell abgebaut, das Enzym Dihydropyrimidin-Dehydrogenase (DPD) ist dabei von entscheidender Bedeutung. Bei Patienten mit DPD-Mangel ist der Schritt des Abbaus von 5-FU gestört. Auf Grund einer solchen Verminderung der Aktivität der DPD haben ca. 3-5 % aller mit üblichen Fluorouracil-Dosen behandelten Patienten toxische Nebenwirkungen bis hin zu lebensbedrohlichen Intoxikationen.

Herzglykoside

Digoxin (Lanicor®)

Probenmaterial

Abnahmehinweise

Therapeutischer Bereich

Beurteilung

ca. 1 ml Serum

Blutentnahme vor der nächsten Medikamenteneinnahme (standardisierte Entnahmezeit bzw. 24h nach i.v.-Aufsättigung)

0,5-2 ng/ml

HWZ 36h ; bei eingeschränkter Nierenfunktion (siehe Cystatin-Bestimmung) muss die Dosierung zur Vermeidung toxischer Effekte reduziert bzw. auf Digitoxin umgestellt werden, da Digitoxin hauptsächlich hepatisch eliminiert wird. Das ebenfalls verwendete Methyl-Digoxin (Lanitop®) hat selbst eine HWZ von 42h und wird dann zum Digoxin metabolisiert. Methyl-Digoxin hat eine im Vergleich zum Digoxin beschleunigte Anflutphase. Das ebenfalls auf dem Markt befindliche β -Acetyldigoxin (Novodigal®) wird zu 74% erfasst. Der verwendete Immunoassay kann die einzelnen Glykoside nicht differenzieren. Unterschiedliche Galeniken bei den einzelnen Digitalis-Präparaten können bis zu einer Varianz der Serumkonzentrationen um den Faktor 2 führen. Bei Hypokaliämie, Komedikation mit Chinidin, Verapamil und Spironolacton die damit einhergehende Digoxin-Anstiege berücksichtigen!



Therapeutisches Drug Monitoring

Digitoxin (z. B. Digicor®)

Probenmaterial	ca. 1 ml Serum
Abnahmeanweisung	Blutentnahme vor der nächsten Medikamenteneinnahme
Therapeutischer Bereich	10 - 30 ng/ml
Beurteilung	HWZ 7.5 Tage. Die Metabolisierung erfolgt hauptsächlich in der Leber, wobei etwa 10 % des verabreichten Digitoxin in Digoxin metabolisiert wird; 30% wird renal ausgeschieden. Zu beachten ist die niedrige therapeutische Breite bei allen Digitalis-Glykosiden. Eine Therapieumstellung sollte immer durch ein TDM begleitet werden.

Immunsuppressiva

Man verfügt zur Zeit für eine immunsuppressive Therapie über folgende Medikamentenklassen:

Cortison

Calcineurininhibitoren (Tacrolimus und Cyclosporin A)

mTOR-Inhibitoren (Sirolimus, Everolimus)

Proliferationsinhibitoren (Azathioprin, Mycophenolsäure)

Spezifische Antikörper (Basiliximab, Daclizumab, (monoklonaler CD25-Antikörper))

Biologicals Belataceptum

Ein TDM ist nur für die Calcineurininhibitoren und mTOR-Inhibitoren (Sirolimus, Everolimus) möglich.

Cyclosporin A (z.B. Sandimmun®)

Probenmaterial	1 ml EDTA-Vollblut
Abnahmeanweisung	Bestimmung des therapeutischen Bereiches ca. 12 Stunden nach der letzten Einnahme, die maximalen Blutkonzentrationen werden nach 1-6 Std. erreicht.
Therapeutischer Bereich	Autoimmunerkrankungen: 90-170 µg/l Nierentransplantationen: postoperativ: 150-225 µg/l Erhaltungsdosis: 100-150 µg/l Lebertransplantation: postoperativ: 225-300 µg/l Erhaltungsdosis: 100-150 µg/l Herztransplantation: postoperativ: 250-350 µg/l Erhaltungsdosis: 150-250 µg/l
Beurteilung	HWZ 7-8h, Metabolite 16-19h; Cyclosporin A wird zur Prophylaxe von Abstoßungsreaktionen nach Organtransplantationen eingesetzt, in besonderen Fällen als zur Immunsuppression bei Autoimmunerkrankungen. Die HWZ beträgt bei Nierentransplantierten 4-50 und bei Patienten mit Leberzirrhose 11-48 Stunden. Cyclosporin A wird zur Vermeidung einer Transplantatabstoßung als immunsuppressive Therapie bei Herz-, Nieren-, Lungen-, Leber- und Pankreastransplantation (nur in Kombination mit anderen immunsuppressiven Medikamenten) eingesetzt. Außerdem erfolgt die Anwendung bei



Therapeutisches Drug Monitoring

bestimmten schwersten Formen der rheumatoiden Arthritis sowie anderen Autoimmunerkrankungen.

Everolimus (Certican®)

Probenmaterial

2 ml EDTA-Blut

Abnahmehinweise

Blutentnahme als Talspiegel, d.h. vor der nächsten Einnahme

Therapeutischer Bereich

3-8 ng/ml

Beurteilung

Wie Sirolimus kann Everolimus auch in Kombination mit anderen Immunsuppressiva, wie beispielsweise Kortison oder Cyclosporin gegeben werden. Als proliferationshemmendes Immunsuppressivum ist Everolimus gerade bei Patienten mit einer Tumorerkrankung als Behandlungsalternative gut geeignet.

Sirolimus (SRL, Rapamycin, Rapamune®)

Probenmaterial

2 ml EDTA-Blut

Abnahmehinweise

Blutentnahme als Talspiegel, d.h. vor der nächsten Einnahme

Therapeutischer Bereich

5 - 30 ng/ml

Beurteilung

Sirolimus hat eine HWZ von 46 - 78 Stunden. Sirolimus ist nicht nierentoxisch. Die Verstoffwechslung erfolgt über das Cytochrom P450-System.

Tacrolimus (FK-506®, Prograf®)

Probenmaterial

2 ml EDTA-Blut

Abnahmehinweise

Blutentnahme als Talspiegel, d.h. vor der nächsten Einnahme

Klinische Indikationen

Therapiekontrolle nach Organtransplantation

Therapeutischer Bereich

5-20 µg/l, unmittelbar postoperativ werden Konzentrationen in der oberen Hälfte des therapeutischen Bereichs angestrebt.

Beurteilung

HWZ: 4-57h bei oraler und parenteraler Anwendung.

Nach oraler Gabe wird beim Gesunden wie auch bei Patienten nach Transplantation nur im Mittel 15% der verabreichten Dosis resorbiert. Dabei ist die Resorptionsrate beim nüchternen Patienten am größten. Durch die Nahrungsaufnahme, insbesondere bei fettreichen Mahlzeiten, vermindert sich die Resorption. Tacrolimus ist nierentoxisch. Da Tacrolimus neben CYP3A5 und vor allem über CYP3A4 metabolisiert wird, können Hemmer und Induktoren des Cytochromsubsystems zu entsprechenden Interaktionen führen. Tacrolimus wird zur Prophylaxe der Transplantatabstoßung bei Nieren-, Leber- und Herztransplantatempfängern eingesetzt.



Therapeutisches Drug Monitoring

Neuroleptika

Clozapin (Leponex[®])

Probenmaterial

Abnahmemhinweise

1 ml Serum

Bestimmung des max. Spiegels: ca. 1-3 Stunden nach Medikamenteneinnahme
Bestimmung des Talspiegels: vor der nächsten Medikamenteneinnahme

Therapeutischer Bereich

Therap. Bereich 350 - 600 µg/l, toxisch > 800 µg/l

Beurteilung

Plasmahalbwertszeit von 8 bis 14 Stunden, im Schnitt 12 Stunden. Der einzig wirksame Metabolit ist das *Desmethyl-Clozapin*. Die maximale Plasmakonzentration findet sich nach 2-4 h.

Haloperidol (Haldol[®])

Probenmaterial

Abnahmemhinweise

1 ml Serum

Bestimmung des max. Spiegels: ca. 1-3 Stunden nach Medikamenteneinnahme
Bestimmung des Talspiegels: vor der nächsten Medikamenteneinnahme

Therapeutischer Bereich

3 - 25 µg/l

Beurteilung

toxisch: Kinder: > 10 µg/l, Erwachsene: > 100 µg/l

Halbwertszeit 15 - 30 h, Behandlung akuter Erregungszustände und akuten und chronischen schizophrenen Syndromen eingesetzt.

Flupentixol (Fluanxol[®])

Probenmaterial

Abnahmemhinweise

1 ml Serum

lichtgeschützt einsenden

Bestimmung des max. Spiegels: ca. 1-3 Stunden nach Medikamenteneinnahme
Bestimmung des Talspiegels: vor der nächsten Medikamenteneinnahme

Therapeutischer Bereich

1 - 15 µg/l

Beurteilung

Die biologische Halbwertszeit beträgt ca. 20 - 40 Stunden. Die maximale Plasmakonzentration findet sich nach 3-6 h, beim Depotpräparat nach 4-8 Tagen. Der Steady-State ist nach 7-10 Tagen erreicht.

Spasmolytika

Theophyllin (Euphyllin[®])

Probenmaterial

Abnahmemhinweise

1 ml Serum

Bestimmung des Talspiegels; Entnahme direkt vor nächster Gabe
Bestimmung des Spitzenspiegels: ca. 60 Minuten nach Gabe, bei Retardpräparaten nach ca. 4 Stunden

Therapeutischer Bereich

10,0 - 20,0 µg/ml, toxischer Bereich: >20 mg/ml

Beurteilung

Die HWZ beträgt bei Kindern und Rauchern 3-5 Stunden, bei Erwachsenen 7-9 Stunden. Bei Früh- und Neugeborenen stark differierende HWZ beachten. Bei Herzinsuffi-



Therapeutisches Drug Monitoring

zienz, Leberzirrhose, akuten viralen Atemwegsinfektionen, gleichzeitiger Einnahme von Medikamenten wie Cimetidin, Erythromycin, Allopurinol ist die Clearance vermindert. Komedikation mit Phenytoin oder Phenobarbital führt durch Induktion der Leberenzyme zur hohen Dosierungsbreite bis zum Erreichen des therapeutischen Bereiches (400-2500 mg/die).

Antiretrovirale Wirkstoffe

Zur Therapie der HIV-Infektion sind mehrere Wirkstoffklassen im Einsatz:

Nukleosidische oder Nukleotidische Reverse-Transkriptase- Inhibitoren =NRTI

Nicht-Nukleosidische Reverse-Transkriptase-Inhibitoren = **NNRTI**

Protease-Inhibitoren = PI

Entry-Inhibitoren (Korezeptorantagonisten und Fusionsinhibitoren)

Integrase-Inhibitoren

Ein TDM der NRTI's macht nicht viel Sinn, da sie im Serum nur als Pro-Drugs vorliegen und erst intrazellulär nach Phosphorylierung zu Triphosphatderivaten in ihre aktiven Metaboliten überführt werden. Die Messung der intrazellulären Konzentrationen ist zur Zeit der Forschung vorbehalten.

Aus der Gruppe der NNRTI stehen drei Substanzen zur Verfügung: das 1997 zuerst zugelassene Nevirapin, Efavirenz und das „second generation“-Präparat Etravirin. Gemeinsam ist den dreien der Angriffspunkt die Reverse Transcriptase, wobei durch Komplexbildung die aktive Bindungsstelle des HIV-Virus-Enzyms blockiert wird. Die NNRTI's müssen, im Gegensatz zu den NRTI's nicht erst von der Zelle aktiviert werden. Das ebenfalls zu den NNRTI zählende Delavirdin kann zwar analysiert werden, wird allerdings nicht in Europa eingesetzt.

Nicht-Nukleosidische Reverse-Transkriptase-Inhibitoren = NNRTI

Efavirenz

Probenmaterial	1 ml Serum
Abnahmehinweise	Blutentnahme ca. 12 Stunden nach der letzten Einnahme , da HWZ 40-76h
Klinische Indikationen	Therapiekontrolle, Abklärung von hauptsächlichen ZNS-Nebenwirkungen (Schwindel, „dizziness“, Dyslipidämien und Compliance bei Hinweis auf Resistenzentwicklung.
Therapeutischer Bereich	>1000 ng/ml (Talwert) DHHS-Guidelines 2011 nach Sustiva (1x600 mg) werden Cmax-Werte zwischen 1200 und 4200 ng/ml erreicht.
Beurteilung	Kontraindiziert bei Schwangerschaft. Aufgrund der langen HWZ ist eine abendliche Einmalgabe üblich. Komedikation mit PI's prüfen: Dosisanpassung!

Etravirin

Probenmaterial	1 ml Serum
----------------	------------



Therapeutisches Drug Monitoring

Abnahmeinweise	Blutentnahme ca. 12 Stunden nach der letzten Einnahme, da HWZ 30-40h
Therapeutischer Bereich	Nach Gabe von 2x200mg TMC125=Etravirine (Intelence) werden unter steady-state-Bedingungen bei T _{max} von 2-4h Peak-Konzentrationen von 750 bis 1000 ng/ml gemessen. Die Tal-Werte sollen im Mittel bei 275 (81-2980) ng/ml liegen (DHHS-Guidelines 2011).
Beurteilung	Das 2008 zugelassene NNRTI der zweiten Generation hat gegenüber den älteren Präparaten aufgrund seiner anderen sterischen Struktur des Moleküls die Möglichkeit, durch Konformationsänderung sich flexibel an Mutationen der Reversen Transkriptase anzupassen und dadurch eine deutlich höhere Resistenzbarriere aufzubauen. Eine Komedikation mit Tipranavir ist zu vermeiden, weil die Serumkonzentrationen deutlich durch den Protease-Inhibitor gesenkt werden.

Nevirapin

Probenmaterial	1 ml Serum
Abnahmeinweise	Blutentnahme ca. 12 Stunden nach der letzten Einnahme, da HWZ 45h.
Therapeutischer Bereich	Nach Gabe von 2x200 mg Viramune werden unter steady-state-Bedingungen bei T _{max} von 2-4h Peak-Konzentrationen von 5900-8600 ng/ml gemessen. Die Tal-Werte sollen im Mittel bei > 3000ng/ml liegen (DHHS-Guidelines 2011).
Beurteilung	Nevirapin hat deutlich weniger Nebenwirkungen als Efavirenz. Es darf während einer Schwangerschaft verordnet werden. Als Nebenwirkungen können in fast 20% eine Hepatotoxizität und ein Rash-Ausschlag angegeben werden. Das Auftreten von Resistenzen ist kritisch zu sehen, da dann stets an eine „Klassenresistenz“ gedacht werden muß, d.h. der Einsatz von Efavirenz wird unmöglich. Sowohl Nevirapin als auch Efavirenz werden durch das Cytochrom-System metabolisiert. Während Nevirapin als Induktor fungiert, hat Efavirenz sowohl induzierende als auch inhibierende Eigenschaften. Bei der Komedikation mit PI's ist meist eine Dosisanpassung notwendig.

Proteinaseinhibitoren (PI)

Nachdem die Funktion der viralen Protease aufgeklärt wurde, entwickelte man Anfang der 90er Jahre „molecul-designed“ die ersten Inhibitoren, wobei die Moleküle so modifiziert wurden, dass sie exakt in das aktive Zentrum der viralen Protease hineinpassten.



Therapeutisches Drug Monitoring

Bis auf Nelfinavir werden alle PI's durch eine „baby-dose“ Ritonavir (=2x100 mg) geboostet. Dabei nutzt man die Cytochrom-inhibierende Metabolisierungsleistung von Ritonavir aus, was zu deutlich längeren und höheren Wirkspiegeln führt.

Atazanavir

Probenmaterial

1 ml Serum

Abnahmehinweise

Blutentnahme vor Einnahme der Medikation zur Erfassung des Talwertes. Die Blutkonzentrationen 2-4h nach Gabe dient zur Erfassung des Peakwertes.

Therapeutischer Bereich

Nach Gabe von 1x300 mg Reyataz (+100 mg RTV) werden unter „steady-state“-Bedingungen bei T_{max} von 2-3h Peak-Konzentrationen von 2000-6000 ng/ml gemessen. Die Tal-Werte sollen im Mittel bei >150 ng/ml liegen. (DHHS-Guidelines 01.2011).

Beurteilung

Atazanavir war 2004 der erste PI auf dem deutschen Markt, der „once daily“ gegeben werden konnte. Ein günstiges Lipidprofil wird z.T. wieder wettgemacht durch hepatotrope Nebenwirkungen (Konjugationsstörungen analog zu Meulengracht).

Darunavir

Probenmaterial

1 ml Serum

Abnahmehinweise

Blutentnahme vor Einnahme der Medikation zur Erfassung des Talwertes. Die Blutkonzentrationen 2-4h nach Gabe dient zur Erfassung des Peakwertes.

Therapeutischer Bereich

Nach Gabe von 2x600 mg TMC114 (Prezista) + 100mg RTV werden unter „steady-state“-Bedingungen nach T_{max} = 2.5h Peak-Konzentrationen von 5000 bis 8000 ng/ml gefunden. Die Tal-Werte sollen im Mittel bei >3300 ng/ml liegen (Guidelines 01.2011).

Beurteilung

Dem „Referenz-PI“ Lopinavir nicht unterlegen in der Wirkung, dafür besseres Resistenzverhalten und kaum Dyslipidämien und Leberwerterhöhungen.

Fosamprenavir

Probenmaterial

1 ml Serum

Abnahmehinweise

Blutentnahme vor Einnahme der Medikation zur Erfassung des Talwertes. Die Blutkonzentration 2-4h nach Gabe dient zur Erfassung des Peakwertes.

Therapeutischer Bereich

Nach Gabe von 2x600 mg Agenerase (Amprenavir) + 2x100 mg RTV bzw 2x700 mg Telzir (Fosamprenavir) + 2x100 mg RTV werden unter „steady-state“-Bedingungen nach T_{max} = 2-3h Peak-Konzentrationen von ca. 5400 ng/ml erreicht. Die Tal-Konzentration soll bei Therapie-naiven >400 ng/ml (DHHS-Guidelines 01.2011) und >1250 ng/ml bei PI-Vorbehandelten betragen.



Therapeutisches Drug Monitoring

Beurteilung

Fosamprenavir ist als Calciumphosphatester des Amprenavirs besser löslich und dadurch auch besser resorbierbar. Kein signifikanter Vorteil gegenüber anderen PI's.

Indinavir

Probenmaterial

Abnahmeinweise

1 ml Serum

Blutentnahme vor Einnahme der Medikation zur Erfassung des Talwertes. Die Blutkonzentration 2-4h nach Gabe dient zur Erfassung des Peakwertes.

Therapeutischer Bereich

Nach Gabe von 2x800 mg Crixivan und 2x100 mg RTV werden unter „steady-state“-Bedingungen Konzentrationen von ca. 8000 ng/ml erreicht. Die Tal-Konzentration soll >100 ng/ml sein (DHHS-Guidelines 1.2011). Indinavir zählt zu den first generation PI's und wird aufgrund seiner schlechteren Potenz und der unerwünschten Nebenwirkungen (Nephrolithiasis, Hautproblemen und Hyperbilirubinämien) kaum noch eingesetzt.

Beurteilung

Lopinavir

Probenmaterial

Abnahmeinweise

1 ml Serum

Blutentnahme vor Einnahme der Medikation zur Erfassung des Talwertes. Die Blutkonzentration 2-4h nach Gabe dient zur Erfassung des Peakwertes.

Therapeutischer Bereich

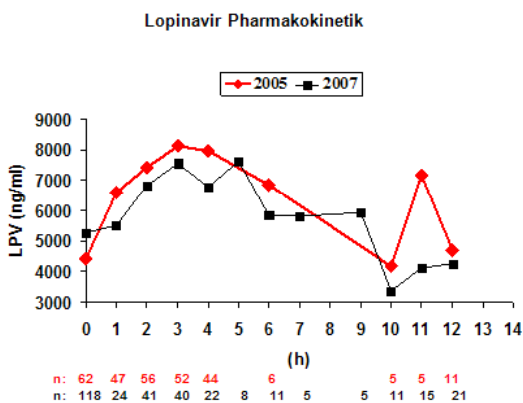
Nach Gabe von 2x400 mg LPV und je 100 mg RTV (Kaletra) werden unter „steady-state“-Bedingungen nach ca. 2h Peak-Konzentrationen von 3500-13000 ng/ml gefunden. Die Tal-Konzentration soll bei >1000 ng/ml liegen (DHHS-Guidelines 01.2011).

Beurteilung

Kaletra ist das seit der Einführung in 2001 einzige PI mit einer festen RTV-Booster-Kombination. Durch die dadurch erfolgte CYP3A4-Inhibition wird die Lopinavir-Konzentration um das fast 100-fache erhöht. Kaletra ist das meist verschriebene PI und gilt in Studien nach wie vor als Referenz-PI. Allerdings hat es gegenüber Atazanavir und Darunavir keinen Wirkungsvorteil.

Lopinavir hat eine hohe Resistenzbarriere aber auch als unerwünschte Nebenwirkung gastrointestinale Probleme sowie Lipodystrophien und Dyslipidämien.

Die nebenstehende Abbildung zeigt exemplarisch für die antiretroviralen Wirkstoffe den typischen Konzentrationsverlauf des in unserem Labor gemessenen Wirkstoffs mit einem Maximalwert nach 2-4 Stunden und einen Minimalwert nach etwa 12 h. Die einzelnen Meßpunkte stellen die Mediane der einzelnen Zeitcluster dar. Die rote Kurve zeigt die ältere Kaletra-Galenik, die schwarze Kurve zeigt die Präparation mit dem neueren Meltrex-Verfahren.





Therapeutisches Drug Monitoring

Nelfinavir

Probenmaterial

1 ml Serum

Abnahmehinweise

Blutentnahme vor Einnahme der Medikation zur Erfassung des Talwertes. Die Blutkonzentration 2-4h nach Gabe dient zur Erfassung des Peakwertes

Therapeutischer Bereich

Nach Gabe von 2x 1250 mg NFV (Viracept) werden unter steady-state-Bedingungen nach ca. 2h Peak-Werte von ca. 3000 bis 4000 ng/ml gefunden. Die Talwerte sollen bei >800 ng/ml liegen (DHHS-Guidelines 01.2011)

Beurteilung

Viracept wurde 1998 auf den Markt gebracht. Eine Boosterung mit Ritonavir ist nicht üblich. Seit 2007 ist das Präparat nur noch selten im Einsatz, bzw. im europäischen Ausland auch nicht mehr im Handel.

Ritonavir

Probenmaterial

1 ml Serum

Abnahmehinweise

Blutentnahme vor Einnahme der Medikation zur Erfassung des Talwertes. Die Blutkonzentration 2-4h nach Gabe dient zur Erfassung des Peakwertes.

Therapeutischer Bereich

Im steady-state werden 2 bis 4h nach Gabe Peak- Werte von 600 – 2650 ng/ml gefunden. Die Tal-Werte liegen bei 250 – 1250 ng/ml.

Beurteilung

Als PI-Monotherapie ist RTV (Norvir) aufgrund der Nebenwirkungen obsolet. Gebräuchlich ist die Booster-Dosis von 2x100 mg

Saquinavir

Probenmaterial

1 ml Serum

Abnahmehinweise

Blutentnahme vor Einnahme der Medikation zur Erfassung des Talwertes. Die Blutkonzentration 2-4h nach Gabe dient zur Erfassung des Peakwertes.

Therapeutischer Bereich

Im steady-state werden nach Gabe von 2x1000mg SQV (Invirase) plus 2x100mg Ritonavir nach 2-4h Peak-Werte von ca. 2200 ng/ml gefunden. Die Tal-Werte sollen im Bereich 150-250 ng/ml liegen (DHHS-Guidelines 01.2011)

Beurteilung

Saquinavir war 1995 der erste zugelassene PI. Üblich –vor allem im „RESCUE-Einsatz“ mit Lopinavir- ist nur die mit Ritonavir geboosterte Therapieform. Saquinavir hat sonst gegenüber den neuen PI's wie Darunavir, Atazanavir oder auch Lopinavir keine Vorteile in Puncto Wirksamkeit und Resistenzlage.

Tipranavir

Probenmaterial

1 ml Serum



Therapeutisches Drug Monitoring

Abnahmehinweise

Blutentnahme vor Einnahme der Medikation zur Erfassung des Talwertes. Die Blutkonzentration 1-5h nach Gabe dient zur Erfassung des Peakwertes.

Therapeutischer Bereich

Im steady-state werden nach Gabe von 2x500 mg TPV (Aptivus) plus 2x100 mg Ritonavir nach 1-5h Peak-Werte zwischen 37000 bis 71000 ng/ml gefunden. Die Tal-Werte sollen >20500 ng/ml liegen (DHHS-Guidelines 01.2011). Dabei ist festzustellen, dass TPV im steady-state im mit RTV geboosterten Therapieregime fast 30-fach höhere Serumspiegel liefert als ungeboostertes TPV.

Beurteilung

Tipranavir war 2005 der erste zugelassene nicht-peptidische Proteaseinhibitor. Zum Einsatz kommt nur die mit Ritonavir Therapieform. Bezüglich der Nebenwirkungen ist auf Lipide und Transaminasen zu achten. Es sind vielfältige Interaktionen zu berücksichtigen, weswegen TPV als Komedikation zu Lopinavir, Atazanavir, Amprenavir und Saquinavir aufgrund der deutlichen, Spiegelsenkungen nicht zu empfehlen ist.



Medikamenteninteraktionen und individuelle Therapie

Medikamenteninteraktionen – Cytochromsystem und Metabolismus

Die bessere Verträglichkeit einer gewählten Medikation bedeutet für viele Patienten eine höhere Lebensqualität und eine deutliche Einsparung bei den Gesundheitskosten. Belegt wird diese Einschätzung durch über 100.000 Patienten allein in Deutschland, die unter schweren Nebenwirkungen bis hin zur vollständigen Arbeitsunfähigkeit leiden. Die Pharmakokinetik aller Medikamente ist unterteilt in Resorption, Ausscheidung, Verteilung und Metabolismus.

Während die Resorption durch Stoffe wie z.B. Atropin, Morphin über die Hemmung der Magenentleerung beeinflusst wird, kann auf der Gegenseite die Magenentleerung durch Metoclopramid (Paspertin) beschleunigt werden. Ebenso kann es durch eine Veränderung des pH-Wertes der Magenflüssigkeit durch Rezeptorantagonisten wie Ranitidin oder Protonenpumpenhemmer wie Omeprazol zu einer Veränderung der Resorption kommen.

Die Ausscheidung der meisten Medikamente ist häufig von der individuellen Nieren- und Leberfunktion abhängig.

Änderungen in der Verteilung der Wirkstoffe über eine Einflussnahme auf die *Proteinbindung* spielen nur eine eher untergeordnete Rolle. Der größte Einfluß der Medikamentenwechselwirkungen tritt auf im Rahmen des *hepatischen Metabolismus*. Besonders umfangreiche Untersuchungen hierzu fanden dabei bei den antiretroviralen Wirkstoffen und deren Metabolisierungseinflussnahme über das hepatische Cytochrom-P450-System statt. Alle Antiretrovirals - ob NNRTI, PI, CCR5-Antagonist oder Integrase-Inhibitor - werden in der Leber metabolisiert über die Cytochrom-Isoenzyme 1A2, 2B6, 2C19, 2C9, 2D6 und CYP 3A4.

Dabei spielen zwei wichtige Mechanismen eine große Rolle. Während die Induktion des Cytochrom-Enzym-Systems den Abbau der betreffenden Medikamente beschleunigt, bringt eine Enzym-Hemmung (Inhibition) normalerweise einen Anstieg bzw. einen verzögerten Abbau des Arzneistoffs. So wird in der bekannten Dosierung des Präparats Kalatra die enzyminhibierende Wirkung des Ritonavirs am Cytochrom 3A4 benutzt, um längere und höhere Wirkspiegel des Lopinavirs im Sinne einer effizienteren Therapie zu erzielen.

In Anbetracht der unzähligen Medikamenten-Interaktionen können nur noch rechnerunterstützte Systeme in Internetportalen einigermaßen die Übersicht behalten.

So ergeben sich insofern Therapieempfehlungen aus diesen Wechselwirkungen, dass man aufgrund der sich neutralisierenden Cytochrom-metabolismen kein Efavirenz oder Nevirapin aus der NNRTI-Gruppe mit Atazanavir/Ritonavir als Komedikation gibt.

Innerhalb der PI-Gruppe ist die Komedikation von Fosamprenavir mit Lopinavir/Ritonavir bzw. Saquinavir ebenso obsolet wie die Kombination von Darunavir mit Lopinavir/Ritonavir oder Saquinavir.

Die gegenseitigen Cytochrom-Enzymwechselwirkungen beschränken sich natürlich nicht nur auf antiretrovirale Wirkstoffe, sondern treten bei fast allen Medikamenten auf; nicht zu vergessen die Einflüsse von Coffein, Nicotin Ananas- und Grapefruitsaft.

Als wichtigste summarische Medikamenteninteraktionen sind die Gruppe der Antazida /PPI's (durch die pH-Verschiebung erfolgt eine deutliche Resorptionsverminderung), HMG Co-A-Reductase Inhibitoren (Statine), Phosphodiesterase Inhibitoren (z.B. Sildenafil, Tadalafil), Antimykotika.

So werden aus der Gruppe der Conazole Ketoconazol, Itraconazol, Posaconazol und Voriconazol über deutliche Interaktionen beim CYP-3A-System berichtet.

Neben den häufig eingesetzten Antiarrhythmika Amiodaron, Flecainid und Lidocain weiß man von häufigen Interaktionen bei den Calciumantagonisten Amlodipin, Diltiazem, Nifedipin und Verapamil, die ebenfalls hauptsächlich über CYP3A metabolisiert werden.

Während die Beta-Rezeptorenblocker über CYP2D- Subtypen hepatisch metabolisiert werden, sind es besonders die Präparate aus der Gruppe der Alpha1-Rezeptorenblocker, z.B. Alfuzosin, Doxazosin, Tamsulosin und Terazosin, die wiederum den CYP3A-Weg beschreiten.

Bei den Tuberkulosepräparaten kennt man das Interaktionspotential über CYP3A bei Rifampicin und dem Makrolidantibiotikum Clarithromycin.



Medikamenteninteraktionen und individuelle Therapie

Aus der großen Gruppe der Psychopharmaka sind die Interaktionen bei Quetiapin, Paliperidon (Risperidon-Metabolit) und Paroxetin ebenso bekannt wie die enzyminduzierende Effekte von den Antikonvulsiva Phenobarbital und Carbamazepin bzw. Oxcarbazepin. Weiterhin sind die Benzodiazepine aufzuführen, die mit Alprazolam, Clonazepam, Diazepam, Midazolam und Triazolam die Metabolisierung beeinflussen.

Cytochrom P450-Enzym	3A	2D6	2C9	2C19
Metabolisierte Wirkstoffe	z.B. Amiodaron Ciclosporin Nifedipin Statine Tacrolimus Verapamil u. a.	z.B. Amitriptylin Codein Doxorubicin Metoprolol Paroxetin Propafenon Tamoxifen Tramadol Venlafaxin 5 FU u. a.	z.B. Celecoxib Cyclophosphamid Diclofenac Glimepirid Glipizid Ibuprofen Losartan Rosiglitazon Warfarin	z.B. Citolapram Cyclophosphamid Diazepam Indomethacin Omeprazol Sertraline Tolbutamid u. a.
Cytochrom P450-Enzym	3A	2D6	2C9	2C19
Metabolisierte Wirkstoffe	z.B. Amiodaron Ciclosporin Nifedipin Statine Tacrolimus Verapamil u. a.	z.B. Amitriptylin Codein Doxorubicin Metoprolol Paroxetin Propafenon Tamoxifen Tramadol Venlafaxin 5 FU u. a.	z.B. Celecoxib Cyclophosphamid Diclofenac Glimepirid Glipizid Ibuprofen Losartan Rosiglitazon Warfarin	z.B. Citolapram Cyclophosphamid Diazepam Indomethacin Omeprazol Sertraline Tolbutamid u. a.

Wichtige Enzyme des Cytochrom-P450-Systems und deren Wirkstoffe

Maßgeschneiderte Arzneimitteltherapie

In die Auswahl einer medikamentösen Therapie wird die individuelle Veranlagung des einzelnen Patienten nur selten einbezogen. Daher sind häufig ernste Nebenwirkungen von Arzneien zu beobachten.

Die bessere Verträglichkeit einer gewählten Medikation bedeutet für viele Patienten eine höhere Lebensqualität und eine deutliche Einsparung bei den Gesundheitskosten. Belegt wird diese Einschätzung durch über 100.000 Patienten allein in Deutschland, die unter schweren Nebenwirkungen bis hin zur vollständigen Arbeitsunfähigkeit leiden.

Eine mögliche Lösung für diese Probleme kann die Pharmakogenetik bieten. Die Pharmakogenetik befasst sich mit der Zusammenführung der Erkenntnisse von Pharmakologie und Genetik. Untersucht wird die genetische Basis, die der Wirksamkeit, Verträglichkeit und Toxizität von Medikamenten für einzelne Patienten zugrunde liegt.

Eine solche „maßgeschneiderte Therapie“ basiert auf der Analyse des genetischen Profils, das auch die Aktivität der Stoffwechsellzyme, z. B. Cytochrom P450, festlegt. Im Gesamtpool von genetischen Variationen gibt es viele, die einen Einfluss auf Wirkung und Verträglichkeit von Medikamenten haben. Durch die Auswertung entsprechender Genabschnitte und dem Erkennen individueller genetischer Unterschiede können für den einzelnen Patienten maßgeschneidert Aussagen zu Wirksamkeit, Verträglichkeit und Toxizität der verschriebenen Medikamente gemacht sowie optimierte Therapieempfehlungen gegeben werden.

Auch wenn nicht ausschließlich die Genetik für das Ansprechen auf ein Medikament verantwortlich ist, sind jedoch die Resultate eines pharmakogenetischen Testes ein Leben lang gültig. Der Test gibt Hinweise, warum ein Patient nicht auf eine Standardtherapie anspricht oder kann zumindest einige der in Frage kommende Faktoren ausschließen. Das gibt dem behandelnden Arzt mehr Informationen für die Therapie-Planung.

Neben dem Cytochrom P450-Status gilt dies auch vor einer geplanten 5-Fluorouracil (5-FU)-Therapie, da hier ein unerkannter homozygoter DPD-Genotyp zu letalen Nebenwirkungen führen kann. Auch im Rahmen einer medikamentösen Langzeitbehandlung einer HCV-Infektion, von Tumorerkrankungen (Irinotecan), Hypertonie, Autoimmunerkrankungen u.a. kann die Pharmakogenetik wichtige Erkenntnisse liefern.



Funktionsteste

Funktionsteste

ACTH-Kurztest

Messparameter:

Cortisol, 17-OH-Progesteron, DHEAS, Androstendion

Indikation:

ACTH ist ein Hormon, das im Hypophysenvorderlappen synthetisiert wird. Seine Synthese und Ausschüttung wird durch CRH (Corticotropin-releasing hormone) aus dem Hypothalamus gesteuert. ACTH fördert die Freisetzung der Hormone der Nebennierenrinde, insbesondere von Cortisol. Hohe ACTH-Serumwerte kommen beim Cushing Syndrom, bei ektopischem ACTH-Syndrom (kleinzelliges Bronchialkarzinom) und bei primärer Nebennierenrinden-Insuffizienz (M. Addison) vor. Niedrige ACTH-Serumwerte finden sich bei sekundärer und tertiärer Nebennierenrinden-Insuffizienz. Der ACTH-Kurztest dient auch bei Hyperandrogenämie der Differenzierung eines Steroidbiosynthesedefekts.

Durchführung:

1. Blutentnahme nüchtern (Patient sollte auch während des Testablaufs nüchtern bleiben) morgens zwischen 8.00 und 9.00, dann Bolusinjektion von 25 IE (= 0,25 mg) ACTH i.v. (Synacthen®).
2. Blutentnahme nach 60 Min., Cortisol, Testosteron, DHEAS, 17-alpha-Hydroxyprogesteron, bei Hyperandrogenämie noch DHEAS und Androstendion.
3. Blutentnahme nach 120 Min., ggf. mehrtägige Wiederholung.

Beurteilung:

Ein Anstieg der Cortisolwerte auf über 25 µg/dl bzw. ein Anstieg um 100% des Ausgangswertes (nach 60 min.) schließt eine NNR-Insuffizienz aus.

Beim AGS sind 17-alpha-Hydroxyprogesteron-Anstiege über 2,5 ng/ml Hinweis auf einen AGS/Steroidbiosynthesedefekt.

Bei dem selteneren 3-Beta-Hydroxysteroid Dehydrogenasemangel (3β-HSD-Mangel) ist die basale und stimulierte DHEAS-Konzentration erhöht.

Argininbelastung

Messparameter: STH

Indikation:

Prüfung der Stimulierbarkeit der Wachstumshormonfreisetzung, STH-Mangel

Durchführung:

Erste Blutentnahme vor Infusionsbeginn, anschließend 0,5 g Arginin/kg Körpergewicht als 5%-ige Lösung in physiologischer Kochsalzlösung innerhalb von 30 Minuten infundieren. Nach 30, 60 und 90 Minuten je eine weitere Blutentnahme zur STH-Bestimmung.

Beurteilung:

Normal ist ein STH-Anstieg von mehr als 10 ng/ml oder mindestens auf das 3-4-fache des Ausgangswertes. Ein physiologisches Stimulationsverhalten schließt einen STH-Mangel aus.

Alternativ kommt bei unklaren Ergebnissen der Insulin-Hypoglykämietest oder der kombinierte GHRH/Arginintest in Frage.

Calcitonin-Stimulationstest

(Pentagastrintest, s. Calcium-Stimulationstest)

Messparameter:

Calcitonin

Indikation:

Physiologisch erfolgt die Calcitonin-Produktion in den C-Zellen der Schilddrüse; Calcitonin senkt den Calcium-Spiegel im Serum durch einen verstärkten Calciumeinbau in die Knochen sowie verminderte renale Calciumrückresorption.

Bei C-Zellhyperplasie oder C-Zellkarzinom kommt es zum Anstieg des Calcitonins auf folgende Werte:

Frauen: > 50 ng/l, Männer: > 80 ng/l oder ein etwa 10-facher Anstieg des Basalwertes können Hinweise auf ein C-Zellkarzinom sein: Szintigrafisch kalter Knoten, therapierefraktäre Durchfälle, unklare CEA-Erhöhungen, Verwandte mit MEN Typ II

Die basale Calcitonin-Konzentration sollte postoperativer nach Entfernung eines C-Zellkarzinoms halbjährlich gemessen werden und zusätzlich nach sechs Monaten sowie anschließend alle zwei Jahre ein Pentagastrin-Test durchgeführt werden.



Funktionsteste

Beim Pentagastrintest stimuliert Gastrin die Sekretion von Calcitonin. Pentagastrin ist nur über die internationale Apotheke zu beziehen.

Durchführung:

Der Test wird am liegenden Patienten durchgeführt.

- 1) Anlage eines peripheren venösen Zugangs und Blutabnahme zur Bestimmung von Calcitonin im Serum
- 3) Injektion von 0,5 µg/kg Pentagastrin über 10 Sekunden
- 4) Blutabnahmen zur Bestimmung von Calcitonin nach zwei und fünf Minuten.

Beurteilung:

Eine C-Zell-Hyperplasie oder einem C-Zellkarzinom führt zu einem stärkeren Anstieg der Calcitoninsekretion nach Gabe des synthetischen Gastrin-Analogons Pentagastrin. Dabei hat die Messung des Calcitonins nach Pentagastrin eine höhere diagnostische Sensitivität als die alleinige Messung der basalen Calcitonin-Konzentration. Ein Calcitonin-Anstieg auf über 80 pg/ml spricht für eine C-Zell-Hyperplasie.

Calcium-Stimulationstest

(siehe auch Pentagastrintest)

Messparameter:

Calcitonin

Indikation:

Die exogene Calciumzufuhr stimuliert die Calcitoninausschüttung der C-Zellen; Patienten mit C-Zellhyperplasie oder medullären Schilddrüsenkarzinom zeigen einen pathologisch höheren Calcitonin-Anstieg als Normalpersonen. Der Test ist daher zur Diagnose des medullären Schilddrüsenkarzinoms bei suspekten Schilddrüsenknoten, zum MEN2-Familienscreening und Überwachung RET-positiver Genträger, zum präoperativen und postoperativen Monitoring von Patienten mit medullärem Schilddrüsenkarzinom indiziert.

Durchführung:

Blutabnahmen vor Testbeginn, dann 1, 2, 5, 10 und Minuten nach Gabe von Calciumgluconat (z. B. Calcium 10% Fresenius Injektionslösung oder Calcium Braun 10%, 2,5 mg/kg Körpergewicht langsam über 30 Sekunden i.v.)

Beurteilung

Bei Frauen werden geringere Anstiege als bei Männern beobachtet. Der Calcium-Stimulationstest wird als Ersatz für den Pentagastrintest eingesetzt, da Pentagastrin nur in internationalen Apotheken erhältlich ist, aber zunehmend durch molekulargenetische Untersuchungsmethoden (Nachweis von Mutationen des RET-Protoonkogens) ergänzt bzw. ersetzt.

Captopril-Test

Messparameter:

Renin-Aktivität, Aldosteron:

Indikation:

Renin wird in der Niere gebildet und bei niedrigem Blutdruck ausgeschüttet. Renin wandelt inaktives Angiotensinogen in Angiotensin I um. In der Lunge gebildetes ACE (Angiotensin-Converting-Enzym) wandelt Angiotensin I in Angiotensin II um. Angiotensin II wirkt negativ rückkopplend auf die Reninbildung und verhindert somit eine Reninüberproduktion. Angiotensin II wirkt stark gefäßverengend und fördert zudem die Ausschüttung von Aldosteron und ADH. Bei renovaskulärer Hypertonie kommt es im Gegensatz zu einer essentiellen Hypertonie nach Captopril, einem ACE-Hemmer, zu einem deutlichen Anstieg des Renins.

Durchführung:

- 1) Blutentnahme nüchtern morgens
- 2) Orale Gabe v. 1 Tbl.=25 mg Captopril (Lopirin®)
- 3) Blutentnahme nach 60 - 90 Minuten

Beurteilung:

Anstieg der Reninaktivität > 100 % oder > 2,5 ng/ml spricht für eine renovaskuläre Hypertonie. Beim sekundären Hyperaldosteronismus kommt es in Gegensatz zum primären zum deutlichen Abfall von Aldosteron.

Clonidin-Test

Messparameter:

Adrenalin, Noradrenalin und Metanephrine

Indikation:

Phäochromozytom

Durchführung:

1. Blutentnahme nüchtern orale Einnahme von 300 µg Clonidin,(z.B. CLONIDIN-RATIO-



Funktionsteste

PHARM 0,3 mg) einem zentralen alpha-Rezeptoragonisten, weitere Blutentnahmen nach 60, 120 und 180 Minuten (EGTA-Blut) mit Bestimmung von Adrenalin und Noradrenalin.

Beurteilung:

Eine Suppression von Adrenalin unter 80 pg/ml und Noradrenalin unter 350 pg/ml bzw. mindestens 50% des Basalwertes spricht gegen ein Phäochromozytom. Der Test wird nur noch selten eingesetzt. Interferenz des Testes bei Patienten unter Therapie mit Diuretika und trizyklischen Antidepressiva berücksichtigen.

Corticotropin-Releasing-Hormon-Test (CRH-Test)

Messparameter:

ACTH und Cortisol

Indikation:

NNR-Insuffizienz

Durchführung:

- vor Testbeginn 2 h Ruheperiode
- erste Blutentnahme nüchtern
- 100 µg CRH (Corticotropin; z.B. 1 Ampulle CORTIREL® i.v. (bzw. 1 µg/kg KG bei Kindern)
- weitere Blutentnahmen 15, 30, 45 und 60 Minuten nach Injektion, Messung von ACTH und Cortisol

Beurteilung:

Bei hypophysärem ACTH-Mangel findet sich ein fehlender Anstieg von ACTH und Cortisol (weniger als 2fach)

Ein hohes basales, aber nicht stimulierbares ACTH und Cortisol sprechen für ein ektopes ACTH-Syndrom.

Deferoxamin-Test (Desferal-Test®)

Messparameter:

Eisen

Indikation:

V.a. Eisenüberladung, z. B. bei Hämosiderose oder Hämochromatose

Durchführung :

Harnblase leeren, Injektion von 500 mg Deferoxamin (Desferal®) i. m., anschließend wird der

Urin über 6 h zur Bestimmung des Eisengehalts gesammelt.

Beurteilung:

Ausscheidungen bis 1000 µg in 6 Std. gelten als physiologisch, 1000 – 2000 µg als Hinweis auf eine Hämosiderose und Werte über 4000 mg als Zeichen einer Hämochromatose.

Dexamethason-Kurztest

Messparameter:

Cortisol, in Abhängigkeit von der Fragestellung auch ACTH und DHEAS

Indikation:

NNR-Überfunktion

Cortisol ist ein Nebennierenrindenhormon, das zum größten Teil (90%) an das Transcortin, aber auch an Albumin gebunden. Cortisol hat insbesondere eine antiinflammatorische und immunsuppressive Wirkung. Verminderte basale Cortisolwerte deuten auf eine Nebennierenrindeninsuffizienz hin. Die zusätzliche Bestimmung von ACTH ist notwendig. Hohe Cortisolwerte finden sich beim Cushing-Syndrom. Die weitere Differenzierung erfolgt durch den Dexamethason-Kurztest.

Durchführung:

1. Blutentnahme nüchtern, morgens zwischen 8.00 und 9.00, dann am gleichen Tag um 23.00 Uhr 2 mg Dexamethason (z.B. Fortecortin® oral).
2. Blutentnahme tags darauf morgens nüchtern, Messung von Cortisol, ggf. ACTH und DHEAS.

Beurteilung:

Es kommt normal zu einer Suppression von ACTH und der NNR-Hormonproduktion-; Cortisol-Werte unter 4 µg/dl sprechen gegen ein Cushing-Syndrom.

Dimaval-Test/ DMPS-Test

Messparameter:

Zink, Quecksilber

Indikation:

Durch den (intravenös oder oral) verabreichten Chelatbildner DMPS (Dimercapto-propansulfonat) werden im Körper gespeicherte Schwermetalle, d.h. auch Quecksilber, Blei und Kupfer mobilisiert; aus der nachfolgenden Schwerme-



Funktionsteste

tall-Ausscheidung im Urin lässt sich die Ganzkörperbelastung beurteilen.

Durchführung:

Bei Testbeginn sollte der Patient nüchtern sein. Dieser Spontanurin ist der Referenzwert vor DMPS (Dimaval®). Eine zusätzliche Zinkbestimmung im Basalurin (vor DMPS) gibt Auskunft über einen evtl. Zinkmangel (Zink < 140 µg/g Kreatinin). Zink ist das endogene Antidot bei Belastung. Nach oraler Gabe von 10 mg DMPS/kg Körpergewicht und Trinken von 150 ml Wasser oder Tee werden 10 - 20 ml Spontanurin 120 Minuten später zur Untersuchung auf Quecksilber und Kupfer (evtl. Blei) benötigt.

Beurteilung:

Der nahrungsbedingten Grundbelastung entsprechen hier etwa 2-5 µg Quecksilber/Tag. Kupferwerte über 500 µg/g Kreatinin und Quecksilber über 50 µg/g Kreatinin sprechen für eine Belastung durch Amalgam.

Durstversuch

Messparameter:

ADH und Osmolalität

Indikation:

ADH (=Vasopressin) zeigt sich für die Regulierung des osmotischen Drucks und des Flüssigkeitsvolumens des Körpers verantwortlich. Es fördert die Rückresorption von Flüssigkeit aus den Nieren in das Blut. Die Freisetzung von ADH erfolgt über den Hypophysenhinterlappen direkt in die Blutbahn. Bei fehlender Wirkung von ADH kommt es zur mangelnden Wasserretention mit starker Wasserausscheidung (Polyurie bis zu 15- 20 Litern pro Tag), starkem Durstgefühl mit Aufnahme großer Mengen Flüssigkeit.

Bei Verdacht auf Diabetes insipidus ist ein Durstversuch empfehlenswert, da die basale ADH-Sekretion häufig unter der Nachweisgrenze von 0,6 ng/l liegt und eine messbare Sekretion erst bei einer Serum-Osmolalität von mehr als 290 mosmol/kg erfolgt.

Im Durstversuch (*stationäre Durchführung*) wird die Wirkung des ADH auf die Niere gemessen. Bei Durst steigt normalerweise die ADH-Konzentration im Blut an. Diese Konzentration kann man direkt bestimmen oder die indirekte Wirkung des ADH auf die Niere messen. Das ge-

schieht, indem man die Urinosmolalität bestimmt.

Durchführung:

Patienten dürfen ab 6 Uhr morgens nichts mehr trinken und bis Testbeendigung nichts Flüssiges zu sich nehmen. Alkohol, Tee und Kaffee sollten 48 h vorher gemieden werden.

Beurteilung:

Osmolalität (Urin): bleibt niedrig beim Diabetes insipidus

Osmolalität (Serum): Blutosmolalität steigt kontinuierlich an

Bei Diabetes insipidus: kein Anstieg von ADH

Nach ADH-Gabe bei nachgewiesenen Diabetes insipidus:

Beim Diabetes insipidus centralis ist ein kompletter Ausfall des ADH oder nur eine partielle ADH-Ausschüttung zu beobachten, die Urinosmolalität wird gesteigert.

Beim Diabetes insipidus renalis fehlt auch bei ausreichender ADH-Ausschüttung die Hormonwirkung an der Niere und die Urinosmolalität bleibt niedrig.

Der Normbereich für Erwachsene beträgt im Serum zwischen 275 bis 300 mosmol/kg, zwischen Serum und Plasma bestehen keine Unterschiede.

Die Osmolalität des 24-Stunden-Sammelurins schwankt zwischen 50 und 1600 mosmol/kg. Beim standardisierten Durstversuch ist beim Gesunden eine Osmolalität von größer als 800 mosmol/kg zu erwarten. Serum und Urin sind bei 4 °C lagerungsstabil. Der Normbereich des ADH für Erwachsene beträgt im Blut weniger als 7,8 ng/l. Frisches EDTA-Blut muss innerhalb von 30 Minuten zentrifugiert werden und das Plasma bis zur Analyse gefroren werden, bzw. gefroren ins Labor transportiert werden. Die Abnahmezeit muss notiert werden.

Eisenresorptionstest

Messparameter:

Eisen

Indikation:

Zur Differentialdiagnose einer Eisenmangelanämie wird der Eisenresorptionstest durchgeführt.

Durchführung:

1. Blutentnahme nüchtern, 200 mg zweiwertiges



Funktionsteste

Eisen oral z.B. 2 Kapseln Ferro Sanol duodenal®

2. Blutentnahme nach 2 und 4 Stunden

Beurteilung:

Man findet bei intakter Eisenresorption einen Anstieg des Serumeisens, insbesondere bei Eisenmangel auf bis zu doppelt erhöhten Ausgangswerten.

Fructose-Belastung

Messparameter:

Glukose, Fructose

Indikation:

Fructoseintoleranz

Durchführung:

1. Blutentnahme nüchtern morgens, orale Gabe von 1,0 - 1,5 g/kg Fructose in 10 %-iger Lösung Tee oder Wasser, 2. - 5. Blutentnahme nach 30, 60, 90 Minuten

Beurteilung:

Messung von Fructose und Glukose, normaler Fructoseanstieg um > 6 mg/dl. Im Gegensatz zur Intestinalen Fructose-Intoleranz bei Hereditärer Fructose-Intoleranz (HFI) zusätzlicher Glukose-Abfall.

Furosemid - Test

Messparameter:

(Aldosteron / Renin-Aktivität)

Indikation:

Differenzierung eines primären oder sekundären Hyperaldosteronismus.

Durchführung:

Drei Tage vor Testbeginn Normalkost mit ausgeglichenem Salzhaushalt. Vor Blutentnahme mindestens vier Stunden Ruhe, horizontale Lage, jede Belastung vermeiden.

Nach erster Blutentnahme (Bestimmung von Aldosteron und Renin) durch venösen Zugang 40 mg Furosemid (Lasix) als Bolus i.v. geben, nach 60 Minuten (nicht mehr unter Ruhebedingungen, normale Bewegung des Patienten) zweite Blutentnahme wieder zur Bestimmung von Aldosteron und oder Renin.

Beurteilung:

Normal sind Anstiege beider Parameter auf das zwei- bis vierfache des Ausgangswertes. Beim Aldosteron produzierenden Tumor steigen die Aldosteronwerte nicht an, beim sekundären Hyperaldosteronismus steigen erhöhte Aldosteron- und Reninwerte weiter an.

Gastrin-Stimulation

(s. Sekretin-Provokationstest)

Glukosetoleranztest (o-GTT) nach DDG 2011

Messparameter:

Glukose

Indikation:

gestörte Glukosetoleranz: grenzwertige Blutglukosewerte, Verdacht auf renalen Diabetes:

Durchführung:

3 Tage ausgewogene KH-Aufnahme (150 - 250 g/d), nach Möglichkeit Alkoholkarenz, Harnblase leeren, Blutentnahme nüchtern (ca. 12 Stunden Nahrungskarenz) morgens zwischen 8.00 und 9.00 Uhr, dann orale Gabe von 75 g Glukose in 300 ml Tee oder Wasser (bzw. konfektionierter, nicht gekühlter Probetrunke). Nicht Rauchen vor und während des Tests, Blutentnahme nach 120 Minuten!

Bewertung nach 120 Minuten:

< 140 mg/dl, 140–200 mg/dl gestörte Glukosetoleranz, > 200 mg/dl Diabetes mellitus

Sonstiges:

Schwangerschaft, Hyperthyreose und Hungern beeinflussen die Glukosetoleranz. Der Test ist kontraindiziert bei interkurrenten Erkrankungen, z.B. nach Magen-Darm-Resektionen oder gastrointestinalen Erkrankungen mit veränderter Resorption oder wenn bereits ein Diabetes mellitus festgestellt wurde, kein Test unter Corticoid-Therapie!

Für den Gestationsdiabetes (GDM) gelten andere Referenzbereiche. Ab dem 03.03.2012 ist das Diabetes-Screening der Schwangeren fester Bestandteil der Mutterschaftsrichtlinie (MuRiLi) zwischen der 24+0 SSW und der 27+6 SSW. Das in der Richtlinie beschlossene Prozedere sieht eine zweistufige Vorgehensweise vor:



Funktionsteste

Ein Screeningtest aller Schwangeren zwischen 24+0 und 27+6 SSW mit 50g wasserfreier Glucose - gelöst in 200 ml Wasser. Die Schwangere darf nicht nüchtern sein, Tageszeit beliebig, Abnahme einer venösen Blutprobe nach einer Stunde in ein "CF-Röhrchen", der Grenzwert ist 135 mg/dl.

Vorgehen bei Blutzuckerwerten >135 mg/dl:

Die Diagnose GDM wird gestellt, wenn die Grenzwerte der IADPSG (International Association of Diabetes and Pregnancy Study Group (2010) Diabetes Care) erreicht werden:

nüchtern : 92 mg/dl

nach 60 Minuten: 180 mg/dl

nach 120 Minuten: 153 mg/dl

Bei einem Glucosewert >200 mg/dl im Screening muss kein OGTT mehr durchgeführt werden. Es wird sofort die Diagnose GDM erhoben.

GnRH-Test

Messparameter:

LH, FSH

siehe LH-RH-Test

Harnstoff-Atemtest

Messparameter: $^{13}\text{CO}_2/^{12}\text{CO}_2$ -Verhältnis

Indikation:

Infektion mit *Helicobacter pylori*

Durchführung:

(2-6 stündige Nahrungskarenz ratsam)

Atembeutel-1: Blauen Stopfen entfernen, Mundstück aufsetzen. Tief ein und dann fast alles ausatmen, den Rest Atemluft in den Beutel pusten (Beutel muss nicht voll sein). Den Beutelhals zusammendrücken, das Mundstück entfernen und mit dem blauen Stopfen wieder sorgfältig verschließen.

Harnstoffkapsel öffnen und in einem Glas Orangensaft (ca. 100 ml) auflösen und trinken.

Atembeutel-2: 30 Minuten nach Einnahme des Saftes den zweiten Atembeutel – wie unter Atembeutel-1 beschrieben - mit Atemluft füllen und sorgfältig verschließen.

Beurteilung:

Verhältnis von der CO_2 -Isotopen in der Atemluft. Ein gleichwertiges Verfahren ist der Nachweis von *Helicobacter pylori* im Stuhl.

HCG-Test

Messparameter:

Testosteron

Indikation:

Leydig-Zell-Funktions-Test, inkretorische Hodenfunktionsstörung, Androgenmangel:

Durchführung:

1. Blutentnahme nüchtern morgens zwischen 8.00 und 9.00, dann Injektion von 5000 IE HCG i.m. (Pregnesin®).

2. Blutentnahme nach 48 Std., ggf.

3. Blutentnahme nach 72 Std.

Gemessen wird jeweils Testosteron

Beurteilung:

Normal ist ein Testosteron-Anstieg auf das 1,8 bis 2,5-fache. Ein geringer Anstieg spricht für einen primären Hypogonadismus, ein gesteigerter Anstieg (>2,5) für einen sekundären Hypogonadismus. Ein fehlender Anstieg bei zudem erniedrigten Basalwerten spricht für eine Hodenatrophie/ Anorchie oder LH-Rezeptordefekt.

Insulinhypoglykämietest

Messparameter:

Glukose, Cortisol, ACTH, STH

Indikation:

Differenzierung zwischen sekundärer und tertiärer NNR-Insuffizienz (Cortisol-Bestimmung) oder Prüfung der Stimulierbarkeit der Wachstumshormon (GH, STH)-, der ACTH- und der Cortisol-Sekretion

Der Test ist nur aussagekräftig, wenn die Glukosekonzentration auf mindestens 50 % des Ausgangswertes oder auf unter 40 mg/dl abfällt.

Durchführung:

Morgens sicheren venösen Zugang legen. Blutentnahme morgens nüchtern, dann Injektion von Normalinsulin (Altinsulin) 0,1 IE Insulin/kg Körpergewicht i.v. (gegebenenfalls höhere oder niedrigere Dosierung in Abhängigkeit von direkt zuvor gemessener Blutglukose). Blutentnahmen nach 30, 60 und 90 Minuten mit Glukose- und Hormonbestimmungen.

Beurteilung:

Glukose muss 40 mg/dl sinken, da sonst keine ausreichende Stimulation von ACTH / Cortisol und STH (GH). Der ACTH-Anstieg sollte mindestens 50 % betragen und dann im messbaren



Funktionsteste

Bereich liegen, bzw. der Cortisol-Basalwert (10 Uhr) mindestens 200 nmol/l und ein Anstieg um mindestens 50 %.

Steigen die Hormonkonzentrationen nicht an, muss eine weitere Differenzierung über Releasinhormon-Teste erfolgen.

Insulin/C-Peptid-Tolbutamidtest

Messparameter:

Glukose, Insulin, C-Peptid

Indikation:

Insulinom, Hypoglykämien, Testung der inkretorischen Pankreasfunktion

Durchführung:

Blutentnahme morgens nüchtern, dann Injektion von 1g Tolbutamid (Sulfonylharnstoff) als 5 prozentige wässrige Lösung innerhalb von 3 Minuten.

2. - 5. Blutentnahme nach 5, 10, 20, 30, 40, 60, 120 und 180 Minuten, Messung von Glukose, Insulin und C-Peptid.

Beurteilung:

Die Blutzuckerwerte sinken lang anhaltend bei primärem Hyperinsulinismus um ca. 60% ab (beim Gesunden 40%).

Die Insulinwerte erreichen beim Normalen bereits nach 5 Minuten ein Maximum und fallen nach spätestens 60 Minuten auf den Ausgangswert zurück.

Beim Insulinom kommt es zu einem verzögerten Anstieg und Abfall; die C-Peptidwerte verhalten sich ähnlich.

Lactose-Belastung

(Lactose-Intoleranz-Test)

Messparameter:

Glukose

Indikation:

Lactasemangel, Lactosemalabsorption, Unverträglichkeit von Milch und Milchprodukten:

Durchführung:

1. Blutentnahme nüchtern morgens zwischen 8.00 und 9.00, dann orale Gabe von 50 g Lactose in 400 ml Tee oder Wasser (Säuglinge: 4,0 g/kg KG, 25 %; Kinder ab 2 J: 2,0 g/kg KG, 25 %.

2. - 5. Blutentnahme nach 30, 60, 90 und 120 Minuten, Messung von Glukose.

Klinische Symptomatik mit Meteorismus, Bauchkrämpfe und Diarrhoe sind zu beachten.

Beurteilung:

Normal ist ein Anstieg der Glukose um mehr als 20 mg/dl. Der Galactoseanstieg kann trotz normaler Lactase-Aktivität wegen sehr langsamer intestinaler Resorption ausbleiben. Zusätzlich steht ein molekulargenetischer Test zur Verfügung.

LH-RH-Test

Messparameter:

LH, FSH

Indikation:

Mann: Androgenmangel Hypogonadismus, Störung der Spermatogenese

Frau: Amenorrhoe, Oligomenorrhoe

Differenzierung zwischen hypothalamisch und hypophysär bedingten Hypogonadismusformen.

Durchführung:

1. Blutentnahme morgens nüchtern zwischen 8.00 und 9.00, dann Injektion von:

Mann 100 µg i.v. LH-RH (GnRH)®,

Frau 25 µg i.v. LH-RH (GnRH)®

2. Blutentnahme nach 25 Min. (LH),

3. Blutentnahme nach 45 Min. (FSH)

Bewertung:

LH- sowie FSH-Werte müssen alters-, geschlechts- pubertäts- und zyklusabhängig interpretiert werden.

Bei Erwachsenen ist ein Anstieg des FSH auf das 1,4 bis 3fache des Ausgangswerts, beim LH auf das 2 bis 5fache des Ausgangswerts normal.

Bei konstitutionellen Entwicklungsverzögerungen sind LH- und FSH-Anstiege nachweisbar, bei hypogonadotropem Hypogonadismus nicht.

Bei einer zentral verursachten Pubertas praecox vera kommt es zum Anstieg von FSH und LH unter LHRH im Gegensatz zu einer Pseudopubertas praecox (kein FSH- und LH-Anstieg).

Bei bekannten erhöhten basalen Gonadotropinwerten ist ein GnRH-Test entbehrlich.



Funktionsteste

Oraler Methionin Belastungstest (oMBT)

Messparameter:
Homocystein

Indikation:

Risikoabschätzung der Arteriosklerose, Erfassung einer latenten Hyperhomocysteinämie bzw. zur Erfassung subklinischer Enzymdefekte.

Durchführung:

Blutentnahme morgens nüchtern, Gabe von 0,1 g Methionin/kg Körpergewicht, dann Blutentnahme nach 4 und 6 Stunden. Zwischendurch darf gegessen werden.

Beurteilung:

Es bestehen augenblicklich keine allgemein gültigen Kriterien für die Befundinterpretation.

Patienten mit Homocystein-Nüchternwerten zwischen 12 und 15 $\mu\text{mol/L}$ haben häufig einen pathologischen Methioninbelastungstest mit Werten ab 38 $\mu\text{mol/L}$.

Mit dem oMBT können mehr Probanden mit möglicher Hyperhomocysteinämie identifiziert werden als durch die alleinige Messung von Nüchtern-Homocystein.

Pankreolauryltest

Messparameter:

Photometrische Vergleichsmessung von Fluorescein aus dem Test (T)-Harn und dem Kontroll(K)-Harn

Indikation:

Verdacht auf exokrine Pankreasinsuffizienz

Durchführung:

Gemessen wird die hydrolytische Spaltung von Fluoresceindilaurat durch Pankreas-Arylesterasen in Fluorescein und Laurinsäure photometrisch bei 492 nm nach Alkalisieren des Harns.

Bewertung: Normal ist ein Harnquotient T/K von größer 30. Pathologisch ist ein T/K Quotient von kleiner 20.

Pentagastrin-Test

s. Calcitonin-Stimulationstest

Prolaktin-Stimulationstest, MCP-Test

Messparameter:
Prolaktin

Indikation:

Hyperprolaktinämie, Prolaktinom, Amenorrhoe, Galaktorrhoe

Durchführung:

Blutentnahme morgens nüchtern zwischen 8.00 und 9.00, dann Injektion von 200 μg i.v. TRH (Relefact®), weitere Blutentnahme nach 30 Min.

Alternativ:

10 mg Metoclopramid (Paspertin® i.v.

Beurteilung:

Beim Prolaktinom kein Anstieg, normal Anstieg des Prolaktins um das 2- bis 5-fache des Ausgangswerts.

Bei der latenten Hyperprolaktinämie kommt es bei grenzwertig normalen Ausgangswerten nach MCP zu einer überschießenden Prolaktin-Sekretion. Der MCP-Test ist zyklusabhängig zu beurteilen aufgrund der zyklusabhängigen Prolaktinsynthese.

Sekretin-Provokationstest

(Gastrin-Stimulation)

Messparameter:

Gastrin

Indikation:

Diagnose des Zollinger-Ellison-Syndroms (ZES), Gastrinom, Therapiekontrolle nach OP, erhöhte basale Gastrinspiegel

Durchführung:

Erste Blutabnahme vor Versuchsbeginn, danach werden 2 E/kg Sekretin (SECRELUX®) i.v. appliziert. Anschließend wird nach 2, 5, 10 und 30 Minuten erneut Blut abgenommen.

Protonenpumpenblocker sollten ca. eine Woche vor dem Test abgesetzt werden. Bei etwa 10 Prozent der ZES-Patienten ist der Stimulations-test negativ.

Beurteilung:

Ein Anstieg des Serumgastrins um mehr als 200 ng/l gilt als deutlicher Hinweis für das Vorliegen eines ZES. Bei einer vollständigen Entfernung eines Gastrinoms kommt es zu einer postoperativen Normalisierung. Andere Erkrankungen mit erhöhten basalen Gastrinspiegeln, z. B. Ulcus duodeni oder chronisch atrophische Gastritis etc. zeigen diesen Anstieg nicht.



Funktionsteste

STH-Suppressionstest

Messparameter:
Glukose, STH

Indikation:

Akromegalie, Durchführung:

erste Blutentnahme nüchtern

- Erwachsene: orale Gabe von 100 g Glukose in 400 ml Wasser oder Tee

- Kinder: 1.75 g Glukose/kg K.G. als 25%-ige Lösung in Tee

- weitere Blutentnahmen nach 30, 60, 90 und 120 Minuten

Bewertung:

Fehlende Suppression bei Akromegalie. Es ist zu beachten, dass dieses Reaktionsmuster auch bei M. Wilson, akuter intermittierender Porphyrie und Thyreotoxikoseauftreten kann.

SYNACTHEN-Test: siehe ACTH-Stimulationstest

TRH-Test

Messparameter:
TSH, Prolaktin, STH

Indikation:

Hypothyreose-Ausschluss, Akromegalie

Durchführung:

1. Blutentnahme morgens nüchtern zwischen 8.00 und 9.00, dann Bolusinjektion von 200 µg i.v. TRH (Relefact®).

2. Blutentnahme nach exakt 30 Min.,

alternativ: nasale Applikation von TRH (Antepan-nasal®):

Erw. 2 Sprühstöße = 2 mg TRH, Kinder 1 Sprühstoß.

2. Blutentnahme nach 30 - 45 Min.

alternativ: orale Gabe von 40 mg TRH (Antepan-oral®),

2. Blutentnahme nach 4 Std.

Beurteilung:

Messung jeweils von TSH:

bei Hyperthyreose kein oder geringer Anstieg, bei Hypothyreose Anstieg über 34 mU/l, bei Euthyreose Anstieg auf Werte zwischen 2 bis 25 mU/ml.

Messung jeweils von STH:

Normal kein Anstieg von STH, bei Akromegalie Anstieg von STH.

Normal bei Prolaktin: 2-5facher Anstieg (siehe auch Prolaktin-Stimulationstest).

TRH-Prolaktin-Stimulation

(s. Prolaktin-Stimulation)

D-Xylose-Test

Messparameter:
Xylose

Indikation:

Kohlenhydratresorptionsstörung, Malabsorptionssyndrom, Dünndarmfunktion: D-Xylose

Durchführung:

Nüchternzustand morgens, Harnblase leeren, orale Gabe von 25 g D-Xylose in 500 ml Tee oder Wasser.

1. Blutentnahme nach 60 Min., Kinder orale Gabe von 5 g D-Xylose in 100 ml Tee, nachtrinken lassen

Sammeln eines 5 h-Urins., 10 ml Aliquot des Urins, Sammelmenge angeben

Beurteilung:

Normalwerte liegen bei Serumkonzentrationen von über 30 mg/dl vor. Verminderte Ausscheidung von Xylose im Urin bei Vorliegen von Malabsorption u. ä., normale Ausscheidung im Harn zwischen 16-44 %. Eine verminderte Ausscheidung der Xylose im Harn bei normalen Serumkonzentrationen wird nur bei deutlicher glomerulärer Filtrationseinschränkung beobachtet.



Hämatologie

pluripotente Stammzelle					
myeloide Stammzelle			lymphoide Stammzelle		
Vorläuferzelle der Thrombopoese	Vorläuferzelle der Erythropoese	Vorläuferzelle der Myelomonocytopoese		Vorläuferzelle der T-Lymphozyten	Vorläuferzelle der B-Lymphozyten
Megakaryoblast unreifer Megakaryozyt reifer Megakaryozyt	Proerythroblast Makroblast basophiler Normoblast polychromat. Normoblast Oxyphiler Normoblast	Myeloblast Promyelozyt Myelozyt neutrophiler eosinophiler basophiler	Monoblast Promonozyt Jugendlicher neutrophiler eosinophiler basophiler	T-Lymphoblast T-Lymphozyt	B-Lymphoblast B-Lymphozyt Transformation Plasmazelle
Thrombozyt	Retikulozyt Erythrozyt (Normozyt)	Stabkerniger neutrophiler eosinophiler basophiler Segmentkerniger neutrophiler eosinophiler basophiler	Monozyt		

Übersicht über die Hämatopoese

Hämatologie

Leukozyten

Lymphopoese, Granulozytopoese, Thrombopoese

Alle Zellen leiten sich von einer gemeinsamen pluripotenten Stammzelle ab. Ihr Aussehen ähnelt der eines kleinen Lymphozyten. Diese Stammzelle wiederum differenziert sich in eine lymphoide Stammzelle und eine myeloide Stammzelle.

Aus der lymphoiden Stammzelle entwickeln sich, abhängig, ob sie in Thymus oder Knochenmark geprägt werden, die T- und B-Lymphoblasten, die dann weiter zu T-, B- und NK-Lymphozyten ausreifen.

Lymphozyten werden im Knochenmark ab den 5. Monat der Embryonalbildung produziert und wandern von dort in die lymphatischen Organe wie Lymphknoten, Milz, Thymus und lymphatische Strukturen des Darmes. Die Gesamtzahl der

Lymphozyten beträgt ca. 10^{12} Zellen, das entspricht etwa 1 kg Gewebe.

Die T-Lymphozyten reifen im Thymus aus und sind für die zellgebundene Immunität verantwortlich, haben darüber hinaus auch helfende und unterdrückende Aufgaben im Rahmen der antikörperabhängigen Immunreaktionen.

Die B-Lymphozyten durchlaufen im Knochenmark mehrere Reifungsstufen. Sie haben die Fähigkeit, Immunglobuline zu bilden und an die Umgebung abzugeben.

Alle übrigen Zellen entwickeln sich aus der myeloischen Stammzelle. In der Thrombozytopoese entwickelt sich aus dem Megakaryoblasten der Megakaryocyt und aus ihm durch Plasmaabschnürungen dann die Thrombozyten. Im Rahmen der Gerinnung wird dies später noch beschrieben. Gleichfalls aus der myeloischen Stammzelle entwickeln sich die roten Vorläuferzellen.

Über Proerythroblasten und Makroblasten reifen diese zum Normoblasten, die wiederum in baso-



Hämatologie

Monozyten	Neutrophile	Eosinophile	Basophile
Phagozytosezellen in Geweben, Blut und in der Lymphe, sie "präsentieren" Antigene, Immunantwort der Lymphozyten	phagozytieren Bakterien, Viren und Pilze im Blut	Abwehrzellen gegen Parasiten, erhöht bei allergischen Reaktionen	(im Interstitium auch Mastzellen genannt) Abwehrzellen gegen Parasiten, Entzündungsreaktion, verantwortlich für Juckreizentstehung.

Funktionen der Granulozyten und Monozyten

phile, polychromatische und oxyphile Normoblasten unterteilt werden. Alle Normoblasten haben noch einen Kern im Gegensatz zu den kernlosen Retikulozyten und Erythrozyten. Retikulozyten enthalten noch Reste von RNA, die sich in Spezialfärbungen anfärben lässt. Die Retikulozyten entsprechen frisch aus dem Knochenmark ausgeschwemmten jungen Erythrozyten.

Die Vorläuferzellen der Granulozytose sollte man für die Beurteilung leukämischer Blutbilder genau differenzieren können. Die Myeloblasten machen ca. 1-3 % der Knochenmarkszellen aus und sind ca. 15 µm groß. Der Myeloblast ist die unreifste Zelle der Granulopoese und besitzt einen großen, locker strukturierten Kern mit einigen blassen Nukleolen. Der Plasmasaum ist ungleichmäßig schmal, blassblau und als einzige Zelle ohne spezifische Granulation. Durch Mitose entstehen dann zwei Promyelozyten.

Die Promyelozyten stellen mit 20-25 µm die größten Zellen der Granulozytenreihe dar. Der Kern ist groß, locker strukturiert und behält noch einige gut sichtbare Nukleolenbezirke. Das Zytoplasma weist eine intensive Primärgranulation auf. Durch Zellteilung entsteht der Myelozyt.

Die Myelozyten sind ca. 18-20 µm große Zellen mit runden bis ovalen Kernen, die keine sichtbaren Nukleolen-Bezirke mehr aufweisen. Das helle, leicht oxyphile Zytoplasma enthält je nach Reifungsgrad entweder eine feine neutrophile, eine bläschenförmige eosinophile oder eine tiefblaue basophile Granulation. Die weitere morphologische Entwicklung zum Metamyelozyten oder Jugendlichen vollzieht sich ohne zusätzliche Zellteilung.

Die Metamyelozyten sind 15-20 µm große Zellen, deren Kern sich zu einem nierenförmigen Gebilde verdichtet hat, sonst aber keine sichtbaren Veränderungen gegenüber den Myelozyten aufweisen.

Die beiden nachfolgenden Stufen der Granulozytenreihe werden ihrer Kernform entsprechend

Stabkernige (ohne Schnürfurchen) und Segmentkernige (mit solchen Schnürfurchen) genannt.

Sie sind im Vergleich zu den Jugendlichen etwas geschrumpft, behalten aber ihre funktionsspezifische neutrophile, eosinophile oder basophile Granulation bei.

Vorläuferzellen der Monozyten sind die Monozyten; in der Peripherie erscheinen sie nur bei entsprechenden Leukämieformen, die die monozytäre Reihe betreffen.

Normale „weiße“ Zellen im peripheren Blut

Neutrophile Granulozyten

Sie stellen mit 50 bis 70 Prozent der Leukozyten den größten Anteil der Blutleukozyten dar und haben im Ausstrich einen Durchmesser zwischen 9 und 12 µm. Bildungsstätte und Reservespeicher der Granulozyten ist das Knochenmark. Ca. fünf Prozent des Gesamtbestandes an Granulozyten ist in der Blutbahn lokalisiert, nach etwa 6 bis 8 Stunden verlassen sie wieder die Blutbahn. Außerhalb des Knochenmarks haben sie eine Überlebensdauer von vier bis fünf Tagen.

Sie reagieren auf chemotaktische Reize von Fremdkörpern wie Bakterien, wandern auf diese zu und leiten unter Freisetzung ihrer Enzyme die Phagozytose ein, dabei werden sie meist selbst zerstört. Eiter ist daher der sichtbare Ausdruck einer Ansammlung absterbender neutrophiler Granulozyten. Ihre Zellreste werden im RHS abgebaut.

Auf Grund ihrer Kernstruktur werden neutrophile Granulozyten in der mikroskopischen Differenzierung in Stabkernige und Segmentkernige unterteilt. Die Einteilung erfolgt in den meisten Laboratorien nach folgendem Prinzip, der sog. Drittelregel:

Sobald der Kerndurchmesser an einer Stelle weniger als 1/3 der breitesten Stelle beträgt, spricht man von segmentkernig. Stabkernige Zellen sind jünger und nur selten nachweisbar. Verschiebt sich dieses Verhältnis zu Gunsten der Stabkerni-



Hämatologie

gen, so spricht man von einer Linksverschiebung, z. B. bei einem bakteriellen Infekt. Neutrophile mit mehr als vier Einschnürungen gelten als hypersegmentiert. Dies wird auch als Rechtsverschiebung bezeichnet.

Nur ein Teil der im Blut befindlichen Zellen zirkuliert, der übrige Teil haftet an den Gefäßendothelzellen und kann, beispielsweise unter Cortisoneinfluss, wieder in die Zirkulation kommen. Aus diesem Grund können die Granulozytenzahlen sehr stark schwanken.

Eosinophile

Die Eosinophile Granulozyten haben einen Anteil zwischen zwei bis vier Prozent der Leukozyten. Sie sind mit einem Durchmesser von 10 bis 15 µm etwas größer als die Neutrophilen und enthalten in ihrem Zytoplasma große Granula, die sich mit dem Farbstoff Eosin rot anfärben lassen.

In Abhängigkeit vom Glukokortoidspiegel, der in den Morgenstunden sein Maximum erreicht, sind die Eosinophilen morgens deutlich niedriger (bis zu 20 % gegenüber einem 24-Stunden-Mittelwert) als in den Nachtstunden (bis zu 30 % mehr gegenüber einem 24-Stunden-Mittelwert). Eosinophile Granulozyten phagozytieren Bakterien und Gewebereste. Eosinophile gelten als Antagonisten von Monozyten und basophilen Granulozyten, da sie bei allergischen Reaktionen vermehrt auftreten und den Abtransport von Histamin und Antigen-Antikörperkomplexen vorwiegend in Darm und Lunge besorgen.

Basophile

Basophile Granulozyten sind die im Differentialblutbild kleinste Fraktion mit bis zu maximal drei Prozent und haben einen Durchmesser von 8 bis 11 µm. Die Blutbasophilen entsprechen den Gewebemastzellen. Sie speichern Histamin, Heparin und das gefäßaktive Serotonin.

An ihrer Oberfläche befinden sich IgE-Rezeptoren für spezifische Antigene. Durch Andocken von Antigenen an diese Rezeptoren resultieren dann allergische Reaktionen.

Monozyten

Die Monozyten haben im Differentialblutbild einen Anteil von 2 bis 8 %. Als amöboid bewegliche Makrophagen können sie sich an Grenzflächen sehr flach ausbreiten. Daher scheint der Monozyt im Differentialblutbild als größte Zelle, obwohl sein Zellvolumen kleiner als das eines reifen Granulozyten ist.

Sie bleiben ca. zwei bis drei Tage im Blutkreislauf und wandern dann in die umgebenden Gewebe, insbesondere Lymphknoten, Lunge, Leber, Milz und Knochenmark; dort werden sie auch als Histiozyten bezeichnet.

Die Monozyten haben die Funktion, antigenes Merkmal zu phagozytieren und dann auf ihrer Zellmembran spezifisch HLA-kompatiblen, immunkompetenten Zellen wie den Lymphozyten zu präsentieren.

Lymphozyten, spezifische immunkompetente Zellen

Die Lymphozyten haben bei Erwachsenen einen Anteil von 25 bis 40 Prozent der Leukozyten, von denen allerdings nur weniger als fünf Prozent sich im Blutkreislauf befinden. Die restlichen 95 Prozent befinden sich im Knochenmark sowie den lymphatischen Organen Thymus, Milz, Tonsillen und Lymphknoten gespeichert und können von dort in die Blutbahn sezerniert werden.

Man unterscheidet zwischen den kleineren, zwischen 7 und 10 µm großen B- und T-Lymphozyten sowie den etwas größeren NK (Natürliche Killerzellen)-Lymphozyten. Der Anteil der T-Lymphozyten beträgt 80 %, der Anteil der B-Lymphozyten und NK-Lymphozyten ca. 10 %. In den Lymphknoten findet man die T-Lymphozyten eher in der Tiefe der Rinde, während sich die B-Lymphozyten in den Keimzentren der Lymphfollikel finden.

Die Differenzierung der Lymphozyten ist mikroskopisch mit der Pappenheim-Färbung nicht möglich. Sie erfolgt durch den Nachweis spezifischer Oberflächenantigene (CD-Klassifizierung) mittels markierter monoklonaler Antikörper (Durchflusszytometrie, FACS, s. Immunologie).

Hämatologie

	T – Lymphozyten	B – Lymphozyten	NK-Lymphozyten
Herkunft	primär: Knochenmark Prägung im Thymus, später Bildung in sekundären lymphatischen Organen	primär: Knochenmark Prägung im Knochenmark (= Bursa – Äquivalent), später Bildung in sekundären lymphatischen Organen und Knochenmark	unklar
Funktion	Erkennung der Zielstruktur über T-Zellrezeptor, zelluläre Abwehr, Regulation antikörperabhängiger Immunreaktionen	Vorläufer der Plasmazellen, Produktion von Immunglobulinen, humorale Abwehr, langlebige mit "Antigengedächtnis"	Unspezifische Erkennung und Abwehr von virusinfizierten oder Tumorzellen, nicht Antigen vermittelt
Anteil in der Peripherie	ca. 60 – 85 %	ca. 5 – 20 %	ca. 5 – 25 %

Herkunft und Funktion der Lymphozyten

Die T-Lymphozyten können wiederum in die CD4-Helferzellen (CD4-positiv), und die Zytotoxischen CD8-Lymphozyten (CD8-positiv) unterschieden werden.

Ihre Aufgaben sind:

T4-Helferzellen - Aktivierung von Abwehr und Immunmechanismen

Zytotoxische T8-Lymphozyten - Effektorzellen (Abtötung des Fremdkörpers), Regulation der Immunantwort

Die Kenntnis der verschiedenen Merkmale der Lymphozyten subpopulationen ist insbesondere dann von Bedeutung, wenn es um das Verständnis von Erkrankungen geht, deren Erreger speziell die T- oder die B-Lymphozyten befallen.

Zellen im normalen peripheren Blutausstrich

Erythrozyten, (Normoblasten)

Neutrophile Granulozyten (Segmentkernige und Stabkernige)

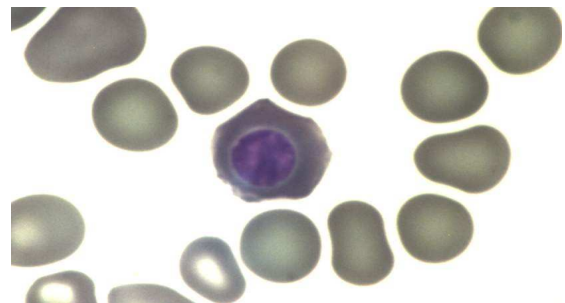
Eosinophile Granulozyten

Basophile Granulozyten

Monozyten

Lymphozyten

Thrombozyten



Peripherer Normoblast mit Erythrozyten, 1000-fach, Pappenheim

Zellen im normalen Knochenmark

Plasmazellen

Retikulumzellen

Proerythroblasten, Makroblasten

basophile, polychromatische, oxiphile

Normoblasten

Myeloblasten

Promyelozyten

Myelozyten

Metamyelozyten (Jugendliche)

Stabkernige, Segmentkernige

basophile Granulozyten

eosinophile Granulozyten

Monozyten

Lymphozyten

Megakaryozyten

	CD4-Helferzellen	CD8-Zytotoxische Zellen
Funktion	Aktivierung der Plasma- und NK-Zellen, Erkennen der Antigene auf antigenpräsentierenden Zellen	Erkennen und Zerstören von Viren befallener Körper- und Tumorzellen; Reaktion auf bestimmte Antigene der Zielzellen; Regulation der Funktion von B- und anderen T-Zellen
Anteil in der Peripherie	ca. 35-56 %	ca. 14 – 38 %

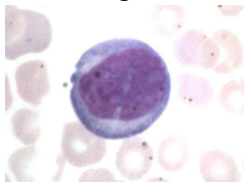
Anteil und Funktion der CD4/CD8-Lymphozyten

Hämatologie

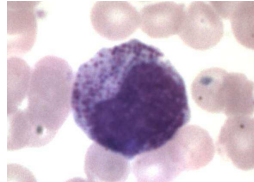
Befunde des weißen Blutbildes

Für die Interpretation von Veränderungen des weißen Blutbildes sollte die physiologische Reaktion des Körpers auf eine der häufigsten Erkrankungen, einen bakteriellen Infekt, der schlimmstenfalls zur Sepsis führen kann, bekannt sein:

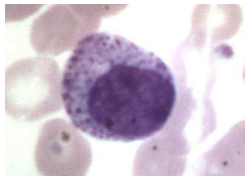
Nach einer möglichen primären Schockphase mit einer Leukopenie kommt es zu einer Leukozytose, die in der Regel jedoch 30.000 Leukozyten nicht überschreitet. Gleichzeitig kommt es in einer ersten „neutrophilen Kampfphase“ zu einer Vermehrung der neutrophilen Granulozyten, insbesondere der Stabkernigen. Daran schließt sich nach 1 Woche eine sogenannte „monozytäre Überwindungsphase“, gelegentlich kombiniert mit einer leichten Eosinophilie. Diese Eosinophilie wird auch manchmal als die „Morgenröte der Genesung“ bezeichnet.



Myeloblast



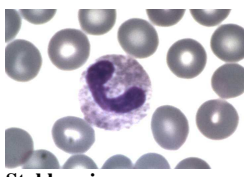
Promyelozyt



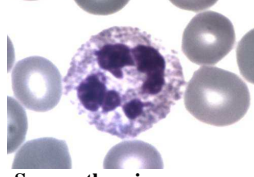
Myelozyt



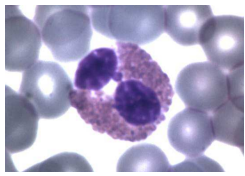
Metamyelozyt, „Jugendlicher“



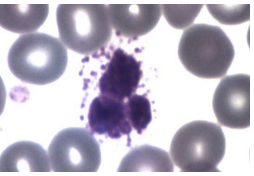
Stabkerniger



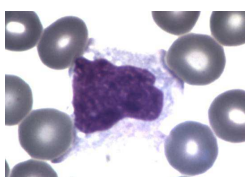
Segmentkerniger



Eosinophiler



Basophiler

Monozyt
alle Bilder 1000-fach, Pappenheim

Lymphozyt

In der 3. Phase kommt es dann zu einer Normalisierung der Granulozyten- und Monozytenzahlen und einem Anstieg der absoluten Lymphozyten. Daher bezeichnet man diese Phase als „lymphozytäre Heilphase“. Im klinischen Alltag kommt es jedoch häufig zu individuellen Veränderungen, daher sollte dieses Schema nur als ungefähre Anhalt dienen.

Grundsätzliche Ursachen einer Leukozytose

Bei bakteriellen Infekten, beispielsweise bei Abszessen oder Peritonitis, bei Gewebnekrosen wie beim Herzinfarkt oder Pankreatitis, bei Tumoren oder bei Stoffwechsellentgleisungen wie Urämie oder diabetischem Koma kommt es zu erhöhten Leukozytenzahlen. Leichtere Leukozytosen (bis 15.000/ μ l) werden bei Stress, schwere Arbeit oder Sport, Gravidität, Schilddrüsen- oder Nebennierenüberfunktion und auch Rauchen beobachtet.

Differenzierung einer Leukozytose

Zur weiteren Beurteilung einer Leukozytose ist die Differenzierung der Zellpopulation notwendig, der die Leukozytose zu Grunde liegt. Dabei sollte schnell eine reaktive Leukozytose von einer hämatologischen Systemerkrankung unterschieden werden.

Im Kindesalter spricht eine auch ausgeprägte Lymphozytose für eine reaktive Veränderung als Reaktion auf einen Virusinfekt, z. B. einer Mononukleose, im Erwachsenenalter jedoch eher für eine Ausschwemmung eines reifen B-Zell-Klons im Rahmen einer CLL. Mittels einer schnell durchgeführten Immuntypisierung dieser Lymphozyten lässt sich die Diagnose sichern.

Leukozytosen, die durch eine Vermehrung von Blasten bedingt sind, weisen auf eine hämatologische Systemerkrankung, einer Leukämie hin, während die Vermehrung reifer myeloischer oder reifer lymphatischer Zellen sowohl reaktiver Natur als auch Symptom einer Leukämie sein kann.

Aplastische Anämie

Bei der aplastischen Anämie des Erwachsenenalters, eigentlich einer Panzytopenie, ist nicht nur die Bildung der roten Blutkörperchen drastisch vermindert, sondern auch die der Leukozyten und Thrombozyten. Ursache ist eine nicht maligne Stammzellerkrankung. Ursächlich wer-

Hämatologie

den toxische und immunologische Stammzellschädigungen durch Medikamente, Infekte, chemische Substanzen oder Strahlen diskutiert. Als angeborene Form der aplastischen Anämie wird die Fanconi-Anämie unterschieden.

Ursachen einer Leukozytopenie

Eine reaktive Leukozytopenie findet man gelegentlich bei Virusinfektionen, bei Salmonellosen und Brucellosen sowie bei Parasiten oder Protozoen-Befall.

Neutrophilie

Bei einer reaktiven Vermehrung neutrophiler Granulozyten (Neutrophilie) unterscheidet man zwischen einer akuten und chronisch reaktiven Leukozytose.

Ursachen einer akuten reaktiven Neutrophilie

Eine Neutrophilie hat in der Regel die gleichen Ursachen wie eine Leukozytose, u. a. akute Infektionen, Trauma oder Stress.

Ursachen einer chronisch reaktiven Neutrophilie

Eine chronisch reaktive Neutrophilie tritt auf als sog. Raucherleukozytose, bedingt durch Medikamente (z. B. durch Steroide oder Zytokine), als Tumorleukozytose, bei Abszessen (Zähne), nach Splenektomie oder ungeklärt als „chronisch idiopathische Neutrophilie“.

Ursachen einer Neutropenie (Granulozytopenie)

Bei Neutrophilenwerten unter $1500/\mu\text{l}$ spricht man von einer Neutro- oder Granulozytopenie. Werte unter $200/\mu\text{l}$ sind als lebensbedrohend einzuschätzen. Eine Agranulozytose ist das völlige Fehlen von Neutrophilen im Blut und wird nach Einwirkung bestimmter Pharmaka oder anderen chemischen Substanzen sowie bei Autoimmunerkrankungen wie dem Lupus Erythematoses beobachtet.

Isolierte Neutropenien werden bei hämatologischen Systemerkrankungen selten beobachtet und erfordern daher meist keine akute Abklärung durch eine Knochenmarkpunktion. Ursächlich unterscheidet man bei einer Agranulozytose zwischen dem Typ I, wo man eine autoimmunologische Genese vermutet, vom Typ II, wo toxische Ursachen vermutet werden. Der Typ I

hat meist einen akuten, der Typ II einen eher langsamen Verlauf.

Medikamente, die am häufigsten mit einer solchen Agranulozytose in Verbindung gebracht werden, sind Aminopyrin, Novaminsulfon, Phenylbutazon, Goldpräparate, Thyreostatika, Chloramphenicol, Sulfonamide. Bei fehlender Medikamentenanamnese müssen Viruserkrankungen oder Autoimmunerkrankungen in Betracht gezogen werden.

Eosinophilie, Basophilie, Monozytose

Eine Eosinophilie tritt auf bei Allergien, Parasiten, bei myeloproliferativen Erkrankungen, beim M. Addison und als „Morgenröte der Genesung“. Entsprechend der Eosinophilie beim M. Addison kommt es beim Cushing-Syndrom, bzw. Kortikosteroid-Therapie zu einer Eosinopenie.

Eine Basophilie findet sich gelegentlich bei myeloproliferativen Erkrankungen.

Physiologisch erhöhte Monozytenzahlen finden sich im Rahmen einer Infektion in der sog. „monozytären Abwehrphase“.

Links-/Rechtsverschiebung, Granulationen

Dieser Begriff nimmt auf die früher übliche Schreibart Bezug, die Reifungsreihe einer Zelllinie von links nach rechts aufzutragen. In diesem Sinne bedeutet Linksverschiebung eine Zunahme der unreifen, eine Rechtsverschiebung eine Vermehrung der reifen Zelltypen.

Eine Linksverschiebung bei einem bakteriellen Infekt geht bis zu dem stabkernigen und jugendlichen Granulozyten und tritt entsprechend bei den Erkrankungen auf, die zu einer Leukozytose, bzw. Neutrophilie führen.

Eine Rechtsverschiebung ist weniger bedeutungsvoll und kann bei der perniziösen Anämie und anderen Zellteilungsstörungen auftreten.

Findet man bei einer großen Anzahl der reifen neutrophilen Granulozyten dichtgelagerte, bläuliche Granula, so bezeichnet man dies als toxische Granulation.

Ein derartiger Befund kann bei Infektionserkrankungen, Tumoren und Arzneimittelallergien auftreten.

Lymphozytose, Lymphozytopenie

Eine Lymphozytose findet sich – wie erwähnt – in der Heilphase eines bakteriellen Infektes, bei



Hämatologie

Viruserkrankungen, bei Keuchhusten und einigen anderen bakteriellen Erkrankungen. Findet man bei einem Erwachsenen wiederholt eine absolute Lymphozytose, sollte man immer an eine chronisch lymphatische Leukämie denken.

Eine Lymphozytopenie kann insbesondere bei Kortikosteroid-Therapie und anderen Immunsuppressiva auftreten.

Exkurs:

Erkrankungen, die beide die Lymphozytenpopulation betrifft und durch Viren hervorgerufen werden, sind das Pfeiffer'sche Drüsenfieber und die HIV-Infektion mit dem Endstadium AIDS.

Pfeiffer'sches Drüsenfieber

Das Pfeiffer'sche Drüsenfieber wird auch als Infektiöse Mononucleose oder Kissing-Disease bezeichnet. Erreger ist das Epstein-Barr-Virus (EBV), es gehört zur Gruppe der Herpesviren. Das Virus befällt die B-Lymphozyten und dadurch kommt es im Verlauf der Erkrankung zu einer Entzündung des lymphatischen Gewebes im Rachenraum, eben einer Angina, später dann zu generalisierten Lymphknotenschwellungen mit Milz- und Lebervergrößerung.

Labormäßig kommt es zu einer Leukozytose bis zu 30.000 Leukozyten pro μl Blut. Ursache hierfür ist eine absolute Lymphozytose. Neben normalen Lymphozyten findet man im Differentialblutbild (s. später) auch Zellen, die wie Übergangsformen zwischen Lymphozyten und Monozyten aussehen und daher als monozytoide Lymphozyten, auch Virozyten bezeichnet werden. Es handelt sich dabei um unter Virus-Einfluss transformierte Lymphozyten, die aus den erkrankten lymphatischen Organen ausgeschwemmt werden. Sie werden im Differenzierungsschema gesondert von Lymphozyten und Monozyten gezählt.

Neben dem Nachweis dieser monozytoiden Lymphozyten im Differentialblutbild ist noch ein serologischer Schnelltest zu erwähnen, der Paul-Bunnell-Test. Er beruht darauf, dass erkrankte Patienten heterophile Antikörper haben, die Hammelerythrozyten agglutinieren. Eine Therapie ist in der Regel nicht erforderlich. Gefährlichste Komplikation ist eine Milzruptur wegen der entstehenden Milzvergrößerung. Unter körperlicher Schonung klingen die Symptome innerhalb von 2-3 Wochen ab.

HIV

Das HI-Virus befällt unter anderem CD4-Helfer-Lymphozyten und wird mit Hilfe der viruseigenen reversen Transkriptase in die DNA der Zellen eingebaut. Dadurch kommt es langfristig zu einer Zerstörung dieser Helfer-Zellen. Diese Lymphozyten sind aber für die Aktivierung der Immunabwehr von ganz besonderer Bedeutung. Ein Verlust der CD4-Helfer-Zellen führt daher langfristig zu einer erworbenen Immunschwäche, an deren Folgen die Patienten dann trotz Therapie versterben können.

Zellen im Blutausstrich bei hämatologischen Erkrankungen

Es können zusätzlich unreife Granulozyten und Lymphozyten auftreten wie Jugendliche, Myelozyten, Promyelozyten, Myeloblasten und Lymphoblasten sowie rote Vorstufen wie Normoblasten und Erythroblasten.

Als pathologische Linksverschiebung bezeichnet man eine Linksverschiebung, die über die Jugendlichen, die Metamyelozyten, zu Myelozyten und Promyelozyten bis zu den Myeloblasten reicht. Sie ist fast immer ein Zeichen für eine CML, Osteomyelosklerose oder Polyzythämia vera.

Finden sich bei einer akuten Leukämie myeloische Primärgranula und Auerstäbchen (zusammengeflossene Granula) in den Blasten, spricht dies für eine Akute Myeloische Leukämie (AML).

Hämatologie

	AML = akute myeloische Leukämie	ALL = akute lymphatische Leukämie	CML = chronische myeloische Leukämie	CLL = chronische lymphatische Leukämie
Alter	alle Altersstufen	90% Kinder, 10% Erwachsene	alle Altersstufen, v.a. 20-40	ab 45 Jahre
betroffene Zellen	Stammzellmutation im KM	Lymphoblasten	Stammzellmutation im KM	Überwiegend B-, seltener T-Lymphozyten
Diagnostik	Hiatus leukämikus = Fehlen der Zwischenstufen Auer-Stäbchen = leukämische Blasten	Hiatus leukämikus, keine Auer-Stäbchen, immunologische Differenzierung	90% Philadelphia Chromosom = ein langer Arm von Chr. 9 auf 22 translokalisiert Onkogen „Bcr-Abl“	immunologische Differenzierung, Gumprecht'sche Kernschatten
Knochenmark	fast nur Myeloblasten, Erythropoese verdrängt	Lymphoblasten + Lymphozyten	zellreich, wie AML	Lymphoblasten + Lymphozyten

Akute und chronische Leukämien

Leukämien

Leukämie heißt Weißblütigkeit und diese Weißblütigkeit fiel nach Sedimentation der Erythrozyten in der überstehenden Blutsäule als charakteristisches Zeichen vieler bösartiger Bluterkrankungen auf.

Der Begriff Leukämie geht auf Virchow zurück, der als erster die „krebsartige“ Natur der Leukämien erkannte und von den reaktiven Leukozytosen abgrenzte.

Definiert wird die Leukämie als eine primäre generalisierte, neoplastische Wucherung der blutbildenden Gewebe, die unter fortschreitender Veränderung der normalen Blutbildung zum Tode führt. Sie unterscheidet sich von anderen malignen Tumoren durch eine massive Metastasierung in die Blutbahn. Alle Stammlinien des blutbildenden Gewebes können maligne entarten, also existiert auch eine Erythroleukämie oder Megakaryoblastenleukämie. Zellen der Granulo- und Lymphozytopoese sind jedoch eindeutig häufiger betroffen.

Die beiden vorherrschenden Formenkreise der myeloischen und lymphatischen Leukämien können einerseits nach klinischen Gesichtspunkten in chronische und akute Verlaufsformen sowie andererseits aufgrund morphologischer Besonderheiten in reifzellige und unreifzellige Leukämietypen aufgetrennt werden. Chronische Verlaufsformen zeichnen sich durch eine Vermehrung der reifen Leukozyten, akute Verlaufsformen durch eine Vermehrung unreifer Zellen aus, der sogenannten Blasten.

Kombiniert man klinische und morphologische Beurteilungskriterien, unterscheidet man grob vier Hauptformen der Leukämie:

Chronische myeloische Leukämie (CML) mit einem Anteil von ca. 25 %,

Chronisch lymphatische Leukämie (CLL) mit einem Anteil von ca. 25 %,

Akute myeloische Leukämie (AML) und Akute lymphatische Leukämie (ALL) mit einem Anteil von ca. 50 % zusammen

Ca. 85 % aller akuten Leukämien bei Erwachsenen entfällt auf die AML, bei Kindern ist es genau umgekehrt.

Für die Entstehung der Leukosen sind folgende Faktoren mitverantwortlich:

Ionisierende Strahlen, wie sich an den Überlebenden bei Atomexplosionen sowie an ungeschütztem medizinischen Personal an alten Röntgengeräten belegen ließ, bestimmte Chemikalien wie Benzol und eine genetische Prädisposition. Eine Virusätiologie wird bei einigen Leukämieformen diskutiert.

Maligne entarten können Stammzellen, aber auch bereits differenzierte Zellen. Diese malignen Zellen gelangen aus dem Knochenmark, wo sie physiologischer Weise hingehören, ins periphere Blut. Von dort aus können sie sich dann auch in extramedullären Blutbildungsstätten wie Leber und Milz ansiedeln, dort proliferieren und wieder in die Peripherie ausgeschwemmt werden.

Die Zellproliferation der malignen Zellen muss dabei nicht sonderlich gesteigert sein, d.h. es werden nicht unbedingt mehr Zellen als normal produziert; gesteigert ist vielmehr die Lebens-

Hämatologie

dauer, die dann letztendlich zu einer erhöhten Zahl der Zellen im peripheren Blut führt.

Chronisch myeloische Erkrankungen

Myeloproliferative Neoplasien (MPN)
 Myeloische Neoplasien mit Eosinophilie und genetischen Abnormalitäten
 Myelodysplastische Syndrome (MDS)
 Mischformen

Myeloproliferativen Neoplasien (MPN)

Zu den malignen myeloproliferativen Syndromen u. a.:

Chronische myeloische Leukämie (CML)

Polycythaemia vera (PV)

Essentielle Thrombozythämie (ET)

Osteomyelofibrose/-sklerose, Primäre

Myelofibrose, (PMF, OMF, OMS)

selten:

Chronische Neutrophilenleukämie (CNL)

Chronische Eosinophilenleukämie (CEL)

Hypereosinophiles Syndrom (HES)

Systemische Mastozytose (SM)

unklassifizierbare myeloproliferative Neoplasien

Chronisch myeloische Leukämie (CML)

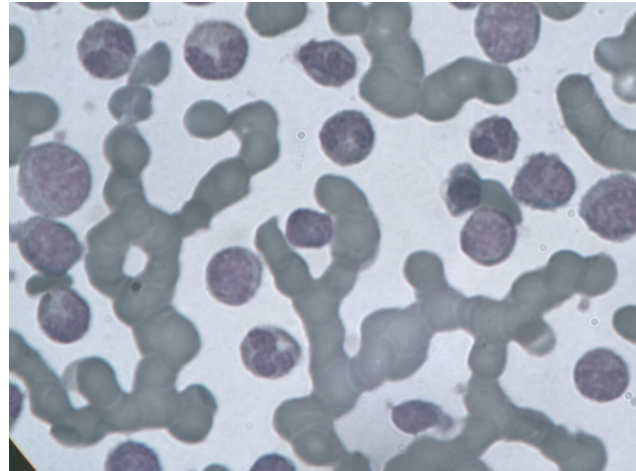
Betroffene maligne entartete Zelle ist hier die myeloische Stammzelle. Die leukämischen Zellen können sich noch teilen und weiter ausreifen, sind aber nicht mehr so funktionsfähig wie normale Granulozyten.

Insbesondere ist hier die Phagozytose- und Migrationsfähigkeit beeinträchtigt. Diese Stammzellmutation betrifft vorwiegend Erwachsene zwischen dem 20. und 40. Lebensjahr.

Das Krankheitsbild der CML beginnt wie die meisten Tumorerkrankungen mit uncharakteristischen Allgemeinbeschwerden wie Abnahme der Leistungsfähigkeit, Müdigkeit und Appetitlosigkeit. Bei der körperlichen Untersuchung tastet man in der Regel eine große Milz sowie eine vergrößerte Leber. Relativ selten treten auch tumoröse Hauterscheinungen auf.

Im Blutbild finden wir die Zahl der Leukozyten im peripheren Blut stark erhöht; dabei können bis zu 500.000 Leukozyten/ μ l Blut erreicht werden. Im Differentialblutbild herrschen neutrophile, eosinophile und basophile Granulozyten aller Reifungsstufen vor, also vom Myeloblasten bis zum reifen Jugendlichen (pathologische Linksverschiebung). Überwiegend findet

man Myelozyten und Jugendliche, während Myeloblasten nur wenige % Anteil haben.



Pappenheim Färbung, sog. „buntes Bild“, 800-fach

Häufig ist auch eine Vermehrung von Eosinophilen und Basophilen zu beobachten. Oft treten auch kernhaltige Erythrozytenvorstufen auf.

Nachfolgend ein typisches Beispiel für das Differentialblutbild einer CML:

Leukozyten/ μ l	110 000
Myelobl.	2
Promyel.	6
Myel.	27
Jugend.	16
Stab.	17
Seg.	14
Eosino.	4
Baso.	10
Monoz.	1
Lymph.	3
Normobl.	8

Therapie der Wahl einer CML ist eine Dauerbehandlung mit Zytostatika wie dem Busulfan, wobei man Leukozytenwerte zwischen 10000 und 20000/ μ l anstrebt. Nach einer Latenzzeit zwischen 2 und 4 Jahren kommt es dann zu einer Vermehrung der Blasten auf über 30 % im peripheren Blut. Dieser terminale Blastenschub ist therapeutisch nicht mehr beeinflussbar. In ca. 1/3 der Fälle zeigen diese Blasten eine lymphatische Differenzierung, ein Hinweis darauf, dass eine weitere Stammzellenmutation stattgefunden hat. Durchschnittlich 3-6 Monate später fallen die meisten dieser Patienten einer unstillbaren Blutung auf Grund einer Thrombozytopenie oder einem massiven Infekt aufgrund einer funktionel-

Hämatologie

	CML	PV	ET	OMF/OMS/PMF
Leukozyten	++	+	(+)	-/+
Erythrozyten	(-)	++	+	-
Thrombozyten	(-)	+	++	-/+
Hepatosplenomegalie	+	+	(+)	++
Knochenmark	zellreich	zellreich		zellarm
ALP	-	++	(+)	+
Philad.-Chrom.	+	-	-	-
JAK2-Protein		> ca. 75 %	ca. 30 %	ca. 45 %

Charakterisierung der chronischen myeloproliferativen Syndrome

len Granulozytopenie zum Opfer. Einzige Alternative hierzu ist seit einigen Jahren eine Knochenmarkstransplantation.

Polycythaemia vera (PV)

Bei der Polycythaemia vera (PV) findet man vor allem eine vermehrte Erythrozytenzahl, aber wenn auch in geringerem Ausmaß eine Thrombo- und Granulozytose. Durch die erhöhte Anzahl der Thrombozyten, Granulozyten kommt es zu Durchblutungsstörungen kommen, gleichzeitig haben die Patienten ein rotes Gesicht und blaurote Schleimhäute, eine Hepatosplenomegalie, Nachtschweiss und bedingt durch das zähflüssige Blut eine arterielle Hypertonie.

Osteomyelofibrose/Osteomyelosklerose

Die Osteomyelofibrose (OMF), auch Osteomyelosklerose (OMS) ist ein myeloproliferatives Syndrom. Sie kann als eine eigenständige Erkrankung (primäre OMF) auftreten oder sich auch als Folge einer Polycythaemia vera sekundär manifestieren.

Bei der OMF kommt es zu einer progredienten Fibrosierung des blutbildenden Knochenmarkgewebes und einer extramedullärer Blutbildung in Leber und Milz. Am Anfang der Krankheit bleiben die Patienten häufig symptomlos, erst nach längerer Zeit wird die Erkrankung diagnostiziert. Die klinische Symptomatik (Müdigkeit, Appetitlosigkeit, Abgeschlagenheit, Durchfall, Nachtschweiß) ähnelt der CML, die Spleno- und Hepatomegalie kann zu Oberbauchbeschwerden führen.

Essentielle Thrombozythämie (ET)

Bei der essentiellen Thrombozythämie (ET) kommt es zu einer ausgeprägten Thrombozytose. Mikrozirkulationsstörungen können zu Schmerzen beim Gehen, Sehstörungen, Oberbauchschmerzen u.ä. führen. Häufig verläuft die Erkrankung unerkannt und wird zufälligerweise im Rahmen einer Laboruntersuchung entdeckt. Diese ergibt sich bei wiederholtem Nachweis einer Thrombozytose über 600.000/ μ l ohne Hinweis auf andere Ursachen, z. B. eine reaktive Thrombozytose, häufig verbunden mit einer milden Leukozytose.

Differentialdiagnose CML, OMF, ET und PV

Bei der Knochenmarkspunktion findet man bei CML und PV ein zellreiches Mark, bei der OMF ein zellarmes Mark, bei ET vergrößerte, reife Megakaryozyten

Die Alkalische Leukozytenphosphatase (ALP, s. Spezialuntersuchungen) ist bei CML vermindert, bei OMF, ET und PV sowie Knochenmarkskarzinose und bakteriellen Infekten normal oder erhöht.

Als beweisend für eine CML gilt ferner der Nachweis des sogenannten Philadelphia-Chromosoms. Dabei handelt es sich um eine Translokation (Umlagerung eines Teilstücks) vom Chromosom 9 zum Chromosom 22. Diese Translokation zwischen Chromosom 9 und 22 kann mit Hilfe einer PCR (Onkogen „Bcr-Abl“) nachgewiesen werden.

Das Philadelphia-Chromosom findet sich nicht nur in den Zellen der Granulozytopenie, sondern auch in den anderen Vorstufen der erythrozytä-



Hämatologie

ren und thrombozytären Entwicklungsreihen, ein Hinweis darauf, dass eine Stammzelle maligne entartet ist. Es kann schon Jahre vor einer klinischen Manifestation nachgewiesen werden, so dass es für eine Frühdiagnostik eingesetzt werden kann.

Zur Diagnostik der verschiedenen philadelphia-negativen, chronisch myeloproliferativen Erkrankungen wird die Janus Kinase 2 (JAK2) eingesetzt. Das JAK2-Protein ist bei der Signaltransduktion in Zellen von Bedeutung. Wird es durch eine Mutation dauerhaft aktiviert, haben die betroffenen Zellen dauerhaft eine erhöhte Zellteilungsrate.

Eine solche erworbene Punktmutation (V617F) im JAK2-Gen lässt sich bei über 75 % der Patienten mit Polycythaemia vera, ca. 45 % der Patienten mit chronisch idiopathischer Myelofibrose und ca. 30 % der Patienten mit essentieller Thrombozythämie nachweisen. Der Hauptnutzen der JAK2-Bestimmung liegt in der Bestätigung einer myeloproliferativen Erkrankung.

Da jedoch nicht alle philadelphia-negativen myeloproliferativen Syndrome eine JAK2-Mutation aufweisen, muss zusätzlich eine andere, bisher unbekannt Mutation, beteiligt sein. JAK2-positive Patienten sollen ein größeres Risiko für thromboembolische Komplikationen haben.

Myelodysplastisches Syndrom

Das Myelodysplastische Syndrom (MDS) ist eine Erkrankung des Knochenmarks; auf Grund genetisch veränderter Stammzellen können diese nicht mehr ausgereifte und funktionstüchtige Blutzellen bilden.

Myelodysplastische Syndrome verlaufen unterschiedlich und sind insbesondere eine Erkrankung des höheren Lebensalters. Unbehandelt führt das MDS zu einer immer geringer werdenden Zahl von Leukozyten, Erythrozyten und Thrombozyten zum Tode. Manche entwickeln später eine akute Leukämie.

Akute Leukämien

Bei den akuten myeloischen Leukämien ist die maligne entartete Zelle die myeloische Stammzelle, bei der akuten lymphatischen Leukämie die lymphatische Vorläuferzelle. Gekennzeichnet sind die Leukämien durch stark proliferierende

rende Blastenpopulationen, die in Knochenmark, Blut und anderen Organen auftreten.

Grundsätzlich muss man bei den akuten Leukämien unterscheiden zwischen den akuten lymphatischen Leukämien des Kindesalters mit relativ günstiger Prognose und den akuten myeloischen Leukämien des Erwachsenenalters. Beide Krankheitsbilder zeigen gemeinsam folgende Symptome: Anämie, Blutungsneigung und Fieber.

Die Aktualität dieser Symptome, beispielsweise unstillbares Nasenbluten und Blutungen in Haut und Urogenitalsystem, zwingen zur sofortigen stationären Aufnahme. Auf Grund der Veränderung der normalen Granulozyten durch die Blasten bricht die Immunabwehr zusammen und es kommt zu schweren Infekten mit nachfolgender Sepsis, an denen die Patienten unbehandelt versterben würden.

Initiale hämatologische Daten der meisten akuten Leukämien sind eine normochrome Anämie, eine Leukozytose von 50-100.000 Zellen/ μ l und eine ausgeprägte Thrombozytopenie. Im Differentialblutbild findet man meist zu über 80 % Blasten. Im normalen Differentialblutbild kann man Myeloblasten nur schwer von Lymphoblasten unterscheiden (Auerstäbchen), eine Differenzierung erfolgt durch immunologische, zytochemische Marker.

Nachfolgend ein typisches Beispiel für das Differentialblutbild einer Akuten Myeloischen Leukämie:

<i>Leukozyten</i>	20 000
<i>Blasten</i>	95 %
<i>Segmentkernige</i>	2 %
<i>Lymphozyten</i>	3 %
<i>Hämoglobin</i>	↓
<i>Thrombozyten</i>	↓

Charakteristisch ist, dass es bei der AML neben den Blasten und reifen Granulozyten keine Zwischenstufen gibt. Dies bezeichnet man als Hiatus leucaemicus. Das Differentialblutbild einer akuten lymphatischen Leukämie sieht entsprechend aus.

Akute myeloische Leukämien (AML)

Die Einteilung der akuten myeloischen Leukämien (AML) einschließlich ihrer Unterformen erfolgt gemäß dem FAB-Schema (French-Ame-

Hämatologie

rican-British working group for the classification of leukemia) M0 bis M7 in:

AML M0 (AML mit minimaler myeolischer Differenzierung, Blasten sind groß und ohne erkennbare Granulation)

AML M1 (AML ohne morphologische Ausreifung Blasten ohne Granulation, Blasten mit einigen azurophilen Granula 3% der Blasten sind Peroxidase oder Sudan-Schwarz positiv)

AML M2 (AML mit morphologischer Ausreifung)

AML M3 (Promyelozytenleukämie, die Mehrheit der Zellen sind abnorme Promyelozyten mit charakteristischer Hypergranulation, Auer-Stäbchen sog. Fagott-Zellen)

AML M3var (Variante Form der Promyelozytenleukämie, wenig Zellen mit Hypergranulation oder Bündeln von Auer-Stäben, im peripheren Blut sind die Zellkerne praktisch aller Zellen bilobär, multilobär oder nierenförmig)

AML M4 (Akute myelomonozytäre Leukämie)

AML M4 Eo (akute myelomonozytäre Leukämie mit abnormen Eosinophilen)

AML M5a (Akute Monoblastenleukämie, 80% der nicht erythroiden Zellen (NEZ) sind Monoblasten, Promonozyten oder Monozyten)

AML M5b (Akute Monozytenleukämie, 80% der NEZ sind Monoblasten, Promonozyten oder Monozyten)

AML M6 (Erythroleukämie, mehr als 50% der kernhaltigen Zellen gehören zur Erythropoese, mehr als 30% der NEZ sind Blasten)

AML M7 (Akute Megakaryoblastenleukämie)

FAB-Klassifikation	Morphologie	
	Granula	Auer-stäbchen
AML M1, M2	+	+
AML M3	++	++
AML M4	+	(+)
AML M5	-	-
AML M6	(+)	-
AML M7	-	-
ALL L1, L2, L3	-	-

Klassifikation der akuten Leukämien nach Morphologie

Akute lymphatische Leukämien (ALL)

Im Gegensatz zur AML hat die zytomorphologische Einteilung nach dem FAB-Schema bei der ALL eine geringe Bedeutung.

Man unterscheidet zwischen FAB L1 mit einheitlich kleinen Blasten, FAB L2 mit insgesamt großen, aber sehr unterschiedlichen Blasten und FAB L3 mit einheitlich großen Blasten. Die weitere Einteilung der akuten lymphatischen Leukämien (ALL) erfolgt nach dem EGIL-Schema (Europäische Gruppe für Immunologische Klassifikation der Leukämien) auf Grund immunologischer Marker in pro-B, common B, prä-B- und B-ALL; eine ähnliche Einteilung gilt für die T-ALL, zusätzlich kommen molekulare Marker hinzu.

Die Diagnose einer ALL kann gestellt werden durch den Nachweis eines Anteils lymphatischer Blasten von mindestens 20 % bis 25 % im Knochenmark, der Zuordnung der Blasten zur lymphatischen Reihe durch Immunphänotypisierung sowie dem Nachweis charakteristischer genetischer Veränderungen.

Non-Hodgkin-Lymphome (NHL)

Die überwiegende Zahl der Lymphome haben ihren Ursprung in einem pathologischen B-Zell-Klon (B-NHL), ca. 10 % von einem T-Zell-Klon; durch Ausschwemmung ins Blut erscheinen die Zellen im Blut. Insbesondere die chronisch lymphatische Leukämie (CLL) verläuft primär leukämisch.

Die Diagnostik der Lymphome erfolgte früher nach der deutschen Kiel-Klassifikation und wurde mittlerweile durch die von der WHO übernommene REAL-Klassifikation (Revised European American Lymphoma classification) ersetzt. Die parallele Verwendung beider Klassifizierungen führt häufig zu Unklarheiten.

Kiel-Klassifikation

Die Kiel-Klassifikation verwendet die Begriffe "hoher und niedriger Malignitätsgrad" und grenzt damit diejenigen Lymphome mit überwiegend maligner, aus blastenähnlichen bzw. „blastischen“ Zellen bestehender Zellpopulation den so genannten Non-Hodgkin-Lymphome niedriger Malignität ab.

Morphologisch lymphozytisch, immunozytische oder zentrozytische Lymphome haben also grundsätzlich einen weniger aggressiven Verlauf



Hämatologie

als zentroblastisch, lymphoblastisch oder immunoblastische Lymphome

a) Lymphome von niedrigem Malignitätsgrad

lymphozytisch:

B-CLL, Haarzellen-Leukämie, Mycosis fungoides, SEZARY-Syndrom, T-Zonen-Lymphom

immunozytisch:

lymphoplasmazytisches, lymphoplasmazytoides und polymorphes Immunozytom (Plasmazytom, Morbus Waldenström)

zentrozytisch:

lymphozytäres Lymphsarkom

zentroblastisch-zentrozytisch:

follikulär bis diffus, mit und ohne Sklerose (Morbus Brill-Symmers)

b) Lymphome von hohem Malignitätsgrad

zentroblastisch:

primäre und sekundäre Form (Retikulo-Sarkom)

lymphoblastisch:

BURKITT-Typ (ALL = Lymphoblasten-Leukämie) „convoluted cell type“, und unklassifizierte Formen

immunoblastisch:

mit und ohne plasmoblastisch-plasmazytische Differenzierung (Retikulosarkom, Retothelsarkom)

REAL-Klassifikation

Die REAL-Klassifikation teilt die Lymphome nach Morphologie, Oberflächenmerkmalen („Cluster of Differentiation“-Nomenklatur“), Vorläuferzellen und Teilungsraten ein. Die Begriffe „hochmaligne“ oder „niedrigmaligne“ werden hierbei nicht mehr verwendet.

Prolymphozyten-Leukämie

Lymphoblastisches Lymphom nach Kiel-Klassifikation

Kleinzellige B-Zell-Lymphome

B-CLL

Mantelzell-Lymphom

follikuläres Lymphom

Marginalzonen-B-Zell-Lymphom

Lymphoplasmazytisches Lymphom/Immunozytom

Haarzellen-Leukämie

Plasmazytom

Großzellige B-Zell-Lymphome

großzelliges B-Zell-Lymphom, Varianten und Subtypen

Burkitt Lymphom

Multiples Myelom/Plasmazytom

Periphere T- und NK-Zell-Lymphome

T-Zell-Lymphom vom Enteropathietyp

Nasales NK/T-Zell-Lymphom

angioimmunoblastisches T-Zell-Lymphom

Periphere T-Zell-Lymphome

Chronisch Lymphatische Leukämie (CLL)

Mit einem Anteil von ca. 30 % ist die B-CLL oder chronische Lymphadenose die häufigste Leukämie der Erwachsenen. Als eine Erkrankung des Alters tritt sie sehr selten vor dem 5. Lebensjahrzehnt auf, über zwei Drittel der erkrankten Patienten sind älter als 60 Jahre. Sie ist durch eine nur langsame Progredienz gekennzeichnet, verläuft zunächst meist asymptomatisch und wird daher oft per Zufall bei der Erstellung eines Routineblutbilds entdeckt.

Als Ursache wird eine maligne Veränderung von lymphoiden Vorläuferzellen oder reifen Lymphozyten diskutiert. Das Erkrankungsrisiko innerhalb einer Familie ist um das 2 bis 7-fache erhöht, wenn Verwandte ersten Grades an einer CLL erkrankt sind.

Die CLL ist durch eine Anhäufung reif wirkender Lymphozyten gekennzeichnet. In über 95% der Fälle liegt eine klonale Expansion neoplastischer B-Lymphozyten vor, in nur 5 % von T-Lymphozyten. CLL-Zellen haben eine niedrige Proliferationsrate bei gleichzeitig verlängerter Lebensdauer.

Labormäßig findet man eine Erhöhung der Leukozytenzahl auf Werte von 20.000 bis zu 200.000/µl. Im Differentialblutbild findet man überwiegend Lymphozyten. Dabei sind sehr viele Kernreste mechanisch alterierten Lymphozyten im Ausstrich nachweisbar. Diese Kernreste nennt man nur bei der CLL, nicht bei anderen Leukämieformen, Gumprecht'sche Kernschatten. Durch die Ausschwemmung der Lymphomzellen in die Blutbahn wird das Knochenmark befallen. Auf Grund der langsamen Verdrängung der normalen Blutbildung im Knochenmark kommt es allmählich zu einer Knochenmarksdepression mit Anämie, Thrombozytopenie und Neutropenie.

CLL-Zellen sind bezüglich ihres Reifungsgrades zwischen Prä-B-Zellen und reifen B-Lymphozyten einzustufen. Eingeordnet wird die CLL als

Hämatologie

niedrigmalignes Non-Hodgkin-Lymphom in der Reihe der peripheren B-Zell-Neoplasien.

Meist weisen die pathologischen Zellen lichtmikroskopisch einen dichten Kern mit klumpigem Chromatin ohne Nukleolen mit einem schmalen Zytoplasmasaum auf.

Die Monoklonalität der Zellen wird immunologisch mittels Doppelmarkierung von CD19/Kappa- oder CD19/Lambda-Leichtkettentypen nachgewiesen. Der Immunphänotyp lässt sich zusätzlich durch Koexpression von CD5 und den typischen B-Zell-Markern CD19 charakterisieren. Zusätzlich können B-CLL-Zellen in CD38-positive und CD38-negative Lymphozyten unterschieden werden. Aus Blutbild und Differentialblutbild sowie der Immunphänotypisierung der neoplastischen Lymphozyten lässt sich die CLL diagnostizieren.

Der Verlauf kann sehr stark variieren. Eine CLL bei Patienten mit einer unmutierten IgVh-Region (IgVh=Immunglobulin-Variable-Heavy Chain) und erhöhten ZAP 70-Werten zeigt meist einen erheblich aggressiveren Verlauf.

Viele Patienten mit CLL bleiben in den frühen Stadien ihrer Erkrankung asymptomatisch, deshalb wird in einer Vielzahl der Fälle eine CLL eher zufällig bei einer routinemäßigen Blutbildkontrolle entdeckt. Durch die Veränderung von Erythropoese, Thrombozytopenie und Granulozytopenie kommt es langfristig zu einer Anämie, einer Blutungsneigung und einer erhöhten Infektionsanfälligkeit. Erste klinische Zeichen einer CLL sind auf die verlängerte Überlebenszeit der Lymphozyten mit Anreicherung in Blut, Knochenmark, Lymphknoten, Milz oder Leber zurückzuführen und können sich durch Leistungsminderung, lokalisierten oder generalisierten Lymphknotenschwellungen und gehäuften Infekten äußern.

Ein Antikörpermangelsyndrom, das bei Patienten mit fortgeschrittener Erkrankung beobachtet wird, stellt mit der Neutropenie den hauptsächlichen Grund für die erhöhte Anfälligkeit für Infektionen mit häufig letalem Verlauf dar. Klassisches Beispiel ist das Auftreten eines Herpes Zoster. Das Ausmaß der Hypogammaglobulinämie korreliert meist mit dem Stadium der Krankheit.

Patienten mit CLL haben gegenüber der Normalbevölkerung ein erhöhtes Risiko, an einem Zweitmalignom zu erkranken. Sollten die malignen Lymphozyten noch Immunglobuline produ-

zieren, treten diese im Blut auf. Dies bezeichnet man als monoklonale Gammopathie. Unabhängig vom Stadium treten in 10 % der Fälle autoimmun-hämolytische Anämien auf, die durch inkomplette IgG-Autoantikörper verursacht werden.

Hodgkin-Lymphom

Das Hodgkin-Lymphom oder auch M. Hodgkin verdankt seinem Namen seiner Erstbeschreibung im 19. Jahrhundert durch den englischen Pathologen Thomas Hodgkin. Es unterscheidet sich histologisch und klinisch von den Non-Hodgkin-Lymphomen. Wie diese beruht es auf der Proliferation einer maligne entarteten B-Zelle. Klinisch zeigen sich Lymphknotenschwellungen, zusätzlich eine sog. B-Symptomatik mit Nachtschweiß, Fieber, Gewichtsabnahme und Leistungsminderung.

Hodgkin-Lymphome verlaufen jedoch nicht leukämisch; sie sind daher im normalen peripheren Blutbild nicht nachweisbar. Die Diagnose wird histologisch gesichert, ihre Einteilung erfolgt gemäß WHO in REAL in das Lymphozyten-prädominante Hodgkin-Lymphom (LPHL, früher auch lymphozytenreiches noduläres Paragranulom genannt), welches sich morphologisch, immunphänotypisch und klinisch von den klassischen Formen des Hodgkin-Lymphom unterscheidet eine eigenständige Entität darstellt.

Klassische Hodgkin-Lymphome:

- *nodulär-sklerosierend* (60 bis 70 Prozent)
- *gemischtzellig* (20 bis 30 Prozent)
- *lymphozytenreich* (ca. 5 Prozent)
- *lymphozytenarm* (ca. 1 Prozent)

Lymphozytenprädominante Form: (ca. 7 Prozent)

Monoklonale Plasmazellerkrankungen

Eine monoklonale Gammopathie, auch als Plasmazell-Dyskrasie bezeichnet, ist eine Veränderung der Proteine des Blutplasmas, die mit einer krankhaften Vermehrung eines einzelnen Immunglobulins einhergeht. Monoklonale Gammopathien entstehen durch die maligne Transformation einer immunkompetenten B-Zelle und ihrer anschließenden mehr oder weniger ungehemmten Vermehrung.

Monoklonale Gammopathien müssen nicht grundsätzlich einen Krankheitswert haben, da sie mit steigendem Alter häufig beobachtet werden. Sie können aber auch Vorstufe einer malignen lymphoproliferativen Erkrankung (Multiples



Hämatologie

Myelom, Morbus Waldenström, Non Hodgkin-Lymphom) oder einer Amyloidose sein. So gilt eine monoklonale Gammopathie unklarer Signifikanz (MGUS) als gesicherte Präkanzerose für die Entwicklung eines Multiplen Myeloms.

Folge einer solchen B-Zell-Neoplasie ist eine Durchsetzung des Knochenmarks mit atypischen Plasmazellen, wodurch die regulären immun-kompetenten Zellen immer weiter verdrängt werden.

Der pathologische Plasmazellklon produziert nun völlig identische (monoklonale) Immunglobuline, Schwerketten oder Leichtketten, die alle im peripheren Blut nachweisbar sind. Letztere werden über den Urin ausgeschieden, aber auch in verschiedenen Organen, insbesondere der Niere und der Leber (Amyloid), abgelagert. Zusätzlich kann von den Plasmazellen ein noch nicht weiter identifizierter osteolytischer Faktor freigesetzt werden.

Die monoklonalen Immunglobuline werden den Schwerketten (G1, G2, G3, G4, A, M, selten D, E) kombiniert mit dem Leichtkettentyp Kappa oder Lambda zugeordnet. Eine Sonderform nehmen die isolierten Leicht- oder Schwerkettenerkrankungen ein. Hierbei werden von den sezernierenden Plasmazellen ausschließlich Leicht- oder Schwerketten gebildet. Eine isolierte Schwerkettenerkrankung ist selten und zeigt bei der Alpha-Ketten-Erkrankung insbesondere Symptome intestinaler Malabsorption. Freie Leichtketten (Bence-Jones-Proteine) können aufgrund ihres geringen Molekulargewichtes auch bei gesunder Niere in den Urin ausgeschieden werden und sind hier als erstes feststellbar.

In Abhängigkeit der Progredienz der Erkrankung unterscheidet man zwischen malignen und benignen monoklonalen Gammopathien unbestimmter Signifikanz (MGUS). Für die Prognose und Einordnung einer monoklonalen Gammopathie sind folgende Faktoren wesentlich:

- a) die Serumkonzentration des monoklonalen Immunglobulins (ungünstig > 1500 mg/dl),
- b) der Typ des monoklonalen Immunglobulins (ungünstig IgM und IgA)
- c) und die Sekretion klonaler freier Leichtketten im Serum.

Die häufigsten monoklonalen Plasmazellerkrankungen sind:

1. Monoklonale Gammopathie unklarer Signifikanz (MGUS)

2. Smoldering Myelom (Schwelendes Multiples Myelom, SMM)
3. Multiples Myelom (Plasmozytom, M. Kahler) Morbus Waldenström
4. Leichtketten-Amyloidose
5. Leichtketten-Ablagerungs-Krankheit (Light Chain Deposition Disease)

Die „**Monoklonale Gammopathie unklarer Signifikanz**“ (MGUS) ist die häufigste Plasmazellstörung. Die Anzahl der Betroffenen mit dieser Veränderung nimmt mit dem Alter zu. Pro Jahr entwickelt etwa 1% der MGUS Patienten eine maligne Erkrankung, überwiegend ein Multiples Myelom. Eine MGUS tritt bei ca. 3% der Bevölkerung über 50 Jahre auf. Sie stellt auf Grund fehlender klinischer Symptomatik in der Regel einen Zufallsbefund in der Serumelektrophorese bzw. im Urinstatus dar. Es finden sich weder Osteolysen noch eine Anämie, Hyperkalzämie oder eine Niereninsuffizienz. Im Gegensatz zu einer malignen monoklonalen Gammopathie ist die Konzentration des Paraproteins niedriger, und die polyklonalen Immunglobuline sind nicht vermindert. Eine Therapie ist nicht erforderlich. Allerdings sind lebenslange Verlaufskontrollen notwendig, da die MGUS bei ca. 1/3 der Patienten in ein Plasmozytom, einen Morbus Waldenström, eine Amyloidose oder andere lymphoproliferative Erkrankungen übergehen kann. Beide Formen treten gehäuft mit fortschreitendem Lebensalter auf.

Das **Smoldering Myelom** ist eine zwischen der MGUS und dem Multiplem Myelom einzuordnende Erkrankung. Sie entwickelt sich sehr langsam, zeigt nicht die typischen klinischen Anzeichen des Multiplem Myeloms und bedarf keiner Behandlung, muss aber beobachtet werden.

Das **Multiple Myelom** (Plasmozytom, M. Kahler) ist in verschiedene Untergruppen aufteilbar. Die größte Gruppe bildet das Multiple Myelom mit vollständigem Immunglobulin (ca. 80%). Neben dem vollständigen Immunglobulin werden in den meisten Fällen auch freie Leichtketten gebildet. Ca. 15% aller Multiplen Myelome - die sog. Leichtketten - bzw. Bence-Jones-Myelome - produzieren ausschließlich freie Leichtketten. Bei den restlichen 1 bis 5% der Myelome ist mit der Standarddiagnostik kein oder nur sehr wenig monoklonales Eiweiß nachweisbar - in diesen Fällen spricht man von „nonsekretori-

Hämatologie

schen“, „asekretorischen“, „hyposekretorischen“ oder „oligosekretorischen“ Myelomen. Im Vordergrund einer malignen monoklonalen Gammopathie stehen uncharakteristische Beschwerden wie Müdigkeit, Schwäche, Knochenschmerzen und häufige Infekte, die durch die Verdrängung der normalen Blutbildung bedingt sind. Die exzessive Produktion von kompletten und inkompletten monoklonalen Immunglobulinen kann zu drastischen Einschränkungen der Nierenfunktion führen, durch Anlagerung an Thrombozyten deren Funktion beeinträchtigen oder aufgrund ihrer Viskosität zu Durchblutungsstörungen führen; der osteolytische Prozess kann zu lokalen Herden des Knochenabbaus (Schrotschussschädel) führen.

Die **Makroglobulinämie Waldenström** geht einher mit einer vermehrten Bildung von monoklonalem Immunglobulin M und kann zu einem Hyperviskositätssyndrom, Anämie, Lymphadenopathie und Hepatosplenomegalie führen.

Die **Leichtketten-Amyloidose** ist durch eine Ablagerung monoklonaler freier Leichtketten in Form von „Amyloid“ gekennzeichnet und kann alle Organsysteme befallen, am häufigsten betroffen sind Herz, Niere, Haut, Leber und das periphere Nervensystem mit entsprechenden Folgeerkrankungen.

Bei der **Leichtketten-Ablagerungs-Krankheit** werden, wie der Name sagt, ebenfalls Leichtketten im Gewebe abgelagert, wobei hier allerdings kein Amyloid nachgewiesen werden kann. Primär sind die Nieren betroffen, innerhalb weniger Jahre kann es zum terminalen dialysepflichtigen Nierenversagen kommen.

Erythropoese

Bildungsstätte der Erythrozyten ist das Knochenmark der Wirbelknochen, Becken- und Schädelknochen sowie bis zum Jugendalter auch der langen Röhrenknochen; aus einer pluripotenten Stammzelle bilden sich die kernhaltigen Vorstufen. Da während dieser Entwicklung noch im Knochenmark Zellkern und alle Zellorganellen eliminiert werden, sind beim Retikulozyten, der Übergangsform zum reifen Erythrozyten, nur noch in Spezialfärbungen anfärbbare Reste des RNA, auch *substantia granulofilamentosa* genannt, vorhanden. Ca. zwei Tage nach dem Übertritt ins periphere Blut sind die RNA-Reste nicht mehr nachweisbar und die Erythrozyten verbleiben für ca. 120 Tage im peripheren Blut,

bevor sie dann als alternde Zellen mit reduzierter Verformbarkeit in den Phagozyten von Milz, Leber und Knochenmark endgültig abgebaut werden.

Morphologie

Erythrozyten sind bikonkave Scheiben mit einem bei gesunden Erwachsenen Durchmesser von ca. 7.5 µm und einer Dicke von ungefähr 2 µm. Sein Volumen (MCV) beträgt durchschnittlich ca. 90 fl mit einem Hämoglobingehalt (MCH) von etwa 30 pg. Die Erythrozyten haben keinen Zellkern. Wichtigster Inhaltsstoff ist das Hämoglobin. Das Hämoglobin besteht aus dem Häm-Anteil mit den zentralen Fe⁺⁺, das für die räumliche Struktur des Hb's verantwortlich ist.

Funktion

Die Hauptfunktion der Erythrozyten ist der Sauerstofftransport zu den Geweben und der Abtransport von Kohlendioxid aus den Geweben. Wegen ihrer Verformbarkeit sind sie in der Lage, auch kleine Kapillaren zu durchströmen.

Retikulozyten

Retikulozyten sind 1-2 Tage alte, noch nicht endgültig ausgereifte Erythrozyten.

Erhöhte Werte der Retikulozyten finden sich bei allen Erkrankungen, wo die Erythrozytenneubildung gesteigert ist, beispielsweise bei hämolytischen Anämien, Blutverlust, auch im Rahmen der Menstruation, Polyzythämie und in der ersten Therapiephase einer Erythropoetin- oder Eisenmangelanämie. Der maximale Anstieg wird nach drei Tagen erreicht, eine Normalisierung erfolgt nach ca. 10 bis 12 Tagen. Auch bei Belastung in großen Höhen mit geringem Sauerstoffgehalt der Luft oder bei besonders niedrigen Temperaturen kommt es physiologisch zu einer gesteigerten Bildung von Retikulozyten. Erniedrigte Retikulozytenwerte finden sich dagegen z.B. bei Eisenmangelanämien, toxischen Einflüssen und aplastischen Anämien.

Erythrozytosen

Eine Vermehrung von Erythrozyten und Hämoglobin tritt in der Regel meist kompensatorisch auf, beispielsweise bei längerem Aufenthalt in der Höhe oder chronischen Lungenerkrankungen auf. Seltener sind primäre maligne Erkrankungen des Knochenmarks wie die Polyzythämie



Hämatologie

mia vera, bei der neben Leukozyten und Thrombozyten auch die Erythrozyten vermehrt sind.

Anämien

Definiert ist eine Anämie als eine Verminderung der Hämoglobinkonzentration (Hb) auf Werte unterhalb des Normbereichs. Durch den Mangel an Hämoglobin wird dem Körper weniger Sauerstoff zur Verfügung gestellt, es kommt zu den klassischen Symptomen wie Leistungsminde- rung und Müdigkeit. Mittels Hämoglobingehal- tes (MCH) und Größe (MCV) lassen sich hypo- chrome, mikrozytäre von normochromen, nor- mozytären und hyperchromen, makrozytären Anämien unterscheiden. Entsprechend ihrer Äti- ologie lassen sich die Anämien folgendermaßen einteilen:

Anämien durch Blutverluste

Bei akuten Blutverlusten erwartet man eine nor- mochrome Anämie, bei chronischen Blutverlus- ten eher eine hypochrome Anämie im Sinne ei- ner Eisenmangelanämie.

Eisenmangelanämie

Die Eisenmangelanämie ist die häufigste Anämieform überhaupt; besonders betroffen sind Kinder und Frauen im gebärfähigen Alter. Von allen Nahrungsmitteln enthält praktisch nur das Fleisch entscheidende Mengen von resorbierba- ren Eisen. Entsprechend führt eine vegetarische Kost langfristig zu einem Eisenmangel.

Anders ist es bei entzündlichen Prozessen oder Tumoren. Bei diesen Störungen wird das Eisen in Form von Ferritin oder Hämosiderin im RHS abgelagert und damit der Hämoglobinsynthese entzogen.

Bei einer Eisenmangelanämie erwartet man also eine mikrozytäre, hypochrome Anämie mit ei- nem niedrigen Serumferritin. Handelt es sich um einen alimentären Eisenmangel oder einen chronischen Blutverlust, sind die Eisenspeicher, also das Ferritin, niedrig. Bei einer inneren „Fehlverwertung“ wegen Tumor oder Infekt ist das Ferritin normal oder hoch. Eine spezifizierte Differentialdiagnose unter Berücksichtigung der klinisch-chemischen Parameter ist im Kapitel „Klinische Chemie“ beschrieben.

Anämien durch Bildungsstörungen

Bildungsstörungen können die komplette Erthro- poese, aber auch verschiedene Störungen im

Zellstoffwechsel der Erythrozyten betreffen. Wenn man diese Teilaspekte berücksichtigt, können erworbene oder angeborene Stoffwech- selstörungen die Zelle als solche - Knochen- markfunktion, Reifungsstörung - Vitamin B12- Mangel, Membrandefekt - Kugelzellanämie), den Häm-Anteil (Eisenmangelanämie, Porphy- rie u. a.) oder den Globulin-Anteil (Thalassämie u.a.) betreffen.

Anämien durch Störungen der Erythropoese

Diese können bedingt sein durch eine vermin- derte Knochenmarksfunktion (z. B. aplastische Anämie), aber auch durch eine eingeschränkte Hämoglobinsynthese beispielsweise wegen Ei- senmangel oder durch eine Störung der DNA- Synthese und der Erythrozytenreifung auf Grund eines Vitamin B-12 Mangels.

Hämolytische Anämien

Bei allen Formen von hämolytischen Anämien kommt es zu einer ätiologisch unterschiedlich bedingten Verkürzung der Erythrozytenlebens- dauer von normal zwischen 100 und 120 Tagen, verbunden mit vermehrter Neuproduktion von Erythrozyten. Es kommt zu einer Anämie mit hämolytischem Ikterus und bei chronischen For- men einer Splenomegalie. Es handelt sich in der Regel auch um normochrome Anämien.

Vitamin B12-Mangelanämie

Sie stellt in unseren Breiten die häufigste Form einer megaloblastären Anämie auf Grund eines B-12 Mangels dar. Die perniziöse Anämie wird dadurch ausgelöst, dass die Magenschleimhaut die Fähigkeit verliert, Intrinsic-Faktor zu produ- zieren, der für die Resorption von Vitamin B-12 erforderlich ist. Ursache ist vermutlich ein au- toimmunologischer Prozess, der zu einer Ver- kümmerung der Magenschleimhaut führt.

Vitamin B12 ist neben Folsäure nun ein wichti- ger Cofaktor der DNA-Synthese. Damit ist durch einen Mangel vorwiegend das Kernmaterial der Zellen betroffen, während die Reifung des Zytoplasmas ungestört verläuft. Dadurch kommt es zu riesenhaft vergrößerten Ausreifungsformen der roten Reihe, den sogenannten Megaloblasten und Megalozyten.

Das Blutbild zeigt also eine hyperchrome, mega- lozytäre Anämie mit einem MCH von über 36 pg. Daneben bestehen eine Neutropenie mit ei- ner Übersegmentation, also einer Überalterung,

Hämatologie

und eine Thrombozytopenie. Außerdem ist die Erythrozytenüberlebenszeit auf Grund einer hämolytischen Komponente vermindert.

Neurologisch zeigt sich übrigens eine Schädigung des Nervensystems im Sinne einer funikulären Spinalerkrankung mit Gangunsicherheit und herabgesetzten Vibrationsempfinden.

Erbliche Störungen der Hämoglobinsynthese

Thalassämien

Thalassämien (Thalassa = überwiegend Patienten aus dem Mittelmeerraum) sind weltweit die häufigsten monogenen Erkrankungen überhaupt. Thalassämien werden durch quantitative Störungen der Hämoglobinsynthese verursacht. Entsprechend der jeweils betroffenen Globinkette werden alpha und beta-Thalassämien unterschieden.

	T.Major	T.Minor
	Homozygot, eine Kette fehlt	Heterozygot, eine Kette ist vermindert
alpha-Thalassämie	Tödlich, da keine alpha-Ketten	milder Verlauf, verminderte Anzahl an alpha-Ketten
beta-Thalassämie	schwere Symptomatik: Bürstenschädel, Knochenverdickung, Hämolyse, Hepatosplenomegalie, deutlich verminderte Lebenserwartung	unterschiedlich schwer, mikrozytäre Anämie

3% der Weltbevölkerung, d.h. etwa 150 Millionen Menschen tragen ein β -Thalassämie-Gen. β -Thalassämien sind weit verbreitet im Mittelmeerraum, im Mittleren Osten, in Indien, Asien sowie in Afrika und werden autosomal rezessiv vererbt. Den β -Thalassämien liegen mehr als 100 verschiedene Mutationen auf Chromosom 11 zugrunde, die mit geographisch unterschiedlicher Häufigkeit vorkommen und entweder zu verminderter (Phänotyp β^-) oder aufgehobener Synthese von β -Globinketten (Phänotyp β^0 -Thalassämie) führen. Durch die Zuwande-

rung aus diesen Gebieten gelangten solche Patienten nach Deutschland.

Homozygote Thalassämien führen zur schwersten, transfusionsabhängigen Form der Erkrankung, der Thalassämia major. Wenn beide Eltern heterozygote Träger sind, tritt diese bei den Kindern mit einer Wahrscheinlichkeit von 25% auf. Schon im ersten Lebensjahr zeigt sich eine schwere Anämie, zusätzlich findet sich eine ausgeprägte Hämolyse mit Ikterus und Hepatosplenomegalie infolge vermehrten Erythrozytenabbaus, eine extramedulläre Blutbildung, („Bürstenschädel“) sowie Knochenverdickungen aufgrund einer Knochenmarkshyperplasie.

Heterozygote Thalassämien werden als Thalassämia minor bezeichnet. Diese Patienten sind in der Regel asymptomatisch. Man findet eine leichte mikrozytäre Anämie, die durch Infekte und Folsäure- oder Eisenmangel verstärkt werden kann.

Als Eingangsdiagnostik empfiehlt sich eine Hb-Elektrophorese (Trennung der Hämoglobinvarianten auf Grund der elektrophoretischen Mobilität), mit der auch andere Hämoglobinopathien festgestellt werden können. Bei Verdacht auf eine Hämoglobinopathie wird eine molekularbiologische Untersuchung angeschlossen.

Die Untersuchung von Eltern, Geschwistern und Partnern eines Patienten auf das Vorliegen einer Thalassämie oder strukturellen Hämoglobinopathie ist dringend anzuraten. Wird bei beiden Eltern eine β -Thalassämia minor nachgewiesen, ist eine genetische Beratung anzuschließen.

Hämolytische Anämien bei qualitativen Hämoglobin-Anomalien

Hämoglobinopathien (HbS, HbC, HbE etc.) entstehen durch Mutationen, die die Aminosäuresequenz der Alpha- und Beta-Globinketten des Hämoglobins verändern (s. auch hier Kapitel Molekulargenetik). Folge ist eine meist autosomal dominant vererbte Strukturanomalie des Hämoglobinmoleküls. Anormale Hämoglobine wie HbS, HbE oder HbC werden durch die wachsende Globalisierung auch bei uns immer wichtiger und zeigen unterschiedliche klinische Symptome.



Hämatologie

Erbliche hämolytische Anämien

Angeborene Membrandefekte

Hereditäre Sphärozytose (Kugelzellanämie)

Bei der Kugelzellanämie findet man eine angeborene Anomalie von Membranstrukturproteinen (Spektrin, Ankyrin, Bande 3) mit erhöhtem Natrium- und Wassereinstrom in die Erythrozyten.

Der Erbgang ist autosomal dominant, nicht familär bedingte Fälle sind beschrieben. Beide Geschlechter sind gleichmäßig betroffen. Optisch typisch ist die hohe Stirn mit weitem Augenabstand, ein hoher Gaumen und eventuell praetibiale Ulzera. Gallensteine treten oft schon bei Jugendlichen auf. Klinisch zeigt sich ein schubweiser, krisenhafter und durch körperliche Anstrengung, Infekte und Schwangerschaften ausgelöster Erythrozytenzerfall mit schwerem Ikterus und Splenomegalie.

Im Blutausschrieb finden sich zahlreiche Kugelzellen und Retikulozyten. Die osmotische Resistenz der Erythrozyten ist vermindert. Eine Splenektomie ist bei hämolytischen Krisen, zur Prophylaxe aplastischer Krisen oder bei ausgeprägten Gallensteinen zu erwägen.

Hereditäre Elliptozytose

Grund dieser sehr seltenen, vererbten hämolytischen Anämie ist eine Permeabilitätssteigerung der Erythrozytenmembran für Natrium, wodurch es zu einer zentralen schlitzförmigen Aufhellung in den Erythrozyten kommt.

Die Erkrankung ist klinisch meist unauffällig, nur vereinzelt kommt es zu Hämolyse mit Splenomegalie.

Hereditäre Akanthozytose

Einzelne Familien zeigen vererbte „Stachelapfelerythrozyten“ ohne sonstige Anomalien. Manchmal finden sich Stachelzellen in Familien mit Abetalipoproteinämie, die gleichzeitig eine Hyporeflexie, Ataxie, Nystagmus, Malabsorption und Retinitis pigmentosa aufweisen. Möglicherweise sind Stachelzellbildungen durch überhöhtes bei Lebererkrankungen auftretendes Cholesterin bedingt.

Hämolytische Anämien bei angeborenen Stoffwechseldefekten

Erythrozytenenzyme

Defekte der Erythrozyten-Enzyme können die Glykolyse oder den Pentosephosphatzyklus betreffen. Sie können zu hämolytischen Anämien führen. Glukose-6-Phosphat-Dehydrogenase- und Pyruvatkinasemangel sind die häufigsten erythrozytären Enzymdefekte.

Glukose-6-Phosphat-Dehydrogenasemangel

Die Vererbung dieser Erkrankung erfolgt X-chromosomal rezessiv und manifestiert sich bei allen betroffenen Männern sowie homozygot betroffene Frauen. Heterozygot betroffene Frauen können erkranken. Werden Erythrozyten betroffener Patienten mit einem solchen Glukose-6-Phosphat-Dehydrogenasemangel (Nahrung, Medikamente, Chemikalien) ausgesetzt, kann es zur Hämolyse kommen. Entsprechende klinische Symptome zeigen sich bei Störungen anderer Erythrozytenenzyme wie bei Glutathionreduktase- und Glutathionsynthetase-mangel.

Unter Favismus versteht man eine in den Mittelmeerländern relativ häufige Variante, bei der die Patienten episodisch von schwersten hämolytischen Krisen betroffen werden. Der Favismus ist eine Sonderform des Glukose-6-Phosphat-Dehydrogenase-Mangels, bei dem die hämolytischen Krisen vor allem durch den Genuss von Saubohnen, Arzneimitteln wie Sulfonamide, Chloroquin oder Acetylsalicylsäure oder Infektionen ausgelöst werden.

Pyruvatkinasemangel

Die Vererbung ist autosomal rezessiv. Heterozygote sind klinisch gesund. Pathophysiologisch findet sich eine gestörte ATP-Bereitstellung in Erythrozyten. Neben der verminderten Enzymkonzentration in den Erythrozyten findet man meist makrozytäre bis megalozytäre Veränderungen im Blutbild und Knochenmark. Bilirubin-gallensteine können häufig in der Jugend auftreten.

Erworbene aplastische Anämien

Fanconi Anämie

Die Fanconi-Anämie ist eine sehr seltene Panzytopenie und betrifft auch die Granulo- und Thrombopoese.

Hämatologie

Erworbene hämolytische Anämien

Autoimmunhämolytische Anämien

Hämolytische Anämien können durch unterschiedliche Autoantikörper, gerichtet gegen körpereigene Erythrozyten, verursacht werden.

Ihnen gemeinsam ist ein positiver direkter Coombs-Test. Zusätzlich findet man regelmäßig, bedingt durch den verstärkten Erythrozytenumsatz und -verbrauch, erhöhte Retikulozytenwerte, erhöhte Bilirubin- und LDH-Werte und verminderte Haptoglobin- und Hämopexin-Werte (Transportproteine).

Autoimmunhämolytische Anämien durch Wärmeautoantikörper

Wärmeautoantikörper sind meist IgG-Antikörper, die entweder allein oder mit Komplement auf der Erythrozytenoberfläche nachweisbar sind. Man findet sie idiopathisch oder sekundär bei systemischem Lupus erythematoses oder paraneoplastisch bei malignen Lymphomen.

Immunhämolytische Anämien durch Kälteautoantikörper

Kälteautoantikörper treten im Gefolge von Infektionen wie Mykoplasmapneumonien, infektiöser Mononukleose, aber auch bei malignen Lymphomen oder idiopathisch auf. Es handelt sich um eine chronische hämolytische Anämie, die sich bei Kälteexposition verstärkt und mit peripheren Durchblutungsstörungen einhergeht. Neben einer bläulichen Verfärbung, Taubheits- und Kältegefühl der Akren findet sich ein Ikterus sowie eine geringe Vergrößerung von Leber und Milz.

Biphasische Autoantikörper (Donath-Landsteiner)

Diese Antikörper können nach Infektionen wie Lues, Mononukleose, Masern, Mumps oder atypische (Mykoplasma-) Pneumonie auftreten. Die Hämoglobinurie zeigt sich erst Stunden nach einer Kälteexposition. Die Hämolyse tritt nur nach Abkühlung und Wiedererwärmung auf.

Morbus hämolyticus neonatorum (MHN) (s. a. Immunologie)

Beim MHN kommt es zu einer hämolytischen Erkrankung des Feten oder Neugeborenen durch IgG-Antikörper, die von der Mutter während der Schwangerschaft gebildet werden und die gegen Erythrozytenantigene des Fetus gerichtet sind.

Ursache ist eine Rhesusinkompatibilität durch Anti-D-Antikörper oder andere irreguläre Antikörper oder selten Isohämolysine des ABO-Systems. Es entsteht eine hämolytische Anämie mit rasch zunehmendem Ikterus, der ohne Behandlung bleibende Hirnschäden hervorrufen kann. Die Diagnose erfolgt durch den Nachweis von Antikörpern im Serum von Mutter (indirekter Coombs-Test) und Kind (direkter Coombs-Test).

Hämolytische Transfusionsreaktionen

Diese werden ausgelöst durch gegen Erythrozytenantigene gerichtete Alloantikörper. Klinisch findet man Fieber, Schüttelfrost, Unwohlsein, Kreuzschmerzen, Atemnot, Kreislaufkollaps mit Verbrauchskoagulopathie bis zum Nierenversagen.

Medikamentös bedingte immunhämolytische Anämien

Man unterscheidet den

- den Haptenmechanismus mit Antikörperbildung vom IgG-Typ gegen einen Komplex aus Medikament und Erythrozytenmembran, vorzugsweise bei Penicillin- und Cephalosporintherapie
- den Immunkomplexmechanismus, wobei sich Haptene mit Plasmaproteinen zum Vollantigen verbinden. Antikörper vom IgG- oder IgM-Typ verbinden sich ihrerseits mit den Vollantigenen, lagern sich reversibel an der Erythrozytenmembran an und induzieren über Komplementaktivierung eine Hämolyse,
- die medikamenten induzierte Bildung wärme wirksamer IgG-Antikörper.

Paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie

PNH (auch bekannt als Marchiafava-Micheli Syndrom) ist eine seltene, in jedem Alter auftretende, chronische Erkrankung mit intravasaler Hämolyse mit oder ohne Hämoglobinurie und Thromboseneigung, manchmal auch mit aplastischer Anämie.

PNH beruht auf einer erworbenen Mutation der hämatopoetischen (blutbildenden) Stammzellen des Knochenmarkes. PNH-Patienten haben einen erworbenen somatischen Gendefekt, das PIG-A-Gen. Durch die Mutation bedingt fehlt ein Enzym, durch das die Proteine an der Oberfläche verankert werden. Auf Grund des Fehlens dieser Proteine auf den Erythrozyten kommt es zu einer verstärkten, durch Komplement vermittelten Hä-



Hämatologie

molyse. In der Regel findet sich bei PNH-Patienten nebeneinander mutierte und intakte Zellen. Der auslösende Grund dieser Mutation ist nicht bekannt. Der Gendefekt ist von Patient zu Patient unterschiedlich und mit molekularbiologischen Methoden nicht erfassbar.

Die Diagnostik beruhte bislang weitgehend auf dem Säurehämolyse- oder HAM-Test (Ham, Erstbeschreiber 1939). Der PNH-spezifische Membrandefekt ist heute mit Hilfe der Durchflusszytometrie gut zu charakterisieren. Der durchflusszytometrische Test ist hinsichtlich der Standardisierung dem HAM-Test deutlich überlegen.

Labormäßig zeigt sich eine unklare hämolytische Anämie, eine Hämoglobinurie, Hämolysezeichen (hohes Serum-LDH, vermindertes Haptoglobin), in 10 - 50 % der Fälle eine aplastische Anämie und Thrombosen.

Hämolytische Anämien durch Erythrozyten-Fragmentierung

Mechanische Schädigungen der Erythrozyten können durch künstliche Herzklappen oder arteriellen Prothesen verursacht werden.

Mikroangiopathische hämolytische Anämien (MHA)

MHA's sind meist akut auftretende Anämien, auch mit Ikterus und einer Blutungsneigung. Man findet eine normo- oder makrozytäre Anämie mit begleitender Retikulozytose, eine Thrombozytopenie mit reaktiver Leukozytose, eine Polychromasie und zahlreiche Erythrozytenfragmente (Schistozyten und Mikrospärozyten) und Riesenthrombozyten.

Sie treten gelegentlich bei diffusen, metastasierenden Karzinomen oder auch bei primären Gefäßerkrankungen wie pulmonaler Hypertonie, Panarteriitis nodosa oder Erythema exsudativum multiforme auf.

Hämolytisch-urämisches Syndrom (HUS)

Die klassische Trias des hämolytisch-urämischen Syndroms besteht aus:

Nierenversagen (Nierenwerte), hämolytischer Anämie und Thrombopenie mit Blutungsneigung. Das HUS tritt zum Beispiel in Verbindung mit Infektionen durch Enterohämorrhagischen E. coli (EHEC)-Stämme auf.

Thrombotisch-thrombozytopenische Purpura (TTP, Morbus Moschcowitz)

Die TTP ist eine mikroangiopathische hämolytische Anämie mit Thrombozytopenie und wechselnden neurologischen Symptomen. Die genaue Ursache ist noch nicht bekannt.

Toxisch-hämolytische Anämien

Als auslösende Substanzen kommen u. a. Amylnitrit, Anilin, Arsine, Phenylhydrazin, Kresol, Lysol, Phenol, Resorcin, Saponin, Trichloräthylen sowie Pilz-, Schlangen- und Spinnengifte in Frage.

Hyporegenerative Anämien

Normochrome Anämien haben einen deutlich verminderten Erythroblastengehalt im Knochenmark sowie verminderte Retikulozyten- und Erythropoetinwerte.

Kongenitale erythroide Hypoplasie

Die Blackfan-Diamond-Anämie ist eine kongenitale, isolierte, in den ersten Lebensmonaten beginnende Aplasie bzw. Hypoplasie der Erythropoese mit chronischer, normochromer Anämie. Sie wird wahrscheinlich durch ein Autoimmungeschehen mit Bildung von Antikörpern gegen Erythroblasten verursacht. Bei ca. 25% der Patienten findet sich eine Kombination mit Organdefekten. Die langdauernde Substitution von Erythrozyten kann zur sekundären Hämochromatose führen. In 15% der Fälle kommt es zur Spontanremission; unter Cortison-Therapie sind langanhaltende Remissionen beschrieben.

Hämatologie

Diagnostik von Anämien

Hämolytische Anämien

Die nachfolgenden Parameter sind zur Diagnostik einer hämolytischen Anämie sinnvoll einsetzbar.

Haptoglobin

Haptoglobin wird in der Leber synthetisiert und bindet freies Hämoglobin zu einem Haptoglobin-Hämoglobin-Komplex, der über Leber oder RES abgebaut wird. Beim Haptoglobin unterscheidet man im wesentlichen 3 Genotypen: Hp 1-1 (häufigster Typ in Afrika, Süd- und Zentralamerika), Hp 2-1 (häufigster Typ bei Asiaten) und Hp 2-2 (häufigster Typ bei Mitteleuropäern). Als Akut-Phase-Protein können bei einer akuten Entzündung mit Hämolyse in der Summation unauffällige Werte resultieren.

Haptoglobin ist empfindlichster Parameter bei hämolytischen Anämien und kann schon bei geringgradiger Hämolyse vermindert sein. Erhöhte Werte finden sich bei akuter Entzündungsreaktionen und Tumoren.

Normbereich: 30 - 200 mg/dl

Hämopexin

Hämopexin bindet das bei Hämolyse entstehende freie Häm. Hämopexin ist als Hämolyseparameter weniger sensitiv als Haptoglobin und dient der Abschätzung des Ausmaßes einer Hämolyse, wenn Haptoglobin nicht mehr messbar ist.

Erniedrigte Werte finden sich insbesondere bei hämolytischen Anämien, aber auch bei Leberschäden und Porphyria cutanea tarda. Erhöhte Werte werden bei Hämochromatose und bei schnell wachsenden Melanomen beschrieben.

Normbereich: 50 -115 mg/dl

Direkter Coombstest

Hämolytische Anämien werden durch unterschiedliche Autoantikörper verursacht, die gegen körpereigene Erythrozyten gerichtet sind. Ihnen gemeinsam ist ein positiver direkter Coombs-Test. Dieser wird folgendermaßen differenziert:

1. *polyspezifischer Suchtest*
2. *monospezifische Identifizierung nach IgG, IgA, IgM, C3, C3d, C4*
3. *Titerbestimmung*

Hämolysine

Hämolysine sind bei paroxysmaler Kälte-hämoglobinurie auftretende biphasische oder bithermische (Donath-Landsteiner) Autoantikörper, die vermutlich aufgrund von Strukturveränderungen der Erythrozyten z. B. nach Infektion gebildet werden.

Die Paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie (PNH) beruht auf einer erworbenen Mutation der hämatopoetischen (blutbildenden) Stammzellen des Knochenmarkes. Der für die PNH spezifische Membrandefekt ist mit Hilfe der Durchflusszytometrie gut zu charakterisieren.

Kälteagglutinine

Kälteagglutinine sind Antikörper, die die roten Blutkörperchen bei niedrigen Temperaturen verklumpen. In der Folge können die roten Blutkörperchen auch zerstört werden. Da sie sich gegen die eigenen Blutkörperchen richten, nennt man sie auch *Kälte-Autoantikörper*. Man unterscheidet zwischen der idiopathischen, postinfektiösen und immunologisch bedingten Kälteagglutinin-krankheit.

Retikulozyten

Eine erhöhte Anzahl findet sich bei allen Erkrankungen, bei denen die Erythrozytenneubildung gesteigert ist, beispielsweise bei hämolytischen Anämien, aber auch nach Eisengabe bei Eisenmangelanämien. Die Referenzbereiche variieren in Abhängigkeit der angewandten Methoden (apparativ, mikroskopisch). Weitere Einzelheiten finden sich einige Seiten später bei „Spezialuntersuchungen“.

Mikroskopie

Die Hereditäre Sphärozytose (Kugelzellanämie) ist eine angeborene Anomalie von Membranstrukturproteinen (Spektrin, Ankyrin, Bande 3) mit erhöhtem Natrium- und Wassereinstrom in die Erythrozyten. Der Erbgang ist autosomal dominant; nicht genetische Formen sind jedoch auch bekannt.

Bei der Eliptozytose kommt es zu einer Permeabilitätssteigerung der Erythrozytenmembran für Natrium. Mikroskopisch sieht man eine zentrale schlitzförmige Aufhellung in den Erythrozyten. Selten kommt es zu einer schweren Hämolyse mit Splenomegalie.

Neben der heute nur noch selten durchgeführten Bestimmung der osmotischen Resistenz ist die



Hämatologie

Mikroskopie die gängige Nachweismöglichkeit im Routinelabor für Sphärozytose oder Eliptozytose. Alternativ wird in Speziallaboratorien der besonders spezifische und hochsensitive durchflusszytometrische EMA-Test für die Sphärozytose eingesetzt.

Osmotische Resistenz

Bei der Bestimmung der osmotischen Resistenz werden Erythrozyten in hypotoner NaCl-Lösungen absteigender Konzentration inkubiert. Die osmotische Resistenz ist bei der Kugelzellanämie und verschiedenen angeborenen Formen enzymopenischer hämolytischer Anämien herabgesetzt. Die Untersuchung ist ungemein aufwendig und wird daher praktisch nicht mehr eingesetzt.

Erythrozytenenzyme

Prinzip der Messung der Erythrozytenenzyme G-6-PD und Pyruvatkinase ist die spektralphotometrische Messung der fraglichen Aktivitäten im Hämolytat.

Hb-Elektrophorese, Hb-PCR

Thalassämien oder die Sichelzellanämie sind genetisch bedingte quantitative oder qualitative Störungen der Aminosäuresequenz der Globinketten, sog. Hämoglobinopathien. Heterozygote Formen manifestieren sich meist als mikrozytäre, hypochrome Anämien. Homozygote Formen gehen mit schwerer mikrozytärer Anämie mit Hämolyse einher. Der Nachweis gelingt mittels elektrophoretischer (Gelelektrophorese oder Kapillarelektrophorese) oder molekularbiologischer Methoden.

Freies Hämoglobin

Freies Hämoglobin tritt im Plasma ab einer Hämoglobinkonzentration von 100 mg/dl auf.

Bilirubin

Bilirubin entsteht in der Leber, in der Milz und im Knochenmark beim Abbau des Häm-Anteils des Hämoglobins. Bilirubin ist das gelbe Abbauprodukt des Hämoglobins, vor allem lässt sich bei Hämolyse ein Anstieg des indirekten Bilirubins nachweisen.

Kalium

Die intrazelluläre Kaliumkonzentration liegt etwa 40-mal höher als extrazellulär. Kalium wird bei der Hämolyse der Erythrozyten freigesetzt

und ist damit ein direkter Hämolyseparameter, der allerdings auch durch präanalytische Bedingungen stark beeinflusst wird.

Vitamin B12, Folsäure

Ein Vitamin B 12-Mangel kann durch eine Resorptionsstörung, chronische Nierenerkrankung, Mangel an Intrinsic-Faktor oder pathologische Darmflora bedingt sein. Klinisch ergibt sich eine makrozytäre Anämie und eine deutliche neurologische Symptomatik. Ein Folsäuremangel entsteht ähnlich wie ein Vitamin B 12-Mangel, zusätzlich kann auch einseitige Ernährung, chronischer Alkoholismus verantwortlich sein.

Eisen

Bei Hämolyse finden sich erhöhte Eisen- und Ferritinwerte.

GOT, LDH

Die GOT ist ein unspezifischer Parameter einer Zellschädigung. In den roten Blutkörperchen findet sich vorwiegend LDH 1 und LDH 2.

Blutungsanämien

Bei chronischen Blutverlusten steht die Suche nach der Blutungsquelle (besonders aus Magen, Darm, Monatsblutungen bei Frauen) im Vordergrund. Eine Kombination mit einer Eisenmangelanämie ist möglich.

Bildungsanämien

Die Diagnose wird durch eine Knochenmarkspunktion gesichert.

Eisenmangelanämien

Zur Diagnostik von Eisenmangelanämien sei hier noch einmal auf das Kapitel „Eisenstoffwechsel“ in der Klinischen Chemie verwiesen.

RDW und EVB

Die „RDW“ (red cell width distribution) oder die „EVB“ (Erythrozytenverteilungsbreite) zeigt die Verteilungshäufigkeit der Erythrozyten-Volumina auf und ist somit ein numerischer Ausdruck für die Anisozytose. Eine Anisozytose und damit die Verteilungshäufigkeit wird immer dann breiter bzw. die RDW größer, wenn neugebildete Erythrozyten kleiner (wie beim Eisenmangel) oder größer (z.B. beim Vitamin B12- oder Folsäuremangel) als vorher gebildete Erythrozyten sind. Zu beachten ist, dass der

Hämatologie

RDW-Wert sich mit zunehmendem Alter der Probe auf Werte außerhalb des Referenzbereiches erhöhen kann. Verminderte RDW-Werte haben keine Bedeutung.

Die Berechnung der RDW erfolgt auf Grund folgender Formel:

$$\text{RDW} = \frac{\text{Standardabweichung des MCV}}{\text{MCV}} \times 100$$

Zusammen mit dem MCV kann die RDW differentialdiagnostische Hinweise bei Vorliegen einer Anämie erlauben. Erhöhte RDW-Werte weisen insbesondere auf einen nutritiven Mangel oder eine Hämolyse hin. Die Erythrozytenverteilungsbreite kann zur Abgrenzung einer heterozygoten Thalassämie von einer Eisenmangelanämie eingesetzt werden. Bei einer Thalassämie werden gleichmäßig kleine Erythrozyten gebildet. Während daher bei der Thalassämie der RDW-Wert normal oder nur geringfügig erhöht ist, zeigt eine Eisenmangelanämie mit zunehmendem Eisenmangel eine Erhöhung des RDW-Wertes. Dies gilt nicht für homozygote Thalassämien. Hilfreich ist die RDW auch bei der Unterscheidung zwischen Eisenmangelanämie und Begleit-anämie („Entzündungsanämie“), da eine Begleit-anämie meist normale RDW-Werte zeigt. Eine präzise Aussage zur Ursache der Anämie gelingt aber nur durch weiterführende Untersuchungen wie Hb-Elektrophorese (Thalassämien) oder „Thomas Plot“ mit Ferritin, Transferrin-Rezeptor, Retikulozyten und hypochromen Erythrozyten für den Eisenstoffwechsel.

Referenzbereich RDW, bzw. EVB

11.5 - 14.5 %

Thrombozyten

Thrombozytose

Eine Erhöhung der Thrombozytenzahl ist meist eine reaktive Veränderung im Rahmen einer Blutungsanämie, bei Entzündungen, Infektionen oder Splenektomie. Unklare Thrombozytosen können selten erster Hinweis einer chronisch myeloischen Leukämie sein. Sind gleichzeitig die Akutphase-Parameter erhöht, spricht dies in der Regel für das Vorliegen einer reaktiven Thrombozytose.

Die Unterscheidung zwischen einer reaktiven Thrombozytose und einer Thrombozytose im Rahmen einer myeloproliferativen Erkrankung (Polyzythämia vera, essentielle Thrombozythämie) ist deshalb wichtig, da eine reaktive Thrombozytose üblicherweise zu keinem erhöhten Thromboserisiko führt und daher auch nicht behandlungsbedürftig ist.

Thrombozytopenie

Die Pathogenese einer Thrombozytopenie ist sehr vielfältig. Isolierte Thrombopenien mit ansonsten unauffälligem Differentialblutbild sind selten in einer schweren hämatologischen Grunderkrankung (Leukämie) begründet.

Differentialdiagnostisch kommen neben der EDTA-induzierten Pseudothrombozytopenie, der idiopathische Thrombozytopenie (ITP) und einer heparininduzierten Thrombopenie (HIT) Erkrankungen mit gesteigerten Thrombozytensequestration in die Milz wie eine Leberzirrhose oder Milzvenenthrombose in Frage.

EDTA-induzierte Pseudothrombozytopenie

Bei der EDTA-induzierten Pseudothrombozytopenie kommt es durch Agglutination der Thrombozyten zu falsch niedrigen Werten im EDTA-Blut. Ursache ist ein agglutinierender Antikörper, der mit einem Antigen reagiert, das auf der Thrombozytenmembran nach Ca^{++} Entzug entsteht. In solchen Fällen muss die Thrombozytenzahl aus Citratblut (Mischungsverhältnis berücksichtigen) oder Heparinblut ermittelt werden.

Idiopathische Thrombozytopenie (ITP)

Idiopathische Thrombozytopenien haben meist eine immunologische Ursache. Einzelheiten finden im Kapitel Hämostaseologie.

Heparininduzierte Thrombopenie

Bei dieser als Nebenwirkung einer Heparintherapie auftretenden Erkrankung ist der nicht immunologisch bedingte Typ I von dem immunologisch bedingten Typ II zu unterscheiden; Einzelheiten finden sich ebenfalls im Kapitel Hämostaseologie.

Hämatologie

Hämatologische Untersuchungsmethoden

Blutentnahme zur Bestimmung hämatologischer Kenngrößen

Insbesondere wegen einer möglichen Verdünnung durch Gewebeflüssigkeit liefert die Bestimmung der Blutwerte aus dem **Venenblut** die zuverlässigeren Ergebnisse.

Für die Bestimmung der klassischen hämatologischen Blutwerte wie Leukozyten, Hämoglobin und Thrombozyten aus dem Venenblut sind gerinnungshemmende Zusätze, wie das Dikaliumsalz der Ethylendiamintetraessigsäure, kurz EDTA, geeignet. Andere Antikoagulantien, wie Natriumzitrat oder Natrium-Oxalat, dürfen nicht verwendet werden, da sie zu morphologischen Veränderungen der Blutkörperchen führen können, d.h. für hämatologische Untersuchungen ist immer EDTA-Blut notwendig.



Verschieden große Vacutainer (violett) und Monovetten für EDTA-Blut

Gewinnung von venösem Blut

Für die Blutbildanalyse lässt man nach der Punktion der Vene einige ml Blut in ein mit EDTA beschichtetes Röhrchen tropfen und schwenkt das Röhrchen dann vorsichtig, bis sich das Blut mit dem Antikoagulant durchmischt hat. Schaumbildung, die eine Thrombozytenzerstörung begünstigt, ist unbedingt zu vermeiden. Angeronnene Blutproben dürfen keinesfalls verarbeitet werden, bei der Weiterverarbeitung ist unbedingt darauf zu achten, dass wieder das Röhrchen leicht geschwenkt wird und eine gleichmäßige Verteilung der Blutkörperchen erreicht wird.

Vorteile der Venenblut-Entnahme:

keine Verdünnung durch Gewebeflüssigkeit,
Kapillarblutentnahme für den Ungeübten schwierig,

häufiges Aufziehen von Luftblasen,
genügend Material für Mehrfachanalysen,
längere Haltbarkeit der Probe

Gewinnung von Kapillarblut

Hierbei wird die vorgesehene Punktionsstelle, im Allgemeinen der Ringfinger der linken Hand, durch Reiben oder Erwärmen hyperämisiert und zur Desinfektion mit einem Alkohol getränkten Tupfer abgerieben. Nach dem Trocknen wird mit einer sterilen Lanzette ca. 2-3mm tief eingestochen und die ersten austretenden Blutropfen werden mit einem trockenen Tupfer abgewischt. Jedes Drücken der Punktionsstelle ist zu vermeiden, da austretender Gewebesaft die Blutprobe verfälscht. Das nachfolgende Blut wird mittels einer Pipettierhilfe für die Zählung der Blutkörperchen und die Bestimmung des Hämoglobins in die erforderlichen Zählpipetten aufgezogen.

Nachteile der Kapillarblutentnahme:

Verdünnung durch austretende Gewebeflüssigkeit, Infektionen bei Patienten mit Abwehrschwäche, nur geringe Mengen möglich, was allerdings bei Kindern auch ein Vorteil sein kann, Probe muss schnell weiter verarbeitet werden.

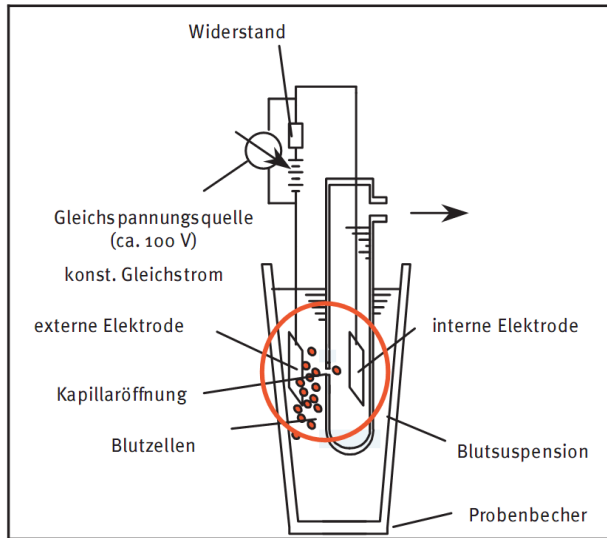
Untersuchungen zum „Weißes Blutbild“

Leukozytenzählung

Eines der wichtigsten Untersuchungsverfahren ist die Zählung der Leukozyten im Vollblut (EDTA-Blut). Grundsätzlich unterscheidet man zwischen dem mikroskopischen Zählkammerverfahren und der mechanisierten Bestimmung mit elektronischen Zählgeräten. Der Normbereich bei Erwachsenen beträgt mit beiden Verfahren ca. 4000 bis 10000 Leukozyten/ μ l.

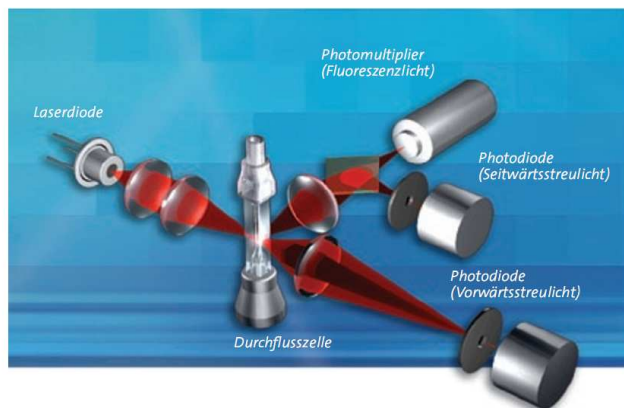
Messmethodik der elektronische Zählgeräte

Heutzutage werden in größeren Laboratorien für alle korpuskulären Bestandteile (Leukozyten, Erythrozyten und Thrombozyten) nur noch elektronische Zählgeräte eingesetzt. Sie sind allen Kammermethoden auf Grund der größeren Anzahl der gezählten Partikel und der größeren Zählgeschwindigkeit überlegen. Es wird der Umstand ausgenutzt, dass alle Blutkörperchen im Vergleich zu einem unverdünnten Elektrolyten nur eine geringe Stromleitfähigkeit besitzen.



Schematische Darstellung des Widerstandsmessprinzips, mit freundlicher Genehmigung der Fa. Sysmex

Jeder Durchtritt eines Partikels durch diese Kapillaröffnung erzeugt eine Widerstandsänderung, deren Größe dem Partikelvolumen proportional ist. Zahl und Höhe dieser Impulse können elektrisch registriert werden und erlauben damit die Zuordnung zu einer Blutzellpopulation.



Optisches System eines Zählgerätes, mit freundlicher Genehmigung der Fa. Sysmex

Bei Leukämien werden durch Zellfragmente von Blasten oder pathologischen Lymphozyten falsch hohe Thrombozytenwerte gemessen oder durch die manchmal erhöhte Fragilität der Tumorzellen (Gumprecht'sche Kernschatten im Ausstrich) falsch niedrige Leukozytenzahlen. Entsprechend der Zählung der Leukozyten in der Kammer müssen die Erythrozyten auch bei der maschinellen Zählung im Gerät durch oberflächenaktive Substanzen wie Saponin-Lösung hämolysiert werden. Auch hier werden – wie in der Kammer – kernhaltige Vorstufen fälschlicherweise den Leukozyten zugerechnet.

Bei bestimmten Erkrankungen, z.B. Leukämien, kann es bei Raumtemperatur zur Agglutination von Erythrozyten kommen, die dann fälschlich bei der Leukozytenzählung erfasst werden.

Mikroskopische Zählkammerverfahren

Kammerzählungen werden nur noch extrem selten durchgeführt. Eine Indikation besteht nur in Fällen wiederholter unplausibler Befunde oder notfallmäßiger Bestimmung bei Ausfall der elektronischen Zählgeräte.

Zunächst wird das Blut in speziellen Leukozytenpipetten im Verhältnis 1:20 mit dreiprozentiger Essigsäure verdünnt. Durch die hypertone Essigsäure werden die Erythrozyten lysiert und die Leukozyten fixiert. Innerhalb einer Stunde wird dann die Zählkammer nach Neubauer gefüllt. Durch Aufbringen eines Deckglases ergibt sich ein abgegrenzter Raum, in dem die Zellen gezählt werden können. Das Aufbringen des Deckglases erfolgt, in dem man das Deckglas mit leichtem Druck beider Daumen auf die mit etwas Wasser angefeuchteten seitlichen Stege aufschiebt. Bei korrekter Ausführung werden dabei auf beiden Flächen sogenannte Newton'sche Ringe sichtbar, die somit ein Zeichen einer reproduzierbaren Kammerhöhe um 0,1 mm darstellen.

Man hat nun eine gefüllte Zählkammer und kann die Zahl der Leukozyten in den beiden Zählnetzen beurteilen. Dazu bringt man die Ebene der Zählkammer in den Strahlengang eines Mikroskops mit einem 10er-Objektiv und zählt die Leukozyten in den vier Eckquadraten des Zählnetzes.

Entsprechend dem Volumen der 4 Eckquadraten und der Verdünnung um 1:20 ergibt sich ein Faktor 50, mit dem die gezählte Leukozytenzahl multipliziert werden muss, um die Zahl der Leukozyten in 1 μ l Blut zu erhalten. Weichen die gefundenen Werte um mehr als 15 % voneinander ab, ist die Zählung zu wiederholen. Die Reproduzierbarkeit einer Zählung ist logischerweise besonders von der Zahl der gezählten Partikel abhängig.

Da man – bei normalen Zellzahlen – in der Regel nur etwa 100-200 Zellen / pro Zählnetz zählt, hat man somit einen Grund für die relative Ungenauigkeit der Kammerzählung. Möglicherweise in der Probe vorhandene kernhaltige Vorstufen der roten Reihe wie z. B. Normoblasten werden mitgezählt. Ein Überblick über das Aus-



Hämatologie

maß dieser Störung und eine entsprechende Korrektur kann nur das Differentialblutbild geben.

Blutausstrich (mikroskopische Differenzierung)

Bei vielen klinischen Fragestellungen interessiert nicht nur die Zahl der Blutzellen, sondern auch eine mikroskopische Beurteilung der Zellen im gefärbten Blutausstrich. Solche wichtigen Merkmale sind Größe, Form, Anfärbbarkeit, Kernform, Kern-Plasma-Relation und besondere Strukturen der einzelnen Zellelemente, die Herkunft und Reifestadium der Zellen charakterisieren. Im Allgemeinen differenziert man 100 Leukozyten und beurteilt dabei gleichzeitig die Erythrozyten.

Anfertigung des Blutausstrichs

Bei Kapillarblut wird der zweite spontan austretende Blutstropfen oder ein Tropfen (ca. 10-20 μ l) aus einem EDTA-Röhrchen direkt auf den Objektträger getropft. Ein zweiter Objektträger wird an den Blutstropfen herangeführt, bis er Kontakt hat. Das Blut verteilt sich seitlich entlang der Kante des aufgesetzten Objektträgers und wird mit einem Deckglas im spitzen Winkel auf dem Objektträger ausgestrichen. Je flacher der Anstellwinkel des Deckgläschens ist, desto dünner wird der Ausstrich. Das Präparat lässt man an der Luft trocknen und kann es dann mit einem Bleistift beschriften.

Exkurs Dicker Tropfen

Beim dicken Tropfen zum mikroskopischen Nachweis von Malaria-Erregern werden 20 μ l EDTA-Blut auf den Objektträger aufgesetzt und mit Glasstab auf einen Durchmesser von ca. 2 cm verrührt. Bei Raumtemperatur wird dieser in waagerechter Lage etwa 90 Minuten luftgetrocknet.

Färbungen

Nach dem Trocknen erfolgt die Färbung des Ausstrichs. Dazu verwendet man Substanzen, die man in saure wie das Eosin und basische Farbstoffe wie Methylene-Blau einteilt.

Für die diagnostischen Zwecke hat sich die panoptische Färbung nach Pappenheim als besonders geeignet erwiesen.

Pappenheim-Färbung

Die Pappenheim-Färbung (benannt nach Artur Pappenheim, 1870–1916) ist eine panoptische, panchromatische Differentialfärbung, die sich aus der Giemsa- und der May-Grünwald-Lösung zusammen setzt; sie dient neben der Anfärbung von luftgetrockneten Blutausstrichen und zytologischen Präparaten mit Darstellung der basophilen, neutrophilen und eosinophilen Strukturen auch dem Nachweis bestimmter Parasiten und Keime.

Folgende Lösungen werden verwendet:

May-Grünwald-Lösung, die eosinsaures Methyleneblau in Methanol enthält, Giemsa-Lösung, die Azur II sowie eosinsaures Azur II in Methanol enthält.

Zunächst wird der Ausstrich auf eine Färbepanale gelegt und mit May-Grünwald-Lösung bedeckt, mit aqua bidest. gewaschen und dann mit Giemsa-Gebrauchslösung gegengefärbt.

DNA und RNA färben sich mit basischen Farbstoffen blau an, während die Proteine und Hämoglobin mit sauren Farbstoffen wie dem Eosin rot reagieren. Nach dem Trocknen können dann die gefärbten Ausstriche im Mikroskop betrachtet werden.

Mikroskopieren

Zunächst verwendet man das 10er-Objektiv, um die Ebene des Präparates einzustellen und einen Bereich zu finden, wo alle Erythrozyten nebeneinander liegen. Sodann gibt man einen Tropfen Öl auf das Präparat und schwenkt das 100er Ölimmersionsobjektiv in den Strahlengang. Beachtet werden sollte, dass das 10er und 40er-Objektiv Trockenobjektive sind und keinesfalls mit Öl verunreinigt werden dürfen.

Exkurs Ölimmersionsobjektiv

Der kleinste Abstand zweier Objektpunkte, die gerade noch zu erkennen sind, wird als d bezeichnet und ist abhängig von der Wellenlänge λ , dem Brechungsindex n und dem Sinus α , der entspricht der Apertur eines Trockenobjektivs.

Durch Zugabe von Öl wird n also größer, d kleiner und damit die Auflösung besser. Gleiches gilt, wenn man λ , also die Wellenlänge, wie beim Elektronenmikroskop verkleinert.

Hämatologie

Jugendliche	Stabkernige	Segmentkernige	Eosinophile	Basophile	Monozyten	Lymphozyten
III	III III III	III III III III III III III III III II	III	I	III II	III III III III III

Beispiel für die Notierung eines Differentialblutbildes (Summe 100)

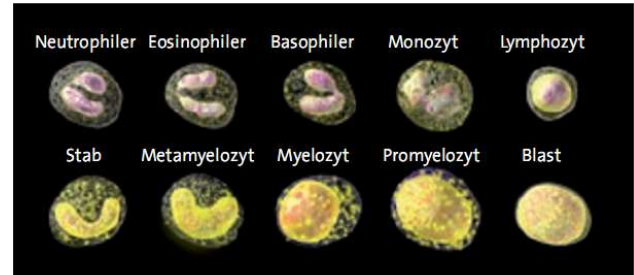
Durchmusterung

Beim Ausstreichen des Blutes verteilen sich die Zellen in unterschiedlichen Formen auf dem Objektträger und zwar so, dass sich große Zellen wie die Monozyten und Granulozyten eher am Rand und kleinere Zellen wie die Lymphozyten eher in der Mitte finden. Daher muss man das Präparat unbedingt mäanderförmig durchmustern, andernfalls kommt man zu falschen Ergebnissen.

Der Vorgang des Differenzierens umfasst das Erkennen und Eintragen der verschiedenen Leukozytentypen in eine Strichliste. Die Ergebnisse aus dem gleichen Blutaussstrich des gleichen Untersuchers können erheblich schwanken, kurz, die Reproduzierbarkeit ist schlecht. Sie genügt jedoch im allgemeinen den Belangen der Praxis. Die Differenzierung von nur 100 Zellen bei insgesamt ca. 50 Milliarden Zellen ist ein Kompromiss zwischen genauem Ergebnis und vertretbarem Aufwand. Daher sollte man sich darüber im klaren sein, dass der Vertrauensbereich bei 1 % einer gefundenen Zellart zwischen 0 und 5 % liegt, bei 10 % zwischen 4 und 16 % und bei 60% gefundenen Zellen zwischen 50 und 70 % liegt.

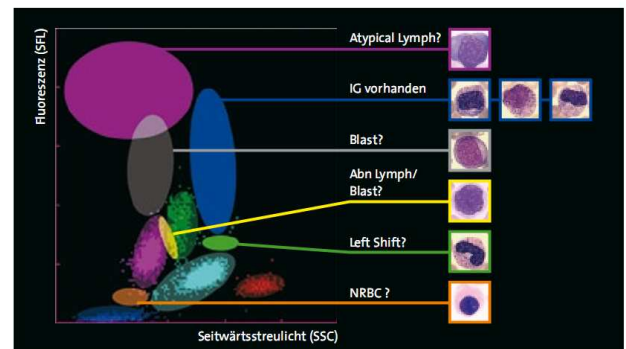
Differenzierung der Leukozyten (apparative Differenzierung)

Die Differenzierung der Leukozyten erfolgt in den modernen Analysatoren nach dem Prinzip der Durchflusszytometrie (Hydrodynamische Focussierung), siehe auch bei „Leukozytenzählung“. Parallel zur Messung von Erythrozyten, Hämoglobin und Thrombozyten werden mittels Streulicht, Impedanz (Wechselstromwiderstand, „Coulter-Prinzip“) sowie alternativ bei einigen Geräten Konduktivität (Leitfähigkeit), Fluoreszenz oder Zytochemie (Peroxidase) eine Differenzierung in Neutrophile, Eosinophile, Basophile, Monozyten und Lymphozyten vorgenommen. Mit Hilfe spezieller Reagentien werden die Zellmembranen perforiert, sodass die Färbelösungen in die Zellen eindringen und Kern und Plasma anfärben.



Leukozyten nach Einwirkung des Färbereagents, mit freundlicher Genehmigung der Fa. Sysmex

Nicht zuordnbare Zellen, unreife Zellen sowie kernhaltige rote Vorstufen werden in der Regel als nicht klassifizierbar angegeben und müssen dann in einem weiteren Untersuchungsgang im Ausstrich mikroskopisch beurteilt werden.



Lage abnormaler Zellen im Scattergramm, mit freundlicher Genehmigung der Fa. Sysmex

Geräte, die nach dem *Pattern-Recognition-Prinzip* arbeiten, sind in der Lage, in gefärbten Zentrifugationsausstriche Leukozyten optisch zu klassifizieren und erreichen schon in sehr hohem Maße die Qualität eines menschlichen Untersuchers. Nachteile dieser Geräte sind noch ihr hoher Kaufpreis sowie die längere Bearbeitungszeit der Probe.

Spezialuntersuchungen in der Leukämiediagnostik

Zytochemische Untersuchungen

Alkalischen Leukozytenphosphatase

Ein wichtiger Parameter zur Differentialdiagnose myeloproliferativer Erkrankungen ist die zytochemische Farbreaktion der Alkalischen Leuko-



Hämatologie

zytenphosphatase. Dieses Enzym katalysiert in den Leukozyten die Hydrolyse von Phosphatestern. Die Aktivität der Alkalischen Leukozytenphosphatase kann mit α -Naphthylphosphat als Substrat und einem Diazoniumsalz nachgewiesen werden, wobei sich ein gelb-braunes Reaktionsprodukt ergibt. Je nach Vorhandensein, bzw. Intensität der Farbreaktion lassen sich jeder Zelle eine Aktivitätsstufe zwischen 0 und 5 zuordnen, auch hier werden insgesamt 100 neutrophile stab- und segmentkernige Granulozyten beurteilt und daraus ein Score, eine Aktivitätszahl, errechnet. Bei der CML ist diese Aktivitätszahl auf Werte unter 10 erniedrigt, bei der Osteomyelose, der Polycythämia vera und bei bakteriellen Entzündungen sind die Aktivitätszahlen erhöht (>100).

Myeloperoxidase, Esterase, PAS

Zytochemische Untersuchungen sind auch in der Differentialdiagnose der Akuten Leukämien von Bedeutung (s. untenstehende Tabelle). Etwas vereinfacht ist der Nachweis der Myeloperoxidase (MPX) in den Blasten für eine myeloische Leukämien (AML) charakteristisch, der Nachweis der Esterase (EST) spricht für eine monozytäre Herkunft der Blasten (Akute Monozytenleukämie) und eine positive Periodic-Acid-Schiff (PAS)-Reaktion findet man bei allen Formen der ALL.

FAB-Klassifikation	Zytochemie		
	MPX	EST	PAS
AML M1, M2	+	+	-
AML M3	++	+	-
AML M4	+	++	-
AML M5	-	++	-
AML M6	(+)	-	-
AML M7	-	-	-
ALL L1, L2, L3	-	-	++

Klassifikation der akuten Leukämien nach Zytochemie

Immunphänotypisierung

In der Durchflusszytometrie werden Zellen oder andere Partikel in einer Einzelzellsuspension durch hydrodynamische Fokussierung an einem gebündelten Laserstrahl geeigneter Wellenlänge vorbeigeleitet. Durch die Vorwärts- und Seitwärtslichtstreuung erhält man Informationen über Größe und Granularität der untersuchten Partikel. Durch immunologische Markierung mit

fluoreszenzmarkierten Antikörpern können zusätzlich bestimmte Eigenschaften von Zellen oder Zellpopulationen, wie z. B. die Expression von Oberflächenantigenen von Lymphozyten oder Blasten auf Einzelzellebene analysiert werden.

Zytogenetik

Chromosomale Aberationen können mittels Fluoreszenz-in situ-Hybridisierung (FISH) an Interphasezellkernen nachgewiesen werden, die mit Prognose und Feindiagnose spezieller Leukämieformen verbunden sind. Die FISH-Analyse verwendet Chromosomenregion- oder Gen-spezifischen Sonden insbesondere in der Diagnostik der ALL. Diese Untersuchungen werden nur in Speziallabors durchgeführt.

Molekulargenetik

Der Nachweis spezifischer Genorte wie der bcr-abl-Locus (Philadelphia-Chromosom) mittels PCR, das durch Bruch der Chromosomen 9 und 22 und dadurch verändertem Genprodukt entsteht, ist bei CML oder ALL von Bedeutung.

Monoklonale Gammopathien

Basisuntersuchung zur Diagnostik monoklonaler Gammopathien ist die Eiweißelektrophorese in Blut und Urin. Der Verdacht auf eine monoklonale Gammopathie ergibt sich aus einer auffälligen Serumelektrophorese mit sog. M-Gradient und Immunglobulinwerten, ein endgültiger Nachweis erfordert eine Immunfixation, die auch schon bei noch unauffälliger Elektrophorese und Immunglobulinwerten ein monoklonales Immunglobulin detektieren kann. Alternativ kann heute auch die Kapillarzonenelektrophorese eingesetzt werden. Näheres dazu findet sich im Kapitel „Elektrophoresen“.

Der Nachweis von freien Leichtketten im Serum mit einer abnormen Kappa/Lambda-Ratio ist bei Patienten mit MGUS ein unabhängiger prognostischer Faktor für eine maligne Progression. Pathologische Befunde sollten in jedem Fall durch entsprechende weiterführende Untersuchungen (Röntgen, Knochenmarkspunktion) bestätigt werden.

Zusätzlich besteht die Möglichkeit, die unterschiedlichen Leichtketten jeder einzelnen Immunglobulinklasse (IgG-Kappa, IgG-Lambda, IgA-Kappa, IgA-Lambda, IgM-Kappa, IgM-Lambda) separat zu quantifizieren und ermög-



Hämatologie

licht so Aussagen über Klonalität und Immunsuppression.

Das pathologische Immunglobulin lässt sich teilweise auch im Urin nachweisen. Wenn sich dort nur Bruchstücke der Immunglobuline, die freien Leichtketten, nachweisen lassen, spricht man auch von einer Bence-Jones-Proteinurie.

Untersuchungen des „Roten Blutbilds“

Hämoglobinbestimmung

Apparative Methode

Routinemäßig wird die Hb-Bestimmung an hämatologischen Zählgeräten unter Verwendung der obigen Methode durchgeführt. Aus didaktischen Gründen sei nachfolgend die manuelle Methode ausführlicher dargestellt.

Manuelle Methode

Als Methode der Wahl gilt die Cyanhämglobinmethode, d.h. die photometrische Messung des Hämoglobins durch Umwandlung in das sehr stabile Cyanhämglobin.

Dabei wird das Hämoglobin (mit Fe^{++}) durch Kaliumhexacyanoferrat (III) zu Hämglobin oxidiert. Dieses reagiert mit Kaliumcyanid zu dem stabilen Cyanhämglobin, das ein Absorptionsmaximum bei 546 nm besitzt. Durch Zusatz eines geeigneten Detergenz wird die Reaktion beschleunigt, so dass die Messung am Photometer nach wenigen Minuten erfolgen kann.

Durchführung der manuellen Methode (routinemäßig nur extrem selten bei Ausfall der elektronischen Geräte eingesetzt):

In einer Hämoglobinpipette werden 20 μl Blut luftblasenfrei mit der Pipettierhilfe aufgezogen und der Inhalt in ein sauberes Reagenzglas, das 5 ml sogenannter Transformationslösung enthält, eingeblasen.

Die Transformationslösung enthält Kaliumhexacyanoferrat (III), Kaliumcyanid, Kaliumdihydrogenphosphat und Sterox als Detergenz.

Die Pipette wird dann mehrfach durch Aufziehen und Ausblasen von der Lösung durchgespült. Die Lösung ist giftig, daher sollte man außerordentlich vorsichtig sein. Nach einer Wartezeit von mindestens 5 Minuten wird das Hämolysat in eine Küvette von 1 cm Schichtdicke überführt und im Photometer bei 546 nm gegen Transformationslösung als Reagentienleerwert gemessen. Von der Extinktion der Hauptwerte ist diejenige,

die für die Transformationslösung ermittelt wurde, abzuziehen.

Prinzip der photometrischen Hb-Messung

Die in einer Lösung enthaltenen Moleküle absorbieren einen Teil des eingestrahnten Lichts. Der Quotient aus Intensität des durchgelassenen Lichts (I) und des einfallenden Lichts (I_0) wird als Transmission bezeichnet.

$$T = \frac{I}{I_0}$$

Dieser Wert kann maximal 1 bzw. 100 % sein. Die Extinktion E ist definiert als der Logarithmus $I_0 : I$.

Die Extinktion ist dimensionslos und abhängig von der Dicke der Küvette, in der Regel 1 cm, der Konzentration der Substanz und dem spezifischen mikromolaren Extinktionskoeffizienten. Dies bezeichnet man als das Lambert-Beer'sche Gesetz:

$$E = e \cdot c \cdot d$$

Unter dem mikromolaren Extinktionskoeffizienten Epsilon versteht man die Extinktion einer Lösung, die ein μmol Substanz in einem ml Lösung enthält.

Der mikromolare Extinktionskoeffizient beträgt bei 546 nm = 44,0, d.h. eine Lösung von 1 μmol Cyanhämglobin pro ml hat eine Extinktion von 44.

Da man in der Regel die Hämoglobinkonzentration in g/dl angibt, muss das Molekulargewicht berücksichtigt werden.

1 μmol Hämoglobin entspricht 64,5 mg Hämoglobin und zeigt bei 546 nm eine Extinktion von 44. Eine Extinktion von 1,0 entspricht also einer Konzentration von

$$\frac{64,5 \text{ mg Hb}}{44} \quad / \text{ ml, umgerechnet auf g/dl}$$

$$\frac{6,45}{44} \quad \text{g Hämoglobin/dl}$$

Da das Blut mit der Transformationslösung in Verhältnis 1 : 251 verdünnt wird, ist diese Verdünnung zu berücksichtigen.

$$\frac{6,45 \times 251}{44} = 36,8$$



Hämatologie

Um die gesuchte Hämoglobinkonzentration in g/dl Blut zu erhalten, muss also nur die abgelesene Extinktionsdifferenz mit 36,8 multipliziert werden.

Störmöglichkeiten dieser Reaktion

Erhöhte Leukozytenzahlen führen zu einer Trübung des Testansatzes und damit zu fälschlich hohen Extinktionen. Daher ist der Ansatz bei Leukozytenzahlen von über 30.000/μl vor der photometrischen Messung zu zentrifugieren.

Bei einer Vermehrung von Immunglobulinen des Typs IgM - das kann bei einer Reihe von Erkrankungen beispielsweise bei Leberzirrhose oder dem Morbus Waldenström vorkommen - kann es ebenfalls zu einer Trübung des Testansatzes kommen. Auch hier lassen sich durch hochtouriges Zentrifugieren die ausgefällten Immunglobuline sedimentieren.

Auch hohe Triglyceridwerte können zu einer Trübung des Plasmas führen. Diese Triglyceride lassen sich jedoch durch Zentrifugieren nicht beseitigen, so dass hier eine Messung der Hämoglobinkonzentration im Vollblut nicht möglich ist. Eine mögliche Lösung dieses Problems besteht in der Zentrifugation der Vollblutprobe, das milchige Plasma wird vollständig abpipettiert und durch die gleiche Menge physiologischer Kochsalzlösung ersetzt. Erst dann wird die Hämoglobinbestimmung in gewohnter Weise durchgeführt.

Der Übergang aus der senkrechten in die horizontale Körperlage führt innerhalb einer halben Stunde zu einer Verdünnung des Blutes um etwa 10 %. Erfolgt umgekehrt ein Übergang aus der liegenden in die senkrechte Körperhaltung, so tritt eine Konzentrierung noch rascher ein. Diese Zunahme der Konzentration im Stehen bzw. der Abnahme im Liegen betrifft insbesondere alle hochmolekularen Elemente des Blutes und damit auch die Hb-Bestimmung.

Normbereich (leichte Unterschiede von Labor zu Labor):

Mann: 14-18 g/dl, Frau: 12-16 g/dl,

Neugeborene: bis 24 g/dl

Hämatokrit

Eine weitere wesentliche hämatologische Kenngröße ist der Hämatokrit. Darunter versteht man den relativen Volumenanteil der roten Blutkörperchen aus Gesamtblut. Er wird entweder - bei Zählgeräten - auf rechnerischem Wege über die

Messung des MCV oder manuell durch Zentrifugieren ermittelt.

Rechenweg

Die rechnerische Ermittlung des Hämatokrits erfolgt in elektronischen Zählgeräten nach folgender Formel (s. auch MCV):

$$\text{MCV [fl]} = \frac{\text{Hämatokrit in [\%]} \cdot 10}{\text{Erythrozyten [Millionen/μl]}}$$

$$\text{Hämatokrit [\%]} = \frac{\text{MCV [fl]} \cdot \text{Erys [Mill./μl]}}{10}$$

und wird heute routinemäßig in allen Zählgeräten eingesetzt.

Zentrifugationsmethode

Die Zentrifugationsmethode hat im modernen Labor nur noch historische Bedeutung. Hierbei wird ungerinnbar gemachtes Blut, in der Regel EDTA-Blut, so lange zentrifugiert, bis keine weitere Sedimentation der roten Blutkörperchen mehr erfolgt. Dazu werden spezielle Hämatokritkapillaren verwendet, die nach der Blutabnahme mit einem Spezialkitt verschlossen werden.

Diese werden mittels einer Spezialzentrifuge zentrifugiert und der Hämatokrit mit Hilfe eines Auswertegeräts bestimmt. Die Fehlermöglichkeiten bei einer direkten kapillären Abnahme entsprechen denen bei der Hb-Bestimmung. Gewebeflüssigkeit kann die Probe verdünnen, bei der venösen Abnahme ist unbedingt auf eine gute Durchmischung der Probe zu achten. Bei stark erhöhten Leukozytenzahlen, beispielsweise bei Leukämien, findet man über der Erythrozytensäule eine gelblich, weiße Schicht von Leukozyten. Selbstverständlich wird nur das obere Ende der Erythrozytensäule ausgewertet.

Normbereich:

Männer zwischen 39 und 52 %

Frauen zwischen 36 und 46 %

Kenngrößen der Erythrozyten

Erythrozyten

Entsprechend der Zählung der weißen Blutkörperchen ist auch die Zahl der roten Blutkörperchen, also der Erythrozyten von Bedeutung. Die Zahl der Erythrozyten lässt sich entweder, analog zur Zählung der Leukozyten, durch die mikroskopische Auszählung in Zählkammern oder

Hämatologie

mittels elektronischer Zählgeräte ermitteln. Wie alle Zählkammer-Verfahren ist auch die für die Erythrozytenzählung schlecht reproduzierbar, so dass die bei elektronischen Zählgeräten erreichbare Genauigkeit hervorzuheben ist.

Das Prinzip der elektronischen Zählgeräte ist bereits bei den Leukozyten besprochen; jeder Durchtritt einer Zelle durch eine Kapillaröffnung erzeugt eine Widerstandsänderung, deren Größe dem Partikelvolumen proportional ist. Man erhält so nicht nur eine Information über die Zahl der Zellen, sondern auch eine Volumenverteilungskurve der Erythrozyten. Da die Leukozyten vorher nicht von den Erythrozyten getrennt wurden, werden diese fälschlich als Erythrozyten mitgezählt. Der Fehler beträgt jedoch bei normalen, im peripheren Blut existierenden Zellzahlen, also ca. 5000 bis 10000 Leukozyten bei 5 Millionen Erythrozyten, ungefähr 1 bis 2 Promille und kann daher toleriert werden. Bei Leukozytenzahlen von mehr als 100000 und noch geringeren Erythrozytenzahlen (kleiner 2 Millionen) muss dieser Fehler jedoch unbedingt berücksichtigt werden.

Für die Erythrozyten können damit folgende Parameter ermittelt werden: Mittlere Corpusculäre Hämoglobinkonzentration (MCH), Mittleres Corpusculäres Volumen der Erythrozyten (MCV), die Anzahl besonders großer, bzw. kleiner Erythrozyten (% Makro, % Mikro), die Anzahl von Erythrozyten mit besonders großem, bzw. besonders kleinem Hb-Gehalt (% Hyper, % Hypo). Die Bestimmung des Hämoglobins (Hb) erfolgt apparativ photometrisch im gleichen Untersuchungsgang. Der Hämatokrit (Hkt), der relativen Volumenanteil der roten Blutkörperchen, wird auf rechnerischem Wege ermittelt.

Normbereich:

Männer 4,5-6,3 Millionen/ μ l Blut

Frauen 4,2- 5,4 Millionen/ μ l Blut.

Die drei hämatologischen Kenngrößen, Hämoglobin, Hämatokrit und Erythrozytenzahl, lassen sich sinnvoll miteinander kombinieren. Insbesondere bei Anämien ist es wichtig zu wissen, ob die Ursache darin liegt, dass entweder insgesamt zu wenig Erythrozyten vorhanden sind oder in jedem Erythrozyten zu wenig Hämoglobin ist oder eine Kombination von beidem vorliegt.

Hämoglobingehalt des einzelnen Erythrozyten (MCH)

Grundsätzlich gibt es zwei Möglichkeiten, den Hämoglobingehalt des einzelnen Erythrozyten zu beurteilen; rein qualitativ, in dem man jeden einzelnen Erythrozyten im gefärbten Ausstrich betrachtet und seinen Farbstoffgehalt beurteilt. Dies ist natürlich nur schwer quantifizierbar und außerdem von der Erfahrung des Untersuchers abhängig.

Wesentlich objektiver und zahlenmäßig auch eindeutig ist es, den durchschnittlichen Hämoglobingehalt zu errechnen, da man die Werte von Gesamt-Hämoglobin und Erythrozytenzahl zur Verfügung hat. Dieser mittlere Hämoglobingehalt des Einzelerythrozyten, das **Hb_E**, wird auch als mittlerer corpusculärer Hämoglobingehalt, als **MCH**, bezeichnet und berechnet sich folgendermaßen:

$$\text{MCH [pg]} = \frac{\text{Hämoglobin [g/dl]} \cdot 10}{\text{Erythrozytenzahlen [Millionen/ μ l]}}$$

Werte unterhalb, bzw. oberhalb dieser Grenzen bezeichnet man als hypo- bzw. hyperchrom.

Normbereich: 28-34 pg

Mittleres Volumen bzw. Durchmesser der Erythrozyten (MCV)

Von eben so großer Bedeutung ist das Volumen bzw. der Durchmesser der Erythrozyten. Dazu gehört, entsprechend dem Farbstoffgehalt der Erythrozyten, die mikroskopische Beurteilung der Erythrozytengröße im Blutausstrich, wie sie bei der Differenzierung jedes Blutausstrichs vorgenommen wird.

Eine weitere Möglichkeit besteht darin, dass mittlere **Erythrozytenvolumen** rechnerisch zu ermitteln. Wie beim mittleren corpusculären Hämoglobingehalt (MCH) ergibt sich ein Durchschnittswert, der allerdings nichts über die Streubreite der Erythrozytenvolumen aussagt.

Die Berechnung des **mittleren corpusculären Volumen (MCV)** erfolgt auf folgender Grundlage:

$$\text{MCV [fl]} = \frac{\text{Hämatokrit in \%} \cdot 10}{\text{Erythrozyten [Millionen/ μ l]}}$$

Zellen die kleiner als 83 fl bzw. größer als 99 fl sind, werden als mikrozytär bzw. makrozytär bezeichnet.

Normbereich: 83 - 99 fl



Hämatologie

In elektronischen Zählgeräten wird auf Grund der Größe der Widerstandsänderung dieses mittlere korpuskuläre Volumen gemessen und eine entsprechende Volumenverteilungskurve ermittelt.

Bei manuellen Bestimmungen ermittelt man den Hämatokrit durch Zentrifugation und berechnet das MCV, bei Zählgeräten wird das MCV bestimmt und der Hämatokrit berechnet.

Auch hier ein Rechenbeispiel: Bei einem Hämatokrit von 45 % und 5 Millionen Erythrozyten/ μ l ergibt sich:

$$\text{MCV} = \frac{45 \cdot 10}{5} = 90 \text{ fl}$$

Price-Jones-Kurve

Eine Erweiterung dieses Verfahrens ist die Messung der Erythrozytendurchmesser nach Price-Jones. Dazu benötigt man ein Okular mit Skaleneinstellung, die eine Größen-Bestimmung in 0,5 μ m Größenklassen erlaubt. Nach Ausmessung von 500 Erythrozytendurchmessern lässt sich eine entsprechende Verteilungskurve aufzeichnen. Der Gipfel liegt bei ca. 7,2 μ m, die Spannweite beträgt etwa 6-8,5 μ m. Auf Grund des hohen Aufwandes für den Untersucher wird diese Methode heute nicht mehr durchgeführt.

Mittlere corpuskuläre Hämoglobinkonzentration (MCHC)

Aus dem Hämatokrit und der Hämoglobinkonzentration errechnet sich nun das sogenannte **MCHC**, die **mittlere corpuskuläre Hämoglobinkonzentration**. Sie ist definiert als die Hämoglobinkonzentration in g/dl Blut dividiert durch den Hämatokrit:

$$\text{MCHC [g Hb/dl Erythrozyten]} = \frac{\text{Hb} \cdot 100}{\text{Hk}}$$

Diese mittlere corpuskuläre Hämoglobinkonzentration erweist sich unter den verschiedensten Bedingungen als erstaunlich konstant. Das bedeutet, dass hyperchrome Anämien vorwiegend makrozytär und hypochrome Anämien überwiegend mikrozytär sind.

MCHC-Verminderungen finden sich bei Sphärozytose, Eisenmangel und Thalassämia major, MCHC-Erhöhungen meist artefiziell bei Erythrozytenagglutination (z. B. durch Kälteagglutinine).

Normbereich

32 und 36 g Hb/100 ml Erythrozyten

Zwei klinische Beispiele für die Beurteilung der Erythrozytenindizes:

Bei der Untersuchung einer Patientin wird neben einer hochgradigen Blässe, Müdigkeit und Konzentrationsschwäche festgestellt. Im Blutbild ergibt sich folgenden Befund:

Hb	9,3 g/dl	12-16
Erys	4,6 Mill/μl	4,2-5,4
Hk	33 %	36-46
MCH	20 pg	28-34
MCV	70 fl	83-99
MCHC	29 g Hb/dl Erys	32-36
Ferritin	10 ng/ml	15-150

Verdachtsdiagnose: hypochrome, mikrozytäre Anämie, z. B. bei Eisenmangelanämie

Ein 54-jähriger Patient gibt an, dass seine Füße oft gefühllos seien, er dort ein Kribbeln verspüre und sein Gang oft unsicher sei. Alkohol trinkt er nicht.

Im Blutbild ergibt sich folgenden Befund:

Hb	3,4 g/dl	14-18
Erys	0,62 Mill/μl	4,5-6,3
Hk	9,6 %	36-46
MCH	54 pg	28-34
MCV	155 fl	83-99
MCHC	35 g Hb/dl Erys	32-36
Ferritin	280 ng/ml	30-400

Es handelt sich um eine hyperchrome, makrozytäre Anämie, bedingt wahrscheinlich durch Vitamin-B12- oder Folsäure-Mangel.

Hämatologie

Exkurs Schilling-Test

Für die Diagnose der perniziösen Anämie wurde früher zusätzlich der Schilling-Test eingesetzt. Dem nüchternen Patienten wird radioaktives Vitamin B12 zum Schlucken gegeben und 2 Stunden später eine Überdosis B12 intramuskulär injiziert. Diese Überdosis fördert die Ausscheidung des aus dem Darm resorbierten, aber noch nicht in der Leber abgebundenen radioaktiven Vitamins durch die Nieren. Der Urin wird gesammelt und der radioaktive Vitamin B12-Gehalt gemessen.

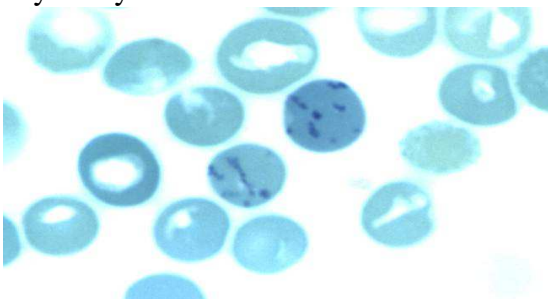
Erscheint nun kein radioaktives Vitamin B12 im Urin, liegt eine solche Vitamin B12 Resorptionsstörung vor. Kommt es unter gleichzeitiger Zufuhr von Intrinsic-Faktor zur Normalisierung des Tests, ist die Diagnose einer perniziösen Anämie gesichert. Andernfalls liegt eine Resorptionsstörung anderer Ursache vor. Heute wird dieser Test nicht mehr eingesetzt.

Spezialuntersuchungen

Auch für die Differentialdiagnose erythrozytärer Erkrankungen gibt es eine Vielzahl von Spezialuntersuchungen, die über die bisher besprochenen Routineuntersuchungen hinaus zur Abklärung wichtiger Einzelfragen bei Störungen des roten Blutzellsystems beitragen können.

Retikulozyten

Eine dieser Untersuchungen ist die Retikulozytenfärbung. Retikulozyten sind 1-2 Tage alte, noch nicht endgültig ausgereifte Erythrozyten. Durch eine sogenannte Supravitalfärbung mit dem Farbstoff Brilliantkresylblau, das bedeutet eine Färbung ohne vorherige Fixierung der Erythrozyten, wird im Inneren ein typisches Netzwerk, die Substantia Granulofilamentosa, sichtbar. Diese Substantia Granulofilamentosa ist ein färbereiches Artefact von Resten des endoplasmatischen Reticulums. Die Angabe der Retikulozyten erfolgt in Relation zu 1000 ausgezählten Erythrozyten.



Retikulozyten, Färbung Brilliantkresylblau, Vergrößerung 1000-fach

Erhöhte Werte finden sich bei allen Erkrankungen, wo die Erythrozytenneubildung gesteigert ist, beispielsweise bei hämolytischen Anämien, Blutungen, Polyzythämie und in der ersten Therapiephase einer Eisenmangelanämie. Erniedrigte Retikulozytenwerte finden sich bei Eisenmangelanämien, toxischen Einflüssen und aplastischen Anämien.

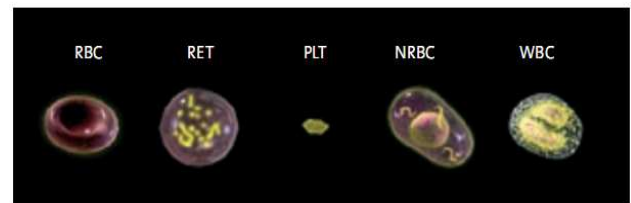
Normbereich in % der Erythrozyten: 0,7-2,0

absolut: 25 - 75 /nl

CHr/RET-He und RetiHkt

Moderne Blutbildanalysatoren sind heute in der Lage, Retikulozyten zusätzlich hinsichtlich ihres Hämoglobingehalts (CHr oder RET-He) zu beurteilen. Dieser Wert ist mit dem MCH der Erythrozytenmessung zu vergleichen. Ein verminderter CHr- oder RET-He-Wert gilt als ein eindeutiger Hinweis für das Vorliegen einer eisendefizitären Erythropoese. Die Referenzbereiche sind methoden- und geräteabhängig.

Rechnerisch ergibt sich ähnlich dem Hämatokrit (Hkt) auch der „Retikulokrit (RetiHkt)“.



Erythrozyten (RBC), Retikulozyten (RET), Thrombozyten (PLT), Normoblasten (NRBC) und Leukozyten (WBC), mit freundlicher Genehmigung der Fa. Sysmex

Retikulozyten-Index (RI) und Retikulozyten-Produktions-Index (RPI)

Physiologischerweise reifen Retikulozyten insgesamt ca. vier Tage, davon entfallen drei Tage auf die Zeit im Knochenmark und ein Tag noch im peripheren Blut. Werden bei einer durch eine Anämie stimulierten Erythropoese viele sehr unreife Retikulozyten ins periphere Blut ausgeschüttet, werden diese dort zeitlich länger als den physiologisch üblichen einen Tag als Retikulozyten eingeordnet, da sie eine längere Verweildauer benötigen, um zum Erythrozyten auszureifen. Zudem wird bei einem erniedrigtem Hämatokrit ein falsch hoher Retikulozytenanteil ermittelt. Daher wird bei schweren Anämien die Erythropoese überschätzt, wenn man sich bei erniedrigtem Hämatokrit nur an den Retikulozyten orientiert.



Hämatologie

Der Retikulozyten-Index (RI) berücksichtigt in der Berechnung allein den Hämatokrit.

$$\text{RI [\%]} = \frac{\text{Retikulozyten [\%]} \times \text{akt.Hkt [\%]}}{45}$$

Bei hypergenerativen Anämien sollte die Reifungszeit zusätzlich im peripheren Blut zusätzlich einbezogen werden. Diese Reifungszeit der Retikulozyten im peripheren Blut, auch als „Shift“ bezeichnet, beträgt ca.

- 1,0 Tag bei einem Hämatokrit von 45 %
- 1,5 Tage bei einem Hämatokrit von 35 %
- 2,0 Tage bei einem Hämatokrit von 25 %
- 2,5 Tage bei einem Hämatokrit von 15 %

Dieser „Shift“ (Tage) berechnet sich so: $-0,05 (\text{Hkt \%}) + 3,25$

Der Retikulozyten-Produktions-Index (RPI) berechnet sich demnach wie folgt:

$$\text{RPI} = \frac{\text{Retikulozyten [\%]} \times \text{akt.Hkt [\%]}}{\text{„Shift“ (Tage)} \times 45}$$

$$\text{RPI} = \frac{\text{Retikulozyten [\%]} \times \text{akt.Hkt [\%]}}{(-0,05 (\text{akt. Hkt [\%]}) + 3,25) \times 45}$$

Der physiologische RPI beträgt ca. 1.0. Von Bedeutung ist der RPI ist nur bei einer Anämie. Erst ab einem RPI von größer 3 ist die Erythropoese als ausreichend stimuliert einzuschätzen.

Heinz'sche Innenkörper

Gewisse Chemikalien und Medikamente können bei Patienten mit hereditären Enzymdefekten zu einer Denaturierung des Hämoglobins und damit zu einer toxisch-bedingten hämolytischen Anämie führen. Nach Einwirkung des Farbstoffs (Supravitalfärbung mit Brillantkresylblau) stellen sich die Heinz'schen Innenkörper als rundliche tiefblaue Einschüsse aus denaturiertem Hämoglobin dar.

Siderozyten und Sideroblasten

Der Nachweis von Eisen in roten Blutzellen kann differentialdiagnostisch bei Anämien von Bedeutung sein. Erythrozyten mit positivem Eisennachweis nennt man Siderozyten, Sideroblasten sind eisenpositive Erythroblasten. Mit

der Berliner-Blau-Reaktion kann man solch dreiwertiges Speichereisen darstellen, an Hämoglobin gebundenes zweiwertiges Eisen wird nicht erfasst. Bei Eisenmangelzuständen ist die Zahl der Sideroblasten deutlich vermindert. Erhöht ist der Anteil von Sideroblasten im Knochenmark, bzw. der Siderozyten in der Peripherie bei sideroachestrischen und hämolytischen Anämien, Perniziosa und Bleivergiftung.

Thrombozytenzählung

Die zuverlässigste Art der Zählung der Blutplättchen ist eine automatische, elektronische Zählung mit einem Zählgerät. Dabei werden Erythrozyten und Thrombozyten der Blutprobe rein größenmäßig unterschieden. Bei besonders kleinen Erythrozyten oder besonders großen Thrombozyten kann es zu Überschneidungen der beiden Fraktionen und somit ungenauen Werten kommen. In solchen Fällen kann eine Kammerzählung, ähnlich der der Leukozyten oder Erythrozyten, angeschlossen werden.

In seltenen Fällen kann eine mikroskopische Zählung im nach PAPPENHEIM gefärbten Blutausschlag durchgeführt werden (Thrombozytenzählung nach FONIO). Pro Gesichtsfeld werden alle Erythrozyten gezählt, deren Zahl man notiert. Ebenso werden die in diesem Gesichtsfeld vorhandenen Thrombozyten gezählt und aufgeschrieben. An verschiedenen Stellen des Ausstrichs werden insgesamt 1000 Erythrozyten ausgezählt und die in diesen Gesichtsfeldern gefundenen Thrombozyten summiert. Diese relative Thrombozytenzahl (Thrombozyten pro 1000 Erythrozyten = ‰ Thrombozyten) geht in die weitere Berechnung ein. Zur Berechnung der Thrombozyten pro μl Blut müssen die Erythrozyten pro μl Blut bekannt sein. Daraus wird die Anzahl der Thrombozyten pro μl Blut berechnet.

Thrombozytäre Antikörper

Der Nachweis thrombozytärer Antikörper gelingt nur bei maximal der Hälfte von ITP-Patienten. Näheres über Thrombozyten und die Laboruntersuchungen zur heparininduzierte Thrombozytopenie Typ (HIT 2) sind im nächsten Kapitel „Hämostaseologie“ beschrieben.

Hämostaseologie

Hämostaseologie

An der Blutstillung sind viele Systeme unter wechselseitiger Beeinflussung beteiligt, das vaskuläre, das thrombozytäre System, das plasmatische Gerinnungssystem und das fibrinolytische System. Durch Kontraktion der Gefäße kommt es zur Vasokonstriktion, das thrombozytäre System sorgt durch Aktivierung der im Blut zirkulierenden Blutplättchen (Thrombozyten) für eine rasche Anlagerung eines Thrombozyten-Gerinnsels an eine defekte Stelle im Blutgefäß. Das plasmatische Gerinnungssystem besteht aus 13 Gerinnungsfaktoren (I-XIII; außer IV alles Eiweiße), die das Gerinnsel durch Bildung eines festen Eiweißnetzes (Fibrinnetz) stabilisieren. Das fibrinolytische System ist schließlich dafür verantwortlich, das Fibrinnetz wieder aufzulösen bzw. auf geschädigte Bereiche zu beschränken.

Grundsätzlich ist bei Störungen der Hämostase das Gleichgewicht zwischen Gerinnungspotential und den entsprechenden gegensätzlich wirkenden Systemen, den Inhibitoren und dem fibrinolytischen Potential gestört. Eine Verminderung des Gerinnungspotentials führt zu einer Blutung, eine Steigerung zu einer Thrombose, beides kann lebensbedrohlich sein.

Systeme der Blutstillung

Gefäße, Thrombozyten und plasmatisches Gerinnungssystem

Keines der Systeme ist in der Lage, die Funktion eines anderen zu übernehmen, der Ausfall eines Systems führt zu einem mehr oder minder schweren Defekt, einer erhöhten Blutungsbereitschaft.

Funktionen der Blutstillung

Bei einer Verletzung erfolgt eine reflektorische Kontraktion des betroffenen Gefäßabschnitts, verursacht durch eine Kontraktion der glatten Muskelzelle, verstärkt durch Freisetzung vasoconstriktorischer Substanzen.

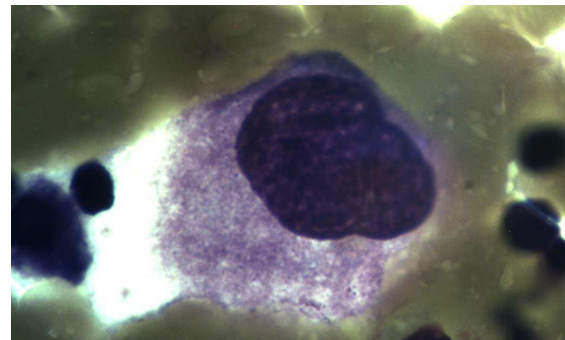
Durch die Adhäsion der Plättchen an freiliegenden Kollagenfasern kommt es zu einem Gestaltwandel der Thrombozyten, der viskösen Metamorphose mit einer Freisetzung verschiedener Substanzen, einer irreversiblen Aggregation, die letztlich zur Bildung eines primären Verschlusses führt.

Gleichzeitig wird das plasmatische System aktiviert, dessen Endprodukt, das Fibrin, diesen primären Verschluss stabilisiert.

Diese drei Systeme, also **vaskuläres, thrombozytäres** und **plasmatisches**, laufen nicht unabhängig voneinander ab, sondern bilden eine funktionelle Einheit.

Thrombozyten

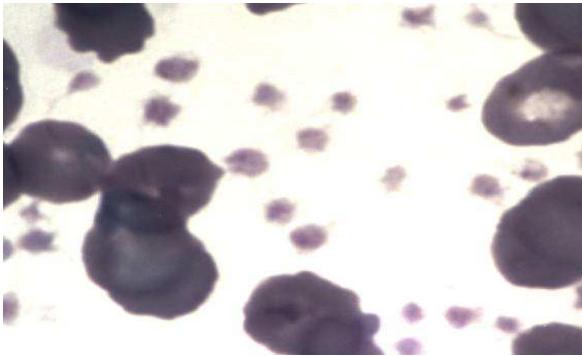
Gebildet werden die Thrombozyten im Knochenmark aus dem Megakaryozyten. Stammzelle der Thrombozyten ist der Megakaryoblast. Daraus entsteht der Megakaryozyt, der im Mittel acht Kerne besitzt. Die Thrombozyten bilden sich aus dem Plasmaverband der Megakaryozyten durch Fragmentation. Solche Abschnürungen schieben sich durch die Endothellücken des Knochenmarks in das Sinuslumen vor und werden dann durch das strömende Blut als reife Thrombozyten losgelöst. Für den gesamten Reifungsvorgang werden etwa 10 Tage benötigt. Aus einem Megakaryozyten entstehen ca. 8000 Thrombozyten.



Megakaryozyt (Pappenheim, 1000-fach)

Der Normbereich im peripheren Blut liegt zwischen 150.000 bis 360.000 / μ l. Die Lebensdauer der Plättchen beträgt zwischen 7 und 10 Tagen. Bei der Verteilung im Organismus spielt die Milz eine wesentliche Rolle; sie ist in der Lage, zwischen 20 und 35% der Thrombozyten zu speichern. Normale zirkulierende Blutplättchen haben einen Durchmesser zwischen 2 bis 4 μ m und eine Dicke von 0,6 – 1 μ m. Das durchschnittliche Plättchenvolumen beträgt 7- 7,5 μ l mit einem hohen Variationsbereich. Man vermutet, dass es sich bei großen Thrombozyten um junge Formen handelt, da sie bei gesteigerter Plättchenproduktion vermehrt nachweisbar sind.

Hämostaseologie



Thrombozyten (Pappenheim, 1000-fach)

In den nur im Elektronenmikroskop sichtbaren Granula wird ADP, das die Aggregation der Plättchen auslöst, und Serotonin, das zu einer Verengung der Gefäße führt, gespeichert. Außerdem enthalten die Plättchen Agonisten und Antagonisten der Plättchenaggregation im Prostaglandin-Thromboxan-System. Einer ihrer wichtigsten Stoffe ist das Thromboxan A₂, welches gefäßverengend und aggregationsfördernd wirkt.

In der Oberflächenmembrane ist auch ein wesentlicher Teil der thromboplastischen Aktivität lokalisiert. Diese ist identisch mit dem Plättchenfaktor 3. Hier finden sich die Antigene des HLA- und des ABO-Systems sowie verschiedene plättchenspezifische Antigene (Glykoproteine). Auch sind die Thrombozyten an immunologischen Reaktionen beteiligt; das erklärt die gelegentliche auftretende Thrombozytopenie im Rahmen immunologischer Reaktionen.

Die Labordiagnose „Thrombozytopenie“ muss nicht zwangsläufig mit einer klinischen manifesten Blutung einhergehen. Wenn keine zusätzlichen Defekte vorliegen, besteht eine spontane Blutungsbereitschaft erst bei Thrombozytenzahlen unter 30000/μl. Ausgeprägt verlängerte Blutungszeiten sind erst bei Zahlen unter 20000/μl zu erwarten.

Blutstillung

Wenn ein Gefäß verletzt wird oder Endothelzellen abgelöst werden, entstehen unphysiologische Oberflächen und die Plättchen kommen mit dem nun freiliegenden Kollagen in Berührung und haften dort. Diesen Vorgang nennt man Adhäsion. Für diese Reaktion ist der v. Willebrand-Faktor verantwortlich, der den hochmolekularen Anteil und das Trägerprotein des Faktors VIII-Moleküls darstellt.

Der von Willebrand-Faktor (VWF) ist ein adhesives Glykoprotein, das an der primären und sekundären Hämostase beteiligt ist. Es fördert die Adhäsion von Thrombozyten an das verletzte Subendothel und ist ebenfalls an der Thrombozytenaggregation beteiligt. Der von Willebrand-Faktor hat einen Rezeptor an der Plättchenoberfläche und einen weiteren am Kollagen. Dadurch kann der von Willebrand-Faktor eine Brücke bilden, die die Plättchen mit dem Subendothel verbindet.

Als Folge der Adhäsion der Thrombozyten kommt es zu einer Formveränderung der Plättchen, die dann einen Teil ihrer Speicherstoffe freisetzen. Das dabei freigesetzte ADP führt zu einer Aggregation, d. h. einer gegenseitigen Anlagerung der Plättchen. Aktivierte Plättchen exprimieren Rezeptoren für Fibrinogen an der Oberfläche, was dann - über das Fibrinogen aus dem Plasma - zu einer Plättchen-Plättchen-Bindung führt. Als Folge der Aggregation kommt es somit zu einer Freisetzung einer Reihe bedeutsamer, biologisch wirksamer Substanzen. Diese Freisetzungsreaktion, auch als visköse Metamorphose bezeichnet, ist irreversibel.

Neben ADP, welches Adhäsion und Aggregation steigert, werden Serotonin und Katecholamine freigesetzt, die ihrerseits eine Vasokonstriktion bewirken.

Phasen	Endogenes System (Intrinsic-System)	Exogenes System (Extrinsic-System)
Vorphase	Plättchenfaktor 3	Gewebefaktor III
1. Phase	Faktor XII, XI, IX, VIII Präkallikrein, Kininogen	Faktor VII
	Bildung von Faktor X – Aktivator	
2. Phase	Faktor X, V Bildung von Prothrombin – Aktivator Faktor II=Prothrombin Bildung von Thrombin	
3. Phase	Faktor I/ Fibrinogen Bildung von Fibrin	

Schema endogenes und exogenes Gerinnungssystem

Hämostaseologie

Weiterhin wird Thromboxan A₂, ein Abkömmling aus dem Prostaglandinsystem freigesetzt, welches wiederum stark plättchenaggregierend wirkt und zu einer weiteren ADP-Freisetzung der Plättchen führt.

Durch die Aggregation wird an der Plättchenoberfläche Plättchenfaktor 3 verfügbar. Er wirkt bei der Auslösung des plasmatischen Systems auf dem endogenen Wege mit und stellt eine Oberfläche dar, an der die Gerinnungsfaktoren absorbiert werden können, wodurch günstige Bedingungen für die Interaktion von Gerinnungsfaktoren entstehen.

Als Folge all dieser Veränderung sind die Blutplättchen dicht zusammengelagert und bilden den primären Wundabschluss. Parallel zu diesen Plättchenveränderungen kommt es auch zu einer Aktivierung des plasmatischen Systems, die über das exogene oder das endogene System eingeleitet werden kann.

Die Gefäßwand enthält Gewebefaktor III, der bei einer Schädigung freigesetzt wird und das exogene System aktiviert.

Gewebefaktor III ist in allen Zellen vorhanden, so dass Mangelzustände nicht auftreten können. Innerhalb von Sekunden kann der Gewebefaktor III die Gerinnung auslösen, dabei entsteht Thrombin, welches wieder die Aggregation und visköse Metamorphose der Plättchen fördert. Thrombin wandelt jedoch auch Fibrinogen in Fibrin um, sodass eine Verstärkung des primären Thrombozytenverschlusses resultiert.

Die Auslösung der Gerinnung auf dem endogenen Wege erfolgt einmal durch den im Rahmen der viskösen Metamorphosen freigewordenen Plättchenfaktor 3 und die sogenannte Kontaktaktivierung von Faktor XI und XII an unphysiologischen Oberflächen. Plättchenfaktor 3 und Gewebefaktor 3 werden in der Regel nur dort frei, wo auch tatsächlich Gewebe verletzt wurde; das garantiert, dass der Ablauf der Gerinnung auf Orte beschränkt bleibt, wo ein Fibringerinnsel auch nützlich ist.

Die exogene Aktivierung erfordert die Freisetzung von Gewebefaktor III, und der stammt eben aus den verletzten Zellen. An diesen Gewebefaktor III wird dann der Faktor VII unter Vermittlung von Calcium-Ionen gebunden und aktiviert. Aktivierter Faktor VII ist der Faktor X-Aktivatoren des exogenen Systems.

Die erste Reaktion im endogenen System nach Kontakt mit unphysiologischen Oberflächen ist die Aktivierung des Faktors XII, des Hagemann-Faktors.

Diese Aktivierung erfolgt durch Kontakt des Faktors XII mit negativ geladenen Oberflächen, z. B. in vitro mit Glas, Kaolin u. a. In vivo erfolgt diese Aktivierung z. B. durch Kollagenfasern, aber auch durch Zellfragmente oder bakterielle Endotoxine. Der nun entstandene Faktor XIIa (a=aktiviert) katalysiert die erste Reaktion des sogenannten Kallikrein-Kinin-System, nämlich die Umwandlung des Präkallikrein in Kallikrein. Und Kallikrein beschleunigt wiederum die weitere Aktivierung von Faktor XII. Zusätzlich aktiviert es noch das Kinin-System. Durch Kallikrein wird nämlich aus dem Kininogen das Bradykinin freigesetzt, das bei Entzündungsreaktionen von Bedeutung ist.

Der aktivierte Faktor XII aktiviert seinerseits nun den Faktor XI. Dazu benötigt er das hochmolekulare Kininogen, vermutlich als eine Art Co-Faktor. Faktor XIa wandelt nun den Faktor IX in eine enzymatisch aktive Form um.

Faktor IXa bildet mit Phospholipiden, Ca-Ionen und aktiviertem Faktor VIII einen Komplex, an dem die Aktivierung von Faktor X zu Faktor Xa erfolgt. Faktor VIIIa entsteht dadurch, dass Spuren Thrombins, die innerhalb von Sekunden auf dem exogenen Weg entstanden sind, auf die Vorstufe des Proteins wirken.

Im nächsten Aktivierungsschritt, auch ausgelöst durch den exogen entstandenen Faktor X-Aktivatoren, ist die Anwesenheit eines weiteren Co-Faktors - des durch Thrombin aus seiner Vorstufe entstandenen Faktors Va - notwendig. Zusammen mit Faktor Xa ist Faktor Va in der Lage, Prothrombin in Thrombin umzuwandeln.

Bei der Gerinnungsaktivierung entsteht Thrombin, das Fibrinogen durch Abspaltung der Fibrinopeptide A und B zu noch in Monochloressigsäure löslichem Fibrin (Fibrin_s), umwandelt. Aktiver Faktor XIII vernetzt in Gegenwart von Calcium-Ionen jeweils zwei D-Domänen und generiert ein festes Fibringerinnsel. Durch die Verbindungsreaktion entsteht eine neue antigene Determinante ("D-Dimer"). Das so vernetzte Fibrin verhält sich als stabile dreidimensionale Struktur, die in Monochloressigsäure nicht mehr löslich (unlösliches Fibrin_u) ist.



Hämostaseologie

Gerinnungsfaktor	Synonyma	Veränderung +/-	Klinik
Faktor I	Fibrinogen	Mangel oder Erhöhung	Blutung, Thrombose
Faktor II	Prothrombin	Mangel oder Mutation	Blutung, Thrombose
Faktor III	Gewebefaktor Gewebethromboplastin Gewebethrombokinase	immer vorhanden	-
Faktor IV	Calciumionen	immer vorhanden	Parahämophilie
Faktor V	Proaccelerin	Mangel, Hypoproaccelerinämie, Mutation oder Erhöhung	Blutung, Thrombose
Faktor VII	Proconvertin	Mangel	Blutung
Faktor VIII – Komplex	Niedermolekularer gerinnungsaktiver Faktor VIII	Hämophilie A oder Erhöhung	Blutung, Thrombose
	Hochmolekularer von Willebrand – Faktor	von Willebrand – Syndrom	Blutung
	Ristocetin-Cofaktor	von Willebrand – Syndrom	Blutung
Faktor IX	Christmas – Faktor	Hämophilie B	Blutung
Faktor X	Stuart – Prower – Faktor	Mangel	Blutung
Faktor XI	Rosenthal-Faktor	Mangel	Blutung
Faktor XII	Hageman – Faktor	Mangel	Thrombose
Faktor XIII	Fibrin – stabilisierender Faktor (FSF) LAKI-LORAND-Faktor, Fibrinase	Mangel	Nachblutung

Gerinnungsfaktoren und mögliche pathologische Veränderungen

Faktor	Bildungsort	Vit.-K-abhäng. Synthese	Vorkommen im Serum	Hämostat. Mindestaktivität	Lagerungs-Stabilität Bei + 4°C	Biologische Halbwertszeit
I	Leber	nein	nein	50 mg%	stabil	4 bis 5 Tage
II	Leber	ja	<10%	20%	stabil	2 bis 3 Tage
V	Leber	nein	Spur	10%	labil	ca. 1 Tag
VII	Leber	ja	ja	10%	stabil	4 bis 6 Std.
VIII	Milz, RHS	nein	Spur	20%	labil	15 Std.
IX	Leber	ja	ja	20%	stabil	20 Std.
X	Leber	ja	ja	10%	stabil	2 Tage
XI	RHS?	nein	ja	20%	stabil	2 Tage
XII	RHS?	nein	ja	Spur	stabil	2 Tage
XIII	Leber	nein	Spur	5%	stabil	ca. 5 Tage

Eigenschaften Gerinnungsfaktoren

Hämostaseologie

Zusätzlich existieren noch Verbindungen zwischen exogenem und endogenem System. Der aktivierte Faktor VII aus dem exogenen System aktiviert nämlich nicht nur den Faktor X, sondern auch den Faktor IX des endogenen Systems. Durch diese Aktivierung von Faktor IX durch Faktor VII, auch als *Josso-Schleife* bezeichnet, wird eine Interaktion zwischen endogenen und exogenen System hergestellt. Da bei einer Verletzung eines Gefäßes immer gleichzeitig aktivierende Oberflächen freigelegt werden und Gewebefaktor III ausgeschüttet wird, werden meist beide Systeme aktiviert. Damit wäre auch eine Erklärung gegeben, dass angeborene Defekte von Faktor XII und Faktor XI keine Hämostasestörungen verursachen. John Hagemann, bei dem erstmals ein Mangel an Faktor XII beobachtet wurde, starb sogar an einer Lungenembolie, vermutlich wegen einer fehlenden Fibrinolysestimulation über Faktor XII.

Inhibitoren der Gerinnung

Eine Hemmung der Gerinnung ist einmal durch die Inaktivierung gerinnungsfördernder Faktoren möglich. Eines dieser Proteine ist das Antithrombin III, das vor allem die Aktivität von Thrombin, aber auch vom aktivierten Faktor X hemmt. Diese Inaktivierung läuft sehr langsam ab und beruht auf einer Komplex-Bildung zwischen AT III und Thrombin, bzw. Faktor X. Heparin, ob endogener Herkunft oder therapeutisch appliziert, wirkt als Co-Faktor vom Antithrombin III, sodass die Komplexbildung beschleunigt ist. Fehlt jedoch AT III, bringt auch appliziertes Heparin keinen therapeutischen Effekt.

Ein solch angeborener AT III- Mangel wurde in den 60er Jahren erstmals beschrieben. Die Patienten hatten AT III- Konzentrationen unter 50 Prozent und erlitten häufig thromboembolische Komplikationen. Die Häufigkeit eines solchen Defekts beträgt immerhin 0,5 Promille. Meist wird für das Auftreten einer Thrombose ein Ereignis wie Operationen, Traumen oder das Einnehmen von Kontrazeptiva festgestellt.

Der erhöhten Thromboseneigung beim AT III - Mangel liegt wahrscheinlich folgender Mechanismus zugrunde. Durch die verminderte Aktivität kann es bei einer intravasalen Aktivierung generalisiert oder lokal zu vermehrten Fibrin-Bildung kommen. Wenn der Organismus nicht in der Lage ist, durch Fibrinolyse oder Clearance

das Fibrin zu entfernen, kommt es zur Entstehung von Thromben.

Protein C ist ein in Abhängigkeit von Vitamin K in der Leber gebildetes Protein. Es ist ein äußerst potenter Inhibitor der als Cofaktoren wirksamen Faktoren V und VIII. Die Häufigkeit eines angeborenen Mangels entspricht dem des AT III-Mangels, liegt also bei ca. 0,5 Promille. Dem Protein C- Mangel kommt als Ursache für eine Thrombose die gleiche Bedeutung zu wie dem ATIII-Defekt. Durch die Vitamin-K-Abhängigkeit der Protein C-Synthese kann es bei Marcumar-Therapie zu einem Protein C-Abfall und damit einer gesteigerten Thrombose- Neigung (Marcumarnekrose) kommen. Ursache hierfür ist, dass Protein C bei Einleitung einer Cumarintherapie - ähnlich dem Faktor VII - rascher als die Faktoren II, IX und X abfällt und damit kurzzeitig eine Hyperkoagulabilität bedingen kann.

Protein S ist Cofaktor von Protein C, ebenfalls Vitamin K abhängig, und dient der Reaktionsverstärker von Protein C.

Erworbene Protein C- und Protein S-Mangelzustände sind weiterhin bei Verbrauchskoagulopathie, bei Lebererkrankungen und postoperativ beschrieben worden. Der Abbau gerinnungsaktiver Faktoren erfolgt im RES und dort insbesondere in den Kupfer'schen Sternzellen der Leber. Eine herabgesetzte Elimination ist vermutlich der Grund für die erhöhte Aktivität von Fibrinogen, Faktor II, V, VII, X, XI, XII und von AT III bei Patienten mit primären biliärer Leberzirrhose und bei Lebererkrankungen mit ausgeprägter Cholestase. Diese Einschränkung der Elimination von aktivierten Gerinnungsfaktoren ist sicher auch eine Ursache für das gehäufte Auftreten einer Verbrauchskoagulopathie bei Patienten mit chronischen Lebererkrankungen.

Fibrinolytisches System

Man vermutet, dass physiologisch ständig in ganz geringem Maße Gerinnungsvorgänge ablaufen und es damit permanent zu Fibrinablagerungen kommt. Die Aufgabe des fibrinolytischen Systems ist, solchen nicht sinnvollen Gerinnungsvorgänge entgegenzuwirken und die Gerinnsel wieder aufzulösen. Man hat so ein fließendes Gleichgewicht, sodass das Blut im notwendigerweise flüssigen Zustand bleibt.

Der Ablauf der Fibrinolyse ist bedeutend einfacher als der der Gerinnung, weil es weniger Ein-



Hämostaseologie

zelfaktoren gibt. Fibrin, allerdings auch Fibrinogen, wird durch die Protease Plasmin abgebaut. Plasmin liegt in zahlreichen Geweben als inaktive Vorstufe, dem Plasminogen, vor. Plasminogen kann durch zahlreiche Aktivatoren in Plasmin überführt werden.

Der plasmatische Aktivator des fibrinolytischen System besteht aus Faktor XIIa und Kallikrein. Damit ergibt sich eine enge Verknüpfung zwischen Gerinnungssystem und fibrinolytischen System und erklärt das Auftreten der sekundären Fibrinolyse bei einer intravaskulären Aktivierung des endogenen Gerinnungssystems.

Plasminogen ist die inaktive Vorstufe von Plasmin. Der wichtigste physiologische Aktivator ist das Gewebeplasminogen, tissue-Plasminogen Aktivator (t-PA), das durch verschiedene Stimuli aus den Endothelzellen von Lunge, Nebenniere, Uterus, Plazenta, Prostata, und anderen freigesetzt wird. Ein weiterer wirkungsvoller Aktivator ist die in der Niere synthetisierte Urokinase. Der physiologische Sinn einer hohen fibrinolytischen Aktivität in den ableitenden Harnwegen ist leicht einsehbar, wenn man die Konsequenzen eines Verschlusses überlegt. Der wichtigste, nicht physiologische Aktivator ist die Streptokinase, ein Protein, das von bestimmten Streptokokkenstämmen gebildet wird und dessen Wirkung therapeutisch genutzt wird.

Plasmin spaltet nicht nur das Fibrin, sondern auch Fibrinogen. So entstehen bei der Spaltung des Fibrins die hochmolekularen Spaltprodukte X und Y, bedingt durch einen weiteren Abbau dann die niedermolekularen Spaltprodukte D und E. Außerdem entsteht beim Fibrinabbau ein Dimer von Spaltprodukt D, das D-Dimer.

Bei der Lyse des Fibrinogens ergeben sich entsprechend die hochmolekularen Fibrinogenspaltprodukte X und Y sowie die niedermolekularen Bruchstücke D und E. Hier tritt jedoch kein D-Dimer auf, ein wesentliches Unterscheidungsmerkmal.

Die Spaltprodukte X und Y werden an die Enden der entstehenden Fibrinmonomere angelagert und verhindern eine weitere Polymerisation. Dadurch wird die Entstehung eines stabilen Fibringerüsts unmöglich, sodass keine Gerinnselbildung mehr stattfinden kann. Der sukzessive Abbau des Fibrinnetzes führt zu einer Freisetzung von D-Dimer ins Blut. D-Dimer kann daher nur aus quervernetztem Fibrin stammen und somit

also nicht bei primären Hyperfibrinolyse auftreten.

Auch das fibrinolytische System wird durch Antagonisten kontrolliert. Diese Substanzen können entweder die Aktivierung von Plasminogen oder bereits gebildetes Plasmin inhibieren. Dazu gehören das α_2 -Antiplasmin, der Plasminogen-Aktivator-Inhibitor (PAI) und das α_2 -Makroglobin.

Hämorrhagische Diathesen

Abhängig von der Ursache unterscheidet man:

Gefäßbedingte Blutungsneigung, die sog. Vasopathien, bedingt durch eine erhöhte Durchlässigkeit der Gefäßwände.

Blutungen, die entweder durch eine Verminderung der Thrombozyten oder eine gestörte Thrombozytenfunktion bedingt sind.

Koagulopathien mit Störungen des plasmatischen, bzw. fibrinolytischen System

70% der Störung betreffen die Thrombozyten, ca. 25% die Koagulopathien und der geringe Rest die Vasopathien.

Bei den Blutungsarten unterscheidet man die punktförmigen Petechien, die insbesondere bei Thrombozytopenien, -pathien und Vasopathien auftreten.

Hämatome sind ein weitverbreitetes Symptom, ohne dass eine Hämostasestörung zugrunde liegt. Verdächtig sind Hauthämatome am ganzen Körper für schwere Koagulopathien wie Hämophilie A oder B.

Nasenbluten ist häufig ein Zeichen für Thrombozytopenien. Gastrointestinale Blutungen allein haben meist eine lokale Ursache, z. B. ein Ulcus. Hämaturie alleine ist meist lokal bedingt, aber auch als Komplikation bei der Antikoagulantientherapie denkbar.

Gelenkblutungen sind typische Manifestation der Hämophilie A und B.

Bei den Vasopathien unterscheidet man genetisch fixierte von erworbenen Gefäßerkrankungen.

Grund für eine solche Gefäßwandschwäche ist der Schwund elastischer Fasern, z. B. beim M. Randu-Osler. Es kommt zur Entwicklung von Teleangiektasien mit schwer stillbaren Blutungen.

Erworbene Gefäßkrankheiten treten häufig als Folge anderer Grunderkrankungen auf. Ursachen

Hämostaseologie

sind hier entzündliche Gefäßschädigungen, die zu gesteigerter Durchlässigkeit der Kapillaren führt. Dazu gehört auch die Purpura Schönleihenoch, die relativ häufig im Kindesalter auftritt.

Thrombozytäres System

Thrombozytopenien können durch eine verminderte Plättchenbildung, z. B. durch Medikamente oder durch Verdrängung bei leukämischer Markinfiltration, oder durch gesteigerten Plättchenabbau, immunologisch bedingt, bei bakteriellen Infekten oder auch bei einer Verbrauchskoagulopathie, auftreten.

ITP

Man unterscheidet je nach Verlauf akute und chronische Thrombozytopenie. Akutes Auftreten beobachtet man bei Leukosen, Infektionen sowie bei der akuten idiopathischen Thrombozytopenie (M. Werlhoff). Die akute ITP hat einen Häufigkeitsgipfel im Kindergartenalter, die chronische ITP einen Gipfel im Erwachsenenalter. Ursachen sind thrombozytäre Antikörper.

TTP

Die TTP (thrombotisch-thrombozytopenische Purpura) imponiert durch neurologische Symptome, eine hämolytische Anämie sowie Nierenschäden und Fieber. Als Pathomechanismus wird eine primäre Endothelschädigung mit nachfolgender Thrombenbildung diskutiert.

Hämolytisch-Urämische Syndrom (HUS)

Klinisch und pathologisch ähnlich ist das Hämolytisch-Urämische Syndrom (HUS). Es ist durch folgende Trias gekennzeichnet: Thrombozytopenie, Urämie und intravasale Hämolyse.

Thrombozytopathien

Angeborene Störungen der thrombozytären Funktionen sind relativ selten. Dazu gehören das Bernard-Soulier-Syndrom sowie der Morbus Glanzmann-Nägli. Meist sind die Störungen medikamenteninduziert: am bekanntesten ist das Aspirin, das eine Aggregationshemmung bewirkt und dessen Wirkung man auch aus diesen Gründen therapeutisch nutzt.

Plasmatisches System

Zu den genetischen Defekten im plasmatischen System gehören beispielsweise Fehlsynthesen

von Faktor VIII oder IX (Hämophilie A oder B), aber auch anderer Faktoren. Bei den erworbenen Defekten stehen Lebersynthesestörungen, Vitamin K-Mangel (entweder alimentär oder durch Medikamente bewirkt) im Vordergrund. Bei verschiedenen Erkrankungen kann es zur Bildung von Autoantikörpern kommen, und bei Verbrauchskoagulopathien kann der erhöhte Umsatz von Faktoren und Plättchen nicht mehr durch Neusynthese kompensiert werden.

Das von Willebrand-Syndrom (VWS) ist die häufigste angeborene Blutstillungsstörung, kann aber auch im Rahmen verschiedener Grunderkrankungen, z. B. dem Lymphoproliferativen Syndrom, kardiovaskulären Erkrankungen, dem Myeloproliferativen Syndrom und Neoplasien, erworben werden. Im Kindesalter spielen kardiakale Shunt-Vitien und die Valproinsäure-Therapie eine Rolle.

Das VWS wird in 3 Haupttypen unterteilt. Der Typ 1 umfaßt lediglich quantitative Defekte des VWF. Der Typ 3 ist durch völliges Fehlen des VWF im Plasma und in den Thrombozyten charakterisiert. Der Typ 2 ist sehr heterogen, da hier sämtliche qualitativen Defekte des VWF eingeschlossen sind, und wird daher in Subtypen aufgeteilt, die, wie beim Typ 2A, durch Fehlen der großen Multimere charakterisiert sind.

Beim VWS 2B finden sich oftmals ausgeprägte Thrombozytopenien, die zu einer Verwechslung mit einer Immunthrombozytopenie führen können. Das VWS 2M ist durch Präsenz aller Multimere bei vorhandenem funktionellem Defekt in der primären Hämostase charakterisiert. Das VWS Typ Normandie (VWS 2N) ist eine besondere Form, die oftmals nur schwer von einer Hämophilie unterschieden werden kann. Hierbei ist lediglich die FVIII-Bindung des VWF gestört. Es resultiert ein verminderter FVIII. Da sämtliche anderen Parameter, einschließlich der Konzentration des VWF normal sein können, ist dieser Typ von einer Hämophilie A nur durch den sogenannten FVIII-Bindungsassay abzugrenzen. In Einzelfällen kann der FVIII bei diesen Patienten auch im Bereich von 1% und damit im Bereich der schweren Hämophilie liegen.

Zur Diagnostik von Faktorenmängeln oder des VWS müssen die jeweiligen Einzelfaktoren untersucht werden, siehe später bei den jeweiligen Bestimmungen.



Hämostaseologie

Einteilung der hämorrhagischen Diathesen

I. Plasmatisch bedingte Blutungsübel = Koagulopathien

Bildungsstörungen

angeborene Faktorenmangel (I, II, VII bis XIII), insbesondere

Hämophilie A = Faktor VIII-Mangel

Hämophilie B = Faktor IX-Mangel

erworbener Faktorenmangel (I, II, V, VII, VIII, IX, X, XI, XIII) durch Leberschaden,
Vitamin-K- Mangel oder Antikoagulantientherapie mit Vitamin-K-Antagonisten

Umsatzstörungen = Defibrinierungssyndrome

Verbrauchskoagulopathien bei Endotoxinschock, WATERHOUSE-FRIDERICHSEN-Syndrom,

KASABACH-MERITT-Syndrom, MOSCHCOWITZ-Syndrom, Purpura fulminans,

hämolytisch-urämisches Syndrom u.a.

Hyperfibrinolyse

Funktionsstörungen durch

natürliche Hemmkörper: idiopathische Hyperheparinämie

erworbene Hemmkörper: Hemmkörperhämophilie A und B

II. Thrombozytär bedingte Blutungsübel

Störungen der Thrombozytenzahl

Thrombozytopenien

a) angeboren: WISKOTT-ALDRICH- Syndrom, kongenitale hypoplastische
Thrombozytopenie, FANCONI-Syndrom

b) erworben: Knochenmark-Aplasie, Immunthrombozytopenien, M. WERLHOFF
(ITP), EVANS-Syndrom und sekundäre Formen bei Leukämien, Myelofibrose,
Infekten, u.a.

Thrombozytosen

Essentielle (hämorrhagische) Thrombozythämie, chronische myelonische Leukämie,
Myelofibrose, Polyzythämie und sekundäre Formen nach Splenektomie, bei Infekten, Tumoren u.a.

Thrombozytopathien/ Thrombasthenien

angeboren: v. WILLEBRAND-JÜRGENS-Syndrom, Bernard-Soulier-Syndrom, hereditäre
hämorrhagische Thrombasthenie GLANZMANN-NAEGELI

erworben: urämische Niereninsuffizienz, IgM-Paraproteinämie, Purpura hyperglobulinaemica

III. Vaskulär bedingte Blutungsübel = Vasopathien

angeboren:

hereditäre Teleangiektasie OSLER, v. HIPPEL-LINDAUsche Krankheit,
EHLERS-DANLOS-Syndrom u.a.

erworben:

Purpura rheumatica SCHÖNLEIN-HENOCH, Purpura senilis, C-Avitaminose (Skorbut)

Hämostaseologie

Thrombose

Das Gegenteil einer hämorrhagischen Diathese ist eine Thrombose. Eine Thrombose entsteht als Folge einer intravasalen Gerinnung mit der Bildung eines festen Thrombus. Ein Thrombus kann das Gefäßvolumen teilweise oder vollständig verschließen. Die häufigsten Orte einer Thrombusbildung sind die tiefen Bein- und Beckenvenen.

Als Embolie bezeichnet man die Verschleppung solcher Thromben in entfernte Gefäßgebiete. Bevorzugt geschieht dies in der Lungenstrombahn, was eine Lungenembolie zur Folge hat. Folgende Faktoren gelten als Risikofaktoren für eine Thromboembolie:

Durch Veränderungen der Gefäßwand, wie Arteriosklerose, Entzündungen und immunologische Prozesse, kann es zu einer Adhäsion der Thrombozyten kommen.

Erhöhung der Thrombozytenzahl bei Splenektomie oder leukämischen Erkrankungen sowie eine gesteigerte Adhäsion können eine Thrombusbildung begünstigen.

Eine Erhöhung der Blutviskosität durch eine Zunahme von zellulären Bestandteilen wie z. B. Leukämien, ein Anstieg der Fibrinogenkonzentration, eine starke Vermehrung von Immunglobulinen oder eine Exsiccose können ursächlich eine Rolle spielen.

Die Verminderung der Strömungsgeschwindigkeit, die Stase, führt nicht allein zur Ausbildung eines Thrombus, wirkt aber bei zusätzlichen Risiken wie Bettruhe, Herzinsuffizienz und Adipositas begünstigend.

Veränderungen des gerinnungshemmenden Systems, ein Mangel von funktionellem Antithrombin III, Protein C oder Protein S sowie eine gesteigerte Resistenz gegen aktiviertes Protein C begünstigen eine Thrombose.

Die Verminderung der Fibrinolyse-Kapazität, beispielsweise durch Mangel an Plasminogen kann gleichfalls die Thrombosebildung fördern.

Antikoagulantientherapien

Die wichtigsten Klassen von Antikoagulantien, die heute verwendet werden, sind:

Cumarinderivate (Cumarinabkömmlinge)

Heparine und Heparinoide

Direkte Thrombinhemmer

Faktor-Xa-Inhibitoren

Aggregationshemmer

Marcumar-Therapie

Die in der Leber gebildeten Gerinnungsfaktoren II, VII, IX und X benötigen zu ihrer Synthese, d. h. der Carboxylierung von Glutaminsäureresten, Vitamin K. Diese Voraussetzung für funktionsfähige Faktoren wird durch Gabe von Cumarinen wie Phenprocoumon (Marcumar®) oder Warfarin (Coumadin®) verhindert. Nach nur wenigen Tagen ist die Aktivität dieser Faktoren im strömenden Blut und damit dessen Gerinnungsfähigkeit herabgesetzt. Das Vitamin K ähnliche Cumarin verdrängt Vitamin K, was zur Entstehung funktionsunfähiger Gerinnungsfaktoren (PIVKA= Protein induced by Vitamin K absence) führt. Außerdem wird die Bildung von aktivem Protein C und S gehemmt.

Beim Erwachsenen beträgt die Initialdosis ca. 30 mg Cumarinderivat, um einen therapeutischen Effekt zu erzielen. Zur Vermeidung von Nebenwirkungen wird diese Dosis auf 2 Tage verteilt. Bei einer solch aufgeteilten Initialdosis ist der Quickwert nach etwa 3 Tagen befriedigend gesenkt. Während dieser Übergangszeit wird eine Heparin-Therapie durchgeführt. Der Übergang sollte immer überlappend durchgeführt werden, d. h. die Heparintherapie noch zwei Tage weitergeführt werden.

Zu Beginn einer Marcumartherapie geben weder Prozentwert noch INR ein zutreffendes Bild der Situation im exogenen Gerinnungssystem wieder. Grund hierfür sind die unterschiedliche biologische Halbwertszeiten der in der Leber gebildeten Faktoren. Frühestens nach einer Woche ist eine stabile Situation anzunehmen. Diese ist gekennzeichnet durch die Tatsache, dass dann die Aktivität des Gerinnungsfaktors X im Vergleich zu Faktor VII, II und IX am niedrigsten ist.



Hämostaseologie

Orale Antikoagulantien haben keinen Einfluss auf bereits zirkulierende carboxylierte Gerinnungsfaktoren, daher tritt die Verminderung des Quick-Wertes verzögert auf. Die Halbwertszeit der vollständig carboxylierten Gerinnungsfaktoren beträgt:

Faktor II 2-3 Tage
Faktor X 1,5-2,5 Tage
Faktor IX 1-1,5 Tage
Faktor VII 2-6 Stunden

Die maximale gerinnungshemmende Wirkung von Marcumar wird nach 2 - 3 Tagen erreicht. Marcumar wird fast vollständig im Magen und im oberen Dünndarm resorbiert und überwiegend an Eiweiß gebunden. Die Ausscheidung erfolgt über die Leber. Eine Verstärkung des antikoagulatorischen Effektes ist bei Antibiotikagabe zu beobachten (Reduktion Vitamin K-produzierender Bakterien).

Machen operative Eingriffe oder Blutungen einen Abbruch der Cumarin-Therapie erforderlich, sollte kein Vitamin K (Konaktion®) gegeben werden, sondern vielmehr aufgrund der Gefahr von Rethrombosen und Embolien eine Heparin low-dose-Therapie durchgeführt werden.

Bei komplikationsloser Therapie genügt die Kontrolle der Therapie durch den Quick-Test, mit dem u. a. die Faktoren VII, X, V und II erfasst werden. Das therapeutische Optimum liegt hier bei einer INR zwischen 2.0 und 4.0, abhängig von der Grunderkrankung. Treten trotzdem Blutungen auf, kann dies durch eine besondere Verminderung von Faktor IX bedingt sein, der ja durch den Quick-Test nicht erfasst wird.

Da die spontane Blutungsneigung erst deutlich ab einem INR über 5.0 einsetzt, ist nach unten ebenso Spielraum wie zur weitergehenden Normalisierung der Gesamtgerinnung bei einem INR von kleiner 2.0. Abhängig von individuellen Einflüssen sind Kontrollen zwischen zweimal wöchentlich und zweimal monatlich notwendig. Gestörte Leberfunktion, Nahrungszufuhr durch Vitamin K-haltige Speisen wie Spinat oder Blumenkohl und verschiedene Medikamente beeinflussen den Quick-Wert und sind daher abzuklären bzw mit dem Patienten zu besprechen.

Heparine und Heparinoide

Heparine werden in unfraktionierte (UFH = unfraktionierte, klassische) Heparine, niedermolekulare Heparine (LMWH = low-molecular-weight heparin) und sog. Heparinoide unterteilt.

Dieser Komplex Heparin-Antithrombin neutralisiert sehr effektiv alle Serinproteasen der Gerinnungskaskade, wobei die Hemmung der aktivierten Faktoren IIa und Xa deutlich im Vordergrund steht. Die verschiedenen Heparine bzw. Heparinoide unterscheiden sich in ihrer unterschiedlich ausgeprägten Hemmwirkung auf die Faktoren IIa und Xa. Je stärker aufgereinigt und je kürzer die verwendete Substanz ist, d.h. je strukturell ähnlicher sie der Pentasaccharidsequenz ist, um so ausgeprägter ist die Anti-Xa-Wirkung. Bei Überdosierungen wirkt Protaminsulfat als Antidot.

Neben den *unfraktionierten Heparinen* (UFH) wie Liquemin®, meist intravenös über Perfusor, subkutan oder perkutan appliziert, kommen niedermolekulare Heparine wie Dalteparin (Fragmin®), Enoxaparin (Clexane®) oder Nadroparin (Fraxiparine®) zum Einsatz; sie werden ein- bis zweimal täglich subkutan gespritzt, sind besser steuerbar und weisen daher ein geringeres Blutungsrisiko auf.

Heparinoide wie Danaparoid (Orgaran®) wirken ähnlich wie Heparin, aber einen anderen molekularen Aufbau.

Der Hauptwirkungsmechanismus der Antikoagulation ist für alle Heparine und Heparinoide gleich. Sie besitzen eine gemeinsame Pentasaccharid-Sequenz, die spezifisch an Antithrombin III bindet.

Die Einstellung der Therapie mit klassischem Heparin erfolgt mit der PTT. Antithrombin-III sollte über 50% liegen, die PTT sollte auf etwa das 2 bis 3-fache gegenüber der Ausgangs-PTT verlängert sein.

Als eine der gefürchtetsten Nebenwirkungen einer Therapie mit unfraktioniertem Heparin gilt die Heparin-induzierte Thrombozytopenie. Die Antikörper gegen einen aus Plättchenfaktor 4 und Heparin bestehenden Komplex sind frühestens 3 bis 6 Tage nach Beginn einer Heparintherapie im Plasma der Patienten nachweisbar. Bei positivem Testausfall muss das Heparin umgehend abgesetzt werden. Da auch noch Tage nach Absetzen des Heparins Thrombosen auftreten können, empfiehlt sich

Hämostaseologie

die Fortführung einer Antikoagulation wahlweise mit Heparanoiden, Faktor II- oder Faktor-Xa-Inhibitoren. Eine Gabe von niedermolekularen Heparinen ist wegen hoher Kreuzreaktivität kontraindiziert.

Direkte Thrombinhemmer

Hirudin (Refludan®), Bivalirudin (Angiox®), Argatroban (Argata®) und Dabigatran (Pradaxa®) sind selektive Faktor II-Inhibitoren und haben keine Anti-Xa-Wirkung. Sie binden direkt an Thrombin und blockieren dessen Wirkung, so dass die Umwandlung von Fibrinogen zu Fibrin und damit eine Gerinnselektstehung unterbleibt. Weil sie neben im Plasma frei vorliegenden Thrombin auch fibringebundenes Thrombin hemmen, wird zusätzlich auch die Thrombin-induzierte Thrombozytenaggregation verhindert.

Die Applikation von Hirudin, Bivalirudin und Argatroban erfolgt subkutan oder intravenös und wird überwiegend zur Antikoagulation bei Patienten mit HIT Typ II (Heparin-induzierte Thrombozytopenie) eingesetzt. Hirudin wird ausschließlich renal eliminiert, bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion muss die Dosis angepasst und kontrolliert werden.

Dabigatran kann oral verabreicht werden und wird daher im ambulanten Bereich an Bedeutung gewinnen. Die Substanz wird in fester Tagesdosis gegeben, ein routinemäßiges Gerinnungs-Monitoring ist prinzipiell nicht notwendig. Die Elimination erfolgt zu 80 % renal, zu 20 % biliär.

Der antikoagulatorische Effekt selektiver Faktor II-Inhibitoren kann mittels TZ (ist bei therapeutischen Peakspiegel ca. 15-fach erhöht) und der weniger sensitiven PTT (ist bei therapeutischen Peakspiegel ca. 2-fach erhöht) festgestellt werden. Die stark verlängerten Globalteste geben keinen Hinweis auf eine Überdosierung und unterliegen starken Tagesschwankungen. Mit der modifizierten TZ (verdünnter TZ-Assay, Hemoclot) oder der ECT (ecarin clotting time) kann die Wirkung von Faktor II-Inhibitoren quantifiziert werden; dies wird aber nur bei Risikopatienten indiziert. Bei Überdosierung führt die frühe Applikation von Aktivkohle zu einer verminderten intestinalen Resorption, ein spezifisches Antidot existiert nicht.

Faktor Xa-Inhibitoren

Fondaparinux (Arixtra®), Apixaban (Eliquis®) und Rivaroxaban (Xarelto®) sind Vertreter einer eigenen Substanzklasse, den indirekten bzw. selektiven Faktor Xa-Inhibitoren.

Die antithrombotische Wirkung von Fondaparinux beruht auf einer Antithrombin III vermittelten Hemmung des Faktors Xa. Im Vergleich zu einer Therapie mit Standardheparin oder Niedermolekularem Heparin (NMH) treten erheblich weniger Nebenwirkungen (HIT II etc.) auf. Die Elimination von Fondaparinux erfolgt ausschließlich renal

Apixaban und Rivaroxaban können im Gegensatz zum Fondaparinux oral verabreicht werden und können daher gut im ambulanten Bereich häufiger eingesetzt werden. Sie hemmen den Faktor Xa direkt und benötigen dazu nicht Antithrombin III.

Die Inhibierung des Faktors Xa bewirkt eine Unterbrechung der Blutgerinnungskaskade und damit einen antithrombotischen Effekt. Da Faktor-Xa-Hemmer nicht an den Plättchenfaktor 4 binden, können sie daher keine Heparin-induzierte Thrombozytopenie auslösen. Die PTT- und Quick (INR)-Bestimmungen sind zur Feststellung einer antikoagulatorischen Wirkung durch Rivaroxaban nicht geeignet.

Die Elimination von Apixaban erfolgt zu 25 % renal, zu 75 % biliär. Rivaroxaban wird von CYP ab- und unabhängigen Mechanismen metabolisiert, aber auch zu ca. einem Drittel direkt renal eliminiert.

Die quantitative Messung der Plasmakonzentration kann mittels einer Anti-Faktor Xa-Aktivität-Bestimmung mit entsprechendem Kalibrator erfolgen. Die Blutabnahme sollte 2 – 4 Stunden nach Gabe (Maximalspiegel) erfolgen. Ein direktes Antidot für Faktor Xa-Inhibitoren gibt es nicht.

Therapie mit Aggregationshemmer

Aggregationshemmern wie ASS (Aspirin®), Clopidogrel (Tiklyd®), Prasugrel (Efient®) oder Ticlopidin (Iscover®, Plavix®) bewirken eine ca. 5 bis 7 Tage dauernde irreversible Hemmung der Thrombozyten-Aggregationsfähigkeit. ASS wirkt über die Hemmung der Cyclooxygenase in den Thrombozyten und der Blockierung der Thromboxan A₂-Bildung, Clopidogrel, Prasugrel und Ticlopidin führen



Hämostaseologie

zu einer Verminderung der ADP-induzierten Aggregation.

Ihr Einsatz beschränkt sich im allgemeinen auf das Hochdrucksystem des Kreislaufs. Hier spielen thrombozytenaktivierende Turbulenzen eine Rolle. Auch ist der Gehalt an Prostacyclinen in der Venenwand achtmal so hoch wie in der Arterienwand, sodass der physiologische Schutz im Niederdrucksystem den Einsatz der Aggregationhemmer im allgemeinen überflüssig macht. Verwendet werden Aggregationhemmer bei atherosklerotischen kardiovaskulärer Erkrankungen, nach einem Infarkt sowie nach Schlaganfällen.

Ein neuer therapeutischer Ansatz ist die Verwendung von Glykoprotein IIb/IIIa-Rezeptor-Hemmern. Im Blut befindliches Fibrinogen oder v. Willebrand-Faktor binden an den GP-IIb/IIIa-Rezeptoren der Thrombozyten und vernetzen die Thrombozyten. Durch die Blockade durch monoklonale Antikörper wie Abciximab (ReoPro®) oder Antagonisten wie Eptifibatid, Tirofiban und Lamifiban wird die Plättchenaktivität potent gehemmt.

Die Kontrolle einer Therapie mit Aggregationhemmern erfolgt mit dem Thrombozytenaggregationstest nach Born oder anderen Plättchenfunktionanalyzern. Viele Bemühungen in der Forschung zielen augenblicklich darauf ab, empfindlichere Testsysteme des Aktivierungszustands der Thrombozyten zu entwickeln.

Heparin-induzierte Thrombozytopenie

Bei der Heparin-induzierten Thrombozytopenie unterscheidet man zwischen HIT I und HIT II.

HIT Typ I

Typisch für die HIT I ist ein früh auftretender, relativ milder Abfall der Thrombozytenzahl (selten $<100000/\mu\text{l}$), die allerdings unter fortlaufender Heparin-gabe nach spätestens zwei Tagen wieder ansteigt. Antikörper sind nicht nachweisbar. Als Ursache vermutet man eine Hemmung der thrombozytären Adenylatzyklase durch Heparin, was eine erhöhte Aggregationsbereitschaft und Sequestration bzw. Verbrauch der Thrombozyten zur Folge haben kann. Sie führt nicht zu Thrombosen und erfordert keinen Abbruch bzw. keine

Umstellung der Thromboseprophylaxe mit Heparin.

HIT Typ II

Typisch für die HIT II ist ein meist 4 bis 14 Tage nach Beginn der Heparintherapie auftretender, deutlicher Abfall der Thrombozytenzahl (auf weniger als die Hälfte des Ausgangswerts oder auf $< 80 - 100000/\mu\text{l}$). Es handelt sich dabei um die Nebenwirkung einer Therapie mit unfraktioniertem oder auch niedermolekularem Heparin, die mit einer Thrombozytopenie und mit thrombotischen Ereignissen einhergeht. Die thrombotischen Ereignisse können lebensbedrohend sein. Zu den seltenen Manifestationen der HIT II zählen: Heparin-induzierte Hautläsionen, hämorrhagische Niereninfarkte, akute systemische Reaktionen sowie arterielle und venöse Thrombosen an ungewöhnlichen Orten. Die Hautläsionen stellen sich als schmerzhafte lokale erythematöse Hautplaques oder als Hautnekrosen im Bereich der subkutanen Heparin-Injektionsstelle dar. Die Diagnose der Heparin-induzierten Thrombozytopenie (HIT II) basiert auf drei Kriterien:

Heparintherapie, Thrombozytopenie und positiver Antikörpertest

Hämostaseologische Untersuchungsmethoden

Methoden zur Erfassung von Vasopathien

Eine einfache Methode ist die Bestimmung der subaqualen Blutungszeit nach Marx, bei der man die Fingerbeere der Probanden sticht und dann den Finger in auf 37° temperiertes Wasser taucht. Das Blut fließt fadenförmig heraus und stoppt nach ca. 2- 3 Minuten. Diese Blutungszeit hängt von der Reaktion der Gefäße, den Thrombozyten und dem v. Willebrand-Faktor ab.

Beim Rumpel-Leede Test wird für 5 Minuten mit einer Blutdruckmanschette ein 10 mm Hg über dem diastolischen Blutdruck liegender Druck aufrechterhalten, der entsprechend der Gefäß- und Thrombozytenfunktion zu unterschiedlich starken Petechien führt. Mit einer Saugglocke kann entsprechend ein Unterdruck mit resultierenden Petechien erzeugt werden. Zahl und Stärke der Petechien können dann beurteilt werden.

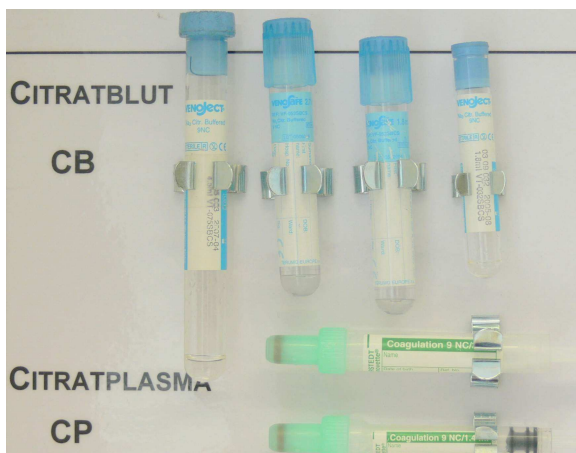
Hämostaseologie

Alle Verfahren sind sehr umständlich, in der Routine wird ganz selten noch die Blutungszeit eingesetzt. Wichtig ist, dass plasmatische Gerinnungsfaktoren nicht erfasst werden, d. h. ein Patient mit Hämophilie kann eine normale Blutungszeit haben.

Voraussetzungen zur Erzielung zuverlässiger gerinnungsphysiologischer Untersuchungsergebnisse

Korrekte Verdünnung des Blutes mit einem Antikoagulans

Für gerinnungsphysiologische Untersuchungen muss das Blut durch Zusatz eines Antikoagulans (Natrium-Citrat) ungerinnbar gemacht werden. **Citrat-Blut** ist in der Regel für alle Gerinnungsuntersuchungen (z.B. Quick, PTT, Faktoren, Protein C/S, APC-Resistenz) notwendig. Bei allen Verfahren wird ein Mischungsverhältnis von 9 Volumenteil Venenblut und 1 Volumenteil Natriumcitratlösung eingesetzt. Diese Citratlösung ist bereits bei den meisten Abnahmesystemen (Monovette, Vacutainer) vorgefüllt. Nur bei vollständiger Füllung der Röhren ist eine korrekte Verdünnung und damit verwertbare Ergebnisse gewährleistet.



Verschieden große Vacutainer (oben) und Monovetten (unten)

Regelrechte Blutentnahme

Soll in einem Gerinnungstest das Intrinsic-System oder einer der daran beteiligten Faktoren überprüft werden, darf kein Gewebefaktor III in die Probe kommen. Daher sollten nach Punktion der Vene zunächst die Röhren gefüllt werden, aus denen sowieso Serum gewonnen werden soll.

Wird das Blut nicht sofort nach der Entnahme sorgfältig mit dem Antikoagulans gemischt, so kann es zur Bildung von Gerinnseln und damit zum Verbrauch von Gerinnungsfaktoren kommen. Daher sollte jede Gerinnungsprobe - z. B. durch Kippen des Röhrchens - darauf geprüft werden, ob sie frei von Fibrinfäden ist, andernfalls ist sie zu verwerfen.

Die eingesandten Proben sind möglichst innerhalb von ein bis maximal zwei Stunden nach der Blutentnahme zu zentrifugieren. Die Analyse von Blutproben muss dann innerhalb weniger Stunden nach der Entnahme erfolgen. Exakte Zeitspannen, in denen gerinnungsphysiologische Untersuchungen durchzuführen sind, sind schwer zu quantifizieren, da die Haltbarkeit einzelner Faktoren von vielen Umständen abhängig ist; wie bereits erwähnt sind die Faktoren V und VIII äußerst lagerungs-labil, womit in der Routine dann insbesondere die PTT betroffen ist. Thrombozytär bedingte hämorrhagische Diathesen können entweder durch eine Verminderung der Plättchenzahl oder durch eine Störung der Plättchenfunktion verursacht sein.

Messgrößen

Thrombozytenzahl (Untersuchungsmaterial EDTA-Blut, s. Hämatologie)

Dafür werden folgende Methoden eingesetzt:

- 1) die **Zählung mittels elektronischer Zählgeräte**; diese ist die in der Routine gewöhnlich durchgeführte Methode,
- 2) die Zählung in der Zählkammer (sehr selten),
- 3) das indirekte Verfahren nach Fonio (Ausschluss bei Verdacht auf Plättchen-Aggregate), bei dem in einem nach PAPPENHEIM gefärbten Blutaussstrich die Plättchen in Relation zu den Erythrozyten gezählt werden. Unter Berücksichtigung der Zahl der Erythrozyten pro μl Blut lässt sich dann die absolute Thrombozytenzahl als grobe Schätzung im Vollblut ermitteln.

*Normbereich: geräte- und altersabhängig
150.000 – 350.000/ μl Blut*

Hämostaseologie

Thrombozytenfunktion

(Untersuchungsmaterial Citrat-Blut)

Testverfahren zur Thrombozytenfunktion

Adhäsion

Zur Bestimmung der Adhäsion werden die Plättchen gezählt, die während einer bestimmten Kontaktzeit an einer definierten Oberfläche z. B. Glasperlen haften. Es wird die Zahl der haftenden Plättchen zur Gesamtzahl in Beziehung gesetzt. Diese Untersuchung wird praktisch nicht mehr durchgeführt.

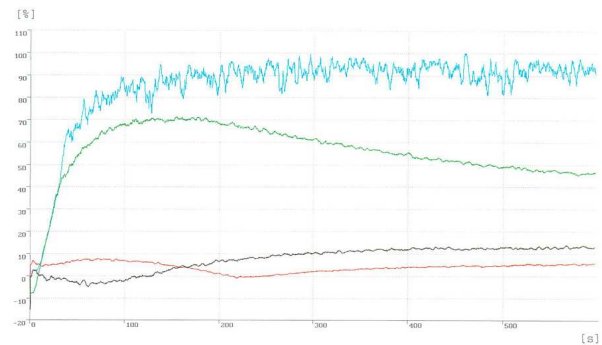
Thrombelastographie

Beim Thrombelastogramm oder Rotations-thrombelastogramm (ROTEM®) wird die Fähigkeit des Blutes gemessen, die Drehbewegung eines Stempels über eine Feder zu reduzieren. Dazu können zur Auslösung der Gerinnungskaskade modifizierte Quick- oder PTT-Reagenzien verwendet werden. Die ROTEM-Analyse ermöglicht eine ganzheitliche Beurteilung des Hämostasesystems und erfasst insbesondere Hyperfibrinolyse, Heparineffekte und die Fibrinogen-Thrombozyten-Interaktion. Haupteinsatzgebiet ist die POCT-Diagnostik.

Thrombozytenaggregation nach Born

Durch Zentrifugation wird aus citriertem Vollblut plättchenreiches Plasma gewonnen. Durch den Zusatz von induzierenden Substanzen wie Kollagen (simuliert die Thrombozyteninteraktion mit der subendothelialen Matrix), Adenosindiphosphat (stimuliert die Thrombozyten zur Interaktion), Epinephrin (direkte Aktivierung der Aggregation), Arachidonsäure (wird in Thromboxan A₂ umgewandelt) und Ristocetin (initiiert die Bindung des v.-Willebrand Faktors) werden die Plättchen aktiviert. Dies bewirkt eine Formationsänderung des Glykoproteins GP IIb/IIIa auf der Oberfläche der Thrombozyten. Fibrinogen bindet an den GP IIb/IIIa und verknüpft die Thrombozyten zu Aggregaten. Die ausgelöste Aggregation der Thrombozyten wird direkt photometrisch gemessen. Bei Eintritt der Aggregation werden die Plättchenaggregate durch Aufwirbelung aus dem Strahlengang entfernt, die Transmission der Probe nimmt zu. Die Untersuchung der Thrombozytenaggregation ist aufwendig und muss sehr bald nach der Blut-

abnahme im Labor durchgeführt werden, bleibt aber das Standardverfahren zur Messung der Thrombozytenfunktion. Zur Auswertung kommt insbesondere die maximale Aggregation in %, normalerweise in allen Ansätzen > 70 %, aber auch die Form der Aggregationskurve.



	Kanal 1	Kanal 2	Kanal 3	Kanal 4
Test	Ara 0,5 mg/ml	Kollag. 10ug/ml	Risto 1,0 mg/ml	ADP 10uM
Patienten-ID:	0094774235	0094774235	0094774235	0094774235

Patient mit kombinierter ASS/Clopidogrel-Therapie:

ASS-Effekt gut erkennbar (Arachidonsäure (schwarz) + Kollagen (rot) vermindert), Clopidogrel-Effekt nicht erkennbar, ADP-Aggregation (grün) unverändert,

Diagnose: Clopidogrel-Non-Responder

Angeborene Funktionsstörungen (s. Tabelle nächste Seite), wie das von Willebrand Syndrom Typ I, IIa, IIb und III, Morbus Glanzman-Naegeli oder das Bernard-Soulier-Syndrom zeigen abgeflachte Kurven bei mangelnder Aggregation. Im Fall des von Willebrand Syndrom ist es möglich, mittels unterschiedlicher Ristocetin-Konzentrationen den besonderen Typ IIb zu diagnostizieren. Hierbei ergeben sich therapeutische Konsequenzen (Consensus Papier der DGKL Arbeitsgruppe „Hämostaseologische Diagnostik“). Das „Storage pool Syndrom“ ist eine durch einen Mangel an Alpha- und/oder Delta-Granula hervorgerufene, milde hämorrhagische Diathese.

Andere Medikamentenklassen wie nichtsteroidale Antirheumatika, Cephalosporine, Penicilline, Chemotherapeutika u.a. beeinträchtigen ebenfalls die Aggregationsfähigkeit der Thrombozyten. Im Rahmen hämatologischer myeloproliferativer Erkrankungen, Leberzirrhose oder Niereninsuffizienz ist die Thrombozytenfunktion ebenfalls stark beeinträchtigt, was unter Umständen eine Thrombozytentransfusion erfordert.

Hämostaseologie

	Kollagen (10 µg/ml)	ADP (10µM)	Epinephrin (10 µM)	Arachidonsäure (0,5 mg/ml)	Ristocetin (0.5 mg/ml)	Ristocetin (1 mg/ml)
Thrombasthenie Glanzmann-Naegeli	nicht auslösbar	nicht auslösbar	nicht auslösbar	nicht auslösbar	nicht auslösbar	auslösbar oder wellenförmig
Bernard-Soulier-Syndrom	normal	normal	normal	normal	nicht auslösbar	nicht auslösbar
v. Willebrand-Syndrom Typ 2A/2M	normal	normal	normal	normal	nicht auslösbar	pathologisch
v. Willebrand-Syndrom Typ 2B	normal	normal	normal	normal	auslösbar	normal
Storage Pool Syndrom	pathologisch/ normal	pathologisch/ normal	pathologisch/ normal	pathologisch/ normal	nicht auslösbar	normal
ASS-Therapie	verringert			5-15%		normal
Clopidogrel/Prasugrel-Therapie		15-40%		normal		normal

Angeborene und erworbene Störungen der induzierten Thrombozytenaggregationen

Ein weiteres, breites Indikationsfeld für die Durchführung der Thrombozytenfunktionstests ist das therapeutische Monitoring einer aggregationshemmenden Therapie durch ASS oder Clopidogrel. Die gewünschte therapeutische Hemmung der Funktion zeigt sich in einer Verminderung der Aggregation von ADP, bei Non-Respondern bleibt diese aus und ist nur wenig vermindert. Ein Therapie-monitoring der Glykoprotein GPIIb/IIIa-Hemmer erfolgt durch die Testung von TRAP 6 (Thrombin receptor activating protein). Darüber hinaus ist die präoperative Kontrolle der Plättchenfunktion nach Absetzen der Antiaggregationstherapie empfehlenswert.

Die Fragestellung einer erhöhten Aggregationsbereitschaft der Plättchen bei Patienten mit thrombotischen Ereignissen kann durch die „Titrierung“ der Stimulusintensität mit ADP und Epinephrin untersucht werden. Patienten mit einem sogenannten „sticky platelet“ Syndrom sollen bereits in-vitro bei sehr niedrigen Konzentrationen eine starke Spontanaggregation zeigen.

Als Probenmaterial werden drei Citrat-Röhrchen (je 4 ml gepuffertes Citratblut (3,2%), ungekühlt und nicht zentrifugiert), Transport innerhalb von 4 Stunden ins Labor, benötigt.

PFA[®]

Der Plättchenfunktionanalyser PFA-100 simuliert in-vitro eine kapillären Blutstillung durch die Thrombozyten. Antikoaguliertes Citratblut fließt über eine Kapillare durch eine kleine Apertur einer Kollagenmembran, die mit aktivierenden Substanzen beschichtet ist. Durch die Adhäsion und Aggregation der Thrombozyten kommt es zum Verschluss dieser Öffnung. Die Zeit bis zum Stillstand des

Blutflusses wird als Verschlusszeit in Sekunden gemessen.

Die Messzelle Kollagen/ADP (Koll/ADP) wird zur Detektion von hereditären Thrombozytopathien oder hereditären bzw. erworbene von Willebrand-Syndromen verwendet, während die Messzelle Kollagen/Epinephrin (Kol/Epi) primär zur Erkennung von medikamentös bedingten Thrombozytopathien, v.a. durch ASS, eingesetzt wird. Über die neue P2Y-Kartusche kann die Wirkung von Thienopyridinen gemessen werden (Clopidogrel).

Pathologisch sind verlängerte Verschlusszeiten; verkürzte Zeiten sollen auf eine Thrombose hinweisen. Die Kombination einer verlängerten VZ Koll/Epi mit einer normalen VZ Koll/ADP ist relativ spezifisch für einen Aspirin-Effekt und eignet sich somit für ein ASS-Monitoring vor einer OP oder vor Biopsie bei Patienten nach Myokardinfarkt und Schlaganfall. Entsprechend kann man Patienten mit einer schlechten Ansprechbarkeit auf Aspirin oder solche mit einer schlechten Compliance identifizieren.

Verlängerte Verschlusszeiten bei beiden Membranen können auf eine von Willebrand-Erkrankung oder andere, allerdings viel selteneren Thrombozytopathien hinweisen und können ggf. einer weiteren Diagnostik zugeführt werden. Bei bekannter von Willebrand-Erkrankung erlaubt der Test die Überprüfung der Wirksamkeit einer Minirintherapie.

Normbereich:

Kollagen/Epinephrin: 85 bis 165 Sekunden;

Kollagen/ADP: 71 bis 118 Sekunden;

P2Y (zur Wirkmessung Clopidogrel): > 106 Sekunden.

Der Messbereich liegt zwischen 40 und 300 Sekunden (alle Messparameter).



Hämostaseologie

Es werden spezielle PFA-Röhrchen (je 4 ml gepuffertes Citratblut (3,8 %), ungekühlt und nicht zentrifugiert) benötigt, Transport innerhalb von 4 Stunden ins Labor.

Vollblutaggregation, (Multiplate®)

Im Gegensatz zur Thrombozytenaggregation nach Born und dem PFA wird im Multiple Platelet Function Analyzer (Multiplate®) die Thrombozytenfunktion direkt im Vollblut untersucht, die zeitaufwändige Zentrifugation ist nicht notwendig. Der Multiplate® arbeitet nach dem Prinzip der sog. Vollblutimpedanzaggregometrie. Dabei wird die Änderung des elektrischen Widerstands bei Aggregation der Thrombozyten an metallischen Sensordrähten gemessen. Der veränderte elektrische Widerstand wird kontinuierlich aufgezeichnet und die Fläche unter der Aggregationskurve (AUC) in Aggregations Units (U) umgerechnet.

Der Multiplate eignet sich besonders zur Kontrolle der Effektivität einer Therapie mit Thrombozytenaggregationshemmern. Es wird 10 ml Heparin-Vollblut benötigt.

Plasmatische Gerinnungstests

Prinzip der meisten gerinnungsphysiologischen Tests beruht darauf, dass man den Zeitpunkt bestimmt, zu dem Fibrin in Form eines Gerinnsels nachweisbar wird, bei decalcifizierten Proben vom Zeitpunkt der Calciumzugabe ab.

Bei Verwendung von Kugelkoagulometern ist der Endpunkt der Reaktion dadurch gegeben, dass eine zunächst starr in der Lösung liegende Stahlkugel durch sich bildende Fibrinfäden mitgerissen wird und hierdurch der vorhandene magnetische Sensor ein Signal auslöst. Moderne Analyser erfassen photooptisch (Turbidometrie) diesen Endpunkt und sind daher besser für große Messreihen geeignet. Die Untersuchungsmethoden lassen sich folgendermaßen unterscheiden:

Globaltests

Sie geben Aufschluss über die Funktion aller zur Fibrinbildung führenden Reaktionen. Die Globaltests sind recht unempfindlich, daher werden nur schwere Gerinnungsstörungen erfasst.

Phasentests

Mit diesen Verfahren kann ein Defekt in einer der Phasen des Gerinnungssystems lokalisiert werden.

Faktorentests

Durch Verwendung eines Mangelplasmas ist eine quantitative Bestimmung der Aktivität einzelner Faktoren möglich.

Zusammengefasst umfassen Globalteste entweder das endogene oder exogene System, Phasenteste entweder die 3 Phase oder bilden eine Kombination mehrerer Tests. Faktorenbestimmungen werden nach Lokalisation der genauen Phase des Defekts durchgeführt.

PTT

Einer der beiden wichtigsten Globaltests ist die aktivierte Partielle Thromboplastinzeit (aPTT, PTT). Die endogene Gerinnung kann nicht nur durch den Plättchenfaktor 3 aus den Thrombozyten, sondern auch durch andere Phospholipide eingeleitet werden. Man gibt nur ein solches Phospholipid, zusammen mit einer oberflächenaktiven Substanz und Calcium-Ionen zum Patientenplasma und misst die Zeit, bis sich ein Gerinnsel bildet.

Mit Ausnahme von Plättchenzahl und Funktion wird damit das gesamte endogene System, also die Faktoren II, V, VIII, IX, X, XI, XII und das Fibrinogen geprüft. Nicht erfasst wird der fibrinstabilisierende Faktor, der Faktor XIII. Die Methode ist nur mäßig empfindlich; erst bei Aktivitätsminderungen einzelner Faktoren unter 50% sind pathologische Zeiten zu erwarten. Inhibitoren wie Heparin und Spaltprodukte führen ebenfalls zu verlängerten Zeiten. Inwieweit pathologisch verkürzte Zeiten bei korrekter Blutabnahme (kein Zusatz von Gewebefaktor 3) als Zeichen einer verstärkten Gerinnungsbereitschaft gedeutet werden können, ist umstritten.

Transport: bei Raumtemperatur Transportzeit kritisch (maximal 4 Stunden)

Normbereich: 28 bis 40 Sekunden

Quick-Test (INR-Wert)

Der zweite bedeutende Globaltest ist die Thromboplastinzeit, genannt Quick-Test (INR-Wert) nach ihrem Erstbeschreiber. Das Testprinzip ist folgendes: Citratplasma wird mit einem Überschuss an sog. Thromboplastin und Calcium-Ionen versetzt.

Hämostaseologie

Diese Thromboplastinreagentien entsprechen dem Gewebefaktor 3. Gewonnen werden sie aus vielen verschiedenen Geweben wie z. B. der Plazenta oder Kaninchenhirn.

Beim Quicktest werden also neben Calcium-Ionen Gewebefaktor III zum Plasma gegeben; geprüft wird das exogene System und damit die Faktoren II, V, VII, X und das Fibrinogen. Faktor XIII wird auch hier nicht erfasst. Gewebefaktor III ist in allen Geweben vorhanden, ein angeborener oder erworbener Mangel ist bisher noch nie beschrieben worden. Es werden also alle möglicherweise fehlenden Gerinnungsfaktoren des exogenen Systems erfasst.

% (v/v) Plasma	$\frac{1}{\text{---}}$ %	Ermittelte Sekunden (Beispiel)
100	0,010	12,5
80	0,0125	14,0
60	0,0167	15,5
40	0,025	18,2
25	0,040	25,1
10	0,100	41,2

Quick-Bezugstabelle (Beispiel)

Nun könnte man, ähnlich wie bei der PTT, die gemessenen Zeiten für eine Interpretation heranziehen. Aufgrund der unterschiedlichen Herkunft der Reagenzien aus den verschiedenen Gewebe und den Schwierigkeiten, reproduzierbare Konzentration dieses Reagenzes herzustellen, wäre eine Vergleichbarkeit der Zeiten, die verschiedene Labors zu verschiedenen Zeiten ermitteln, praktisch nicht gegeben. Um das zu gewährleisten, bedient man sich folgenden Mittels. Man poolt das Plasma in einer großen Zahl in Normalpersonen und misst die Thromboplastinzeit dieses Pool-Plasmas. Diese Zeit gilt dann als 100% Wert. Dann verdünnt man dieses Plasma in verschiedene Konzentrationen und erhält die Zeiten für den 80, 70, 60, 50% Wert bis hin zu 10%. Aus diesen Zeiten (x-Achse=t und y-Achse=1:%) lässt sich dann eine Bezugsgerade ermitteln. Jeder gemessenen Thromboplastinzeit eines Patientenplasmas lässt sich so ein Quick-Wert in % zuordnen. Durch die umgekehrt reziproke Auftragung ergibt sich eine graphisch bessere Darstellbarkeit im therapeutischen Bereich zwischen 15 und 35 %.

Da die Ergebnisse verschiedener Labors bei unterschiedlichen verwendeten Reagentien dennoch auch so nur begrenzt vergleichbar sind, gibt man zusätzlich noch den **INR-Wert** (International Normalized Ratio) an. Die INR ist eine methodenunabhängige Größe, die auf einen WHO-Standard (WHO = World Health Organisation der UNO) bezogen ist.

Genau wie bei der PTT beeinflusst Heparin und Spaltprodukte die Thromboplastinzeit im Sinne einer Verlängerung, allerdings nicht so stark wie die PTT. Da die Dosierung der Marcumar-Therapie fast ausschließlich von diesen Quick-Wert abhängig gemacht wird, ergibt sich die Relevanz dieser Bestimmung.

Transport: bei Raumtemperatur Transportzeit kritisch (maximal 6 Stunden)

Normbereich: zwischen 70 und 130 %, < 1,15

Der 100 % Wert liegt bei ca. 12 Sekunden, abhängig vom Reagenz. Der therapeutische INR liegt, abhängig von der Grunderkrankung zwischen 2.0 und 4.0, d.h. die Patientenprobe gerinnt im Quicktest zwei- bis viermal so lange wie eine normale Probe.

Speziell zur Kontrolle der Antikoagulantien-Therapie und der Bestimmung des Quick-Tests wurden zusätzlich modifizierte Quick-Reagenzien entwickelt. Sie sind unter dem Namen Thrombotest bekannt und werden insbesondere im ambulanten Betrieb eingesetzt. Alle diese Präparationen haben folgende Gemeinsamkeiten. Die im Test eingesetzte Blutmenge ist außerordentlich klein und beträgt nur wenige µl. Daher können diese Tests auch mit Kapillarblut durchgeführt werden.

Die Reagentien enthalten zusätzlich Faktor V und Fibrinogen, wodurch das Ergebnis von der Konzentration von Faktor V und Fibrinogen im Patientenplasma unabhängig wird. Entsprechend sind die Ergebnisse Faktor V unempfindlich und man kann auch bei Blutproben, die länger bei Raumtemperatur gestanden haben oder mit der Post verschickt wurden, zuverlässige Werte erhalten. Neben Faktor VIII ist eben auch der Faktor V besonders lagerungslabil.

PTT und Quick sind die in der Routine am häufigsten eingesetzten Globaltests.



Hämostaseologie

Phasentests

Thrombinzeit (TZ)

Die Thrombinzeit dient zur Erfassung der dritten Gerinnungsphase. Das Prinzip ist folgendes: die Gerinnungszeit von unverdünntem Citratplasma wird nach Zusatz einer kleinen Menge Thrombin bestimmt.

Eine Verkürzung der Thrombinzeit ist diagnostisch ohne Bedeutung. Ist die Thrombinzeit verlängert, kann dies verschiedene Gründe haben.

Heparin ist im Plasma vorhanden. Die Thrombinzeit reagiert sehr empfindlich auf das Vorhandensein von Heparin und kann daher zur Einstellung der Heparin-Therapie, weniger auch bei einer Therapie mit direkten Thrombininhibitoren (DTI), eingesetzt werden. Auch kann die Fibrinogenkonzentration entweder durch eine Verbrauchskoagulopathie oder durch eine Hyperfibrinolyse vermindert sein.

Schließlich kann eine Verlängerung der Thrombinzeit auch durch eine Fibrinpolymerisationsstörung bedingt sein. Häufigste Ursache sind hier Spaltprodukte bei einer Hyperfibrinolyse, seltener auch bei Paraproteinämien, Urämie und Lebererkrankungen.

Der Normbereich der Thrombinzeit ist keine absolute Größe, sondern von der Stärke der verwendeten Thrombinlösung abhängig. Er beträgt ca. 10- 15 Sekunden.

Reptilase-, bzw. Schlangengiftzeit

Um zwischen Heparin-Therapie und Spaltprodukten bei verlängerter Thrombinzeit differenzieren zu können, bedient man sich früher der Reptilase- bzw. Schlangengiftzeit. Reptilase ist ein thrombinähnliches Enzym, das aus dem Fibrinogen nur das Peptid A abspaltet. Die gebildeten Fibrinmonomere aggregieren genau wie die, die durch Thrombin entstanden sind, werden jedoch - im Gegensatz zur Thrombinzeit - nicht von Heparin beeinflusst. Eine normale Schlangengiftzeit bei pathologischer Thrombinzeit ist ein Hinweis auf eine Heparin-Therapie.

Modifizierte TZ (DTI-Bestimmung)

Mittels der modifizierten Thrombinzeit von Hemoclot wird die Bestimmung direkter Thrombin-Inhibitoren (DTI) wie Hirudin und Dabigatran ermöglicht. Die Gerinnung wird anschließend durch Zugabe einer konstanten Menge von hochgereinigtem, humanem Thrombin ausgelöst. Die gemessene Zeit bis zur Bil-

dung eines Gerinnsels ist direkt proportional zur DTI-Konzentration im Testplasma und wird über eine Standardreihe mit verschiedenen Konzentrationen des applizierten DTI's quantifiziert.

Ecarin Clotting Time (ECT)

Die ECT basiert auf der Prothrombinaktivierung durch Ecarin, einem Schlangengiftenzym aus *Echis carinatus*, und ermöglicht die quantitative Bestimmung von direkten Thrombininhibitoren.

Anti-Faktor-Xa-Aktivität

Zum Monitoring der Therapie von niedermolekularen Heparinen und Heparinoiden sowie der Faktor-Xa-Hemmer ist die PTT nicht geeignet. Aufgrund ihres Wirkprinzips kann die Therapie dieser Substanzen mit der Anti-Faktor-Xa-Messmethode überwacht werden. Dabei wird nach Vorlage einer definierten Menge Faktor Xa die im Plasma vorhandene Anti-Xa-Aktivität wirksam und es kommt zu einer entsprechenden Hemmung des Substratumsatzes. Das Messsignal ist aufgrund der unterschiedlich ausgeprägten Anti-Xa-Wirkung der Heparine unterschiedlich. Der Test muss daher für jede Substanzklasse mit der entsprechenden Referenzsubstanz kalibriert werden. Da der Anti-Faktor-Xa-Aktivitätstest nur ein Oberbegriff für das Messprinzip ist, muss bei Anforderung das verabreichte Medikament (z. B. NMH oder Rivaroxaban) angegeben werden, da sonst eine Beurteilung nicht möglich ist.

Bestimmung von Einzelfaktoren

Die Resultate der beiden Globaltests, Quick und PTT sowie des Phasentests Thrombinzeit geben bereits konkrete Informationen über die Aktivität des plasmatischen Gerinnungssystems. Wenn jedoch Quick, PTT und Thrombinzeit normal sind, sollte man sich genau überlegen, ob eine Einzelfaktorenbestimmung notwendig ist, da sie kostenaufwendig ist.

Indikationen bei sonst normalen Global-, bzw. Phasentests sind der Verdacht auf eine nur mittelschwere Hämophilie A oder B (das würde die Faktoren VIII und IX betreffen), eine bereits anders diagnostizierte Leberfunktionsstörung oder der Verdacht auf eine hämorrhagische Diathese. Ausnahmen sind die Faktor XIII-Bestimmung, da dieser durch sämtliche Globaltests nicht erfasst wird, sowie die Faktor I = Fibrinogen-Bestimmung, da diese einfach durchzuführen ist und daher zusammen mit Quick, PTT und



Hämostaseologie

Thrombinzeit zum sog. **kleinen Gerinnungsstatus** gehören.

Für alle Bestimmungsverfahren für Gerinnungsfaktoren, des exogenen und des endogenen Systems mit Ausnahme von Faktor XII und XIII, benötigt man zunächst ein sog. „Mangelplasma“, in dem alle Faktoren - bis auf den zu messenden Faktor vorhanden sind. Solch ein Plasma, beispielsweise für den Faktor VIII, könnte man von einem Patienten mit einer Hämophilie A gewinnen. Moderne Verfahren bedienen sich der Möglichkeit der sog. Immunadsorption. Das bedeutet, dass man mit geeigneten Antikörpern spezifisch einzelne Faktoren eliminiert und so standardisierte Mangelplasmen erhält, in denen alle bis auf den einen gesuchten Faktor vorhanden sind.

Analytische Probleme entstehen auch beim Vorhandensein von Inhibitoren wie Heparin oder Spaltprodukten in der Probe, die die Gerinnungszeiten verlängern können. Um diesen Einfluss möglichst gering zu halten und damit die Empfindlichkeit zu erhöhen, wird das Patientenplasma mit einem Puffer stark verdünnt. Bei einer solchen Verdünnung kann man dann davon ausgehen, dass potentielle Inhibitoren keine Rolle spielen.

Gibt man das unverdünnte Mangelplasma mit dem verdünnten Patientenplasma zusammen, hängt die Zeit bis zur Bildung eines Fibringerinnsels ausschließlich von der Konzentration des im Mangelplasma nicht vorhandenen Faktors ab, da alle anderen Faktoren im Überschuss vorhanden sind.

Mit entsprechend verdünntem Mischplasma von Gesunden kann eine vergleichende Bezugskurve erstellt werden und die gemessenen Zeiten auf doppelt-logarithmischen Papier gegen den Prozentgehalt aufgetragen werden.

Faktor XII, XI, IX und VIII werden mit der PTT, Faktor VII mit dem Quick-Reagenz, also Gewebefaktor 3 bestimmt. Für die Faktoren X, V und II beständen theoretisch beide Möglichkeiten. Da der Quick-Test jedoch insgesamt empfindlicher ist, werden X, V und II auch mit ihm bestimmt.

Fibrinogen

Fibrinogen wird in der Leber synthetisiert. Es besteht aus drei unterschiedlichen Polypeptidketten-Paaren, die durch Disulfidbrücken untereinander verknüpft sind. Bei der Gerinnung

wird Fibrinogen durch Thrombin in unlösliches Fibrin überführt; dabei wird es fast vollständig verbraucht und ist daher in Serum nicht nachweisbar.

Biologische Halbwertszeit: 100-112 Stunden

Indikation: Abklärung einer hämorrhagischen Diathese, Verdacht auf Fibrinogenmangel, Leberfunktionsstörungen, Hyperfibrinolyse

Transport: unkritisch

Methoden: Die *Fibrinogenbestimmung nach Clauss*, letztlich eine modifizierte Thrombinzeitbestimmung. Bei der Thrombinzeit (TZ) gibt man zu *unverdünntem* Patientenplasma eine Thrombinlösung bekannter Aktivität; Messgröße ist die turbidimetrisch ermittelte Gerinnungszeit in Sekunden.

Zur Ermittlung der TZ verwendet man unverdünntes Patientenplasma, um den Einfluss von Inhibitoren wie Heparin und Spaltprodukte zu prüfen. Um diesen Einfluss verhindern, verdünnt man das Patientenplasma 1:10 bis 1:20. Damit ist die Wirkung von vorhandenen Inhibitoren zu vernachlässigen; bei Zugabe von Thrombin ist die gemessene Gerinnungszeit nur vom Fibrinogengehalt der Probe abhängig. Mit Verdünnung von Plasma, dessen Fibrinogengehalt chemisch genau quantifiziert wurde, kann dann eine vergleichende Bezugskurve aufgestellt werden.

Größere Mengen zugeführtes Heparin oder entstehende Spaltprodukte können trotzdem die Messzeiten verlängern, sodass sich falsch niedrige Fibrinogenkonzentrationen ergeben würden. Eine weitere, für die normale Routine allerdings nicht geeignete Methode für die Fibrinogenbestimmung ist die *Hitzefibrinfällung* nach Schulz. Hierbei wird das Plasma für 10 Minuten auf 56° erhitzt, sodass Fibrinogen als Hitzefibrin ausgefällt wird. Dann wird das so behandelte Plasma in Spezialröhren zentrifugiert; aus der Menge des abzentrifugierten Sediments kann dann die Menge des Fibrinogens ermittelt werden. Diese Methode wird, anders als die Bestimmung nach Clauss, durch Heparin nicht beeinflusst.

Als *Derived Fibrinogen* versteht man die Ermittlung des Fibrinogens als quantitative Trübungsmessung bei gleichzeitiger Bestimmung der Prothrombinzeit, da mit zunehmender Fibrinogenkonzentration auch die Trübung der Probe zunimmt.



Hämostaseologie

Ebenfalls routinemäßig selten angewandt ist die *immunologische* Fibrinogenbestimmung. Mittels spezifischer Antikörper ist es möglich, selektive Antikörper an das in der Probe befindliche Fibrinogen zu binden und diese Reaktion turbidometrisch zu messen.

Normbereich: 200-400 mg/dl

Faktor II

In Abhängigkeit von Vitamin K wird Prothrombin in der Leber synthetisiert und durch Faktor Xa zu Thrombin aktiviert. Die Plasmakonzentration beträgt etwa 10 bis 15 mg/dl, im Serum ist es praktisch nicht nachweisbar. Mittels Komplexierung erfolgt später die Inaktivierung Thrombin durch Antithrombin und es entsteht der TAT-Komplex (limitierende Reaktion).

Biologische Halbwertszeit: 40-72 Stunden.

Indikation: Differenzierung einer verlängerten aPTT oder pathologischen Thromboplastinzeit, Verdacht auf FII-Mangel bei hämorrhagischen Diathese, Therapiekontrolle bei Marcumartherapie, Einschätzung einer Leberfunktionsstörung

Methode: Patientenplasma wird mit einem Faktor II-Mangelplasma verdünnt. Dadurch wird die Faktor II-Aktivität des Patientenplasmas in der nachfolgenden Thromboplastinzeitbestimmung zur bestimmenden Komponente. Bei der turbidimetrischen Messung wird die Gerinnungszeit in Sekunden ermittelt und diese Zeit auf eine Standardkurve, die mit einem Normalplasma erstellt wurde, bezogen.

Normbereich: 70-120 %

„Faktor IV“ = freie Calciumionen

Calciumionen sind im Plasma immer im Überschuss vorhanden und für den Ablauf der Gerinnung unerlässlich, da sie die Brücke zwischen negativ geladenen Gerinnungsfaktoren, insbesondere den Vitamin K-abhängigen Faktoren II, VII, IX und X, und negativ geladenen Phospholipiden bilden und so zur Konzentrationsanreicherung der Faktoren und des Gerinnungsprozesses an der Wunde beitragen.

Faktor V

Faktor V, auch Proaccelerin genannt, wird in der Leber und Megakaryozyten synthetisiert. Zusammen mit Phospholipiden, Calciumionen und Faktor Xa bildet er den Prothrombinaktivator, wobei er verbraucht wird und daher im

Serum nicht mehr nachweisbar ist. Seine Inaktivierung erfolgt durch Spaltung durch aktiviertes Protein C (s. APC-Resistenz). Zusätzlich bewirkt er als Kofaktor die Inaktivierung von FVa und FVIIIa und hat somit auch antikoagulatorische Eigenschaften. Die Plasmakonzentration beträgt ca. 7 µg/ml.

Biologische Halbwertszeit: 12-15 Stunden.

Indikation: Differenzierung einer verlängerten aPTT oder pathologischen Thromboplastinzeit, Verdacht auf FV-Mangel bei hämorrhagischen Diathese, Therapiekontrolle bei Marcumartherapie, Thrombosen

Transport: bei Raumtemperatur max. Transportzeit kritisch (ab 2 Stunden)

Methode: Patientenplasma wird mit einem Faktor V-Mangelplasma verdünnt. Dadurch wird die Faktor V-Aktivität des Patientenplasmas in der nachfolgenden Thromboplastinzeitbestimmung zur bestimmenden Komponente. Bei der turbidimetrischen Messung wird die Gerinnungszeit in Sekunden ermittelt und diese Zeit auf eine Standardkurve, die mit einem Normalplasma erstellt wurde, bezogen.

Normbereich: 70-120 %

Faktor VI

Die aktivierte Form des Proaccelerin, auch Accelerin oder Faktor Va, wurde früher als Faktor VI bezeichnet und ist ein Kofaktor von Faktor X, der Faktor I in Thrombin umwandelt. Die Bezeichnung Faktor VI wird heute nicht mehr verwendet.

Faktor VII

Faktor VII wird in der Leber in Abhängigkeit von Vitamin K gebildet. Mit Gewebefaktor wird er zu aktiviertem Faktor VII (FVIIa, Convertin) und aktiviert zusammen mit Tissue factor (TF) den Faktor X. Faktor VII ist noch im Serum nachweisbar. Die Plasmakonzentration beträgt 0,5 bis 2 µg/ml, womit er zusammen mit Faktor VIII zu den Faktoren mit der geringsten Konzentration gehört.

Biologische Halbwertszeit: 2-6 Stunden.

Indikation: Differenzierung einer pathologischen Thromboplastinzeit, Verdacht auf FVII-Mangel bei hämorrhagischen Diathese, Therapiekontrolle bei Marcumartherapie, Einschätzung einer Leberfunktionsstörung

Methode: Patientenplasma wird mit einem FVII-Mangelplasma verdünnt. Dadurch wird die FVII-



Hämostaseologie

Aktivität für die nachfolgende Thromboplastinzeitbestimmung zur limitierenden Größe. Bei der turbidimetrischen Messung wird die Gerinnungszeit in Sekunden ermittelt und diese Zeit auf eine Standardkurve, die mit einem Normalplasma erstellt wurde, bezogen.

Normbereich: 70-120 %

Faktor VIII C

Faktor VIII (Antihämophiles Globulin A) wird ebenfalls in der Leber gebildet. Im Serum ist er nicht mehr nachweisbar. Im Plasma ist er durch seine Bindung an den v. Willebrand-Faktor vor proteolytischem Abbau geschützt. Humanplasma enthält etwa 0,1-0,5 µg/ml.

Biologische Halbwertszeit: 10-18 Stunden.

Indikation: Differenzierung einer verlängerten aPTT, Verdacht auf Faktor-VIII-Mangel bei hämorrhagischen Diathese, Verdacht auf v. Willebrand Erkrankung, Verdacht auf Thrombophilie, Therapiekontrolle einer Hämophilie A

Transport: bei Raumtemperatur max. Transportzeit kritisch (ab 2 Stunden)

Methode: Modifizierter aPTT-Gerinnungstest: Patientenplasma wird mit einem FVIII-Mangelplasma verdünnt, bei dem durch Immunabsorption FVIII entfernt wurde. Dadurch wird die FVIII-Aktivität des Patientenplasmas in der nachfolgende aPTT-Bestimmung zur bestimmenden Komponente. Bei der turbidimetrischen Messung wird die Gerinnungszeit in Sekunden ermittelt und diese Zeit auf eine Standardkurve, die mit einem Normalplasma erstellt wurde, bezogen.

Normbereich: 60-150 %

Untersuchungen zur v. Willebrand-Diagnostik

Bestimmung der Aktivität des v. Willebrand Faktors (Ristocetin-Cofaktor, vWF:RCF)

Ristocetin ist ein Antibiotikum, das die Aggregation von Blutplättchen in Anwesenheit des vWF auslöst, wobei die größten Multimere am meisten zu diesem Effekt beitragen. Die Fähigkeit des vWF, zusammen mit Ristocetin diesen Effekt zu bewirken, wird als Ristocetin-Cofaktor-Aktivität (vWF:RCF) bezeichnet. Der Test zur Bestimmung der Ristocetin-Cofaktor-Aktivität ist zwar einfach und billig durchzuführen, liefert aber schwankende und oft nicht reproduzierbare Ergebnisse.

Normbereich: 58-172 %

Bestimmung der Aktivität des Von-Willebrand Faktors (Kollagen-Bindeassay, vWF-CBA)

Im Gegensatz zur vWF:RCF erfasst die Kollagenbindungs-Aktivität die Bindung an Kollagen (verletzte Gefäßstelle) und eher die biologische Aktivität des vWF. Der Test ist mittlerweile ausreichend standardisiert und automatisiert.

Normbereich: 50-160 %

Bestimmung der Konzentration des vWF-Proteins (vWF:Ag)

Die Menge des vWF:Ag wird immunologisch bestimmt. Dieser Messwert erlaubt keine Aussage über die Funktionstüchtigkeit des vWF:Ag, ist aber für die Unterscheidung zwischen erniedrigtem und normalem aber funktionsuntüchtigen vWF:Ag erforderlich.

Normbereich: 50-160 %

Messung der Verschlusszeiten mit dem Plättchenfunktionsanalyser (PFA)

Diese Untersuchung ist sehr gut als Screeningmethode auf ein vWS geeignet, wobei eine endgültige Diagnosestellung in jedem Fall zusätzlich der Bestimmung des v. Willebrand-Faktors (Antigen und RiCoF) und der Faktor VIII-Aktivität sowie ggf. der Multimerenanalyse, siehe weiter unten, bedarf.

Normbereich: 68-121 Sekunden

Zu einer vollständigen von Willebrand-Diagnostik gehören weiterhin:

die **Multimerenanalyse** des v. Willebrand-Faktors wird mit Hilfe der Elektrophorese bestimmt. Das sich dabei ergebende Bandenmuster lässt sofort die Anwesenheit bzw. Abwesenheit der großen Multimere erkennen, wobei die ersten 1-5 Banden den kleinen, die nächsten 6-10 Banden den mittelgroßen und die Banden >10 den großen Multimeren entsprechen,

die Messung der **Ristocetin-induzierten Thrombozytenaggregation (RIPA)**, insbesondere zur Erfassung von vWS-Varianten mit erhöhter Affinität zum vW-Rezeptor der Thrombozyten (in erster Linie Typ 2B),

und die Bestimmung der **Faktor VIII-Bindungskapazität**, insbesondere bei einem speziellen Verdacht auf ein v. Willebrand-Syndrom vom Typ 2N (der phänotypisch als Hämophilie A erscheint). Faktor VIII und der vWF verhalten sich entsprechend einem Akutphaseprotein; inso-



Hämostaseologie

fern steigen beide bei Entzündungen an, wodurch der Nachweis leichterer Formen in der frühen postoperativen und posttraumatischen Phase (bei Kindern auch nach der Punktion) sowie bei chronisch entzündlichen Erkrankungen erschwert wird.

Zielgrößen bei der Therapie sind der Anstieg des Spiegels des funktionellen von Willebrand-Faktors (Ristocetin-Cofaktors), des Faktor VIII:C-Spiegels und die Verkürzung oder Normalisierung der Blutungszeit. Dieses kann zum Beispiel mit Minirin® (DDAVP, Desmopressin) geschehen. Vorher muss jedoch ein sogenannter Minirintest durchgeführt werden, das heißt, es muss zunächst die Ansprechbarkeit des Patienten auf Minirin getestet werden, da nicht alle Patienten darauf ansprechen.

Faktor IX

Die Bildung von Faktor IX erfolgt Vitamin K-abhängig in der Leber. Faktor XIa aktiviert ihn, wodurch er wieder Faktor X zusammen mit Faktor VIIIa, Calciumionen und Phospholipiden aktiviert. Er wird dabei nicht verbraucht, lässt sich auch im Serum nachweisen. Im Plasma finden sich ca. 3-5 µg/ml.

Biologische Halbwertszeit: 18-30 Stunden

Indikation: Verdacht auf erworbenen oder angeborenen Mangel oder Defekt des Faktor IX, Klärung bei verlängerter aPTT, Steuerung der Therapie von Gerinnungsfaktorenkonzentraten

Methode: Modifikation des aPTT-Gerinnungstest: Vorverdünnung des Patientenplasmas mit Puffer und Mischung mit Faktor IX-Mangelplasma von natürlichen Mangelplasmaspendern. In der nachfolgenden aPTT-Bestimmung wird die Faktor IX-Aktivität zur entscheidenden Größe. Bei der turbidimetrischen Messung wird die Gerinnungszeit in Sekunden ermittelt und diese Zeit auf eine Standardkurve, die mit einem Normalplasma erstellt wurde, bezogen.

Transport: bei RT, Transportzeit kritisch (ab 6 h)

Normbereich: 60-120 %

Faktor X

Faktor X wird in der Leber in Abhängigkeit von Vitamin K gebildet. Er wird sowohl durch Faktor VIIa als auch durch Faktor IXa zu Faktor Xa aktiviert. Im Plasma finden sich 6-10 µg/ml, geringe Konzentrationen sind auch im Serum nachweisbar.

Biologische Halbwertszeit: 30-48 Stunden.

Transport: bei RT, max. Transportzeit kritisch (> 6 h)

Indikation: Differenzierung einer kombinierten pathologischen Thromboplastinzeit und aPTT, Verdacht auf Faktor X-Mangel bei hämorrhagischen Diathese, Therapiekontrolle bei Marcumartherapie, Einschätzung einer Leberfunktionsstörung

Methode: Patientenplasma wird mit einem Faktor X-Mangelplasma verdünnt. Dadurch wird die FX-Aktivität des Patientenplasmas in der nachfolgenden Thromboplastinzeitbestimmung zur bestimmenden Komponente. Bei der turbidimetrischen Messung wird die Gerinnungszeit in Sekunden ermittelt und diese Zeit auf eine Standardkurve, die mit einem Normalplasma erstellt wurde, bezogen.

Transport: bei Raumtemperatur max. Transportzeit kritisch (> 6 h)

Normbereich: 70-120 %

Faktor XI

Faktor XI (Rosenthal-Faktor) wird in der Leber gebildet. Er ist im Plasma an HMWK (siehe unten Fitzgerald Faktor) gebunden und Substrat von Thrombin und Faktor XIIa. Seine Plasmakonzentration beträgt ca. 5-9 µg/ml; geringe Konzentrationen sind auch im Serum nachweisbar.

Biologische Halbwertszeit: 70-90 Stunden.

Indikation: Abklärung einer verlängerten aPTT, Verdacht auf FXI-Mangel bei hämorrhagischen Diathese

Methode: Patientenplasma wird mit einem Faktor XI-Mangelplasma verdünnt. Dadurch wird die FXI-Aktivität des Patientenplasmas in der nachfolgenden aPTT-Bestimmung zur bestimmenden Komponente. Bei der turbidimetrischen Messung wird die Gerinnungszeit in Sekunden ermittelt und diese Zeit auf eine Standardkurve, die mit einem Normalplasma erstellt wurde, bezogen.

Normbereich: 60-130 %

Faktor XII

Faktor XII wird in der Leber gebildet. Gebunden wird er physiologisch an negativ geladenen Phospholipidoberflächen, aber auch an unphysiologischen Oberflächen wie Kollagen, Elastin, Kaolin oder Glas, an denen er auch aktiviert wird. Seine Plasmakonzentration beträgt ca. 10



Hämostaseologie

bis 50 µg/ml. Geringe Konzentrationen finden sich auch im Serum.

Faktor XIIa aktiviert einerseits Faktor XI, andererseits kommt es durch die Bildung des Kallikreins aus Präkallikrein gleichzeitig zu einer Aktivierung des fibrinolytischen Systems sowie des Kallikrein-Kinin-Systems.

Eine Verminderung führt zu einer verlängerten aPTT; Patienten mit verminderter Faktor XII-Konzentration haben jedoch keine Blutungsneigung, da die durch Faktor XII induzierte Aktivierung, bzw. Spaltung von Faktor XI durch Thrombin kompensiert wird.

Im Gegensatz zum seltenen angeborenen Faktor XII-Mangel wird ein erworbener Mangel u. a. gelegentlich bei Lebererkrankungen, erhöhtem Umsatz von Gerinnungsfaktoren bei Verbrauchskoagulopathien oder einem nephrotischen Syndrom beobachtet.

Biologische Halbwertszeit: 50-70 Stunden.

Indikation: verlängerte aPTT, Thrombosen

Methode: Patientenplasma wird mit einem Faktor XII-Mangelplasma verdünnt. Dadurch wird die Faktor XII-Aktivität des Patientenplasmas in der nachfolgenden aPTT-Bestimmung zur bestimmenden Komponente. Bei der turbidimetrischen Messung wird die Gerinnungszeit in Sekunden ermittelt und diese Zeit auf eine Standardkurve, die mit einem Normalplasma erstellt wurde, bezogen.

Normbereich: 60 – 140 %

Faktor XIII = fibrinstabilisierender Faktor

Faktor XIII wird in Leber und Megakaryozyten synthetisiert. Als Transglutaminase hat er die Funktion, das als Doppelstrang noch in Monochloressig lösliche in unlösliches Fibrin, welches als dreidimensionales Netzwerk entsteht, quervernetzen und so für einen stabilen Wundverschluss zu sorgen. Eine verringerte Neigung zu Thrombosen bei gleichzeitig erhöhtem Risiko für cerebrale Blutungen wird ferner durch eine bekannte Punktmutation im Gen des Faktor XIII (Fibrinstabilisierender Faktor) verursacht. Im Plasma sind bis zu 15 µg/ml vorhanden, im Serum ist er kaum noch nachweisbar. Ein Faktor XIII-Mangel wird durch die klassischen Globaltests nicht erfasst.

Biologische Halbwertszeit: 120-200 Stunden.

Indikation: Unklare Wundheilungsstörungen, Kontrolle einer Substitutionstherapie bei bekanntem FXIII-Mangel

Methode: Messtechnisch wird durch Zusatz von Thrombin Fibrin gebildet und damit Faktor XIII zu Faktor XIIIa aktiviert. Aktivierter Faktor XIII bildet dann aus einem glutaminhaltigen Peptidsubstrat Ammoniak, das photometrisch gemessen werden kann. Die Befundmitteilung erfolgt in Prozent der Norm.

Normbereich: 70-140 %

HMWK = Fitzgerald-Faktor

HMWK transportiert im Plasma Faktor XI und Präkallikrein. Es wird durch Kallikrein zu dem stark vasoaktiven Bradykinin abgebaut. In Venen wirkt es dilatorisch, in Bronchien, Pulmonalgefäßen und Koronararterien dagegen konstriktorisch. Verminderte HMWK führen zu einer verlängerten aPTT, wobei die betroffenen Patienten jedoch meist symptomfrei sind. Die Plasmakonzentration beträgt ca. 50-80 µg/ml.

Biologische Halbwertszeit: wenige Sekunden

Indikation: Abklärung einer verlängerten PTT

Methode: Patientenplasma wird mit einem HMWK-Mangelplasma verdünnt. Dadurch wird die HMWK-Aktivität des Patientenplasmas in der nachfolgenden aPTT-Bestimmung zur bestimmenden Komponente. Bei der turbidimetrischen Messung wird die Gerinnungszeit in Sekunden ermittelt und diese Zeit auf eine Standardkurve, die mit einem Normalplasma erstellt wurde, bezogen.

Normbereich: 70 – 130 %

Präkallikrein = Fletcher-Faktor

Präkallikrein wird in der Leber gebildet und ist im Plasma größtenteils an HMWK gebunden. Kallikrein entsteht durch Faktor XIIa. Bei einem Mangel von Präkallikrein kommt es zu einer verlängerten aPTT ohne klinische Symptomatik. Die Plasmakonzentration beträgt ca. 30-50 mg/ml, im Serum ist es noch nachweisbar.

Biologische Halbwertszeit: 100-120 Stunden.

Indikation: Abklärung einer verlängerten PTT

Methode: Patientenplasma wird mit einem Präkallikrein-Mangelplasma verdünnt. Dadurch wird die Präkallikrein-Aktivität des Patientenplasmas in der nachfolgenden aPTT-Bestimmung zur bestimmenden Komponente. Bei der turbidimetrischen Messung wird die Gerinnungszeit in Sekunden ermittelt und diese Zeit auf eine Standardkurve, die mit einem Normalplasma erstellt wurde, bezogen.

Normbereich: 80 – 120 %



Hämostaseologie

Hemmkörper gegen Gerinnungsfaktoren

Der pathologische Ausfall eines Gerinnungstests, eines Global-, Phasen- oder Faktorentests, kann nicht nur auf eine verminderte Aktivität, sondern auch auf die Anwesenheit eines Hemmkörpers zurückzuführen sein. Solche neutralisierenden, gegen spezielle Gerinnungsfaktoren gerichtete Hemmkörper können einmal bei der Hämophilie, aber auch bei einer Reihe anderer Erkrankungen beobachtet werden.

Bei schweren Hämophilien muss der entsprechend verminderte Faktor regelmäßig substituiert werden. Durch die regelmäßige Zufuhr eines solchen immunogen wirkenden Proteins kann es bei ca. 10 % der Patienten zur Bildung spezifischer Antikörper gegen diese Faktoren kommen, sodass deren Aktivität gehemmt wird. Dies bezeichnet man als Hemmkörper-Hämophilie.

Neutralisierende Hemmkörper können jedoch auch bei anderen Erkrankungen auftreten. Dazu gehören Infektionen, M. Crohn, Colitis ulcerosa und auch Medikamentenallergien z. B. gegen Penicillin. Am häufigsten sind solche Hemmkörper gegen Faktor VIII gerichtet. Die klinischen Symptome sind vielfältig, bei entsprechender Blutungsbereitschaft sollte mit Immunsuppressiva therapiert werden.

Plasmaaustauschversuch

Bei einer verminderten Faktor VIII- Aktivität, aus welcher Ursache auch immer, ist die PTT verlängert, entsprechend ist auch die Faktor VIII-Einzelbestimmung vermindert. Wenn man nun 4 Teile Patientenplasma und ein Teil Normalplasma mischt, so hat dieses Mischplasma einen Faktor VIII-Gehalt von mindestens 20 %. Die PTT reagiert auf Faktorenmängel jedoch recht unempfindlich, das heißt, bei einem Faktor VIII-Gehalt von 20 % dieses Mischplasmas würde sich eine Normalisierung der PTT ergeben. Befinden sich jedoch Hemmkörper im Patientenplasma, inhibieren diese sofort den zugefügten Faktor VIII, so dass sich eben keine Normalisierung ergibt.

„Gerinnungshemmende“ Parameter

Eine verstärkte Neigung zu Thrombosen, Thromboembolien oder Arteriosklerose wird unter anderem durch bekannte Punktmutationen in den Genen für Faktor II (Prothrombin, 20210A), Faktor V (Proakzelerin), GP-Ia (Plättchen-Glykoprotein Ia, Kollagenrezeptor), GP-

IIIa (Plättchen-Glykoprotein IIIa, Fibrinogenrezeptor HPA1-a/b), MTHFR (Methylentetrahydrofolat-Reduktase), und PAI (Plasminogenaktivator-Inhibitor) verursacht, die molekularbiologisch nachgewiesen werden können.

Antithrombin-III

Bei AT-III- Werten unter 70 % besteht eine erhöhte Gefahr von Thrombosen. Liegt der Spiegel gar unter 50 %, sind relativ regelmäßig thromboembolische Ereignisse zu beobachten. Solche niedrigen AT-III- Werte können angeboren, aber auch bei Lebererkrankungen und nephrotischem Syndrom erworben sein.

Das Antithrombin in der zu messenden Probe inaktiviert zusammen mit dem im Reagenz befindlichen Heparin ebenfalls vorgelegten aktivierten Faktor X (Faktor Xa). Verbleibender Rest-Faktor Xa wird photometrisch bestimmt und ist umgekehrt proportional zur AT-Aktivität. Als immunologische Bestimmung bildet Antithrombin der Probe mit einem spezifischen Antikörper Immunkomplexe. Die dadurch entstehende Trübung wird nephelometrisch oder turbidimetrisch gemessen und ist der Konzentration, nicht der Aktivität proportional.

Normbereich: größer 80 %

Protein C

Das Patientenplasma wird verdünnt und durch Zusatz eines Schlangengifts aktiviert. Das aktivierte Protein C aus dem Patientenplasma wird also mit einem Protein C freien Mangelplasma inkubiert und baut, abhängig von seiner Aktivität, die Faktoren V und VIII ab. Man prüft den Gerinnungsablauf auf dem endogenen Wege mittels PTT-Reagenz und Calcium-Ionen. In Abhängigkeit von der Protein C-Aktivität ergeben sich mehr oder weniger stark verlängerte Messzeiten.

Entsprechend dem Mangel an AT-III liegt auch bei Patienten mit einer verminderten Protein-C-Aktivität ein erhöhtes Thromboserisiko vor. Diese verminderte Aktivität kann angeboren sein, aber auch bei Leberfunktionsstörungen oder Marcumar- Therapie (Protein C wird Vitamin- K abhängig gebildet, Marcumarnekrose) erworben sein.

Normbereich: größer 60 %

Hämostaseologie

Protein S

Protein S ist ein ebenfalls Vitamin K-abhängiges Protein, das als Kofaktor des aktivierten Protein C (APC) die Inaktivierung der Faktoren Va und VIIIa beschleunigt. Dadurch hat auch Protein S eine Inhibitorfunktion im Gerinnungssystem. Zur Messung wird Patientenplasma zusammen mit Protein-S-Mangelplasma, aktiviertem Protein C und aktiviertem Faktor V inkubiert. Die durch Calciumchlorid ausgelöste Gerinnungszeit wird gemessen und ist ein Maß für die Protein S-Aktivität.

Normbereich: größer 65 %

APC-Resistenz

Die APC-Resistenz ist in der Regel angeboren und entsteht durch eine Punktmutation des Faktor V (Faktor V Leiden). Bedingt durch diese Veränderung kann aktiviertes Protein C den mutierten Faktor Va nicht spalten. Menschen, die daran leiden, sind anfälliger für Thrombose, da die gerinnungshemmende Wirkung des so genannten aktivierten Proteins C, kurz gesagt APC, geschwächt wird. Das Risiko, eine APC-Resistenz zu haben, steigt, wenn beide Elternteile den Gendefekt vererben. Eine pathologische APC-Resistenz findet sich bei 20-50 % aller jüngeren Patienten mit einer Thrombose und bedeutet bei Einnahme oraler Kontrazeptiva ein 30-fach erhöhtes Risiko für Thromboembolien.

Zur Bestimmung wird Patientenplasma mit Faktor V-Mangelplasma gemischt und dann die PTT mit und ohne Zugabe einer definierten Protein-C-Menge gemessen. Das Ergebnis wird als Ratio angegeben. Eine orale Antikoagulantientherapie mit Vitamin K-Antagonisten beeinflusst das Ergebnis nicht, hohe Heparinspiegel und hochtitrige Antiphospholipidantikörper hingegen schon.

Normbereich: kleiner 1,8

Faktor V-Mutation

Eine pathologische APC-Resistenz ist meist auf eine heterozygote oder homozygote Faktor V-Leiden-Mutation zurückzuführen. Andere Polymorphismen des Faktors V können die APC-Resistenz ebenfalls beeinflussen. Daher kann eine molekularbiologische Untersuchung auf die Leiden-Mutation die Bestimmung der APC-Resistenz nicht vollständig ersetzen.

Faktor II-Mutation

Eine Faktor II-Mutation, in deren Folge es zu einer erhöhten Prothrombin-Aktivität im Plasma kommt, findet sich bei ca. 3 % der Bevölkerung, bzw. 18 % von Patienten mit familiärer Thrombophilie. Die Faktor II-Mutation führt zu einer erhöhten Prothrombinkonzentration mit ebenfalls erhöhter Thromboseneigung im venösen und arteriellen Bereich. Der Nachweis erfolgt wie der der Faktor V-Mutation mittels PCR.

Faktor XII

Faktor XII ist im Gerinnungssystem das Bindeglied zwischen Gerinnung und Fibrinolyse. Ein Faktor XII-Mangel kann eine Verlängerung der PTT bedingen, ist aber nie mit einer Blutungsneigung verbunden.

Phospholipidantikörper, Lupus-Antikörper

Phospholipid-Antikörper (APA) kommen bei einer Vielzahl von Autoimmunerkrankungen, insbesondere beim Lupus Erythematodes (LE) und der primär biliären Cirrhose (PBC) vor. Die beschriebenen Antikörper sind aber auch mit weiteren Symptomen assoziiert. Obwohl Phospholipid-Antikörper also in vitro eine verlängerte „Gerinnung“ bedingen, führen sie in vivo zu einer Thromboseneigung.

Das sogenannte "Primäre Antiphospholipid-Syndrom" betrifft insbesondere schwangere Patientinnen mit habituellen Aborten, Präeklampsie oder tiefen Beinvenenthrombosen. Kleine Thrombosen in den Venen und Arterien unterbinden dabei eine ausreichende Blutversorgung der betroffenen Organe. APA-positive Patienten zeigen auch häufig eine generelle Thromboseneigung, dadurch bedingte gehäufte Miniinfarkte sowie eine entsprechende neurologische Symptomatik. Auch bei gesunden Menschen können hin und wieder APA nachgewiesen werden. Meist handelt es sich bei diesen Personen um Verwandte von Patienten mit einem Antiphospholipid-Syndrom, was darauf hinweist, dass es sich hier um eine zumindest teilweise erbliche Erkrankung handelt. Auch diese Personen weisen ein erhöhtes Risiko für thrombotische Ereignisse auf.

Das Lupusantikoagulanz, benannt nach seinem häufigen Auftreten bei Patienten mit LE, entspricht den Phospholipid-Antikörpern und wird durch eine verlängerte PTT oder den „Diluted



Hämostaseologie

Russel's Viper Venom (DRVVT)“-Test nachgewiesen.

Das Schlangengift der *Vipera russelli* aktiviert direkt die Faktoren X und V. Dieses führt in einer Calcium- und Phospholipidantikörper-abhängigen Reaktion zu einer Umwandlung von Prothrombin in Thrombin, das dann die Gerinnung auslöst. In Anwesenheit von Lupusantikoagulanzen (LA) wird die Thrombinbildung verzögert. Der DRVVT-Test umgeht den Faktor VII des extrinsischen sowie die Kontakt- und anti-hämophilen Faktoren des intrinsischen Systems (XII, XI, IX, VIII) und ist daher sensitiver und spezifischer als eine lupusempfindliche PTT.

Indikation: Screening-Test auf LA, immer in Kombination mit Phospholipidantikörpern. Pathologisch bei LA, aber auch bei einem Mangel an Faktor X, V oder II, oder Fibrinogen.

Homocystein

Ein erhöhter Homocysteinspiegel wird für die Entwicklung von Gefäßerkrankungen verantwortlich gemacht; bereits bei nur gering erhöhten Werten steigert sich das Risiko für Atheroskleroseerkrankungen um ein Vielfaches. Die Bestimmung erfolgt immunologisch.

Faktorenerhöhungen als Thromboseursache

Hyperkoagulabilitätsindex

Bei erhöhten Aktivitäten der Faktoren II, VII und X sollten die Aktivitäten der Faktoren IX, XI sowie die des Antithrombins zusätzlich bestimmt werden, um einen präthrombotischen Zustand bzw. eine Thrombophilie zu erkennen. Bewährt hat sich die Ermittlung des sog. Hyperkoagulabilitätsindex, der als Quotient aus den Aktivitäten der Gerinnungsfaktoren X und II zur Aktivität des Antithrombins gebildet wird.

Faktor II

Eine angeborene Erhöhung wird bei der thrombogenen Prothrombinmutation G20210A beschrieben, diese ist wegen der starken Überlappung mit dem Normbereich zur Differentialdiagnose jedoch nicht geeignet.

Faktor VIII

Eine dauerhaft gesteigerte Faktor VIII-Aktivität ist als Risikofaktor für Thrombosen mittlerweile gut belegt. Da sich der Faktor VIII wie ein Akutphasenprotein verhält, ist ein einmaliges

Ergebnis jedoch wenig aussagekräftig, insbesondere wenn es während eines stationären Aufenthalts erhoben wird. Bei Lebererkrankungen ebenfalls häufig erhöht.

Eine Erhöhung des von Willebrand-Faktors gilt als Marker einer Endothelaktivierung und deutet vor allem auf ein erhöhtes Risiko für arterielle Verschlüsse hin. Auch dauerhaft erhöhte Fibrinogenwerte gehen mit einem vermehrten Auftreten vor allem von arteriellen Thrombosen einher. Von Willebrand-Faktor und Fibrinogen sind ebenfalls Akutphasenproteine, so dass hier die gleichen Einschränkungen gelten wie beim Faktor VIII. Die zusätzliche Bestimmung des CRP kann in diesem Zusammenhang sinnvoll sein.

Faktor IX und Faktor XI

Dauerhaft erhöhte Werte dieser Faktoren sollen nach neueren Erkenntnissen ebenfalls zu einem erhöhten Thromboserisiko führen.

Verfahren zur Erfassung der fibrinolytischen Aktivität

Durch Fibrinolyse werden alle Globalteste beeinflusst. Recalcifizierungszeit und PTT sind verlängert, der Quick ist vermindert. Die Thrombinzeit ist ebenfalls verlängert, da einmal das Fibrinogen durch Plasmin ebenfalls abgebaut wird und die Spaltprodukte die Fibrinpolymerisation hemmen. Entsprechend wird auch die Reptilasezeit, die zwar Heparin unempfindlich ist, durch Spaltprodukte verlängert.

Ein bereits lange bekannter Globaltest zur Erfassung der fibrinolytischen Aktivität ist die sog. Euglobulin-Lyse-Zeit. Dabei macht man sich die Tatsache zunutze, dass in Plasma, das man bei 0 Grad mit schwacher Essigsäure verdünnt, bei einem pH von 5,0 - 5,5 eine Proteinfraction ausfällt, die man als Euglobuline bezeichnet. In diesem Niederschlag befindet sich Fibrinogen, Plasminogen, Plasminogenaktivatoren und vor allem eben eventuell freies Plasmin, während die Inhibitoren im Überstand verbleiben. Diese Euglobulinfraktion wird mit Thrombin zur Gerinnung gebracht; gemessen wird, wie schnell die Plasminogenaktivatoren und das vielleicht bereits vorhandene Plasmin das Gerinnsel wieder lysieren kann. Diese Zeit nach der Thrombinzugabe wird als Euglobulin-Lyse-Zeit bezeichnet. Bei schwerer Hyperfibrinolyse, wenn viel Plasmino-

Hämostaseologie

genaktivator in der Probe ist, erfolgt die Auflösung des Gerinnsels innerhalb kürzester Zeit, die Euglobulin-Lyse-Zeit ist also bei Hyperfibrinolyse verkürzt. Der Test ist nur noch historisch von Interesse.

Fibrin-, Fibrinogenspaltprodukte

Der spezifische Nachweis von Spaltprodukten kann mittels immunologischer Methoden erfolgen. Latexpartikel werden mit Antikörpern beschichtet, die gegen die Spaltprodukte X, Y, D und E gerichtet sind. Diese inkubiert man mit der Patientenprobe und es kommt zu Agglutination der Latexsuspension.

Die Spaltprodukte X, Y, D und E können sowohl beim Fibrinogen- als auch beim Fibrinabbau entstehen. Daher können diese beiden Möglichkeiten nicht unterschieden werden. Somit kann beim positiven Testausfall keine Aussage gemacht werden, ob diese Spaltprodukte aus dem Fibrinogen ohne vorherige Fibrinbildung entstanden sind (primäre Hyperfibrinolyse) oder als Folge einer verstärkten intravasalen Gerinnung entstanden sind. Die Untersuchung ist heute durch die Bestimmung von D-Dimer ersetzt worden.

D-Dimer

Wichtigster Test zur Bestimmung der fibrinolytischen Aktivität ist der immunologische Nachweis des **Fibrinospaltproduktes D-Dimer**. D-Dimer entsteht ausschließlich bei der Lyse von bereits quervernetztem Fibrin. Zum Nachweis dieses D-Dimer dienen wieder Latexpartikel, die mit einem Antikörper beschichtet sind. Beim Vorhandensein von D-Dimer in der Probe ergibt sich wieder eine Agglutination der Latexsuspension.

Ein positiver Ausfall ist ein sicheres Zeichen für die Lyse von Fibrin, das als Folge einer intravasalen Gerinnung wie z. B. Thrombosen oder einer Verbrauchskoagulopathie entstanden ist. D-Dimer ist daher zusammen mit einer Thrombozytopenie der sicherste Hinweis auf eine Verbrauchskoagulopathie. Bei der Interpretation der Befunde ist unbedingt zu beachten, dass die Bestimmung sehr sensitiv, aber nicht sehr spezifisch ist. Gerade geringgradig erhöhte Befunde sollten daher im Verlauf betrachtet werden.

Plasminogen, tissue-Plasminogen Aktivator

Plasminogen ist die inaktive Vorstufe von Plasmin. Plasmin lysiert Fibrin und Fibrinogen. Wichtigster Aktivator des Plasminogens ist das tissue-Plasminogen Aktivator (t-PA). Damit ist t-PA für die Thrombolyse von entscheidender Bedeutung. Die Regulation des t-PA Spiegels erfolgt über Inhibitoren. Wichtigster Inhibitor des t-PA's ist der Plasminogen-Aktivator-Inhibitor (PAI). Hohe PAI-Werte inaktivieren somit die Fibrinolyse und induzieren eine Thromboembolie.

Verbrauchskoagulopathie

Die Verbrauchskoagulopathie ist kein eigenständiges Krankheitsbild, sondern eine pathologische Veränderung des Hämostasesystems, die in Folge verschiedener Erkrankungen auftreten kann. Gewöhnlich bleibt die Gerinnung auf den Ort der Verletzung begrenzt. Bei einigen Erkrankungen kann es jedoch generalisiert zu einer Mikrothrombosierung kommen, die zu einem Verbrauch von insbesondere Fibrinogen, Faktor V und VIII führt und dadurch lokal zu Mikroembolisierungen, einem generalisierten Mangel an Thrombozyten und anderen Gerinnungsfaktoren sowie einer reaktiven Hyperfibrinolyse führt.

Bei einer Operation an Geweben mit einem hohen Anteil an Aktivatoren der Fibrinolyse wie Uterus oder Prostata kann es zu einer gesteigerten Plasminaktivität kommen, so dass eine primäre Hyperfibrinolyse entsteht. So kann es ebenfalls zu einer hämorrhagischen Diathese kommen.

Substitution von Gerinnungsfaktoren

Bei $\frac{2}{3}$ der Störungen des Gerinnungssystems handelt es sich um Thrombozytopenien, bzw. -pathien, sehr selten um Vasopathien, bei ca. 5% dem v. Willebrand-Syndrom und nur bei $\frac{1}{3}$ um Koagulopathien. Vom überwiegenden Teil der plasmatischen Gerinnungsfaktoren ist die Leber als Bildungsort bekannt. Bis heute ist man jedoch nicht in der Lage, den Leberstoffwechsel so zu beeinflussen, um die Syntheseleistung der Gerinnungsfaktoren verbessern zu können. Da die Gerinnungsfaktoren durch das Gewebe diffundieren, richtet sich die Dosierung nach dem Körpergewicht. Dabei lässt sich folgender Erfahrungssatz ableiten:



Hämostaseologie

Eine Einheit eines Faktors pro Kilogramm Körpergewicht erhöht die Aktivität um 1 %. Eine Einheit ist die Aktivität von 1 ml frischem Plasma einer gesunden Normalperson.

Im praktische Rechenbeispiel bedeutet das:

Will man einem Patienten mit Hämophilie A Faktor VIII von 0 auf 60% anheben, braucht man 60 E/kg Körpergewicht. Bei 70 kg benötigt man also 4200 Einheiten, das entspricht 4200 ml Plasma. Hier stößt man also schnell an die Grenzen der Therapie. Bis 1950 wurden solche plasmatischen Gerinnungsstörungen weitgehend mit Plasma- und Bluts substitution behandelt. Erst die Kenntnis der Separation bestimmter Plasmafraktionen führte zu Entwicklung hochkonzentrierter Präparate. Einzelheiten der Therapie mit Plasmafraktionen, bzw. hochgereinigten Komponenten würden hier zu weit führen..

Anwendungen in der Praxis

Bei Patienten mit spontanen Thrombosen oder bei Rezidiven sollte eine entsprechende Gerinnungsdiagnostik zum Ausschluss bzw. Nachweis einer hereditären Thrombophilie erfolgen. Das Screening erfasst die Untersuchung auf die APC-Resistenz, fast immer basierend auf einer Faktor V-Mutation, auf eine Faktor II-Mutation, auf einen Antithrombin-III-Mangel, einen Protein-C-, einen Protein S-Mangel, Phospholipid-Antikörper, Faktor VIII und XII, gelegentlich zusätzlich Lp(a), Homocystein und die MTHFR-Mutation. Bei der Thrombophiliediagnostik muss berücksichtigt werden, dass eine bestehende Marcumarisierung zu falsch niedrigen Werten bei Protein C und S führt. Aufgrund der langen Halbwertszeit von Marcumar sollte die Untersuchung deshalb frühestens zwei Wochen nach Beendigung der Antikoagulation durchgeführt werden. Ist ein Absetzen der Antikoagulation nicht vertretbar, muss auf den Nachweis von Protein C und S verzichtet werden.

Bei Nachweis einer hereditären Thrombophilie sollten grundsätzlich auch Familienangehörige, d. h. Geschwister, Eltern und Kinder der Betroffenen, untersucht werden.

Die Frage, ob bei jungen Frauen vor Einnahme der Pille grundsätzlich ein Screening auf eine APC-Resistenz durchgeführt werden sollte, wird kontrovers diskutiert.

Bekannt ist bei einer verstärkten Thromboseneigung ein erhöhtes Risiko für Spontanaborte. Bei ca. 25% aller Patientinnen mit spontanen Aborten oder anderen Fertilitätsproblemen werden Blutgerinnungsstörungen gefunden. Schwangerschafts-Komplikationen unklarer Ursache sind daher Indiz für eine Thrombophilie. Häufigste Ursache ist die Faktor-V-Mutation. Mit niedermolekularen Heparinen wie Enoxaparin können während der Schwangerschaft Komplikationen verhindert werden. Daher werden solche Patientinnen, sobald die Schwangerschaft festgestellt wird, mit einem niedermolekularen Heparin behandelt werden. Kontrollen des Blutbildes und der Aktivitätsparameter der Gerinnung sind mindestens alle vier Wochen zu empfehlen.

Die Therapie wird bis sechs Wochen nach der Entbindung fortgeführt, da das Thromboserisiko auch postpartal gesteigert ist.

HIT Typ II

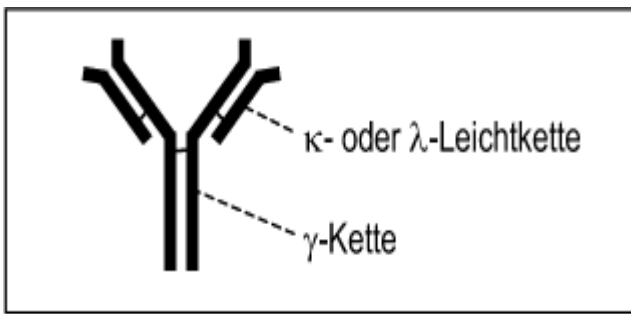
Labordiagnostisch findet man bei der Heparin-induzierten Thrombozytopenie Antikörper, die gegen den Heparinplättchenfaktor 4-Komplex gerichtet ist. Diese Antikörper entstehen während einer Therapie mit hochmolekularen Heparinen und sind frühestens 3 bis 6 Tage nach Beginn einer Heparintherapie im Plasma der Patienten nachweisbar. Heparin findet in zwei Formen in der medizinischen Therapie Verwendung, als hochmolekulare und niedermolekulare Zubereitung.

Eine Heparin-induzierte Thrombozytopenie tritt in bis zu 5 % der Fälle bei Patienten auf, die mit hochmolekularem, unfraktioniertem Heparin behandelt werden. Bei der Behandlung mit niedermolekularen Heparinen sind es weniger als 1 %. Bei positivem Testausfall muss das Heparin umgehend abgesetzt werden.

Immunologie
Immunglobuline

Das Immunsystem kann körperfremde Erreger, die Antigene, erkennen und stellt zu ihrer Abwehr spezifische Antikörper, Immunglobuline, her. Diese unterscheiden sich in ihrem Aufbau und in ihrer Funktion voneinander.

Jeder Antikörper besteht aus zwei identischen Schwereketten (heavy chains) und zwei identischen Leichtketten (light chains), die durch kovalente Disulfidbrücken zu einer Ypsilon-förmigen Struktur miteinander verknüpft sind. Das Molekulargewicht beträgt zwischen 150.000 kD und 970.000 kD.



Schematisches Beispiel für einen IgG-Antikörper

Die beiden Leichtketten sind je nach Organismus und Immunglobulin-Subklasse entweder vom Typ kappa oder lambda. Sie bilden zusammen mit den oberhalb der Gelenkregion (hingeregion) liegenden Anteil der schweren Ketten mit den Unterklassen G, A, M, D und E das Antigenbindende Fragment Fab, das enzymatisch mit Hilfe von Papain von dem darunterliegenden kristallinen Fragment Fc abgespalten werden kann. Am Fab-Fragment verbinden sich die Antikörper an ihrem einen Ende mit dem zu bekämpfenden Antigen. Am anderen Ende, am Fc-Fragment docken sie an körpereigene Abwehrzellen wie Granulozyten, Monozyten und Lymphozyten an, die dadurch die Fremdkörper unschädlich machen und den Organismus so vor Infektionen schützen.

Es gibt die fünf verschiedenen Klassen von Immunglobulinen G, A, M, E und D, die sich nach ihrem Wirkungsort und nach ihrer Funktion einteilen lassen. Die Bestimmung von IgG, IgA und IgM erfolgt nephelometrisch oder turbidimetrisch, die von IgD und IgE mittels Enzymimmunoassay.

Im Einzelnen erfolgt die Antikörperabwehr über folgende Mechanismen:

Durch die Bindung des Antigens wird dieses blockiert und kann seine toxische Wirkung nicht mehr entfalten. Unter Opsonierung versteht man das Einhüllen von Krankheitserregern und Fremdpartikeln mit Antikörpern, womit diese das Bakterium markieren. Die konstante Fc-Region des Antikörpers, der an das Antigen gebunden hat, wird von Phagozyten erkannt oder aktiviert das Komplementsystem. An körpereigene Zellen gebundene Antikörper können NK-Zellen („Natürliche Killer-Zellen“) aktivieren, welche fremde Antigene dann abtöten.

IgG

Das IgG, ca. 75 Prozent der Gesamtimmunglobuline, wird bei einer Erstinfektion erst nach einigen Wochen gebildet. Der Nachweis von spezifischen IgG-Antikörpern spricht immer für einen bereits länger zurückliegenden Kontakt mit dem fraglichen Erreger; es ist die Antikörperklasse, die auch nach Impfungen gebildet wird und deren Nachweis dann bei dem gewünschten Immunschutz möglich ist (z. B. Masern, Mumps, Röteln etc.).

IgG befindet sich überwiegend im Plasma und besteht aus vier Subklassen. IgG tritt als einziges Immunglobulin von der mütterlichen Blutbahn in den Blutkreislauf des ungeborenen Kindes und gewährt so einen wichtigen Infektionsschutz für das Neugeborene sogar über die Geburt hinaus.

Verminderte Werte finden sich bei angeborenen Immunglobulinmangel-Syndromen sowie erworbene Immunglobulinmangel-Syndrome (Immunglobulinverlust-Syndrome, Erkrankungen des Knochenmarks, Tumoren des lymphatischen Systems).

Erhöhte Werte mit polyklonaler Immunglobulinvermehrung werden bei chronischen Infektionen und Autoimmunerkrankungen erwartet. Erhöhte Werte mit monoklonaler Immunglobulinvermehrung sprechen für eine monoklonale Gammopathie.

Normbereich: 700 bis 1600 mg/dl

IgG-Subklassen

Die Bestimmung der Immunglobuline (IgG, IgA, IgM) gehört mittlerweile zur Routinediagnostik bei Patienten mit unklaren rezidivierenden In-

Immunologie

fektionen. Aber auch bei unauffälligen Gesamtimoglobulinkonzentrationen kann ein selektiver Mangel einer IgG-Subklasse die Anfälligkeit für Infektionen erhöhen. Humanes Immunglobulin G besteht aus vier genetisch determinierten Subklassen, die sich hinsichtlich ihrer biologischen Funktionen unterscheiden und deren Mangel zu unterschiedlichen Krankheitsbildern führen kann. Ursächlich hierfür ist die Struktur des Antigens sowie die Dauer der Antigenexposition, die eine unterschiedliche Subklassenantwort induziert. IgG2 wird vornehmlich gegen bekapselte Bakterien, IgG1 und IgG3 gegen Fremdproteine gebildet. IgG4 steigt während einer Hyposensibilisierung an und hat hier eine protektive Bedeutung.

Patienten mit einem Mangel an IgG 2 erkranken häufig an bronchopulmonalen Infektionen durch *Hämophilus influenzae* oder Pneumokokken. Obwohl diese Patienten in der Lage sind, Antikörper der Klasse IgG1 zu bilden, führt der Mangel an IgG2 zu einer Persistenz dieser Erreger.

Patienten mit einem Mangel an IgG1 oder 3 erkranken häufig an gastrointestinalen oder pulmonalen Infektionen ohne spezifisches Erregerspektrum. Darüber hinaus kann die Bestimmung der IgG-Subklassen zur Differentialdiagnose und Verlaufskontrolle von monoklonalen Gammopathien herangezogen werden. IgG-Subklassendefekte sind zudem bei chronisch obstruktiven Atemwegserkrankungen sowie einer Reihe von Autoimmunerkrankungen beschrieben. Eine Bestimmung der IgG-Subklassen empfiehlt sich bei folgenden Indikationen: Patienten mit häufigen Infektionen von *Hämophilus influenzae* oder Pneumokokken, Patienten mit unklaren IgG-Mangelzuständen, Patienten mit rezidivierender Sinusitis oder Otitis media, Patienten mit monoklonalen Gammopathien, Patienten während einer Hyposensibilisierungstherapie, Patienten mit unklaren chronischen Atemwegserkrankungen.

Ist in Kombination mit einer Infektneigung – gerade im Kindesalter – ein IgG-Subklassenmangel gesichert, kann ein Mangel an spezifischen Antikörpern vermutet werden und eine IgG-Substitutionstherapie erwogen werden.

Die Normbereiche der Subklassen sind altersabhängig.

IgA

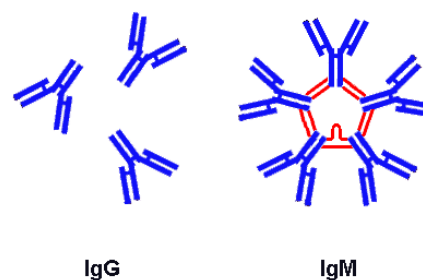
IgA, Molekulargewicht zwischen 160.000 und 385.000 kD wird im Blut und allen Sekreten vorgefunden. Seine Funktion besteht vor allem in der örtlichen Abwehr von Fremdkörpern auf den Schleimhäuten. Häufig werden Krankheitserreger und Allergene schon durch IgA abgefangen und neutralisiert. Dringen die Erreger aber tiefer ein, kommt es zu einer Immunreaktion. Neugeborene bekommen IgA aus der Muttermilch.

Der Nachweis von spezifischen IgA-Antikörpern spricht für eine etwas länger zurückliegende Infektion und wird nur selten eingesetzt, da eine Unterscheidung zwischen frischer und länger zurückliegender Infektion in der Regel bereits mit dem Nachweis von IgM und IgG gelingt.

Verminderte Werte finden sich bei angeborenen sowie erworbenen Immunglobulinmangel-Syndromen (Immunglobulinverlust-Syndromen, Erkrankungen des Knochenmarks, Tumoren des lymphatischen Systems).

Erhöhte Werte mit polyklonaler Immunglobulinvermehrung treten bei chronischen Infektionen und Autoimmunerkrankungen auf. Erhöhte Werte mit monoklonaler Immunglobulinvermehrung findet man bei monoklonalen Gammopathien.

Normbereich: 700 bis 400 mg/dl



© BIO-RAD LABORATORIES
IgG (Monomer)- und IgM (Pentamer)-Antikörper (Mit freundlicher Genehmigung der Fa. Bio-Rad Laboratories)

IgA-Subklassen

IgA findet sich in der Regel als Dimer und kommt auf allen Schleimhautoberflächen des Gastrointestinal-, des Pulmonal- und des Urogenitaltraktes vor. Ein IgA-Mangel ist eines der häufigsten Antikörpermangelsyndrome. Personen mit IgA-Mangel sind häufig beschwerdefrei, können aber auch eine gehäufte Infektanfälligkeit, Atopien und Autoimmunerkrankun-

Immunologie

gen aufweisen. Etwa 20 % der Patienten mit selektivem IgA-Mangel haben ebenfalls einen IgG Subklassen-Mangel.

In Körpersekreten ist das Verhältnis der beiden Subklassen IgA1 zu IgA2 ungefähr gleich hoch, im Serum etwa 9 : 1.

Rezidivierende, sinopulmonale Infektionen mit *Haemophilus sp.*, *Neisseria sp.* und *Clostridium sp.* sind häufig mit einem Mangel an IgA2, assoziiert.

Erhöhte IgA1-Konzentrationen wurden bei Schönlein-Henoch und bei der primären IgA-Nephropathie beschrieben, während bei Lebererkrankungen beide IgA-Subklassen erhöht sind.

IgM

Als Reaktion auf das Eindringen eines fremden Erregers in den Organismus reagiert der Körper als erstes mit der Produktion von Immunglobulin M (IgM). IgM ist ein Pentamer, das fünf Protein-Untereinheiten besteht. IgM-Moleküle sind daher groß (ca. 970.000 kD) und daher im Gegensatz zu IgG-Antikörpern nicht plazentagängig. Der Nachweis von spezifischen IgM-Antikörpern bei infektionsserologischen Fragestellungen spricht in der Regel für eine frische Infektion.

Normbereich: 40 bis 230 mg/dl

IgD

IgD-Antikörper liegen gemeinsam mit IgM-Antikörpern auf der Zellmembran von peripheren B-Zellen als Antigenrezeptoren vor. Seine genaue Funktion und Bedeutung ist letztlich nicht bekannt. Vermutlich spielt es bei der Aktivierung der B-Lymphozyten eine Rolle, da es auf der Oberfläche der B-Lymphozyten lokalisiert ist.

Indikationen zur Bestimmung bestehen beim seltenen Hyper-IgD-Syndrom sowie in der Verlaufskontrolle des ebenfalls sehr seltenen Multiplen Myelom vom IgD-Typ.

IgD wird im Vergleich zu anderen Antikörpern leicht durch Plasmaproteasen in Fragmente gespalten. Daher wird der Zusatz von Proteaseinhibitoren (z. B. Benzamidin) und Natriumazid und eine Lagerung von maximal 48 Stunden bei 2 – 8 °C empfohlen. Für eine längere Lagerung sind die Proben bei mindestens -20°C einzufrieren.

Normbereich: 2 bis 100 U/ml



Immunologie

Allergien

Allergische Erkrankungen erfahren weiterhin in industrialisierten Ländern eine Steigerung der Prävalenz. Vor allem bei Kindern stieg die Prävalenz zwischen 1980 und 1996 in den USA von 3,6 auf 6,2 %, die Asthmaprävalenz in allen Altersgruppen beträgt ca. 12 %. In Deutschland schätzt man die Zahl der sensibilisierten Menschen auf 40 Millionen. Eine Allergie ist die spezifische Änderung der individuellen Immunitätslage im Sinne einer nicht natürlichen Überempfindlichkeit. Grundlage für die Entstehung einer Allergie ist der Kontakt und die damit mögliche Sensibilisierung gegen ein bestimmtes Allergen.

Pathophysiologisch werden folgende Allergietypen unterschieden:

Typ I: Allergien von Soforttyp

Typ II: Zytotoxische Reaktion

Typ III: Immunkomplexbildung

Typ IV: Zelluläre Immunreaktion

Typ I: Soforttyp

Beim Soforttyp tritt die Symptomatik unmittelbar im Anschluss an den Allergenkontakt auf; ca. 90 % der allergischen Reaktionen zählen zu diesem Typ, unter anderem allergische Rhinitis, Nahrungsmittelallergien, Nesselsucht und Asthma. Im Mittelpunkt der pathophysiologischen Reaktionen vom Soforttyp stehen die sich überall im Körper befindlichen Mastzellen, speziellen Leukozyten, die Histamin enthalten. Mastzellen sind basophile Granulozyten, die sich im Gewebe festgesetzt haben und nicht mehr zirkulieren. In einer ersten Reaktion wird der Organismus mit dem Allergen sensibilisiert, in dem sich IgE-Antikörper gegen das Allergen mit den Mastzellen verbinden. Beim erneuten Kontakt mit dem Allergen binden die sich auf den Mastzellen befindlichen IgE-Antikörper das Allergen und setzen dabei das Histamin aus den Mastzellen frei. Durch den Histamineffekt kommt es zu einer Weitung der Blutgefäße, es bilden sich Ödeme und Blasen, Juckreiz und Atemnot können auftreten. Betrifft diese Reaktion den gesamten Organismus, kann dies zu einem anaphylaktischen Schock mit Blutdruckabfall, Verengung der Bronchien und Kehlkopfschwellung führen.

Typ II: Zytotoxische Reaktion

Bei der zweiten Form der allergischen Reaktion, der zytotoxische Reaktion, kommt es zu einer direkten Zellschädigung, da diese durch IgG- oder IgM-Antikörper direkt über eine Aktivierung des Komplementsystems angegriffen wird.

Allergische Erkrankungen, die zum Typ II zählen, sind u.a. bestimmte hämolytische Anämien, die thrombozytopenische Purpura, die Agranulozytose und allergische Reaktionen im Rahmen von Bluttransfusionen.

Typ	Pathomechanismus	Diagnostik im Labor	Klinische Beispiele
Typ I	IgE, Histaminfreisetzung aus Mastzellen und Basophilen (Sofortreaktion), Leukotriensynthese (Spätreaktion)	Pricktest Spez. IgE im CAP-RAST ggf. Basophilen-Degranulationstest (BDT)	Allergische Rhinitis, Nahrungsmittelallergien, Asthma, Urtikaria, Anaphylaxie
Typ II	Antikörper-vermittelte zytotoxische Reaktion		Autoimmunhämolytische Anämien, idiopathische thrombozytopenische Purpura, Agranulozytose
Typ III	IgG-Antikörper gegen lösliche Antigene und Allergene, Immunkomplexbildung und Komplementaktivierung	Spez. IgG im CAP-RAST	Allergische Alveolitis (z.B. Vogelhalterlung, Farmerlung), Vaskulitis, Nephritis, Arthritis
Typ IV	T-Zell-vermittelte Antikörper unabhängige Reaktion (Spätreaktion), entzündliche Infiltrate	Lymphozytentransformationstest (LTT)	Kontaktallergien auf Metalle, Kunststoffe u.a., Tuberkulinreaktion

Pathomechanismen und Diagnostik von Allergien

Typ III: Immunkomplexbildung

Bei der Immunkomplexbildung bilden sich aus einem Allergen und meistens IgG-Antikörpern bestehende Immunkomplexe, lagern sich in den Geweben ab und führen zu allergischen Reaktionen die jedoch häufig erst viele Stunden später auftreten können. Die Ursachen dafür sind bisher ungeklärt. Die Ablagerungen in den Geweben führen zu organspezifischen Entzündungen wie Vaskulitis, Alveolitis, Nephritis oder Arthritis.

Typ IV: Zelluläre Immunreaktion

Die allergischen Reaktion vom Typ IV wird nicht durch Immunglobuline, sondern ausschließlich durch T-Lymphozyten vermittelt. Erkennen T-Lymphozyten bestimmte Antigene, setzen sie Zytokine frei, die ihrerseits Makrophagen anziehen und so Antigene, aber auch das umgebende Gewebe schädigen können. Kommen sie mit dem gleichen Antigen bzw.

Immunologie

Allergen in Kontakt, „erinnern“ sich die T-Zellen an diese Substanz und können, zwischen 12 und 72 Stunden verzögert, zu allergischen Reaktionen führen. Diese Form der Allergie tritt beim Kontaktekzem, z. B. bei Metall- oder Kunststoffallergien, Arzneimittel-Exanthenen, der Tuberkulinreaktion, aber auch bei Abstoßungsreaktionen bei Transplantationen auf.

Laboruntersuchungen in der Allergiediagnostik

Gesamt-IgE

IgE findet sich vor allem in der Haut und in den Schleimhäuten, die bei allergischen Reaktionen beteiligt sind. Kommen Allergene auf der Haut und den Schleimhäuten mit IgE in Berührung, kommt es zu einer Ausschüttung von Mediatoren wie Histamin oder Prostaglandinen aus den Zellen, die eine allergische Entzündungsreaktion hervorrufen.

Jede Substanz kann allergen wirken und die Produktion entsprechender spezifischer Antikörper bewirken. IgE-Antikörper binden sich an Mastzellen und führen bei erneutem Allergenkontakt zu ihrer Degranulierung, mit entsprechender Freisetzung von Histamin und Prostaglandinen und einer damit verbundenen allergischen Symptomatik. Wichtig ist, dass ein Gesamt-IgE im „Normbereich“ eine Atopie mit stark-positivem spezifischen IgE (EAST) nicht ausschließt. Neben spezifischen IgE-Antikörpern bilden sich jedoch auch, insbesondere bei chronischer Exposition, spezifische IgG- und IgA-Antikörper. IgG- und IgA-Antikörper können über die Bildung von Immunkomplexen die Komplementkaskade aktivieren, was wiederum zur Freisetzung von Anaphylatoxinen führt.

Indikationen für die Bestimmung von Gesamt-IgE bestehen insbesondere bei folgenden Erkrankungen: rezidivierende Bronchitis bei Kleinkindern, Infektasthma, Differentialdiagnose der Neurodermitis, Undurchführbarkeit von Hauttests, Differentialdiagnose perennialer Rhinopathie bzw. Sinusopathie, Atopisches Asthma bronchiale, Urticaria, Quincke-Ödem, Hyposensibilisierungsbehandlung, Verdacht auf allergische Alveolitis, Pilzerkrankungen und Parasitosen.

Normbereich: bis 100 IU/ml

Allergen-spezifisches IgE

Allergen-spezifisches IgE wird mittels des Enzym-Allergo-Sorbent-Test (EAST, früher Radio-Allergo-Sorbent-Test, RAST) bestimmt. Dabei stehen über 600 Einzelallergene zur Verfügung. Spez. IgG- und IgA-Antikörper bleiben speziellen Fragestellungen vorbehalten. Die frühzeitige Diagnostik der IgE-Sensibilisierung spielt eine große Rolle für den klinischen Verlauf und die Auswahl der Therapiemöglichkeiten. Davon entfallen ca. 50 % auf respiratorische Pollenallergene, die saisonal bedingt den „Frühblüher“ (meist Bäume) und Spätblüher (Gräser und Kräuter) zugeordnet werden.

Die Ergebnisse für diese spezifischen IgE-Antikörper werden semiquantitativ in sechs unterteilte, sog. RAST-Klassen ausgegeben.

Sowohl die Diagnostik, als auch die Desensibilisierungstherapie, auch spezifische Immuntherapie (SIT) genannt, von Allergien werden in der Regel mit Allergenextrakten durchgeführt. Die Extrakte enthalten ein aufgereinigtes, natives Gemisch von Proteinen, dessen Standardisierung nur bedingt vorhanden ist. Jede Pollensorte stellt eine komplexe Mischung aus „minor“ und „major“ Proteinen dar, die Minorallergene werden von wenigen, die Majorallergene von den meisten Patienten erkannt, die gegen diesen Pollen allergisch sind. Major-Allergene sind stark allergen und stellen in vielen Fällen Markerallergene für eine bestimmte Pflanze dar: z. B. *Bet v1* für Birke und *Phl p 1 und 5* für Lieschgras. Die Minorallergene finden sich in den Pollen von mehreren, unterschiedlichen Pflanzen, Obst und Gemüse und gehören den Familien Profilin, Speicherproteine, Lipidtransferproteine u.a., dementsprechend auch *Panallergengruppen* genannt. Die Panallergene wiesen eine hohe Kreuzallergenität auf und sind für kombinierte Nahrungsmittel- und Pollen-Sensibilisierungen verantwortlich. Zum Beispiel rufen die verwandten Minorallergene aus Nüsse, Soja und Baumsamen häufig systemische Reaktionen hervor, ebenfalls das Tropomyosin aus Schalentieren und Milben.

Gerade für polysensibilisierte Patienten gilt es, die primären Allergene zu identifizieren und von Kreuzreaktionen abzugrenzen, um eine gezielte SIT ansteuern zu können. Patienten, die gegen Majorallergen sensibilisiert sind, haben eine gute Ausgangslage für eine SIT; diejenigen, die ausschließlich gegen Minorallergene sensibili-

Immunologie

siert sind, eignen sich nur eingeschränkt dafür. Mit der Etablierung gentechnologischer Verfahren können Einzelallergenkomponenten wie Minor- und Majorallergene rekombinant hergestellt werden. Für die Abklärung von Kreuzreaktionen oder zur Indikationsstellung einer SIT, soll die konventionelle Bestimmung von spezifischem IgE mit dem Ansatz von rekombinanten Allergenen ergänzt werden.

Allergen-spezifisches IgG

Erhöhte allergenspezifische IgG-Werte zeigen, dass das Immunsystem des Patienten in Kontakt mit einem möglichen Allergen war. Der Test auf Allergen-spezifisches IgG eignet sich daher nicht zur Diagnose einer Nahrungsmittelallergie. Nur bei sehr wenigen Erkrankungen wie der allergischen Alveolitis ist es angebracht, allergenspezifisches IgG zu messen. Dazu zählen die „Farmerlunge“, ausgelöst durch schimmeliges Heu, die „Obstbauernlunge“, ausgelöst durch Obststaub und die „Vogelhalterlunge“, ausgelöst durch Vogelexkrementen und Federnstaub. Die Bildung allergenspezifischer IgG-Antikörper führt zu einer allergischen Reaktion vom Typ 3 in den Alveolen. Die zunächst entstehende akute Entzündung chronifiziert und kann letztlich in einer Lungenfibrose resultieren.

Tests zur Untersuchung der zellulären Funktion

Basophilen Degranulationstest (BDT)

Der BDT ist eine nur in Speziallabors durchgeführte Untersuchung zum Nachweis einer IgE-vermittelten Allergie vom Typ I, der auch bei Materialproben unbekannter Zusammensetzung, insbesondere in der Zahnmedizin, eingesetzt werden kann. Dabei wird das Patientenblut mit dem Allergen inkubiert und die Degranulation der in den Basophilen befindlichen Granula durchflusszytometrisch gemessen.

Lymphozytentransformationstest (LTT)

Der Lymphozytentransformationstest (LTT) dient zum Nachweis allergischer Reaktionen des verzögerten Typs IV, insbesondere Metall- oder Kunststoffallergien. Dabei reagieren sensibilisierte Patienten-Lymphozyten unter Antigenkontakt mit einer Zellproliferation, die gegenüber einem Leerwert gemessen werden kann.

Weitere Allergiemarker im Blut

Histamin

Histamin ist ein in der Natur weit verbreitetes biogenes Amin. Besonders histaminreich sind Käse, Thunfisch, Schinken, Sauerkraut, Rotwein oder Bier. Im menschlichen Körper kommt es in Blutgefäßen, dem Herzen, der Haut, dem Gastro-Intestinal-Trakt, dem Nervensystem und der Lunge vor, insbesondere jedoch auch im Blut in Mastzellen und basophilen Leukozyten.

Als ein vasoaktiver Mediator ist es bei allergischen Erkrankungen wie Rhinitis allergica, Urticaria und allergischem Asthma beteiligt und ist zusätzlich bei Allergien unklarer Genese, auf Nahrungsmittelzusatzstoffe oder Medikamente, möglicherweise von Bedeutung. Ein Histaminüberschuss kann durch einen Mangel an Diaminoxidase entstehen. Indikationen für den Nachweis von Histamin sind Asthma oder Urticaria in der Folge von Allergenexposition bzw. -provokation, aber auch zum Nachweis einer anaphylaktischen Reaktion.

Präanalytisch sollte beachtet werden, dass einen Tag vor der Blutentnahme auf histaminreiche Nahrungsmittel verzichtet werden sollte.

Normbereich: kleiner 1 µg/l

Diaminoxidase (DAO)

Die Aktivität der Diaminoxidase dient zum Nachweis einer Histamintoleranz. Diaminoxidase (DAO) ist ein Enzym, das Histamin abbauen kann. Es wird in der Darmschleimhaut produziert. Diaminoxidase findet sich in Darm, Leber, Niere und Leukozyten. Zu geringe Diaminoxidase-Aktivitäten führen zu einer Diskrepanz zwischen Histaminaufnahme durch Nahrung und Getränke und dem endogenen Histaminabbau. Ein so entstehender Histaminüberschuss kann zu Krankheitssymptomen wie Kopfschmerzen, gastrointestinalen Beschwerden, Schwindel und Durchfall führen. Betroffen sein sollen von dieser Erkrankung, auch Histaminintoleranz genannt, immerhin 1 % der Bevölkerung. Da die Diaminoxidase auch durch Alkohol und einige Medikamente gehemmt wird, kann es so ebenfalls zu einem Histaminüberschuss mit der entsprechenden Symptomatik kommen. Bei extrem histaminreicher Ernährung, z. B. bestimmten Käsesorten oder Rotwein, können auch völlig Gesunde erkranken.

Normbereich: größer 9 U/ml

Immunologie

Tryptase

Tryptase und Tryptasevorstufen werden bei der Aktivierung von Mastzellen durch IgE-vermittelte oder andere Mechanismen in die Blutbahn ausgeschüttet. Bei etwa einem Viertel der Patienten mit schweren Insektenstichreaktionen wird ein erhöhter basaler Tryptasespiegel im Serum gefunden. Durch die Bestimmung der Tryptase ist die Identifizierung eines Hochrisikokollektivs möglich, bei dem das Hyposensibilisierungsregime angepasst und lebenslang durchgeführt werden sollte.

Normbereich: bis 11 µg/l

Eosinophiles Cationisches Protein (ECP)

Der eosinophile Granulozyt entstammt der omnipotenten Knochenmarksstammzelle. Er ist eine gewebeständige Zelle, die sich nur ca. 24 Stunden im Blut aufhält. Das Verhältnis von zirkulierenden zu gewebeständigen Eosinophilen beträgt etwa 1:100. Auf verschiedene Stimuli reagiert die Zelle mit der Freisetzung seiner granulären Enzyme und Proteine, so auch von Eosinophilem Cationischem Protein (ECP).

Bereits seit langem wird die Eosinophilie mit zahlreichen entzündlichen und allergischen Erkrankungen in Zusammenhang gebracht. Das Eosinophile Cationische Protein wird von aktivierten eosinophilen Granulozyten im akuten Schub einer Neurodermitis, bzw. einer atopischen Dermatitis oder eines Asthmaanfalls in das Blut abgegeben. Erhöhte ECP-Konzentrationen korrelieren mit der Krankheitsaktivität, eine klinische Besserung ist mit einem Abfall der ECP-Spiegel verbunden. ECP ist daher ein Marker zur Objektivierung der klinischen Symptomatik bei allen allergischen Erkrankungen und eignet sich für ihre Therapie- bzw. Verlaufskontrolle. Erhöhte ECP-Werte können auch bei anderen Erkrankungen, die zu einer Aktivierung der Eosinophilen führen, festgestellt werden. Dazu gehören Autoimmunerkrankungen und parasitäre Erkrankungen.

Indikationen für die Bestimmung von ECP bestehen bei folgenden Erkrankungen und ihren Verlaufskontrollen:

Asthma bronchiale, Neurodermitis, atopische Dermatitis, endogenes Ekzem, Autoimmunerkrankungen, Parasitosen.

Normbereich: bis 24 µg/l

Eosinophile

Als Antagonisten von der basophilen Granulozyten sind die Eosinophilen ein unspezifischer Marker bei vielen allergischen Erkrankungen, siehe auch Hämatologie.

Normbereich: 1-5 %

Exkurs: Hauttestungen in der Allergiediagnostik Pricktest

Der Pricktest oder Quaddeltest wird zum Nachweis einer sogenannten Typ-I-Allergie eingesetzt. Der auf die Haut, meist den Unterarm, aufgetropfte Allergenextrakt wird mit einer Lanzette durch den Tropfen in die Oberhaut gestochen. Bildet sich innerhalb von etwa 15 Minuten eine Quaddel, spricht dies für eine Typ-I-Allergie. Mittels wirkstofffreier Negativkontrollen und histaminhaltiger Positivkontrollen wird eine interne Qualitätskontrolle angestrebt.

Intrakutantest

Beim Intrakutantest, eingesetzt zum Nachweis einer Typ-I-Allergie, wird ein Allergenextrakt (Nahrungsmittel, Insektengifte etc.) intrakutan injiziert; dabei besteht die Gefahr einer massiven allergischen Reaktion. Eine Variante ist der Reibtest, bei dem das Testallergen in die zuvor leicht eingeritzte Haut verrieben wird.

Epikutantest

Beim Epikutantest, der dem Nachweis einer sogenannten Typ-IV-Sensibilisierung dient, werden die Testallergene in Trägersubstanzen mit Pflasterstreifen auf die Haut geklebt. Die Ablesung erfolgt jeweils nach dem 1., 2. und 3. Tag.

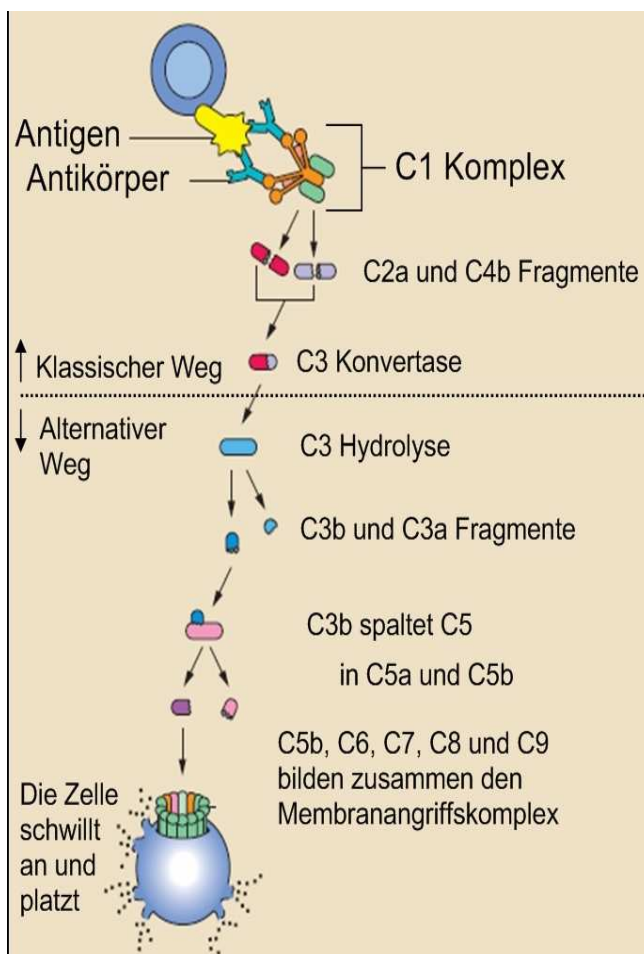
Provokationstests

Bei den Provokationstests, z. B. auf der Nasenschleimhaut bei allergischer Rhinitis, bei Konjunktivitis in den Augenwinkeln oder inhalatorisch bei chronischem Husten oder Asthma, werden die Allergene direkt im überempfindlichen Bereich appliziert und die Reaktion des Patienten mit einer Vielzahl verschiedener organspezifischer Scores erfasst.

Immunologie

Komplementsystem

Das Komplementsystem ist neben den Phagozyten ein wesentlicher Bestandteil des Im. Es setzt sich aus vielen verschiedenen Plasmaproteinen zusammen und kann über einen klassischen und einen alternativen Weg aktiviert werden. Bei der klassischen Aktivierung entsteht kaskadenartig durch Spaltung von C2 und C4 der Komplex der klassischen C3-Konvertase (C4b2a), beim alternativen Weg wird durch die Spaltung von Faktor B die alternative C3-Konvertase (C3bBbP) gebildet.



Schema der Komplementkaskade (Quelle Wikipedia)

Die im alternativen und klassischen Weg gebildeten C3-Konvertasen, C3bBb und C4b2a, spalten nun mit hoher Aktivität C3 in C3b und C3a. Die entstehenden C3b-Moleküle wirken als Opsonine, markieren das Antigen als lohnendes Ziel zur Phagozytose und fungieren weiterhin als Anaphylatoxin und chemotaktischer Lockstoff für weitere Abwehrzellen.

C3 und C4

Verminderte Werte finden sich bei hereditären C3-Mangel, bei Autoimmunerkrankungen in Folge eines Komplementverbrauchs bei Glomerulonephritis (Poststreptokokken-GN, SLE-Nephritis), Kollagenosen, Vaskulitiden, Pemphigus vulgaris, bullösem Pemphigoid, M. Duhring und autoimmunhämolytischen Anämien. Erhöhte Werte haben keine spezifische Bedeutung und sprechen für eine Akut-Phase-Reaktion.

CH 100 und AH 100

Beide Wege der Komplementaktivierung sind Reaktionskaskaden, die zur Lyse von Zellmembranen führt und damit das Absterben von Zellen verursacht. Verringerte Gesamt-Komplement-Aktivitäten können durch einen erblichen oder erworbenen Mangel, z. B. bei Autoimmunerkrankungen, verursacht werden.

C1-Esterase-Inhibitor

Der C1-Esterase-Inhibitor ist ein das Komplementsystem hemmendes Enzym. Erhöhte Werte sind unspezifisch und finden sich bei akuten Entzündungen. Verminderte Werte sprechen bei entsprechender klinischer Anamnese für ein hereditäres Angioödem. Dieses ist durch akute, immer wieder auftretende Schwellungen der Haut und Schleimhäute, die sich nach zwei bis fünf Tagen spontan zurückbilden, charakterisiert. Beginn der Erkrankung ist im Kindesalter. Da neben den Schleimhäuten des Respirationstraktes auch die gastrointestinalen Schleimhäute betroffen sein können, kann es neben respiratorischen Störungen auch zu abdominalen Koliken mit Übelkeit, Erbrechen und Diarrhoen kommen. Die Erkrankung wird autosomal dominant vererbt, Neumutationen können jedoch auch auftreten.

Akut-Phase-Proteine

Bei Infektionen, Verletzungen, Operationen oder Autoimmunprozessen kommt es durch Gewebeläsionen zu einer unspezifischen Immunreaktion, der sog. Akut-Phase-Reaktion. Aus den im geschädigten Gewebe befindlichen Zellen werden Botenstoffe freigesetzt, z. B. Interleukine, Tumornekrosefaktor u.a., die die Leber zur vermehrten Synthese der etwa 30 verschiedenen Akute-Phase-Proteine veranlassen.

Immunologie

Ihre Konzentration nimmt innerhalb von wenigen Stunden nach dem schädigenden Ereignis um ein Vielfaches zu. Zu diesen Akut-Phase-Proteinen zählen:

- C-Reaktives-Protein
- Procalcitonin
- Komplement C3 und C4
- Alpha 1-Antitrypsin
- saures Alpha 1-Glykoprotein
- Haptoglobin
- Coeruloplasmin
- Plasminogen
- Fibrinogen
- Interleukine

C-Reaktives-Protein

CRP wird in der Leber gebildet und reagiert am stärksten auf bakterielle Entzündungen. Wahrscheinlich bindet es sich an den Erreger. Als Entzündungsparameter müssen erhöhte CRP-Konzentrationen auch ohne klinische Symptomatik immer abgeklärt werden.

Normbereich: bis 5 mg/l

Blutsenkung (BSG)

Die Bestimmung der Blutsenkungs-Geschwindigkeit (BSG) nach Westergren, auch Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit, misst die Geschwindigkeit des Absinkens von Blutzellen in einem dünnen Glasröhrchen. Zur Ermittlung der BSG wird Blut ungerinnbar gemacht und nach bestimmten Fristen die Blutsäule in einem genormten Röhrchen abgelesen. Die zellulären Bestandteile des Blutes sinken dabei abhängig von Größe und Ladung nach unten. Erfasst wird eine pathologische Zusammensetzung von Proteinen, vor allem von Akut-Phase-Proteinen, von Immunglobulinen und Immunkomplexen. Die Blutkörperchen-Senkungsgeschwindigkeit ist ein unspezifischer Suchtest, der Hinweise auf das Bestehen verschiedener Erkrankungen liefert. Erhöhte Werte finden sich bei allen Entzündungen u.a. bei Karzinomen, Leukämien, Anämien und Plasmozytomen („Sturzsenkung“).

Die Bestimmung der Blutsenkungs-Geschwindigkeit nach Westergren erforderte bislang ein separates Citratblut-Röhrchen mit einem speziellen Mischungsverhältnis (1+4). Die BSG musste wegen der mangelnden Probenstabilität spätestens zwei Stunden nach der Blutabnahme durchgeführt werden, was meist eine Durchfüh-

rung der Untersuchung in der Praxis oder Station verlangte.

Mit einer neuen optischen Kapillar-Messmethode kann die BSG dabei aus dem gleichen EDTA-Blut bestimmt werden, welches für das Blutbild verwendet wird. In der Messkapillare wird photometrisch das Durchlicht der Probe gemessen. Beim Vorliegen von Akut-Phase-Proteinen wird das negative Außenpotential der Erythrozyten aufgehoben. Folge ist eine schnellere Aggregatbildung der Erythrozyten, die photometrisch gemessen wird und an dem Einstunden-Wert der Westergren-Methode kalibriert wird. Durch die höhere Probenstabilität von bis zu 24 Stunden, der besseren Reproduzierbarkeit und der Möglichkeit eines Transportes in ein peripheres Labor bietet diese Methode eindeutige Vorteile. Weitere Unterschiede dieser Methode gegenüber der nach Westergren bestehen in der Unabhängigkeit von der Raumtemperatur und vom Hämatokrit, d.h. allein aufgrund einer Anämie kommt es nicht zur Senkungsbeschleunigung. Die „Sturzsenkung“ ist ein Phänomen bei der klassischen Senkung, das bei Plasmozytompatienten nach ca 30 – 45 Minuten auftritt, lässt sich bei der Kapillarmessmethode nicht beobachten. Die Angabe der BSG im EDTA-Blut erfolgt als 1 h Wert, der 2 Stunden-Wert entfällt, da er die Aussagekraft nicht erhöht.

Normbereich: Mann bis 15 mm/h

Frau bis 20 mm/h

Procalcitonin

Procalcitonin ist eine Vorstufe des Hormons Calcitonin und eignet sich zur Früherkennung von bakteriellen Infektionen und ihrem Therapiemonitoring. Es steigt bei Infektionen durch Bakterien, Pilze oder Parasiten schnell auf sehr hohe Werte an. Procalcitonin korreliert sowohl mit der Entzündungsaktivität als auch der Schwere des Krankheitsbildes. Im Gegensatz zum CRP fallen die Werte nach Abklingen der Entzündung innerhalb weniger Stunden wieder ab. Bei Virusinfektionen, Autoimmunerkrankungen und chronischen Entzündungen ist Procalcitonin hingegen nur selten oder nur gering erhöht. Die Bestimmung ist möglich aus Serum, Heparin- oder EDTA-Plasma und sowohl bei stationären als auch bei ambulanten Patienten vor Antibiotikaeinsatz und als Therapieüberwachung geeignet.

Normbereich: bis 0,5 ng/ml



Immunologie

C3 und C4

s. Komplementsystem im letzten Kapitel

Alpha 1-Antitrypsin

Alpha 1-Antitrypsin wandert elektrophoretisch bei den Alpha-Globulinen und ist bei Entzündungen erhöht. Es gehört zu den so genannten Peptidasen und dient im Darm der Verdauung von Proteinen. Als Proteaseinhibitor verhindert es im Blut die Verdauung von Zellen und Proteinen durch Trypsin.

Normbereich: 90 bis 200 mg/dl

Saures Alpha 1-Glykoprotein

Saures alpha1-Glykoprotein (Orosomuroid) gehört strukturell zur Lipocalin-Superfamilie und kann zusammen mit Haptoglobin zur Differentialdiagnose einer Hämolyse im Rahmen einer Entzündung eingesetzt werden. Erhöhte saure alpha 1-Glykoprotein-Konzentrationen bei gleichzeitig normaler Haptoglobinkonzentration sprechen für eine Akute-Phase-Reaktion mit leichter Hämolyse.

Normbereich: 50 bis 120 mg/dl

Haptoglobin

Erniedrigte Werte finden sich bei einer Hämolyse (s. Hämatologie) ohne Akute-Phase-Reaktion.

Coeruloplasmin

Coeruloplasmin, auch Caeruloplasmin genannt, ist Transportprotein für Kupfer; über 90 Prozent des Serumkupfers sind an Coeruloplasmin gebunden.

Erniedrigte Werte finden sich beim M. Wilson, bei der Menke-Erkrankung, Proteinverlusten durch die Niere sowie Proteinsynthese-Störungen in der Leber.

Bei gleichzeitiger Entzündungsreaktion können die Werte trotz dieser Erkrankungen normal bis erhöht sein.

Normbereich: 20-55 mg/dl

Plasminogen und Fibrinogen

Erhöhte Fibrinogenwerte sind häufig bei kranken Patienten im Rahmen der Akute-Phase-Reaktion zu beobachten.

Interleukine

Interleukine (mit 1-18 gekennzeichnet) sind körpereigene Botenstoffe, werden von Körperzellen ausgeschüttet und aktivieren bestimmte Zellen des Immunsystems zu Wachstum, Reifung und Teilung. Interleukin-6 bewirkt die vermehrte Synthese von Akute-Phase-Proteinen in der Leber, Interleukin-8 aktiviert Granulozyten. Die quantitative Bestimmung von Interleukin-6 und 8 dient zur Diagnostik akuter Entzündungen.

Autoantikörper

Serologie der Autoantikörper

Autoimmunerkrankungen sind durch ein Ungleichgewicht zwischen immunologischer Toleranz körpereigener Antigene und Fremd-erkennung anderer Antigene charakterisiert. Ergebnis ist eine Zerstörung körpereigener Strukturen, die jedes Organsystem betreffen kann („Horror autotoxicus“). Autoimmunreaktionen sind entweder durch Antikörper oder reaktive T-Zellen vermittelt. Ätiologisch kommen eine genetische Veranlagung (z. B. Rheuma), ein noch nicht näher definierter immunologischer Reaktionszustand oder ein infektinduziertes Geschehen wie z. B. beim Rheumatischen Fieber in Frage. Ein solcher infektiologischer Stimulus mag dabei durchaus nicht in direktem zeitlichem Zusammenhang mit dem Auftreten der Autoimmunerkrankung stehen.

Bei manchen Autoimmunerkrankungen ist nur ein einzelnes Organ betroffen (Leber, Niere, Haut etc.), bei anderen durch einen systemischen Befall von Bindegewebe, Gefäßen oder Nerven nahezu alle Organe. Insbesondere bei den systemischen Erkrankungen wird im Folgenden daher vorher auf die entsprechende Pathophysiologie eingegangen.

Kollagenosen

Kollagenosen sind Bindegewebserkrankungen autoimmuner Genese mit systemischem Befall vorwiegend von Bindegewebe und Blutgefäßen, wobei grundsätzlich jedes Organ befallen werden kann. Die Ursache der Kollagenosen ist noch ungeklärt. Vermutlich besteht ein Zusammenhang mit erblichen Faktoren, z. B. HLA-Antigenen, Infektionen mit Viren, Hormonen und psychischem Stress. Der Nachweis der verschiedenen Autoantikörper ist für die Diagnosefindung von großer Bedeutung. Ob diese jedoch Ursache, Folge oder nur Begleiterscheinung der jeweiligen Erkrankung sind, ist in der Regel unklar.

Zu den Kollagenosen zählen:

Lupus Erythematodes (LE)

Polymyositis und Dermatomyositis

Sjögren-Syndrom

Sklerodermie

Sharp-Syndrom (sog. Mischkollagenose)

CREST-Syndrom

Lupus erythematodes

Der Lupus erythematodes (LE) ist eine Autoimmunerkrankung und wird zu den Kollagenosen gerechnet. Seine genaue Ursache ist gegenwärtig noch unklar. Klinisch zeigt sich beim systemischen Lupus erythematodes (SLE) ein typisches Schmetterlingserythem, diskoidale Hautveränderungen, eine Photosensibilität, Schleimhautulcerationen, akute Polyarthrit, Serositis, Nierenbeteiligung, ZNS-Beteiligung sowie hämatologische Auffälligkeiten.

Die Autoantikörper (Antinukleäre Antikörper) sind vor allem gegen Antigene der Zellkerne gerichtet.

Übergänge zwischen rein kutanen Formen in eine systemische Manifestation sind möglich, gleiches gilt für eine Hautbeteiligung beim SLE. Labormäßig findet sich beim SLE pathologische ANA mit homogener, gesprenkelter Fluoreszenz. Bei 80% der ANA-positiven Seren lassen sich folgende spezifische AK nachweisen: dsDNS-Ak, Nukleosomen-Ak, Histone-Ak, Phospholipidantikörper, ENA mit Sm, U1-snRNP, RNP-Sm, SS-A/Ro (Soluble Substance A-Antigen, Robert-Antigen)- und SS-B/La (Lane)-Antigene u.a., Erklärung siehe nachfolgende Seiten. Die Diagnosesicherung des kutanen LE erfolgt durch histologische Untersuchung der befallenen Haut, möglichst in Kombination mit einer direkten Immunfluoreszenz-Untersuchung.

Polymyositis und Dermatomyositis

Polymyositis

Die Polymyositis ist eine entzündliche Autoimmunerkrankung der Muskulatur mit symmetrisch auftretenden Muskelentzündungen, die insbesondere Oberschenkel- und Oberarmmuskeln betreffen.

Dermatomyositis

Bei der Dermatomyositis kommt es zusätzlich zu einer Beteiligung der Haut an lichtexponierten Körperstellen.

Beide Erkrankungen betreffen bevorzugt postmenopausale Frauen. Die Krankheit verläuft unterschiedlich, meist schreitet sie aber langsam und schubweise voran.

Bei beiden Erkrankungen kommt es zur großflächigen Entzündung und dann zum Zerfall von Muskelfasern. Die Ursache dieser Autoimmunerkrankungen ist unbekannt. Gelegentlich tritt die Erkrankung auch als paraneoplastisches Symp-



Autoantikörper

tom auf. Labormäßig lassen sich neben erhöhten Muskelenzymen (CK, Myoglobin) erhöhte ANA-Titer (ca. 80 %) und weitere Autoantikörper nachweisen.

Autoantikörper gegen Jo-1 (Histidyl-tRNA-Synthetase) sind ein Marker mit sehr hoher Spezifität für die idiopathische Myositis. Dabei werden sie bei ca. einem Drittel der Erkrankten gefunden und sind dann häufig mit dem Vorliegen eines Anti-Synthetase-Syndroms mit Myositis, fibrosierender Alveolitis und Polyarthritiden assoziiert. Diese weisen zusätzlich häufig die zu den Aminoacyl-tRNA-Synthetase-Antikörpern gehörenden EJ-Antikörper auf. Auffällig bei diesen Patienten ist das Auftreten einer fibrosierenden Alveolitis.

Mi2-Antikörper (gegen nukleäre Helicase) werden mit einer Prävalenz von 15 – 30 % am häufigsten bei der Dermatomyositis nachgewiesen. SRP-Antikörper (= Signal Recognition Particle, Ribonukleoproteinkomplexe) werden insbesondere bei Patienten mit schweren Myositiden mit teils ausgeprägten Myonekrosen gefunden.

PM-Scl 100-Antikörper werden fast ausschließlich bei Patienten mit idiopathischer Myositis, bei der Sklerodermie und Polymyositis-Sklerodermie-Overlap-Syndromen gefunden.

Sjögren-Syndrom

Beim Sjögren-Syndrom oder auch *Sicca-Syndrom* (lat. *siccus*: trocken) richten sich die Autoantikörper vorwiegend gegen die Speicheldrüsen und Tränendrüsen, was letztlich zu einer chronischen Parotitis, Rhinitis und Keratokonjunktivitis führt. Frauen sind deutlich häufiger als Männer betroffen.

Labordiagnostisch findet sich ein Anstieg der BSG und des CRP sowie erhöhte ANAs mit nachfolgender Differenzierung.

Ro60 (SSA-60) und Ro52 (SSA-52) wird häufig auch als SSA-Antigen bezeichnet SSA/Ro (60kD). Im Immunoblot stellt sich SSA als zwei Banden (SSA-60 kD und SSA-52 kD) dar. Im Immunoblot werden Anti-SSB Antikörper durch eine Bande bei 45 kD dargestellt. Die SSB-Bande tritt in den meisten Fällen mit der SSA-52 kD zusammen auf.

Anti-SSA und -SSB sind keineswegs für das Sjögren-Syndrom spezifisch, sondern finden sich auch beim LE, beim Sjögren-Syndrom und

systemischem Lupus erythematoses. Das alleinige Auftreten von Autoantikörpern gegen Ro-52, ohne den Nachweis von Autoantikörpern gegen das SS-A Antigen mit 60 kDa, ist in der Regel als unspezifisch zu werten.

Antikörper gegen Alpha-Fodrin, die sich bei mehr als 90 % der Patienten mit Sjögren-Syndrom finden, sind ein weiterer neuer Marker für das Sjögren-Syndrom.

Sklerodermie

Die Sklerodermie ist eine chronische Bindegewebserkrankung mit Verhärtung und Verdickung der Haut mit Teleangiektasien und Erweiterungen von kleinen Blutgefäßen. Von der Sklerodermie existieren zwei Varianten. Zum einen die auf die Haut beschränkte, so genannte zirkumskripte Sklerodermie, zum anderen die fortschreitende, auf die Haut und auch auf innere Organe ausgedehnte progressive systemische Sklerodermie (PSS), heute systemische Sklerose genannt. Bei der zirkumskripten Sklerodermie tritt die Verhärtung im Bindegewebe nur unter der Haut auf, während sie bei der systemischen Sklerose auch auf Lunge, Muskeln, Gelenke, Nerven und innere Organe übergreift. Die Lungenbeteiligung ist die häufigste Todesursache der systemischen Sklerose. Spezifische Laborparameter außer Antinukleären Antikörpern (ANA) sowie ihrer Differenzierung (Anti-Scl70) sind nicht bekannt. Der Gewebemarker HLA-B8 kommt bei schweren Krankheitsverläufen gehäuft vor.

Ku-Antikörper (DNA bindende Non-Histon-Proteine) werden beim Polymyositis-Sklerodermie-Überlappungssyndrom, aber auch bei anderen Kollagenosen beobachtet.

Sharp-Syndrom

Als Sharp-Syndrom, auch MCTD (mixed connective tissue disease) ist eine Mischkollagenose bezeichnet und verläuft als milde Kollagenose mit einer „Symptommischung“ von LE, systemischer Sklerodermie, Polymyositis und rheumatoider Arthritis. Labordiagnostisch ist der Nachweis ANAs mit gesprenkelten Fluoreszenzmustern sowie von U1-snRNP-Antikörper (ENA) im Blut charakteristisch.

Autoantikörper

CREST-Syndrom

Das CREST-Syndrom, auch limitierte systemische Sklerodermie genannt, kann als Sonderform einer Sklerodermie mit örtlich begrenzter Form der krankhaften Verdickung der Haut betrachtet werden.

„CREST“ sind die Anfangsbuchstaben folgender Symptome:

Calcinosis cutis („Verkalkung“ der Haut)

Raynaud-Syndrom (Raynaud-Syndrom)

Esophageale Dysfunktion (Minderfunktion oder gestörte Beweglichkeit der Speiseröhre)

Sklerodaktylie (dünne, blasse, verhärtete und haarlose Finger)

Teleangiektasia (bleibende, krankhafte Erweiterung oberflächlicher Gefäße der Haut)

Die Krankheit verläuft meist milder als die Sklerodermie, erst im Alter kann es zu einer pulmonalen Hypertonie. Die Diagnose erfolgt durch Antikörper, die gegen Zentromerbestandteile (erhöhter ANA mit entsprechenden Fluoreszenzmustergerichtet sind (in 70 bis 90 % der Fälle), sowie Anti-Zentromer-Antikörper (CENP, Centromere Kinesin-Like Protein).

Rheumatoide Arthritis

Die **rheumatoide Arthritis** (RA) oder chronische Polyarthrititis ist die häufigste entzündliche Erkrankung der Gelenke. Der Krankheitsbeginn ist oft plötzlich; neben den kleinen Finger- oder Zehengelenken können auch andere Gelenke, insbesondere Hand-, Fuß-, Knie-, Schulter und Hüftgelenke betroffen sein. Der Morbus Still ist eine Sonderform der RA. Er tritt bei Jugendliche auf und kann neben den Gelenken auch andere Organsysteme.

Antikörper gegen **cyclisches citrulliniertes Peptid (Anti-CCP)** sind ein hochspezifischer und sensitiver Marker für die Rheumatoide Arthritis. Antikörper gegen Filagrin mit der darin vorkommenden seltenen Aminosäure Citrullin werden sehr früh im Verlauf einer Rheumatoiden Arthritis beobachtet und haben daher einen hohen prognostischen Wert. Anti-CCP positive Patienten entwickeln im Verlauf von 6 Jahren signifikant ausgeprägtere radiologisch nachweisbare Läsionen als anti-CCP negative.

Im Vergleich zu den **Rheumafaktoren (RF)**, die bisher in der Diagnose der rheumatoiden Arthritis verwendet werden, besitzen Antikörper gegen CCP bei gleicher Sensitivität eine deutlich höhere Spezifität. Rheumafaktoren sind meistens IgM- oder IgG-Antikörper gegen das Fc-Fragment des Immunglobulins G.

IgA-RF korrelieren besser als IgM- oder IgG-RF mit der Progressivität der RA. Im Verlauf der rheumatoiden Arthritis treten Antikörper bei 50 bis 90 Prozent aller Patienten auf. Die Häufigkeit der Rheumafaktoren ist jedoch abhängig von der Krankheitsdauer. So wird im ersten halben Jahr nach Ausbruch der Krankheit nur etwa die Hälfte der Patienten Rheumafaktoren-positiv. Bei länger dauerndem Krankheitsverlauf können nach fünf Jahren dann bei über 80 Prozent aller Patienten Rheumafaktoren nachgewiesen werden.

Durch kombinierte Bestimmung von CCP-Antikörpern und den klassischen Rheumafaktoren kann eine Spezifität von über 99 Prozent erreicht werden. Antikörper gegen CCP sind bereits im Frühstadium der Erkrankung nachweisbar.

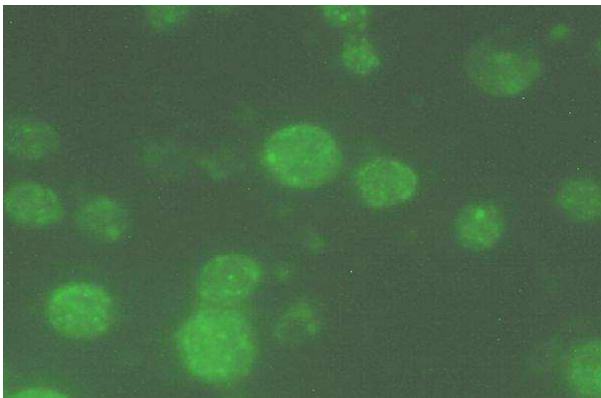
Die Anti-CCP-Bestimmung ist auch bei denjenigen Frühformen einer Polyarthrititis hilfreich zu sein, die Rheumafaktoren-negativ sind. In ca. 30 Prozent dieser Fälle lässt sich Anti-CCP nachweisen und somit die Diagnose einer RA stellen. Antikörper gegen **Mutiertes citrulliniertes Vimentin (MCV)** sind ebenfalls ein hochspezifischer Marker für die RA.

Die Blutsenkungsgeschwindigkeit (BSG) und das C-reaktive Protein (CRP) geben Auskunft über die systemische entzündliche Aktivität. Dabei ist in der Frühphase der Krankheit zu beachten, dass der CRP-Wert als Ausdruck der Akutphasenantwort häufiger erhöht ist als die BSG. In Längsschnittuntersuchungen konnte eine deutliche Korrelation von erhöhten CRP-Werten mit dem Knochen- und Knorpelschaden sowie einer verminderten Knochendichte gezeigt werden. Persistierend hohe CRP-Werte sind zudem mit einem progressiven Verlauf der RA verknüpft.

Autoantikörper

Antinukleäre Antikörper (ANA)

ANAs sind ein Sammelbegriff für alle Autoantikörper, die gegen Strukturen des Zellkerns gerichtet sind. Die Bestimmung der ANAs eignet sich vor allem als Screeningverfahren bei Verdacht auf Autoimmunerkrankungen wie systemischen Lupus erythematodes, kutane Formen, medikamenteninduzierten Lupus, Dermatomyositis, Polymyositis, Sjögren-Syndrom, Sklerodermie, CREST-Syndrom, MCTD, Sharp-Syndrom, Panarteriitis nodosa, rheumatoider Arthritis, Vaskulitiden, Polymyalgia rheumatica, autoimmunhämolytischer Anämie, Myasthenia gravis oder autoimmuner Hepatitis.



ANA, Muster „gesprenkelt“, Immunfluoreszenz

Untersuchungsmethode: Indirekte Immunfluoreszenz

Prinzip: auf Primaten-Leberschnitten oder Gewebekulturzellen (HEp-2 Zellen) wird Patientenserum in verschiedenen Verdünnungsstufen inkubiert, Antikörper gegen Zellkernstrukturen (ANAs) werden dann mit einem fluoreszierenden Anti-Immunglobulin-Antiserum sichtbar gemacht. ANAs sind mit einer Reihe von Autoimmunerkrankungen und chronischen Entzündungen assoziiert, sie kommen aber auch bei gesunden Normalpersonen vor.

Das Fluoreszenzmuster der Antikörper im Zellkern weist auf bestimmte Krankheitsspezifitäten hin:

homogen: Antikörper gegen Doppelstrang-DNS (beim systemischen Lupus erythematodes und bei Normalpersonen)

gesprenkelt: Antikörper gegen n-RNP, SSA/SSB
nukleolär: Antikörper gegen RNA-Polymerase oder Scl-70

Die Angabe eines positiven ANA-Befundes mit bestimmten Fluoreszenzmustern gibt nur einen

Hinweis auf eine Erkrankung, die Diagnosesicherung sollte mit spezifischen Markern erfolgen. Hohe Titer ($> 1:320$) machen die Diagnose einer Autoimmunerkrankung wahrscheinlicher.

ENA (Antikörper gegen extrahierbare nukleäre Antigene)

Der Nachweis der ENAs erfolgt mittels ELISA-Methoden, alternativ als Western Blot. Indikationen bestehen bei Verdacht auf Krankheiten aus dem Formenkreis der Kollagenosen: LE, Mischkollagenosen (MCTD), Sklerodermie, Sjögrensyndrom, Poly-, Dermatomyositis u. a.

Antikörper gegen nukleäre Ribonukleoproteine (Sm-Antigen, U1-snRNP, RNP-Sm)

Anti-Sm Antikörper (benannt nach einem Patientennamen) sind hochspezifisch für den systemischen Lupus erythematodes, sind jedoch wenig sensitiv (kommt bei ca. 20 % der Patienten vor). U1-RNP-Antikörper sind ein Diagnosekriterium für das Sharp-Syndrom, kommen aber auch bei SLE, systemischer Sklerose und rheumatoider Arthritis vor.

Antikörper gegen SS-A/Ro (Soluble Substance A-Antigen, Robert-Antigen)- und SS-B/La (Lane)-Antigene

Ro60 (SSA-60) und Ro52 (SSA-52) wird häufig auch als SSA-Antigen bezeichnet

SSA/Ro (60kD)

Im Immunoblot stellt sich SSA als zwei Banden (SSA-60 kD und SSA-52 kD) dar. Das isolierte Auftreten der SSA-60 kD Bande weist auf einen SLE hin, während sie in Kombination mit der SSA-52 kD auf einen SLE oder ein Sjögren Syndrom hindeutet. Nahe der 60 kD Bande liegt HSP 60 (Heat shock Protein).

SSA/Ro (52kD)

Eher typisch für Sjögren Syndrom, häufig zusammen mit SSB und Jo-1, wichtiger Marker für neonatalen Lupus und kongenitalen Herzblock.

Dicht bei dieser SSA-52 kD-Bande liegt eine nicht näher charakterisierte Bande, die sehr häufig bei SSA 52 kD positiven Seren erscheint. Selten erscheint diese Bande allein, dabei können Fehlinterpretationen auftreten.

Autoantikörper



SSB/La (45kD)

Im Immunoblot werden Anti SSB Antikörper durch eine Bande bei 45 kD dargestellt. Die SSB-Bande tritt in den meisten Fällen mit der SSA-52 kD zusammen auf. SSB ist ein typischer Marker für das Sjögren Syndrom.

In Kombination mit SSA 52 kD ist SSB ein Marker für neonatalen Lupus und den kongenitalen Herzblock.

Sowohl Anti-SS-A als auch Anti-SS-B können in geringem Prozentsatz bei gesunden Normalpersonen nachweisbar sein.

Anti-Scl-70 (Antikörper gegen Topoisomerase I) und Anti-Zentromer-Antikörper (CENP)

Anti-Scl-70 wird vor allem bei Patienten mit systemischer Sklerodermie gefunden (Spezifität ca. 95 %), Anti-Zentromer-Ak kommen bei 70% der Patienten mit CREST-Syndrom vor.

Antikörper gegen Jo-1

Anti-Jo-1 kommt fast ausschließlich bei Polymyositis und Dermatomyositis vor.

ENA-Blot, mit freundlicher Genehmigung der Fa. Euroimmun

Autoantikörpern gegen DNS (DNA)

Bei Autoantikörpern gegen DNS werden drei Gruppen unterschieden; gegen die Phosphoribosekette gerichtete Antikörper reagieren mit Einzelstrang-DNS (ssDNS) und Doppelstrang-DNS (dsDNS), gegen helikale Konformationsabschnitte gerichtete Antikörper fast nur mit dsDNS und gegen Basen bzw. Basensequenzen großteils mit ss-DNS.

Antikörper gegen Doppelstrang-DNS

Antikörper gegen die Doppelstrang-Helix sind wesentlich krankheitsspezifischer als solche gegen Einzelstrang-DNS.

Indikation für die Bestimmung von dsDNS-Ak ist die Diagnosesicherung eines systemischen Lupus erythematodes sowie die Abgrenzung von anderen Kollagenosen bei hochpositivem ANA-Titer.

Im aktiven Stadium des systemischen Lupus erythematodes sind bei 70 bis 80 % der Patienten Antikörper gegen dsDNS nachweisbar, bei anderen Autoimmunerkrankungen haben zwischen 10 und 30 % der Patienten DNS-Antikörper. Die Diagnose erfolgt über einen Immunoassay oder seltener über Immunfluoreszenz.

Antikörper gegen Einzelstrang-DNS

Ein positiver Nachweis findet sich beim medikamenteninduzierter LE (kein Nachweis von ds-DNS) sowie der jugendlichen rheumatoide Arthritis, die Wertigkeit der Untersuchung ist wegen der vielen unspezifischen Nachweise mittlerweile umstritten.

Nukleosomen-Ak

Bei ca. 70 % der Patienten mit SLE finden sich Antikörper gegen Antigene in den Nukleosomen (der strukturellen Chromatin-Untereinheit), insbesondere gegen die molekularen Nukleosomen-Bestandteile Doppelstrang-DNA (ds-DNA) und Histonproteine. Hinweisend ist ein homogenes chromosomenassoziiertes Immunfluoreszenzmuster.

Die Bestimmung von Antikörpern gegen isolierte Nukleosomen (ELISA) ist in ihrer diagnostischen Wertigkeit noch nicht ausreichend untersucht.

Phospholipid-Antikörper

Unter Anti-Cardiolipin-Antikörpern (ACA) und Beta-2-Glykoprotein-Antikörpern versteht man Anti-Phospholipid-Antikörper (APA), deren Vorkommen ursprünglich in den Seren von Patienten mit sogenanntem „falsch positivem“ Lues-Befund nachgewiesen wurden. In neuerer Zeit konnte jedoch gezeigt werden, dass APA bei einer Vielzahl von Autoimmunerkrankungen, insbesondere beim Lupus Erythematodes (LE), auftreten können. Auch das beim LE auftretende sog. Lupus-Anticoagulans (LA) entspricht einer



Autoantikörper

Untergruppe der APA. Ein positiver Nachweis von APA kann dem klinischen Auftreten einer Kollagenose einige Jahre vorausgehen.

Die beschriebenen Antikörper sind aber auch mit weiteren Symptomen assoziiert. Dieses sogenannte „Primäre Antiphospholipid-Syndrom“ betrifft insbesondere schwangere Patientinnen mit habituellen Aborten, Präeklampsie oder tiefen Beinvenenthrombosen. Kleine Thrombosen in den Venen und Arterien unterbinden dabei eine ausreichende Blutversorgung der betroffenen Organe. APA-positive Patienten zeigen auch häufig eine generelle Thromboseneigung, dadurch bedingte gehäufte Miniinfarkte sowie eine entsprechende neurologische Symptomatik.

Auch bei gesunden Menschen können hin und wieder Phospholipid-Antikörper nachgewiesen werden. Meist handelt es sich bei diesen Personen um Verwandte von Patienten mit einem Antiphospholipid-Syndrom, was darauf hinweist, dass es sich hier um eine zumindest teilweise erbliche Erkrankung handelt. Auch diese Personen weisen ein erhöhtes Risiko für thrombotische Ereignisse auf.

Antikörper gegen Histone

Bei den Histonen handelt es sich um basische, DNA-assoziierte Eiweißkörper. Sie haben die Aufgabe, die DNA-Doppelhelix zu stabilisieren. Auf Grund ihrer geringen Spezifität sind sie nicht mit bestimmten klinischen Symptomen assoziiert. Anti-Histon-Antikörper finden sich bei fast allen Patienten mit einem medikamenten-induziertem LE.

Fodrin-Antikörper

1997 wurden erstmals Autoantikörper gegen alpha-Fodrin als neuer Marker des Sjögren-Syndroms beschrieben. Alpha-Fodrin ist ein Protein, das sich insbesondere in Drüsenzellen befindet. Bei Entzündungen der Drüsen werden Zellen zerstört, so daß Alpha-Fodrin frei wird. Antikörper gegen Alpha-Fodrin finden sich bei mehr als 90 % der Patienten mit Sjögren-Syndrom. Sie beweisen zwar nicht das Vorliegen eines Sjögren-Syndroms, sind aber besonders bei den Patienten mit negativem ENA (SS-A) eine wertvolle Ergänzung in der Diagnostik der Erkrankung. Die Konzentration des Antikörpers gegen alpha-Fodrin zeigt zudem die Entzündungsaktivität der Sjögren-Syndroms an und kann damit

Informationen über die Wirksamkeit einer Therapie geben.

Vaskulitiden

Bei einer Vaskulitis stehen Entzündungsprozesse und Schädigungen der Gefäße im Vordergrund. In Abhängigkeit von Ausmaß und Lokalisation der betroffenen Gefäße können diese vermehrt permeabel mit Austritt von Blut- oder Blutbestandteilen ins umliegende Gewebe werden; sie können sich aber auch verengen, verschließen oder rupturieren. Große und kleine Gefäße, aber auch alle Organe können mit völlig unterschiedlicher Symptomatik betroffen sein.

Entsteht eine Vaskulitis als Folge verschiedener Infektionserkrankungen (z. B. Virushepatitis, Zytomegalie-Infektion), medikamenteninduziert (Antibiotika, Gold, Penicillamin) oder als Folge anderer Erkrankungen, spricht man von einer sekundären Vaskulitis.

Bei einer primären Vaskulitis ist die Ursache nicht bekannt, sie ist eine eigenständige Autoimmunerkrankung und wird nach klinischen, morphologischen und histologischen Charakteristika eingeteilt.

Definition der primären Vaskulitiden (Kriterien Chapel Hill-Konsensus-Konferenz 1992):

Vaskulitis großer Gefäße

Riesenzellarteriitis (häufigste Vaskulitis, meist Frauen)

Takayasu-Arteriitis (Aorta, meist junge Frauen)

Vaskulitis mittelgroßer Gefäße

Panarteriitis nodosa (häufig Hepatitis B oder CMV-assoziiert)

M. Kawasaki (zeitlich begrenzt bei Kleinkindern)

Vaskulitis kleiner Gefäße

Wegenersche Granulomatose (ANCA-assoziiert)

Churg-Strauss-Syndrom (ca. 30 % ANCA-assoziiert, IgE, Eosinophilie)

Mikroskopische Polyangiitis (ANCA-assoziiert)

Purpura Schönlein-Henoch (überwiegend bei Kindern)

Essentielle kryoglobulinämische Vaskulitis (häufig Hepatitis assoziiert)

Bei einer primären systemischen Vaskulitis zeigt sich klinisch eine chronische, nicht auf Antibiotika ansprechende Entzündung, die von Symptomen einer Organischämie begleitet ist. Dazu

Autoantikörper

gehören Hautveränderungen, z.B. ein punktförmiger Ausschlag (Purpura), Kribbeln und andere Missempfindungen an den Extremitäten, blutige Durchfälle, blutiger Urin oder blutiger Auswurf, rheumatische Beschwerden mit Gelenkschwellungen, Sehstörungen oder eine Lederhautentzündung, blutiger Schnupfen mit verstopfter Nase, starke Schläfenkopfschmerzen mit Anschwellen der Schläfenarterie mit/oder plötzlich auftretenden Sehstörungen. Häufig treten dabei unspezifische Allgemeinsymptome wie Gewichtsverlust, Nachtschweiß oder Fieber auf.

Sekundäre Vaskulitiden manifestieren sich hingegen klinisch meist im Bereich der Haut.

Innerhalb der Gruppe der Vaskulitiden der kleineren Gefäße werden die Wegenersche Granulomatose, das Churg-Strauss-Syndrom (CSS) und die Mikroskopische Polyangiitis als die sog. ANCA-assoziierten Vaskulitiden abgegrenzt.

Zu den relevanten Laborparametern zählen neben den ANCA's insbesondere die BSG, CRP, das große Blutbild (Leukozytose, Thrombozytose oder Eosinophilie), Nieren- und Leberwerte, Komplementfaktoren (C3, C4), Immunglobulin E, zirkulierende Immunkomplexe, Kryoglobuline und die Urindiagnostik (Hämaturie, dysmorphe Erythrozyten, Proteinurie). Bei gesicherter Kryoglobulinämie sollte eine serologische Hepatitis C-Diagnostik, bei gesicherter Panarteriitis nodosa eine Hepatitis B-Serologie durchgeführt werden.

Antikörper gegen neutrophile Granulozyten (ANCA)

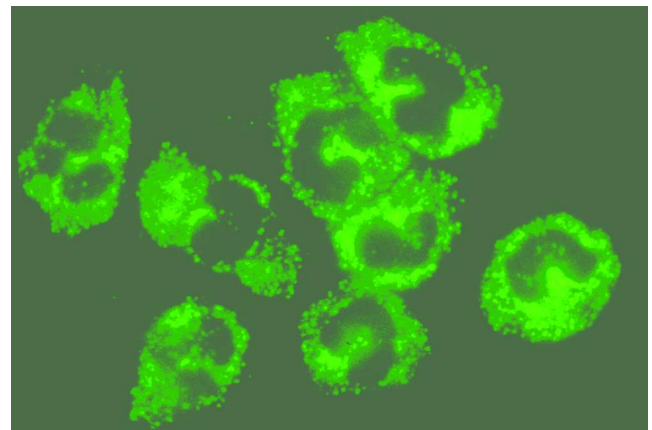
ANCA (alter Name ACPA) reagieren mit zytoplasmatischen Strukturen von neutrophilen Granulozyten und werden daher „Anti Neutrophil Cytoplasma Antibodies“ genannt. Mittels Immunfluoreszenz (IFT) lassen sich diese Antikörper nachweisen und anhand des Fluoreszenzmusters zwischen einer homogenen-feingranulierten Anfärbung des gesamten Cytoplasmas (c-ANCA) und einer eher perinukleären Anfärbung (p-ANCA) differenzieren.

Die sogenannten c-ANCA sind überwiegend mit der Wegenerschen Granulomatose vergesellschaftet, während sich die p-ANCA auch bei anderen Krankheitsbildern mit Glomerulonephritis,

Churg-Strauss-Syndrom und systemischer Vaskulitis finden.

c-ANCA sind gegen das Zielantigen Proteinase 3, p-ANCA gegen Myeloperoxidase (MPO), Elastase und Laktoferrin gerichtet. Diese Zielantigene stehen auch als gereinigte Antigene zur Verfügung und können daher in entsprechenden Enzymimmunoassays (EIA) eingesetzt werden.

Auch bei anderen systemischen Vaskulitiden sowie bei bestimmten Glomerulonephritis- und Kollagenosenformen kommen Antikörper gegen cytoplasmatische Komponenten von Granulozyten vor. Daher ist es sinnvoll, von einem Formkreis der Wegenerschen Granulomatose zu sprechen.



c-ANCA (IFT Granulozyten), mit freundlicher Genehmigung der Fa. Euroimmun

Antikörper gegen Endothelzellen (AECA)

Endothelzell-Antikörper positive Seren reagieren mit Endothelzellen sowie Zellkulturzellen aus einem Hybrid von humaner Nabelschnurzelle mit Epitheliumzellen (HUVEC). Autoantikörper gegen Endothelzellen (AECA) umfassen eine sehr heterogene Autoantikörpergruppe, deren Spezifität unklar ist. Sie richten sich gegen verschiedene Antigene auf Endothelzellen, die auch auf anderen Zellen vorkommen. Sie wurden bei einer Vielzahl unterschiedlicher Krankheitsbilder beschrieben, sollen insbesondere mit Vaskulitiden assoziiert sein.

Auto-Antikörper gegen Muskulatur

Aktine befinden sich zusammen mit Myosin, Troponin und Tropomyosin in allen Muskelfasern von Skelettmuskulatur, Herzmuskulatur und glatter Muskulatur und bilden dort die kontraktile Einheit des Muskels. Die antigenen Bestandteile vieler Viren Ähneln Aktin.



Autoantikörper

Autoantikörper gegen glatte Muskulatur (Anti-SMA)

Die Gruppe der Antikörper gegen glatte Muskulatur reagiert mit unterschiedlichen Epitopen auf glatten Muskelzellen; Kreuzreaktionen gegen Herz- und Skelettmuskulatur sind möglich. Bestimmungsindikation ist die Differentialdiagnose der Hepatopathien, Autoimmunhepatitis und Kollagenosen. Anti-SMA sind nachweisbar bei Autoimmunhepatitis (hohe Titer), Postkardiotoemie-Syndrom, viralen Hepatitiden, rheumatoider Arthritis, HIV-Infektion. Anti-SMA und ANA in Kombination weisen auf eine Autoimmunhepatitis hin. Ein Vorkommen ist ebenfalls bei Karzinomen, Fibromyalgie und primär biliärer Zirrhose beschrieben. Hohe Antikörpertiter gegen glatte Muskulatur sind bei einer Reihe von viralen Infektionen nachweisbar (z. B. Paramyxo-, Masern- und Herpesviren).

Auto-Antikörper gegen Skelettmuskulatur

Auto-Antikörper gegen Skelettmuskulatur (quergestreifte Muskulatur) finden sich bei entzündlichen Myopathien, Myasthenia gravis, besonders mit Thymom ca. 90 %, Polymyositis ca. 90 %, selten auch nach Myokardinfarkt.

Auto-Antikörper gegen Herzmuskulatur

Auto-Antikörper gegen Herzmuskulatur (Myolemmale AK, Sarkolemmale AK) können als Folge verschiedener entzündlicher und auto-reaktiver Prozesse des Myokards (z. B. Postmyokardinfarkt- oder Dressler-Syndrom) auftreten. Sie sind gegen verschiedene Antigene des Myokards gerichtet: Myolemm, Sarkolemm, kontraktile Elemente wie Myosin, Tropomyosin und Actin; Glanzstreifen, Mitochondrium/Anti-M7 und andere Antigene. Die diagnostische Bedeutung ist gering.

Acetylcholin-Rezeptoren-Antikörper

Die Myasthenia gravis ist häufig mit dem Nachweis von Autoantikörpern gegen Acetylcholin-Rezeptoren im Blut assoziiert. Bei bis zu 20% der Patienten mit einer generalisierten Myasthenia gravis sind diese jedoch negativ.

Muskelspezifische Tyrosin-Kinase-AK

Bei einem Teil der Myasthenie-Fälle ohne Antikörper gegen Acetylcholinrezeptoren werden Antikörper gegen muskelspezifische Tyrosin-Ki-

nase gefunden und erhöhen somit die diagnostische Sensitivität der Myasthenia gravis.

Titinantikörper

Die Bestimmung von Autoantikörpern gegen Titin empfiehlt sich zum Ausschluss eines Thymuskarzinoms oder ein epitheliales Thymom bei Myasthenia gravis-Patienten. Ca. 70 % der Thymom-Patienten weisen erhöhte Titin-Antikörpertiter auf.

Autoimmunhepatitis

Die Inzidenz der Autoimmunhepatitis (AIH) liegt bei ca. 2 Fällen auf 100.000 Einwohner. 75 % der AIH-Fälle betreffen das weibliche Geschlecht, meist im mittleren oder jungen Lebensalter. Die nach ihrem Antikörperstatus vorgenommene Unterteilung in drei Subtypen ist wahrscheinlich weder klinisch, noch therapeutisch oder prognostisch von Bedeutung. Die Krankheit manifestiert sich durch einen Anstieg des Bilirubins, der Leberwerte und der Immunglobuline sowie dem Auftreten von Leberautoantikörpern und histologischen Leberveränderungen. Unerkannt und unbehandelt kann eine Autoimmunhepatitis bald in eine Leberzirrhose übergehen. Bei rechtzeitiger immunsuppressiver Therapie haben diese Patienten jedoch eine normale Lebenserwartung. Differentialdiagnostisch ist vorher eine infektiöse Hepatitis auszuschließen.

Die Primär-biliären Cirrhose (PBC) ist eine Lebererkrankung, die durch eine nicht-eitrige destruktive Entzündung der Gallengänge bedingt ist. Sie kommt bei Frauen bis zu 10mal häufiger vor als bei Männern. Bei etwa 20 % dieser Patienten entwickelt sich zusätzlich eine sekundäre Autoimmunhepatitis, auch Overlap-Syndrom genannt.

Bei der Primär-sklerosierenden Cholangitis (PSC) sind überwiegend Männer betroffen. Das klinische Bild ist durch eine Cholestase geprägt, bei ca. der Hälfte der Patienten findet man zusätzlich eine Colitis ulcerosa.

Für die Diagnostik der Autoimmunhepatitis sind neben einer negativen HAV-, HBV- und HCV-Serologie zirkulierende Autoantikörper von entscheidender Bedeutung. Autoantikörper gegen Leberantigene werden durch indirekte Fluoreszenz auf Leberschnitten oder EIA's nachgewiesen. Anti-LKM-1, LMA, LSP und Anti-SLA/LP

Autoantikörper

kommen bei einem Teil der Patienten mit Autoimmunhepatitiden vor. Bei Patienten mit chronisch aktiver Hepatitis C sind ebenfalls Anti-LKM-1 nachweisbar.

Autoantikörper bei Lebererkrankungen

Von allen Autoantikörpern besitzt der gegen **SLA/LP** (lösliches Leberantigen/Pankreas-Antigen) die größte diagnostische Treffsicherheit mit einem prädiktiven Wert von nahezu 100 %.

Seine Prävalenz liegt allerdings nur zwischen 10 und 30 %. Er soll insbesondere mit dem Subtyp I (früher Subtyp III) einer Autoimmunhepatitis assoziiert sein.

Antikörper gegen **LKM** (Leber-Nieren-Mikrosomen mit dem Zielantigen Cytochrom P450) und **LC-1** (Leber-Cytosol) sollen mit dem Subtyp II, **SMA** (Antikörper gegen glatte Muskulatur mit dem Zielantigen F-Actin) und **ANA** (Antinukleäre Antikörper) mit dem Subtyp I assoziiert sein. SMA und ANA sind bei AIH häufig zu beobachten, treten jedoch auch bei anderen Erkrankungen auf.

Weitere, bei Autoimmunerkrankungen der Leber auftretende Antikörper sind **LMA** (Lebermembranantikörper), **LSP** (Leber-spezifisches Protein) und **DNS**-Antikörper.

Antikörper gegen Mitochondrien (AMA)

Autoantikörper gegen Mitochondrien werden durch indirekte Fluoreszenz auf Gewebeschnitten, meist Niere, nachgewiesen. Eine Subtypisierung dieser Autoantikörper erfolgt durch ELISA oder Westernblot. Bestimmungsindikationen ist der Verdacht auf primär biliäre Zirrhose (PBC) und eine Autoimmunhepatitis (AIH).

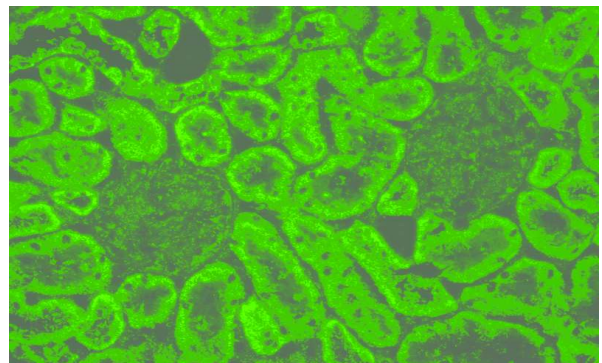
Pathognomonisch für eine PBC ist der serologische Nachweis von Antikörpern gegen Mitochondrien (**AMA**), insbesondere der Unterfraktion **M2** sowie von Kerngranula, sog. Nukleären Dots der **ANA**. Bei Verwendung submitochondrialer Fraktionen zeigt sich, dass mehrere biochemisch definierbare Substanzen als Zielantigene der AMA in Frage kommen können. Aufgrund ihrer Lokalisation und den biochemischen Eigenschaften der Antigene können bis zu 9 verschiedene AMA-Typen unterschieden werden. Die PBC ist als eine Multisystemerkrankung anzusehen, in deren Vordergrund hepatitische Symptome wie Pruritus, Schwäche, Ikterus und Hyperpigmentation stehen, aber auch andere für

Autoimmunerkrankungen typischen Symptome auftreten. Üblicherweise sind überwiegend Frauen mittleren Lebensalters betroffen.

Von allen AMA-Subtypen haben die **M2**-Autoantikörper die größte diagnostische Bedeutung, da ihre Sensitivität nahezu 100 % beträgt. In frühen Krankheitsstadien ist die Sensitivität für M2 deutlich geringer, jedoch tritt hier der Autoantikörper **M9** gehäuft auf. Der Autoantikörper M4 gilt als Indikator der Progressivität der primär-biliären Zirrhose.

Patienten mit einem Overlap-Syndrom weisen zusätzlich Antikörper gegen **SLA/LP** auf.

Autoantikörper gegen Mitochondrien können jedoch auch mit anderen Erkrankungen assoziiert sein. Je nach Subtypisierung stehen hierbei chronische Hepatitisformen, aktive Formen einer Lues, der Lupus erythematodes sowie andere Mischkollagenosen im Vordergrund. Differentialdiagnostisch sind chronische Formen einer infektiösen Hepatitis C sowie toxische Leberschäden abzugrenzen.



AMA (IFT Niere/Ratte), mit freundlicher Genehmigung der Fa. Euroimmun

Intrinsic-Factor, Belegzellen des Magens

Der **Intrinsic-Faktor** wird von den Belegzellen des Magens gebildet und schützt mit der Nahrung aufgenommenes **Vitamin B₁₂** vor der Zersetzung durch Pepsin und Trypsin. Ursachen eines Mangels an Intrinsic-Factor sind eine Atrophie der Magenschleimhaut mit fehlender Säure- und Enzymproduktion sowie eine Bildung von Autoantikörpern gegen den Intrinsic-Factor selbst, aber auch gegen die **Belegzellen**.

Autoantikörper gegen Intrinsic-Factor und Belegzellen kommen bei perniziöser Anämie (80-90 %), atrophischer Gastritis (20-30 %), Polyendokrinopathien, aber auch bei gesunden Personen über 60 Jahre in bis zu 20 % der Fälle vor.



Autoantikörper

Antikörper gegen Gliadin und Endomysium/Transglutaminase

Ursache der Zöliakie ist eine vermutlich genetisch bedingte gestörte Immunantwort auf das in Roggen, Weizen, Hafer und Gerste vorkommende Klebereiweiß **Gluten** mit dem Bestandteil **Gliadin**, einem Prolamin. Prolamine sind spezifische Getreideeiweiße mit hohem Anteil an den Aminosäuren Prolin und Glutaminsäure. Für eine genetische Disposition spricht der signifikant häufige Nachweis bestimmter **HLA-Antigene** (B8, DR3, DR7). Der Nachweis von IgA in der Lamina propria der Dünndarmschleimhaut sowie das gehäufte Vorkommen von Lymphomen bei Zöliakiepatienten kann als Symptom einer Schädigung des Immunsystems interpretiert werden.

Das Antigen der Antikörper gegen Endomysium wurde als Gewebstransglutaminase identifiziert, Antikörper gegen Gliadin richten sich gegen ein exogenes Antigen, sind also strenggenommen keine Autoantikörper. Die höchste Krankheitspezifität haben Antikörper des IgA-Isotyps. Die Bestimmung der Antikörper gegen Gewebstransglutaminase sowie gegen deamidiertes Gliadin erfolgt als Enzymimmunoassay.

Bei Patienten mit einer unbehandelten Zöliakie lassen sich IgA-Antikörper gegen fibrilläre Strukturen auf glatten Muskelfasern, dem Endomysium (EMA), nachweisen. Antikörper gegen Gliadin (AGA) treten ebenfalls charakteristischerweise bei der glutensensitiven Enteropathie auf. Es handelt sich hierbei vor allem um Antikörper der Klasse IgG und IgA. Ein negatives Ergebnis der EMA und AGA-IgA-Bestimmung ist nur bei normal hohen Gesamt-IgA-Konzentrationen relevant. Positive AGA-IgA und EMA-IgA sind Indikationen für eine Dünndarmbiopsie. Bei glutenfreier Diät sind Antikörper gegen Endomysium und Gliadin oft nicht mehr nachweisbar.

Autoantikörper bei Darmerkrankungen

Beim **Morbus Crohn** handelt es sich um eine segmentär auftretende Entzündung, die alle Abschnitte des Verdauungskanals befallen kann, insbesondere Ileum und Kolon. Autoimmunologische Prozesse werden als Ursache angenommen, ohne das bisher ein spezifisches Antigen identifiziert werden konnte.

Die **Colitis ulcerosa** ist eine schubweise oder chronisch progredient verlaufende Entzündung der Dickdarmschleimhaut, die vom Rektum nach proximal das Kolon teilweise oder ganz befällt. Neben psychosomatischen Aspekten scheint es sich auch hier um eine Autoimmunerkrankung zu handeln, deren Pathomechanismus letztlich noch nicht geklärt ist.

Autoantikörper gegen exokrines Pankreas finden sich ausschließlich beim Morbus Crohn (Prävalenz 39 %), **Autoantikörper gegen intestinale Becherzellen** ausschließlich bei Colitis ulcerosa (Prävalenz 28 %). **Antikörper gegen Granulozyten** (p-ANCA) findet man zu über 60 % bei Patienten mit Colitis ulcerosa, selten jedoch auch beim Morbus Crohn. **Antikörper gegen Saccharomyces cerevisiae** (Bierhefe) finden sich bei über 70 % der Morbus Crohn-Kranken, jedoch auch bei bis zu 10 % von Colitis ulcerosa-Patienten oder Gesunden.

Die simultane Bestimmung aller vier Antikörper ermöglicht so eine hohe Trefferwahrscheinlichkeit für Morbus Crohn und Colitis ulcerosa.

Autoantikörper bei Diabetes

Inselzell-Antikörper (**ICA**) sind gegen Inselzellantigene von Pankreasgewebe gerichtet und werden mittels Immunfluoreszenz mikroskopisch nachgewiesen. Eine genaue Identifizierung aller Zielantigene ist noch nicht möglich.

Zielstrukturen der ICA sind die Glutaminsäure-Decarboxylase-Antikörper (**GADA**) sowie die Tyrosin-Phosphatase-Antikörper (**IA2A**), die selektiv mittels eines Immunoassays (RIA oder EIA) nachgewiesen werden können. Zum Zeitpunkt der Diagnosestellung eines Diabetes mellitus sind ICA in ca. 80% der Fälle nachweisbar. Nach der Manifestation der Erkrankung fällt die Prävalenz der ICA ab. Die Autoantikörper sind meistens schon vor der Manifestation der Erkrankung positiv und gelten als Marker der sog. „prädiabetischen Phase“.

Insulinautoantikörper (**IAA**) sind Beta-Zell-spezifischen Antikörper, die als Immunantwort bei frisch manifestierten Diabetes mellitus Typ I sowie bei Patienten mit einem erhöhten Risiko für diese Erkrankung nachgewiesen werden können. Sie sind bei Kindern in bis zu 90 % der Fälle nachweisbar, nehmen mit zunehmenden Alter ab und sind bei Erwachsenen nur noch selten nachweisbar.

Autoantikörper

Durch Kombination dieser Autoantikörper lässt sich das Diabetesrisiko im individuellen Fall gut abschätzen. Das individuelle Krankheitsrisiko steigt mit der Zahl der nachgewiesenen Autoantikörper. Im Erwachsenenalter spielt der Nachweis von IA2A und IAA nur noch eine untergeordnete Rolle.

Antikörper gegen Nebennierenrinde (NNR)

Bei ca. 70 % der Patienten mit isolierten M. Addison und nahezu 100 % der Patienten mit einem polyglandulären Autoimmunsyndrom können zirkulierende Antikörper gegen die Nebennierenrinde (NNR) nachgewiesen werden. Sie treten schon jahrelang vor den klinischen Symptomen auf und sind krankheitsspezifisch.

Diese Antikörper sind gegen die Cytochrom P450 Steroid-Enzyme gerichtet, und zwar gegen die 11-beta-, die 17-alpha- und die 21-Hydroxylase. Nach neueren Untersuchungen hat der Nachweis von 21-Hydroxylase-Antikörpern auch einen gewissen prognostischen Wert.

Kinder mit organspezifischen Autoimmunerkrankungen ohne NNR-Insuffizienz wurden auf 21-Hydroxylase-Antikörper untersucht. Nahezu alle Antikörper-positiven Kinder entwickeln innerhalb von 10 Jahren (im Mittel nach einem Jahr) einen M. Addison. Dabei korreliert die anfängliche Titerhöhe mit der zeitlichen Progression der Krankheit.

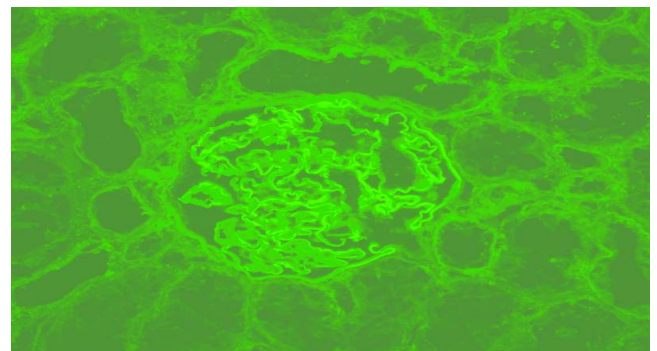
Bei den Antikörper-negativen Kindern tritt in keinem einzigen Fall eine Funktionsstörung der Nebennierenrinde auf. Bei Erwachsenen tritt ein M. Addison bei 20 % auf; weitere 29 % zeigen eine subklinische NNR-Insuffizienz innerhalb eines Beobachtungszeitraums von 10 Jahren.

Antikörper gegen Glomeruläre Basalmembran

Bei klinischem Verdacht auf eine *akute Glomerulonephritis* muss immer an eine Anti-Basalmembran-Glomerulonephritis oder ein Goodpasture-Syndrom gedacht werden. Die Patienten, häufig junge Männer, erkranken zunächst mit einer unklaren Lungensymptomatik (Husten, Atemnot), in schweren Fällen treten massive Lungenblutungen auf. Kurz darauf setzt perakut eine Glomerulonephritis ein. Der Verlauf der Lungensymptomatik kann jedoch äußerst milde sein, gelegentlich tritt auch die Glomerulonephritis zuerst auf. Der Symptomkomplex von Antibasalmembran-Glomerulonephritis und Lungen-

blutungen wird nach seinem Erstbeschreiber als Goodpasture-Syndrom bezeichnet. Bei einer Reihe von interstitiellen Nephritiden konnten ebenfalls Antikörper gegen Glomeruläre Basalmembran (GBM-Ak) nachgewiesen werden. Ihre Bedeutung ist jedoch noch unklar.

GBM-Ak können auf Gefrierschnitten von humaner Niere oder Affenniere nachgewiesen werden. Sie stellen sich in der Immunfluoreszenz als lineare Anfärbungen entlang der glomerulären Basalmembran dar. Beim Goodpasture-Syndrom lassen sich zusätzlich Antikörper bei Verwendung von Gefrierschnitten humaner Lungen nachweisen. Das Zielantigen der GBM-Antikörper konnte molekularbiologisch definiert werden; es handelt sich um die sogenannte M2-Untereinheit des Kollagens 4, welches wesentlicher Baustein der glomerulären und auch der alveolären Basalmembran (alveoläre Basalmembran-Ak) ist. Gereinigtes M2-Antigen kann nun in einem ELISA eingesetzt und die entsprechenden hochspezifischen Antikörper nachgewiesen werden.



GBM-AK (IFT), mit freundlicher Genehmigung der Fa. Euroimmun

Phospholipase-A2-Rezeptor (PLA2R)

Indikation für den Nachweis von Antikörpern gegen Phospholipase-A2-Rezeptor (PLA2R) ist die primäre membranöse Glomerulonephritis (MGN), auch idiopathische membranöse Nephropathie (IMN) genannt.

Die membranöse Glomerulonephritis gehört zu den häufigsten Ursachen eines nephrotischen Syndroms im Erwachsenenalter. Dabei unterscheidet man eine *primäre*, bedingt durch die Bindung von Autoantikörpern an glomeruläre Podozyten mit daraus resultierender Komplementaktivierung, von einer *sekundären* Form, ausgelöst durch Infektionserkrankungen, Medikamente, Neoplasmen oder systemische Autoimmunprozesse.



Autoantikörper

Autoantikörper gegen Schilddrüsenantigene

Schilddrüsenenerkrankungen haben häufig eine autoimmune Ursache. Sie beruhen auf einer Immunreaktion gegen Antigene der Schilddrüse. Wichtigste Autoantikörper bei den autoimmunen Schilddrüsenenerkrankungen sind:

Antikörper gegen Schilddrüsenperoxidase (TPO), sind typisch für die Autoimmunthyreoiditis und M. Basedow.

Thyreoglobulin-Antikörper (Anti-Tg, TAK), die vorwiegend bei Autoimmunthyreoiditis auftreten.

TSH-Rezeptor-Antikörper (TRAK); sie binden an den TSH-Rezeptor und können über eine stimulierende Wirkung zur Ausbildung eines M. Basedow führen o. ä.

Autoantikörper bei Hauterkrankungen

Pemphigus und bullöse Pemphigoid

Beim Pemphigus handelt es sich um eine seltene, chronische Hauterkrankung mit Blasenbildung in der Oberhaut. Es gibt zahlreiche Formen des Pemphigus; die häufigsten sind der P. vulgaris (PV) und der P. foliaceus (PF), welche bevorzugt zwischen dem 30. und 60. Lebensjahr auftreten und unbehandelt tödlich verlaufen. Die Ursache des Pemphigus ist unbekannt, die Entstehung der Blasen jedoch geklärt. Die Betroffenen bilden Antikörper gegen die Kittsubstanz zwischen den einzelnen Zellen der Oberhaut. Dies führt dazu, dass die Hautzellen ihren Zusammenhalt verlieren und Blasen entstehen.

Eine weitere bullöse Dermatose, das bullöse Pemphigoid, ist durch die Bildung subepidermaler Blasen charakterisiert. Die Erkrankung ist mit dem Nachweis von Autoantikörpern assoziiert, die gegen die Desmosomen gerichtet sind.

Beim Pemphigus zeigen sich wasserklare, schlaffe Blasen auf vorher unveränderter Haut oder auf den Schleimhäuten, v. a. in der Mundhöhle. Die Blasen platzen rasch, sodass nässende Hautstellen entstehen, auf denen sich dann nach dem Eintrocknen Krusten bilden. Die Abheilung erfolgt meist ohne Narben. Es besteht wenig Juckreiz. Die Veränderungen in der Mundhöhle können jedoch zu starken Schmerzen beim Essen führen, daher magern die Kranken oft sehr ab. Das bullöse Pemphigoid ist durch subepidermale Blasen auf erythromatöser Haut gekennzeichnet.

Prädilektionsstellen sind Hals, Achselhöhlen, Leistenbeugen, Oberschenkel und selten die Mundschleimhaut. Symptome. Es finden sich pralle Blasen, häufiger mit hämorrhagischem Inhalt, auf meist entzündeter Haut: Platzen, Verkrustung und Sekundärinfektion sind möglich, die Heilungstendenz ist gut. Neben einer paraneoplastischen Form gehört hierzu auch der Herpes gestationis und das vernarbende Schleimhautpemphigoid.

Interzellulärsubstanz-, Stachelzelledesmosomen-Ak

Bei 90 % der Pemphigus-Patienten können die für die Erkrankung bedeutsamen Pemphigus-Antikörper (Ak gegen Interzellulärsubstanz, Ak gegen Stachelzelledesmosomen) im Blut nachgewiesen werden. Dabei handelt es sich um Autoantikörper, die an Desmoglein, einem Adhäsionsmolekül auf den Desmosomen, binden. Diese sind beim P. foliaceus gegen Desmoglein 1 (Dsg1) und beim P. vulgaris gegen Desmoglein 3 (Dsg3) gerichtet sind, Patienten mit gleichzeitigem Haut- und Schleimhautbefall haben Antikörper gegen Dsg1 und Dsg3. Zur Sicherung der Diagnose werden normalerweise in örtlicher Betäubung zwei kleine Hautproben entnommen, die anschließend mikroskopisch untersucht werden.

Pemphigoid-Ak (BP180), Ak gegen epidermale Basalmembran

Beim bullösen Pemphigoid ist der Nachweis von AK gegen epidermale Basalmembran und Pemphigoid-Antikörpern (BP180) in erster Linie gegen Hemidesmosomen gerichtet. Zur weiteren Abgrenzung vom Pemphigus ist die zusätzliche Bestimmung von Antikörpern gegen Stachelzelledesmosomen (Interzellulärsubstanz) sowie eine Hautbiopsie mit entsprechender Immunhistologie erwägenswert.

Spermatozoen-Antikörper

Bei Männern kann es zur Bildung von Autoantikörpern kommen, wenn Spermien infolge von Traumata oder entzündlichen Prozessen oder nach Vasektomie oder durch Obstruktion des Nebenhodengangs unter Umgehung der Blut-Hodenschranke in die Blutbahn gelangen. Wie es bei Frauen zur Bildung von Antikörpern gegen Spermatozoen kommt, ist nicht bekannt.



Autoantikörper

Spermatozoen-Ak lassen sich irkulieren nicht nur im Blut, sondern auch auf den Schleimhäuten des Genitaltraktes oder in der Samenflüssigkeit des Mannes, bzw. bei Frauen im Zervikalschleim oder der Follikelflüssigkeit nachweisen. Der Nachweis zirkulierender Antikörper gegen Spermatozoenoberflächenantigene sollte durch spezifischere Testmethoden (MAR-Test (Mixed Antiglobulin Reaction), bestätigt werden.

Thrombozytenantikörper

Thrombozytäre Antikörper können einen beschleunigten Abbau zirkulierender Plättchen verursachen. Man unterscheidet zwischen Autoantikörper, Alloantikörper und medikamentabhängige Antikörper. Der Nachweis solcher Antikörper gelingt nur in ca. 50 % von ITP-Patienten.

Heparin-induzierte Thrombozytopenie

Bei der Heparin-induzierten Thrombozytopenie (HiT II) handelt es sich um ein durch Arzneimittel hervorgerufenen immunvermitteltes Syndrom, das mit einer Thrombozytopenie und gleichzeitig thrombotischen Ereignissen einhergeht. Eine Heparin-induzierte Thrombozytopenie tritt in bis zu 5 % der Fälle bei Patienten auf, die mit unfraktioniertem Heparin behandelt werden. Im Labor werden Antikörper gegen den Komplex aus Heparin und Plättchenfaktor 4 nachgewiesen.

Die Heparin-induzierte Thrombozytopenie (HiT II) muss gegen andere Formen der Thrombozytopenie abgegrenzt werden. Hierbei ist wichtig, dass unter Heparin in der frühen Phase der Behandlung (innerhalb von 4 Tagen) ein Abfall der Thrombozytenzahl auftreten kann, der jedoch nicht fortschreitet, sondern sich trotz der weiteren Behandlung mit Heparin zurückbildet. Der Abfall ist in aller Regel deutlich geringer als 50% und nur selten werden Werte unter 100.000 Thrombos/ μ l erreicht.

Diese frühe Thrombozytopenie wird als Heparin-induzierte Thrombozytopenie Typ I (HiT I) bezeichnet. Sie führt nicht zu Thrombosen und erfordert keinen Abbruch bzw. keine Umstellung der Thromboseprophylaxe mit Heparin. Außer HiT I stehen die disseminierte intravasale Koagulopathie (DIC) und die idiopathisch thrombozytopenische Purpura (ITP)

bei der Differenzialdiagnose an erster Stelle. Auch andere Formen der unspezifischen Thrombozytenaktivierung z. B. durch Anlagerung von Immunkomplexen sind möglich. Gegebenenfalls ist auch an eine Immunthrombozytopenie zu denken, die z.B. durch Medikamente induziert werden oder nach Transfusionen auftreten kann.

Auto-Ak bei neurologischen Erkrankungen

Gangliosid-Antikörper

Antikörper gegen Gangliosid GD1b und Gangliosid GM1 werden beim Guillain-Barré-Syndrom (GBS) gefunden. Ganglioside sind Bestandteile in den Myelinscheiden von Nervenzellen des peripheren und zentralen Nervensystems. Sie setzen sich alle aus einem Lipid und einer Oligosaccharidkette zusammen, unterscheiden sich aber in der Anzahl und Position der Sialinsäuremoleküle (GM1, GD1b, GQ1b):

Beim Guillain-Barré-Syndrom handelt es sich um eine immunologisch bedingte, entzündliche Erkrankung der peripheren Nerven und Nervenwurzeln. Häufig geht der Erkrankung eine Bakterien- oder Virusinfektion (FSME, CMV, Mykoplasmen, Campylobacter) voraus. Auch Impfungen oder immunsupprimierende Erkrankungen können krankheitsauslösend wirken.

Die Erkrankung beginnt mit symmetrischen Muskellähmungen an Armen und Beinen, mit Muskelschwäche, die sich kontinuierlich über den ganzen Körper ausbreitet. Bei mehr als 50 % der Patienten kommt es zusätzlich zu einer Beteiligung der Atemmuskulatur und zu Atemschwäche, etwa 20% müssen künstlich beatmet werden. Dies kann akut ablaufen, meist jedoch verstreichen einige Wochen bis zum Maximum der Symptome; nach einer unterschiedlich langen Krankheitsphase erfolgt dann meist eine nahezu fast vollständige Remission.

Labormäßig findet sich neben den Gangliosid-Antikörpern in der Regel eine leichte Eiweißerhöhung bei normaler Zellzahl im Liquor. In der isoelektrische Focussierung finden sich keine oligoklonalen Banden.

Beim Miller-Fisher-Syndrom (MFS), einer Variante des GBS mit Ophthalmoplegie, Ataxie und Areflexie, werden in bis zu 90% der Fälle GQ1b-Ak nachgewiesen.

Autoantikörper

Charakteristisch für die multifokale motorische Neuropathie (MMN) sind progrediente, meist asymmetrische und distalbetonte Paresen ohne sensible Defizite, bei denen der serologische Nachweis von GM1-Ak insbesondere zur Abgrenzung gegenüber der amyotrophischen Lateralsklerose dient.

GD1b-Ak können bei MMN sowie bei sensorischer Neuropathie, bei der klinisch Ataxie, Missempfindungen und Taubheitsgefühl im Vordergrund stehen, nachgewiesen werden.

Myelin-Antikörper

Antikörper gegen MOG (Myelin Oligodendrozyten Glycoprotein) und MBP (Myelin-Basic-Protein) sind Untergruppen der Myelin-Antikörper und sollen für die Verlaufsbeurteilung einer Multiplen Sklerose von Bedeutung sein.

MAG (Myelin-Assoziiertes Glykoprotein)

Einige Formen immunvermittelten Polyneuropathien sind mit dem Auftreten von spezifischen Autoantikörpern im Serum assoziiert. Die Ak-Bildung kann sich teilweise gegen ein Glykoprotein in der Zellmembran von Myelinscheiden (MAG= Myelin-Assoziiertes Glykoprotein) richten.

Anti-MAG-Ak scheinen bei monoklonalen IgM-Gammopathien ursächlich an der Demyelinisierung der betroffenen Nervenbahnen beteiligt zu sein und können im Serum mit einer Frequenz von über 50% nachgewiesen werden.

Die Ursachen von Polyneuropathien (PNP) sind vielfältig und ihre Diagnostik und Therapie entsprechend komplex. Neben endotoxisch-metabolisch (V. a. Diabetes mellitus), exotoxisch (V. a. Alkohol) und vaskulär bedingten PNP müssen bei den entzündlichen Auslösern dieser Nervenkrankungen außer bakteriellen und viralen Erregern ätiologisch insbesondere immunologische Faktoren berücksichtigt werden. Polyneuropathien in Assoziation mit Paraproteinämien führen meist zu symmetrischen, distal betonten und im Verlauf oft chronisch progredienten Missempfindungen.

Die chronisch inflammatorische demyelinisierende Polyneuropathie (CIPD) geht mit langsam progredienten, symmetrisch betonten Paresen einher und weist in Einzelfällen eine Ak-Bildung gegen MAG auf.

Ionenkanalkrankheiten

Ionenkanäle sind membranständige Proteine mit selektiven Poren für Natrium, Kalium, Chlorid oder Calcium-Ionen. Sie bilden die Grundlage der elektrischen Erregbarkeit von Nerven- und Muskelzellen. Erkrankungen der Ionenkanäle verursachen meist Erregungsstörungen von Nerven- oder Muskelzellen mit attacken- oder episodenförmiges Auftreten, häufig besteht meist eine positive Familienanamnese.

Calcium-Kanal-Autoantikörper (VGCC, voltage gated calcium channel) sind entscheidend in der Diagnostik des Lambert-Eaton-Syndroms (LEMS). Die primäre physiologische Störung beim Lambert-Eaton-Syndrom liegt in einer verminderten Freisetzung des Neurotransmitters Acetylcholin aus den Nervenendigungen in den synaptischen Spalt. Ursache hierfür sind Autoantikörper gegen ein Membranprotein der Nervenzelle, nämlich den spannungsabhängigen Calcium-Kanal. Infolgedessen entwickelt sich im Verlauf der Erkrankung eine rasche Ermüdbarkeit bei körperlicher Belastung kombiniert mit einer Schwäche vor allem der Oberschenkel- und Beckenmuskulatur. Im Gegensatz zur Myasthenia gravis mit ähnlicher Symptomatik finden sich beim LEMS positive Antikörper gegen Calcium-Kanäle und keine Antikörper gegen Acetylcholinrezeptoren.

Die erworbene Neuromyotonie (Isaacs-Syndrom) ist eine Antikörper-vermittelte Kaliumionenkanalerkrankung. Kalium-Kanal-Autoantikörper (VGKC, voltage gated kalium channel) führen zur Unterdrückung des auswärtsgerichteten Kaliumstroms und damit zu einer Übererregbarkeit der peripheren Nerven.

Störungen an den Kaliumkanälen werden für die familiären benignen tonisch-klonische Krämpfe der Körpermuskulatur bei Neugeborenen, die episodische Ataxie Typ 1 und für eine Form der hereditären Taubheit verantwortlich gemacht.

Störungen der Natriumkanäle sind für die Paramyotonia congenita Eulenburg, die Myotonia fluctuans, die Myotonia permanens, die azetazolamidsensitiven Myotonien und die hyperkaliämische periodischen Lähmungen. Störungen der Chloridkanäle sind für die Myotonia congenita Thomson und die Myotonia congenita Becker verantwortlich.



Autoantikörper

Möglicherweise sind Schizophrenien und z. B. auch die Alzheimersche Erkrankung mit Ionenkanalveränderungen zu erklären.

Antikörper gegen Aquaporin-4

Das Devic-Syndrom (Neuromyelitis optica) ist eine Entzündung des Rückenmarks mit Querschnittsyndrom und teilweiser aufsteigender Entzündung - innerhalb von Stunden bis Tagen - von mindestens einem Sehnerv mit Sehstörungen, die bis zur Erblindung eines Auges oder beider Augen führen kann. Die Neuromyelitis optica ist selten (ca. 1 % der demyelinisierenden Erkrankungen). Es wird diskutiert, ob sie eine Sonderform der Multiplen Sklerose oder eine eigenständige Erkrankung darstellt.

Multiple Sklerose ist neben Epilepsie eine der häufigsten neurologischen Erkrankungen im jungen Erwachsenenalter. Bei MS sind auch andere Bereiche des Nervensystems betroffen. Auf Grund der sehr ähnlichen Symptomatik ist eine sichere Abgrenzung zwischen Multipler Sklerose und Devic-Syndrom zum Beginn der Erkrankung nicht immer möglich. Die frühzeitige Unterscheidung ist jedoch wichtig, da eine unterschiedliche Behandlung notwendig ist. Das neue Verfahren zur entsprechenden Differentialdiagnose basiert auf dem Nachweis von Aquaporin-4-Antikörper. Vor einiger Zeit wurde bei Patienten mit dem Devic-Syndrom entdeckt, dass diese Antikörper gegen bestimmte neurologische Strukturen im Nervensystem besitzen. Zielantigen für diese Antikörper ist ein Protein namens Aquaporin-4, das für die Bildung von Kanälen in der Zellmembran zuständig ist und den Durchtritt von Wassermolekülen erleichtert.

Antikörper gegen Aquaporin-4 werden bei über der Hälfte der Patienten mit einem Devic-Syndrom nachgewiesen, während MS-Patienten und Patienten mit anderen entzündlichen und nicht-entzündlichen neurologischen Erkrankungen nur sehr selten Aquaporin-4-Antikörper aufweisen.

Antikörper gegen Glutamatrezeptoren

Glutamatrezeptoren sind in der Membran von Neuronen befindliche Transmembranproteine, die spezifisch den Neurotransmitter Glutamat binden. Zu den ionotropen Glutamatrezeptoren gehören NMDA-Rezeptoren, AMPA-Rezeptoren und Kainat-Rezeptoren.

Der Nachweis von NMDA-Rezeptoren-Ak ist spezifisch für die autoimmune Anti-NMDA (N-Methyl-D-Aspartat)-Rezeptor-Enzephalitis. Die Anti-NMDA-Rezeptor-Enzephalitis ist eine schwere enzephalopathische Autoimmunerkrankung; betroffen sind zu ca. der Hälfte junge Frauen mit Ovarial-Teratomen als paraneoplastische Erkrankung. Sie zeigt u. a. Symptome wie Angst, Erregung, Wahn und Halluzinationen, die häufig eine stationäre Behandlung notwendig macht.

Die Untersuchung von Antikörpern gegen Glutamatrezeptoren vom Typ NMDA ist bei Enzephalitis ohne Erregernachweis oder bei Verdacht auf limbische Enzephalitis indiziert.

Antikörper gegen den Glutamat-Rezeptor (GluR3-Ak); Glutamat-Rezeptoren (GluR3) gehören zu den sog. AMPA-Rezeptoren (AMPA = α -Amino-3-Hydroxy-5-Methyl-Isoxazol-4-propionsäure).

GluR3-Ak treten bei der sog. Rasmussen-Enzephalitis, einer sehr seltenen Form der Epilepsie mit im Kindesalter beginnender progrediente Hirnatrophie mit Epilepsie, die nicht auf Antiepileptika anspricht, auf, kommen aber auch bei anderen Formen der Epilepsie vor. Hohe Antikörper-Titer sind offenbar mit einer hohen Anfallsfrequenz verbunden.

Paraneoplastische neurologische Antikörper

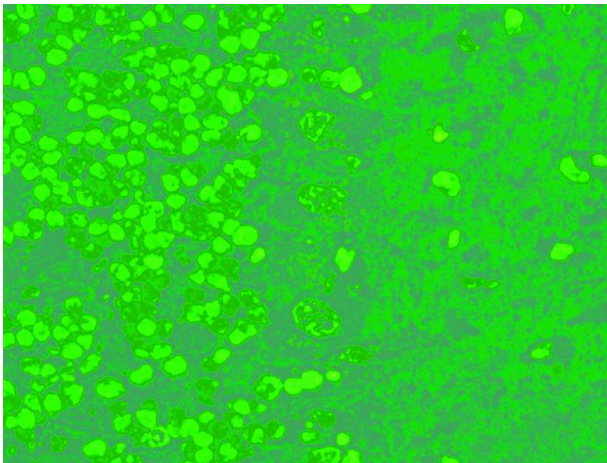
Paraneoplastische Syndrome sind verschiedene Begleitsymptome eines Karzinoms, die weder durch den Tumor oder Metastasen bedingt sind. Fast alle Organe können betroffen sein, es finden sich charakteristische Antikörper, die eine Tumorsuche empfehlen lassen. Der Nachweis paraneoplastischer Autoantikörper ist somit ein diagnostischer Marker für verschiedene paraneoplastische Erkrankungen. Klinisch bedeutsam ist ein Nachweis auch deshalb, weil die neurologische Symptomatik häufig der Tumordiagnose zeitlich vorausgeht.

Die verwendete Nomenklatur ist verwirrend, entweder werden die ersten beiden Buchstaben des Indexpatienten (z. B. Hu für Hull, Yo für Young, Ma für Margret), oder die Abkürzungen entsprechend der immunhistochemischen Färbung (z. B. ANNA (antinukleäre neuronale Antikörper) oder PCA (Purkinje Cell Antibody)). Aus der Vielfalt der in der Literatur beschriebenen paraneoplastischen Antikörpern sind die

Autoantikörper

nachfolgend beschriebenen von besonderer Relevanz.

Neuronenkerne-Ak Typ 1 (ANNA-1, Anti-Hu)
Hu-Ak können beim kleinzelligen Bronchialkarzinom (SCLC), Prostatakarzinom oder Neuroblastom auftreten und mit paraneoplastischen neurologischen Symptomen wie Enzephalomyelitis und sensorischer Neuropathie einhergehen.



Anti-Hu (IFT), mit freundlicher Genehmigung der Fa. Euroimmun

Neuronenkerne-Ak Typ 2 (ANNA-2, Anti-Ri)
Ri-Ak können bei gynäkologischen Tumoren (z. B. Mammakarzinom) oder kleinzelligem Bronchialkarzinom mit paraneoplastischen neurologischen Symptomen (Opsoklonus-Myoklonus-Syndrom) nachgewiesen werden.

Neuronenkerne-Ak Typ.3 (ANNA-3)

Der Nachweis dieser Antikörper ist mit paraneoplastischen neurologischen Symptomen (Neuropathie, Kleinhirndegeneration, limbische Enzephalitis) bei Tumoren der oberen Luftwege, des Oesophagus oder einem kleinzelligen Bronchialkarzinom vergesellschaftet

PCA-1-Ak (Yo-Ak)

Yo-Ak werden fast nur bei Frauen beschrieben. Neurologische Symptome sind eine zerebelläre Degeneration („Yo-Syndrom“) in Folge eines Ovarial- oder Mammakarzinoms.

PCA-2-Ak

Das Auftreten dieser Antikörper kann mit einem kleinzelligen Bronchialkarzinom einhergehen; neurologische Symptomatik kann eine Enzephalitis, LEMS oder Neuropathie sein.

CV2 -Ak (CRMP5)

CV2-Ak werden beim kleinzelligen Bronchialkarzinom und anderen Tumoren, die mit sensorischen Neuropathien, limbischer Enzephalitis und dem „stiff man syndrom“ (schmerzhaft Steifigkeit der rumpfnahen Muskulatur mit zusätzlichen Spasmen) nachgewiesen und können im Verdachtsfall auch im Liquor bestimmt werden.

Amphiphysin-Ak

Amphiphysin-Ak sind paraneoplastische Antikörper bei Mamma-, Bronchial- oder Ovarialkarzinomen bei Patienten mit „stiff man syndrom“.

Ma1-Ak

Ma1-Ak treten insbesondere beim Mammakarzinom auf. Beschrieben paraneoplastische neurologische Symptome sind eine Rhombenenzephalitis und eine limbische Enzephalitis.

Ma2-Ak

Ma2-Ak werden bei Seminomen und Bronchialkarzinomen beobachtet und zeigen die gleichen paraneoplastischen neurologischen Symptome wie Ma1-Ak.



Autoantikörper

Nachweisbarkeit der verschiedenen Autoantikörper

Autoantikörper	nachweisbar bei
Acetylcholinrezeptoren-Ak	Myasthenia gravis, bis zu 20% der Patienten sind negativ
Alveoläre Basalmembran-Ak	Anti-Basalmembran-Glomerulonephritis, Goodpasture-Syndrom
Amphiphysin-Ak	Paraneoplastische neurologische Symptome (stiff man syndrom) bei Mamma-, Bronchial- oder Ovarialkarzinomen
AMA (Mitochondriale Antigene-Ak)	primäre biliäre Zirrhose (PBC)
AMPA-Rezeptoren-Ak	Rasmussen-Enzephalitis
ANA	Screening bei Verdacht auf systemische Bindegewebs- oder auto-immune Lebererkrankung im IFT. Nur Titer ab 1:320 sind in der Regel von Bedeutung. Das Fluoreszenzmuster kann auf die ANA-Spezifitäten (s. Ak gegen dsDNA, Histone, SS-A, SS-B, Scl-70, Sm, U1-RNP, Zentromere) hinweisen.
ANCA	c-ANCA, zumeist hervorgerufen durch Antikörper gegen die Proteinase 3 (PR3-ANCA) sind charakteristisch für den Morbus Wegener. Eine c-ANCA-Fluoreszenz muss nicht zwangsläufig einen positiven PR3-ANCA-EIA bedingen. p-ANCA, die gegen MPO gerichtet sind, sind mit Vaskulitis, Churg-Strauss-Syndrom und rasch progredienter Glomerulonephritis assoziiert.
Aquaporin-4-Ak	Devic-Syndrom (DD der MS)
Becherzellen-Ak, intestinale	Colitis ulcerosa
Beta2-Glykoprotein-Ak	Antiphospholipid-Syndrom
Calciumkanal-Ak	Lambert-Eaton-Myasthenie-Syndrom (LEMS)
Cardiolipin-Ak	Antiphospholipid-Syndrom
CCP-Ak (Cyklisch citrullinierte Peptide-Ak)	Hochspezifischer Marker für die Rheumatoid-Arthritis (RA), häufig früher nachweisbar als Rheumafaktoren.
CV2-Ak	Paraneoplastische neurologische Symptome (Neuropathien, limbische Enzephalitis oder stiff man syndrom) bei kleinzelligem Bronchialkarzinom
Desmoglein 1-Ak	Pemphigus foliaceus
Desmoglein 3-Ak	Pemphigus vulgaris
DNS-Ak (Anti-dsDNS)	SLE
DNS-Ak (Anti-ssDNS)	Unspezifisch, SLE, Medikamenten-induzierter LE, RA
EJ-Antikörper	Polymyositis
Endomysium-Ak	Zöliakie, Dermatitis herpetiformis (M. Duhring)
Endothelzellen-Ak (AECA)	Vaskulitiden
Epiderm. Interzellulärsubstanz-Ak (Desmosomale Antigene)	Marker des Pemphigus (P. vulgaris, P. foliaceus)
Epidermale Basalmembran-Ak	bullöses Pemphigoid
Exokrines Pankreas-Ak	Morbus Crohn
Extrahierbare nukleäre Antigene-Ak (ENA)	Spezifisch für Kollagenosen (Differenzierung notwendig)
Fodrin-Ak	Sjögren-Syndrom
GADA (Glutamat-Decarboxylase-Ak)	Typ 1 Diabetes, Risikoabschätzung bei Verwandten



Autoantikörper

Autoantikörper	nachweisbar bei
Gallengangsepithel-Ak	Autoimmune Hepatitis, geringe Relevanz.
Gangliosid GD1b-Ak	Guillain-Barré-Syndrom, Multifokale motorische Neuropathie (MMN)
Gangliosid GM1-Ak	Guillain-Barré-Syndrom, Multifokale motorische Neuropathie (MMN)
Gangliosid GQ1b-Ak	Miller-Fisher-Syndrom (Guillain-Barré-Syndrom mit Ophthalmoplegie)
Glatte Muskulatur-Ak (SMA, ASMA)	Mittel- bis hochtitrig: typisch für Autoimmunhepatitis Typ I (meist auch ANA positiv); niedrigtitrig auch bei anderen Erkrankungen
Gliadin-Ak	Gluten-sensitiver Enteropathie (Zöliakie)
Glomeruläre Basalmembran-Ak (GBM-Ak)	Anti-Basalmembran-Glomerulonephritis, Goodpasture-Syndrom
Glutamat-Decarboxylase-Ak	siehe GADA
Glutamat-Rezeptor-Ak	Encephalitis
Herzmuskulatur-Ak (HMA)	autoreaktiver Prozesse des Myokards, unspezifisch
Histone-Ak	Medikamenteninduzierter Lupus, unspezifisch
HiT-Ak	Heparin-induzierte Thrombozytopenie
Hu-Ak	siehe Neuronenkerne-Ak Typ 1
Inselzell-Antikörper (ICA)	Typ 1 Diabetes
Insulin-Ak	Beta-Zell-spezifische Antikörper, Typ 1 Diabetes
Interzellulärsubstanz-Ak	Pemphigus
Intrinsic Faktor-Ak	Perniziöse Anämie, Typ A Gastritis, autoimmune Polyendokrinopathie
Jo-1- Ak	Poly-/ Dermatomyositis
Kaliumkanal-Ak	tonisch-klonische Krämpfe bei Neugeborenen
Ku-Ak	Polymyositis-Sklerodermie-Überlappungssyndrom
Lebermembran-Antigen-Ak (LMA-Ak)	Autoimmunhepatitis, aber auch bei Hepatitis-C-Virusinfektion
LKM-Ak (Leber-Niere-mikrosomales Antigen-Ak)	Autoimmunhepatitis Typ II
SLA/LP-Ak ((lösliches Leberantigen/Pankreas-Ak)	Marker der Autoimmunhepatitis Typ III (bzw. I)
SRP-Ak (Signal Recognition Particle, Ribonukleoproteinkomplexe)	Polymyositis
Ma1-Ak	Paraneoplastische neurologische Symptome (Rhombenzephalitis, limbische Enzephalitis) beim Mammakarzinom
Ma2-Ak (Ta-Ak)	Paraneoplastische neurologische Symptome (limbische Enzephalitis, Rhombenzephalitis) bei Keimzelltumoren des Hodens
MAG-Ak (Myelin-Assoziiertes Glykoprotein)	monoklonale IgM-Gammopathien, chronisch inflammatorische demyelinisierende Polyneuropathie (CIPD)
Mi-2-Antigen-Ak	Marker der Dermatomyositis
Mitochondriale Antigene-Ak (AMA)	Hinweis auf primär biliäre Zirrhose (PBC)
Muskelspezifische Rezeptor-Tyrosinkinase-Ak (Anti-MuSK)	Myasthenia gravis

**Autoantikörper**

Autoantikörper	nachweisbar bei
Myelin-Ak	Myasthenia gravis
Myeloperoxidase-Ak (MPO, p-ANCA)	Vaskulitis, Churg-Strauss-Syndrom, rasch progredienter Glomerulonephritis
Nebennierenrinde-Ak	M. Addison
Neuronenkerne-Ak Typ 1 (Hu-Ak, ANNA-1)	Paraneoplastische neurologische Symptome (Enzephalomyelitis, Neuropathie) beim kleinzelligen Bronchialkarzinom oder Neuroblastom
Neuronenkerne-Ak Typ 2 (Anti-Ri / ANNA-2)	Paraneoplastische neurologische Symptome (Opsoklonus-Myoklonus-Syndrom) bei gynäkologischen Tumoren (z. B. Mamma- und Bronchialkarzinom) und kleinzelligem Bronchialkarzinom
Neuronenkerne-Ak Typ 3 (ANNA-3)	Paraneoplastische neurologische Symptome (Neuropathie, Kleinhirndegeneration, limbische Enzephalitis) bei Tumoren der oberen Luftwege und des Oesophagus
NMDA-Rezeptoren-Ak	Enzephalitis
Nukleosomen-Ak	SLE (zusammen mit Anti ds-DNS)
Pankreas-Inselzellen-Ak (ICA)	Typ 1 Diabetes (Frühdiagnostik)
Parietalzellen-Ak	Gastritis, perniziöse Anämie
Pemphigoid-Antikörper (BP180)	bullöses Pemphigoid
Pemphigus-Ak	Pemphigus
Phosphatidylserin-Ak	Antiphospholipid-Syndrom
Phospholipase-A2-Rezeptor	Membranöse Glomerulonephritis (MGN)
Phospholipid-Ak	Überbegriff für Anti-Cardiolipin-Ak, Beta-2-Glykoprotein-Ak und Phosphatidylserin-Ak
PM-Scl-Ak (Pm1)	Polymyositis/Sklerodermie-Overlap-Syndrom, idiopathische Myositis, Sklerodermie
Proteinase 3-Ak (PR3; c-ANCA)	Wegenerschen Granulomatose
PCA-1-Ak (Anti-Yo)	Paraneoplastische neurologische Symptome (Kleinhirndegeneration) bei gynäkologischen Tumoren
PCA-2-Ak	Paraneoplastische neurologische Symptome (Enzephalitis, LEMS, Neuropathie) beim kleinzelligen Bronchialkarzinom
Quergestreifte Muskulatur-Ak	Myopathien, Myasthenia gravis, Polymyositis
Rheumafaktor	Rheumatoid-Arthritis, auch unspezifisch
Ri-Ak	siehe Neuronenkerne-Ak Typ 2
Ribosomen-Ak	SLE
Ro52-Ak (mit SSA)	Sjögren-Syndrom, SLE
Saccharomyces cerevisiae-Ak	Morbus Crohn, selten bei Colitis ulcerosa
Scl-70-Antigen-Ak	Sklerodermie
Skelettmuskulatur-Ak	s. quergestreifte Muskulatur
SLA/LP-Ak ((lösliches Leberantigen/Pankreas-Antigen)	Autoimmunhepatitis Typ I (früher III)
SMA-Ak (glatte Muskulatur)	Autoimmunhepatitis Typ I, Postkardiotomie-Syndrom, virale Hepatitiden, rheumatoide Arthritis, HIV-Infektion
Sm-Ak (ENA)	spezifisch für SLE
Spermatozoen-Ak	Infertilität
SSA-Ak (Anti-Ro)	Sjögren-Syndrom, SLE
SSB-Ak (Anti-La)	Sjögren-Syndrom, SLE



Autoantikörper

Autoantikörper	nachweisbar bei
Stachelzelledesmosomen-Ak	Pemphigus
Thrombozytenantikörper	Immunthrombozytopenie (ITP)
Thyreoglobulin-Ak (TAK)	M. Basedow; autoimmune Thyreoiditis
Thyreoid-stimulierendes Hormon-Rezeptor-Ak (TRAK)	M. Basedow
Thyreoperoxidase-Ak (TPO, MAK)	M. Basedow; autoimmune Thyreoiditis
Titin-Ak	Thymom, Myasthenia gravis
Transglutaminase-Ak (IgA)	Gluten-sensitiver Enteropathie (Zöliakie)
Tyrosin-Phosphatase-Antikörper (IA2A)	Typ 1 Diabetes, Risikoabschätzung bei Verwandten
Tyrosinkinase-Ak, muskelspezifische	Myasthenia gravis
U1-RNP-Ak	Hinweis auf Sharp-Syndrom, nicht krankheitspezifisch (auch bei Sklerodermie und SLE)
Yo-Ak	s. PCA-1
Zentromer-Ak (ACA)	Systemische Sklerodermie (v.a. CREST-Syndrom); Jahre vor Erkrankungsmanifestation nachweisbar!
Zentromerprotein B-Ak (Anti-CENP-B)	Sklerodermie

**Autoantikörper****Ausgesuchte Krankheitsbilder bei systemischen Autoimmunerkrankungen**

Verdachtsdiagnose	Symptome	Labordiagnostik
Anti-Phospholipid-Syndrom	Thrombosen und/oder rezidivierende Aborte unklarer Genese	Phospholipid-Ak
Dermato-/Polymyositis	Progrediente Muskelschwäche und Schmerzhaftigkeit im Schultergürtel- oder Becken-Oberschenkel-Bereich, Hautsymptome bei DM	Muskelenzyme (CPK, LDH, Aldolase), Ak gegen nukleäre Antigene (ANA), Jo-1-Ak, Mi-2-Antigen, PM-Scl-Ak, SS-A-Ak u. Ku-Ak
Kollagenose	Raynaud-Symptomatik, Arthritis/Arthralgien, Myalgien, Allgemeinsymptome unklarer Ursache	Immunglobuline, C3, C4, ANA, Rheumafaktoren Ak gegen Doppelstrang-DNA (dsDNA), Ak gegen extrahierbare nukleäre Antigene (ENA), Ak gegen Nukleosomen, Ro/SS-A-Antigene, zyklisch-citrullinierte Peptide (CCP) u. Cardiolipin
Mikroskopische Polyangiitis, Nekrotisierende Vaskulitis kleiner Gefäße, z. B. rapid-progressive Glomerulonephritis oder hämorrhagische Alveolitis	Nierenversagen bis zu Dialysepflichtigkeit, Proteinurie, Lungenblutungen	p-ANCA, Myeloperoxidase (MPO-ANCA) c-ANCA, Proteinase 3 (PR3-ANCA)
Rheumatoide Arthritis	Arthralgien, CRP-Erhöhung unklarer Genese, Myalgien unklarer Genese, Polyarthropathie der Finger	Immunglobuline, CRP, Rheumafaktor, ANA, CCP-Ak, MPO
Sharp-Syndrom (MCTD), Myositis mit Sklerodermie- und SLE-Symptomatik	Arthritis, geschwollene Hände, Raynaud-Symptomatik	ANA, Ak gegen U1-RNP-Antigen
Sjögren-Syndrom	Schluckbeschwerden, vorübergehender oder wechselnder diffuser teigiger Schwellung der Speicheldrüsen	Immunglobuline, ANA, SS-A-Ak, SS-B-Ak, Fodrin-Ak
Sklerodermie (systemische Sklerose), Hautsklerose, Lungenfibrose, Rattenbissnekrosen, Sklerodaktylie	Teigig-ödematöse Schwellungen und Rötung der Akren, periunguale Teleangiektasien, Oesophagus- oder Dünndarm-Hypomotilität, pulmonale Hypertonie, Raynaud-Symptomatik unklarer Ursache	ANA, Ak gegen Centromere (ACA), Scl-70-Ak, Ak gegen CENP-B, U1-RNP-Ak, PM-Scl-Ak, SS-A-Ak, Ak gegen Midbody-Antigene
Sklerodermie/Polymyositis-Overlap-Syndrom, Polymyositis	Hautsklerose allein, Myositis allein	Ak gegen nukleoläre Antigene, PM-Scl-Ak
Systemische Vaskuliden	Hautveränderungen, blutige Durchfälle, Schnupfen, Urin oder Auswurf, rheumatische Beschwerden, Sehstörungen, Kopfschmerzen	Zirkulierende Immunkomplexe, Kryoglobuline, ANCA, Anti-Endothelzell-Antikörper (AECA), IgE, C3, C4, CRP

**Autoantikörper**

Verdachtsdiagnose	Symptome	Labordiagnostik
Systemischer Lupus erythematodes (SLE)	Hautmanifestationen Arthritis, Serositis (Pleuritis und/oder Perikarditis), Nephritis, Psychosen, Krampfanfälle, Leukopenie oder Lymphopenie, hämolytische Anämie, Thrombozytopenie	ANA, Ak gegen Doppelstrang-DNA (dsDNA), extrahierbare nukleäre Antigene (ENA), Sm-Ak, Phospholipid-Ak, Ak gegen Histone, Nukleosomen-Ak, SS-A- und SS-B-Ak, Ak gegen PCNA, ribosomale Phosphoproteine (RPP), Ku-Ak, C3, C4, CRP
Wegener-Granulomatose, nekrotisierend-granulomatöse Entzündung des oberen und unteren Respirationstraktes, Glomerulonephritis	Arthralgien, Arthritis, Episkleritis, Hämoptoe, Hautgranulome und -ulcerationen, Konjunktivitis, Myalgien, Myositis, Otitis media, Peri- und Pankarditis, Pleuraerguß, Polyneuropathien, Uveitis u.a.	p-ANCA, Myeloperoxidase (MPO-ANCA) c-ANCA, Proteinase 3 (PR3-ANCA)

Endokrinopathien bei systemischen Autoimmunerkrankungen

Verdachtsdiagnose	Symptome	Labordiagnostik
Diabetes mellitus Typ 1 (juveniler Diabetes/IDDM, LADA)	Polyurie, Polydipsie, Müdigkeit, Gewichtsverlust, Hyperglykämie, Glukosurie	HbA1c; Ak gegen Pankreas-Inselzellen (ICA), Glutamat-Decarboxylase (GAD), Inselzell-Ak, IA2-Ak, Insulin, Endomy-siale Ak
Hashimoto-Thyreoiditis (chronische lymphozytäre Thyreoiditis)	Vergrößerung der Schilddrüse mit fortschreitender Funktionseinschränkung: Müdigkeit, Adynamie, Apathie, Blässe, Bradykardie, trockene Haut, glanzloses Haar, Hypercholesterinämie	TPO, TAK Diagnostik assoziierter Erkrankungen: Ak gegen nukleäre Antigene (ANA), mitochondriale Antigene (AMA), glatte Muskulatur (SMA), LKM-Ak
Morbus Addison, idiopathischer (Autoimmunadrenalitis)	Nebennierenrinden-Unterfunktion mit Schwäche, chronische Müdigkeit, Haut- und Schleimhautpigmentierung, Gewichtsverlust, Übelkeit, Bauchschmerzen	Ak gegen 11-beta-, 17-alpha-, 21-Hydroxylase
Morbus Basedow (Immunhyperthyreose)	Nervosität, Unruhe, Schwitzen, Gewichtsabnahme, Palpitationen, Tachykardie, Schlafstörungen, Kraftlosigkeit, Haarausfall, Exophthalmus	fT3, fT4, TRAK, TPO Ak gegen nukleäre Antigene (ANA), mitochondriale Antigene (AMA), glatte Muskulatur (SMA), LKM-Ak

**Autoantikörper****Nierenmanifestationen bei systemischen Autoimmunerkrankungen**

Verdachtsdiagnose	Symptome	Labordiagnostik
Akute Antibasalmembran-Nephritis	Nierenfunktionseinschränkung	Ak gegen tubuläre Basalmembran
Anti-Basalmembran-Glomerulonephritis (Goodpasture-Syndrom)	Glomerulonephritis, Lungenblutungen	Ak gegen glomeruläre Basalmembran
IgA-Glomerulonephritis		Serum-IgA, Immunhistologie
Lupus-Nephritis	Nierenfunktionseinschränkung	Ak gegen dsDNA
Membranoproliferative Glomerulonephritis	nephritisches Syndrom, Hämaturie, Proteinurie	C3, C4, C3-Nephritisfaktor, Ak gegen Komplementfaktor C1q
Rapid-progressive Glomerulonephritis (RPGN)	Proteinurie, Mikrohämaturie, Nierenfunktionseinschränkung	p-ANCA, Myeloperoxidase (MPO-ANCA), c-ANCA, Proteinase 3 (PR3-ANCA), Ak gegen glomeruläre Basalmembran, ANA, Kryoglobuline, Kreatinin
Renale Manifestationen beim Antiphospholipid-Syndrom	Renale Thrombosen oder Mikroangiopathien	Phospholipid-Ak

Herzmanifestationen bei systemischen Autoimmunerkrankungen

Verdachtsdiagnose	Symptome	Labordiagnostik
Akutes rheumatisches Fieber		AST, Ak gegen Herzmuskulatur
Kardiale Manifestationen beim Antiphospholipid-Syndrom	Herzinfarkt, Kardiomyopathie	Phospholipid-Ak
Kongenitaler Herzblock	Schwere Herzrhythmusstörung (meist AV-Block III. Grades) beim Feten	SS-A- und SS-B-Ak
Postmyokardinfarktsyndrom (Dressler-Syndrom)	Ca. 10 Tage bis mehrere Wochen nach Herzinfarkt: Fieber, aseptische Perikarditis	Ak gegen Herzmuskulatur



Autoantikörper

Gastrointestinale Manifestationen bei systemischen Autoimmunerkrankungen

Verdachtsdiagnose	Symptome	Labordiagnostik
Chronisch atrophische Gastritis	Vitamin B12-Mangel-Symptome	Ak gegen Parietalzellen, Ak gegen Intrinsic Faktor
Chronisch-entzündliche Darmerkrankungen (Morbus Crohn, Colitis ulcerosa)	Diarrhoe, Abdominalschmerz, blutiger Stuhl, Gewichtsverlust	Ak gegen Becherzellen, exokrines Pankreas, Granulozytenzytoplasma (atypische oder x-ANCA), Saccharomyces cerevisiae-Ak (ASCA), Ak gegen Endomysium
Glutensensitive Enteropathie (Zöliakie)	Schwere Diarrhoen, Gedeihstörung, Malabsorption, Gewichtsabnahme, chronischer Müdigkeit	IgA-Ak gegen Endomysium/Gewebs-transglutaminase, Gliadin-IgA- und -IgG-Ak

Augenmanifestationen bei systemischen Autoimmunerkrankungen

Verdachtsdiagnose	Symptome	Labordiagnostik
Anti-Phospholipid-Syndrom	z.B. posteriore Uveitisformen (Akute retinale Nekrose, idiopathische retinale Vaskulitis), vaso-occlusive Retinopathien	Phospholipid-Ak
Arthritis, oligoarthritische juvenile idiopathische	chronisch bilaterale Iridozyklitis, Cataracta complicata	Ak gegen nukleäre Antigene (ANA)
Kollagenosen	Keratitis superficialis punctata, noduläre Skleritis, Retinopathie, retinale Vaskulitis, Optikusneuropathie	Ak gegen nukleäre Antigene (ANA), extrahierbare nukleäre Antigene (ENA)
Morbus Reiter	Konjunktivitis, Iridozyklitis	HLAB27
Myasthenie, okulär	Ptosis, Ophthalmoplegie, Akkomodationsparese, Diplopie	Acetylcholinrezeptor-Ak
Orbitopathie, endokrine	Exophthalmus	TRAK, TPO
Pemphigoid, okulär	Symblephara	Ak gegen epidermale Basalmembran, Ak gegen bullöses Pemphigoid
Polyangiitis, mikroskopische	z.B. „idiopathische“ anteriore Uveitis, Retinopathie	p-ANCA, Myeloperoxidase (MPO-ANCA), c-ANCA, Proteinase 3 (PR3-ANCA)
Sjögren-Syndrom	Xerophthalmie/Keratokonjunktivitis sicca	SS-A-Ak, SS-B-Ak, Ak gegen Alpha-Fodrin
Wegenerschen Granulomatose	z.B. chronisch therapieresistente Konjunktivitis, Skleritis, Uveitis, retinale Vaskulitis, progressive orbitale Vaskulitis	p-ANCA, Myeloperoxidase (MPO-ANCA), c-ANCA, Proteinase 3 (PR3-ANCA)



Autoantikörper

Neurologische Manifestationen bei paraneoplastischen und systemischen Autoimmunerkrankungen

Verdachtsdiagnose	Symptome	Labordiagnostik
Chronisch inflammatorische demyelinisierende Polyneuropathie (CIDP)	Langsam progrediente oder schubweise symmetrische Polyradikulo-neuropathie	Ak gegen Myelin-assoziiertes Glykoprotein (MAG) u. Ganglioside GD1b, GM1
Guillain-Barré-Syndrom (GBS)	Progrediente Paresen von mehr als einer Extremität, Areflexie oder deutlich verminderte Muskeldehnungsreflexe	Ak gegen GM1, (GM2, GD1a, GD1b)
Lambert-Eaton-Myasthenie-Syndrom (LEMS)	Schwäche der proximalen Extremitätenmuskulatur, Muskeleigenreflexe abgeschwächt	Tumorsuche bei positiven Ak-Befunden, "LEMS-Ak": Ak gegen Calciumkanäle
Miller-Fisher-Syndrom (MFS)	Ophthalmoplegie, Ataxie, Areflexie	Ak gegen Gangliosid GQ1b
Multifokale motorische Neuropathie (MMN)	Progrediente, meist asymmetrische und distale, atroph. Paresen	Ak gegen Ganglioside GM1, GD1b
Multiple Sklerose (MS), andere demyelinisierende Erkrankungen	zentrale Paresen, Sensibilitätsstörungen, Sehstörungen, Reflexsteigerungen, Pyramidenbahnzeichen u.a.	Ak gegen Myelin
Myasthenia gravis	Abnorme Ermüdbarkeit der Muskulatur, insbesondere der unteren Extremitäten, Schluckstörungen, Doppelbilder und Ptosis etc.	Ak gegen Acetylcholinrezeptor u. Titin, Ak gegen muskelspezifische Tyrosinkinase (MuSK), Calciumkanal-Ak
Paraneoplastische neurologische Syndrome	Enzephalomyelitis, sensorische und autonome Neuropathien, Ataxie	Tumorsuche bei positiven Ak-Befunden, PCA-1-Ak (Yo-Ak), ANNA-1/Hu, Ri-Ak, ANNA-3 Ak, Ma1-Ak, Calciumkanal-Ak, Ta/Ma2-Ak
Polyneuropathie bei Paraproteinämie (dysproteinämische Polyneuropathie)	Symmetrische sensomotorische Polyneuropathien, asymmetrische Verteilungsmuster bei Kryoglobulinämie. Hirnnerven können betroffen sein beim M. Waldenström	Imunglobuline, monoklonales IgM (auch IgG, IgA, IgE), Bence-Jones-Protein im Urin Ak gegen Myelin-assoziiertes Glykoprotein (MAG), (gg Gangliosid GM2, GD1a, GD1b) Kryoglobuline
Stiff-Person-Syndrom (Stiff-Man-Syndrom)	Vermehrte Steifigkeit der autochthonen Rücken- und proximalen Extremitätenmuskulatur, schmerzhafte Spasmen, brettharte Verspannung der betroffenen Muskulatur	Tumorsuche bei positiven Ak-Befunden, Ak gegen Amphiphysin, Ak gegen Glutamat-Decarboxylase (GAD)
Zerebrale und periphere Manifestationen beim Antiphospholipid-Syndrom	Kopfschmerzen. Migräne, Chorea minor, Epilepsie, apoplektischer Insult	Phospholipid-Ak



Autoantikörper

Hautmanifestationen bei systemischen Autoimmunerkrankungen

Verdachtsdiagnose	Symptome	Labordiagnostik
Bullöses Pemphigoid	Pralle, subepidermale Blasen auf gesunder Haut oder auf erythematösen Plaques	"Pemphigoid-Antikörper": Ak gegen epidermale Basalmembran, Ak gegen bullöses Pemphigoid-Antigen BPAG2
Dermatitis herpetiformis (Morbus Duhring)	Bläschen, uncharakteristische Erytheme, Juckreiz	IgA-Ak gegen Endomysium/Gewebstransglutaminase, Gliadin-IgA- und -IgG-Ak
Dermatomyositis	Livide Erytheme (generalisiert oder regional) Teleangiektasien	Ak gegen nukleäre Antigene (ANA) u. Mi-Ak
Herpes gestationes	Schwangerschaftsdermatose	Ak gegen epidermale Basalmembran
Kutaner Lupus erythematoses	Dermatitis (erythematöse Plaques und Papeln), Photosensitivität	ANA, Ak gegen Doppelstrang-DNA (dsDNA), extrahierbare nukleäre Antigene (ENA), Sm-Ak, Phospholipid-Ak, Ak gegen Histone, Nukleosomen-Ak, SS-A- und SS-B-Ak
Pemphigoid	Blasen auf Konjunktiven u. Mund-, Nasen-, Rachen-, Genital- und Anal-schleimhäuten	Ak gegen epidermale Basalmembran
Pemphigus-Krankheiten (u. a. P. vulgaris, P. foliaceus)	Blasen auf gesunder Haut	Ak gegen epidermale Interzellularsubstanz (desmosomale Antigene), Ak gegen Desmoglein 1 (P. foliaceus) u. Desmoglein 3 (P. vulgaris)
Systemische Vaskulitis mit Haumanifestationen	Granulome, Ulzerationen, Nekrosen, Purpura	p-ANCA, Myeloperoxidase (MPO-ANCA), c-ANCA, Proteinase 3 (PR3-ANCA)

Lebermanifestationen bei systemischen Autoimmunerkrankungen

Verdachtsdiagnose	Symptome	Labordiagnostik
Autoimmunhepatitis Typ 1a: (ANA positive Hepatitis) Typ 1b: (Anti-Aktin positive Hepatitis) Typ 2: (Anti-LKM1 positive Hepatitis) Typ 3: (Anti-LP positive Hepatitis)	Müdigkeit, allgemeines Unwohlsein, Ikterus, Oberbauchbeschwerden, Hepatomegalie	ANA, Ak gegen glatte Muskulatur, SLA/LP-Ak, LKM-Ak, LMA-Ak, Transaminasen, Bilirubin, AP, Immunglobuline
Primär-biliäre Zirrhose (PBC)	Müdigkeit, Oberbauchbeschwerden, Pruritus, Sicca-Symptomatik, Gelenkbeschwerden	Ak gegen mitochondriale Antigene (AMA), AMA-M2, AMA-M9, GGT, AP, IgM
Primär-sklerosierende Cholangitis (PSC)	Fieber, Nachtschweiß, Oberbauchbeschwerden, Schüttelfrost, Ikterus	ANCA (atypische oder x-ANCA), ANA, glatte Muskulatur (SMA), AP, GGT



Autoantikörper

Lungenmanifestationen bei systemischen Autoimmunerkrankungen

Verdachtsdiagnose	Symptome	Labordiagnostik
Anti-Basalmembran- Glomerulonephritis (Goodpasture-Syn- drom)	Glomerulonephritis, Lungenblutun- gen	Ak gegen glomeruläre Basalmembran
Lungenmanifestation bei systemischer Vaskulitis	Lungeninfiltrate, Fieber, Arthralgie, Husten, Gewichtsverlust, Thorax- schmerzen oder Hämoptysen mög- lich.	p-ANCA, Myeloperoxidase (MPO- ANCA), c-ANCA, Proteinase 3 (PR3- ANCA)
Lungenmanifestationen bei Kollagenosen	lymphozytäre oder fibrosierende Al- veolitis, Lungenfibrose	ANA, ENA, Scl-70-, U1-RNP-, Jo-1, SS-Ak
Lungenmanifestationen bei Rheumatoider Arthritis	Pleurabeteiligung, Lungenrundher- de, lymphozytäre Alveolitis	Rheumafaktor, CCP, ANA, ENA, SS- Ak, Immunglobuline, CRP

Blutgruppen

Immunhämatologie

Blutgruppen

Blutgruppen werden durch Antigene auf der Erythrozyten-Membran charakterisiert. Sie sind überwiegend bei der Geburt schon ausgeprägt. Von den mehr als 400 bekannten Antigenen sind vor allem das ABO-System, das Rhesus-System sowie das Kell-System von klinischem Interesse.

Dieses erstreckt sich hauptsächlich auf Transfusionen und die durch Isoantikörper (Ak gegen arteigene individualfremde AG) gegen fetale Erythrozyten verursachte fetale Erythroblastose. Die am häufigsten vorkommenden Antigene (neben dem ABO-System und Rh-System) sind:

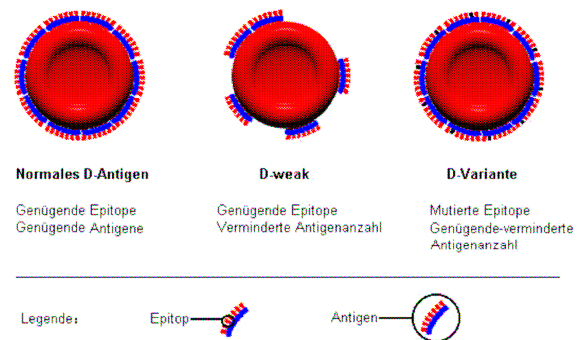
K (Kell, Kel1) und k (Cellano, Kel2), Le(a) und Le(b) (Lewis), M, N, S, s, P, Lu(a) und Lu(b) (Lutheran), Fy(a) und Fy(b) (Duffy), Jk(a) und Jk(b) (Kidd)

Antigene des ABO-, Rhesus- und Kell-Systems, Sekretoren (Lewis-System)

Die drei Gene des **ABO-Systems** kombinieren sich zu den sechs Genotypen AA, BB, 00, AB, A0, B0, wobei zusätzlich zwischen A1 und A2 unterschieden werden kann. 0 ist jedoch ein stummes Gen und bewirkt an der Erythrozytenmembran kein nachweisbares immunologisches Genprodukt. Dabei sind A und B dominant über 0, zwischen A und B wird Kodominanz beobachtet. Somit lassen sich phänotypisch nur die vier Gruppen 0 (44 %), A (45 %), B (8 %) und AB (3 %) nachweisen, wobei zwischen AA und A0 sowie BB und B0 nicht unterschieden werden kann.

Die Antigene des **Rhesus-Systems** werden mit C, c, D, d, E, e bezeichnet. „d“ bewirkt ähnlich wie 0 kein nachweisbares Genprodukt. Eine Unterscheidung zwischen DD und Dd ist somit nicht möglich. Jeweils eines dieser Merkmale wird im Rhesus-Blutgruppensystem vererbt. Blut, das Erythrozyten mit Antigen „D“ enthält, wird als **Rhesus-positiv** (85 %) bezeichnet; Blut dessen Erythrozyten die D-Eigenschaft fehlt („d“) als **Rhesus-negativ** (15 %). „D“ hat die größte antigene Wirksamkeit für eine D-negative Person. Träger sehr schwacher D-Eigenschaft werden als D-weak bezeichnet und gelten als Rh positiv (**D-weak**

positiv). Gründe für ein D-weak können eine Reduktion der Antigenanzahl auf der Erythrozytenoberfläche, der Austausch einzelner Aminosäuren oder das Fehlen einzelner Epitope im extrazellulären Anteil des D-Proteins sein; alle Fälle haben ein unterschiedliches Risiko für eine Anti-D-Immunsierung.



Mit freundlicher Genehmigung der Fa. Bio-Rad Laboratories

Als weitere Untergruppierung der verschiedenen Blutgruppensysteme ist der sog. Sekretor Status bekannt, früher insbesondere in kriminaltechnischer Hinsicht. Sekretoren sind Personen, die ihre ABO-Blutgruppen-Antigene nicht nur auf ihren Blutzellen tragen, sondern auch in anderen Körperflüssigkeiten wie Speichel, Schleim usw. ausscheiden.

Etwa 80% der Bevölkerung sind Sekretoren. Die restlichen 20% tragen die Blutgruppen-Antigene nur auf ihren Blutzellen und werden deshalb Nicht-Sekretoren genannt. Die Zugehörigkeit zur Blutgruppe A, B, 0 oder AB ist unabhängig von ihrem Sekretorenstatus.

Ein anderes Blutgruppensystem, das **Lewis-System**, interferiert mit diesem Sekretorenstatus. Sekretoren wandeln den überwiegenden Anteil ihrer Le(a) Substanz in Le (b) Substanz um, sodass praktisch keine Le(a) Substanz mehr nachweisbar ist. Personen, die nach dem ABO-Blutgruppensystem Sekretoren sind, sind daher in diesem System **Le(a-b+)**. Sogenannte Nicht-Sekretoren scheiden nach dem ABO-System keine Blutgruppenantigene aus; sie sind im Lewis-System **Le(a+b-)**.

Bei Personen, die **Le(a-b-)** sind, fehlt das Le-Gen komplett und es werden überhaupt keine Lewis-Substanzen gebildet; die Zuordnung zum Sekretorstatus ist nicht möglich. Das Verhältnis zwischen Sekretoren und Nicht-Sekretoren in dieser Gruppe ist ca. 4:1.

Blutgruppen

Im **Kell-System** unterscheidet man zwischen der "K"-Eigenschaft (**Kell**) und der "k"-Eigenschaft (**cellano**) der Erythrozyten; in Mitteleuropa sind 91,0 % Kell-negativ (kk), 8,8 % (Kk) bzw. 0,2 % Kell-positiv (KK).

Weitere Blutgruppen bzw. -systeme sind: Duffy, Kidd, Lutheran, MNS und P. Sie können insbesondere bei Transfusionen von Bedeutung sein.

Die Antigene A und B kommen nicht nur auf Erythrozyten, sondern auch auf Darmbakterien vor (heterophile Antigene). So führt die Besiedelung der Darmflora im ersten Lebensjahr zur Bildung von Antikörpern (Isoagglutinine Anti-A und Anti-B, „natürliche“ Antikörper der IgM-Klasse), wenn die eigenen Erythrozyten diese Antigene nicht tragen. Daher weist - mit Ausnahme der Neugeborenen und manchmal alten Menschen und Immunsupprimierten - jeder Mensch Antikörper gegen die ABO-Antigene auf, die er nicht selbst besitzt. Daher werden diese Antikörper auch als „reguläre Antikörper“ bezeichnet.

In der Regel jedoch unterbleibt die Produktion eines Antikörpers, der gegen ein körpereigenes Antigen gerichtet ist. Sog. „irreguläre Antikörper“ entstehen entweder bei nicht kompatiblen Bluttransfusionen, im Rahmen von Schwangerschaften oder selten aus nicht zu erklärenden Ursachen (Kontakt mit Mikroorganismen).

Im Rhesus-System sind keine Isoagglutinine nachweisbar. Antikörper des Rhesussystems sind fast immer Immunantikörper. Rh-ähnliche Substanzen sind in der Natur bisher nicht nachgewiesen. Anti-Kell ist der häufigste Immunantikörper gegen Erythrozyten außerhalb des ABO- und Rhesus-Systems.

Probleme mit irregulären Antikörpern treten bei Transfusionen (alle oben genannten) und als Erythroblastosis fetalis oder Morbus haemolyticus neonatorum – überwiegend aus dem Rhesus- und Kell-System - bei Schwangerschaften auf.

Transfusionen: In Deutschland ist es gesetzlich vorgeschrieben, dass vor einer Transfusion von Erythrozytenkonzentraten grundsätzlich die große Kreuzprobe und der Antikörpersuchtest (ausgenommen der letzte Test liegt bis zu drei Tagen zurück) durchgeführt werden müssen. In akuten Notfallsituationen (Polytrauma, OP) ist das Unterlassen einer Kreuz-

probe unter Verwendung von 0-Rh-negativen Spenderblut zulässig.

Schwangerschaft: Die Bestimmung des Rhesusfaktors ist insbesondere für Schwangere wichtig und gehört daher zu den gesetzlich vorgeschriebenen Laboruntersuchungen. Bei Schwangerschaften kann sich folgende ungünstige Konstellation ergeben: Die Mutter ist Rh-negativ (dd) und der Vater ist Rh-positiv (DD oder Dd).

Reinerbig Rh-positive (DD) Väter vererben das Rhesus-Antigen D in jedem Fall, der Fetus wird ebenfalls Rh-positiv sein. Bei gemischterbigem Rh-positiven Vätern (Dd) ist das Kind zu 50% Rh-positiv und zu 50 % Rh-negativ.

Besonders während der Geburt, aber auch im Zuge einer Fehlgeburt oder eines Schwangerschaftsabbruchs gelangt eine größere Menge kindliches Blut (während der Geburt über die Wundfläche Placenta/Uterus) in den Kreislauf der Mutter. Von der Mutter gebildete Antikörper (Anti-D) zerstören die eingedrungenen Erythrozyten des Kindes.

Die ebenfalls gebildeten Gedächtniszellen sorgen dann bei der nächsten Schwangerschaft dafür, dass sehr schnell Antikörper gegen das Blut des zweiten Kindes gebildet werden. Durch die Gabe einer Anti-D-Prophylaxe während der Schwangerschaft (28. Woche) und innerhalb von 72 Stunden nach der Geburt kann bei Rh-negativen Schwangeren die Bildung von Anti-D bei der Mutter verhindert werden. Rh-negative Mütter mit Dweak beim Kind benötigen ebenfalls eine Prophylaxe. Seltener mütterliche Antikörper sind Anti-E, e, C und c im Rhesus-System sowie Anti-Kell, bei denen allerdings eine Antikörperprophylaxe nicht möglich ist.

Immunhämatologische Untersuchungsmethoden

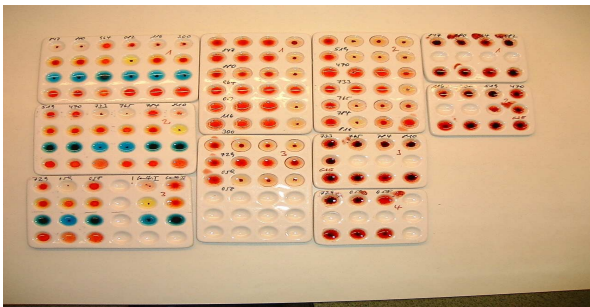
In der Immunhämatologie werden überwiegend Agglutinationsmethoden eingesetzt. Indikatorreaktion ist die Verklumpung (Agglutination) der Erythrozyten durch das eingesetzte Serum, beim Antikörpersuchtest auch in verschiedenen Titerstufen. Hintergrund ist die Antigen-Antikörper-Reaktion der auf den Erythrozyten befindlichen Antigene mit korrespondierenden Antikörpern, die zu dieser Verklumpung führen. Man unterscheidet zwischen Agglutinationen auf der Tüpfelplatte, der

Blutgruppen

Röhrchen-Agglutinations-Methode und der Säulen-Agglutinations-Methode.

Platten-Agglutination

Auf der Tüpfelplatte, ein heute nur noch selten eingesetztes Verfahren zur Blutgruppenbestimmung, werden im immunhämatologischen Labor die Agglutinationen durch leichtes Schwenken der weißen, mit nöpfchenartigen Vertiefungen versehenen Porzellanplatte sichtbar gemacht.



Tüpfelplatten

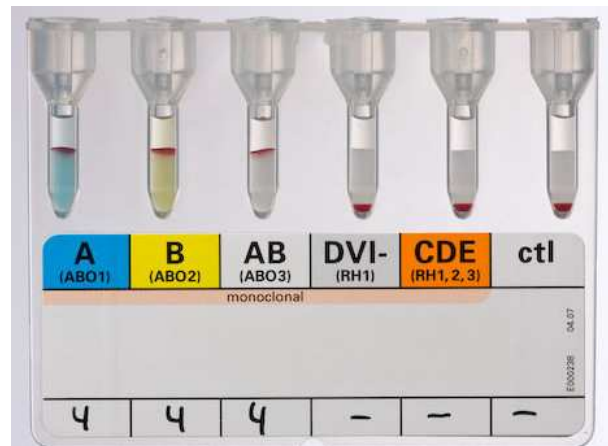
Röhrchen-Agglutination

Vergleichbar mit der Plattenagglutination werden bei der Röhrchenagglutination die Reaktionsträger in ein durchsichtiges Reagenzglaschen gegeben. Durch eine zusätzliche leichte Zentrifugation, durch die die Erythrozyten enger aneinander gepresst werden, wird die Agglutinationsreaktion verstärkt. Die am Röhrchenboden entstandenen Erythrozyten-Pellets kann man dann aufschütteln und somit die Agglutinate besser beurteilen. Platten- und Röhrchen-Agglutination sind seit Jahrzehnten in der Blutgruppenserologie bewährt; da die Qualität ihrer Ergebnisse jedoch auch von der Erfahrung des Untersuchers abhängt, werden heute modernere und besser zu standardisierende Methoden eingesetzt.

Säulen-Agglutination

Eingesetzt werden Säulen, die mit speziellen Gel-Kügelchen gefüllt sind; in die obere Reaktionskammer werden (Test)-Erythrozyten und zu testender Antikörper, bzw. Patientenserum analog Platten- und Röhrchenagglutination gegeben. Auch hier kommt es während einer definierten Inkubationszeit ggf. zur Bildung von Agglutinaten. Zur besseren Visualisierung der Agglutination werden diese Säulen zentrifugiert, sodass die Agglutinate (Reaktion) oder einzelnen Erythrozyten (keine

Reaktion) durch die im unteren Teil der Säule befindlichen Gel-Kügelchen gedrückt werden. Einzelne, nicht reagierende Erythrozyten gelangen schneller als beladene Erythrozyten durch das Gel und zeigen sich als rote „Knöpfe“ am Boden der Säule, während beladene wegen ihrer Größe nicht oder schlechter durch das Gel gepresst werden und sich als roter Ring auf der Gelmasse darstellen. Die Beurteilung kann wahlweise visuell durch die durchführende Laborantin oder auch teilautomatisiert mit gespeicherter Photographie erfolgen.



Erythrozyteneigenschaften: positive Reaktion in den drei linken Säulen; Blutgruppe AB Rh negativ, mit freundlicher Genehmigung der Fa. Bio-Rad Laboratories

Capture – Systeme

Testerythrozyten werden als Monolayer (einschichtiger Zellrasen) in Mikrotiterplatten fixiert.

Das zu untersuchende Serum wird zusammen mit LISS-Lösung (Low Ionic Strength Solution) in das jeweilige Mikrotiternöpfchen pipettiert.



Patientenantikörper binden an Testerythrozyten, mit freundlicher Genehmigung der Fa. Immucor

Nach Inkubation, Waschen und Zentrifugation kann dann eine mögliche Antikörperbindung durch mit Anti-IgG beladene Indikatorzellen optisch kenntlich gemacht werden, da diese an

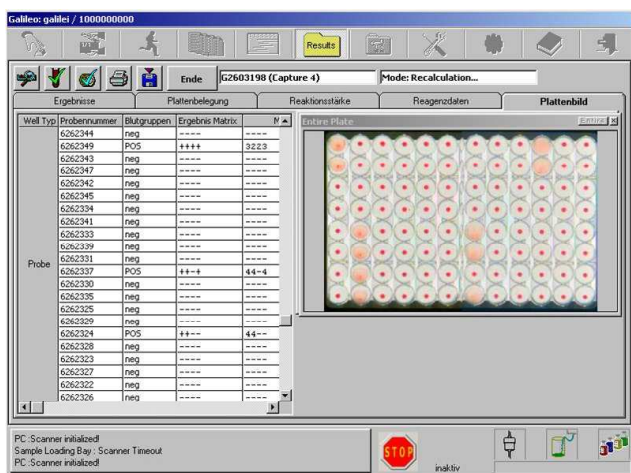
Blutgruppen

den gesuchten AK binden und ein Zellrasen entsteht.



Anti-IgG beladene Indikatorzellen werden gebunden, mit freundlicher Genehmigung der Fa. Immucor

Wenn sich der gesuchte Antikörper nicht im Serum befindet, sedimentieren die Indikatorerythrozyten durch Zentrifugation und bilden einen „Zellknopf“.



Zellknopf=negative Reaktion, Zellrasen=positive Reaktion
Mit freundlicher Genehmigung der Fa. Immucor

Entsprechend ist auch eine Antigentestung, also die Erfassung der Erythrozyteneigenschaften möglich. Dafür werden die Testseren an die Nüpfchenwand gebunden und die Patientenerythrozyten dazu pipettiert. Der große Vorteil der Capture-Verfahren liegt in der Möglichkeit einer Automation.

Blutgruppenbestimmung im ABO-System

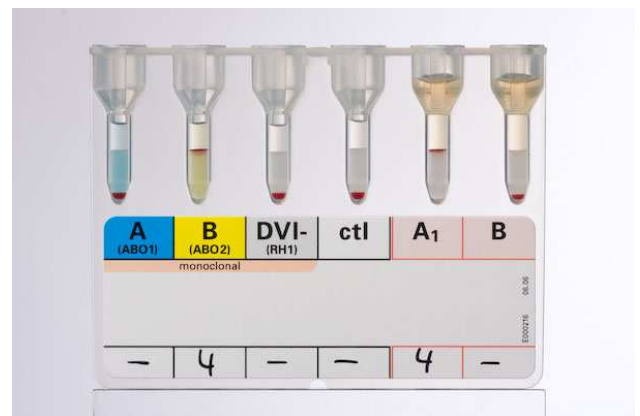
Zur Blutgruppenbestimmung im ABO-System gehört sowohl die Bestimmung der Erythrozytenantigene („Hinprobe“) als auch die Bestimmung der Serumeigenschaften („Rückprobe“). Dabei müssen beide Bestimmungen zum selben Ergebnis führen.

Antigeneigenschaften der Erythrozyten

Hierfür werden die Testseren Anti-A, Anti-B und Ant-AB eingesetzt und zu einer Erythrozytensuspension des Patienten gegeben.

Serumeigenschaften (Isoagglutinine)

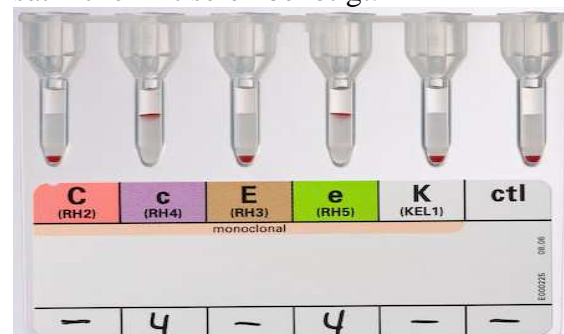
Zur Bestimmung der Serumeigenschaften wird Patientenserum zu Testerythrozyten der Blutgruppen A1, A2, B und 0 gegeben. Bei jugendlichen und erwachsenen Patienten muss das Ergebnis der Serumeigenschaften mit dem der Antigenbestimmung übereinstimmen, im neonatologischen Bereich kann dies differieren, da sich die Serumeigenschaften erst in den ersten Lebensmonaten ausbilden.



linke Seite: Patientenerythrozyten reagieren mit Anti B, rechte Seite: Patientenserum reagiert mit A1-Erythrozyten, Blutgruppe B, mit freundlicher Genehmigung der Fa. Bio-Rad Laboratories

Blutgruppenbestimmung im Rhesussystem

Im Rhesussystem werden Antiseren mit den Merkmalen Anti-D (Rhesus Hauptmerkmal), Anti-CDE (mit den weiteren Merkmalen C und E) sowie eine Eigenkontrolle eingesetzt. Reagieren die Patientenerythrozyten mit Anti-D und Anti-CDE, ist der Patient Rh-positiv, reagieren sie weder mit Anti-D und Anti-CDE, ist der Patient Rh-negativ („ccdde“), reagieren sie nicht mit Anti-D, sondern nur mit Anti-CDE, werden zur Ermittlung der genauen Genformel zusätzlich „C, c, E und e“ getestet. Einen Test speziell für „d“ gibt es nicht, für die Bestimmung von D-weak werden zusätzliche Antiseren benötigt.



Rhesusuntergruppen, Kell: ccee, Kell negativ (kk), mit freundlicher Genehmigung der Fa. Bio-Rad Laboratories

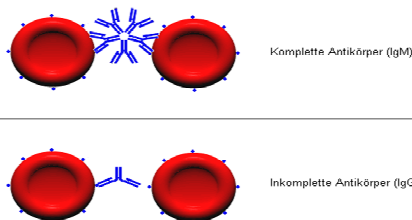
Blutgruppen

Coombs-Test

Mit dem Coombs-Test, benannt nach dem Pathologen Robert Coombs, werden sog. „in-komplette“ IgG-Antikörper gegen Erythrozyten nachgewiesen. Das im Test eingesetzte „Coombs-Serum“ wird aus Kaninchenblut, das gegenüber humanen Immunglobulinen der Klasse IgG sensibilisiert wurde, hergestellt. Man unterscheidet zwischen dem direkten Coombs-Test zum Nachweis von in-kompletten, bereits an Erythrozyten gebundenen IgG-Antikörpern und dem indirekten Coombs-Test, auch Antikörpersuchtest genannt, mit dem nicht-gebundene, im Serum des Patienten frei befindliche, inkomplette IgG-Antikörper nachgewiesen werden können. Die Spezifität der Antikörper kann mit dem direkten Coombstest nicht erfasst werden.

Direkter Coombstest

Die Patientenerythrozyten werden nach dem Waschen mit isotoner NaCl-Lösung zur Entfernung möglicher freier Serum- bzw. Plasmabestandteilen mit Coombs-Serum versetzt.



Inkomplette und komplette Antikörper, mit freundlicher Genehmigung der Fa. Bio-Rad Laboratories

Entstehen danach Agglutinate, müssen die Erythrozyten bereits mit IgG-Antikörpern beladen sein. Klinisch ist die Anforderung eines direkten Coombs-Test beim Verdacht einer durch Erythrozytenautoantikörper bedingten hämolytischen Anämie indiziert.

Indirekter Coombs-Test

Im ersten Schritt wird hierzu das Patientenserum oder -plasma mit bekannten, definierten Test-Erythrozyten inkubiert. Wenn im zu untersuchenden Serum oder Plasma IgG-Antikörper enthalten sind, werden diese an die Test-Erythrozyten gebunden, jedoch auf Grund ihrer geringen Größe nicht agglutiniert. Nach Waschen der Testerythrozyten mit isotoner NaCl-Lösung wird Coombs-Serum hin-

zugegeben. Entstehen danach Agglutinate, müssen sich die auf den Testerythrozyten befindlichen IgG-Antikörper im Patientenserum oder -plasma befinden. Der Nachweis solcher inkompletten Antikörper ist beispielsweise beim Nachweis einer mütterlichen Rhesusinkompatibilität mit der Bildung von Rhesusantikörpern von Bedeutung.



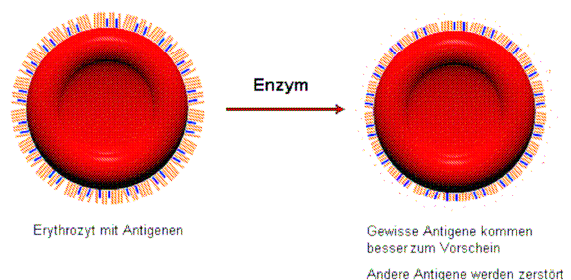
Antikörpersuchtest mittels Säulenagglutination (links negativ, rechts positiv für alle drei Suchzellen)

Andere Verstärkermedien

Neben dem Coombstest als Verstärkerreaktion zum Nachweis „inkompletter“ IgG-Antikörper können auch andere Medien eingesetzt werden.

Durch Zugabe von Albumin wird die negative Oberflächenladung der Erythrozyten verringert, sodass eine Agglutination sichtbar werden kann. LISS (low ionic strength solution) vermindert ebenfalls die negative Ladung der Erythrozyten.

Einwirkung von Enzym

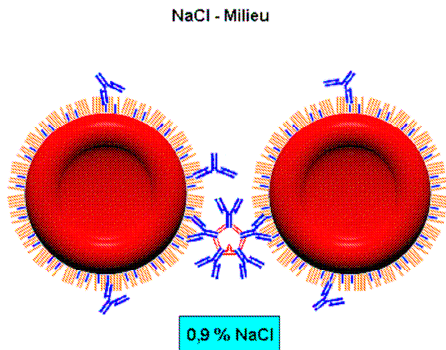


Mit freundlicher Genehmigung der Fa. Bio-Rad Laboratories

Im Enzymmilieu (Papain, Bromelin, Ficin) kommt es zum „Andauen“ der Zuckerhülle mit

Blutgruppen

einer Freilegung von schlecht reagierenden Antigenen (z.B. Rhesus, Le(a)- und Le(b)-Antikörper, Kidd). Den Vorteil besser sichtbarer Reaktionen erkaufte man sich jedoch mit dem Nachteil vieler unspezifischer Reaktionen.



Komplette IgM-Antikörper, mit freundlicher Genehmigung der Fa. Bio-Rad Laboratories

Antikörpersuchtest

Bei der „Antikörpersuche“ unterscheidet man zwischen kompletten (IgM) und inkompletten (IgG) sowie zwischen freien und gebundenen Antikörpern. Isoagglutinine wie Anti-A, Anti-B oder Anti-AB werden als reguläre, durch nicht natürliche Sensibilisierung wie Bluttransfusionen oder Schwangerschaften gebildete werden als irreguläre Antikörper bezeichnet.

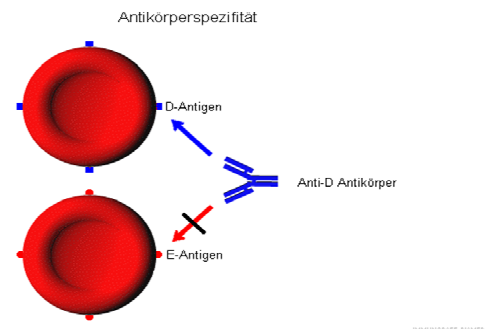
Komplette Antikörper sind sehr große IgM-Antikörper mit einem Molekulargewicht von ca. 970000 Dalton. Auf Grund ihrer Größe können sie problemlos den physiologischen Abstand zwischen zwei Erythrozyten überwinden und daher ohne weitere Reagentien Erythrozyten agglutinieren.

Die wesentlich kleineren inkompletten Antikörper (144.000 Dalton) gehören zu den IgG-Antikörpern; sie können trotz erfolgter Bindung an die Erythrozyten diese nicht agglutinieren und müssen deshalb mit speziellen Reagentien zusätzlich nachgewiesen werden.

Dazu dient der sog. Coombs-Test (Antihumanglobulin-Test) oder andere Verstärkermedien, siehe oben. Ein Antikörpersuchtest ist essentieller Bestandteil einer jeden Blutgruppenbestimmung und Kreuzprobe.

Prinzip: Patientenplasma oder -serum wird mit 2 bzw. 3 kommerziell erhältlichen Testerythrozyten der Blutgruppe 0 mit bekannter Antigenstruktur gemischt. Der Reaktionsansatz ist in jedem Fall bei 37 °C, u.U. auch bei niedrigeren Temperaturen, anzusetzen, da Kälteantikörper in der Transfusionsmedizin meist unbedeutend sind. Dabei sollen die Antigene auf den Testerythrozyten mit den häufigsten Antikörpern korrespondieren (s. a. Richtlinien der Bundesärztekammer).

Sind im Patientenplasma oder -serum irreguläre Antikörper vorhanden, werden diese auf der Oberfläche der Testerythrozyten gebunden. Große, irreguläre Antikörper der Klasse IgM führen direkt zu einer sichtbaren Agglutination, während zum Nachweis von irregulären Antikörpern der Klasse IgG zusätzlich Antihumanglobulin-Serum (Coombs-Serum) zugegeben (indirekter Coombstest) werden muss. Bei einem positiven Antikörpersuchtest muss dieser differenziert werden (z. B. Anti D, Anti E etc., siehe Antikörperdifferenzierung).

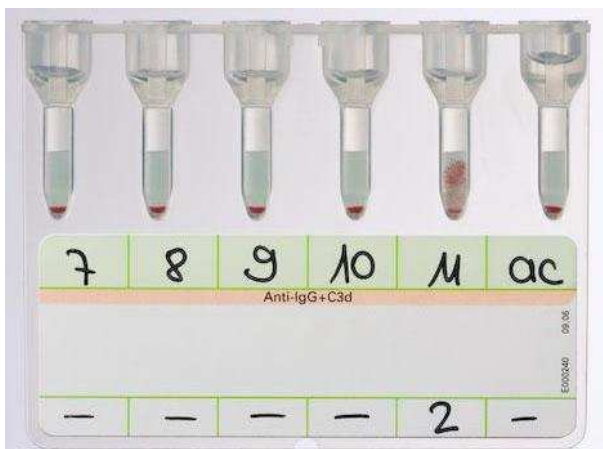


Mit freundlicher Genehmigung der Fa. Bio-Rad Laboratories

Blutgruppen

Antikörperdifferenzierung

Wurde im Antikörpersuchtest ein Antikörper nachgewiesen, wird dieser in einem weiteren Ansatz mit 8 bis 20 kommerziell erhältlichen Testerythrozyten weiter differenziert. Durch die Vielzahl der möglichen verschiedenen Reaktionen lässt sich dann der fragliche Antikörper bestimmen und so bereits vor der Kreuzprobe nicht passende Spenderkonzentrate ausschließen. In der Schwangerschaftsüberwachung ermöglicht wiederum die Kenntnis des fraglichen Antikörpers weitere therapeutische Schritte.



Positiver Nachweis in Röhrchen 11, mit freundlicher Genehmigung der Fa. Bio-Rad Laboratories

Für Schwangerschaft und Transfusionen wichtigste Antikörper entstammen dem Rhesus- und Kell-System. Anti-I ist ein für die Schwangerschaft nicht-relevanter Antikörper, da fetale Erythrozyten noch kein I exprimieren. Die oft auch natürlich gebildeten Lewis- oder M-Antikörper sind in der Regel vom IgM-Typ und daher für die Schwangerschaft nicht von Bedeutung, da sie nicht plazentagängig sind.

Kreuzprobe

Große Kreuzprobe (Major-Probe): In der großen Kreuzprobe werden Serum des Empfängers und Erythrozyten des Spenders eingesetzt. Zur Erfassung klinisch relevanter Antikörper erfolgt der Reaktionsansatz bei 37 °C, wobei eine Verstärkung einer möglichen Agglutination zunächst mit Supplementlösung (LISS, Albumin) und anschließend mit Coombs-Serum erfolgt. Bei positivem Reaktionsausfall ist der Nachweis von Antikörpern gegen das spendete Blut erbracht.

Im Gegensatz zum Antikörpersuchtest, in dem alle bekannten irregulären Antikörpern im Serum des Patienten nachgewiesen werden können, werden also hier Antikörper gegen die Erythrozyten des spezifischen zu transfundierenden Erythrozytenkonzentrates ausgetestet.

Kleine Kreuzprobe (Minor-Probe): In der kleinen Kreuzprobe werden Serum des Spenders und Erythrozyten des Empfängers „gekreuzt“. Da heute überwiegend vom Serum des Spenders befreite Erythrozytenkonzentrate verwendet werden, hat die kleine Kreuzprobe nicht mehr den Stellenwert früherer Zeiten; dennoch wird ihre Durchführung neben der Kontrolle der ABO-Blutgruppe manchmal empfohlen.

Nachweis fetaler Erythrozyten

Der Nachweis und die Quantifizierung fetaler Erythrozyten dient primär zum Nachweis von fetomaternalen Transfusionen (FMT). Das klassische Verfahren zum Nachweis von HbF-Zellen ist der Kleihauer-Bethke-Test, bei dem nach Anfärbung eine mikroskopische Auszählung fetaler Erythrozyten erfolgt.

Die sich im mütterlichen Kreislauf befindliche Menge an fetalem Blut errechnet sich nach folgender Formel (Mollison 1972):

$$1,8 \times (\text{gemessene Fetalzellen in Promille}) \times 1,22 \times 1,09 = \text{in ml Blut}$$

Dabei wird von einem maternalen Blutvolumen der Erythrozyten von 1800 ml sowie von größeren fetalen Erythrozyten (22 %) und nur 92 % angefärbten fetalen Erythrozyten ausgegangen.

Kälteagglutinine

Die Kälteagglutininkrankheit beruht auf der Bindung von Autoantikörpern an Erythrozyten bei Temperaturen, die unterhalb der physiologischen Körpertemperatur an den der Kälte ausgesetzten Körperteilen liegt. In der Folge können diese agglutinieren und zerstört werden. Da sie sich gegen die eigenen Erythrozyten richten, nennt man sie auch Kälte-Autoantikörper.

Im Gegensatz zum Normalen, der nur wenige solcher Kälte-Autoantikörper besitzt, haben Patienten mit einem *Kälteagglutininsyndrom* so viel mehr Antikörper, dass die Agglutination bereits bei einem Absinken der Tempera-

Blutgruppen

tur in den Blutgefäßen auf 20 bis 25 C° zustande kommt.

Bei der sehr seltenen angeborenen *Kälteagglutinin*krankheit finden sich so hohe Antikörpertiter, dass es bereits bei Temperaturen um die 30 C° zur Agglutination kommt und diese Personen nur in extrem warmen Klima leben können.

*Idiopathische Kälteagglutinin*krankheit

Diese Form betrifft meistens ältere Menschen. Sie zeigt meist einen eher langsamen, gutartigen Verlauf.

Nach Infektionen

Besonders nach Infektionen mit *Mycoplasma pneumoniae*, Epstein-Barr-Virus, seltener auch nach anderen Infektionen, werden Kälteagglutinine beobachtet. Die Kälteagglutinine kehren nach 2-3 Wochen wieder zu Normalwerten zurück.

Lymphome

B-Lymphozyten und die aus ihnen entstehenden Plasmazellen können Immunglobuline sezernieren. Aber auch B-Zell-Lymphome (inkl. Morbus Waldenström) und das Plasmozytom (Multiples Myelom) produzieren oft Antikörper. In manchen Fällen sind diese Antikörper Kälteagglutinine.

Akrozyanose: Kälteagglutinine führen zur Verstopfung der kleinen Blutgefäße in den Körperspitzen bei Kälteeinwirkung. Die Akren sind deshalb betroffen, weil dort die Temperatur am niedrigsten ist. Diese Verstopfungen können zur vorübergehenden Blässe, meist aber eher zu einer bläulich-violetten Färbung führen. Neben der Verfärbung können die Gefäßverstopfungen auch zu Schmerzen, Taubheitsgefühl oder anderen Missempfindungen führen.

Hämoglobinurie: Ein anderes Symptom ist ein rötlich verfärbter Harn. Kommt es zur Zerstörung der roten Blutkörperchen, kann das Hämoglobin über die Niere in den Urin kommen.

Leichte Gelbsucht: Da beim Abbau des roten Blutfarbstoffes der Farbstoff Bilirubin entsteht, kann dieser im Blut ansteigen und zu einer Gelbfärbung führen (sichtbar besonders an der weißen Lederhaut der Augen).

Anämie: In schweren Fällen kann die andauernde Hämolyse zu einer Anämie führen. All-

gemein treten alle Beschwerden in der kalten Jahreszeit verstärkt auf.

Eine ursächliche Therapie steht nicht zur Verfügung. Symptomatisch steht der Schutz vor der Kälte im Vordergrund, in schweren Fällen können Immunsuppressiva oder eine Plasmapherese eingesetzt werden.

Kryoglobuline

Kryoglobuline sind Blutproteine, die bei niedrigen Temperaturen unlöslich sind und dann präzipitieren. Stellt man Serum eines Patienten mit Kryoglobulinen in den Kühlschrank, so entsteht nach ein bis zwei Tagen ein weißlicher Bodensatz, der sich nach Erwärmung wieder löst. Kryoglobuline können folgendermaßen typisiert werden.

Typ I

Monoklonales Immunglobulin, meist IgM, IgG, selten IgA oder Bence-Jones-Protein, Vorkommen bei M. Waldenström, Plasmozytom, meist hoher Kryokrit, Häufigkeit ca. 5-10 %, Präzipitation meist nach drei bis 18 Stunden

Typ II

Gemischte Kryoglobulinämie, monoklonales IgM, selten IgA/G, Rheumafaktor-Aktivität (Vernetzung Fc), Vorkommen bei idiopathischen, lymphoproliferativen, autoimmunen oder infektiösen Erkrankungen, Häufigkeit ca. 50-65%, Präzipitation oft nach < 72 h

Typ III

Polyklonale Anti-Immunglobuline, meist IgM, bilden mit anderen Ig Immunkomplexe, andere Proteine können mit enthalten sein, Vorkommen bei autoimmunen oder infektiösen Erkrankungen, Häufigkeit ca. 30%, Präzipitation oft nach 72 h.

Klinisch zeigen sich bei Typ I Blässe, Blau-Violett-Färbung sowie Schmerzen der Finger (Raynaud-Phänomen) oder Absterben von Gewebe an kälteexponierten Stellen wie Nasenspitze, Ohren, Zehen- oder Fingerspitzen. Neben diesen Symptomen findet man besonders bei Typ II und III Hautblutungen, allgemeine Schwäche, Gelenkschmerzen, Glomerulonephritis und Neuritis.



HLA-System

HLA-System

HLA bedeutet **human leucocyte antigen** und bezeichnet ein System von Gewebsantigenen beim Menschen, die bei Transplantationen und vielen Erkrankungen eine Rolle spielen. Der beim Menschen wichtigste Haupthistokompatibilitätskomplex (Major Histocompatibility Complex =MHC) ist das HLA-System. Obwohl Unverträglichkeiten im HLA (Humane Lymphocyte Antigene)-System ursprünglich als Mitursache einer Transplantatabstoßung entdeckt wurde, sind die in diesem System exprimierten Proteine für eine Reihe immunologischer Reaktionen verantwortlich. Insbesondere entscheiden sie über das korrekte Zusammenarbeiten komplizierter Zellfunktionen, die für eine spezifische Immunantwort über das lymphozytäre System notwendig sind (Antigenpräsentation, Zellproliferation, Zytotoxizität). Dabei unterscheidet man zwischen HLA-A-, B-, C- (Klasse I) sowie DR- und DQ- (Klasse II) Genen. Diese sind jeweils weiter unterteilt (z.B. HLA B3, HLA B15, HLA B27, HLA-DR10 etc.). Jeder Mensch besitzt dabei ein bestimmtes HLA-Muster. Für jedes Gen existieren bei jedem Menschen jeweils genau zwei Merkmale.

HLA-Klasse-I-Moleküle finden sich auf allen kernhaltigen Körperzellen. Zu ihnen gehören die Isotypen HLA-A, HLA-B und HLA-C. HLA-Klasse-II-Moleküle finden sich nur auf phagozytierenden Zellen, z. B. B-Lymphozyten oder Makrophagen, die die im Rahmen der Phagozytose aufgenommenen Proteine und Peptide abbauen und die dabei entstehenden Fragmente auf Klasse-II-Molekülen präsentieren. Zu den HLA-Antigenen der Klasse II gehören die Isotypen HLA-DP, -DQ, -DR sowie DN und DO, von denen z. Zt. nur DR und DQ von Bedeutung sind. Standardtest in der Vergangenheit für die HLA-Typisierung war der Lymphozytencytotoxizitätstest (LCT). Heute erfolgt die Typisierung überwiegend molekularbiologisch. Dabei führte beispielsweise die serologische Typisierung der DR-Allele zur Unterscheidung von 10 verschiedenen Klassen, HLA-DR1 bis -DR10. Molekulargenetische Typisierungen zeigten, dass alleine von DR4 über 50 Subtypen beschrieben sind.

Nomenklatur der HLA-DR Allele

Bei den MHC-Klasse II handelt es sich um Zelloberflächenmoleküle, die eine essentielle Funktion bei der immunologischen Erkennung durch T-Helferzellen wahrnehmen. Kodiert werden sie durch die Gene HLA-DR, -DQ und -DP. Jedes MHC-Molekül besteht aus einer alpha- und einer beta-Kette. Im Falle des DR-Moleküls werden die beiden Ketten von den Genen HLA-DRA und HLA-DRB1 kodiert, von denen nur DRB1 polymorph ist, d.h. nur von diesem Gen existieren in einer Population eine Vielzahl unterschiedlicher Allele. Darüber hinaus besitzt jedes Individuum von beiden Elternteilen jeweils zwei DRB1-Allele.

Die serologische Typisierung der DR-Allele führte zur Unterscheidung von 10 verschiedenen Klassen, HLA-DR1 bis -DR10. Molekulargenetische Typisierungen zeigten, dass sich diese Klassen weiter aufspalten lassen; so wurde z.B. DR2 in DR15 und DR16 geteilt. Innerhalb dieser Klassen lassen sich eine Vielzahl von Subtypen unterscheiden. Die bisher von DR4 beschriebenen 50 Subtypen werden als HLA-DRB1*0401 bis *0450 bezeichnet.

HLA-Antigene haben verschiedene Bedeutungen:

1. Sie spielen eine wichtige Rolle bei der Immunabwehr. Das wird u. a. deutlich darin, dass eine unzureichende Übereinstimmung des HLA-Systems zu Abstoßungsreaktionen bei Organtransplantationen führt.

2. Bestimmte HLA-Typen und Erkrankungen stehen miteinander in Verbindung, so dass ihre Bestimmung ein diagnostisches Kriterium darstellt. Eine große Zahl von Krankheitsbildern zeigen starke Assoziationen zu bestimmten HLA-Merkmalen. Der Nachweis der entsprechenden HLA-Merkmale erhärtet den Verdacht auf die entsprechende Erkrankung. Dabei versteht man unter einer **relativen Risikoerhöhung** (RR) für eine bestimmte Erkrankung den Wert, für den bei einem Träger eines HLA-Merkmals die Wahrscheinlichkeit besteht, tatsächlich zu erkranken. Dennoch gibt es auch Gesunde, die die entsprechenden HLA-Merkmale aufweisen können. Die HLA-Bestimmung kann also niemals die Diagnose sichern, jedoch die Wahrscheinlichkeit ihrer Richtigkeit erhöhen. Zur Erläuterung sollen nachfolgend ausgewählte Erkrankungen dienen:



HLA-System

Adrenogenitales Syndrom (AGS)

Es besteht eine Assoziation mit den HLA-Genotypen B14 und B47

Dermatitis herpetiformis

Die Dermatitis herpetiformis Duhring ist eine seltene, chronische Erkrankung mit symmetrischer Bläschenbildung. Häufig leiden Patienten gleichzeitig an einer glutensensitiven Enteropathie und eine Assoziation mit den HLA-Klasse II-Antigenen HLA-B8 und HLA-DR3.

Felty-Syndrom

Das Felty-Syndrom ist durch die Symptomen-Trias Rheumatoide Arthritis (RA), Splenomegalie und Granulozytopenie charakterisiert. Es besteht eine Assoziation mit HLA-DR4.

HIV-Therapie

Der überwiegende Teil von Patienten mit Hypersensitivitätsreaktion (HSR) auf Abacavir weist den sehr seltenen HLA B5701 Typ auf, während sich dieser HLA-Typ nur bei sehr wenigen Patienten ohne HRS nachweisen lässt. Die meisten dieser HSR-Patienten weisen im Gegensatz zu solchen ohne HSR auf dieses Medikament in der Kombination mit dem HLA B5701 zusätzlich die Merkmale HLA DR7 und DQ3 auf.

Lupus erythematodes

Der chronisch diskoide Lupus erythematodes zeigt Assoziationen mit HLA-B7, -B8, -Cw7, -DR2, -DR3 und -DQw1 in wechselnder Kombinationen. Der akute kutane Lupus erythematodes tritt meist im Rahmen eines systemischen LE auf und ist mit HLA-B8, DR2 und DR3 assoziiert.

Multiple Sklerose

HLA-DR2/DQ6-positive Personen haben ein 2- bis 3-fach erhöhtes Krankheitsrisiko.

Morbus Addison

Der Morbus Addison ist mit dem HLA-DR3/DQA1 Gen assoziiert

Morbus Bechterew

Beim Morbus Bechterew tragen über 90% der Patienten das entsprechende Merkmal B27. Ein gehäuftes Auftreten des Merkmals B-27 findet man auch beim Reiter-Syndrom.

M. Behçet

Der M. Behçet ist eine chronisch wiederkehrende Entzündung mit der klassischen Trias aus Iritis (Augenentzündung) und geschwürige Schleimhautveränderungen (Ulzerationen) im Mund und an den Geschlechtsorganen. Die Erkrankung ist mit humangenetischen Markern assoziiert; So ist der Marker HLA B27 und HLA B12 mit Gelenkbeteiligung assoziiert, HLA B5 mit einer Augenbeteiligung sowie HLA DR7 mit einer Augenbeteiligung sowie einer Beteiligung des Nervensystems („neurologische Beteiligung“).

Narkolepsie

Die genaue Ursache der Narkolepsie ist unbekannt. Die Mehrzahl der Patienten tragen die Merkmale DR15/DQ6 mit einer bestimmten Variante. Ein entsprechender Nachweis ist bei Narkolepsie in über 95% der Fälle zu erwarten. Fehlen diese Merkmale, ist die Diagnose Narkolepsie kritisch zu prüfen, da negative Befunde bei gesicherter Narkolepsie außerordentlich selten sind.

Psoriasis vulgaris

Der Typ I manifestiert sich vor dem vierzigsten Lebensjahr und weist eine familiäre Häufigkeit auf. Diese Form ist eng mit HLA-Cw6, aber auch mit HLA-DR7 sowie HLA-B17 und HLA-B57 gekoppelt. Bei der Psoriasis arthropathica sind die Gelenke befallen und meist auch die Haut. Es liegt eine erhöhte Koppelung mit HLA-B27 vor.

Rheumatoide Arthritis

Die Rheumatoide Arthritis (RA) oder chronische Polyarthrititis ist die häufigste entzündliche Systemerkrankung der Gelenke. Der Verlauf der Erkrankung kann individuell sehr unterschiedlich sein. Insbesondere bei Patienten mit sehr schwerem Krankheitsverlauf ist eine frühzeitige und richtige Prognose dringend erforderlich, um den Therapieverlauf zu beeinflussen und mögliche Spätschäden zu vermeiden. Durch eine Vielzahl von Studien ist belegt, dass eine genetische Disposition für die RA durch einige Allele der HLA-DR Region besteht.

So ist die RA in nahezu allen untersuchten Bevölkerungsgruppen assoziiert mit den HLA-DR4 Subtypen DRB1*0401, *0404, *0405 und *0408. Auch einige Nicht-DR4 Allele sind in



HLA-System

verschiedenen Bevölkerungsgruppen mit der RA assoziiert, so z.B. DRB1*0101, DRB1*0102 und DRB1*1001 bei Kaukasiern und DRB1*1402 bei amerikanischen Ureinwohnern.

Alle RA-assoziierten HLA-DRB1 Allele kodieren in ihrer dritten hypervariablen Region an der Position 70-74 das so genannte „Rheumatoide Epitope“ oder „Shared Epitope“. Etwa 80-90 % aller kaukasischen RA-Patienten sind heterozygot oder homozygot für eines dieser HLA-DR-Shared Epitope Allele. Untersuchungen zeigen, dass neben dem erhöhten Risiko an der RA zu erkranken das Vorhandensein des „Shared Epitope“ auch als prognostischer Marker für den Verlauf und die Schwere der Erkrankung dienen kann. Träger bestimmter „Shared Epitope“ auf Allelen der HLA-DRB1*04 (DR4)-Gruppe sind im übrigen prädisponiert für die Antibiotika resistente Form der Lyme-Arthritis.

Aus dem positiven Nachweis von „Shared Epitope“ ergibt sich ein erhöhtes Risiko, an einer RA zu erkranken. Wie die Entstehung der RA durch das „Shared Epitope“ der HLA-DRB1 Allele gefördert wird, ist nicht bekannt. Einer Hypothese nach existiert das „Shared Epitope“ auch in den Antigenen verschiedener Mikroorganismen, fungiert dort in einem bestimmten Kontext als Epitope für das Immunsystem und führt im Laufe einer Immunantwort schliesslich zu einer Durchbrechung der Toleranz („molecular mimikry“ Hypothese).

Neben dem erhöhten Erkrankungsrisiko kann das Vorhandensein von „Shared Epitope“ im HLA-DRB1-Gen auch als prognostischer Marker für den Verlauf und die Schwere der Erkrankung dienen. Darüber hinaus wurde in zahlreichen Studien ein Gendosis-Effekt nachgewiesen. Patienten, bei denen beide HLA-DRB1 Allele das „Shared Epitope“ tragen, haben häufig einen schwereren Krankheitsverlauf, als solche mit nur einem „Shared Epitope“-Allel. Insbesondere die „Shared Epitope“ auf dem Allel HLA-DRB1*04 sind prädiktiv für eine progressive und destruktive Verlaufsform der RA mit extraartikulären Organmanifestationen.

Therapieoptimierung mittels „Shared Epitope“

Das Vorhandensein des „Shared Epitope“ erlaubt eine Aussage über die Therapierbarkeit des Patienten und damit über die Wahl des Medikaments. So sprechen Patienten mit einem

homozygoten Genotyp des HLA-DR4 „Shared Epitope“ schlechter auf das Methotrexat an als Patienten mit heterozygotem Genotyp oder ohne ein „Shared Epitope“. Bei diesen Patienten mit einem homozygoten Genotyp des HLA-DR4 „Shared Epitope“ stellt sich eher ein Therapieerfolg durch die Gabe von Etanercept oder eine Kombination verschiedener Medikamente ein.

Zöliakie

Die Zöliakie ist eine vermutlich genetisch bedingte gestörte Immunregulationsstörung auf das in Roggen, Weizen, Hafer und Gerste vorkommende Klebereiweiß Gluten. Für eine genetische Disposition spricht der signifikant häufige Nachweis bestimmter HLA-Antigene (B8, DR3, DR7) bei verschiedenen Erkrankungen.

Carbamazepin-Medikation

Carbamazepin ist ein Antiepileptikum aus der Klasse der Dibenzazepine. Unter Carbamazepin-Gabe entwickeln einige Patienten unerwünschte Hautreaktionen wie ein Stevens-Johnson-Syndrom (SJS) oder eine toxische epidermale Nekrose (TEN). Für diese lebensbedrohlichen Nebenwirkungen wurde eine Assoziation mit bestimmten HLA-Allelen nachgewiesen.

Das Allel HLA-A*3101 lag in einer weiteren Studie gehäuft in Assoziation mit schweren Hautreaktionen auf Carbamazepin vor. Die Allelträger hatten ein 12,4-fach erhöhtes Risiko für eine Hypersensitivitätsreaktion bei Einnahme von Carbamazepin und ein um den Faktor 8 erhöhtes Risiko für ein makulopapulöses Exanthem. Außerdem wiesen von 12 Patienten mit SJS-TEN 5 das HLA-A*3101-Allel auf. Bei der mitteleuropäischen Gesamtbevölkerung liegt dieses Allel im Durchschnitt bei 2 bis 5 % aller Personen vor, auch in der japanischen Bevölkerung ist es relevant.

Die gehäufte Assoziation mit Carbamazepin-Hypersensitivität und die relativ häufige Verbreitung des HLA-A*3101-Allels in der mitteleuropäischen Bevölkerung lassen einen Gentest vor Carbamazepin-Verordnung sinnvoll erscheinen.

Das Allel HLA-B*1502 wurde kürzlich als Risikogen identifiziert und ist insbesondere im ostasiatischen Raum verbreitet. In Europa ist der Gentest auf HLA-B*1502 nicht empfohlen, da das Allel hier sehr selten ist.



HLA-System

HLA-System und Erkrankungen

Erkrankung	Merkmal	Relatives Risiko (RR)
AGS	B14, B47	48 - 51
Akute vordere Uveitis	B27	8
Birdshot-Chorioretinopathie	A29	48
Dermatitis herpetiformis	B8/DR3	17
Diabetes mellitus Typ I	DR4/DQ3	4
Felty-Syndrom	DR4	76
Goodpasture-Syndrom	DR2	14
Hashimoto-Thyreoiditis	DR5	3
Heuschnupfen	A19/B8	2
Hereditäre IgA-Defizienz	DR3	17
Idiopath. membran. Glomerulonephritis	DR3	12
Idiopathische Hämochromatose	A3	7
Juvenile chronische Arthritis	DR8/DQA1	8
Neonatale alloimmun. Thrombopenie	DR3	9
M. Addison (idiopathisch)	DR3	6
M. Basedow	DR3, DR5, DQA1, B8	3
M. Bechterew*(HLA-Subtypisierung)	B27	69
M. Behçet	B5	4
M. Reiter	B27	37
Multiple Sklerose*	DR2/DQ6	3
Myasthenia gravis	B8/DR3	3
Narkolepsie*	DR15/DQ6	130
Perniziöse Anämie	DR5	5
Postinfektiöse Arthritis	B27	40
Psoriasis vulgaris	Cw6 (DR7, B17, B57)	33
Rheumatoide Arthritis*	DR4, Subtypen	4
Sjögren-Syndrom	DR3	10
Sklerodermie	DR5	5
Subakute Thyreoiditis de Quervain	B35	14
System. Lupus erythematodes	DR3 (DR2, DQw1, B7, B8, Cw7)	3
Zöliakie*	DR3/DR7/DQ2/B8	52



Lymphozyten-Subpopulationen

Lymphozytendifferenzierung

Innerhalb der für die zelluläre Immunantwort verantwortlichen Zellen bilden die Lymphozyten eine morphologisch sehr einheitliche Zellpopulation; dennoch bestehen funktionell große Unterschiede. Mittels markierter monoklonaler Antikörper gelingt es heute, diese verschiedenen Lymphozyten qualitativ und quantitativ zu differenzieren.

Jede im peripheren Blut oder der BAL nachweisbare Lymphozyten-Population lässt sich anhand ihrer Expression von Oberflächenantigenen (CD-Expression) verschiedenen Subpopulationen zuordnen. Eine Liste der gebräuchlichsten CD-Antigene findet sich auf der nächsten Seite.

So werden derzeit drei verschiedene Gruppen unterschieden, s. auch Kapitel Hämatologie:

1. Die **T-Lymphozyten**, deren Prägung und Differenzierung im Thymus erfolgen,
2. die **B-Lymphozyten** mit ihrer Differenzierung im Knochenmark und
3. die **natürlichen Killerzellen** (NK-Zellen), deren Herkunft noch unklar ist.

Ein „Immunstatus“ beinhaltet in der Regel T-Lymphozyten mit T-Helferzellen, zytotoxische T-Zellen und Natürlichen Killer-T-Zellen (NK-T-Zellen), B-Lymphozyten und Natürliche Killerzellen. Ergänzende Analysen können beispielsweise Aktivierungsmarker beinhalten. Die Funktion der T-Lymphozyten ist sehr vielfältig. Man unterscheidet zum einen CD4-Helferzellen, welche durch Antigenkontakt aktiviert werden und über die Produktion von Interleukin eine stimulierende Wirkung auf andere Abwehrzellen, unter anderem die B-Zellen, haben. Die zytotoxischen CD8-Lymphozyten wiederum erkennen und vernichten von Abwehrzellen präsentiertes antigenes Material.

Die B-Zellen werden von CD4-Helferzellen aktiviert, transformieren dann zu Plasmazellen und produzieren die für z.B. virale Infekte charakteristischen Antikörper. NK-Zellen reagieren mit bereits mit Antikörpern beladenen Antigenen, unabhängig von der Vorverarbeitung der Antigene durch körpereigene Makrophagen.

Zur Beurteilung der spezifischen Immunantwort ist zunächst die Immunphänotypisierung der Zell-Subpopulationen inklusive der Aktivierungszeichen der T-Zellen notwendig, bevor weitere Funktionsuntersuchungen zur Beurteilung des Funktionszustandes des spezifischen Immunsystems über die lymphozytäre Mitogenstimulation und Zytokinsekretion der Lymphozyten angeschlossen werden können.

Das Zusammenspiel dieser hochspezialisierten Abwehrzellen ist von komplexer Natur; schon geringe Störungen auch nur einer Zellpopulation können zu schwerwiegenden Krankheiten (Immunschwäche, überschießende Immunabwehr) führen.

Deutlich verminderte Helferzellzahlen finden sich im Verlauf von HIV-Infektionen sowie bei Patienten mit rezidivierenden Infektionen, während erhöhte Helferzellzahlen eher für eine gesteigerte Immunabwehr sprechen. Lymphozytosen mit überwiegend B-Zellen sprechen für ein Non-Hodgkin-Lymphom.

Durch einige Zytostatika kommt es zu Veränderungen der Lymphozytensubpopulationen, was zu einer Abwehrschwäche führen kann. Im Rahmen der unspezifischen Immunität spielen die natürlichen Killerzellen (NK-Zellen) die wichtigste Rolle bei der Tumorabwehr. Die Ermittlung der Anzahl der NK-Zellen und ihrer Funktionalität bei der Lyse von Tumorzellen ist dazu notwendig.

Indikationen für die Bestimmung der Lymphozytensubpopulationen sind daher bei folgenden Krankheitsbildern gegeben:

Verlaufsbeobachtung von HIV-positiven Patienten

Immunschwäche mit gehäuften bakteriellen und viralen Infektionen

Verlaufsbeobachtung bei Patienten mit Autoimmunerkrankungen (LE)

Patienten mit immunsuppressiver Therapie
Tumorpatienten

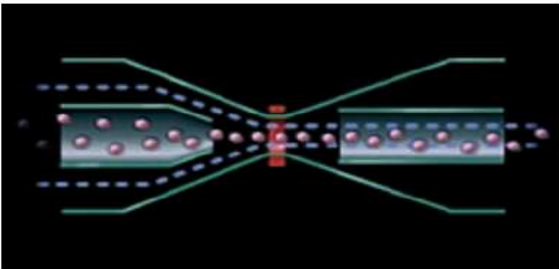
Diagnose unklarer Lymphozytose (DD zur CLL)

Überwachung von Transplantationen

Lymphozyten-Subpopulationen

Methodik der Lymphozytentypisierung

In der Durchflusszytometrie werden Zellen oder andere Partikel in einer Einzelzellsuspension durch hydrodynamische Fokussierung an einem gebündelten Laserstrahl geeigneter Wellenlänge vorbeigeleitet.



Zentralstrahlprinzip mit hydrodynamischer Focussierung, mit freundlicher Genehmigung der Fa. Sysmex

Durch die Vorwärts- und Seitwärtslichtstreuung erhält man Informationen über Größe und Granularität der untersuchten Partikel. Durch die gleichzeitige immunologische Markierung mit fluoreszenzmarkierten Antikörpern können zusätzlich bestimmte Eigenschaften von Zellen oder Zellpopulationen wie z. B. die Expression von Oberflächenantigenen von Lymphozyten analysiert werden.

Die früher angewandte Fluoreszenzmikroskopie mit mikroskopischer Auswertung bleibt speziellen hämatologischen Fragestellungen vorbehalten.

Normbereiche der Lymphozyten-Subpopulationen

Lymphozyten-Subpopulationen bei Erwachsenen	Nachweis-Antigene	Referenzbereiche Zellen/ μ l	Referenzbereiche relativ (%)
Lymphozyten gesamt		1300-3300	16-45
T-Lymphozyten	CD3+	800-2700	60 – 85
B-Lymphozyten	CD19+	50-400	5 – 20
Helfer T-Lymphozyten	CD3+CD4+	500-1600	35-56
Zytotoxische T-Lymphozyten	CD3+CD8+	170 – 1050	14 – 38
CD4/CD8 –Quotient	Rechenwert		0,9 - 3,6
Natürliche Killer (NK)-Zellen	CD3-CD16/56+	50- 450	5 – 25
Natürliche Killer-T-Zellen (NK-T-Zellen)	CD3+ CD16/56+	0 – 100	0-5
CD38 aktivierte CD8+ T-Zellen	CD8+CD38+	0 - 400	0-20
Aktivierte (HLA-DR+) T-Zellen	CD3+HLA-DR+	20 – 300	1 – 15

Die Normbereiche verschiedener Laboratorien können sich in Abhängigkeit der verschiedenen Verfahren (Präparation der Lymphozyten, eingesetztes Durchflusszytometer) geringgradig unterscheiden.



Lymphozyten-Subpopulationen

Bedeutung der gebräuchlichsten CD-Antigene

CD-Population	Vorkommen und mögliche Ursachen einer Veränderung
CD3+	Reife T-Zellen im peripheren Blut <i>Erhöhte Werte finden sich bei manchen Infektionen, Leukämien und Lymphomen. Verminderte Werte treten vor allem bei Immundefekten, Infektionen, Bestrahlung und Therapie mit Immunsuppressiva auf.</i>
CD3+ CD4+	T-Helfer-Zellen <i>Die T-Zell-Subpopulation mit hauptsächlich Helferzell- bzw. Immunantwort-induzierender („Inducerzell“)-Aktivität. Da das CD4-Molekül der Helferzellen auch Membranrezeptor für HI-Viren ist, ist die absolute Anzahl der CD4-positiven Zellen bei einer HIV-Infektion von besonderer Relevanz. Bei einer Zahl von weniger als 350/µl ist von einer beginnenden Insuffizienz der zellulären Immunität, bei weniger als 200 Zellen/µl von gehäuften opportunistischen Infektionen, auszugehen.</i>
CD3+CD8+	Zytotoxische T-Lymphozyten <i>Die T-Zell-Subpopulation, die überwiegend für zytotoxische Mechanismen verantwortlich ist. Der früher verwendete Begriff der CD8-Suppressorzellen ist überholt. Eine Verminderung findet sich u.a. bei manchen Autoimmunerkrankungen.</i>
CD4/CD8-Quotient	Rechenwert <i>Ein erniedrigtes CD4/CD8-Verhältnis findet man bei Defektimmunopathien, typischerweise im späteren Verlauf einer HIV-Infektion. Erhöhte Werte können passager bei Virusinfekten, bei Autoimmunerkrankungen und bei fortgeschrittenen Stadien maligner Tumore auftreten.</i>
CD3- CD16/56+	Natürliche Killerzellen <i>Eine Vermehrung kann ein Hinweis auf eine Aktivierung der unspezifischen (angeborenen) Immunabwehr sein und wird bei einer Vielzahl sehr unterschiedlicher Erkrankungen gefunden.</i>
CD3+CD16/56+	Natürliche Killer-T-Zellen <i>NKT-Zellen gehören zu den T-Zellen. Erhöhte Zahlen findet man bei Virusinfekten oder lokalen Entzündungen der Haut oder Schleimhaut.</i>
CD3+HLA-DR+	Aktivierte T-Lymphozyten <i>HLA-DR (MHC II-Antigenexpression) wird auch von B-Lymphozyten exprimiert. In Kombination mit CD3 werden die aktivierten T-Zellen erfasst.</i>
CD8+CD38+	Virusaktivierte CD8-Zellen <i>CD38 wird von verschiedenen Leukozytensubpopulationen exprimiert. Bei verschiedenen viralen Infekten steigen der Anteil der CD38 positiven CD8+T-Zellen und die Zahl der auf CD8+T-Zellen nachweisbaren CD38-Moleküle stark an, bei nicht therapierten HIV-Patienten steigen die Werte kontinuierlich an.</i>
CD19+	Reife B-Zellen <i>Marker für alle reifen B-Zellen des peripheren Blutes. Vermehrung bei reaktiven Prozessen und bei B-Zelllymphomen bzw. -leukämien. Verminderung bei Immunschwächeerkrankungen und in Folge bestimmter Therapien.</i>
CD20+ CD19+	B-Zell-Subset <i>Kombination empfiehlt sich zur Überwachung von Therapieansätzen mit CD20-Antikörpern (Rituximab) außerhalb der Lymphomtherapie.</i>
CD5+CD19+	B-Zell-Subset bei Lymphomen <i>CD5 wird auf allen reifen T-Lymphozyten sowie auf einer kleinen Untergruppe der B-Lymphozyten exprimiert. Bei einigen Typen von Non-Hodgkin-Lymphomen finden sich CD5- und CD19-positive maligne Zellen.</i>



Lymphozyten-Subpopulationen

Lymphom-(Leukämie-)differenzierung

In Abhängigkeit vom Ergebnis der Lymphozytendifferenzierung kann das Untersuchungsspektrum um weitere relevante Marker erweitert werden, die eine Linienzuordnung bei akuten Leukämien bzw. eine Klassifizierung von Lymphomzellen erlauben.

Die Angabe einer Verdachtsdiagnose für das Labor ist wichtig, da dann gezielt Untersuchungen durchgeführt werden können. Nur leicht auffälligen Ergebnisse in der Lymphozytendifferenzierung werden in der Regel als reaktive Veränderung interpretiert.

Typisierung der Granulozyten und Monozyten bei Paroxysmaler nächtlicher Hämoglobinurie (PNH)

Paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie, PNH, auch bekannt als Marchiafava-Micheli Syndrom, ist eine seltene, in jedem Alter auftretende, chronische Erkrankung mit intravasaler Hämolyse mit oder ohne Hämoglobinurie und Thromboseneigung, manchmal auch mit aplastische Anämie.

PNH beruht auf einer erworbenen Mutation der hämatopoetischen (blutbildenden) Stammzellen des Knochenmarkes. PNH-Patienten haben einen erworbenen somatischen Gendefekt, das PIG-A-Gen. Durch die Mutation bedingt fehlt ein Enzym, durch das die Proteine an der Oberfläche verankert werden.

Das Fehlen dieser Proteine auf Erythrozyten führt dann zu der verstärkten Komplementvermittelten Hämolyse. In der Regel findet sich bei PNH-Patienten ein Mosaik von defekten und intakten Zellen. Der auslösende Grund dieser Mutation ist nicht bekannt. Der Gendefekt ist von Patient zu Patient unterschiedlich und mit molekularbiologischen Methoden nicht erfassbar.

Die Diagnostik beruhte bislang weitgehend auf dem Säurehämolyse- oder HAM-Test (Ham, Erstbeschreiber 1939). Der PNH-spezifische Membrandefekt ist heute mit Hilfe der Durchflusszytometrie gut zu charakterisieren. Dazu wird in einem ersten Ansatz zunächst die Antigenexpression von CD14 und CD48, zweier verschiedener GPI-verankerter Proteine, auf Monozyten sowie CD66b und CD24 auf Granulozyten überprüft. Charakteristisch für PNH-Patienten ist neben einer reduzierten Expression dieser Marker auf Monozyten und Granulozyten auch die fehlende Expression der GPI-verankerten Oberflächenantigene CD59 und CD55 auf Erythrozyten. Der durchflusszytometrische Test ist hinsichtlich der Standardisierung dem HAM-Test deutlich überlegen. Labormäßig zeigt sich eine unklare hämolytische Anämie, eine Hämoglobinurie, Hämolysezeichen (hohes Serum-LDH, vermindertes Haptoglobin), in 10 - 50 % der Fälle eine aplastische Anämie und Thrombosen.



Molekulargenetik

Molekulargenetischer Nachweis ausgewählter Erkrankungen

Prinzip der PCR

Die Polymerase-Kettenreaktion (PCR) ist eine enzymatische Kettenreaktion zur selektiven und spezifischen in vitro Vermehrung von Nukleinsäurebereichen aus einem Gemisch von Nukleinsäuren. Das Prinzip der PCR beruht auf der exponentiellen Vermehrung eines Nukleinsäurebereiches unter der Verwendung von DNA-Polymerasen, die einen DNA-Einzelstrang zu einem Doppelstrang synthetisieren können, wenn ihnen ein kurzer doppelsträngiger Bereich als Primer zur Verfügung steht. Dabei steigt die Zahl der amplifizierten Moleküle exponentiell mit der Anzahl der Reaktionszyklen.

Bei der infektiologischen Diagnostik mittels PCR werden spezifische Bereiche aus dem Erregergenom amplifiziert. Die Detektion findet bei der Real-Time PCR mit Hilfe von Fluoreszenzfarbstoffen statt. Diese sind in der Regel an Oligonukleotid-Sonden gekoppelt, die spezifisch an das PCR-Amplifikat binden. Die Detektion der Fluoreszenzintensitäten im Verlauf der Real-Time PCR ermöglicht den Nachweis und die Quantifizierung der Produkte.

Bei humangenetischen Fragestellungen schließt sich zur Identifizierung noch eine Schmelzkurvenanalyse an.

Eine Sonderform der PCR sind die Microarrays; darunter versteht man eine Sammelbezeichnung für Untersuchungssysteme, die die gleichzeitige Analyse von mehreren tausend Einzelnachweisen gestattet, in dem Sonden in sog. Spots auf einem Trägermaterial wie Glas aufgebracht werden. Die Sonden solcher auch als "Gen- oder Biochips" bezeichneten Spots unterscheiden sich in ihrer DNA-Sequenz und hybridisieren mit der Patienten-DNA, wenn diese zueinander passen; diese Bindung kann dann Computer gestützt gemessen werden.

Die molekulargenetischen Untersuchungen auf die nachfolgend aufgeführten Erkrankungen sind nur ein kleines Spektrum der zur Zeit möglichen und werden in allen größeren labormedizinischen Instituten durchgeführt; speziellere Fragestellungen sollten – auch wegen der dann häufig notwendigen Beratungen – dem Humangenetiker vorbehalten bleiben.

ACE-Polymorphismus

Das Angiotensin-Converting-Enzyme (ACE) ist ein Enzym, welches extrazellulär Angiotensin I in Angiotensin II umwandelt. Mit dem Angiotensin II entsteht ein sehr potenter Vasokonstriktor. Das Angiotensin I converting enzyme spielt eine wichtige Rolle in der Blutdruckregulation und Elektrolytbilanzierung. Das ACE wandelt Angiotensin I in Angiotensin II um. Letzteres ist ein starker Vasokonstriktor und ein Stimulator der Aldosteronsynthese.

Molekulargenetische Untersuchungen des auf dem Chromosom 17 lokalisierten Gens des Angiotensin converting enzyme konnten nun zeigen, dass es in zwei genetisch unterschiedlichen Varianten vorkommt. Diese beiden Allele unterscheiden sich um etwa 250 Basenpaare. Die längere Variante wird mit I (Insertion) und die kürzere mit D (Deletion) bezeichnet. Dieser Polymorphismus ist im Intron 16 des ACE-Gens determiniert.

Hypertonie ist eine weit verbreitete und durch viele Faktoren bedingte Erkrankung. Dem ACE-Polymorphismus könnte eine modifizierende Bedeutung bei der Ausprägung des Hypertonus und seiner Folgeerkrankungen zukommen. Patienten können bezüglich dem D- und dem I-Allel homozygot (D/D bzw. I/I) oder heterozygot (I/D) sein. Für die Normalbevölkerung werden folgende Häufigkeiten angegeben: Genotyp DD 35 %, Genotyp ID 45 % und Genotyp II 20 %.

Möglicherweise waren die Träger dieses Allels in der Vergangenheit in der Selektion bevorteilt. Heute scheinen Träger des D-Allels anfälliger für die modernen Zivilisationskrankheiten zu sein, denn mit zunehmender Anzahl von D-Allelen steigt das Risiko für Herz-Kreislauf-Erkrankungen, für diabetische Spätschäden und für die Entwicklung renaler Komplikationen bei den verschiedensten Grunderkrankungen. Die Untersuchung dient zur Risikoabschätzung bei diabetischer Nephropathie und bei kardiovaskulären Erkrankungen.

α -1-Antitrypsin

α -1-Antitrypsin ist ein Proteinaseinhibitor (Pi), dessen Mangel mit chronischen Lungenkrankheiten und Lebererkrankungen assoziiert ist. Das Pi-Gen befindet sich auf dem distalen langen Arm des Chromosoms 14. Das in unserer Bevölkerung häufigste Allel PiM zeigt eine normale Aktivität als Proteaseinhibitor, ebenso wie die



Molekulargenetik

meisten anderen bekannten Subtypen. Mit einer Häufigkeit von 1:1600 ist der α -1-Antitrypsin-Mangel eine der häufigsten Erbkrankheiten und wird rezessiv vererbt. Die Pathogenese ist noch nicht geklärt, da nicht alle Betroffenen erkranken. Bis zu 25 % der Kinder mit vollständigem α -1-Antitrypsin-Mangel (homozygote PiZ-Mutation oder kombinierte PiS-/PiZ-Mutation) entwickeln eine Leberzirrhose, ca. 75 % der betroffenen Erwachsenen erkranken an chronisch obstruktiven Lungenerkrankungen. Ein Mangel an α -1-Antitrypsin führt bei Entzündungen der Lunge zu einer verstärkten proteolytischen Aktivität freigesetzter Proteasen (Elastase) aus Granulozyten und Makrophagen. Polymere des PI*Z- α 1-Antitrypsin akkumulieren in den Hepatozyten und bilden Einschlusskörperchen, was zu einer juvenilen Leberzirrhose und hepatozellulärem Carcinom führen kann.

Klinisch auffällig werden Personen erst dann, wenn die α -1-Antitrypsin-Konzentration auf 30-40% des Normbereiches abgefallen ist. Der schwere α -1-Antitrypsin-Mangel kann klinisch auffällig werden. Während im Kindesalter die Erkrankung der Leber im Vordergrund steht, dominiert bei Erwachsenen die klinische Symptomatik des Lungenemphysems. Eine Defizienz von α -1-Antitrypsin führt zur ungehemmten Einwirkung von freigesetzter Leukozyten-Elastase auf das Elastin der Lungenalveolen und aufgrund fortschreitender Zerstörung zum chronischen obstruktiven Lungenemphysem. Es kommt zu degenerativen Lungen- und Leberveränderungen (Emphysemlunge, Leberzirrhose). In Abhängigkeit von Umweltfaktoren wie Tabakrauch und Alkohol liegt das Manifestationsalter bei 30-50 Jahren. Bei 20 % der Träger von Mangelmutanten werden schon im ersten Lebensjahr Hepatitiden und Cholestasen beobachtet.

Bei Verdacht auf einen α -1-Antitrypsin-Mangel sollte die quantitative Bestimmung im Blut erfolgen. Stark verminderte Konzentrationen des Proteins weisen auf einen homozygoten Defekt hin. Bei Heterozygoten werden meist Konzentrationen im unteren Normbereich gemessen. Da es sich bei dem α -1-Antitrypsin um ein Akut-Phase-Protein handelt, können bei heterozygoten Individuen während akut ablaufender Infektionen oder unter Therapien mit Östrogenen oder Steroiden allerdings auch leicht erhöhte Konzentrationen gemessen werden. Die Bestimmung

des α -1-Antitrypsin-Spiegels im Blut ist daher zur Identifizierung heterozygoter Anlageträger ungeeignet. Die Diagnose kann nur durch die molekulargenetische Typisierung der Allele gesichert werden.

Apolipoprotein E-Genotyp

Die Demenz vom Alzheimer-Typ ist für etwa zwei Drittel der primären Demenzen verantwortlich. Schätzungsweise 1 Million Deutsche sind betroffen. Ein allmählicher kognitiver Verfall mit Gedächtnisverlust und Persönlichkeitsveränderung sind die wichtigsten Symptome der Krankheit. Die altersabhängige Prävalenz steigt mit dem Alter logarithmisch an. Die Prävalenz liegt unter 60- bis 70jährigen bei etwa 0,3 Prozent, bei Menschen zwischen 80 und 89 Jahren bei etwa 10 Prozent. Familienuntersuchungen sind sinnvoll, da heterozygote und insbesondere homozygote Angehörige besonders gefährdet sind. Die Ermittlung des Apo E-Polymorphismus gehört zur Risikoabschätzung der Alzheimer-Demenz Erkrankung.

Ein neurodegenerativer Prozess führt im Gehirn zu histologischen Veränderungen an Nervenzellen. An sog. senilen Plaques und an Neurofibrillenbündeln hat man Ablagerungen von Amyloid-Proteinen gefunden.

Apolipoprotein E (Apo E) ist ein Lipoprotein, das neben Cholesterin auch Amyloid bindet. Typ E4 bindet 4-mal so stark wie Typ E3. Gehirne von Alzheimer-Patienten weisen höhere Amyloid-Ablagerungen auf als andere Patienten.

Die Alzheimer-Demenz tritt in den allermeisten Fällen sporadisch auf, und eine direkte Vererbung konnte nur selten nachgewiesen werden. Für die familiären und sporadischen Fälle mit spätem Krankheitsbeginn ist die Prädiktion des Apo E-Genotyps von großer Bedeutung. Keine der 3 Varianten (Allele) des Apo E-Gens löst die Demenz alleine aus. Weitere noch nicht bekannte genetische und Umweltfaktoren sind dazu notwendig. Der Apo E4-Genotyp hat jedoch einen deutlichen Einfluss auf das Erkrankungsrisiko. Im Vergleich zu einer 15-prozentigen Verbreitung im Bevölkerungsdurchschnitt ist der Apo E4-Genotyp sowohl bei familiären als auch bei den sporadischen Alzheimer-Patienten mit spätem Krankheitsbeginn mit 58 bzw. 40 Prozent signifikant überrepräsentiert. Bei sporadischen Fällen hat man ein dreifach erhöhtes Erkrankungsrisiko von Trägern des heterozygoten



Molekulargenetik

Apo E4-Genotyps (Apo E2/4 oder Apo E3/4) festgestellt. Homozygote Merkmalsträger (Apo E4/4) haben ein noch höheres Erkrankungsrisiko (Gen-Dosis-Effekt). Bei den selteneren familiären Erkrankungen steigt das Risiko für Angehörige von 20 % (ohne Apo E4) auf 47 % (bei heterozygoten Apo E2/4 oder Apo E3/4) auf über 90 % (bei homozygoten Apo E4/4-Genotyp), mit 80 Jahren an der Alzheimer Demenz zu erkranken.

Die klinische Diagnose Morbus Alzheimer wird durch Tests der geistigen Fähigkeiten des Gehirns gestellt. Eine sichere Diagnose ist bislang nur neuropathologisch möglich. Eine Abklärung des Risikos gelingt durch die Apolipoprotein E-Genotypbestimmung. Die Gene für Apo E sind auf Chromosom 19 lokalisiert. Die spezifische DNS kann mittels molekular-biologischer Methoden aus kernhaltigen Zellen (z.B. Leukozyten) isoliert, mit der PCR amplifiziert und die einzelnen Basenmutationen mit hybridisierenden Sonden nachgewiesen werden.

Antithrombin-III

Verminderte Antithrombin-III- (A-TIII)-Spiegel oder ein funktionell verändertes AT-III führt zu einer erhöhten Thromboseneigung, da AT-III die Faktoren IIa, IXa, Xa, XIa und XIIa inhibiert. Neben einem erworbenen Mangel tritt auch ein erblicher ATIII-Mangel einer Frequenz von 1:10000 auf und wird autosomal dominant vererbt. Mittlerweile sind über 150 verschiedene, einen ATIII-Mangel hervorrufende Mutationen beschrieben worden. Die molekulargenetische Untersuchung auf eine AT-Mutation ist nur bei speziellen Nachweisen familiärer Thrombophilie von Interesse.

Apolipoprotein B-100

Etwa 2-5 % der Patienten mit Symptomen einer familiären Hypercholesterinämie weist die Mutation des Apo B-Gens auf. Aufgrund der unterschiedlichen Therapiemöglichkeiten ist es von besonderer Bedeutung, die Patienten mit einem familiären Apo B-100-Defekt zu identifizieren, um eine entsprechende Behandlung einzuleiten. Das Apolipoprotein B (Apo B) ist als ein Bestandteil der Low-density-Lipoprotein (LDL)-Partikel für deren Bindung an den LDL-Rezeptor verantwortlich und hat somit eine besondere Bedeutung für den Lipidstoffwechsel. Störungen des Lipidstoffwechsels werden in diesem Be-

reich durch eine Mutation des Apo B-Gens verursacht, die eine schlechtere Bindung der LDL-Partikel an den LDL-Rezeptor induziert. Innerhalb des ApoB-Gens wird bisher überwiegend eine funktionelle Mutation für diese Störung des Lipidstoffwechsels verantwortlich gemacht. Bei der Mutation handelt es sich um einen Basenaustausch im Exon 26, der in Position 3500 einen Austausch der Aminosäure Arginin gegen Glutamin oder Tryptophan zur Folge hat. Die Häufigkeit dieser Mutation wird in der Bevölkerung auf etwa 1:700 geschätzt. Damit stellt dieser Gendefekt die am häufigsten verbreitete Einzelbasenmutation dar, die mit erhöhtem familiärem Risiko für Hyperlipidämie und kardiovaskulären Erkrankungen assoziiert ist. Das Serum-Cholesterin heterozygoter Merkmalsträger liegt zwischen 250 und 600 mg/dl, das homozygoter zwischen 600 und 1200 mg/dl.

Die Symptome, die aus der Mutation des Apo B-100 resultieren, ähneln denen der familiären Hypercholesterinämie und führen zu einer Hyperlipidämie. Der ApoB-100 Defekt soll gegenüber der familiären Hypercholesterinämie anders zu behandeln sein. Aufgrund ihres erheblich höheren Risikos für kardiovaskuläre Erkrankungen ist diesen Patienten eventuell eine aufwendigere Therapie (LDL-Apherese) zu empfehlen.

BCR-ABL-Gen, Philadelphia-Chromosom

Das Philadelphia-Chromosom vor ca. 50 Jahren als erste permanente chromosomale Veränderung in Tumorzellen bei Patienten mit chronischer myeloischer Leukämie beschrieben. Es bezeichnet ein verkürztes Chromosom 22, das sogenannte Philadelphia-Chromosom, was auf seinen erstmaligen Entdeckungsort hinweist.

Durch einen Austausch von genetischem Material zwischen dem langen Arm von Chromosom 9 und Chromosom 22, eine reziproke Translokation t(9;22) gelangt das ABL-Gen auf Chromosom 9 in die Nachbarschaft zum BCR-Gen auf Chromosom 22. Dadurch entsteht das BCR-ABL-Gen und wird in der Zelle transkribiert, d.h. es entsteht ein neues Protein (BCR-ABL-Genprodukt). Dieses Protein besitzt enzymatische Funktionen u.a. als Tyrosinkinase. Dieses Enzym ist wesentlich an der Übertragung von Signalen beteiligt, die für die Regulation des Zellwachstums und der Zelldifferenzierung erforderlich sind. Durch die Fusion der beiden Gene wird das Tyrosinkinase-Gen aktiviert.



Molekulargenetik

Folge ist eine unkontrollierte Vermehrung von Zellen mit diesem Gen und damit wohl Hauptursache für die Entstehung der chronischen myeloischen Leukämie.

BRCA

Bei ca. 10 % der an Mamma- oder Ovarialkarzinom Erkrankten besteht eine erbliche Belastung mit Erkrankung weiterer Familienmitglieder. Mitte der 90er Jahre gelang es zwei Gene zu identifizieren, die bei entsprechendem Defekt zu einem stark erhöhten Risiko für ein Mamma- oder Ovarialkarzinom führen. Bei rund 50 % der familiären Fälle besteht eine Mutation in den auf dem langen Arm von Chromosom 17 befindlichen Genen BRCA1 oder 2. Beide Gene sind Tumorsuppressor-Gene, die den Bauplan für genregulierende Eiweißmoleküle haben und die Zahl der Chromosomen bei der Zellteilung kontrollieren. In den weiteren 50 % werden Veränderungen in bisher noch nicht identifizierten Brustkrebsgenen angenommen. Der Vererbungsmodus in den Genen BRCA1 oder 2 ist autosomal dominant mit verminderter Penetranz. Weibliche Anlageträger besitzen ein lebenslanges Risiko von ca. 80 % für ein Mammakarzinom und von bis zu 60 % für ein Ovarialkarzinom. Zusätzlich wird ein erhöhtes Risiko für Karzinome des Uterus und Pankreas sowie Leukämien beschrieben. Für männliche Genträger soll ebenfalls ein erhöhtes Risiko für verschiedene Karzinome, u. a. Prostata und Pankreas, sowie Leukämien bestehen. Eine molekulargenetische Diagnostik bei Gesunden sollte nur dann durchgeführt werden, wenn aufgrund der Familienanamnese nach humangenetischer Beratung eine eindeutige familiäre Belastung besteht. Die Bedeutung von BRCA1 als prädiktiver Marker für die Antwort auf eine Chemotherapie ist derzeit nicht endgültig geklärt. Eine Beratung durch einen Humangenetiker ist zwingend erforderlich.

Faktor II-(Prothrombin)-Mutation

Die Mutation des Prothrombin-Gens (G20210A) ist ein eigenständiger hereditären Risikofaktor für eine Thrombophilie. Sie führt zu einer erhöhten Prothrombinkonzentration mit ebenfalls erhöhter Thromboseneigung sowohl im venösen als auch arteriellen Bereich. Eine Faktor II-Mutation findet sich bei bis zu 3 % der Bevölkerung, bzw. 18 % von Patienten mit familiärer

Thrombophilie. Heterozygote Anlageträger haben ein gegenüber nicht Betroffenen bis zu dreifach höheres Thromboserisiko.

Man findet bei den Patienten häufig eine erhöhte Prothrombin-Aktivität im Plasma, jedoch besteht keine direkte Korrelation zwischen der Prothrombin-Aktivität im Plasma und dem Vorliegen der Mutation.

Faktor V-Mutation

Protein C wird in der Leber gebildet. Protein C spaltet die Gerinnungsfaktoren V und VIII; es hat somit eine gerinnungshemmende Wirkung. Diese Wirkung kann durch verschiedene exogene oder endogene Faktoren vermindert sein.

Eine solche Resistenz gegen aktiviertes Protein C (APC-Resistenz, funktionelle Messung) kann u.a. durch einen angeborenen Funktionsdefekt des Gerinnungsfaktors V (Faktor V-Mutation) bedingt sein.

Ursache einer pathologischen APC-Resistenz können erworben (z.B. hohe Faktor VIII-Spiegel) oder angeboren (Faktor V-Mutationen) sein. Eine pathologische APC-Resistenz findet sich bei ca. 7% der Bevölkerung, ohne sich jedoch bei allen klinisch auszuwirken. Sie ist damit wesentlich häufiger als der angeborene Mangel an Protein C, S und ATIII zusammen.

Insbesondere bei jüngeren Patienten mit Thrombose findet sich bei 20-50 % eine pathologische APC-Resistenz. Frauen mit pathologischer APC-Resistenz haben bei Einnahme oraler Kontrazeptiva ein 30-fach höheres Risiko für Thromboembolien, so dass diesen Patientinnen eine alternatives Verhütungskonzept empfohlen werden muss. Frauen mit ungeklärten rezidivierenden Aborten weisen die Mutation ebenfalls gehäuft auf. Sowohl bei homozygoten als auch heterozygoten Merkmalsträger kann es zu Thromboembolien kommen. Dabei haben homozygote Anlageträger ein 50-100-fach erhöhtes Thromboserisiko und heterozygote ein 5-10-fach erhöhtes Risiko. Mit einer Prävalenz von ca. 5 % in der Normalbevölkerung ist die Faktor V-Leiden-Mutation in der Position 1691 (G1691A) die häufigste Mutation von Faktor V. Der Erbgang erfolgt autosomal dominant. Die Untersuchung wird routinemäßig bei nachgewiesener APC-Resistenz oder Verdacht auf familiäre Thrombophilie durchgeführt.

Weitere weitaus seltenere Mutationen des Faktor-V-Gens sind die Faktor V-H1299R-Mutation



Molekulargenetik

(Codon 1299 im Exon 13) und die Cambridge-Mutation (Codon 306 des Exon 7); ihre Untersuchung ist nur bei speziellen Nachweisen familiärer Thrombophilie von Interesse.

Faktor XIII-Polymorphismus

Faktor XIII, auch als Fibrinstabilisierender Faktor oder Laki-Lorand-Faktor bezeichnet, ist ein Proenzym (Zymogen), das durch Thrombin und Ca^{2+} zur aktiven Transglutaminase (Faktor XIIIa) umgewandelt wird. Diese Transglutaminase ist für die Quervernetzung der Fibrin α - und γ -Ketten und des α_2 -Plasmins verantwortlich. Dadurch wird das Fibrin stabilisiert und vor Abbau durch das fibrinolytische System geschützt, wodurch eine vorzeitige Auflösung eines eine Wunde verschließenden Fibrinnetzes verhindert wird. Die mit einer Allelfrequenz von etwa 0,25 auftretende Polymorphismus G163T (Val34Leu) im Faktor XIII-Gen führt zu erhöhter Faktor XIII-Aktivität und ist nicht mit dem sehr seltenen kongenitalen Faktor XIII-Mangel zu verwechseln. Die G163T-Mutation hat offenbar eine Schutzwirkung gegen Herzinfarkt, Hirninfarkt und venöse Thrombosen. Die Schutzwirkung erscheint bei homozygotem Vorliegen der Mutation besonders eindrucklich, der genaue Mechanismus dieser Wirkung ist unklar. Gleichzeitig scheint die Mutation cerebrale Blutungen zu begünstigen. Insbesondere bei gleichzeitigem Vorliegen des PAI 4G-Allels ist ein erhöhtes Risiko für habituelle Frühaborte beschrieben. Bei gleichzeitigem Vorliegen von Faktor XIII (Val34Leu) und Faktor II (20210A) scheint das Herzinfarktrisiko erhöht statt erniedrigt zu sein.

Chorea Huntington

Chorea Huntington (CH) (Huntington Krankheit, Morbus Huntington, erblicher Veitstanz) ist eine neurologische Erkrankung, die mit dem Abbau von Gehirnschicht in bestimmten Gehirnbereichen einhergeht und mit ca. 5 Erkrankten auf 100.000 Einwohner eine der häufigsten erblichen Krankheiten des Nervensystems ist. Erste Anzeichen der Erkrankung treten meist zwischen dem 35. und 45. Lebensjahr auf. Es kommt jedoch auch vor, dass die Krankheit schon bei Kindern und Jugendlichen oder erst im höheren Lebensalter auftritt.

Betroffene zeigen neben den charakteristischen, unwillkürlichen Bewegungen zusätzlich psychi-

atrische Symptome und entwickeln im Verlauf der Erkrankung eine Demenz. Die Krankheit ist durch Zelluntergang, besonders im Putamen und Caudatum, gekennzeichnet. Sie verläuft progressiv und führt in der Regel nach 15 bis 20 Jahren zum Tode.

Das Gen für die CH liegt auf dem Chromosom 4. Die CH wird autosomal dominant vererbt. Es konnte festgestellt werden, dass im sog. Huntington- oder IT15-Gen bei gesunden Personen Wiederholungen einer kleinen Einheit des Erbmaterials, der Basenfolge CAG (CAG-Repeats) weniger als 34 mal vorkommen, während bei Betroffenen in diesem Gen mehr als 38 (CAG)-Triplets enthalten sind.

Die DNA-Sequenz (CAG) kodiert auf Proteinebene die Aminosäure Glutamin. Huntington, das 39 oder mehr aufeinander folgende Glutaminreste enthält, weist vermutlich eine veränderte Funktion auf und löst ab einem bestimmten Alter die Symptome einer Huntington-Krankheit aus. Huntington von Kontrollpersonen trägt im kritischen Bereich kürzere Glutaminabschnitte (<34 Aminosäurereste), die nicht zu einer Erkrankung führen. Durch Expansion des Glutamin-Bereichs wird das Protein verändert und erhält eine zusätzliche, bisher nicht vorhandene Funktion.

Menschen, die an der CH leiden oder noch erkranken werden, weisen zwischen 40 bis über 100 solcher CAG-Repeats auf. Im Bereich zwischen 31 und 39 CAG-Kopien sind in einigen Fällen sichere Aussagen momentan nicht möglich. In diesem „Übergangsbereich“ gibt es Huntington-Kranke und Menschen mit gleicher CAG-Repeat-Anzahl, die bis ins hohe Alter nicht an der CH erkrankt sind. Generell kann gesagt werden, dass bei Huntington-Kranken der Erkrankungsbeginn früher liegt und die Erkrankung schwerer verläuft, je länger die CAG-Repeats sind.

Risikopersonen können mit Hilfe eines molekulargenetischen Tests feststellen lassen, ob sie Anlageträger sind. Diese Untersuchung wird als prädiktive molekulargenetische Diagnostik bezeichnet. Bei der CH bedeutet dies die Untersuchung auf die Anzahl der CAG-Kopien bei einer Risikoperson. Für diese Untersuchung, die oft auch als „genetischer Test“ bezeichnet wird, wurden schon frühzeitig von der Internationalen Vereinigung der Huntington-Selbsthilfeorganisationen (IHA) und des Weltverbandes der Neu-

Molekulargenetik

rologen (WFN) Richtlinien erarbeitet, nach denen auch die Diagnostik in Deutschland durchgeführt wird. Eine Beratung durch einen Humangenetiker ist zwingend erforderlich.

Cystische Fibrose - Mukoviszidose

Die Cystische Fibrose (CF oder Mukoviszidose) gehört mit einer Inzidenz von 0,4 Promille und mit ca. 4 % gesunden Merkmalsträgern, immerhin allein in Deutschland ca. 3 Millionen Menschen, zu den häufigsten autosomal rezessiv erblichen Erkrankungen kaukasischer Bevölkerungen. In Deutschland sind allein zur Zeit ca. 8000 Menschen von dieser Erkrankung betroffen.

Ursache der Mukoviszidose ist eine Mutation im CFTR-Gen (Cystische-Fibrose-Transmembran-Regulator-Gen), welches sich auf dem Chromosom 7 befindet; weltweit mehr als 1000 unterschiedliche Mutationen bekannt. Die häufigste Mutation wird als „deltaF508“ bezeichnet und betrifft in Deutschland ca. 70 % aller Patienten. Zu beachten ist, dass bei der CF auch zwei verschiedene Mutationen des CFTR-Gens, also zwei verschiedene Allele desselben Gens, die Erkrankung „compound heterozygot“ verursachen können.

Klinisch findet man neben zunächst leichteren respiratorischer Störungen auch mit zunehmenden Lebensalter schwerste pulmonale Symptome mit Pneumonien und Sinusitiden, bedingt durch eine zähe Schleimbildung im Bronchialsystem mit häufigen Infekten. Gastrointestinale Beschwerden äußern sich in Verdauungsproblemen mit voluminöse, fettreichen Stühlen und Gedeihstörungen. Bis zu 10 % der Neugeborenen mit CF entwickeln einen Mekonium-Ileus. Auf Grund der jetzt besseren Therapiemöglichkeiten beträgt die durchschnittliche Lebenserwartung eines heutigen Neugeborenen bereits ca. 50 Jahre mit steigender Tendenz.

Bei Neugeborenen ist ein Screening auf CF durch die Bestimmung von Trypsinogen im Blut möglich, welches jedoch nicht zu den Standarduntersuchungen gehört. Mit dem Pilocarpin-Iontophorese („Schweißtest“) ist eine laboratoriumsmedizinische Diagnosesicherung bei vorliegender typischer klinischer Symptomatik möglich.

Die humangenetische Untersuchung ist auf Grund der Vielzahl der Mutationen sehr aufwendig und sollte daher als Stufendiagnostik

durchgeführt werden. Zunächst wird das Vorkommen der häufigsten Mutation „delta F508“ geprüft. Im negativen Fall können dann alle weiteren bekannten Mutationen untersucht werden, zuletzt können höchst aufwendig mittels direkter Sequenzierung alle 27 Exons des gesamten CFTR-Gens analysiert werden.

Familiäre adenomatöse Polyposis coli

Die familiäre adenomatöse Polyposis coli (FAP) wird autosomal dominant mit fast vollständiger Penetranz und einer ungewöhnlich großen Variation an Expressionsmustern vererbt. Die Erkrankung führt zur Entwicklung multipler adenomatöser Polypen, überwiegend im Colon und Rectum. Schon während der Kindheit können chronische gastrointestinale Blutungen und Diarrhöen auftreten. FAP basiert auf Mutationen im sog. APC-Gen. Sie tritt mit 1 auf 10 000 Einwohner relativ selten auf und wird für höchstens 1% aller kolorektalen Karzinome bei jährlich wenigen hundert Neuerkrankungen in Deutschland verantwortlich gemacht. Sie ist charakterisiert durch das Auftreten von Hunderten bis Tausenden von Polypen im gesamten Dickdarmbereich, die unbehandelt ab einem Alter von 40 Jahren in ein Karzinom übergehen.

Eine molekulargenetische Analyse des APC-Gens kann Anlageträger betroffener Familien frühzeitig erkennen. Durch eine rechtzeitige chirurgische Entfernung des Dickdarms kann dann ein Karzinom verhindert werden. Manifestationen außerhalb des Kolons sind Netzhautveränderungen, Osteome, Zahnanomalien und ein erhöhtes Risiko für ein Hepatoblastom im Kleinkindesalter. Eine Beratung durch einen Humangenetiker ist zwingend erforderlich.

Fructose-Intoleranz

Bei der Fructoseunverträglichkeit unterscheidet man prinzipiell zwischen der *intestinalen Fructose-Intoleranz*, auch als Fructose-Malabsorption bezeichnet, und der *hereditären Fructose-Intoleranz (HFI)*, die auf einem Defekt des Enzyms Fructose-1-Phosphat-Aldolase (Aldolase B) beruht.

Die Häufigkeit der intestinalen Fructose-Intoleranz soll beim Erwachsenen in unterschiedlicher Ausprägung mit hoher Dunkelziffer bis zu 30 % betragen und beruht auf einer fehlenden oder verminderten Aktivität des Transportproteins GLUT-5. Dieses sorgt norma-

Molekulargenetik

lerweise für den Transport der Fructose durch die Dünndarmmucosa. Kann dies nicht in ausreichender Form geschehen, gelangt die Fructose bis in den Dickdarm und verursacht dort die typischen Symptome mit Durchfall, Schmerzen und Meteorismus.

Im Aldolase B-Gen sind verschiedene Mutationen gefunden worden, dabei sind die drei häufigsten (A 150 P, A 175 D und N 335 K) für 90 % aller Patienten mit HFI verantwortlich. HFI tritt mit einer Häufigkeit von ca. 1:20000 auf und wird autosomal-rezessiv vererbt, d. h. nur Patienten, die *homozygot* oder *zwei Mutationen heterozygot* aufweisen, werden erkranken. Die verminderte Aktivität der Fructose-1-Phosphat-Aldolase B führt zu einem Anstau von Fructose-1-Phosphat, welches kompetitiv Glykogen-Abbau und Glukoneogenese hemmt.

Gitelman-Syndrom

Das Gitelman-Syndrom ist eine sehr seltene autosomal-rezessiv vererbte Krankheit. Das für das Gitelman-Syndrom verantwortliche Gen liegt beim Menschen auf Chromosom 16 Genlocus. Über 100 verschiedene Mutationen, die sich über das gesamte Protein verteilen, sind bekannt. Die Prävalenz heterozygoter Merkmals-träger liegt nach Schätzungen bei mindestens bei 1 %. Auf die Gesamtbevölkerung gerechnet liegt die Prävalenz bei etwa 2:100.000.

Die Symptome des Gitelman-Syndroms treten erstmals im Alter von ungefähr sechs Jahren auf und zeigen dabei ein breites Spektrum. Neben völlig symptomlosen Verläufen reicht das Spektrum von milden Symptomen wie leichten Muskelkrämpfen und Müdigkeit über Bauchschmerzen und Erbrechen, bis hin zu schweren Manifestationen mit krampfartigen Störungen in der Motorik, Lähmung der Skelettmuskeln und Auflösung der quergestreiften Muskelfasern.

Im Blut zeigt sich das Gitelman-Syndrom durch Hypomagnesiämie bzw. Hypokaliämie und eine vermehrte Ausscheidung von Magnesium im Urin (Hypermagnesiurie). Im Urin ist des Weiteren eine verminderte Ausscheidung von Calcium (Hypokalziurie) messbar. Die Ursachen der Hypomagnesiämie und der Hypokalziurie sind noch weitgehend unklar.

Differentialdiagnostisch liegt bei dem verwandten Bartter-Syndrom eine Hyperkalziurie vor. Das Gitelman-Syndrom zeigt zusätzlich eine

hypokaliämische Alkalose, einen renalen Salzverlust und einen erniedrigten Blutdruck.

Hämochromatose

Mit einer Inzidenz von 1:400 bis 1:200 gehört die Hämochromatose zu den häufigsten erblichen Stoffwechselerkrankungen. Sie folgt dem autosomal-rezessiven Erbgang. Dabei liegt die Prävalenz der meist klinisch unauffälligen, heterozygoten Merkmalsträger bei ca. 9 %.

Bedingt durch eine überhöhte Eisenaufnahme im Dünndarm kommt es zu einer massiven Erhöhung des Serumeisens mit einer dadurch verbundenen „Eisenspeicherkrankheit“ verschiedener Organe. Zu den Hauptsymptomen dieser pathologischen Eisenüberladung gehören eine Vielzahl klinischer Symptome wie Leberzirrhose, Diabetes mellitus, endokrine Störungen, Kardiomyopathie, und vermehrte Hautpigmentierungen („Bronzediabetes“).

Neben den oben genannten Organmanifestationen kommt es zu Frühsymptomen unklarer Zuordnung wie Infektanfälligkeit, Abgeschlagenheit, Schwäche und passageren Arthralgien. Das Erstauftreten der Erkrankung liegt bei Männern zwischen 20 und 40, bei Frauen zwischen 40 und 60 Jahren.

Häufig wird die Hämochromatose nicht oder zu spät diagnostiziert, da nur ein Teil der Patienten alle oben genannten Symptome entwickelt. Nur wenn die Erkrankung klinisch nicht rechtzeitig erkannt wird, ist mit einer Einschränkung der Lebenserwartung zu rechnen.

Verminderte Transferrin- und Transferrinrezeptorwerte, erhöhte Eisen- und Ferritinwerte kombiniert mit einer gesteigerten Transferrinsättigung weisen auf eine Hämochromatose hin, können jedoch auch bei anderen Erkrankungen mit Eisenüberladung wie beispielsweise Leberzirrhosen, Transfusionsbehandlungen oder Thalassemien beobachtet werden.

Ca. 80-90 % der Patienten mit hereditärer Hämochromatose weisen eine homozygote Punktmutation (Position 282) auf dem Chromosom 6 auf. Diese Punktmutation liegt in enger Nachbarschaft mit dem Haupthistokompatibilitätskomplexes (MHC) und wird daher auch HLA-H Gen genannt. Weitere ca. 5 % der Patienten mit Hämochromatose haben eine heterozygote Mutation in Position 282 zusammen mit einer weiteren Mutation in Position 63.



Molekulargenetik

Da eine einzige Mutation im HLA-H Gen bei fast allen Patienten mit Hämochromatose nachzuweisen ist, kann man mit einer einfachen PCR die Erkrankung rechtzeitig diagnostizieren und eine entsprechende Therapie einleiten.

Hereditäre Pankreatitis

Die Pankreatitis ist eine akute oder chronische Entzündung der Bauchspeicheldrüse, an der in Deutschland nach konservativen Schätzungen jährlich zwischen 36.000 und 40.000 Menschen neu erkranken. Rund 70 Prozent aller chronischen Pankreatitiden sind alkoholbedingt. Dennoch existieren auch genetische Varianten, die zur chronischen Pankreatitis prädestinieren.

Die hereditäre Pankreatitis wird autosomal dominant vererbt, beginnt in der Kindheit und endet in einer chronischen, kalzifizierenden Pankreatitis mit erhöhtem Karzinomrisiko.

Im Zentrum der Pathogenese stehen eine Punktmutation von Trypsinogen/Trypsin (PRSS1, kationisches Trypsinogen, Serin-Protease-1, auf dem langen Arm von Chromosom 7, die zu einer Veränderung der Aktivierung oder des Abbaus von Trypsin führen).

Auch eine Mutation des Trypsininhibitors SPINK1 (Serin Protease Inhibitor Kazal, Typ 1) kann für eine hereditäre Pankreatitis verantwortlich sein. SPINK 1 findet sich nicht nur in der Bauchspeicheldrüse, sondern auch in Leber, Lungen, Nieren, Brustdrüsen und Ovarien.

16 bis 30 Prozent der Bevölkerung tragen diese Mutation auf einem Gen, ca. sechs bis zwölf Prozent sind homozygot.

Kationisches Trypsinogen (PRSS1) und Serinprotease-Inhibitor, Kazal-Typ 1 (SPINK1)-Mutationen sind sowohl bei Patienten mit positiver Familienanamnese (sog. hereditäre Form) wie auch bei Patienten ohne Familienanamnese (sog. idiopathische Form) nachweisbar. Bei 50 - 70 % der Patienten mit primärer chronischer Pankreatitis lässt sich jedoch keine Mutation in einem der beiden Gene nachweisen.

Patienten mit nicht-alkoholischen chronischer Pankreatitis weisen bekannte Mutationen auf: 5 Prozent zeigen Keimbahnveränderungen im Trypsinogen-Gen, 25 Prozent eine in SPINK 1 und 30 Prozent auf dem Mukoviszidose-Gen.

Auf PRSS1- und SPINK1-Mutationen sollte in folgenden Fällen getestet werden:

Patienten mit akuter Pankreatitis und einer positiven Familienanamnese

Patienten mit chronischer Pankreatitis und einer positiven Familienanamnese

Patienten mit chronischer Pankreatitis ohne Familienanamnese nach Ausschluss anderer Ursachen (chronisch-entzündliche Darmerkrankungen, Hyperlipidämie, etc.).

Eine Beratung durch einen Humangenetiker ist zwingend erforderlich.

HLA-Typisierung

Unter Histokompatibilitätssystemen werden Zelloberflächen-Antigene zusammengefasst, die für die Abstoßung eines Transplantats eines vom Empfänger verschiedenen Spenders verantwortlich sind. Der beim Menschen wichtigste Haupthistokompatibilitätskomplex (Major Histocompatibility Complex = MHC) ist das HLA-System. Obwohl Unverträglichkeiten im HLA (Human Leukozyte Antigen)-System ursprünglich als Mitursache einer Transplantatabstoßung entdeckt wurde, sind die in diesem System exprimierten Proteine für eine Reihe immunologischer Reaktionen verantwortlich. Insbesondere entscheiden sie über das korrekte Zusammenarbeiten komplizierter Zellfunktionen, die für eine spezifische Immunantwort über das lymphozytäre System notwendig sind (Antigenpräsentation, Zellproliferation, Zytotoxizität). Dabei unterscheidet man zwischen HLA-A-, B-, C-, und D-Genen. Für jedes Gen existieren jeweils zwei Merkmale.

Eine große Zahl von Krankheitsbildern zeigen starke Assoziationen zu bestimmten HLA-Merkmalen. Dabei versteht man unter einer relativen Risikoerhöhung (RR) für eine bestimmte Erkrankung den Wert, für den bei einem Träger eines HLA-Merkmals die Wahrscheinlichkeit besteht, tatsächlich zu erkranken. Bekanntestes Beispiel ist der Morbus Bechterew, bei dem über 90% der Patienten das entsprechende Merkmal B-27 tragen. Ein gehäuftes Auftreten des Merkmals B-27 findet man auch beim Reiter-Syndrom. Die rheumatoide Arthritis ist mit dem Merkmal DR-4 verstärkt assoziiert. Eine Reihe von Autoimmunerkrankungen ist mit dem Merkmal B-8 assoziiert. Bei Patienten mit familiärer Hämochromatose findet man häufig das Merkmal A-3, während bestimmte DR-Merkmale mit Erkrankungen wie der Zöliakie, Dermatitis herpetiformes, Morbus Addison, Multipler Sklerose und Narkolepsie verbunden sind.



Molekulargenetik

Das gehäufte Auftreten bestimmter Histokompatibilitäts-Antigene kann zur Diagnostik o.a. Erkrankungen verwendet werden. Der Nachweis der entsprechenden HLA-Merkmale erhärtet den Verdacht auf die entsprechende Erkrankung.

Hereditären Periodischen Fiebersyndrome

Die Hereditären Periodischen Fiebersyndrome (HPF) umfassen eine sehr heterogene Gruppe von Erkrankungen. Sie treten vorwiegend im Kindes- und Jugendalter auf und werden durch periodisches Fieber und eine Lymphadenitis ohne infektiologische Ursache charakterisiert. Dazu gehören das Familiäre Mittelmeerfieber (FMF), Hyper-IgD-Syndrom (HIDS), die Mevalonazidurie (MA), das Tumornekrosefaktor-Rezeptor-1-assoziierte periodische Syndrom (TRAPS), das Muckle-Wells-Syndrom (MWS), das familiäre kälteinduzierte autoinflammatorische Syndrom (FCAS) und das Chronic infantile neurological cutaneous and articular-Syndrom (CINCA). Die Diagnose dieser unterschiedlichen Syndrome ist insgesamt sehr aufwendig und schwierig. Infektionen und andere internistischen Erkrankungen sind auszuschließen. Mittels molekularbiologischer Methoden können in bestimmten universitären Zentren die genetischen Ursachen für die verschiedenen, periodisch auftretende Fiebersyndrome charakterisiert werden. Eine Beratung durch einen Humangenetiker ist zwingend erforderlich.

HPA-1a/1b-Polymorphismus

Der Fibrinogenrezeptor, bestehend aus den Glykoproteinen GPIIb und GPIIIa, spielt bei der Thrombozytenaggregation eine wichtige Rolle. Mittels molekulargenetischer Untersuchungen konnte ein Polymorphismus auf dem Glykoprotein GPIIIa identifiziert werden. Die beiden Formen des GPIIIa werden als HPA-1a und HPA-1b bezeichnet.

Untersuchungen haben gezeigt, dass HPA-1b einen eigenständigen Risikofaktor für die Plättchenthrombogenität darstellt. HPA-1b ist damit ein sekundärer kardiovaskulärer Risikofaktor, der zur frühzeitigen koronaren Thrombosierung mit kardialen Ereignissen führen kann. Es handelt sich um einen hereditären Risikofaktor für einen Bypass-Verschluss, postoperativen Myokardinfarkt oder ein Todesereignis nach koronarer Bypassanlage.

Mit der Untersuchung des Fibrinogenrezeptors kann das Vorliegen des HPA-1b-Genotyps und damit eine genetische Prädisposition bestimmt werden. Dieses ist indiziert bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit, Myokardinfarkt, Koronarthrombosen.

Plättchen-Glykoprotein Ia (GP-Ia)

Plättchen-Glykoprotein Ia (GP-Ia) ist Bestandteil eines Kollagenrezeptors auf Thrombozyten. Der entsprechende Glykoproteinkomplex gehört zur Familie der Integrine und trägt zur Blutstillung nach einem Gefäßschaden bei. Der Polymorphismus C807T verursacht eine verstärkte Expression des Rezeptors auf der Thrombozytenoberfläche mit verstärkter Neigung zur Thrombozytenaggregation.

Die Häufigkeitsverteilung in der Bevölkerung beträgt etwa 17 % 807TT, 36 % 807CC und 47 % 807CT. Das homozygote Vorliegen der Variante 807TT wird mit Myokardinfarkten und Zentralvenenthrombosen assoziiert, außerdem ist ein erhöhtes Risiko für ischämische Schlaganfälle und für Frühaborte beschrieben. Homozygote Träger der 807CC-Variante haben dagegen ein mild erhöhtes Blutungsrisiko. Die Kombination von GP-Ia 807TT mit der HPA-1b-Variante des Fibrinogenrezeptors GP-IIIa ist stark synergistisch und stellt einen sehr starken Risikofaktor für arterielle Gefäßkomplikationen dar.

Lactoseintoleranz

Die Lactose-Intoleranz (Milchzuckerunverträglichkeit) ist eine der häufigsten Verdauungsstörungen. Verursacht wird sie durch einen Mangel oder eine verminderte Aktivität des milchzucker-spaltenden Enzyms Lactase. Zur Absorption wird Lactose im Dünndarm durch das Enzym Lactase in Glukose und Galactose aufgespalten. Fehlt dieses Enzym oder ist zu wenig davon vorhanden, kann die Lactose nicht oder nur mangelhaft verdaut werden. Der nicht abgebaute Milchzucker führt zu einem osmotisch bedingten Einstrom von Wasser ins Dünndarmlumen und zu einer Verflüssigung des Darminhalts. Darüber hinaus gelangt Lactose im weiteren Verlauf in den Dickdarm, wo er einer Fermentation durch die dort ansässige anaerobe Keimflora unterliegt. Dabei werden größere Mengen an Gasen gebildet (Wasserstoff, Methan). Sowohl die Gasbildung als auch das osmotische Ungleichgewicht

Molekulargenetik

sind für die bei der Lactoseintoleranz auftretenden Beschwerden wie Durchfall, Blähungen und Darmkrämpfe verantwortlich.

Man unterscheidet zwischen:

1. angeborenem (primären) Lactasemangel: Diese Form des Lactasemangels ist erblich bedingt und mit einer bestimmten genetischen Konstitution (homozygoter Genotyp an Position -13910 des LCT-Gens) assoziiert. Die Lactaseproduktion liegt im Kindes- und Jugendalter meistens noch vor und bildet sich erst in späteren Lebensjahren, bzw. nach der Pubertät, zurück. Die Lactaseaktivität in der Dünndarmschleimhaut wird im Verlauf so niedrig, dass Milch oder milchzuckerhaltige Lebensmittel, in größeren Mengen verzehrt, Beschwerden auslösen können.

2. erworbenem (sekundären) Lactasemangel: Diese Art eines Lactasemangels ist nicht genetisch bedingt, sondern erworben, z.B. durch bestimmte Erkrankungen, wie chronisch entzündliche Darmerkrankungen (Morbus Crohn, Colitis ulcerosa), Zöliakie, bakterielle Infektionen oder Pilzinfektionen des Darms, Darmgrippe, Magen- und Darmoperationen, sowie durch die Gabe von Antibiotika oder Zytostatika. Nach erfolgreicher Behandlung bildet sich die erworbene Milchzucker-Unverträglichkeit wieder zurück.

3. angeborenem komplettem Lactasemangel (= Alactasie): Hierbei handelt es sich um einen angeborenen, sehr seltenen Enzymdefekt mit komplettem Lactasemangel.

Bei manchen genügen bereits kleinste Mengen an Milchzucker, um die entsprechenden Verdauungsprobleme auszulösen. Eine Lactose-Intoleranz kann sich nicht nur aufgrund der gastrointestinalen Symptomatik nachteilig auswirken. Vielmehr hat eine langfristige Belastung des Darms mit unverdauter Lactose aus Milch und Milchprodukten möglicherweise auch Verdauungsstörungen und eine veränderte Darmpermeabilität zur Folge. Hierdurch wird der Boden für so unterschiedliche Erkrankungen wie z.B. Nahrungsmittelallergien, Autoimmun- oder Gelenkerkrankungen bereitet. Während bei Säuglingen die Funktion der Lactosespaltung normalerweise sehr gut funktioniert, verlieren manche Menschen mit zunehmendem Alter diese Fähigkeit. In Europa sind etwa 15 % der Bevölkerung davon betroffen.

Prinzipiell lassen sich funktionelle und genetische Testverfahren unterscheiden. Bisher wurde

der Lactasemangel mit dem Lactose-Intoleranz-Test, dem aufwendigen Lactose-Atemtest oder im Biopsat diagnostiziert. Mit dem Nachweis des Genotyps an Position -13910 des LCT-Gens lässt sich die unter 1. genetisch bedingte Form der Lactose-Intoleranz nachweisen. Folgende Genvarianten können auftreten:

Genotyp-13910 C/C: primärer Lactasemangel (10-20 % unserer Bevölkerung)

Genotyp-13910 C/T: primärer Lactasemangel ist unwahrscheinlich (ca. 30 % unserer Bevölkerung)

Genotyp-13910 T/T: primärer Lactasemangel ist ausgeschlossen (ca. 50 % unserer Bevölkerung)

Sekundäre Ursachen eines Lactasemangels sollten ausgeschlossen werden.

Eine lactosearme oder -freie Kost sollte eingehalten werden. Die Empfindlichkeit gegenüber Milchzucker ist bei jedem Betroffenen anders. Einige können durchaus Milch im Kaffee vertragen, andere bekommen bereits bei den geringsten Mengen von Milchzucker Durchfall. Die Lactoseintoleranz ist nicht lebensbedrohlich, ein Verstoß gegen die Diät führt zu oben beschriebenen klinischen Beschwerden. Lactose kommt insbesondere in Milch, Butter, Margarine, aus saurer Milch hergestellte Produkte, Käse, Milchpulver, Backwaren, Schokolade und in vielen Medikamenten vor.

MTHFR-Mutation, Homocystein

Homocystein (HCY) ist eine in der Nahrung nicht vorkommende potentiell toxische Aminosäure. Sie entsteht bei der Demethylierung der essentiellen Aminosäure Methionin und zirkuliert im Blut in freier und gebundener Form. Aufgabe des Homocysteins ist die Übertragung von Methylgruppen, einer wichtigen Funktion zur Bildung der sog. essentiellen Aminosäuren.

Zur weiteren Verstoffwechslung und Abbau des Homocysteins sind Vitamin B6, B12 und Folsäure notwendig. Daher kommt es bei einem Mangel an Vitamin B6, B12 und Folsäure zu einer Anreicherung von Homocystein, weil es nicht mehr vollständig abgebaut werden kann. Hohe Homocysteinspiegel im Blut korrelieren stark mit Mangel an Vitamin B6, B12 und Folsäure. Als toxische Substanz wirkt Homocystein pathologisch durch eine erhöhte Plaquebildung und oxidative Schädigung der Endothelzellen sowie der Bildung hoch reaktiver Radikale.



Molekulargenetik

Ein erhöhter Homocysteinspiegel wird für die Entwicklung von Gefäßerkrankungen verantwortlich gemacht; bereits bei nur gering erhöhten Werten steigert sich das Risiko für Atheroskleroseerkrankungen um ein Vielfaches. Daher kann es bei erhöhten Homocysteinspiegeln zu folgenden Krankheitsbildern kommen:

Schlaganfall bei fortschreitender Atherosklerose
Herzinfarkt bei niedrigem sonstigen Risikoprofil
KHK

Periphere arterielle Verschlusskrankheit (PAVK)
Homocystein ist demnach neben Cholesterin, Triglyceriden, Lp(a), CRP, Apo B100 und Fibrinogen als weiterer unabhängiger Prognosefaktor für die Atherosklerose zu sehen und sollte im Zusammenhang mit Vitamin B6, B12 und Folsäure beurteilt werden.

Ursachen eines erhöhten Homocysteinspiegels können – insbesondere bei älteren Menschen – alimentär oder genetisch (Methylentetrahydrofolatreduktase=MTHFR-Mutation) bedingt sein. Alimentärer Vitaminmangel, insbesondere der von Vitamin B6, Vitamin B12 und Folsäure, erhöht das Risiko einer Hyperhomocysteinämie. Daher ist eine ausgewogene Ernährung mit grünem Gemüse, Nüssen, Vollkorngetreide, Bohnen, Fleisch, Milchprodukten und Sauerkraut die beste Prophylaxe, eine Substitution der entsprechenden Vitamine kann bei erhöhtem Homocysteinspiegel erwogen werden.

Morbus Meulengracht

Der Morbus Meulengracht, auch Gilbert-Syndrom, Morbus Gilbert (oder Morbus Gilbert-Meulengracht) genannt, ist eine gutartige, genetisch bedingte Besonderheit, die im eigentlichen Sinne nicht als „Erkrankung“ zu bezeichnen ist. Es handelt sich hierbei um eine Störung in der Verarbeitung des Bilirubins. Bilirubin ist ein Abbauprodukt des roten Blutfarbstoffes Hämoglobin und entsteht beim Zerfall von roten Blutzellen. Bei der Entstehung von Bilirubin ist es noch wasserunlöslich. Daher kann dieses Bilirubin, man spricht hierbei vom indirekten Bilirubin, im Blut nur an Eiweiß gebunden transportiert werden.

Die Ausscheidung ist nur als wasserlösliches, so genanntes direktes Bilirubin möglich. Die Erkrankung beruht auf einer angeborenen, autosomal rezessiv vererbten Einschränkung der Synthese der Bilirubin-UDP-Glukuronyl-Transferase auf rund 30 % der Normwerte. Das En-

zym katalysiert normalerweise im glatten endoplasmatischen Retikulum der Leber die Bildung des wasserlöslichen Bilirubin-Diglukuronids, das anschließend über die Gallengänge in den Darm ausgeschieden wird.

Die Zahl der für diese Mutation homozygoten Patienten beträgt etwa 10-19 % der Gesamtbevölkerung, die Zahl klinisch manifester Fälle wird dagegen auf 2-12 % geschätzt. Die variable phänotypische Penetranz wird durch Umweltfaktoren wie Fettgehalt der Nahrung sowie Nikotin- und Alkoholgenuss erklärt.

Die Krankheit macht in aller Regel überhaupt keine Beschwerden und ist als völlig harmlos zu betrachten. Das einzige Symptom sind je nach Tagesverfassung unterschiedlich hohe Bilirubinwerte, die an einer wechselnd stark ausgeprägten Gelbfärbung der Augen (Sklerenikterus) zu erkennen sein können.

Die Erkrankung wird meist durch dem Patienten nahestehende Personen entdeckt, denen die gelbliche Färbung der sonst weißen Bindehaut der Augen auffällt. Diese Gelbfärbung wird durch das indirekte Bilirubin verursacht. Man bezeichnet dieses Symptom als leichten Ikterus. Vor allem in Zusammenhang mit Infektionen oder Fasten kann es zu verstärkter Gelbfärbung, gelegentlich sogar zu Unwohlsein, Übelkeit und einem unangenehmen Gefühl im Bereich der Leber kommen.

Diese Symptome unterscheiden sich aber vermutlich nicht wesentlich von Patienten mit Infektionen ohne Morbus Meulengracht. Auch intensiver Alkoholkonsum am Vortag kann zur Verstärkung der Gelbfärbung führen.

Zum Ausschluss einer anderen Erkrankung und Vermeidung sich ständig wiederholender diagnostischer Maßnahmen ist eine molekulargenetische Untersuchung indiziert. Ein heterozygoter Trägerstatus oder ein negatives Ergebnis schließen einen M. Meulengracht nicht völlig aus, da mittlerweile auch Patienten mit Bilirubinwerten über ca. 2,3 mg/dl beschrieben sind, die die TA-Insertion in Kombination mit einem Aminosäureaustausch aufwiesen oder nur heterozygot für eine Mutation in der kodierenden Region des UGT-Gens waren.

Für diese Erkrankung existiert keine Therapie, da weder wesentliche Beschwerden noch eine Einschränkung der Lebenserwartung bestehen.

Molekulargenetik

Morbus Wilson

Morbus Wilson (Hepatolentikuläre Degeneration) ist eine autosomal rezessive Erkrankung des Kupferstoffwechsels. Heterozygote Merkmalsträger erkranken nicht. Betroffen sind homozygote und compound heterozygote Merkmalsträger, d.h. Patienten, die zwei gleich oder unterschiedlich mutierte Gene auf dem Chromosom 13 besitzen. Die Häufigkeit der heterozygoten Merkmalsträger wird auf etwa 1:90 geschätzt. Heterozygote Genträger erkranken nicht und benötigen somit keine Behandlung. Beim M. Wilson kann die Leber das Kupfer, das dem Körper mit der Nahrung zugeführt wird, nicht wie normal mit der Galle ausscheiden. Da die Regulation des Kupferhaushaltes ausschließlich über die biliäre Exkretion erfolgt, sammelt sich im Laufe des Lebens immer mehr Kupfer im Körper an.

Die Symptome des Morbus Wilson resultieren aus diesen Kupferablagerungen. Klinische Symptome zeigen sich bei den meisten Patienten erst zwischen dem 10. und 25. Lebensjahr. An der Leber führt die hohe Kupferbelastung über Jahre und Jahrzehnte zur chronischen Hepatitis nachfolgender Leberzirrhose. In einigen Fällen kann ein fulminantes Leberversagen auftreten. Im Zuge der Leberschädigung gelangt freies Kupfer in extrahepatisches Gewebe. So kann es zu Kupferablagerungen in der Kornea (Kayser-Fleischer-Ring) und in der Niere kommen. Neurologisch leiden Erkrankte an unwillkürlichen Bewegungen, Sprachstörungen, Zittern oder anderen Verhaltensauffälligkeiten. Zusätzlich kann eine rasche und massive Kupferfreisetzung ins Blut eine Hämolyse bedingen.

Bislang sind über hundert verschiedene Mutationen beschrieben worden, die sich über das komplette Gen verteilen. Die meisten Wilson Patienten sind von zwei verschiedenen Mutationen betroffen („compound heterozygot“). Die von uns durchgeführte Analyse betrifft das Codon 1069 im Exon 14. Mit dem Nachweis einer homozygoten Mutation ist die Diagnose Morbus Wilson gesichert.

Der Verdacht auf Morbus Wilson besteht bei anderweitig nicht erklärbarer Leberschädigung oder neurologischer Erkrankung und Nachweis von Kupferablagerungen in der Hornhaut des Auges (Kayser-Fleischer-Kornealring). Typisch, aber nicht immer nachweisbar, sind für alle unbehandelten Wilsonpatienten erniedrigte Se-

rumspiegel für Kupfer und Coeruloplasmin sowie eine massiv erhöhte, das 10-fache der Norm übersteigende Ausscheidung von Kupfer im Urin. Der molekulargenetische Nachweis der Punktmutation H1069Q erlaubt eine präsymptomatische Identifizierung von Morbus Wilson Patienten und eine sichere Unterscheidung von homozygoten und heterozygoten Genträgern, da mittels der laborchemischen Parameter homozygote von heterozygoten Merkmalsträgern nicht immer eindeutig unterschieden werden. Die Therapie besteht im Entzug des Kupfers aus dem Körper durch Medikamente (Chelatbildner) und Vermeiden von Kupferzufuhr mit der Nahrung. Eine frühzeitige Diagnosestellung ist notwendig, um irreversiblen Organschäden vorzubeugen.

Multiple Endokrine Neoplasie (MEN)

MEN steht für multiple endokrine Neoplasie. Gemeint ist hiermit das Auftreten von mehreren, meist gutartigen Tumoren in verschiedenen hormonproduzierenden Drüsen. Die Multiplen Endokrinen Neoplasien werden in MEN 1 (Menin-Gen) und MEN 2 (RET-Protoonkogen) unterteilt.

Die MEN I ist eine autosomal-dominant vererbare Erkrankung, die durch das kombinierte Auftreten von Tumoren der Nebenschilddrüsen, der Inselzellen des Pankreas und des Hypophysenvorderlappens charakterisiert ist. Jedoch treten auch zahlreiche weitere neuroendokrine Tumoren in Assoziation mit MEN1 auf.

Genträger der MEN-2-Mutation entwickeln eine hohe Wahrscheinlichkeit, ein manifestes medulläres Schilddrüsenkarzinom zu entwickeln. Ursache sind 8 verschiedene Punktmutationen des auf Chromosom 11 lokalisierten RET-Proto-Onkogens. Der Erbgang ist autosomal dominant. Da es sich um eine Keimbahnmutation handelt, lässt sich die Mutation in allen Körperzellen, so auch Blutzellen, nachweisen. Der Nachweis kann vor Ausbruch der Erkrankung in einem präsymptomatischen Stadium erfolgen und erlaubt dann eine kurative Therapie.

Das MEN-2-Syndrom kommt in drei Varianten vor: bei der MEN 2a entwickeln die Mehrheit der Patienten im Laufe ihres Lebens neben dem medullären Schilddrüsenkarzinom auch ein Phäochromozytom und einen primären Hyperparathyreoidismus, bei der seltenen MEN 2b fehlt die Nebenschilddrüsenbeteiligung, dafür tritt eine Schleimhautganglioneuromatose und ein marfa-



Molekulargenetik

noider Habitus hinzu; daneben existiert auch ein familiäres medulläres Schilddrüsenkarzinom (FMTC) ohne weitere Endokrinopathien.

Das Risiko, an einem Schilddrüsenkarzinom zu erkranken, beträgt im Erwachsenenalter fast 100 %. Daher wird bei Genträgern eine frühzeitige Thyreoidektomie empfohlen. Die Diagnose erfolgt über DNA-Sequenzierung. Eine Beratung durch einen Humangenetiker ist zwingend erforderlich.

N-Acetyltransferase 2 (NAT2)

Liegt bei Genen, die die körpereigene Metabolisierung von Fremdstoffen regulieren, eine Mutation vor, kann dies zu einem erhöhten Tumor-Risiko oder einer ausgeprägten Medikamentenunverträglichkeit führen. Bisher wurde eine Reihe von Proteinklassen identifiziert, die eine Medikamentenwirkung beeinflussen können. Als Schlüsselenzyme gelten z. B. die N-Acetyltransferase 2 (NAT2) und das Cytochrom P450.

NAT2 wird in der Leber gebildet und ist an der Metabolisierung beteiligt, sie heftet Acetylreste an Arzneistoffe an. Bisher konnten mehrere Polymorphismen identifiziert werden, die zu unterschiedlichen Erscheinungsformen des Enzyms führen und mit einer verminderten Acetylierungsaktivität und Medikamentenabbaurate in Verbindung stehen.

Man unterscheidet vier verschiedene Polymorphismen (M1, M2, M3 und M4), die mit unterschiedlichen Allelfrequenzen vorkommen. Bei Europäern ist der M1-Polymorphismus mit 45 Prozent am häufigsten vertreten. Menschen, die Wildtypgene aufweisen, gehören zur Gruppe der „schnellen Acetylierer“. Bei ihnen werden Substrate der NAT2 schnell verstoffwechselt und aus dem Körper ausgeschieden. Bei Menschen mit einer Mutation in einem der beiden NAT2-Allele nimmt man eine normale Enzymfunktion an, da ein Allel ein intaktes Enzym kodiert. Dagegen spricht man bei Menschen mit einer homozygoten Mutation bzw. bei mehreren Einzelmutationen von sogenannten „langsamen Acetylierern“. Langsame Acetylierer erkranken häufiger an Blasen- und Lungenkrebs, wenn sie mit umweltbedingten Karzinogenen in Kontakt kommen. Frauen in der Postmenopause, die langsame Acetylierer sind, haben im Fall von Nikotinabusus ein erhöhtes Mammakarzinomrisiko.

Das **Cytochrom P450**, das am Abbau von mehr als einem Viertel aller Medikamente beteiligt ist, repräsentiert eine Enzym-Superfamilie, die in 13 Genfamilien mit zahlreichen Unterfamilien eingeteilt wird. Mehr als 70 verschiedene Enzyme sind auf Grund der Basensequenz der Gene oder der Aminosäuresequenz bei verschiedenen Spezies charakterisiert worden. Bei allen handelt es sich biochemisch gesehen um Monooxygenasen, die in der Membran des endoplasmatischen Retikulums lokalisiert sind. Sie sind für die oxidative Biotransformation zuständig, indem sie ein Atom des molekularen Sauerstoffs auf passende Substratmoleküle übertragen, unter anderem auch auf viele Arzneistoffe.

Mit einem Gentest können Veränderungen in der Gensequenz von solchen detoxifizierenden Enzymen untersucht werden, die einen Einfluss auf die Synthese des entsprechenden Enzyms und seine Substratumsatzgeschwindigkeit haben. Entsprechende Gentests sind empfehlenswert bei Patienten mit nachgewiesenen Unverträglichkeiten gegenüber bestimmten Medikamenten oder dauerhafter Belastung mit bestimmten Schadstoffen.

Periodische Fiebersyndrome

Periodische Fiebersyndrome (PFS) sind eine sowohl klinisch als auch genetisch heterogene Gruppe von Erkrankungen mit regelmäßig wiederkehrenden Fieberepisoden mit diversen Entzündungszeichen, einer Lymphadenitis ohne infektiologische Ursache und vegetativen Begleitsymptomen sowie einer multisystemischen Entzündungsreaktion bei negativen mikrobiologischen Befunden. Zwischen den Krankheitsintervallen sind die Patienten gesund und voll belastbar. Sie treten vorwiegend im Kindes- und Jugendalter auf.

Zu den genetischen Defekten gehören autosomal-rezessiv vererbte Krankheitsbilder wie das „Familiäre Mittelmeerfieber (FMF)“ und das „Hyper-IgD-Syndrom (HIDS)“ sowie autosomal-dominant vererbte Erkrankungen wie das „Tumornekrosefaktor-Rezeptor-1-assoziierte periodische Syndrom (TRAPS)“, das „Muckle-Wells-Syndrom (MWS)“, die „familiäre Kälteurtikaria (FCU)“, die „zyklische Neutropenie“ und das „Chronic infantile neurological cutaneous and articular-Syndrom (CINCA)“. Das „PFAPA-Syndrom“ - PFAPA Abkürzung für periodisches Fieber, aphtöse Stomatitis, Pharyn-

Molekulargenetik

gitis, zervikale Adenitis - ist ein nicht genetisch bedingtes Fiebersyndrom.

Die Grundlage der Diagnose bei periodischen Fiebersyndromen stellt die wiederholte Anamnese mit Familienanamnese dar. Ein sehr wichtiges Hilfsmittel ist der von den Eltern zu führende Fieberkalender, mit dem die Frequenz und die Dauer der Fieberattacken sowie vegetative Begleitsymptome wie Erbrechen, Bauch- und Kopfschmerzen dokumentiert werden.

Zunächst ist es entscheidend, eine systemische oder organbezogene Infektion auszuschließen. Dazu gehört die Durchführung eines Basislabors mit Blutbild, BKS, CRP, Leberwerten, Immunglobuline (einschließlich IgD), Urinstatus, mikrobiologischer Untersuchungen (Blut, Rachenabstrich, Urin etc.). Ein Neuroblastom oder Malaria sollten ausgeschlossen werden. Autoimmunologische Erkrankungen sollten mittels Bestimmung von ANA und ANCA ausgeschlossen werden. In Mitteleuropa kommen das familiäre Mittelmeerfieber, das Hyper-IgD Syndrom, TRAPS und das erworbene PFAPA-Syndrom selten vor.

Das **Familiäre Mittelmeerfieber (FMF)** beginnt meist im Alter von 4–5 Jahren, nur in 10 % der Fälle im Erwachsenenalter. Die Erkrankung beginnt mit Fieber oder einem flüchtigen, unterschiedlich ausgeprägten Exanthem. Zusätzlich tritt anfallsartig eine 1–3 Tage andauernde Polyserositis auf. Die Vererbung erfolgt autosomal-rezessiv und tritt besonders gehäuft in Familien aus dem Mittelmeerraum auf. Die Diagnosesicherung gelingt bei 2/3 der Fälle durch die molekulargenetische Analyse des MEFV-Gens, dem Gen für Marenostin (Pyrin), das auf dem kurzen Arm des Chromosoms 16 lokalisiert ist. Die Prävalenz heterozygoter Merkmalsträger kann in manchen Gebieten bis zu 20 % betragen.

Die Therapie der Wahl ist Colchicin oder Diclofenac. Prognostisch ungünstig ist das Auftreten einer Amyloidose. Regelmäßige Urinuntersuchungen sind daher fester Bestandteil der Verlaufskontrolle.

Das **Hyper-IgD-Syndrom (HIDS)** ist eine Multisystemerkrankung mit autosomal-rezessiven Erbgang. Die Krankheit beginnt durchschnittlich im Alter von ca. sechs Monaten. Ungefähr alle 4–8 Wochen treten die nicht periodische Fieberschübe auf. Sie betragen meist über 40 °C und sind häufig mit Bauch- und Gelenk-

schmerzen assoziiert. Der Beginn der Schübe ist massiv, die klinischen Zeichen klingen – im Gegensatz zum FMF – kontinuierlich ab. Die Dauer der Schübe ist mit durchschnittlich 5 Tagen eher länger. Zusätzlich können ein Exanthem, eine zervikale Lymphadenopathie mit Splenomegalie sowie eine Arthropathie auftreten.

Labormäßig zeigt sich eine mehrmalige deutliche Erhöhung des IgD und bei dem überwiegenden Teil der Patienten auch von IgA, manchmal erst nach Auftreten der ersten klinischen Symptome. Die Diagnose wird durch den Nachweis des verantwortlichen Gendefekts auf dem Chromosom 12, der für die Defizienz des betreffenden Stoffwechsellzyms, der Mevalonatkinase zuständig ist, gestellt. Therapeutisch werden Steroide eingesetzt.

Das **Tumor-Nekrose-Faktor-Rezeptor-1-assoziierte periodische Syndrom (TRAPS)** ist ein autosomal-dominant vererbtes PFS mit Fieberschüben, Bauch- und Muskelschmerzen, Konjunktivitis und einem unilateralen periorbitalen Ödem.

Neben unspezifischen Entzündungszeichen zeigt sich eine Verminderung von IgA sowie des löslichen Typ 1 Tumor-Nekrose-Faktors (TNF). Der auf dem Chromosom 12 lokalisierte Defekt des Gens TNFRSF1A, das den o. g. TNF-Rezeptor kodiert, ermöglicht die molekulargenetische Bestätigung der Diagnose. Auch hier werden therapeutisch Steroide eingesetzt, bei einem Viertel der Patienten entwickelt sich eine prognostisch ungünstige Nierenamyloidose.

Die **zyklische Neutropenie** ist charakterisiert durch ein 21-tägiges fieberfreies Intervall, dem ein Fieberschub von 4–5 Tagen folgt. Die neutrophilen Granulozyten sinken bis auf weniger als 500 neutrophile Granulozyten pro μ l Blut, was sich jedoch bei Einsetzen des Fiebers wieder normalisieren kann. Zu einem Viertel ist ein autosomal-dominant vererbter Gendefekt im ELA2-Gen die Ursache. Die Gabe von hämatopoetischen Wachstumsfaktoren kann überlegt werden.

Die **familiäre Kälteurtikaria (FCU)**, auch als familiäres kalteinduziertes autoinflammatorisches Syndrom (**FCAS**) bezeichnet, wird autosomal-dominant vererbt. Die betroffenen Patienten zeigen ein bis zwei Stunden nach Kälteexposition Exantheme, Fieber und Gelenkschmerzen, die weniger als 24 Stunden anhalten. Bei manchen Patienten kann sich eine Amyloidose

Molekulargenetik

entwickeln. Die Diagnose erfolgt klinisch und wird durch den Nachweis einer Mutation im CIAS1-Gen erhärtet.

Das **Muckle-Wells-Syndrom (MWS)**, auch autosomal dominant vererbt, ähnelt der FCU. Jedoch fehlt die Kälteempfindlichkeit und zusätzlich zeigt sich ein sensorischer Hörverlust. Die Attacken sind mit Bauchschmerzen und Arthritis assoziiert. Dem MWS ist derselbe Gendefekt wie der FCU auf Chromosom 1 gemeinsam.

Das **CINCA-Syndrom** (chronic infantile neurological cutaneous and articular syndrome) beginnt kurz nach der Geburt und zeigt urtikarielle Exantheme sowie neurologische und Gelenk-Symptome. Mutationen im CIAS1-Gen wurden auch bei Patienten mit CINCA gefunden.

Das **PFAPA-Syndrom** (periodisches Fieber, aphthöse Stomatitis, Pharyngitis und Adenitis) ist das häufigste nicht hereditäre PFS in Europa. Erkrankungsbeginn ist mit ca. drei Jahren. Nach einer unspezifischen Prodromalphase ohne Fieber folgt das charakteristisch Fieberintervall mit Temperaturen häufig über 40 °C. Diese Intervalle dauern ca. fünf Tage und wiederholen sich alle 4–9 Wochen.

Zur Diagnose des PFAPA existieren keine spezifischen Laborparameter oder genetischen Marker. Während der Fieberphasen finden sich unspezifische Entzündungszeichen wie eine diskrete Leukozytose und ein erhöhtes CRP. Therapeutisch gibt man symptomatisch Cortison oder Cimetidin, operativ führt eine Tonsillektomie häufig zu einer Heilung.

Zusammengefasst ist rezidivierendes Fieber bei Kindern häufig und meist durch virale oder bakterielle Infektionen bedingt. Den PFS gemeinsam sind solche rezidivierende Fieberepisoden von meist gleichförmigem Verlauf ohne infektiöse Ursache. Die Länge der fieberfreien Abschnitte ist meist variabel. Die Diagnose der PFS ist jetzt auf der Basis von Klinik, laborchemischen Parametern und molekulargenetischen Untersuchungen deutlich verbessert. Die Indikation für eine molekulargenetische Analyse sollte nur nach entsprechender Klinik und bei Nachweis entsprechender Laborparameter gestellt werden.

Plasminogen-Aktivator-Inhibitor (PAI)

Plasminogen ist die inaktive Vorstufe von Plasmin. Plasmin lysiert Fibrin und Fibrinogen. Wichtigster Aktivator des Plasminogens ist der Tissue-Plasminogen-Aktivator (t-PA). Damit ist t-PA für die Thrombolysen von entscheidender Bedeutung. Die Regulation des t-PA-Spiegels erfolgt über Inhibitoren. Wichtigster Inhibitor des t-PA's ist der Plasminogen-Aktivator-Inhibitor (PAI).

Plasminogen-Aktivator-Inhibitor (PAI), ein sog. Serin-Protease-Inhibitor, hemmt die Aktivität von Tissue-Plasminogen-Aktivator (t-PA) und hat daher bei erhöhter Konzentration einen antifibrinolytischen Einfluss. Funktionell weist daher eine gesteigerte PAI-1-Aktivität im Blut auf eine entsprechend verminderte fibrinolytischen Aktivität mit erhöhter Thromboseneigung hin.

Die PAI-Konzentration im Plasma ist genetisch determiniert und insbesondere mit dem 4G/5G-Polymorphismus in der Promotorregion assoziiert. Die Genotypen 4G/4G finden sich bei 30%, 5G/5G bei 25% und 4G/5G bei 45% der Bevölkerung. Das 4G-Allel führt zu erhöhten PAI-Konzentrationen und ist in homozygoter Form (4G/4G) mit einem erhöhten Risiko (OR 1,5 bis 3) für den Myokardinfarkt assoziiert. 4G/5G Heterozygotie ist bei gleichzeitigem Vorliegen eines Faktor V-Leidens ein Risikofaktor für Thromboembolien.

Bei Patientinnen mit In-vitro-Fertilisation (IVF) soll bereits die heterozygote Mutation die Wahrscheinlichkeit einer ausbleibenden Schwangerschaft erhöhen.

Hohe PAI-Spiegel finden sich aber auch – wahrscheinlich gewichtsbedingt – bei Diabetikern und übergewichtigen Patienten und stellen somit einen weiteren Risikomarker insbesondere für Thrombosen und kardiovaskuläre Erkrankungen dar.

Thalassämien und Hämoglobinopathien

Eine verminderte Synthese einer Globinkette führt zu einer Thalassämie. Thalassämien sind nach dem Eisenmangel die zweithäufigste Ursache einer hypochromen mikrozytären Anämie. Hämoglobinopathien entstehen durch Mutationen, die die Aminosäuresequenz der α - und β -Globinketten des Hämoglobins verändern.

Kommt es durch diese Mutation zu strukturellen Veränderungen des Hämoglobinmoleküls, entsteht ein anomales Hämoglobin.



Molekulargenetik

Thalassämien

β-Thalassämien

β-Thalassämien werden durch quantitative Störungen der Hämoglobinsynthese verursacht. Entsprechend der jeweils betroffenen Globinkette werden α- und β-Thalassämien unterschieden.

3% der Weltbevölkerung, d.h. etwa 150 Millionen Menschen tragen ein β-Thalassämie-Gen. β-Thalassämien sind weit verbreitet im Mittelmeerraum, im Mittleren Osten, in Indien, Asien sowie in Afrika und werden autosomal rezessiv vererbt. Den β-Thalassämien liegen mehr als 100 verschiedene Mutationen auf Chromosom 11 zugrunde, die mit geographisch unterschiedlicher Häufigkeit vorkommen und entweder zu verminderter (Phänotyp β-) oder aufgehobener Synthese von β-Globinketten (Phänotyp β⁰-Thalassämie) führen. Durch die Zuwanderung aus diesen Gebieten gelangten solche Patienten nach Deutschland.

Homozygote β-Thalassämien führen zur schwersten, transfusionsabhängigen Form der Erkrankung, der Thalassämie major. Sie tritt bei Kindern, deren Eltern beide heterozygote Träger sind, mit einer Wahrscheinlichkeit von 25 % auf. Schon im ersten Lebensjahr zeigt sich eine schwere Anämie, zusätzlich findet sich eine ausgeprägte Hämolyse, mit Ikterus und Hepatosplenomegalie infolge vermehrten Erythrozytenabbaus, eine extramedulläre Blutbildung, („Bürstenschädel“) sowie Knochenverdickungen aufgrund einer Knochenmarkshyperplasie.

Heterozygote β-Thalassämien werden als Thalassämia minor bezeichnet. Diese Patienten sind in der Regel asymptomatisch. Man findet eine leichte mikrozytäre Anämie, die durch Infekte und Folsäure- oder Eisenmangel verstärkt werden kann.

α-Thalassämien

α-Thalassämien sind erheblich seltener und werden durch eine quantitative Störung der α-Globinketten-Synthese verursacht. Besonders häufig tritt sie in afrikanischen und asiatischen Ländern auf, in denen die Malaria endemisch ist; Merkmalsträger besitzen eine relative Resistenz gegen Malaria.

Der Schweregrad des Krankheitsbildes ist abhängig von der Anzahl der Deletionen der α-Globin-Gene. Einzelne Punktmutationen oder Insertionen sind seltener. Neben asymptoma-

tischen Formen mit der Deletion von nur einem α-Globin-Gen, der α-Thalassaemia minor mit Deletion von zwei α-Globin-Genen gibt es die HbH-Krankheit, bei der nur noch ein funktionelles α-Globin-Gen vorhanden ist und bei der sich eine unterschiedlich stark ausgeprägte hypochrome, mikrozytäre Anämie und der Nachweis von Hämoglobin H (HbH), einem Tetramer aus vier β-Globinketten (β₄), nachweisen lässt.

Das Hb-Bart's-Hydrops-fetalis-Syndrom weist einen vollständigen Verlust aller α-Globin-Gene auf, die Patienten sterben spätestens kurz nach der Geburt.

Hämoglobinopathien

HbS (Sichelzellenanämie)

Die Sichelzellanämie ist weltweit die häufigste Hämoglobinopathie. Es kommt zur Bildung von wasserunlöslichem HbS, das bei niedrigem O₂-Partialdruck kristallisiert. Dadurch entsteht bei Hypoxien, ausgelöst durch körperliche Anstrengung, Infektionen oder Aufenthalt in großen Höhen, die namensgebende Sichelform der Erythrozyten mit Mikroembolien, Infarkten in verschiedenen Organen und schweren hämolytischen Krisen.

Nach dem 3. bis 4. Lebensmonat kann es zu plötzlichen Gefäßverschlüssen im Bereich von Hand und Fuß kommen, später im 2. und 3. Lebensjahr sind vor allem Knochen und Gelenke betroffen. Abdominelle Schmerzkrisen sind durch Infarkte in verschiedenen Bauchorganen bedingt. Heterozygote Merkmalsträger sind klinisch meist symptomlos, haben aber eine relative Resistenz gegen Malaria besitzen. Die Lebenserwartung homozygoter Merkmalsträger ist erheblich eingeschränkt.

Im Blutbild finden sich neben einer ausgeprägten Anämie (Hb 6-10 g/dl) erhöhte Retikulozytenwerte, eine starke Aniso- und Poikilozytose sowie Sichel- und Targetzellen. Die Diagnosesicherung erfolgt durch eine Hämoglobin-Elektrophorese mit Hb-S Nachweis oder molekularbiologischen Hb-S Nachweis.

Hämoglobin C

In Westafrika liegt die Rate der HbC-Defektträger bei 25%. Heterozygote sind klinisch stumm, die homozygote HbC-Anlage führt zu einem Krankheitsbild, das durch eine leichte bis mittelschwere hypochrome, normoblastische makrozytäre Anämie und Splenomegalie ge-



Molekulargenetik

kennzeichnet ist. Das Hämoglobin besteht zu nahezu komplett aus HbC, der Anteil an HbF ist leicht erhöht, HbA fehlt. Die Überlebenszeit der Erythrozyten ist verkürzt bei vermehrter Sequestration der Zellen in der Milz. In der Regel ist keine Therapie erforderlich.

Hämoglobin SC

Besteht gleichzeitig eine heterozygote Anlage für HbS und HbC, führt dies zur HbSC-Krankheit. Der Verlauf entspricht der der Sichelzellanämie, ist aber weniger ausgeprägt. In manchen Regionen Afrikas sind bis zu einem Viertel der Bevölkerung betroffen.

Hämoglobin E

HbE hat eine hohe Prävalenz in Südostasien und stellt mit über 30 Millionen wahrscheinlich die dritthäufigste Hämoglobinopathie weltweit dar. Der heterozygoten HbE-Anlage kommt kein Krankheitswert zu, sie ist aber durch eine Mikrozytose und Targetzellen charakterisiert. Bei Homozygoten sind die mikrozytär, eine milde Anämie und eine leichte Splenomegalie weisen bei verkürzter Überlebenszeit der Erythrozyten auf die HbE-Krankheit hin.

Hämoglobin M, Hämoglobin Zürich

Im Vergleich zu HbS, HbC und HbE sind andere anomale Hämoglobine selten. HbM-Varianten enthalten leicht oxidierbares Häm, woraus eine Methämoglobinämie resultiert. Im Brillantkresylblau-Ausstrich könne Heinzsche-Körper nachgewiesen werden. Bei rechtzeitiger Diagnose können bei sonst gesunden Kinder unnötige kardiologischen Untersuchungen auf der Suche nach einem angeborenen Herzklappenfehler vermieden werden. Homozygote Merkmalsträger sind meist nicht lebensfähig.

Eine klinische Sonderform stellt die Hb-Zürich-Anomalie dar. Bei ihr führen Sulfonamide zur akuten Hämolyse. Therapeutisch steht die Vermeidung der die Krise auslösenden Medikamente im Vordergrund.

Als Eingangsdagnostik empfiehlt sich eine Hb-Elektrophorese, mit der der überwiegende Teil der Thalassämien und Hämoglobinopathien festgestellt werden kann. Bei Verdacht auf eine Thalassämie oder eine Hämoglobinopathie wird eine molekularbiologische Untersuchung abgeschlossen. Die Untersuchung von Eltern, Geschwistern und Partnern eines Patienten auf

das Vorliegen einer Thalassämie oder strukturellen Hämoglobinopathie ist dringend anzuraten, ein Humangenetiker sollte hinzugezogen werden.

TPMT (Thiopurinmethyltransferase)

Thiopurinmethyltransferase (TPMT) ist ein Enzym, das beim Abbau von Azathioprin (Imurek) eine wichtige Rolle spielt. Azathioprin wird nach Aufnahme in den Körper in die Substanz 6-Mercaptopurin (Puri-Nethol) umgebaut. 6-Mercaptopurin wiederum wird in den Zellen des Körpers durch verschiedene Enzyme weiter verstoffwechselt. Die entstehenden Zwischenprodukte sind für die eigentliche Wirkung des Medikaments verantwortlich ist.

Eingesetzt wird Imurek bei Patienten mit Autoimmunhepatitis, chronischer Polyarthrit, Lupus erythematodes, Colitis ulcerosa, Morbus Crohn, Leukämien sowie bei Transplantatempfängern.

Liegt nun eine eingeschränkte oder gar fehlende Aktivität des Enzyms TPMT vor, so kann es aufgrund des verlangsamten Abbaus von 6-Mercaptopurin zu einer Art „Überdosierung“ der Wirksubstanz mit vermehrten Nebenwirkungen, u. a. einer ausgeprägten Myelosuppression mit Neutropenie, kommen, da nicht abgebaute Thiopurine im hämatopoetischem Gewebe akkumulieren.

Man unterscheidet drei Arten der TPMT-Aktivität. Über 90 % haben eine normale bis hohe TPMT-Aktivität, ca. 10 % haben eine niedrige TPMT-Aktivität und nur 0,3 % besitzen praktisch keine TPMT-Aktivität. Die Patienten mit einer normalen bis hohen TPMT-Aktivität können bei regelmäßigen Kontrolluntersuchungen mit Azathioprin behandelt werden.

Auch die ca. 10 % der Patienten, die eine niedrige TPMT-Aktivität aufweisen, können mit einer geringeren Azathioprin-Dosis als üblich von dieser immunsuppressiven Therapie profitieren. In jedem Fall sind während der Behandlung mit Azathioprin regelmäßige sorgfältige Kontrolluntersuchungen notwendig, um eventuell auftretende Nebenwirkungen der Therapie frühzeitig zu erkennen. Patienten jedoch, die keine TPMT-Aktivität aufweisen, dürfen wegen des erhöhten Nebenwirkungsrisikos nicht mit Azathioprin behandelt werden.

Drei verschiedene Genvarianten sind für 80 % aller TPMT-Defizite verantwortlich. Ca. 10 % der weißen Bevölkerung tragen heterozygot eine



Molekulargenetik

dieser TPMT-Variante, ca. 0,3 % sind homozygot. Homozygoten Träger bekannter Genvarianten des TPMT-Gens fehlt die TPMT-Enzymaktivität komplett, heterozygote Träger haben eine verminderte Enzymaktivität.

Vitamin D-Rezeptor (VDR), VDR-Genpolymorphismus

In Deutschland erkrankt beinahe jede dritte Frau und einer von 6 Männern im Alter über 50 Jahren an Osteoporose. 90 % aller Fälle sind der Gruppe der primären Osteoporosen zuzuordnen, denen eine Vielzahl in den letzten Jahren intensiv untersuchter Risikofaktoren zugrunde liegt. Hauptrisiko der von vielen Fachgremien mittlerweile als Zivilisationskrankheit bezeichneten Osteoporose sind Frakturen, insbesondere Schenkelhals- und Wirbelkörperfrakturen.

In der Zahnheilkunde erhöht sich das Risiko, an Parodontitis und craniomandibulären Dysfunktionen zu erkranken. Neben erblichen Einflüssen wird die Osteoporose erheblich durch die Lebensführung beeinflusst. So bergen einseitige Ernährung, Bewegungsmangel, Alkohol, Rauchen und bestimmte Medikamente ein gesteigertes Risiko. Mitentscheidend für den Verlauf der Erkrankung ist die im 4. Lebensjahrzehnt erreichte maximale Knochendichte. Was in der Jugend an der Förderung des Knochenaufbaus versäumt wird, kommt bei einer erblichen Veranlagung entscheidend früher zum tragen.

Ein wesentlicher primärer Risikofaktor ist die genetische Disposition. Bis zu 80 % dieses genetischen Einflusses auf die Knochenmasse soll dabei allein durch den Rezeptor für das Vitamin-D3 (VDR) vermittelt werden. Bestimmte Veränderungen im VDR-Gen (OSTG1) sind eng mit dem Auftreten einer Osteoporose gekoppelt. Zwillings- und Familienuntersuchungen ergaben, dass insbesondere weibliche Verwandte von Betroffenen ein deutlich erhöhtes Erkrankungsrisiko aufwiesen. Die Identifikation entsprechender Risikopatienten gibt daher auch die Möglichkeit einer rechtzeitigen Prävention schon im Kindesalter. Hierzu können die Änderung der täglichen Ernährungsgewohnheiten, körperliche Aktivität sowie eine frühzeitige Kontrolle der Knochenmasse durch Knochendichtemessung gehören. Bisher ist es nur durch häufige Messungen der Knochendichte möglich, eine Osteoporose frühzeitig zu diagnostizieren. Letztlich zeigt

die Knochendichtemessung den Knochenabbau aber erst an, wenn er bereits eingesetzt hat. Im Falle des Vitamin D-Rezeptorgens gibt es ein Allel (B), das mit dem Auftreten von Osteoporose gekoppelt ist. Beim Allel (b) ist das Osteoporoserisiko geringer.

Der Genotyp **B/B** zeigt also das höchste Osteoporose-Risiko mit der Neigung zu Knochenbrüchen. Sie treten bei diesem Genotyp um bis zu 10 - 15 Jahre eher auf als bei Frauen mit dem Genotyp **b/b**. Der heterozygote Genotyp **B/b** nimmt eine Zwischenstellung ein.

Die Allelfrequenz ist in verschiedenen Populationen unterschiedlich: in der europäischen Bevölkerung findet sich in ca. 20 % der Genotyp **B/B**, in ca. 45 % der Genotyp **B/b** und in ca. 35 % der Genotyp **b/b**.

Bei gesunden Frauen zeigte sich, dass bei der Knochendichtemessung der Lumbalwirbel die Frakturschwelle bei den "B/B-Individuen" ca. 11 Jahre eher erreicht wird als bei den "B/b-Individuen".

Die signifikante Assoziation einer verminderten Knochendichte bei "B/B-Individuen" fand sich auch in den gebildeten Untergruppen der prä-, peri- und postmenopausalen Frauen. Zudem erscheint das Frakturrisiko bei "B/B-Individuen" im Vergleich zur "b/b-Gruppe" erhöht.

Vaterschaftsgutachten und Abstammungsdiagnostik

Molekulargenetische Methoden werden immer dann eingesetzt, wenn eine Zuordnung von biologischen Materialien zu Personen vorgenommen werden soll oder Verwandtschaftsverhältnisse festgestellt oder ausgeschlossen werden sollen.

Grundlage dieser Methoden ist die Tatsache, dass das Erbgut jedes Menschen bestimmte Polymorphismen aufweist und damit für jedes Individuum spezifisch ist. Diese Unterschiede werden vererbt und eignen sich somit zum von Verwandtschaftsverhältnisse, insbesondere der Feststellung von Vaterschaft. Vaterschaften werden mit dieser Methode entweder mit hoher Wahrscheinlichkeit bestätigt (> 99,99 % im Standardfall) oder mit Sicherheit (100 %) ausgeschlossen.

Anwendungen für diese Fragestellungen sind u. a. Vaterschaftsanalysen, allgemeine Verwandtschaftsanalyse, Herkunftsnachweise für biologische Materialien, insbesondere im Sport („EPO-



Molekulargenetik

Doping“), Klonalitätsanalyse (bei KMT-Patienten) sowie gerichtsmedizinische Spurenanalysen. Die genetische Erbinformation wird durch die Abfolge der Basen Adenin, Thymin, Cytosin und Guanin verschlüsselt und ergibt so den genetischen Code.

Das menschliche Genom hat etwa drei Milliarden Basenpaaren, wobei über 90 Prozent aus nichtkodierender DNA besteht. Der nichtkodierende Bereich unterliegt im Laufe des Lebens keiner natürlichen Veränderung (Mutation) und bleibt stabil. In diesen Bereichen finden sich Abschnitte, die aus Wiederholungen kurzer Abfolgen von zwei bis fünf DNA-Bausteinen bestehen, und deren Abschnitte von Individuum zu Individuum verschieden lang sind. Diese Bereiche nennt man Mikrosatelliten. Die mittels molekularbiologischen Methoden ermittelten Zahlenwerte an einem Locus dienen somit als „Marker“.

Kombiniert man viele dieser Zahlenwerte von verschiedenen Loci miteinander, erhält man für jedes Individuum ein charakteristisches Muster - ähnlich einem Fingerabdruck -, der deshalb auch „genetischen Fingerabdruck“ genannt wird und für jeden Menschen einzigartig ist. Die Auswertung erfolgt mit biomathematischer Unterstützung.

Ein Wangenabstrich oder 5 ml EDTA-Blut, alternativ können – je nach Fragestellung - grundsätzlich auch Materialien wie Zahnbürsten, Kaugummi, Haarwurzeln etc. eingesetzt werden. In der Regel werden für eine Vaterschaftsanalyse die DNA-Proben des Kindes, der Kindsmutter und des möglichen Vaters untersucht. Seriöse Laboratorien achten bei Vaterschafts- oder Verwandtschaftsfeststellungen auf die erforderlichen Einwilligungserklärungen der Betroffenen bzw. derer Erziehungsberechtigten.

Infektionsserologie

Infektionsserologie

Grundsätzlich kann der Nachweis eines Erregers (Viren, Bakterien, Pilze, Parasiten, Würmer) als Direktnachweis oder durch die über ihn im Körper hervorgerufene Antikörperreaktion geführt werden.

Bakterien und Pilze werden in der Regel angezchtet, Parasiten und Würmer können auf Grund ihrer Größe häufig direkt mikroskopisch nachgewiesen werden. Die Diagnose einer Virusinfektion war bis vor einigen Jahren im Routinelabor wegen der schwierigen Anzchtbarkeit von Viren fast ausschließlich über den Nachweis der entsprechenden Antikörper möglich; erst durch den Einsatz der PCR ist es heute möglich, mit einem vertretbaren Aufwand den direkten Nachweis einer Virusinfektion zu führen.

Direktnachweise

Antigennachweis

Aufgereinigte Antikörper auf einer festen Phase (z. B. Objektträger oder Röhrchen) gegen das gesuchte Erregerantigen werden mit Serum oder einer anderen Körperflüssigkeit inkubiert. Befindet sich das Antigen in der Körperflüssigkeit, wird dies ebenfalls fixiert und diese Reaktion mit einem zweiten markierten Antikörper (Enzym-Substrat, Fluoreszenz oder Lumineszenz) sichtbar gemacht. Auf Grund der meist minimalen Antigenkonzentrationen ist dieses Testsystem nur für wenige Erreger geeignet und heute weitgehend durch die PCR ersetzt.

Gensonden, PCR

Gensonden sind kurze Nukleinsäure-Stränge, sog. Poly- oder Oligonukleotide (meistens einsträngige DNA, seltener RNA), die eine komplementäre Basensequenz zum gesuchten Gen oder Erreger aufweisen. Diese können sich an eine passende DNA-Sequenz anlagern und sind mit einem Farbstoff markiert. Durch intensives Waschen können alle nicht perfekt homologen Sequenzen wieder getrennt werden.

Die PCR (Polymerase Chain Reaction) ist ein relativ neues, molekularbiologisches Verfahren zum Nachweis erregerspezifischer Nukleinsäuresequenzen. Erregerspezifische genetische Sequenzen werden, inmitten großer Mengen menschlicher Erbsubstanz, in einem zyklischen Prozess exponentiell vervielfältigt. Der Nach-

weis gelingt selbst bei nur minimalen Erregermengen. Dadurch kann die PCR früher als alle anderen Screening-Tests eine Infektion nachweisen.

Antikörpernachweise (Serologie)

Von entscheidender Bedeutung zum Nachweis der krankheitsspezifischen Antikörpern ist die Wahl der richtigen Testmethode. So müssen die Komplement-Bindungsreaktion (KBR), Widal und Agglutinationsverfahren als weniger reproduzierbare Testmethoden angesehen werden. Enzymimmunoassays, Immunfluoreszenztests und Immunoblots sind daher grundsätzlich vorzuziehen, zumal bei diesen auch die Antikörperklasse (IgG, IgA oder IgM) unterschieden werden kann. Dies ist deshalb von Bedeutung, da der Nachweis von IgM-Antikörpern, selten der von IgA-Antikörpern, auf eine frische Infektion hinweist, während IgG-spezifische Antikörper eher auf eine länger zurückliegende Infektion oder eine Impfung hinweisen.

Immunfluoreszenztest (IFT)

Beim auch noch heute häufig eingesetzten IFT werden abgetötete oder inaktivierte Bakterienaufschwemmungen oder Gewebeschnitte (Autoantikörper) auf einem Objektträger (OT) fixiert und mit Patientenserum inkubiert. Sind entsprechende spezifische Antikörper im Serum, binden sich diese an die auf dem Objektträger fixierten Antigene. Nicht gebundene Antikörper werden durch Waschen entfernt. Die Antigen-Antikörper-Reaktion kann dann durch einen fluoreszenzmarkierten Zweitantikörper, gerichtet gegen humanes Immunglobulin G, A oder M, unter dem Fluoreszenzmikroskop sichtbar gemacht werden. Die Ergebnisangabe erfolgt in Titerstufen.

Enzymimmunoassay (EIA, ELISA)

Bei einem ELISA- oder EIA-Test wird aufgereinigtes Antigen (Proteine, in der Infektionsserologie Erregerantigen oder Erregerantikörper) auf einer sogenannten Festphase (z. B. Röhrchen, Mikropartikel oder Nöpfchen einer Mikrotiterplatte) gebunden. Nach Zugabe von Patientenserum mit den spezifischen Antikörpern gegen dieses Antigen kommt es zu einer Antikörper-Antigen-Reaktion. Nicht gebundene Antikörper werden durch Waschen entfernt. Nach Zugabe eines enzymmarkierten Zweitantikörpers, der gegen

Infektionsserologie

den humanen Antikörper gerichtet ist (Anti-Human-IgG), kann diese Reaktion sichtbar gemacht werden.

Modifikationen dieses Systems können in der Art der Markierung (Fluoreszenz, Radioaktivität (RIA) oder Luminiszenz), der gewählten Festphase (Mikropartikel, kompetitiv ohne Festphase) oder der Spezifität des Zweitantikörpers („Sandwich“, wiederum gegen das Erregerantigen gerichtet) bestehen.

Alle diese verschiedenen Testmodifikationen sind automatisierbar, haben unterschiedliche Vor- und Nachteile und repräsentieren den heutigen Stand moderner serologischer Untersuchungsverfahren.

Immunoblot

Aufgereinigte und aufgetrennte Virusproteine werden mit Patientenserum inkubiert. Wenn darin Antikörper gegen entsprechende virale Proteine vorhanden sind, binden sich die Antikörper an die Virusproteine. Nicht gebundene Antikörper werden durch Waschen entfernt. Diese Antigen-Antikörper-Reaktion kann durch einen markierten Zweitantikörper auf dem Teststreifen sichtbar gemacht werden. Immunoblots dienen meist zur Bestätigung eines positiven EIA-Tests, da man durch elektrophoretische Auftrennung der Virusproteine zusätzlich den nachgewiesenen Antikörper spezifizieren kann.

IgG-Avidität

Die IgG-Avidität wird zum ungefähren Abschätzen des Zeitpunkts einer Infektion herangezogen. Im Laufe einer Infektion nimmt die Bindungsstärke der spezifischen Antikörper stetig zu, da sie immer exakter dem entsprechenden Antigen angepasst werden. Daher weisen frische IgG-Antikörper eine niedrigere Avidität auf, ältere IgG-Antikörper weisen eine hohe Avidität auf. Die frühe Infektionsphase zeichnet sich also durch niedrig-avide IgG-Antikörper aus. Eingesetzt wird die Bestimmung der IgG-Avidität insbesondere zur Abklärung einer Serokonversion während der Schwangerschaft bei Toxoplasmose, Masern, Röteln, Varizellen und CMV.

KBR (Komplementbindungsreaktion)

Die KBR ist die alte, klassische Nachweisreaktion zum Nachweis von Erreger-spezifischen Antikörpern. Auch wenn sie heute nur noch sel-

ten eingesetzt werden muss, ist das Reaktionsprinzip aus didaktischen Gründen erwähnenswert. Im sog. Indikatorsystem mit Schaferythrozyten und Antikörpern gegen Schaferythrozyten z. B. vom Kaninchen wird ein möglicher Komplementverbrauch durch Hämolyse der Schaferythrozyten angezeigt, da die vorhandene Antigen-Antikörper-Komplexe auf den Schaferythrozyten binden und dazugegebenes frisches Komplement aus Kaninchenserum aktivieren.

Zu diesem Indikatorsystem wird das Antigen gegeben, für das der spezifische Patientenantikörper gesucht wird. Als letzte Komponente wird Patientenserum, auch in verschiedenen Verdünnungen (Titern), mit den zu suchenden Antikörpern hinzugegeben.

Sind die gesuchten Antikörper im Patientenserum vorhanden, bilden diese mit dem passenden Antigen noch zusätzliche Immunkomplexe. Diese binden und verbrauchen damit Komplement aus dem Indikatorsystem, was somit für die Auflösung der Erythrozyten nicht mehr zur Verfügung steht. Der Reaktionsausfall ist negativ, keine Auflösung der Erythrozyten. Sind die gesuchten Antikörper jedoch *nicht* vorhanden, entstehen auch keine Immunkomplexe und die Erythrozyten werden vollständig aufgelöst.

Hämagglutination

Erythrozyten können nach Vorbehandlung Polysaccharide und Proteine auf ihrer Oberfläche adsorbieren; bakterielle oder virale Antigene für Testsysteme können so auf Erythrozyten aufgebracht werden. Auch die Hemmung der Hämagglutination wird zu diagnostischen Tests verwendet. Indikatorreaktion ist die Verklumpung (=Agglutination) der Erythrozyten, die im HA-Test als Bodensediment zu sehen ist, durch das eingesetzte Patientenserum (verschiedene Titerstufen). Auch die Hämagglutination wird nur noch selten eingesetzt.

Widal

Bei der ebenfalls nur noch sehr selten eingesetzten „Widal-Reaktion“ werden abgetötete oder inaktivierte Bakterienaufschwemmungen als Antigen eingesetzt und mit Patientenserum (verschieden Titerstufen) inkubiert. Wird die Bakterienaufschwemmung agglutiniert, spricht dies für die Präsenz des korrespondierenden Antikörpers im Patientenserum.

Infektionsserologie

Infektologische Antikörpernachweise in alphabetischer Reihenfolge

Adenoviren

Adenoviren gehören zu den DNA-Viren ohne Hüllmembran. Sie verursachen hauptsächlich Erkrankungen der Atemwege wie Erkältungskrankheiten, z. B. akute febrile Pharyngitis, Pneumonie, Bronchitis, aber auch Gastroenteritis und Durchfälle. Adenoviren sind nach Rotaviren zweithäufigste Enteritis-Erreger bei Kindern. Antigennachweis und Serologie dienen zum Nachweis von Adenoviren-Infektionen.

Bartonella henselae

Bartonella henselae ist ein schwer anzüchtbares, gramnegatives Bakterium. Für eine Infektion mit *Bartonella henselae* und *Pasteurella multocida* stellt der Umgang mit Katzen den Hauptrisikofaktor dar.

1. Granulomatöse Lymphadenitis: kutane Papel oder Pustel an der Inokulationsstelle mit mehr als drei Wochen persistierender schmerzhafter Lymphadenopathie.
2. Angioproliferative Läsionen (DD: Kaposi-Sarkom) in Haut, Knochen und vielen Organen, bei Befall von Leber und Milz als Peliosis hepatis bezeichnet.

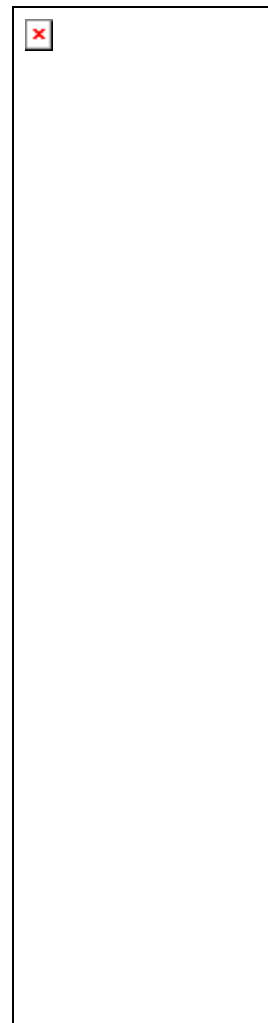
Das klinische Spektrum der *Bartonella henselae*-Infektion variiert von der klassischen Katzenkratzkrankheit bei immunkompetenten Personen bis zu systemischen Erkrankungen bei immunkompromittierten Patienten.

Bilharziose

Erreger der Bilharziose sind in den Tropen und Subtropen vorkommende parasitisch lebende Saugwürmer, *Schistosoma haematobium* (Blasenbilharziose) sowie *Schistosoma mansoni*, *intercalatum*, *japonicum* und *mekongi* (Darmbilharziose). Zerkarien, sich in kontaminierten Wasser befindliche Larvenformen der Schistosomen, dringen durch die Haut des Menschen ein und wandern über Lymph- und Blutgefäße ins Pfortadersystem. Dort entwickeln sie sich weiter und verbreiten sich über die Venen in alle Zielorgane. Über die Ausscheidungen der infizierten Personen gelangen die Parasiten wieder ins Oberflächenwasser. Infektionen von Mensch zu Mensch sind nicht möglich. Klinisch zeigt sich ein Juckreiz und Hautausschlag an der Eintrittsstelle der Larven, gefolgt von hohem Fieber,

Husten, Kopfschmerzen und einer Vergrößerung von Leber, Lymphknoten und Milz. Abhängig vom Krankheitsverlauf bilden sich innerhalb weniger Wochen alle Symptome zurück. Nicht behandelt kann die Erkrankung chronifizieren. Therapeutisch wird Praziquantel eingesetzt. Diagnostisch sollte insbesondere bei Blasenbilharziose neben dem Direktnachweis (Mirazidien-Schlüpfversuch) grundsätzlich gleichzeitig ein Antikörpernachweis aus dem Blut durchgeführt werden.

Borrelien



Borrelien gehören zu großen, schraubenförmigen Bakterien aus der Gruppe der Spirochäten. Die Diagnose einer Borrelieninfektion ist nur über die Serologie möglich. Bei der Laboruntersuchung der Borreliose werden die Entzündungswerte (Blutbild, Blutsenkung, CRP, sehr unspezifisch) sowie spezielle, gegen Borrelien gerichtete Antikörper (als Suchtest, bzw. spezifischen Western Blot) im Blut bestimmt.

Bei den Antikörpern gibt es zwei Arten, die IgM-Antikörper, die im Frühstadium, frühestens aber erst 2-4 Wochen nach Infektion gebildet werden und in der Spätphase oft nicht mehr vorhanden sind, und die erst später auftretenden IgG-Antikörper.

Borrelien Western Blot, mit freundlicher Genehmigung der Fa. Euroimmun

Fehlende oder nicht signifikante Antikörperbildung schließt jedoch eine Infektion nicht aus, da die Antikörperbildung teilweise mit erheblicher zeitlicher Verzögerung einsetzt und daher auch bei Nachweis eines Erythema migrans noch negative oder niedrigtitrige Befunde resultieren können. IgG-Antikörper werden erst

Infektionsserologie

später gebildet und können lebenslang als Hinweis auf einen stattgefundenen Kontakt mit dem Erreger im Blut nachweisbar bleiben.

Der Western-Blot (s. Abbildung) erlaubt zusätzlich den spezifischen Nachweis von VlsE (Variable major protein like sequence E) und OspC (Oberflächenstrukturprotein C) und kann damit die Sensitivität in der Frühdiagnostik entscheidend verbessern.

Bei Verdacht auf eine Neuroborreliose muss eine Liquoruntersuchung durchgeführt werden. Klinische Formen der Borreliose sind das Erythema migrans, Lyme-Arthritis, Lyme-Enzephalitis, die Übertragung erfolgt durch Zeckenstich.

Eine Borreliose wird nur bei Auftreten von Krankheitsanzeichen behandelt. Bei vorliegendem Erythema migrans sind Borrelien-Antikörper nicht immer nachweisbar. Geht man aus klinischer Sicht jedoch davon aus, dass es sich um eine Borreliose handelt, wird die Behandlung mit einem Antibiotikum begonnen.

Im ersten Stadium (Erythema migrans, Wanderrose) verwendet man z. B. Doxycyclin (nicht bei Kindern!) oder Amoxicillin zum Schlucken für zwei bis drei Wochen; alternativ kann eine auf fünf Tage verkürzte Acithromycin-Therapie durchgeführt werden. Es ist wichtig, dass die Behandlung ausreichend lange und in ausreichender Dosierung fortgeführt wird, um sicherzustellen, dass keine Bakterien im Körper überleben und so den Übergang in die Spätphase der Erkrankung verursachen können.

Eine detaillierte Übersicht der aktuellen Therapieempfehlungen findet sich auf der Homepage der European Concerted Action on Lyme Borreliosis (EUCALB).

Im Spätstadium der Borreliose sollte das Antibiotikum bei Anwendung der Cephalosporine (z. B. Ceftriaxon) in intravenöser Form über mindestens 14 Tage verabreicht werden, Doxycyclin oder Amoxycyclin sind aber auch bei oraler Gabe wirksam. Der Erfolg der Therapie lässt sich mit Hilfe von Untersuchungen der Antikörperspiegel im Blut nicht immer sicher kontrollieren. Auch bei ausbehandelter Borreliose können die Antikörperspiegel im Blut lange positiv bleiben. Die IgM-Antikörper, als Hinweis auf eine aktive Infektion, sollten danach nicht mehr nachweisbar sein, die Höhe des IgG-Antikörperspiegels sollte absinken. Eine Wiederholung der Behandlung sollte in erster Linie vom Vorhanden-

sein spezifischer, mit Borreliose verknüpfter Beschwerden abhängig gemacht werden.

Campylobacter

Campylobacter jejuni (s. auch Bakteriologie), ein gramnegatives, mikroaerophiles und polar begeißeltes korkenzieherförmiges (Spirochäte) Bakterium, gilt als Erreger von Enteritiden mit schleimig-wässrigen, z.T. blutigen Durchfällen mit erhöhter Entleerungsfrequenz (bis 20 pro Tag). Weiterhin typisch sind krampfartige periumbilikale Bauchschmerzen, Temperaturerhöhung bis 39 °C und Erbrechen. Bei vermehrtem Auftreten in der warmen Jahreszeit findet sich ein Altersgipfel für Kinder bis zu 12 Jahren, jedoch können auch Erwachsene erkranken. Viele Fälle von sog. Reisediarrhoe werden durch *Campylobacter jejuni* verursacht.

Der Krankheitsverlauf ist in der Regel gutartig, die enteritischen Symptome verschwinden meist spontan nach 4 bis 8 Tagen. Die Erreger können bis zu 3 Wochen ausgeschieden werden. Eine antibakterielle Chemotherapie kann in der Anfangsphase die Schwere der Symptomatik und die Dauer der Erkrankung vermindern: Mittel der Wahl sind - je nach Resistenz- Erythromycin, Roxithromycin oder Gyrase-Hemmer. Einige Autoren haben über seltene Fälle mit Septikämie berichtet, bei denen der Erreger in Blutkulturen nachgewiesen werden konnte. Häufiger wird in späteren Krankheitsstadien eine postinfektiöse Arthritis oder ein Reiter-Syndrom beschrieben.

Über die Epidemiologie und Übertragungswege ist noch wenig bekannt. Erregerreservoir sind in erster Linie Haustiere und Wildgeflügel. Die Infektion erfolgt wahrscheinlich durch kontaminierte Lebensmittel oder, -besonders bei Kindern-, durch direkten Kontakt mit dem Kot von Geflügel (Hühner, Enten), Hühnerfleisch, Rohmilch oder verunreinigtem Wasser. Serologische Methoden haben ihren Wert vor allem in späteren Krankheitsstadien, bei der postinfektiösen Arthritis und bei epidemiologischen Fragestellungen.

Chlamydien

Chlamydia trachomatis, der häufigste Erreger genitaler Kontaktinfektionen, ist in etwa zwei Drittel der Fälle die Ursache der tubaren Infertilität. Der positive Direktnachweis mittels PCR (Polymerase Kettenreaktion) im Zervixabstrich

Infektionsserologie

beweist die lokale Infektion und indiziert eine antibiotische Therapie. Unklar bleibt jedoch, ob die Infektion

- 1) auf die Zervix beschränkt ist,
- 2) tiefere Epithelschichten erreicht hat,
- 3) schon zu den Tuben aufgestiegen ist,
- 4) nach antibiotischer Therapie weiter-schwelt oder
- 5) vollständig aus dem Körper eliminiert ist.

Zur Beantwortung dieser Fragen gibt die Chlamydienantikörperdiagnostik Hinweise. Patientinnen mit aufsteigenden Infektionen wie Adnexitis zeigen meist hohe Antikörpertiter, während PCR Antigen-positive Patientinnen mit lokalen Infektionen wie Urethritis, Zervizitis oder Kolpitis zum Teil (ca 10 %) negative Titer aufweisen. Dies deutet darauf hin, daß die Chlamydien in diesen Fällen noch nicht tief genug in das Epithel vordringen konnten, um eine Antikörperreaktion zu provozieren.

Urogenitale Infektionen mit *C. trachomatis* äußern sich in Beschwerden der ableitenden Harnwege und der Geschlechtsorgane mit Ausfluss. In diesem lokalen Stadium ist der Direktnachweis mittels PCR erfolgversprechend. Bei chronischen, „systemischen“ Verläufen kann der Antikörpernachweis eine zusätzliche Hilfe sein. Reaktive Arthritiden und Adnexitiden können oft nur serologisch nachgewiesen werden. Atemwegsinfektionen werden in der überwiegenden Mehrzahl der Fälle durch *C. pneumoniae* verursacht. Diese verlaufen oft symptomarm, „grippeähnlich“ oder als atypische Pneumonien. Viel seltener, insbesondere bei Kontakt mit Vögeln (Psittakose=Papageienkrankheit), ist *C. psittaci* die Ursache von meist schweren Pneumonien.

Die Frage der Infektiosität bei positivem Antikörpernachweis lässt sich mit Hilfe der PCR derzeit nur aus dem Zervikalabstrich klären. Umgekehrt kann die Serologie bei PCR-positivem Direktnachweis von *C. trachomatis* auf eine epithelüberschreitende, komplizierte Infektion hinweisen.

Lokale Infektionen sollten 8-10 Tage behandelt werden, dagegen sollte sich die Behandlungsdauer bei „komplizierten“ Antikörper-positiven Fällen über 2-3 Wochen erstrecken. Die Behandlung kann mit Doxycyclin, Erythromycin oder Gyrasehemmern erfolgen. Die Bestimmung der Antikörper kann für eine effektive Verlaufs-

kontrolle bei Patienten eingesetzt werden, die unter antibiotischer Therapie stehen.

Chikungunya

Das Chikungunyavirus gehört zur Familie der Togaviren und gehört zu den „hämorrhagischen Fiebern“. Als Überträger sind verschiedene Mücken-Arten bekannt. Das Erregerreservoir sind Primaten. Die Erkrankung tritt in Afrika südlich der Sahara, auf verschiedenen Inseln im Indischen Ozean sowie in Indien, Südostasien und Indonesien auf. Die Inkubationszeit beträgt 3-5 Tage. Eine Übertragung von Mensch zu Mensch ist nicht möglich. Die übertragende Asiatische Tigermücke hat sich in den vergangenen Jahren in mehreren europäischen Ländern festsetzen können, darunter Frankreich und Italien.

An Chikungunya Infizierte leiden an einem plötzlichen, schnellen Fieberanstieg. Kopfschmerzen, Myalgien und Arthralgien treten auf, wobei die Gelenkbeschwerden oft im Vordergrund stehen und häufig beidseitig auftreten. Insgesamt verläuft die Chikungunya meist ohne schwere Komplikationen. Bei einem geringen Teil der Patienten bleiben die Gelenkbeschwerden monatelang bestehen.

Die Sicherung der Diagnose erfolgt mittels serologischer Verfahren. Die Therapie erfolgt symptomatisch, eine spezifische, antivirale Therapie existiert nicht.

CMV

Das Cytomegalievirus (CMV) gehört zu den DNA-Viren und der Familie der Herpesviren. Seine Übertragung erfolgt über den Speichel, aber auch Blut und Spermasekrete.

Bei Patienten mit intaktem Immunsystem ergibt sich ein der Mononukleose-ähnliches Bild mit Hepatitis, Splenomegalie und Lymphozytose. Eine Erstinfektion mit CMV verläuft häufig nur mit geringen Krankheitssymptomen. In der Schwangerschaft kann zu jedem Zeitpunkt eine Schädigung des Fetus erfolgen. Bei immunsupprimierten Patienten (Dialyse, Transplantation, HIV) hat der Antikörpernachweis nur eine beschränkte Aussagekraft. In diesen Fällen ist ein Direkt-Nachweis im Blut oder Urin zu erwägen.

Coccidioides immitis

Die Erkrankung heißt Kokkzidiodomykose oder Tal-, bzw. Wüstenfieber. Nach Einatmung vermehrt *Coccidioides immitis* sich in der Lunge

Infektionsserologie

und führt dort zu einer Lungenentzündung. Der Krankheitsverlauf hat Ähnlichkeit mit einer Grippe. Zu einer systemischen Erkrankung mit Infektion verschiedener Organe (Haut, Knochen, Gelenke, Hirnhäute) kommt es bei hämatogener Streuung.

Der Pilz kommt in den Wüsten der USA vor. Neben Menschen können auch Tiere erkranken. Eine Direktübertragung ist nicht möglich. Die Diagnose erfolgt durch Antikörpernachweis im Blut oder mikroskopischen oder kulturellen Erregernachweis in Speziallaboratorien.

Coxsackieviren

Coxsackieviren sind unbehüllte RNA-Viren der Gattung Enteroviren mit den Stämmen Coxsackie-A und Coxsackie-B. Sie verursachen die „Hand-, Mund-, Fußkrankheit“ mit Fieber sowie Exanthem und Bläschenbildung an Mund, Zunge, Handflächen und Fußsohlen. „Sommergrippe“ oder „Bornholmsche-Krankheit“ sind gebräuchliche Synonyme. Vorwiegend sind Kinder unter 10 Jahren betroffen. Die Übertragung erfolgt über naso-pharyngeale Sekrete oder, wenn die Kinder husten oder niesen. Die Inkubationszeit beträgt bei der Hand-Fuss-Mund-Krankheit meist 3-5 Tage. Durch die leichte Übertragbarkeit tritt sie dann meistens endemisch auf. Eine Infektion des Ungeborenen ist prinzipiell denkbar. Sonstige Erkrankungen durch Coxsackieviren sind respiratorische Erkrankungen, Meningitis, Enzephalitis, Perikarditis, Konjunktivitis und eine uncharakteristische Sommergrippe. Spezifische Antikörper können labordiagnostisch nachgewiesen werden, ihr diagnostischer Wert ist umstritten.

Dengue-Fieber

Das Dengue-Fieber ist eine in den Tropen vorkommende Virusinfektion und zählt, ebenso wie das Ebola- und Lassa-Fieber, zur Gruppe der „hämorrhagischen Fieber“. Die Übertragung der Erreger, Flaviviren, erfolgt durch Mückenstiche. Klinisch zeigen sich ein plötzlich einsetzendes, hohes Fieber, Hautausschlag mit Kopf- und Gliederschmerzen, das jedoch meist komplikationslos abklingt. Insbesondere bei Kindern können auch innere und äußere Blutungen auftreten und so zu lebensgefährlichen Verläufen führen. Die Diagnose erfolgt

durch Antikörpernachweis, die Therapie symptomatisch.

Diphtherie

Corynebacterium diphtheriae, ein grampositives, unbewegliches Stäbchen, ist Erreger der Diphtherie, einer akut auftretende Infektionskrankheit mit Entzündung der Schleimhäute, auf denen sich weißliche Beläge bilden. Stämme, die einen bestimmten Phagen enthalten, produzieren das Diphtherietoxin. Diphtherie wird als Tröpfcheninfektion übertragen. Durch eine Impfung kann man vor einer Infektion geschützt werden. Die Impfung richtet sich gegen das bakterielle Toxin. Der Nachweis von entsprechenden Antikörpern im Blut spricht für eine Immunität, die Diagnose einer akuten Infektion erfolgt mit Hilfe einer speziellen Färbung und durch den kulturellen Nachweis. Bereits bei klinischem Verdacht auf eine Diphtherie muss – ohne die weitere Diagnostik abzuwarten – eine Antitoxingabe erfolgen.

Ebola-Fieber

Erreger ist das in Zentralafrika vorkommende Ebolavirus, der nach einer Inkubationszeit von bis zu drei Wochen ein schweres hämorrhagisches Fieber mit Haut- und Schleimhautblutungen sowie Blutungen aus Darm, Harnwegen und Geschlechtsorganen hervorrufen kann.

Zusätzlich kann es zu Kreislauf-, Nierenversagen und einer Enzephalitis mit tödlichem Ausgang kommen. Übertragen wird das Virus meist durch direkten Kontakt von Körpersekreten, die Therapie erfolgt symptomatisch, bzw. versuchsweise mit Ribavirin und Interferon.

EBV (Epstein Barr-Virus)

Die klassische infektiöse Mononukleose (IM) betrifft vor allem Jugendliche und junge Erwachsene („kissing disease“). Die pathogenetische Grundlage für das Krankheitsbild der IM beruht auf der Infektion von B-Lymphozyten mit dem EBV-Virus ein behülltes, doppelsträngiges DNA-Virus aus der Familie der Herpesviridae, und der dagegen gerichteten immunologischen Antwort. Verschiedene Tumoren werden im Zusammenhang mit der EBV-Infektion gebracht, z. B. die B-Zell-Lymphome beim immunsupprimierten Patienten, das endemische Burkitt-Lymphom und das Nasopharynxkarzinom.

Infektionsserologie

Erkrankung	VCA-IgM	VCA-IgA	VCA-IgG	EA-D-IgA	EA-D-IgG	EA-R-IgG	EBNA
Akute Mononukleose (MN)	+	(+)	+	-	+	-	-
kürzlich durchgemachte MN	-	-	+	-	+	+/-	+/-
längerer zurückliegende MN	-	-	+	-	-	-	+
Burkitt TU	-	-	+	-	-	+	+
Nasopharyngeal Ca.	-	+	+	+	+	-	+

Antikörper bei EBV-Infektion

Bei der primären Infektion wird das Virus mit dem Speichel übertragen und befällt die pharyngealen Plattenepithelien, wo es sich vermehrt und folgende Antigene exprimiert:

EBNA (EBV-Nuclear Antigen), VCA (Virus-Capsid-Antigen), EA (Early-Antigen).

Die akute EBV-Infektion kann vor allem bei jüngeren Kindern klinisch inapparent verlaufen oder durch respiratorische Beschwerden auffallen. Manchmal tritt eine Angina mit weißlichen Belägen auf. Wenn diese dann mit einer Streptokokken-Angina verwechselt und ohne weitere Labordiagnostik mit Penicillin behandelt wird, kann es zu einem großflächigen Exanthem kommen. Weitere häufige Symptome einer akuten EBV-Infektion sind Fieber bis 39 Grad und Lymphknotenschwellungen am Hals. Seltene Komplikationen sind Milzruptur, hämolytische Anämie, Thrombopenie oder neurologischen Erscheinungen wie das Guillain-Barré-Syndrom. Bei Immundefizienzen soll es zu einer Chronifizierung mit deutlicher Einschränkung der physischen und psychischen Leistungsfähigkeit kommen.

Der Nachweis von heterophilen Antikörpern infolge polyklonaler Proliferation der B-Zellen (Paul-Bunnell, Mononukleose-Schnelltest) ist nicht EBV-spezifisch. Es finden sich falsch negative Resultate bei 10-15 % der Erwachsenen und 50 % der Kinder unter 4 Jahren.

VCA-IgG ist zu Beginn der Erkrankung positiv und bleibt auch lebenslang positiv.

VCA-IgM ist bei Erkrankungsbeginn positiv und sinkt innerhalb der ersten Monate der Erkrankung wieder ab.

EA-IgG wird später als VCA-IgG positiv, um dann wieder abzusinken. Persistierende oder wieder positive EA-IgG-Werte können auf eine

persistierende, bzw. reaktivierte EBV-Infektion hinweisen.

EBNA1 ist anfangs negativ, wird erst später positiv und zeigt damit eine abgelaufene Infektion an. Bei einer chronischen Erkrankung kann EBNA1 negativ bleiben.

Insbesondere bei Patienten mit Immundefizienzen wie immunsupprimierende Therapien, HIV oder auch im fortgeschrittenen Alter kann die Interpretation der Serologie problematisch sein.

Echinococcose

Bandwürmer sind Parasiten und entwickeln und verbreiten sich durch einen Wirtswechsel. Die Larven der mikroskopisch kleinen *Hunde-* (*E. granulosus*) und *Fuchsbandwürmer* (*E. multilocularis*) befallen beim Menschen insbesondere Leber, aber auch Lunge, Gehirn und Herz.

Echinococcus granulosus, der Hundebandwurm, und *Echinococcus multilocularis*, der Fuchsbandwurm, verursachen unterschiedliche Krankheitsbilder: **E. granulosus** ruft die zystische Echinokokkose, und **E. multilocularis** die alveoläre Echinokokkose hervor.

Die Aufnahme der Bandwurmeier erfolgt entweder durch Verzehr von rohem oder fast rohem Fleisch, Obst oder direkten Wirtskontakt. Neben Füchsen können auch solche Haustiere, die Kontakt mit Wirten hatten, für die Übertragung des Fuchsbandwurms verantwortlich sein.

Die Larven durchdringen die Darmwand bis in die Blutbahn und erreichen so Leber, Lunge oder Gehirn des Menschen. Sie entwickeln sie dort zu Finnen weiter, die sich bei der Zystischen Echinokokkose als einzelne Zyste und bei der alveolären Echinokokkose tumorartig weiter entwickeln.

Echinococcus granulosus bildet meist Zysten in der Leber, seltener in Lunge, Gehirn und anderen Organen, die ein Druckgefühl und Schmerzen im Oberbauch oder auch Atembeschwerden und Husten hervorrufen können. *Echinococcus multilocularis* bildet in der Leber tumorartige, knotige Verwachsungen mit hepatitisähnlichen Symptomen.

Neben bildgebenden Verfahren erfolgt die Diagnose über den Nachweis spezifischer Antikörper oder Antigene im Blut, manchmal ist eine Eosinophilie zu beobachten. Therapeutisch kommt eine operative Entfernung der Zysten bzw. befallenen Organabschnitte sowie eine Behandlung



Infektionsserologie

mit Praziquantel oder Albendazol in Frage. Ist eine operative Entfernung nicht möglich, ist eine Langzeitbehandlung mit einem Parasitenmittel wie Mebendazol notwendig. In speziellen Zentren wird inzwischen eine ultraschallgesteuerte Zysten-Punktion nach Vorbehandlung mit Albendazol durchgeführt.

ECHO-Viren

Typisch für die 33 bekannten Serotypen der ECHO (Enteric Cytopathic Human Orphan virus)-Viren ist ihre große Durchseuchung in der Bevölkerung, die meist schon in frühen Jahren stattfindet. Durch ECHO-Viren werden uncharakteristische Grippeerkrankungen sowie Myalgien, Myocarditis, Meningitis und Enzephalitis hervorgerufen. Spezifische Antikörper können labordiagnostisch nachgewiesen werden.

Enteroviren

Zu den Enteroviren, 20-30 nm kleinen RNA-Viren, werden das Poliovirus, das Coxsackievirus und das ECHO-Virus gezählt.

Fasciola hepatica

Fasciola hepatica ist der weltweit verbreitete große Leberegel, ein blattförmiger Gallengangsparasit bei Säugern und beim Menschen, Zwischenwirte sind Süßwasserschnecken. Weitere Einzelheiten sind im Kapitel „Wurmerkrankungen“ zu finden. Klinisch zeigen sich Oberbauchschmerzen und Fieber. Die Diagnose erfolgt durch den Nachweis spezifischer Antikörper.

Fleckfieber

Fleckfieber (Typhus exanthematicus) ist eine durch Rickettsien hervorgerufene akute Infektionskrankheit, die vor allem epidemisch auftritt und durch Läuse übertragen wird. In Kriegs- oder Hungerzeiten vergangener Jahrhunderte trat das Fleckfieber seuchenartig auf und forderte eine Vielzahl von Todesopfern. Heute findet man Fleckfieber fast nur noch in Tropen und Subtropen. In Deutschland unterliegt die Erkrankung der Meldepflicht. Die Sicherung der Diagnose gelingt serologisch, die Therapie erfolgt mit Antibiotika (Doxycyclin).

Francisella tularensis

Francisella tularensis ist ein gram-negativer Erreger und kommt in der gesamten nördlichen Hemisphäre vor. Als hochkontagiöser Erreger

bestehen Infektionsmöglichkeiten durch Haut- oder Schleimhautkontakt mit infektiösem Tiermaterial, Verzehr von nicht ausreichenderhitztem, kontaminiertem Fleisch (Wild), Aufnahme von kontaminiertem Wasser oder anderen kontaminierten Lebensmitteln, Inhalation von infektiösem Staub, Kontakt mit kontaminierten blut-saugenden Parasiten (Zecken, Mücken, Fliegen). Eine Übertragung von Mensch zu Mensch ist nicht bekannt.

Die Inkubationszeit beträgt 2 bis 10 Tage. Ein serologischer Nachweis kann durch den Anstieg spezifischer Antikörper (meistens ab der zweiten Krankheitswoche) geführt werden. Die Symptome der Tularämie können sehr vielfältig sein: Fieber, Muskelschmerzen, Bauchschmerzen, Durchfall und Erbrechen. Mittel der Wahl bei Tularämie ist Spectinomycin.

FSME

FSME wird durch Viren (Flaviviren) übertragen und kann eine schwere Meningoenzephalitis mit Lähmungen verursachen. Wie bei der Borreliose erfolgt die Übertragung durch einen Zeckenbiss. Bestimmungsindikation ist die Kontrolle nach FSME-Impfung mit Nachweis der Immunitätslage, eine frische Infektion ist serologisch nicht nachweisbar, sie kann jedoch mit Hilfe einer RT-PCR festgestellt werden.

Fuchs- und Hundebandwurm

s. Echinococcosis

Gelbfieber

Gelbfieber ist eine in Afrika sowie in Mittel- und Südamerika vorkommende Infektionserkrankung. Das Gelbfiebervirus gehört zur Gruppe der Flaviviren und wird von Mensch zu Mensch durch Mücken übertragen. Die Inkubationszeit beträgt 3-6 Tage. Die Erkrankung beginnt plötzlich mit grippeähnlichen Symptomen, die klinisch im weiteren Verlauf mit Bluterbrechen, blutigen Durchfällen und Blut im Urin als hämorrhagisches Fieber imponiert. Ein Antikörper- oder Virusdirektnachweis ist möglich. Eine spezielle Therapie gegen Gelbfieber gibt es nicht. Die Maßnahmen erfolgen symptomatisch. Seit einigen Jahren ist allerdings eine Impfung verfügbar, die in manchen Ländern, in denen Gelbfieber endemisch ist, für die Einreise nachgewiesen werden muss.

Infektionsserologie

Hantaviren

Hantaviren gehören neben Puumala-, Seoul- und Sin Nombre-Viren zur Gattung der Hanta- und Familie der Bunyaviren. Übertragen werden Hantaviren durch Speichel, Urin und Fäkalien von Nagetieren, die den Erreger ausscheiden. Die Infektion erfolgt dann respiratorisch oder oral. Sie verursachen Nephropathien und Lungenversagen insbesondere mit hämorrhagischem Syndrom. In einigen Regionen Deutschlands wurde in den letzten Jahren über eine Häufung von Hantainfektionen berichtet, die auch von der hier lebenden Brandmaus übertragen werden. Für 2010 ist bereits mit ca. 2000 Hantafällen in Deutschland zu rechnen, Hauptausbrechungsgebiete in Deutschland sind die Schwäbische Alb, der Bayerische Wald, Unterfranken und das Münsterland. Der Antikörpernachweis im Serum sichert die Diagnose.

Helicobacter pylori

Helicobacter pylori, ein gramnegatives, mikroaerophiles Bakterium ist bei Gesunden zu etwa 10% zu finden, während Patienten mit Gastritis oder Ulcuskrankheit zu etwa 70% Keimträger sind. Der Erreger ist zwar säureempfindlich, kann jedoch in direkter Umgebung von Magenschleimhautzellen durch Produktion von basischen Substanzen überleben.

Zur Erstellung der Diagnose diente bislang die Anzüchtung aus Biopsie-Material (Magenschleimhaut aus dem Antrum-Bereich). Diese ist jedoch zeitraubend und zudem recht unempfindlich. Deutlich einfacher ist der Direktnachweis im Stuhl oder mittels Atemtest.

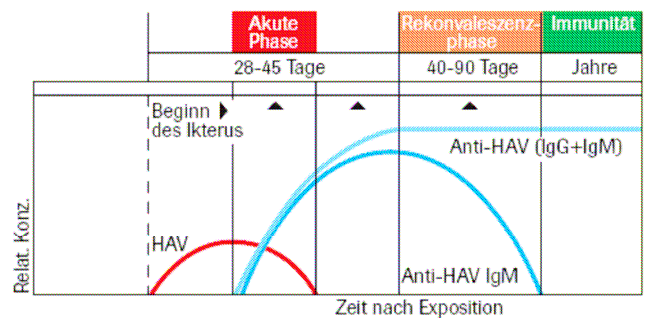
Bei erfolgreicher Therapie fällt die Antigenkonzentration im Stuhl von infizierten Patienten schnell ab. Findet man 7 Tage nach Abschluss der Therapie jedoch noch ein positives Resultat im Stuhl-Test, ist es ein Hinweis, dass die Therapie nicht erfolgreich war. Ein wiederholter Nachweis von *Helicobacter pylori* nach einer Kombinationstherapie kann für eine Resistenzentwicklung sprechen und sollte eine gezielte Therapiekombination nach Antibiotogramm nach sich ziehen.

Der Nachweis spezifischer Antikörper ist ebenfalls möglich und kann als Therapieverlaufskontrolle eingesetzt werden. Durch eine gezielte Behandlung fallen die spezifischen IgG-Antikörper nach einigen Wochen deutlich ab.

Mögliche therapeutische Ansätze bestehen in der Gabe von Wismut-Salzen, Antacida sowie Amoxicillin oder Metronidazol.

Hepatitis A

Das Hepatitis A-Virus (HAV) gehört in der Familie der Picornaviren und ist häufigste Ursache der akuten viralen Hepatitis. Die Verbreitung erfolgt fäkal-oral oder durch Schmierinfektion. Das Virus wird mit dem Stuhl ausgeschieden, durch engen körperlichen Kontakt weitergegeben oder stammt aus fäkal verunreinigtem Trinkwasser oder sowie Schalentiere, die aus solchem Wasser stammen. Die Erkrankung verläuft meist asymptomatisch und heilt immer völlig aus, woraus eine lebenslange Immunisierung resultiert. Gelegentlich zeigt die akute Hepatitis A unklare gastrointestinale Beschwerden kombiniert mit Fieber mit bis zu 39°C. Nach dem Auftreten des typischen Ikterus nehmen bei den meisten Patienten die Beschwerden ab.



Antikörper bei HAV-Infektion (aus Roche-Broschüre)

Die Diagnose erfolgt durch die Bestimmung des Serum-Anti-HAV-IgM. Differentialdiagnostisch kommen insbesondere eine EBV- oder CMV-Infektion in Frage. Eine mögliche früher abgelaufene Infektion oder ein Immunschutz nach Impfung wird durch den Nachweis von Anti-HAV-IgG. Eine chronische Infektion ist nicht bekannt. Zusammen mit Hepatitis B ist eine Impfung gegen Hepatitis A zu empfehlen.

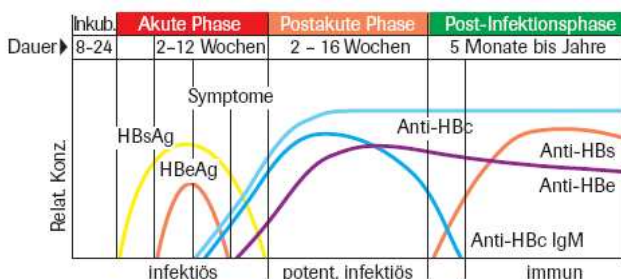
Hepatitis B

Der Erreger der Hepatitis B (HBV) ist ein behülltes doppelsträngiges DNA-Virus. Eine Übertragung erfolgt durch Kontakt mit einer virushaltigen Flüssigkeit, z. B. Blut, Speichel, Samen- oder Scheidenflüssigkeit. Eintrittspforten sind kleinste Haut- oder Schleimhautverletzungen. Die Inkubationszeit beträgt bei HBV zwi-

Infektionsserologie

schen ein und 6 Monaten. Es kann zu einer Hepatitis mit Fieber, Müdigkeit und Verdauungsbeschwerden kommen, oftmals zeigen sich auch keine Symptome. Bei einer chronischen Hepatitis B können die Symptome einer Leberentzündung sowie die entsprechende Laborparameter länger als 6 Monate persistieren. Chronisch verläuft diese Erkrankung in 5 bis 10 % der Fälle. Die Labordiagnose erfolgt über den Nachweis von Virus-Antikörpern, Virus-Antigenen und Virus DNA.

Zu Beginn einer Infektion lassen sich HBs-Antigen sowie HBc-Antikörper (IgM und später IgG) nachweisen. Nachdem zusätzlich als weiteres Antigen HBe-Antigen nachweisbar ist, wird bei normalem Verlauf zunächst Anti-HBe und dann Anti-HBs gebildet. Sind die entsprechenden Antikörper gebildet, ist das entsprechende Antigen in der Regel nicht mehr nachweisbar. Im Verlauf der ausheilenden Infektion verschwindet zunächst Anti-HBe, später dann auch häufig Anti-HBs, sodass bei einer alten ausgeheilten Infektion nur noch Anti-HBc nachweisbar ist.



Antikörper bei HBV-Infektion (aus Roche-Broschüre)

Anti-HBe und HBe-Antigen werden zur Prüfung der Infektiosität und Verlaufs- oder Therapiekontrolle einer chronischen HBV-Infektion benötigt. Positives HBe-Antigen spricht für eine Virusreplikation mit entsprechender Infektiosität. HBe-AK sprechen für eine beginnende Immunantwort gegen eine früher durchgemachte Hepatitis B-Infektion, auch wenn noch keine vollständige Immunität gegen HBs-Ag entwickelt wurde (HBs-AK neg.). Der Nachweis von Virus-DNA im Blut beweist eine aktive chronische Hepatitis.

Geimpfte Personen bilden Anti-HBs, jedoch kein Anti-Hbc, somit ist der Nachweis von Anti-HBc beweisend für eine frühere Infektion. Nach den Empfehlungen der Ständigen Impfkommission (STIKO) haben nur Patienten mit Anti-HBs einen ausreichenden Impfschutz.

Hepatitis C

Übertragungsvehikel ist das Blut, entsprechend sind die Übertragungsrisiken. Drogenabhängige, Empfänger von Bluttransfusionen und Dialysepatienten stellen Hochrisikopopulationen dar. Geringeres Übertragungsrisiko besteht nach akzidentellen Nadelverletzung mit HCV-kontaminiertem Blut (etwa 2,7 % pro Nadelstich) sowie bei heterosexuellen Kontakten. Neugeborene von infizierten Müttern haben ein Ansteckungsrisiko von 2-20 %. Hauptursache ist die im Vergleich zu Hepatitis B relativ niedrige Viruskonzentration im Blut. Hepatitis C macht ca. 15 % aller akuten viralen Hepatitiden aus, stellt aber die Mehrzahl der Posttransfusions- und die Hälfte der sporadischen Hepatitiden dar. Die Krankheit verläuft häufig asymptomatisch, mindestens 75 % der Fälle sind anikterisch. Schwankende Enzymaktivitäten der Transaminasen sind typisch (zwischen normal und zehnfach erhöht). Die Prognose ist schlecht, da ca. 30-70 % der Fälle chronisch werden. Von den chronisch Infizierten entwickeln unbehandelt wiederum 10 - 25 % eine Leberzirrhose und/oder ein Leberzellkarzinom. Antikörper gegen HCV zeigen eine abgelaufene und/oder persistierende HCV-Infektion an. Das Vorkommen der HCV-Antikörper ist daher nicht immer mit Infektiosität gleichzusetzen. Erst 3-6 Monate nach einer akuten Infektion sind HCV-Antikörper nachweisbar (diagnostisches Fenster). Eine Unterscheidung in IgM und IgG-Antikörper ist nicht möglich. Bei immunsupprimierten Patienten kann der Antikörpernachweis selten negativ sein. Insbesondere Autoimmunerkrankungen und Schwangerschaft können zu falsch positiven Testergebnissen führen; eine Bestätigung im Immunoblot ist daher vor allem bei grenzwertigen Befunden notwendig.

Bereits 10 Tage nach einer Ansteckung kann dagegen die HCV-RNA-Bestimmung positiv sein. Sie ist damit der früheste Marker bei einer akuten Infektion. Die PCR (Polymerase Chain Reaction) ist ein molekularbiologisches Verfahren u. a. zum Nachweis erregerspezifischer Nukleinsäuresequenzen (DNA oder RNA). Die spezifischen Genabschnitte werden in einer Kettenreaktion exponentiell vermehrt. In einem nachgeschalteten Schritt erfolgt mittels markierter Sonden die spezifische Nachweisreaktion. Wegen der höheren Sensitivität und Spezifität ist der HCV-RNA Nachweis mittels PCR die am



Infektionsserologie

besten geeignete Messgröße für das Vorliegen einer aktiven Infektion sowohl im akuten als auch während des chronischen Stadiums.

Pegyliertes Alpha Interferon (subkutan dreimal wöchentlich über sechs Monate) und Ribavirin scheinen (u.a. abhängig vom GPT) für die erfolgreiche Behandlung der chronischen aber auch der akuten Hepatitis C sehr vielversprechend zu sein (cave: Interferon-Kontraindikation bei depressiven Patienten, da Suizidgefahr besteht). Das Verschwinden der HCV-RNA einen Monat nach Therapiebeginn ist in fast 90 % mit einem Therapieerfolg verbunden. Persistierende HCV-RNA nach drei Monaten ist eine Indikation zum Abbrechen der Therapie. Ein erneuter Nachweis von HCV-RNA nach Therapieende spricht für ein Rezidiv. Eine dauerhafte Remission der Erkrankung bzw. der Viruselimination gemessen an der Negativität von HCV-RNA tritt nur bei etwa 20 % der mit Alpha-Interferon behandelten Patienten auf.

IL28-B Genotypisierung

Sowohl die Chancen auf eine Spontanheilung als auch die Erfolgsaussichten der medikamentösen HCV-Therapie (Pegyliertes Alpha Interferon und Ribavirin) sind von mehreren Faktoren abhängig. Dies sind auf viraler Seite die bekannten Routineparameter Viruslast und HCV-Genotyp. Auf Patientenseite bestimmen u. a. Alter, Geschlecht, ethnischer Hintergrund, Fibrosestadium der Leber die individuelle Prognose. Zusätzlich sind bestimmten Polymorphismen im humanen IL28B-Gen sind für den Verlauf der HCV-Infektion von entscheidender Bedeutung.

Der homozygote Nachweis des C/C-Genotyps erhöht die Wahrscheinlichkeit des Therapieerfolgs (SVR) auf ca. 80 % gegenüber ca. 25 % bei einem homozygoten T/T-Genotyps. Für Studienkollektive ist die Bestimmung des IL28B-Genotyps daher inzwischen unerlässlich. Ein ungünstiger Genotyp sollte keinesfalls als Ausschlusskriterium für eine HCV-Therapie verstanden werden. Vielmehr ist dieser Parameter ein weiter Baustein zur individualisierten Therapieentscheidung, -planung und -steuerung.

Hepatitis D

Die Übertragungswege entsprechen der der Hepatitis B. Es werden aber nur gleichzeitig Virus-träger von Hepatitis B (HBs-Antigen +) befallen. Eine Infektion mit Hepatitis D, einem nur aus ei-

nem stark verdrilltem RNA-Ring bestehenden Virus, zusätzlich zu Hepatitis B führt zu einem schwereren Verlauf der Lebererkrankung. Die gleichzeitige Infektion mit Hepatitis B und D führt bei ca. 10 Prozent der Patienten zu einer chronischen Hepatitis mit dem Risiko einer Leberzirrhose oder Leberkarzinom.

Der Nachweis erfolgt über einen Antikörper-nachweis. Der Immunschutz gegen eine Hepatitis D entspricht dem Schutz gegen Hepatitis B.

Hepatitis E

Das Hepatitis E- Virus (HEV) ist der Erreger einer fäkal-oral übertragbaren Hepatitis. Der Erreger gehört zu den Caliciviridae (RNA-Viren) und wurde erstmals 1955 in Neu Deli isoliert. Die Hepatitis-E ähnelt klinisch der Hepatitis A. Infektionen treten vor allem bei Erwachsenen auf. Die Erkrankung verläuft im Allgemeinen gutartig und kann sehr selten (bei Empfängern von Organtransplantationen) chronisch werden. Über schwere Verläufe mit Todesfällen besonders bei Schwangeren wird ebenfalls berichtet.

Das HEV tritt in Epidemien in Asien, Afrika, Mittel- und Südamerika auf. Analysen von HEV-Epidemien zeigen, dass eine Verbindung mit verseuchtem Trinkwasser bestehen kann. Der Anteil der Hepatitis E wird in einigen Endemiegebieten auf bis zu 50 % aller Hepatitiden geschätzt. Innerhalb Europas ist das HEV in Griechenland und dem ehemaligen Jugoslawien verbreitet. In Deutschland sind ebenfalls Hepatitis E Erkrankungen diagnostiziert worden. Bei diesen Patienten handelt es sich vor allem um Reiserückkehrer aus den entsprechenden Endemiegebieten. Das Hepatitis E-Virus ist in Deutschland nach wie vor einer der selteneren Hepatitis-Erreger. Im Jahr 2011 wurden 238 Fälle gemeldet. Wegen der bisher fehlenden spezifischen Diagnostik besteht möglicherweise eine hohe Dunkelziffer.

In Regionen mit schlechteren hygienischen Verhältnissen findet eine Übertragung in der Regel über verunreinigtes Trinkwasser statt. Hierzulande scheinen tierische Lebensmittel der wesentliche Übertragungsweg zu sein. Insbesondere bei Wildschweinen und Schweinen wurde das Virus nachgewiesen. Wildschweinfleisch gilt als ein Risikofaktor.

Dass im Unterschied zur Hepatitis A kaum Ausbrüche auftreten und sich diese - wenn doch - auf ganz wenige Personen beschränken, zeigt,



Infektionsserologie

dass das Übertragungsrisiko von Mensch zu Mensch und die Kontagiösität insgesamt eher gering sind.

Die Inkubationszeit beträgt ca. 2 - 9 Wochen (im Mittel 40 Tage). Die ersten Anzeichen der Hepatitis E Infektion bestehen aus einem allgemeinen Krankheitsgefühl und Müdigkeit. Hinzu kommen gastrointestinale Symptome wie Leibschmerzen, Übelkeit, Diarrhoe oder Obstipation. Diese Symptome können von Fieber begleitet sein. Mit Beginn der ikterischen Phase kommt es zur Dunkelfärbung des Urins und zur Entfärbung des Stuhls. Die Leber ist während der ikterischen Phase vergrößert und druckschmerzhaft. Langandauernde Transaminasenerhöhungen werden beschrieben.

Die Schwere der Erkrankung ist individuell stark variabel. Chronische Verläufe gibt es üblicherweise nicht. Im Unterschied zur Hepatitis A ist das Risiko von fulminanten, schweren Verläufen jedoch höher, insbesondere Schwangere stellen eine Risikogruppe dar.

Bei fulminanten Krankheitsverläufen kommt es innerhalb weniger Tage zu einem massiv nekrotischen Zerfall der Leber. Es bilden sich ein Ascites und ein ausgeprägter Ikterus aus. Unter dem Vollbild der Leberinsuffizienz verstirbt der Patient binnen kurzer Zeit.

Ein Impfstoff gegen HEV befindet sich derzeit in der Entwicklung. Immunglobulinpräparate aus Europa oder den USA sind nicht (sicher) wirksam, Präparate aus Endemiegebieten nicht ausreichend getestet. Nur allgemeine hygienische Maßnahmen können zur Infektionsprophylaxe dienen.

Die Diagnostik auf HEV dient zur Abklärung einer Leberentzündung ohne serologische Marker einer Hepatitis A, B oder C, bzw. einer entsprechenden Reiseanamnese. Sie erfolgt über die Bestimmung von Anti-HEV-IgG- und -IgM-Antikörpern im Serum. Ein positives IgM spricht für eine frische bzw. kürzlich abgelaufene Infektion, sollte aber gemeinsam mit IgG beurteilt werden. Wir führen die Untersuchung mittels Western-Blot durch, um eine hohe Spezifität zu gewährleisten. Der Nachweis von HEV-RNA ist in der Routinediagnostik nicht erforderlich (Ausnahme: Immunsupprimierte).

Hepatitis F

Das (hypothetische) Virus wurde 1994 beschrieben, konnte aber nicht eindeutig bewiesen

werden. Seine postulierten Übertragungswege ähneln denen von Hepatitis A und E.

Hepatitis G (auch GB Virus C =GBV)

Erreger der Hepatitis G (HGV) ist ein Flavivirus aus der gleichen Familie wie die Hepatitis-C-Viren. Die Übertragung geschieht wie bei Hepatitis C über Blut und Blutprodukte oder durch Austausch von Körperflüssigkeiten.

Die Erkrankung ist vor allem unter Drogenabhängigen verbreitet. Ca. 10 % der Hepatitis C-Patienten sollen eine Hepatitis G-Infektion haben, deren Bedeutung z. Zt. jedoch noch unklar ist. Der Nachweis von Virus-RNA mittels PCR ist möglich, wird allerdings häufig durch eine Koinfektion mit HCV (mit 30 %iger Sequenzhomologie) erschwert.

Herpes-simplex-Virus-(HSV)

Herpes simplex Virus (HSV), ein behülltes, doppelsträngiges DNA-Virus, wird in die Spezies HSV-1 und HSV-2 unterteilt und ist Erreger vieler Erkrankungen, die von lokalisierten Haut- oder Schleimhautläsionen bis zur schweren disseminierten Infektionen reichen.

HSV-1 wird oft durch Speichel übertragen, es resultieren meist Haut- und Schleimhaut-Infektionen, während HSV-2 überwiegend genital übertragen wird und Infektionen der Genitalregion verursacht. Typischerweise kommt es an der Eintrittspforte von HSV zu einer lokalen Entzündungsreaktion mit Bläschen oder Krusten. Viele primäre HSV-Infektionen verlaufen jedoch symptomlos. Abhängig vom Immunitätsstatus kann es zu Reaktivierungen kommen, da HSV in den Ganglien des Wirtsorganismus persistiert. HSV kann aus Bläscheninhalt, Schleimhautabstrichen und aus Liquor nachgewiesen werden.

HSV-2 kann bei Erwachsenen häufiger eine Meningitis verursachen, während die Enzephalitis in der Mehrzahl der Fälle durch Typ 1 hervorgerufen wird. Die Infektion verläuft bei Erwachsenen in der Regel schwer und bei Neugeborenen oft tödlich.

Neben dem nach ca. 10 Tagen möglichen Antikörpernachweis mit Differenzierung von IgM- und IgG-Antikörpern ist der Direktnachweis von HSV mittels IFT oder PCR aus infiziertem Material zu empfehlen.



Infektionsserologie

HHV 6

HHV 6 gehört zur Gruppe der humanen Herpesviren und gilt als Erreger des 3-Tage-Fiebers (Exanthema Subitum, Roseola Infantum). Die Übertragung des HHV 6 Virus erfolgt durch Tröpfcheninfektion. Die Inkubationszeit beträgt 3-9 Tage. Die Erstinfektion erfolgt häufig innerhalb der ersten 3 Lebensjahre, so dass bereits früh eine hohe Durchseuchung festzustellen ist. Eine Reaktivierung persistierender HHV 6 Viren kann insbesondere bei immunsupprimierten Patienten (HIV, Neoplasma) erfolgen.

HHV 6-Infektionen bei Kindern zeigen typischerweise hohe Fieberschübe bis zu 40° C und ein dem Röteln und Masern ähnliches Exanthem am Stamm. Zusätzlich sind Lymphknotenschwellungen, Tonsillitis und eine Pharyngitis zu beobachten. Im Erwachsenenalter zeigen sich insbesondere Lymphknotenschwellungen und eine Hepatitis mit Anstieg der Leberenzyme. Somit kann eine Bestimmung der HHV 6 Antikörper bei folgenden Erkrankungen indiziert sein:

1. Mehrtägiges hohes Fieber mit Exanthem
2. Tonsillitis und Pharyngitis
3. Lymphknotenschwellungen
4. unklare Hepatitis

HIV

Die Diagnose einer frischen HIV-Infektion erfolgt bislang durch den serologischen Antikörpernachweis im Serum. Der überwiegende Teil der Infizierten entwickelt innerhalb von 6 Monaten messbare Antikörpertiter. In Extremfällen kann diese Zeitspanne der „Serokonversion“ jedoch bis zu drei Jahren dauern, andererseits ist der Nachweis der Antikörper aber frühestens ab der 5. bis 10. Woche nach stattgefundener Infektion möglich. Bei AIDS-Patienten im fortgeschrittenen Stadium und bei Immunsupprimierten können in seltenen Fällen die üblichen Antikörper-Tests darüberhinaus völlig versagen. HIV, ein Retro-Virus vermag sein Genom in die DNS der infizierten menschlichen Zelle einzubauen. Bereits in diesem frühen latenten Infektionsstadium sind die Patienten infektiös. Die meisten bislang verwendeten HIV-Tests weisen nicht den Erreger selbst, sondern lediglich Antikörper nach. Die schnelle Diagnose der HIV-Infektion durch PCR kann dagegen eine frühzeitig einsetzende medizinische Betreuung ermöglichen, und das Wissen um eine Infektion kann die Ansteckung

weiterer Personen (Sexualpartner, Hämophile, Blut-, Gewebe- und Organspender) verhindern. Zwischen 14 und 40 % der von seropositiven Müttern geborenen Kinder werden selbst mit dem HI-Virus infiziert, wenn die Erkrankung bei der Mutter unbekannt war oder keine adäquate Betreuung der Schwangerschaft erfolgt. Da Antikörper der Mütter bis zu 18 Monaten persistieren können, ist es schwierig, zwischen mütterlichen und kindlichen Antikörper zu differenzieren. Ein positives PCR-Ergebnis weist in solchen Fällen mit Sicherheit eine kindliche HIV-Infektion nach. Positive HIV-Antikörpersuchtests können nicht immer zweifelsfrei mit konventionellen Techniken (Western-Blot) bestätigt werden. Fragliche Western-Blot-Ergebnisse erfordern mehrfache Kontrolluntersuchungen über einen längeren Zeitraum. Ein positives PCR-Ergebnis kann aufgrund der sehr hohen Spezifität dieser Methode viel eher zur Klärung solcher serologisch unklarer Fälle beitragen.

Humane-Papillomaviren

Das humane Papillomavirus (HPV) ist die Hauptursache für Gebärmutterhalskrebs und seine Vorstufe, die zervikale intraepitheliale Neoplasie. HPV ist ein kleines, nicht umhülltes Virus mit doppelsträngigem DNA-Genom.

Humane Papillomaviren sind weltweit die häufigsten Erreger sexuell übertragbarer Viruserkrankungen. Häufigstes klinisches Zeichen sind die benignen genitoanalen Warzen. HPV-Infektionen verlaufen in der Regel vollständig asymptomatisch und bilden sich schnell zurück. Eine Verwechslung mit anderen harmlosen Erkrankungen ist möglich, wenn seltene Begleitsymptome wie Juckreiz, Brennen und Fluor auftreten. Der Altersgipfel liegt im frühen Erwachsenenalter. Hauptrisikofaktor ist die individuelle Promiskuität.

Häufigste Komplikation der genitoanal HPV-Infektion ist die Begünstigung einer malignen Entartung von Genitaltumoren. Es gibt mehr als 100 verschiedene HPV-Genotypen, von denen etwa 40 die Genitalschleimhaut des Menschen infizieren können. Nur ein Teil der HPV-Genotypen wird mit hochgradiger zervikaler Dysplasie und Gebärmutterhalskrebs in Verbindung gebracht. Diese werden als Genotypen mit erhöhtem Risiko bezeichnet. Genotypen mit geringem Risiko werden eher mit gutartigen niedergradigen intraepithelialen Läsionen oder



Infektionsserologie

Kondylomen (Feigwarzen) in Verbindung gebracht. Bis vor kurzem waren 13 HPV-Genotypen mit erhöhtem Risiko bekannt. Aktuell gibt es vermehrt Hinweise darauf, dass mit HPV-Genotyp 66 ein vierzehnter Genotyp mit erhöhtem Gebärmutterhalskrebs-Risiko verbunden ist. Generell ist der mehrmalige Nachweis desselben HPV-Genotyps bei einer Patientin prognostisch ungünstig.

Zur Diagnose von HPV im Rahmen der Vorsorge gegen Gebärmutterhalskrebs stehen zwei grundsätzlich verschiedene Verfahren zur Verfügung. Beim sogenannten Pap-Abstrich werden die entnommenen Zellen gefärbt und zytologische Veränderungen mikroskopisch beurteilt. Hierbei sind sowohl falsch-positive Befunde durch inflammatorische Veränderungen als auch falsch-negative Befunde durch die schwierige mikroskopische Interpretation möglich. Nicht eindeutige Befunde werden normalerweise durch Wiederholung des Pap-Abstrichs, Kolposkopie und Biopsie abgeklärt.

Als Alternative zum Pap-Abstrich (und zu den invasiven Verfahren nach nicht eindeutigem Pap-Abstrich) steht der molekularbiologische Nachweis des Erregergenoms zur Verfügung. Hierbei wird üblicherweise ein Abstrich durchgeführt, das Erbmaterial des Virus aus dem Patientenmaterial extrahiert, ein Abschnitt der Virus-DNA über Polymerasekettenreaktion amplifiziert und schließlich zur Identifizierung mit für die HPV-Genotypen spezifischen Sonden hybridisiert.

Die HPV-Impfung bietet einen maximalen Schutz gegen die 4 wichtigsten HPV-Typen (6, 11, 16 und 18) und reduziert somit das Risiko an Gebärmutterhalskrebs zu erkranken um ca. 70 % und an Genitalwarzen zu erkranken um 90 %. Bei jungen Menschen vor Beginn der sexuellen Aktivität ist die Wirksamkeit am höchsten, aber auch für bereits sexuell aktive Personen bietet die HPV-Impfung eine hohe Schutzwirkung.

Influenza

Das Influenzavirus gehört zu den RNA-Viren mit den drei Gattungen Influenza-A, Influenza-B und Influenza-C-Viren. Influenza-A-Viren sind die für den Menschen relevantesten. Influenza-A-Viren werden in erster Linie nach bestimmten, deutlich unterschiedlichen Oberflächeneigenschaften in Untertypen bzw. Subtypen eingeteilt. Die Oberflächenantigene beim Influenza-A-Vi-

rus sind die Hämagglutinine (H1-H9) und die Neuraminidase (N1-N7). A/H1N1 ist der Erreger der „Schweinegrippe“ von 2009 sowie der „Spanischen Grippe“ von 1918, der Subtyp A/H5N1 ist einer von mehreren Auslösern der „Geflügelgrippe“.

Die Übertragung von H5/N1 ist bislang in über 350 Fällen von Mensch zu Mensch belegt worden und könnte in den nächsten Jahren daher zum Ausgangspunkt einer neuen Pandemie werden. Die Gefahr besteht dabei in einer Mutation und Anpassung an den Menschen mit Folge einer weltweiten Verbreitung.

Influenza wird durch Tröpfcheninfektion, Trinkwasser oder Kontaktinfektion übertragen. Die aviäre Influenza kann darüber hinaus auch über Staubpartikel aus dem Gefieder toter Vögel durch die Atemluft verbreitet werden.

Wichtigste Symptome sind ein ausgeprägtes Krankheitsgefühl im ganzen Körper mit hohem Fieber, Kopfschmerzen, Gliederschmerzen, Schnupfen und Müdigkeit.

Die Diagnose gelingt mittels Schnelltest (Antigennachweis mittels EIA) oder PCR aus einem Nasenabstrich, Trachealsekret, Bronchoalveoläre Lavage sowie Nasen- oder Rachenspülflüssigkeit. Im Blut lassen sich nach wenigen Tagen entsprechende Antikörper, jedoch ohne Spezifizierung, nachweisen.

Japan Enzephalitis

Erreger der japanischen Enzephalitis ist das Japan B-Enzephalitisvirus, das zur Gruppe der Flaviviridae gehört, und wird durch Culex-Mücken übertragen. Bei meist blanden Verläufen kann es jedoch selten nach einer Inkubationszeit von 5-15 Tagen zu einem grippeähnlichen Krankheitsbild kommen, das sich im Weiteren zu einer tödlich endenden Enzephalitis entwickeln kann.

Zur Diagnosesicherung werden serologische Methoden eingesetzt. Eine Impfung mit Lebend- oder Totimpfstoff ist möglich, wird für Reisende aber nur bei längerem Aufenthalt in (ländlichen) Endemiegebieten empfohlen. Die Therapie erfolgt symptomatisch.

Lassa-Fieber

Das Lassa-Fieber zählt zur Gruppe der hämorrhagischen Fieber und wird durch ein Arenavirus ausgelöst. Klinisch zeigen sich insbesondere innere Blutungen.

Infektionsserologie

Übertragen wird es per Kontaktinfektion bzw. Schmierinfektion über Mäuse und andere Nagetiere, eine Übertragung von Mensch zu Mensch über Tröpfcheninfektion, Wundinfektion und Geschlechtsverkehr ist möglich. Ein Antikörpernachweis ist möglich, das Virostatikum Ribavirin wird therapeutisch eingesetzt.

LCM (Lymphozytäre Choriomeningitis)

Erreger ist ein Arenavirus, dessen Hauptreservoir wildlebende Mäuse sind und der über Harn, Kot und Speichel von Mäusen übertragen wird. Die Erkrankung hat einen grippeähnlichen Verlauf mit einer Meningitis in der 2. Phase der Erkrankung, die allerdings nach wenigen Tagen meist wieder abklingt. Die LCM-Virus-Infektion kann auch klinisch inapparent verlaufen und hinterlässt eine lebenslange Immunität.

Leishmanien

Leishmanien (*L. donovani*, *tropica*) kommen in Tropen und Subtropen vor und werden durch Sandmücken übertragen. Direkte Schmierinfektionen sind ebenfalls möglich. Bei der kutanen Leishmaniose, auch Orientbeule genannt, kommt es zu juckenden Bläschen, bei der viszeralen Leishmaniose (Kala Azar) zeigen sich zunächst eher unspezifische gastrointestinale Symptome mit Befall von Lymphknoten, Milz, Leber und Knochenmark.

Die Diagnose erfolgt über den Direktnachweis aus dem Blutausstrich oder einen Antikörpernachweis. Therapeutisch können Antimonpräparate und bei Resistenzen Amphotericin B eingesetzt werden.

Leptospiren

Bei den Leptospiren handelt es sich um Schraubenbakterien (Spirochaeten), zu der neben der Gattung *Leptospira*, auch die Gattungen *Treponema* und *Borrelia* gezählt werden. Man unterscheidet *L. icterohaemorrhagiae*, *L. canicola*, *L. autumnalis*, *L. hebdomadis* und *L. australis* mit über 180 Serotypen. Leptospiren können von ihren Hauptwirten, Ratten, Mäusen und Hunden, oft monate- oder jahrelang ausgeschieden werden.

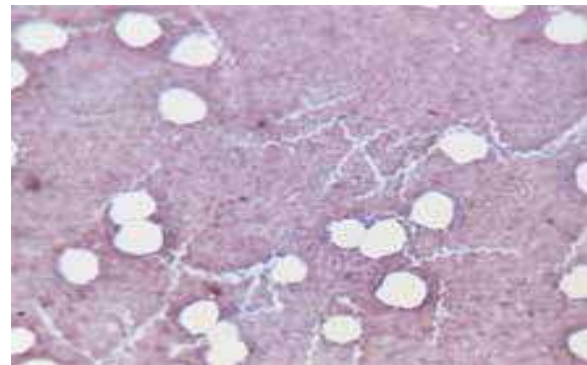
Klinisch kommt es zu einer hochfieberhaften Erkrankung (M. Weil), oft mit Leberbeteiligung, Nephritis, gelegentlich auch einer Meningitis. Besonders gefährdete Personengruppen sind Landwirtschafts- und Kanalisationsarbeiter

sowie Schwimmer in stehenden Gewässern. Neben dem Direktnachweis in Urin oder Liquor in der Dunkelfeldmikroskopie kommt insbesondere der Antikörpernachweis aus dem Blut diagnostisch in Frage.

Listerien

L. monocytogenes, ein stäbchenförmiges Bakterium der Gattung *Listeria*, ist als einzige pathogene Art in der Natur weit verbreitet. Die Infektion erfolgt durch den Umgang mit infizierten Tieren/Tiermaterialien oder die Aufnahme kontaminierter Tierprodukte wie (Roh-)Milch oder Käse. Eine Infektion mit Listerien wird häufig nicht bemerkt. Die Symptome sind ähnlich einer leichten Grippe. Personen mit einer geschwächten Immunabwehr können an einer Meningitis und Enzephalitis erkranken.

Bei Infektionen während der Schwangerschaft ist bei Föten eine diaplazentare Übertragung möglich. Infektionen in der ersten Schwangerschaftshälfte können zu Fehl- oder Frühgeburten führen, im letzten Trimenon ist die Gefahr einer transplazentaren Übertragung der Erkrankung auf das Kind besonders hoch.



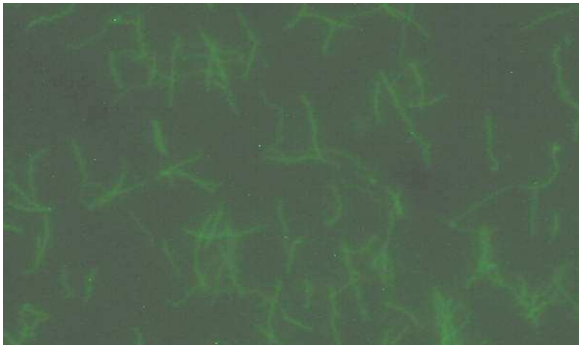
T. pallidum, Bildquelle Fa. Roche

Lues

Die Syphilis (*Lues venerea*) wird durch das zu den Spirochäten gehörende Bakterium *Treponema pallidum* verursacht und wurde Ende des 15. Jahrhunderts aus Amerika nach Spanien mitgebracht und verbreitete sich von dort aus rasch in Europa.

Die Infektion erfolgt durch den Eintritt der Erreger über kleine Verletzungen an Haut und Schleimhäuten, meist bei Geschlechtsverkehr. Die Übertragung des Erregers kann darüber hinaus bereits im Mutterleib erfolgen (*Lues congenita*).

Infektionsserologie



Fluoreszenz-Treponema-Antikörper-Absorptions-Test

Serologisch wird im Serum des Patienten nach Anti-Treponema pallidum Antikörpern gesucht, die nach einer Luesinfektion auftreten und auch eine durchgemachte Syphilis anzeigen. Für die Syphilisdiagnostik werden folgende Tests durchgeführt:

1. TPHA (Lues-Suchreaktion)

Treponema pallidum-Hämagglutinationstest: Der Screeningtest zum sensitiven Nachweis einer frischen oder zurückliegenden Infektion. Der Titer fällt nach suffizienter Therapie wieder ab, bleibt aber in der Regel lange Zeit (oft lebenslang) reaktiv.

2. VDRL

Der Venereal Disease Research Laboratory-Test ist ein Cardiolipin-Mikroflokkungstest zum Nachweis von Lipid-Antikörpern. Er dient der Beurteilung der Aktivität einer Infektion, ist alleine aber nicht luespezifisch. Er wird oft etwas später reaktiv als die anderen Tests und kann daher bei einer sehr frischen Infektion (noch) negativ sein.

3. Treponema pallidum IgG ELISA

Dieser quantitative Enzymimmunoassay ersetzt den bisherigen FTA-Test. Er hat sich als sehr sensitiv erwiesen. Durch die quantitative Aussage erlaubt der Test - wie auch TPHA und VDRL - eine Verlaufsbeurteilung und ist mit zur Therapiekontrolle geeignet.

4. Treponema pallidum IgM ELISA

Der IgM-Test analog zu 3. ersetzt den bisherigen FTA-Abs-IgM-Test und ist wie der Vorgänger etwas weniger sensitiv ausgelegt, um eine möglichst gute Aussagekraft zu Frische und Therapiebedürftigkeit einer Lues zu erreichen. Zu beachten ist, dass bei chronischen (auch Neuro-lues) oder Zweitinfektionen der IgM-Nachweis

nicht unbedingt reaktiv sein muss, hier sind häufig auch nur hohe IgG-Antikörper nachweisbar.

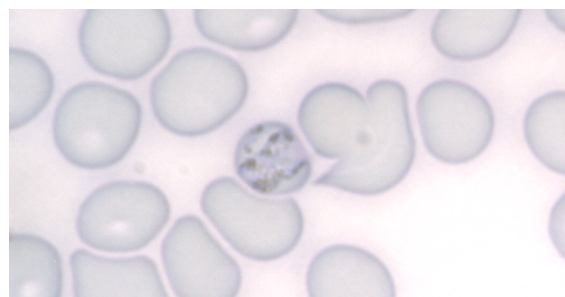
5. Treponema pallidum IgM Immunoblot

Der rekombinante Blot als IgM-Bestätigungstest empfiehlt sich immer bei Verdacht auf eine frische bzw. behandlungsbedürftige Lues. Er hat eine hohe Spezifität und erlaubt eine Beurteilung von Antikörpern gegen isolierte T.pallidum-Antigene. Zur kurzfristigen Verlaufskontrolle ist er weniger geeignet, da das IgM individuell sehr unterschiedlich lang persistiert.

Bei behandlungsbedürftigem Befund und unbekanntem Infektionszeitpunkt muss zum Ausschluss einer Neuro-lues auch die Liquoruntersuchung empfohlen werden. Die Diagnose einer Neuro-lues ist durch die gleichzeitige Beurteilung von Serum und Liquor möglich. Die Lues ist nach dem Infektionsschutzgesetz bei Erkrankung oder Tod meldepflichtig. Mittel der Wahl ist Penicillin. Eine Behandlung und Aufklärung der Geschlechtspartner sollte gleichzeitig erfolgen.

Malaria

Die Malaria (s. auch Kapitel Mikrobiologie) ist eine in wärmeren Ländern vorkommende Infektionskrankheit durch einzellige Parasiten der Gattung Plasmodium, die von Anopheles-Arten übertragen werden. Symptome sind Fieberanfälle mit Schüttelfrost und Schweißausbrüchen, Milz- und Lebervergrößerung, Kreislaufkollaps, zunehmende Anämie sowie bei M. tropica komatösen Zuständen. Zur Diagnose einer akuten Infektion wird der Erregernachweis im Blutausstrich und im dicken Tropfen sowie zum Nachweis einer stattgefundenen Infektion ein Antikörpernachweis mittels Immunfluoreszenz oder Immunoblot eingesetzt. Weitere Details sind im mikrobiologischen Teil zu finden.



Plasmodium malariae (Pappenheim, 1000-fach)



Infektionsserologie

Masern

Das Masernvirus (*Morbilli*) gehört zu den Paramyxoviren und ist eine systemische Infektionskrankung. Die Verbreitung erfolgt aerogen durch Tröpfcheninfektion oder direkten menschlichen Kontakt. Die Erkrankung ist daher äußerst ansteckend und beginnt zunächst mit Fieber, Konjunktivitis und katarrhalischer Symptomatik. Nach einigen Tagen geht die Erkrankung in das Exanthemstadium über mit makulopapuläre Effloreszenzen, beginnend hinter den Ohren und im Gesicht, sich rasch über den ganzen Körper ausbreitend. Danach erfolgt Entfieberung und Abblassen des Exanthems. Die als schwere Komplikation auftretende Masern-Meningitis beginnt einige Tage nach Auftreten des Exanthems mit Initialsymptomen wie Kopfschmerzen und Meningismus. Postinfektiös entsteht regelmäßig eine Immunsuppression von etwa 6 Wochen Dauer. Noch Jahre nach einer durchgemachten Infektion kann eine sklerosierende Panenzephalitis (SSPE) auftreten, die immer letal endet.

Masern haben eine Inkubationszeit von ca. 14 Tagen. IgM-Antikörper sind ca. 2 - 5 Tage nach Exanthemausbruch nachweisbar.

In der Gravidität können Masern zum Abort oder zur Frühgeburt führen. Missbildungen werden selten beobachtet. Schwangeren Patientinnen, sofern Masern-IgG negativ, sollten deshalb sofort nach Masern-Kontakt ein Immunglobulin zur Prophylaxe verabreicht bekommen. Für medizinisches Personal ist eine Impfung gegen Masern als obligat anzusehen. IgG-AK-Spiegel bleiben nur nach der aktiven Immunisierung über lange Zeit bestehen, die Immunität kann allerdings in Einzelfällen nicht lebenslang bestehen bleiben.

Mumps

Mumps wird durch ein RNA-Virus, *Paramyxovirus parotitis*, aus der Familie der Paramyxoviridae verursacht. Die Inkubationszeit beträgt ca. 18 bis 21 Tage. Die Übertragung erfolgt durch Tröpfcheninfektion beim Husten, Niesen und Sprechen oder auch direkten Körperkontakt. Mumps beginnt mit Fieber, Appetitlosigkeit, Unwohlsein und Kopfschmerzen, später schwellen die Ohrspeicheldrüsen an. In ca. 30 % verläuft die Infektion asymptomatisch. Ein IgM-Antikörper-Anstieg zeigt sich innerhalb von 2 - 5 Tagen nach Auftreten der ersten Symptome, ein

IgG-Antikörpernachweis nach frühestens 6 Tagen, die lebenslang persistieren können. Bei bis zu 50% der Patienten kann eine meist gutartige Hirnhautentzündung auftreten. Ca. 25 % der männlichen Patienten bekommen eine Hodenentzündung mit dem Risiko einer späteren Infertilität. Schwangeren Patientinnen ohne Immunschutz sollte sofort nach Mumps-Kontakt ein Immunglobulinpräparat zur Prophylaxe verabreicht bekommen. Eine Immunität kann durch Bestimmung mumpsspezifischer IgG-Antikörper festgestellt werden.

Parainfluenza

Parainfluenzaviren, die zur Gruppe der Paramyxoviren zählen, gehören zu den häufigsten Erregern respiratorischer viraler Infektionen bei Kindern. Ähnlich wie Influenzaviren kommen Parainfluenzaviren in drei Serotypen vor; in der Hülle finden sich Hämagglutinine und Neuramidase. Kreuzreaktionen mit anderen Erregern (Influenza) sind häufig.

Parvoviren

Ringelröteln (*Erythema infectiosum*) ist eine Kinderkrankheit mit relativ mildem Verlauf, hervorgerufen durch das Parvovirus B 19, das aus einem einzelnen unverhüllten Strang DNA besteht. Charakteristisch ist das fleckige Exanthem im Gesicht mit Übergehen auf die Streckseiten der Extremitäten. Typisch ist das girlandenförmige Aussehen des Exanthems. Sonstige Symptome sind begleitende Lymphknotenschwellungen, grippale Erscheinungen sowie Fieber, Juckreiz, Myalgien und Kopfschmerzen in der Prodromalzeit. Die Inkubationszeit beträgt zwischen 10 und 20 Tagen, eine Virämie besteht zwischen dem 3. und 16. Tag.

Arthropathie: Vor allem bei Erkrankungen im Erwachsenenalter kann die Infektion mit Parvovirus B 19 zu lang andauernden Arthralgien und Arthritiden von Knie-, Hand- und Fingergelenken führen, die differentialdiagnostisch von der chronischen Polyarthrit abzugrenzen sind.

Aplastische Krise: Bei chronisch hämolytischen Anämien kann ein Parvovirus B 19-Befall zu aplastischen Krisen führen (z.B. bei Sichelzellanämie, Thalassämien, hereditäre Sphärozytose). Ebenso betroffen sind immundefiziente Patienten, z. B. mit HIV-Infektion oder anderen erworbenen oder angeborenen Immundefizienzen.



Infektionsserologie

Fetopathie: Bei Erstinfektion in der Schwangerschaft kann es zur diaplazentaren Übertragung des Parvovirus B 19 auf den Feten kommen. Die Latenzzeit zwischen Beginn der Infektion und der fetalen Symptomatik beträgt bis zu 80 Tagen. In ca. 30 % der Fälle kommt es zum Hydrops fetalis bzw. zum Abort.

Durch Nachweis von Parvovirus B 19 - spezifischen IgG- und IgM-AK im ELISA-Verfahren kann zwischen „noch Empfänglichkeit“, „Immunität“ und „frische Infektion“ unterschieden werden. Bei einer frischen Infektion können nach frühestens zwei Wochen IgM-AK nachgewiesen werden. Daher sollte bei einer fraglichen Infektion ein AK-Status erhoben werden, da durch Immunglobulingabe eine passive Immunisierung versucht werden kann.

Eine spezifische antivirale Therapie steht nicht zur Verfügung, eine Postexpositionsprophylaxe durch Immunglobulingabe kann bei fehlender Immunität versucht werden.

Pertussis

Eine Keuchhusteninfektion wird durch eine Tröpfcheninfektion übertragen und durchläuft nach einer Inkubationszeit von 7-10 Tagen bei normalen Verlauf folgende Stadien; zunächst für 1-2 Wochen das Stadium catarrhale mit Schnupfen und trockenem, stakkatoartigem Husten, dann mehrere Wochen das Stadium convulsivum mit Hustenattacken, teilweise mit Erbrechen, und zum Schluss das Stadium decrementi mit langsam abnehmenden Hustenattacken.

Spezifische Antikörper gegen Bordetella pertussis, kleine kokkoide, unbewegliche, gramnegative Stäbchen, können aus dem Blut ab dem 15. bis 25. Tag nach Beginn der klinischen Symptomatik nachgewiesen werden (Komplementbindungsreaktion und EIA).

Zeichen einer frischen Infektion ist eine Serokonversion oder ein signifikanter Titeranstieg innerhalb von 14 bis 21 Tagen. Aus dem altersabhängigen Befundmuster der spezifischen Antikörperklassen A, G und M kann oft auch nach schon einmaliger Analyse auf eine frische Infektion geschlossen werden.

IgA-Antikörper werden kurz nach natürlicher Infektion, selten bei gesunden Keimträgern und fast nie bei Säuglingen in den ersten drei Lebensmonaten gefunden. IgM-Antikörper sprechen für eine frische Infektion. IgG-Antikörper bleiben lange nach einer natürlichen Infektion

oder Impfung erhöht. Auch hohe Titer unterstützen jedoch die Diagnose einer kürzlich abgelaufenen Infektion. Alternativ kann der Direktnachweis aus Nasen/Rachensekret mittels PCR durchgeführt werden.

Polioviren

Polioviren gehören zu den Enteroviren, die außer beim Menschen noch beim Affen vorkommen. Trotz weltweiter Impfmaßnahmen der WHO ist das Virus noch immer in einigen Ländern Afrikas und Asiens anzutreffen. Auf oralem Wege gelangt das in den Körper und vermehrt sich dann im Darm. Von dort aus werden die Nervenzellen des Rückenmarks befallen und letztlich zerstört. Daraus resultieren ungleichmäßig verteilte Lähmungen insbesondere der Atemmuskulatur und der Beine.

Mangels adäquater Medikamente können diese nur symptomatisch behandelt werden und hinterlassen meist bleibende Schäden. Der Nachweis einer frischen Infektion ist durch die Antikörperbestimmung aus dem Blut nicht möglich; ein positiver Antikörpernachweis kann nur die Immunitätslage (Impfung) widerspiegeln.

Röteln

Das Rötelnvirus (Rubellavirus) ist ein zur Familie der Togaviridae gehörendes RNA-Virus. Die Übertragung erfolgt durch eine Tröpfcheninfektion mit ca. 50-prozentiger Kontagiosität. Eine Woche vor bis eine Woche nach Exantheausbruch ist der Patient infektiös. Erste Krankheitszeichen sind eine leichte Entzündung der Atemwege und eine Gesichtsrötung. Dann folgt ein mehrere Tage andauernder Hautausschlag, der erhaben ist und kleine, rote Knötchen bildet. Als klassische, so genannte „Kinderkrankheit“ verlaufen ca. die Hälfte der Erkrankungen asymptomatisch.

In der Schwangerschaft erkrankte Patientinnen müssen schwere Schäden des ungeborenen Kindes rechnen (Röteln-Embryopathie), daher muss bei allen jungen Mädchen der Immunitätsstatus festgestellt und ggf. geimpft werden. Entsprechende Antikörpernachweise (früher HAH = Hämagglutinationshemmtest und EIA) stehen laboranalytisch zur Verfügung.



Infektionsserologie

Rotaviren

Rotaviren sind RNA-Viren und die häufigste Ursache für schwere Durchfallerkrankungen. Eine Rotavireninfektion erfolgt meist fäkal-oral wobei auch kontaminierte Lebensmittel oder Trinkwasser eine Rolle spielen könnten. Nach ca. 1-3 Tagen treten die klinischen Symptome wie Erbrechen, Fieber und Diarrhoe auf. Rotaviren sind weltweit verbreitet. Außer bei Kindern treten schwere Erkrankungen durch Rotaviren insbesondere bei älteren oder immunsupprimierten Patienten auf. Eine Impfung (vor allem) für Kinder ist seit einiger Zeit wieder verfügbar, hat aber (noch) keinen Eingang in die aktuellen STIKO-Empfehlungen gefunden. Die Diagnostik erfolgt mittels Direktnachweises aus dem Stuhl.

RSV

Respiratorisches Syncytial-Virus (RSV) ist ein einzelsträngiges, umhülltes RNA-Virus aus der Gruppe der Paramyxoviren. RSV ist der am häufigsten bei Bronchiolitiden und Pneumonien bei Kleinkindern nachgewiesene Erreger. Das Virus ist weltweit verbreitet und kommt ganzjährig vor, jedoch zeigt sich eine Häufung in den Wintermonaten zwischen November und März. Die Übertragung erfolgt als Tröpfcheninfektion, Aerosol- und Schmierinfektion über kontaminierte Gegenstände (wie etwa Spielzeug). Die Inkubationszeit beträgt etwa 4 Tage (2-7), Infektiosität besteht von Symptombeginn an für etwa 3 Wochen bei Erstinfektion, bei Reinfektion etwa 8 Tage.

Die Durchseuchungsrate ist im Erwachsenenalter nahezu 100%, dabei ist die Inzidenz in den ersten 2 Lebensmonaten am höchsten, maternale Antikörper bieten keinen ausreichenden Schutz. Bereits im Alter von 2 Jahren haben 95% der Kinder eine RSV-Infektion durchgemacht. Die Infektion hinterlässt keine sichere Immunität, somit sind Reinfektionen häufig.

Die Erstinfektion verläuft mit Fieber, Husten, Schnupfen sowie einer Konjunktivitis und Otitis Media. In etwa der Hälfte der Fälle kommt es zu einer Beteiligung des Respirationstrakts mit Pseudokrapp, Bronchitis, Bronchiolitis bis hin zur interstitiellen Pneumonie, häufig ist eine asthmaähnliche Symptomatik. Reinfektionen verlaufen meist milde. Etwa 50 % der Bronchiolitiden und etwa 25 % der Pneumonien von Säuglingen und Kleinkindern sind durch eine Infektion mit RSV bedingt, etwa 2% aller RSV-

Infektionen bei Kleinkindern verlaufen tödlich. Besonders gefährdet sind Frühgeborene, Kinder mit pulmonalen Vorerkrankungen und kongenitalen Herzfehlern, die mit vermehrter Lungendurchblutung einhergehen (durch Ausbildung einer irreversiblen Hypoxämie kommt es zu einer Letalität von bis zu 75 %), sowie pulmonal und kardial vorerkrankte Erwachsene und Immunsupprimierte aller Altersgruppen (Letalität bei Knochenmarktransplantierten bis zu 50%). Nosokomiale Infektionen mit Übertragung durch Personen mit milder Symptomatik sind möglich und bei o.g. Patienten bedeutsam; RSV zählt zu den wichtigsten Erregern nosokomialer Infektionen bei Säuglingen und jungen Kleinkindern. Differentialdiagnostisch sind Infektionen durch andere respiratorische Viren (z.B. Influenza-, Adeno-, Parainfluenza-, Metapneumovirus) sowie Mycoplasma pneumoniae und Chlamydien zu beachten.

Neben der Virusisolation als Goldstandard ist die PCR das zuverlässigste Nachweisverfahren akuter RSV-Infektionen. Der preisgünstigere Antigennachweis (EIA) ist gegenüber der PCR weniger sensitiv, liefert aber insbesondere bei Säuglingen und Kleinkindern (höhere Virusausscheidung) während der RSV-Saison eine Sensitivität von bis zu 90%. Bei immunsupprimierten Erwachsenen ist die Sensitivität jedoch deutlich eingeschränkt.

Der Nachweis von Antikörpern spielt zur Diagnostik der akuten Infektion keine Rolle, da die Erstinfektion im Säuglingsalter aufgrund der kurzen Inkubationszeit nicht zuverlässig erfasst wird (Antikörper sind erst etwa 1-2 Wochen nach Symptombeginn nachweisbar und nur bei Serokonversion relevant); bei Reinfektionen ist der Anstieg von IgM- und IgA-Antikörpern oft nicht ausreichend hoch.

Zur Diagnostik eignen sich Nasen- und/ oder Rachenabstriche (Nasenabstriche sind aufgrund der so gewonnenen virusbefallenen Epithelzellen besser geeignet), hierbei ist darauf zu achten, Abstriche ohne Transportmedium zu verwenden. Grundsätzlich möglich ist die Diagnostik auch aus Nasen-oder Rachensekret (Aspirat aufgrund des höheren Zellgehalts besser geeignet als Spülflüssigkeit), Trachealsekret sowie bronchoalveolärer Lavageflüssigkeit. Visköse Materialien wie z.B. Sputum sind aufgrund verringerter Sensitivität der Untersuchungsverfahren nicht geeignet.



Infektionsserologie

Salmonellen

Salmonellen (s. auch Mikrobiologie) sind gram-negative, sporenlose begeißelte Stäbchenbakterien aus der Familie der *Enterobacteriaceae*. Die Infektion wird entweder direkt faecal-oral über den Stuhl eines Erkrankten oder durch Verzehr von infiziertem Fleisch, Eiern bzw. Eiprodukten (z.B. Speiseeis) weitergegeben. Die ersten Krankheitszeichen treten bei einer Infektion mit Salmonellen nach 1 bis 3 Tagen auf. Die Erkrankung beginnt meist mit schweren Durchfällen, Übelkeit, Bauchschmerzen und Fieber. In der akuten Phase gelingt der Direktnachweis im Stuhl. *Typhus* und *Paratyphus* werden ebenfalls durch Salmonellen, *Salmonella Typhi* und *Paratyphi*, hervorgerufen. Jede *Salmonella*-Infektion ist meldepflichtig. Serologische Untersuchungen sind nicht zur Diagnostik einer akuten Salmonellen-Infektion geeignet, sondern postinfektiös bei der Differentialdiagnose unklarer Gelenksbeschwerden sinnvoll.

Sandfliegenfieber

Das Sandfliegenfieber (syn. Pappatachi-Fieber) wird durch Bunyaviren von der Sandfliege übertragen und verursacht gewöhnlich eine fieberhafte Erkrankung mit leichten Kopfschmerzen. Eine Infektion mit dem Serotyp Toscana (Prävalenz von ca. 1 %) kann zu einer schweren Meningitis mit Fieber und Kopfschmerzen, jedoch ohne Residuen führen. Die Diagnose kann durch Antikörpernachweis erfolgen, eine spezifische Therapie existiert nicht.

SARS (Schweres Akutes Respiratorisches Syndrom = SARS)

Erreger von SARS ist ein neues bislang unbekanntes Coronavirus. Die Erkrankung trat erstmals im November 2002 in Guandong, China auf, verbreitet sich seither weltweit. Das Virus wurde seit diesem Ausbruch bei 8422 Personen (916 Todesfälle) nachgewiesen und konnte bereits vier Wochen nach seiner Entdeckung gentechnisch analysiert werden. Die Übertragung erfolgt durch Tröpfcheninfektion über einen Maximalabstand von ca. zwei Metern mit einer Inkubationszeit zwischen 2 und 10 Tagen. Einige Untersucher halten auch eine aerogene Übertragung in Form von Tröpfchenkernen [ähnlich wie bei Tuberkulose] für wahrscheinlich.

Klinisch beginnt die Erkrankung mit hohem Fieber, Husten oder Kurzatmigkeit, zusätzlich treten

Halsschmerzen, Myalgien, Kopfschmerzen sowie gastrointestinale Beschwerden auf. Diagnostisch kann Nasen- oder Rachenspülwasser, BAL oder Sputum zum SARS-Direktnachweis sowie Blut zum serologischen Antikörpernachweis in Speziallaboratorien verwendet werden. Ein Schnelltest zum Ausschluss von Influenza und RSV sollte vorher durchgeführt werden.

Shigellen

Bei den Shigellen (s. auch Mikrobiologie) handelt es sich ebenfalls um gramnegative Stäbchenbakterien aus der Familie der *Enterobacteriaceae*. Die Infektion wird über den Stuhl eines Erkrankten (faecal-oral) weitergegeben. Dabei können sowohl die kontaminierten Hände des Erkrankten als auch z.B. Fliegen die Bakterien verbreiten. Die ersten Krankheitszeichen der *Ruhr* treten bei einer Infektion mit Shigellen nach 2-7 Tagen auf. Die Erkrankung beginnt meist mit schwerem Durchfall mit blutig-schleimigen Stühlen, Übelkeit, Bauchschmerzen und Fieber. In der akuten Phase gelingt der Direktnachweis im Stuhl. Die Shigellen-Infektion ist meldepflichtig. Serologische Untersuchungen sind nicht zur Diagnostik einer akuten Shigellen-Infektion geeignet, sondern postinfektiös bei der Differentialdiagnose unklarer Gelenksbeschwerden.

Staphylokokken

Eine Indikation zur Bestimmung von Staphylokokken-Antikörpern kann selten bei Staphylokokkeninfektionen mit Osteomyelitis, Sepsis, Meningitis, Pneumonie, Prostatitis, Endo-, Myo-, Perikarditis oder bei Erkrankungen des rheumatischen Formenkreises bestehen. Oberflächliche Infektionen (Haut und Schleimhäute) führen selten zu signifikanten Antikörperanstiegen. Tiefe Infektionen und Sepsiszustände ergeben häufig höhere Antikörpertiter, in diesen Fällen ist allerdings unbedingt ein direkter kultureller Erregernachweis (s. auch Mikrobiologie) anzustreben.

Streptokokken

Streptokokken (s. auch Mikrobiologie) sind bevorzugt in Ketten angeordnete kokkenförmige, grampositive Bakterien. Der Nachweis erfolgt kulturell. Serologische Untersuchungen sind nicht zur Diagnostik einer akuten Streptokokken-Infektion geeignet, sondern nur postinfek-



Infektionserologie

tios bei der Differentialdiagnose unklarer Gelenkbeschwerden. In der Regel genügt der Nachweis von Antistreptolysin, eine weitere Differenzierung bleibt speziellen Fragestellungen vorbehalten.

Antistreptolysin (AST, ASL) : erhöht bei Streptokokkeninfektionen und Folgeerkrankungen einer Streptokokkeninfektion (rheumatisches Fieber, Glomerulonephritis)

Anti-Streptokinase (ASK) : erhöht bei Streptokokkeninfektionen und Folgeerkrankungen einer Streptokokkeninfektion (rheumatisches Fieber, Glomerulonephritis)

Antistreptokokken-DNAseB: Anti-DNAse B wird im Verlauf einer Streptokokkeninfektion bei ca. $\frac{3}{4}$ der Hautinfektionen nachweisbar; im Krankheitsverlauf von Streptokokkeninfektionen jedoch später als Antistreptolysin.

Antihyaluronidase: Anti-Streptokokken-Hyaluronidase wird im Verlauf einer Streptokokkeninfektion bei ca. $\frac{3}{4}$ der Hautinfektionen nachweisbar; im Krankheitsverlauf von Streptokokkeninfektionen jedoch später als Antistreptolysin.

Tetanus

C. tetani ist der Erreger des Wundstarrkrampfes, wächst anaerob und bildet Endosporen. Sporen des Bakteriums finden sich ubiquitär. Bei seiner Vermehrung bildet *C. tetani* das Toxin Tetanospasmin, das die muskelsteuernden Nervenzellen schädigt. Die Inkubationszeit beträgt in der Regel einige Tage.

Die Erkrankung beginnt mit grippeähnlichen Symptomen, insbesondere mit Kopfschmerzen, Ermüdungserscheinungen und Muskelschmerzen. Durch die entstehende Kieferklemme (Trismus) kann der Mund nicht mehr geöffnet werden, es resultiert durch die Kontraktion der Gesichtsmuskulatur der sog. Risus sardonicus, das sardonische Lachen. Im weiteren Verlauf der Erkrankung entsteht eine tonische Muskelanspannung der langen Rückenmuskulatur (Opisthotonus), die zu schmerzhaften Überstreckungen der Wirbelsäule führt. Von diesen Muskelkrämpfen sind später auch Arme, Beine, Kehlkopf und Zwerchfell betroffen und bedingen den Tod durch Erstickung. Das Bewusstsein ist nicht beeinträchtigt, der Erkrankte erlebt sein Ende bei vollem Bewusstsein. Die Ansteckung von Mensch zu Mensch ist nicht möglich.

Die Diagnose erfolgt im Tierversuch - Robbenstellung der Ratte nach Infektion. Die Therapie einer Infektion erfolgt durch chirurgische Wundsanierung und durch Antitoxin und Muskelrelaxantien. Zur aktiven Immunisierung dient ein unwirksames Toxoid. Bei zu häufigen Tetanusimpfungen besteht die Gefahr von Überempfindlichkeitsreaktionen (Überimpfung).

Tollwut (Lyssa, Rabies)

Tollwut, verursacht durch behüllte RNA-Viren, der Gattung Lyssaviren, ist eine seit Jahrtausenden bekannte Virusinfektion, die bei Tieren und Menschen eine akute lebensbedrohliche Enzephalitis (Gehirnentzündung) verursacht. Die häufigste Übertragungsart auf den Menschen ist der Biss von infizierten Hunden oder Füchsen, aber auch von Katzen und andere Tieren. Aber auch kleinste Verletzungen der Schleimhäute können das Eindringen des Virus ermöglichen. Etwa 20 bis 50 Prozent der gebissenen Personen erkrankt an Tollwut. Die Inkubationszeit beträgt in den meisten Fällen drei bis zehn Wochen.

Es kommt zu Fieber, Kopfschmerzen, Übelkeit, Erbrechen, Bauchschmerzen, Durchfall und eventuell Husten. Im weiteren Verlauf kommt es zu Reizbarkeit und Empfindlichkeit gegen Licht, Geräusche und Luftzug. Die Steigerung weiterer zentralnervösen Symptome Angst, Verwirrtheit und Aufregung, verbunden mit Schluck- und Sprechlähmungen führen zu den namensgebenden Wesensänderungen und Schaumbildung vor dem Mund.

Es gibt keine Therapiemöglichkeit gegen Tollwut. Prophylaktisch sollten solche Personen geimpft werden, die in Länder mit erhöhter Tollwutverbreitung reisen oder die beruflich viel Kontakt mit einheimischen Wildtieren haben. Serologisch positive Befunde lassen sich erst bei fortgeschrittenem Krankheitsverlauf erheben, der Nachweis eines positiven Impfantikörpertiters ist möglich.

Toxocara canis

Durch die orale Aufnahme von Larven von *Toxocara canis*, dem weltweit verbreiteten Spulwurm der Hunde, kann sich auch der Mensch infizieren. Infektionen mit *Toxocara cati*, dem Katzenspulwurm, sind extrem selten. Die Seroprävalenz von *Toxocara canis* liegt in Deutschland bei bis zu 10 %, in den osteuropäischen Ländern sogar bis zu 18 %.

Infektionsserologie

Die Eier von *Toxocara canis* werden mit dem Kot des Hauptwirtes, dem Hund, ausgeschieden. Die ausgeschiedenen Eier reifen dann über ca. vier Wochen im Freien zu Larven, bevor sie infektiös sind. Die Infektion des Menschen erfolgt durch die orale Aufnahme von Eiern in Sand, Erde, Nahrungsmitteln oder Wasser. Die Larven können die menschliche Darmwand durchbrechen, erreichen jedoch, da der Mensch für sie ein Fehlwirt darstellt, in der Regel nicht die für ihre Weiterentwicklung notwendigen Organe Leber und Lunge; die Infektion verläuft meist nach zwei bis drei Wochen selbstlimitierend, dennoch können sie - bei ausreichend hoher Larvenaufnahme - in praktisch allen Organen eine klinische Symptomatik abhängig von Larvenzahl, betroffenem Gewebe und immunologischer Lage hervorrufen.

Die klinischen Erscheinungen sind vielfältig von allgemeiner Abgeschlagenheit, Fieber, Hepatosplenomegalie, gastrointestinalen und pulmonalen Beschwerden (Larva-migrans-visceralis-Syndrom) bis hin zu einer Manifestation in den Augen (*okuläre Larva migrans*).

Neben der bei Wurmerkrankungen häufig auftretenden Eosinophilie lassen sich serologisch IgM- und IgG-Ak nachweisen, wobei Kreuzreaktionen mit anderen Nematoden zu beachten sind. Ein Direktnachweis ist nicht möglich.

Toxoplasmose

Die Toxoplasmose wird durch den einzelligen Parasiten *Toxoplasma gondii* verursacht. Die Vermehrung des Parasiten kann in allen Geweben von Säugetieren und Vögeln verlaufen. Der Endwirt ist die Katze, die infektiöse Oocysten mit dem Kot ausscheidet. Diese werden durch Wind oder Staub verteilt und können dann besonders in ländlichen Gegenden das Futter des Schlachtviehs kontaminieren. Von dort gelangen die Parasiteneier über die Nahrungsaufnahme ins Muskelgewebe und bilden dort so genannte Toxoplasmose-Zysten, so dass der Mensch sich über den Genuss rohen Fleisches (z. B. Tartar oder Mett) infizieren kann. In städtischen Regionen besteht eher Infektionsgefahr durch Säubern des Katzenklos über die Streuung des Staubs.

In der Bundesrepublik Deutschland haben ca. 40 - 50% der Frauen im gebärfähigen Alter diese Erkrankung unbemerkt durchgemacht. Häufig erkranken gerade die Patientinnen an Toxoplasmose, die keine Katzenbesitzer sind. Meistens

verläuft die Infektion symptomlos oder nur mit unspezifischen Krankheitserscheinungen einer Allgemeininfektion (Lymphknotenschwellungen, Fieber, Appetitlosigkeit, Abgeschlagenheit). Während die Toxoplasmose für den Gesunden im allgemeinen eine harmlose und folgenlos ausheilende Erkrankung ist, kann es in der Schwangerschaft nach Übertragung auf den Embryo zur Fehlgeburt oder schweren Schädigungen (z. B. das Gehirn des Kindes) kommen. Die Gefahr einer Schädigung für den Fetus ist bei Infektion zwischen der 12. und 27. Schwangerschaftswoche am wahrscheinlichsten.

Nach einer Toxoplasmose-Infektion sind im Serum der Mutter schützende IgG-Antikörper nachweisbar. Für den Fetus kann daher nur die Erstinfektion der Mutter (Nachweis von IgM-Antikörpern) gefährlich werden.

Prophylaktisch sollten Schwangere ohne Antikörper-Schutz im Umgang mit Katzen zurückhaltend sein und rohes Fleisch (z. B. Mett, Tartar) meiden.

Die Diagnose erfolgt durch den Nachweis von spezifischen IgG- und IgM-Antikörpern, wobei die spezifischen IgM-Antikörper noch Monate bis Jahre nach dem Erstkontakt nachweisbar sind, so dass der alleinige IgM-Nachweis nicht zwingend eine akute Toxoplasmoseinfektion beweist. Wichtigstes Unterscheidungsmerkmal ist dann die Avidität der Toxoplasma spezifischen IgG-Antikörper, aus der ein Rückschluss auf den Infektionszeitpunkt möglich ist.

Im Gegensatz zu den meisten Virusinfektionen kann eine Toxoplasmose medikamentös (Spiramycin, Josamycin) behandelt werden. Die Behandlung dauert mindestens 4 Wochen. Nach der 20. Schwangerschaftswoche kann zur Sicherung der Diagnose eine Fruchtwasseruntersuchung erfolgen.

Trypanosomiasis

Chagas-Krankheit (Südamerika), Schlafkrankheit (Afrika)

Die Chagas- oder Schlafkrankheit wird durch *Trypanosoma cruzi* verursacht; übertragen werden die Parasiten durch blutsaugende Fliegen (Tsetsefliegen) im gesamten Tropengürtel Afrikas und durch Raubwanzen in Mittel- und Südamerika. Trypanosomeninfektionen manifestieren sich zunächst in lokalen ödematösen Hautreaktionen und Fieber. Später kommt es zu chronischer Myokarditis und Kardiomyopathie, einer

Infektionsserologie

Meningoenzephalitis mit Verwirrtheit und Schlafstörungen. Patienten mit Aufenthalt in Mittel- und Südamerika sowie Zentralafrika können infiziert sein.

Ein direkter Erregernachweis aus dem Blut sollte versucht werden. Da dies nicht immer gelingt, kommt dem serologischen Nachweis besondere Bedeutung zu. Eine Impfung gegen Trypanosomiasis die gibt es nicht, eine Therapiemöglichkeit besteht nur in der akuten Phase der Erkrankung.

Tuberkulose (Tuberkulose spezifischer Interferon- γ Release Assay, Quantiferon-Test)

Der Tuberkulin-Hauttest (THT) stellte bisher die einzig mögliche Untersuchung bei Verdacht auf bzw. zum Ausschluss einer latenten Tuberkulose-Infektion (LTBI) dar. Nachdem der Tuberkulin PPD- oder „Tine“-Test („Stempeltest“) 2005 vom Markt genommen wurde, steht seitdem noch der Mendel-Mantoux-Intrakutan-Test zur Verfügung. Aufgrund der aufwendigeren Applikation wurde dieser zunächst weniger gern angenommen. Beide Teste zeichnen sich durch eine unbefriedigende Sensitivität und vor allem geringe Spezifität aus. Eine Vielzahl von grenzwertigen oder positiven THTs führt bisher zu Röntgenuntersuchungen des Thorax, die zumeist keinen Hinweis auf eine Tuberkulose-Infektion ergeben.

Seit kurzer Zeit steht ein neuer in-vitro-Test zur Verfügung, bei dem Patienten-Lymphozyten – nach gewöhnlicher Blutabnahme – mit TB-spezifischen Antigenen konfrontiert werden und das ggf. gebildete IFN- γ in einem Immunoassay nachgewiesen wird.

Indikation ist die Diagnostik einer Mycobacterium tuberculosis-Infektion, sowohl aktiv als auch latent, das Screening von Kontaktpersonen sowie der Ausschluss einer LTBI bei Risikopatienten, etwa vor Therapie mit Immunsuppressiva oder TNF-Antikörpern.

Yersinien

Yersinia-Bakterien (*Yersinia enterocolitica* oder *Yersinia pseudotuberculosis*), gramnegative Stäbchenbakterien der Familie der Enterobacteriaceae, können verschiedene Krankheitsbilder verursachen, insbesondere Durchfall mit Bauchschmerzen und Fieber („Pseudoappendizitis“). Die Infektion erfolgt über Lebensmittel, Trinkwasser oder Haustiere. Sie fällt unter die melde-

pflichtigen Erkrankungen. Der Nachweis erfolgt durch eine mikrobiologische Untersuchung der Stuhlprobe. Zur Therapie werden Antibiotika (Tetrazykline, Gyrasehemmer) eingesetzt. Serologische Untersuchungen sind nicht zur Diagnostik einer akuten Yersinien-Infektion geeignet, sondern werden postinfektiös bei der Differentialdiagnose fraglicher Folgeerkrankungen einer Yersinieninfektion eingesetzt wie reaktiver Arthritis, Erythema nodosum oder Uveitis.

Usutuvirus

Das Usutuvirus ist in Afrika beheimatet und wird durch Stechmücken übertragen; es gehört wie das Japanische Enzephalitisvirus und das West-Nil-Virus zu den Flaviviren. Eine Infektion mit dem Usutuvirus kann bei Vögeln, z. B. Amseln, tödlich sein. Seit 2001 ist das Virus bei Wildvögeln in Europa („Amselsterben“) nachgewiesen worden. Im Herbst 2011 wurden das Virus auch bei toten Amseln in Deutschland nachgewiesen.

Auch bei Säugetieren sind Infektionen mit leichterem Verlauf möglich, beim Menschen kann es bei Infektion zu unspezifischen Symptomen wie Fieber oder Hautausschlägen kommen. Labordiagnostische Routinemethoden existieren zur Zeit noch nicht.

West-Nil-Fieber

Das West-Nil-Fieber ist eine sowohl in tropischen als auch in gemäßigten Gebieten vorkommende von Mücken übertragene Flavivireninfektion, die epidemieartig im Nahen Osten und Afrika, aber auch in Südeuropa, Indonesien und Indien auftreten kann.. Die Übertragung erfolgt direkt durch den Stich verschiedener Mückenarten.

Neben asymptomatischen Verläufen finden sich Grippe-ähnliche Symptome, in Einzelfällen schwere Verläufe mit Enzephalitis oder Meningitis. Prophylaktisch sollten sorgfältige Mückenschutzmaßnahmen durchgeführt werden.



Prionenerkrankungen

Prionenerkrankungen

Prionen sind Proteine, die in allen menschlichen und tierischen Organismen zu finden sind. Sie spielen u. a. eine Rolle bei der Entwicklung neuer Nervenzellen im Gehirn. Im Gegensatz zu allen anderen bisher bekannten Erregern besitzen sie keine eigene DNA oder RNA. Abhängig von ihrer Struktur als Beta-Helix unterscheiden sich pathogene Prione von nicht pathogenen alpha-Helix-Prionen. Beta-Helix-Prionen sollen in der Lage sein, nicht pathogene Prione im Organismus in pathogene umzuwandeln und so Erkrankungen zu verursachen.

Tierische Prionenerkrankungen

BSE

BSE (Bovine Spongiforme Enzephalopathie) ist eine bei Rindern auftretende Infektionskrankheit, die vermutlich durch solche Prionen verursacht wird. Die Übertragung erfolgte vermutlich über u. a. aus infizierten Schafen hergestellten Tiermehl, das an den „Pflanzenfresser Rind“ verfüttert wurde, oder durch an Kälber gegebene Milchersatzprodukte. Die Inkubationszeit beträgt mehrere Jahre, ein BSE-Test ist bis heute nur nach dem Tode möglich. Ein Bluttest existiert nach wie vor nicht.

Scrapie

Die Traberkrankheit Scrapie ist die häufigste Form der spongiformen Enzephalopathien und befällt sowohl Schafe als auch Ziegen. Ein Leitsymptom ist der starke Juckreiz (engl. to scrape - scheuern, kratzen). Als bewiesen gilt, dass Scrapie durch infizierte Abfallprodukte geschlachteter Tiere von Schafen auf Rinder übertragen werden kann.

Menschliche Prionenerkrankungen

Creutzfeldt-Jakob-Krankheit (CJD)

Benannt ist die Creutzfeldt-Jakob-Krankheit (CJK) nach dem Neurologen Creutzfeldt und dem Neuropathologen Jakob. Diese beschreiben 1920 erstmals die absolut tödliche Krankheit des menschlichen Gehirns, Zellverluste und Eiweißablagerungen mit einem sehr raschen Persönlichkeitsverfall, Demenz sowie zusätzlichen Symptomen wie Depressionen, Bewegungsstörungen, Muskelstarre und Schluckstörungen.

Fatale Familiäre Insomnie (FFI)

FFI ist durch Schlaflosigkeit und andere Körperregulationsprobleme gekennzeichnet. Erkrankte Patienten haben eine Punktmutation auf dem Chromosom 20, die zur Bildung eines Prioneneiweißes führt. Die Erkrankung wird autosomal vererbt und betrifft überwiegend Personen ab 30 Jahre.

Kuru

Kuru (übersetzt „zittern“ oder „beben“) wurde erstmals 1957 beschrieben und tritt bei einem Eingeborenenstamm in Neuguinea auf. Klinisches Erscheinungsbild Kurus sind Ataxie und Demenz. Verursacht wurde Kuru durch den eigentümlichen Totenkult der Eingeborenen, bei denen die Frauen aus dem Gehirn Verstorbener eine Mahlzeit herstellten, die dann von jüngeren Männern gegessen wurde.

Iatrogene Infektionen

Insgesamt wurden ca. 200 infektiös bedingter Fälle, verursacht entweder durch humanes Prionkontaminiertes Wachstumshormon oder durch neuro-chirurgische Eingriffe mit Dura-Transplantaten, beschrieben. Bei den infektiös erworbenen Formen sind Inkubationszeiten bis zu 40 Jahre beobachtet worden.

Die neue Variante der Creutzfeldt-Jakob-Krankheit (nvCJD)

Die neue Variante der Creutzfeldt-Jakob-Krankheit, die „New Variant Creutzfeldt-Jakob-Krankheit (nvCJD)“ trat erstmals 1996 häufig bei jüngeren Menschen in Großbritannien auf. Übertragen wurde sie durch Verzehr infektiöser Prionen, wahrscheinlich also infizierter BSE-infizierter Rinderprodukte. Das Risiko einer Infektion ist wohl für den Menschen seit Ende 2000 als sehr gering einzuschätzen.

Prionen führen zu keiner Antikörperbildung. Es gibt deshalb keinen serologischen Test, der eine Diagnose am lebenden Patienten ermöglicht. Bei der Liquor-Untersuchung sprechen erhöhte Tau-Protein-Werte bei unauffälligem Phospho-Tau sowie erhöhte NSE-Werte für CJK. Findet man das „Protein 14-3-3“ in der Hirnflüssigkeit, ist dies ein weiterer deutlicher Hinweis auf CJD. Eine endgültige Diagnose kann jedoch nur nach dem Tod aus der direkten Untersuchung des Gehirns erfolgen.



Serologische Untersuchungen in der Schwangerschaft

Infektionsserologische Untersuchungen in der Schwangerschaft

Auch in der letztgültigen Fassung der Mutter-schaftsrichtlinien (MuRiLi vom 27.06.2008) werden zwingend die infektionsserologischen Untersuchungen auf Röteln, Lues und Hepatitis B vorgeschrieben. Bei allen Schwangeren muss nun nach der 32. Schwangerschaftswoche das Blut auf Hbs-AG untersucht werden. Bei begründetem Verdacht soll zusätzlich auf Toxoplas-mose untersucht werden. „Auf freiwilliger Basis nach vorheriger ärztlicher Beratung“ soll eine HIV-Infektion ausgeschlossen werden. Darüber hinaus hat die Schwangere das Recht „in ausreichendem Maße ärztlich untersucht und be-raten zu werden“. Es ist wohl immer eine menschliche Tragödie, wenn durch unterlassene diagnostische Maßnahmen vor und in der Schwangerschaft ein Kind verloren wird oder bleibende Schäden behält. Die MuRiLi schreiben ein Minimalprogramm vor, legen aber die ge-samte Verantwortung in die Hand des betreuenden Arztes. Es ist daher auch aus forensischen Gründen ratsam, die gegebenen Möglichkeiten der individuellen Risikoabschätzung mit Beratung der Schwangeren über diagnostische Mög-lichkeiten auszuschöpfen.

Borrelien

Seit neuestem findet auch die durch heimische Zecken übertragene Borreliose Beachtung. Der Erreger *Borrelia burgdorferi* gehört zur gleichen Familie wie *Treponema pallidum*. Die Übertragung Mutter-Fetus ist entsprechend ähnlich. Eine spezifische Antikörper-Diagnostik bei der Schwangeren ist möglich.

Röteln

Bei Erstinfektion in der Frühschwangerschaft führt die Infektion in bis zu 60 % zu Fruchtschä-digungen. Die Antikörperbestimmung erlaubt eine Differenzierung zwischen Immunschutz, Noch-Empfänglichkeit und frischer Infektion.

Parvovirus (Ringelröteln)

Bei Erstinfektion der Mutter in der Schwangerschaft kann es zur diaplazentaren Übertragung des Parvovirus B 19 auf den Feten kommen. Die Latenzzeit zwischen Beginn der Infektion mit Knochenmarkbefall des Feten und

der fetalen Symptomatik beträgt bis zu 80 Tagen. In bis zu 20 % der Fälle kommt es zu einer fetalen Anämie, die bis zum Hydrops fetalis bzw. zum Abort führen kann. Der Infektions-nachweis erfolgt durch spezifische Antikörper-diagnostik.

Chlamydien

Die bisher wenig beachtete Chlamydieninfektion liegt bei bis zu 5% der Schwangeren vor. Für das Neugeborene besteht ebenfalls ein hohes Über-tragungsrisiko mit Konjunktivitis, Pneumonie und weiteren Folgeschäden. Ein Screening der Schwangeren ist daher angebracht (Direktnach-weis aus Cervix und Urethra mittels spezieller Abnahmeverfahren bzw. spezifische IgG- und IgA-Diagnostik aus Serum). Als Goldstandard hat sich inzwischen der PCR Nachweis von Chlamydien aus dem Urin etabliert, der eine deutlich höhere Sensitivität aufweist.

Cytomegalie (CMV)

Häufigste Virusinfektion in der Schwanger-schaft. Bei primärer Infektion (im Gegensatz zur Reaktivierung) besteht ein Risiko von bis zu 10% einer Fruchtschädigung. Die Differenzie-rung der Infektionsform (primär/reaktiv/Immuni-tät) ist durch spezifische IgG- und IgM-Antikörper möglich.

Gonokokken

Die Übertragung ist unter der Geburt möglich, eine Crede'schen Prophylaxe beim Neugebore-nen kann daher im Verdachtsfall durchgeführt werden. Die Untersuchung des Vaginalabstrichs vor der Geburt erfasst ggf. *Neisseria gonorrhoeae*, die o.g. Listerien wie auch B-Strepto-kokken.

Hepatitis B

Die Infektion findet fast ausschließlich unter der Geburt statt. Die so (in 50% der Fälle) aquirierte Hepatitis B verläuft häufiger chronisch mit den Risiken der Zirrhose-Bildung und Karzinom-folge. Bei HBs-Ag positiven Müttern oder bei präpartal unbekanntem Impfstatus ist daher die kombinierte Aktiv-Passiv-Impfung des Neuge-borenen notwendig.



Serologische Untersuchungen in der Schwangerschaft

HIV

Bei HIV-positiven Frauen erfolgt in ca. 10 % eine diaplazentare Übertragung des Virus. Diese kann bei vollständiger Transmissionsprophylaxe auf ca. 2 % reduziert werden. Dazu gehören eine risikoadaptierte antiretrovirale medikamentöse Therapie (ART) in der Schwangerschaft, eine elektive Sektio in der 37. SSW, eine i.V Zidovudingabe, eine adäquate Kreissaalversorgung des HIV-exponierten Neugeborenen und ein postnataler Stillverzicht.

Listerien

Der Erreger wird durch Milch- und Käseprodukte übertragen. Die Erkrankung verursacht unspezifische grippale Symptome bei der Schwangeren. Beim Feten kommt es häufig zum Fruchttod, aber auch zur Frühgeburt mit hoher Letalität. Eine Serologie ist möglich, aber unbefriedigend. Eine Anzüchtung der Listerien aus der Blutkultur der erkrankten Schwangeren sollte versucht werden. Die nicht seltene Besiedlung der Vagina mit Listerien ist vergleichsweise einfach zu diagnostizieren. Im positiven Fall besteht die Gefahr der Übertragung auf das Neugeborene mit dem Risiko einer Listerien-Meningitis.

Lues

Der Suchtest TPHA ist obligatorisch. Die heutige Labordiagnostik erlaubt mit weiteren Verfahren eine Differenzierung zwischen ausgeheilter Erkrankung, therapiebedürftiger Erstinfektion und therapiebedürftiger Reinfektion.

Streptokokken Gr. B

Eine vaginale Besiedlung liegt bei 10-20% der Schwangeren vor. Die Infektion des Neugeborenen verursacht in 1-2% die gefürchtete Streptokokken-Sepsis bzw. Streptokokken-Pneumonie. Die Therapie einer vorbestehenden vaginalen B-Streptokokkenbesiedlung sollte erst unmittelbar präpartal erfolgen, um eine Rückbesiedlung zu vermeiden.

Toxoplasmose

Bei einem nicht unerheblichen Durchseuchungsgrad und oft asymptomatischem Krankheitsverlauf (50%) ist die Diagnose nur serologisch zu stellen. Eine hohe Gefahr stellt die Erstinfektion im letzten Trimenon der Schwangerschaft dar, die zu irreparablen Schäden beim Feten führt. Der Umgang mit Katzen (Oozysten im Katzenkot) sowie der Genuss von rohem Fleisch (Tartar, Steaks) stellen ein allgegenwärtiges Infektionsrisiko dar. Dies sollte eine weitgefaßte Indikation zum serologischen Screening auf Toxoplasmose sein, zumal Konsequenzen aus der festgestellten Immunitätslage zu ziehen sind: Bei Noch-Empfänglichkeit ist ein striktes prophylaktisches Verhalten einzuhalten, behandlungsbedürftige Frauen sind zu therapieren.

Varizellen

Wegen der hohem Durchseuchung ist eine Primärinfektion in der Schwangerschaft selten. Bei fehlender Immunität kann die Infektion jedoch zur Fruchtschädigung führen (unter 2%). Da eine passive spezifische Immunisierung möglich ist, sollte der Immunstatus erhoben werden (spezifische IgG- und IgM-Bestimmung).



Impfungen

Impfungen

Zunehmende Reiseaktivitäten, ein allgemeiner Rückgang der Impfbeteiligung, erneutes Auftreten von Infektionskrankheiten wie der Diphtherie sowie evtl. Überimpfungen (z.B. bei Tetanus) stellen eine immer mehr in den Vordergrund tretende Indikation zur Überprüfung der individuellen Immunitätslage dar. Zusätzlich muss an ein Impfversagen (Non-Responder) und einen zeitabhängigen Titerabfall nach länger zurückliegenden Impfungen gedacht werden.

Serologisch sind Testverfahren bei den folgenden Erkrankungen grundsätzlich verfügbar, aber häufig nicht sinnvoll:

Diphtherie

Standardimpfung

Weniger als 50% der Erwachsenen haben schützende Antikörperspiegel. Zur Zeit ist eine dramatische Wiederkehr der Diphtherie in den Staaten der ehemaligen UdSSR und Südamerika zu erleben. Eine Überprüfung des Titers ist bei unklarer Immunitätslage sinnvoll.

FSME

Reiseimpfung, Indikationsimpfung für Forstarbeiter

Endemiegebiete für FSME sind Bayern, Baden-Württemberg, Österreich, Polen, Tschechien, Slowenien, Rußland, Ungarn, Finnland und Schweden. Forstbeamte und Jäger sind beruflich besonders exponiert. Eine Impfkontrolle ist nicht möglich.

Gelbfieber

Reiseimpfung

Eine Titerkontrolle ist nicht sinnvoll, wahrscheinlich lebenslange Immunität.

Haemophilus influenzae-B (Hib)

Standardimpfung

Vor Einführung der Impfung waren ca. ein Drittel aller bakteriellen Meningitisfälle im Kindesalter durch Haemophilus influenzae (Hib) bedingt; die Impfung wird von der Ständigen Impfkommision (STIKO) empfohlen. Bei funktioneller oder traumatischer Asplenie (Milzverlust) sollte ebenfalls gegen Hib geimpft werden. Eine Impfkontrolle ist nicht möglich.

Hepatitis A

Reiseimpfung, Indikationsimpfung für Kanalarbeiter

Die aktive Impfung steht seit 1992 zur Verfügung. Der Impfschutz hält voraussichtlich 5-10 Jahre an. Eine Bestimmung des Immunstatus vor einer geplanten Hepatitis-A-Impfung ist wegen uneinheitlicher Immunitätslage bei Personen, die vor 1950 geboren sind, anzuraten. Mitarbeiter der Stadtwerke (Abwasserkanäle, Kläranlagen) sowie medizinisches Personal, insbesondere Kinderkrankenschwestern, sind beruflich besonders exponiert. Eine Überprüfung des Titers ist bei unklarer Immunitätslage sinnvoll.

Hepatitis B

Standardimpfung, Indikationsimpfung

Die Impfung ist indiziert bei Menschen mit erhöhtem Hepatitis-B-Risiko. Hierzu zählen vor allem auch Kinder, da chronische Verläufe bei Erkrankung in der Kindheit häufiger auftreten. Daher wird die Impfung nach STIKO im 2. und 11. bis 14. Lebensmonat als Teil des Standardimpfplans empfohlen.

Eine Kontrolle der Impfung zur Bestimmung der Impfschutzdauer und des Impferfolges (Non-Responder) ist indiziert. Untersucht wird der Anti-HBs-Titer.

Humane Papillomaviren

Standardimpfung für Mädchen 2 und 13 Jahre

Eine Impfkontrolle ist nicht möglich.

Influenza

Standardimpfung für Erwachsene älter 60 Jahre

Eine Titerkontrolle ist möglich, aber nicht sinnvoll.

Masern

Standardimpfung

Die Impfung wird bei Kindern meist als Kombinationsimpfung von Mumps, Masern und Röteln durchgeführt. Sie ist indiziert bei nichtimmunen Erwachsenen bei Verdacht auf erhöhte Masernexposition (Pädiatrie, Kindergärten usw.), eine Passiv-Impfung ist erhältlich.

Bei einer Impfquote von über 90 Prozent in Deutschland sollen die Masern laut Weltgesundheitsorganisation (WHO) bis 2010 eliminiert sein, durch eine geringe Impfkompianze kommt



Impfungen

es hingegen - zuletzt im Jahr 2006 - zu größeren Masern-Ausbrüchen auch in Nordrhein Westfalen. Eine Überprüfung des Titers ist bei unklarer Immunitätslage sinnvoll.

Mumps

Standardimpfung

Siehe Masern (Kombinationsimpfung), Passiv-Impfung nicht erhältlich. Eine Überprüfung des Titers ist bei unklarer Immunitätslage sinnvoll.

Pertussis

Standardimpfung

Bei einer z.Zt. bestehenden Durchimpfungsrate von ca. 50 % hohe Zunahme der Keuchhustenmorbidity und -mortalität. Eine Titerkontrolle ist möglich, aber nicht sinnvoll.

Pneumokokken

Standardimpfung für Kinder und Erwachsene älter 60 Jahre sowie asplenische Patienten

Eine Titerkontrolle ist bei unklarer Immunitätslage zu erwägen.

Polio

Standardimpfung

Eine Titerkontrolle ist bei unklarer Immunitätslage zu erwägen.

Röteln

Standardimpfung

Die Impfung wird bei Kindern immer als Kombinationimpfung von Mumps, Masern und Röteln durchgeführt. Alle Frauen im gebärfähigen Alter sollten auf Immunität gegen Röteln (EIA-IgG) untersucht werden. Bei Impfung ist eine Kontrolle nach 8 bis 10 Wochen indiziert, eine Passiv-Impfung ist nicht erhältlich.

Rotavirus

Wahlimpfung

Die Rotaimpfung für Kinder, vor Jahren wegen Invaginationen vom Markt genommen, ist wieder verfügbar. Die jetzt eingesetzten Impfstoffe enthalten lebende, abgeschwächte Rotavirus-Stämme. Die Impfung wird so früh wie möglich empfohlen, da Rotavirus-bedingte Brechdurchfälle meist zwischen dem 6. und 24. Lebensmonat auftreten. Eine Impfkontrolle ist nicht möglich.

Tetanus

Standardimpfung

Bei zu häufigen Tetanusimpfungen besteht die Gefahr von Überempfindlichkeitsreaktionen (Überimpfung), daher ist eine Titerkontrolle bei unklarer Immunitätslage zu erwägen.

Tollwut

Indikationsimpfung Tierärzte, Jäger, Forstarbeiter

Eine Titerkontrolle ist bei unklarer Immunitätslage zu erwägen.

Typhus

Reiseimpfung

Eine Titerkontrolle zur Immunitätslage ist nicht sinnvoll.

Varizellen

Standardimpfung

Die Impfung ist bei nicht-immunen Patienten, für die eine Varizellen-Infektion ein hohes Risiko darstellt (Leukämien, immunsupprimierende Therapien, Immundefekte) indiziert und gehört zum STIKO-Standardimpfplan für alle Jugendlichen im Alter von 9 bis 17 Jahren ohne Erkrankungsanamnese. Die Kontrolle des Impferfolges ist ratsam, Passiv-Impfungen sind erhältlich. Eine Überprüfung des Titers ist bei unklarer Immunitätslage sinnvoll.

Eine Kontrolle des Impfschutzes bei Cholera und japanischer Enzephalitis ist zur Zeit nicht möglich, die Tuberkulose-Impfung wird von der WHO/STIKO nicht mehr empfohlen.



Mikrobiologie

Mikrobiologie

Mikroskopische Untersuchungsverfahren

Nativpräparate

Deckglaspräparate

Man gibt mit der ausgeglühten Platinöse einen Tropfen des zu untersuchenden keimhaltigen Materials auf die Mitte eines gut gereinigten, fettfreien Objektträgers und legt (luftblasenfrei) ein Deckglas auf. Das Präparat wird sofort, erst mit dem stärksten Trockenobjektiv (Übersicht, 40:1), dann mit der Ölimmersion (100:1) durchgemustert. Bei fast geschlossener Aperturblende ist die Gestalt zu beurteilen.

Vitalfärbung

Morphologisch differenzierte Mikroorganismen wie Pilze und Protozoen lassen ihre verschiedenen morphologischen Strukturen besser erkennen, wenn man der Suspensionsflüssigkeit einen Farbstoff zugibt. Für Pilze verwendet man Laktophenol-Blau-Lösung und für Protozoen und deren Zysten eine Jodlösung. Dabei stellen sich die Kerne braun und das Cytoplasma zitronengelb bis hellbraun dar.

Mikroskopie: Durchmusterung mit Trockenobjektiv 40:1, anschließend mit dem Ölimmersionsobjektiv 100:1.

Hängender Tropfen

Im hängenden Tropfen werden Beweglichkeit und Morphologie der Bakterien beurteilt.

Technik: Die Vertiefung eines Hohlsliff-Objektträgers wird mit Vaseline umrahmt (Haftmittel). Auf ein Deckgläschen wird mit einer sterilen Öse ein Tropfen des Untersuchungsmaterials (junge Flüssigkultur) gebracht. Der mit Vaseline versehene Objektträger wird nun so auf das Deckgläschen gedrückt, dass dieses an der Vaseline haften bleibt, ohne dass der Tropfen den Objektträger berührt. Der Objektträger wird jetzt schnell umgedreht, so dass der Tropfen innerhalb des Hohlsliffs am Deckgläschen frei hängt.

Mikroskopie: Mit einer kleinen Vergrößerung (10:1 Trockenobjektiv) wird der Rand des Tropfens eingestellt (am Rand ist die Dicke der Flüssigkeitsschicht am geringsten, kann also leichter

durchmikroskopiert werden), dann erfolgt die Betrachtung mit der Ölimmersionsobjektiv.

Die echte Beweglichkeit zeichnet sich durch Ortsveränderung und Richtungsänderung aus und muss von der Brownschen Molekularbewegung unterschieden werden („Zittern“ auf einer Stelle).

Tuschepräparat

Das Tuschepräparat ist eine Negativdarstellung der Bakterien, d. h. die Bakterien erscheinen als Aussparungen auf dem homogenen Tuscheuntergrund. Diese Methode empfiehlt sich insbesondere zum Nachweis der Kapsel. Da die Kapselsubstanz den Farbstoff nicht aufnimmt, erscheint sie als farblose Aussparung im Tusche-film, der den Zelleib umgibt.

Technik: Auf das Ende eines völlig fettfreien Objektträgers setzt man einen Tropfen Tusche auf, daneben einen kleinen Tropfen des zu untersuchenden Materials. Die beiden Tropfen werden vermischt und wie ein Blutausschlag dünn ausgestrichen. Präparat lufttrocknen lassen.

Mikroskopie: Zur Übersicht Trockenobjektiv 40:1, danach Ölimmersionsobjektiv.

Gefärbte Präparate

Herstellung von Präparaten

a) Sofortpräparat

Tupfer in der Mitte eines vorher abgeflämmten Objektträgers abrollen bzw. flüssiges Material auftropfen und lufttrocknen lassen.

b) Kulturpräparat (bzw. sehr zähflüssiges Material):

Eine Kolonie bzw. einen Tropfen des Untersuchungsmaterials in einem Tropfen 0,9 % iger NaCl-Lösung suspendieren und in dünner Schicht auf dem Objektträger ausgebreitet, lufttrocknen lassen.

Fixierung

Für den mikroskopischen Erregernachweis im gefärbten Präparat muss vorher fixiert werden. Die Fixierung bewirkt Denaturierung und Koagulation von Proteinen, die dadurch auf dem Objektträger haften und so während des Färbeprozesses nicht abgespült werden können.

A. Monochrome Färbungen (Übersichts-, Orientierungs-, SUCHFÄRBUNG)



Mikrobiologie

Der Farbstoff lässt sich bei monochromen Färbungen sehr leicht mit verdünntem Alkohol wieder entfernen; man kann ohne weiteres eine Spezialfärbung zur Differenzierung der Keime anschließen.

Methylenblaufärbung

Färberezept:

1. Luftgetrockenes, hitzefixiertes Präparat 1 min mit Löffler's Methylenblaulösung bedecken (dicke Präparate etwas länger).
2. kurz mit Leitungswasser abspülen.
3. Zwischen Fließpapier vorsichtig trocknen.

Mikroskopie: Ölimmersionsobjektiv 100 : 1.

Karbolfuchsinfärbung

Färberezept:

1. Luftgetrockenes, Hitzefixiertes Präparat 1-2 min mit Karbolfuchsinlösung bedecken.
2. mit Leitungswasser kurz abspülen.
3. Zwischen Fließpapier vorsichtig trocknen.

Mikroskopie:

Ölimmersionsobjektiv 100 : 1. Die Färbung dient der Darstellung der Morphologie zarter Bakterien (Karbolfuchsin erzielt einen Quellungseffekt).

Anwendung bei Verdacht auf Angina Plaut-Vincenti!

B. Polychrome Färbungen

Polychrome Färbungen sind kombinierte Färbungen, bei denen nach einer Grundfärbung zur Kontrastierung anderer Bakterien bzw. bestimmter Bakterienstrukturen oder Zellelementen eine weitere Färbung angeschlossen wird.

Gramfärbung

Die Gramfärbung lässt eine Einteilung der Bakterien hinsichtlich des Aufbaues Ihrer Zellwand in gramnegativ und grampositiv zu. Diese Einteilung hat sich von großem Nutzen für die medizinische Bakteriologie erwiesen, da grampositive und gramnegative Bakterien sich hinsichtlich ihrer Pathogenität und Antibiotikaempfindlichkeit unterscheiden. Daneben gibt es aber auch einige Bakterien, die sich gramlabil darstellen.

Färberezept:

1. Luftgetrockenetes (evtl. neben der Flamme), hitzefixiertes Präparat 1 Minute mit Karbolgen-

tianaviolett oder Kristallviolett bedecken (Fixierung an Unterseite des OT. Denaturierung der Proteine).

2. Mit Leitungswasser abspülen
3. 1 min beizen mit Lugol'scher Lösung
4. Mit Leitungswasser abspülen
5. Differenzierung in 96% igem Alkohol Dazu wird mehrfach mit 96% igem Alkohol entfärbt bis keine Farbwolken mehr abgehen.
6. Abspülen
7. 1 min Gegenfärben mit wässriger Fuchsinlösung
8. Abspülen und lufttrocknen lassen.

Mikroskopie: Ölimmersionsobjektiv 100 : 1

Grampositive Bakterien sind blauviolett, gramnegative rot. Beurteilt werden Farbe, Morphologie, Lagerung, Größe.

Prinzip: Bei der Färbung mit Karbolgentianaviolett und Beizung mit Lugol'scher Lösung entsteht in der Zelle ein Jod-Farbstoff-Komplex, der bei gram-positiven Keimen unter der Einwirkung eines Differenzierungsmittels (Alkohol) aufgrund der zahlreichen, miteinander vernetzten Peptidoglycanschichten in der Zelle festgehalten wird; in diesem Fall behalten die Mikroorganismen den blauen Farbkomplex.

Bakterien, deren Zellwand demgegenüber nur über eine dünne Mureinschicht verfügt, geben den violetten Farbstoff unter Alkoholeinwirkung wieder ab. Bei der nachfolgenden Gegenfärbung mit wässrigem Fuchsin nehmen die Keime das Fuchsin auf und erscheinen rot (gramnegativ).

Die Färbung ist aber nicht nur von der Struktur der Zellwände abhängig, sondern wird zusätzlich durch das Alter der Kultur, den Vitalitätszustand des Organismus und die Übung/Erfahrung des Untersuchers beeinflusst. Unter ungünstigen Bedingungen können deshalb grampositive Bakterien gramnegativ erscheinen und umgekehrt.

Kinyoun-Färbung

Mykobakterien besitzen eine lipidreiche Zellwand, die ihnen die charakteristische Säurefestigkeit verleiht. Darunter versteht man die Eigenschaft der Mykobakterien einen einmal aufgenommenen Farbstoff trotz Säurebehandlung zu behalten.



Mikrobiologie

Färberezept:

1. 1 Tropfen Material in einem Tropfen Rinderserum verreiben.
2. Präparate in der Steril-Werkbank trocknen lassen.
3. Hitzefixieren (10 x durch die Flamme ziehen).
4. 3 min Kinyoun-Lösung einwirken lassen (das basische Fuchsin färbt alle Bakterien, durch Phenol wird die Färbung unterstützt).
5. Mit Leitungswasser gründlich abspülen.
6. 2 Minuten Gabett-Lösung einwirken lassen (Schwefelsäure entfärbt fast alle Bakterien, nur Mykobakterien lassen sich durch Säure nicht entfärben, die Begleitkeime nehmen die Kontrastfarbe Methylenblau auf).

Mikroskopie: Ölimmersionsobjektiv 100:1
Säurefeste Bakterien sind rot dargestellt, nicht säurefeste Bakterien und Umgebung sind blau.
100 Blickfelder bei einer 1000-fachen Vergrößerung bewerten und die Morphologie der säurefesten Stäbchen beurteilen.

Sporenfärbung

Manche grampos. Bakteriengattungen sind in der Lage aus der teilungsfähigen Normalform eine Dauerform (Endospore) mit extrem herabgesetztem Stoffwechsel zu entwickeln. Die Sporenbildung wird bei ungünstigen Milieubedingungen (Nährstoffmangel, Anreicherung von Stoffwechselendprodukten, u.a.) ausgelöst. Die Sporen sind gegen Hitze, UV-Strahlung u.a. resistent.

Lage und Form der Sporen in der Mutterzelle können zur Differenzierung herangezogen werden.

Färberezept:

1. Präparat lufttrocknen und anschließend hitzefixierten
2. 1 min mit 5%iger Malachitgrünlösung unter Erhitzen bis zur Blasenbildung färben.
3. 10 sek wässern.
4. 15 sek mit 0,5%iger Safraninlösung gegenfärben.
5. Mit Leitungswasser abspülen.
6. Lufttrocknen lassen.

Mikroskopie: Ölimmersionsobjektiv 100 : 1 Die Sporen erscheinen grün im rot-braunen Sporangium.

Neisser-Färbung

Dient der Identifizierung bzw. dem Nachweis von *Corynebacterium diphtheriae* (nachgewiesen werden Polkörperchen). Bei entsprechendem pH-Wert werden Methylenblau und Kristallviolett in der Polkörperchenstruktur, aber nicht im Bakterienleib gebunden. Chrysoidin (Gegenfärbung) wird vor allem vom Bakterienleib aufgenommen. Die Polkörperchen stellen sich deshalb schwarz-blau in einem zart gelb-braun gefärbten Bakterienleib dar.

Farblösungen:

Neisser-I-Lösung:

Essigsäures Methylenblau 2 Vol

Kristallviolett 1 Vol

Neisser-II-Lösung:

Chrysoidinlösung

Färberezept:

1. Lufttrockenes, hitzefixiertes Präparat 30 sek mit Neisser-I-Lösung bedecken.
2. kurz mit Leitungswasser abspülen
3. mit Lugolscher-Lösung 5 sek färben
4. kurz mit Leitungswasser abspülen
5. mit Lösung II (Chrysoidinlösung) 5 min färben.
4. Farbstoff abgießen und zwischen Filterpapier trocknen lassen.

Mikroskopie: Ölimmersionsobjektiv 100 : 1

Man erkennt gelb angefärbte Stäbchen mit dunkelbraunschwarzen Polkörperchen, die teilweise auch in der Mitte gelegen sind. Bei den Polkörperchen oder „Babes-Ernst-Körperchen“ handelt es sich um eine Volutin-Speicherung.

Kulturelle Untersuchungsverfahren

Allgemeine Kulturbedingungen

Bakterien und Pilze können in der Regel mit relativ einfachen Mitteln in chemisch mehr oder weniger definierten Nährmedien wachsen. Obligat intrazelluläre Bakterien benötigen zur Vermehrung lebende Zellen.

Gebräuchliche Grundsubstanzen der Nährmedien sind:

Peptone: Stickstoffquelle. Spaltprodukte tierischer und pflanzlicher Eiweiße. Sie setzen sich aus verschiedenen stickstoffhaltigen Komponenten einschließlich der Aminosäuren zusammen und dienen deshalb als Stickstofflieferant für Mikroorganismen mit unterschiedlichsten Nährstoffansprüchen.



Mikrobiologie

Fleischwasser: Eiweißquelle. Dehydriertes Konzentrat von wässrig abgekochtem mageren Rindfleisch (enthält unter anderem Kreatinin, Xanthin, Harnstoff, Glutamin, Glycogen, Hexosephosphat).

Hefeextrakt: autolytierte Hefezellen, reich an Wachstumsfaktoren und Vitaminen des B-Komplex

NaCl (osmotischer Ausgleich) u. a. Puffersalze (z. B. Phosphate, Karbonate zur Stabilisierung des pH-Wertes)

Zusammen mit Kohlenhydraten und Glykosiden, die eine leicht verwertbare Kohlenstoff- und Energiequelle darstellen, ergeben die o.g. Substanzen in Aqua dest. gelöst die Nährbouillon.

Feste Nährböden werden durch Zusatz von 1-2 % Agar-Agar oder 12-15 % Gelatine hergestellt. Agar-Agar wird aus Meeresalgen (Polysaccharid) hergestellt, schmilzt bei etwa 95°C und erstarrt bei 45°C.

Gelatine findet nur noch in Einzelfällen Verwendung (Prüfung auf Gelatinasebildung), da sie bereits bei 26 – 30°C schmilzt.

Einige besonders anspruchsvolle Bakterien benötigen für ihre Vermehrung zusätzlich noch Blut oder Serum im Nährmedium.

Für die Kultivierung von Neisserien und hämophilen Keimen, wird der Blutagar vor der Herstellung von Blutplatten auf 75-80 °C erhitzt. Man erhält dann den Kochblutagar oder „Schokoladenagar“.

Man unterscheidet folgende Nährmedien:

Kultivierung in flüssigen Nährmedien

Flüssige Nährmedien dienen insbesondere der Anreicherung von Mikroorganismen, die im Untersuchungsmaterial nur in geringer Menge vorkommen. Für die weitere Differenzierung ist aber immer ein Ausstrich auf festen Nährmedien erforderlich, um zu überprüfen, ob es sich um eine Reinkultur handelt. Anhand des Wachstums in der Flüssigkultur sind schon erste Rückschlüsse auf den enthaltenen Keim möglich, z. B. bei diffuser Trübung (bewegl. Bakterien wie Enterobakterien), Kahmhaut (obligat aerobe Bakterien wie Pseudomonaden, Nocardien); einzelne körnige Zellaggregate (Staphylokokken). In flüssiger Kultur können zudem charakteristi-

sche Merkmale wie Gasbildung gut geprüft werden.

Kultivierung auf festen Nährböden

Feste Universalnährböden dienen in erster Linie der Herstellung und Überprüfung von Reinkulturen. Um die Koloniemorphologie beurteilen zu können, müssen die Materialien so ausgeimpft werden, dass sich einzelne Kolonien entwickeln. Dazu dient der sogenannte Drei-Ösen-Ausstrich. Da auf Universalnährböden eine Vielzahl verschiedener Mikroorganismen wachsen, eignen sie sich weniger zum gezielten Nachweis pathogener Arten aus Materialien mit mikrobieller Flora. Für diesen Zweck werden Spezialmedien eingesetzt, die das Wachstum unerwünschter Bakterien unterdrücken (Selektivmedien). Die Vermehrung der gesuchten Arten fördern (Elektivmedien) oder biologische Unterschiede innerhalb der wachsenden Mischflora erkennbar machen (Differentialmedien).

Universalnährböden

Dabei handelt es sich um Nährböden, die für viele verschiedene Mikroorganismen geeignet sind und ein entsprechend komplexes Nährstoffangebot enthalten. Der pH-Wert der Nährmedien sollte zwischen 7,2 und 7,6 liegen. Die Bebrütungstemperatur der meisten pathogenen Bakterien liegt im Bereich der menschlichen Körpertemperatur (36°C).

Blutagar: optimales Nährmedium für fast alle Bakterien.

Man erkennt Kolonieform, Koloniegröße, α - und β -Hämolyse.

Kochblut-Agar: sehr nährstoffreiches Medium, das sich auch zur Kultivierung von Hämophilus und anspruchsvollen Neisserien eignet.

Müller-Hinton-Agar: Müller-Hinton-Agar ist das Referenzmedium zur in vitro Empfindlichkeitstestung. Zur Empfindlichkeitsprüfung anspruchsvoller Bakterien wie z. B. Streptokokken, wird dem Medium 5 % Schafblut zugesetzt.

Anreicherungsmedien (Elektivmedien)

Bei Beimpfung einer Nährbrühe mit einem Bakteriengemisch kommt es zu einer Konkurrenz um die Nährstoffe und die schneller wachsende Art würde sich durchsetzen. Durch Zu-

Mikrobiologie

gabe von Hemmstoffen, Veränderung des pH-Wertes oder der Kulturbedingungen kann man die Bedingungen so ändern, dass sich auch ansonsten benachteiligte Arten durchsetzen können. Beispiele sind:

Selenit-Brühe: dient der Anreicherung von Salmonellen aus Stuhlproben

Kälteanreicherung: Inkubation bei 4°C zur Anreicherung von Listerien

Mycoplasmen-Nährlösung: enthält zur Unterdrückung anderer Bakterien Penicillin und/oder Thalliumazetat

Selektivnährböden

Entsprechend dem oben genannten Prinzip werden auch bei festen Nährböden verschiedene Inhibitoren zugesetzt. Kochsalz-Mannit-Agar: hoher Kochsalzgehalt zur Anreicherung von Staphylokokken

McConkey-Agar: hemmt das Schwärmen von Proteus-Stämmen; Kristallviolett unterdrückt das Wachstum von grampositiven Bakterien.

Sabouraud-Agar mit Chloramphenicol: durch das saure Milieu und den Zusatz von Antibiotika wird das Wachstum von Bakterien unterdrückt und Pilze aus bakteriell stark verunreinigten Proben werden angezüchtet.

Löwenstein-Jensen und Stonebrink-Medium: Malachitgrün unterdrückt das Wachstum anderer grampositiver Bakterien zugunsten von Mykobakterien

Martin-Lewis-Medium: enthält Wachstumsfaktoren, die das Wachstum pathogener Neisserien fördern und verschiedene Antibiotika, die das Wachstum der Flora unterdrücken.

Columbia-CNA-Agar: Blutagar, der durch den Zusatz von Colistin und Nalidixinsäure selektiv für grampositive Bakterien ist.

Differentialnährböden

Mit Hilfe von Differenzierungsmedien werden bestimmte, diagnostisch wichtige, physiologische Leistungen geprüft und durch zugesetzte Indikatorreagenzien sichtbar gemacht. Häufig handelt es sich um kombinierte Differential- und Selektivmedien, die eine bestimmte Gruppe von

Mikroorganismen selektiv anwachsen lassen und gleichzeitig innerhalb der gewachsenen Arten unterscheiden (Bsp. Chromagar für MRSA, Salmonellen, Candida u. a.)



Verimpfung von Material

Bei der Verimpfung von Material muss das Risiko von Verunreinigungen minimiert werden: Die eine Hand erfasst mit Daumen und Zeigefinger das Röhrchen, die andere Hand ergreift den Halter der für die Verimpfung genutzt wird (Impföse) wie einen Bleistift, während sich der kleine Finger der gleichen Hand um Stopfen oder Kappe des Röhrchens legt und den Verschluss unter Drehen abzieht. Das Röhrchen wird dabei schräg gehalten, um die Möglichkeit der Luftverunreinigung zu vermindern und nach beendeter Verimpfung sofort (ggf. nach Abflammen des Glasrandes) verschlossen. Die Ösen bzw. Nadeln werden vor und nach der Beimpfung über dem Bundesbrenner ausgeglüht; sie müssen vor neuer Verwendung abkühlen.

Kulturverfahren für Anaerobier

Obligate Anaerobier können sich in Gegenwart von Sauerstoff nicht vermehren und werden häufig sogar durch Sauerstoff oder toxische Reaktionsprodukte abgetötet. Zur Kultivierung von Anaerobiern ist deshalb eine Gasatmosphäre erforderlich, aus der auf physikalischem, chemischem oder biologischem Wege Luftsauerstoff entfernt wurde. Zudem sollten die Kulturmedien ein niedriges Redoxpotential aufweisen. Häufig werden komplexe Universalnährböden wie BHI oder Blutagar verwendet, denen Reduktionsmittel wie Cystein, Na-Thioglycolat oder Ascorbinsäure zugesetzt werden.

Flüssige Anreicherungsmedien, die in hoher Schicht in Reagenzgläser abgefüllt wurden, werden an der Luft nur langsam von oben nach unten aufoxidiert. In tieferen Schichten ist somit



Mikrobiologie

ein Wachstum von Anaerobiern möglich. Durch Überschichtung mit fest werdendem Paraffin wird weiterer Luftzutritt unterbunden.

Für anaerobe Oberflächenkulturen werden meist sogenannte Anaerobiertöpfe verwendet. Diese werden mit Kulturschalen beschickt und die Sauerstoffspannung durch chemische Mittel bzw. Flutung mit einem sauerstofffreien Gasgemisch erniedrigt.

Bei der Diagnostik von Anaerobiern ist es besonders wichtig, dass die Proben zügig bearbeitet werden, damit die Keime nicht zu lange dem Luftsauerstoff ausgesetzt sind.

Keimzucht unter erhöhter CO₂-Spannung

Kapnophile und mikroaerophile Bakterien wachsen optimal unter erhöhter CO₂-Spannung.

Eine einfache Methode solche Bedingungen zu erreichen ist der sogenannte Kerzentopf. Dabei handelt es sich um ein luftdicht verschließbares Gefäß, in welches vor dem Aufsetzen des Deckels zusammen mit den Nährböden eine brennende Kerze gestellt wird. Diese verlöscht, wenn ein Teil des Luftsauerstoffes verbraucht und die CO₂-Spannung angestiegen ist.

Alternativ können gasdichte Brutschränke verwendet werden, die mit einem 10%igen CO₂-Luft-Gemisch begast werden.

Halb- und Vollautomatische Kultursysteme

Zur Arbeitserleichterung und Ergebnisbeschleunigung wird seit Jahren an der Entwicklung von Flüssigkulturverfahren gearbeitet, die für eine weitgehende Automatisierung der wichtigsten Arbeitsgänge geeignet sind.

Automatische Blutkultursysteme

Vollautomatische Blutkultursysteme haben den entscheidenden Vorteil, beimpfte Blutkulturen kontinuierlich auf Erregerwachstum überwachen zu können. Bei Vorliegen von Mikroorganismen werden durch deren Stoffwechsel die Nährstoffe im Kulturmedium verbraucht und CO₂ gebildet. Dieses reagiert mit einem im Flaschensensor enthaltenen Farbstoff. Eine Leuchtdiode projiziert Licht auf den Sensor. Das reflektierte Licht wird von einem Photodetektor gemessen. Je mehr CO₂ vorhanden ist, desto mehr Licht wird reflektiert. Die Rohdaten von dem Photodetektor werden an den Rackmikroprozessor gesendet,

wo die Positivanalyse durchgeführt wird. Positive Flaschen werden durch ein optisches und akustisches Signal angezeigt. Die in unserem Labor verwendeten Flaschen enthalten zudem Kunstharze, die zur Neutralisation von Antibiotika dienen.

Automatische biochemische Identifizierung

Die Identifizierung der Bakterien und Pilze erfolgt mittels biochemischer Reaktionen, die photometrisch gemessen und mit spezieller Software ausgewertet werden. Die Empfindlichkeitsbestimmung beruht auf der Rehydratisierung von Antimycotika durch Zugabe einer standardisierten Hefesuspension. Das Hefenwachstum wird durch den dem Testmedium zugegebenen AST-Indikator per Farbumschlag von blau nach rosa angezeigt.

Andere Systeme verwenden zur Identifizierung der Organismen chromogene und fluorogene biochemische Tests. Die mikrobielle Verwertung und der Abbau spezifischer Substrate werden anhand verschiedener Indikatorsysteme nachgewiesen. Das Wachstum der Bakterien wird durch kontinuierliche Messung der Bakterientrübung und der Indikatoränderung bestimmt. Zur Auswertung der MHK-Werte wird zusätzlich die Bakterienidentität mit verwendet:

Die niedrigste Konzentration eines Antibiotikums, bei der kein Bakterienwachstum festzustellen ist, wird als minimale Hemmkonzentration (MHK) bezeichnet. Die MHK-Werte werden anschließend entsprechend der **CLSI** (Clinical and Laboratory Standards Institute, USA) interpretiert. Zusätzlich werden für die Erstellung des endgültigen Resistenzergebnisses **Expert-Regeln** und der Nachweis von **Resistenzmechanismen** berücksichtigt.

Die Panels werden mit einer Bakterien suspension inokuliert, die einem McFarland von 0.5 oder 0.25 entspricht. Wird mit einem McFarland 0.25 gearbeitet, muss man berücksichtigen, dass hiermit nicht alle Bakterienarten bearbeitet werden können. Die Panels werden online in das Laborprogramm übertragen.

MALDI-TOF

MALDI-TOF (Matrix Assisted Laser Desorption/Ionization Time-of Flight) erlaubt die Identifizierung von Bakterienarten.



Mikrobiologie

tifizierung und Differenzierung von Mikroorganismen bis auf die Subspeziesebene. Dabei werden die kultivierten Bakterien oder Pilze mit einer organischen Matrix gemischt und mit einem Laser beschossen. Die erhaltenen Peptid-Massenspektren werden als Computerdiagramm visualisiert und in einer Datenbank abgeglichen und identifiziert.

Identifizierung von Bakterien

Äskulin-Spaltung bei Enterokokken

Dient der Differenzierung von Enterokokken (D-Streptokokken)

Der fragliche Stamm wird in Äskulinbouillon geimpft und 24 h bei 36°C bebrütet. Im positiven Fall wird Äskulin in Äskuletin gespalten. Äskuletin verbindet sich mit dem im Medium enthaltenen Ammoniumeisen-Citrat zu einem braunschwarzen Komplex.

Optochin-Test

Der Optochin-Test wird zur Abgrenzung von *S. pneumoniae* von anderen vergrünend wachsenden Streptokokken eingesetzt.

Bei einer mit Pneumokokken beimpften Blutplatte entsteht nach Bebrütung um das aufgelegte Optochinblättchen (Äthylhydrocuprein-hydrochlorid) eine breite Zone fehlenden Wachstums. Pneumokokken sind Optochin-empfindlich.

Koagulase

Der Nachweis dient der Abgrenzung von Koagulase produzierenden Staphylokokken gegenüber anderen Staphylokokken und Mikrokokken. Koagulase bindet Plasmafibrinogen, was zu einer Agglutination von Organismen oder einer Gerinnung des Plasmas führt. Es können zwei verschiedene Formen der Koagulase gebildet werden: freie und gebundene. Freie Koagulase ist ein extrazelluläres Enzym, die gebundene Koagulase (auch als Clumping-Faktor bezeichnet) bleibt mit der Zellwand des Organismus verbunden.

Latexagglutination

Hier werden die gebundene Koagulase und gleichzeitig das Protein A nachgewiesen. Protein A ist ein Pathogenitätsmerkmal von *S. aureus*-Stämmen und ist ein als Peptidoglykan in der Zellwand verankertes, zur Zelloberfläche gerichtetes Protein. Es besitzt eine hohe Affinität

zu den Fc-Fragmenten der Immunglobuline, insbesondere des IgG's, wobei die Fab-Fragmente frei bleiben. Methicillinresistente-Stämme (MRSA) besitzen häufig zusätzlich eine Kapsel, die den Nachweis von Protein A und Clumping-Faktor durch Maskierung verhindern kann. Das Reagenz enthält Latexpartikel, die mit Fibrinogen, IgG und monoklonalen Antikörpern gegen das Kapselpolysaccharid von *S. aureus* beschichtet sind. Wenn das Latexreagenz mit Staphylokokkenkolonien gemischt wird, die den Clumpingfaktor oder das Protein A besitzen, tritt eine Vernetzung auf, die zu einer sichtbaren Agglutination der Latexpartikel führt.

Röhrchenkoagulase

Mit dem Röhrchentest kann die freie und gebundene Koagulase nachgewiesen werden. Freie Koagulase ist ein extrazelluläres Enzym, das bei der Kultivierung des Organismus in Bouillon gebildet wird. Im direkten Röhrchentest wirkt die aus der Zelle gelöste Koagulase auf das Prothrombin im Koagulaseplasma und liefert ein dem Thrombin ähnelndes Produkt. Dieses Produkt wirkt dann auf das Fibrinogen und bildet ein Fibringerinnsel.

Camp-Test

B-Streptokokken produzieren eine thermolabile Substanz, die bei gleichzeitiger Anwesenheit von Staphylokokken- β -Hämolyysin in der Lage ist, Schaferthrozyten zu hämolysieren.

Bei B-Streptokokken zeigt sich im Bereich der durch das Staphylokokken- β -Lysin bedingten Lysezonen ein vollständig aufgehellter keilförmiger Bereich, dessen Spitze zum Staphylokokken-Impfstrich weist.

Ammenphänomen

Dient dem Nachweis von Hämophilus. Blutagarplatten enthalten zwar genügend freies Hämin (X-Faktor) aber nicht ausreichend V-Faktor (NAD) zum Wachstum von Hämophilus. Staphylokokken setzen NAD aus dem Blutagar frei, so dass Hämophilus in unmittelbarer Umgebung des Staphylokokken-Impfstriches wachsen kann.



Mikrobiologie

Oxidase

Der Oxidase-Test weist das Vorhandensein von Cytochromen aus der Atmungskette nach (O_2 als terminaler El.-Akzeptor). Beim Oxidasetest bewirken künstliche Substrate anstelle natürlicher Elektronen-Akzeptoren die Reduktion des Cytochromoxidase-Systems.

Katalasetest

Das eisenporphyrinhaltige Enzym Katalase wird von den meisten oxidasepositiven aeroben und fakultativ anaeroben Arten - mit Ausnahme der Streptokokken - gebildet. Es wandelt im Energiestoffwechsel gebildetes, bei Akkumulation toxisches Wasserstoffperoxid in Wasser und molekularen Sauerstoff um.

Etwas Koloniematerial auf einem Objektträger verreiben und einen Tropfen Reagenz (3%ige H_2O_2 -Lösung) auftropfen.

Positiver Ausfall: Entwicklung von Gasblasen

Lackmusmilch

Dient dem Nachweis der Gasbildung bei der Lactosespaltung. Ein Röhrchen mit Lackmusmilch wird mit dem zu testenden Stamm beimpft und die Lackmusmilch dann mit festem Paraffin überschichtet. Bei positivem Testverlauf (z. B. *Clostridium perfringens*) wird das Paraffin durch die Gasbildung hochgedrückt.

Untersuchungsmaterialien

Liquor

Verdacht auf Meningitis, neurologische Erscheinungen

Wegen irreversibler Schädigungen der Meningen müssen die Untersuchungen des Liquors besonders rasch erfolgen.

A) Bakterielle (außer tuberkulöser) Meningitis:

Liquor meist mehr oder weniger stark getrübt bis eitrig, starke Vermehrung der Granulozyten

B) Meningitis durch TBC oder durch Viren:

Liquor meist klar oder leicht getrübt, Zellzahl vermehrt, hauptsächlich Lymphozyten

Liquor ist normalerweise frei von Keimen.

Möglichst schneller Transport! (Absterben von Meningokokken)

Gang der Untersuchung:

Nach Eingang des Liquors im Labor wird zunächst die Menge (z. B. 0,5 ml) und das Ausse-

hen (klar, trüb, blutig, eitrig) beurteilt. Mit der Verarbeitung wird umgehend begonnen. Zunächst wird ein Zytopräparat angefertigt und nach Gram gefärbt. Der restliche Liquor wird bei ca. 700 x g zentrifugiert und der Überstand in ein neues Röhrchen überführt (z. B. für weitere Untersuchungen in anderen Abteilungen). Aus dem Sediment wird ein weiteres Gram-Präparat angefertigt und der kulturelle Ansatz angelegt.

Mikroskopisches GRAM – Präparat

Oft ermöglicht die mikroskopische Untersuchung schon eine vorläufige Diagnose. Positive Befunde werden dem behandelnden Arzt sofort mitgeteilt.

Ansatzschema:

Für den Ansatz werden zwei Columbia-Platten (CO_2 und anaerob), eine Kochblutplatte, eine Thioglycolat-Bouillon und ein Hemmstofftest benötigt. Bei Verdacht auf tuberkulöse Meningitis ist auf das Vorhandensein eines Spinnwebesgerinnsel zu achten, dass sich beim Stehen der Probe bei Zimmertemperatur oder im Kühlschrank über Nacht gebildet hat.

Bei Verdacht auf eine Meningitis-Infektion und mikroskopischem Nachweis von Bakterien, kann direkt aus dem Liquor ein Kapselantigennachweis mit Hilfe eines Latex-Testes durchgeführt werden. Der Latex-Test dient dem qualitativen Antigennachweis von Streptokokken Gruppe B, *Hämophilus influenzae* Typ B, *Streptococcus pneumoniae*, *Neisseria meningitidis* und *E. coli* K1.

Tonsillen-, Nasen-, Rachen- u. Mundabstriche

Hierbei lässt sich in der Regel eine Vielzahl von Bakterien nachweisen. Viele von ihnen gehören zur normalen Mund-Rachen-Flora.

Die Keimbesiedlung ist dabei abhängig von Nahrung und Mundhygiene.

Tupferabstrich unter Sicht von dem entzündeten Bereich abnehmen und Kontakt mit der gesunden Schleimhaut vermeiden. Um auch schwerer zugängliche Stellen zu erreichen ist ein flexibler Stieltupfer hilfreich.

Nach der Anfertigung eines Gram-Präparates werden folgende Platten beimpft:

Columbia (CO_2), Kochblut, Kochsalzmannit und Sabouroud.



Mikrobiologie

Ohrabstrich

Ohrmuschel desinfizieren, mögliche Krusten entfernen. Mit Hilfe eines Otoskops und eines dünnen Tupfers werden die auffälligen Stellen abgestrichen. Bei sehr trockenen Läsionen ist es sinnvoll, den Tupfer vorher anzufeuchten oder stattdessen abgeschabte Hautschuppen einzusenden.

Sputum, Bronchialflüssigkeit

Sputum ist Auswurf aus den tiefen Luftwegen. Aufgrund der häufig auftretenden Speichel Beimengung ist die Untersuchung oft wenig aussagekräftig. Um die Aussagekraft zu optimieren, ist es wichtig, einige Punkte bei der Entnahme zu beachten:

Es sollte morgens abgehustetes Sputum verwendet werden.

Patienten müssen über die richtige Gewinnung informiert werden.

Vor dem Abhusten sollte der Mund mehrmals mit Leitungswasser gespült und die Zähne geputzt werden.

Damit sich die Lunge gut entfalten kann und somit die Sputumproduktion angeregt wird, sollte vor dem Abhusten eine spezielle Atemtechnik angewendet werden: Tief ein- und ausatmen und nach jedem Einatmen für ca. 3-5 sek. den Atem anhalten. Dies wiederholt der Patient mehrmals.

Nun atmet der Patient erneut tief ein und Sputum kann abgehustet werden. Werden nur geringe Erregermengen erwartet, so ist es hilfreich, mehrere Proben von verschiedenen Zeitpunkten zu entnehmen und einzusenden.

Besser ist Material, das durch Bronchoskopie gewonnen wird, da Sputum praktisch immer mit Mundbakterien kontaminiert ist. Der Kulturanatz ist wie bei Rachenabstrichen.

Bewertung der Befunde:

Während Bronchialflüssigkeit öfters frei von Begeleitkeimen ist, erweist sich Sputum in der Regel als verunreinigt durch Keime der normalen Mund- u. Rachenflora. Als sicherstes Zeichen der Beimengung von Speichel gilt der Nachweis von vergrünenden Streptokokken. Mit Ausnahme weniger Erreger (Tb, Milzbrand) werden praktisch alle Bakterienspezies, die als Infektionserreger in Frage kommen, auch in den höheren Abschnitten des Respirationstraktes von gesunden Personen gefunden. Ihr Nachweis ist

deshalb, wenn sie nur in geringe Menge vorliegen, mit Zurückhaltung zu bewerten. Bei akuten Infektionen liegen die Erreger meist in größerer Menge vor, oft sogar in Reinkultur.

Eiter und Wundabstriche

Bei geschlossenen Infektionsprozessen sollte die Materialgewinnung vor der therapeutischen Inzision durch Punktion und Aspiration mit einer Spritze unter aseptischen Bedingungen erfolgen. Wegen der Möglichkeit einer Anaerobierbeteiligung sollte der Eiter in der für die Entnahme genutzten Spritze oder in einem speziell für Anaerobier geeigneten Transportmedium eingesandt werden. Bei Infektionen nach Tierbissen sowie Entzündungen in Schleimhautnähe ist mit Anaerobiern zu rechnen und dementsprechend zu behandeln: reduzierendes Transportmedium (Amies-Medium) verwenden.

Exsudate und Eiter aus offenen Wunden: Material mit einem sterilen Tupfer vom Wundgrund entnehmen. Dazu überschüssiges Sekret und oberflächliche Beläge entfernen. Bei der Auswertung ist zu beachten, dass Tupferabstriche von der Wundoberfläche häufig mit Bakterien aus der umgebenden Hautflora kontaminiert sind.

Gewebeproben, Biopsiematerial

Gewebeproben aus verschiedenen Organbezirken werden zur Vermeidung akzidenteller Verunreinigungen unverzüglich in sterile Gefäße gegeben und ohne Zusätze gut verschlossen und schnell ins Labor transportiert. Sehr kleine Gewebeproben sollten durch Zugabe von einigen Tropfen steriler Kochsalzlösung feucht gehalten oder auf die Oberfläche eines STUART-Transportmediums aufgebracht werden.

Urin

Eine exakte Gewinnung und Verarbeitung des Urins sind wichtige Voraussetzungen für die Beurteilung. Eine Kontamination kommt aufgrund der anatomischen Verhältnisse relativ häufig vor und erschwert das Untersuchungsverfahren. Daher ist es wichtig, dass der Patient über die richtige Entnahmetechnik und Transport unterrichtet ist. Bei Mittelstrahlurin kommt es häufig zur Verunreinigung mit Bakterien aus der Urethra, aus dem Präputialbereich oder aus dem

Mikrobiologie

Vaginaltrakt. Hände und Geschlechtsteile sollten vor der Gewinnung gründlich gereinigt werden. Die erste Urinportion kann für die mikrobiologische Untersuchung nicht genutzt werden, da hier noch Bakterien aus der Harnröhre beigemischt sind. Nachdem der Harnstrahl der ersten drei Sekunden verworfen wurde, werden ca. 20 ml in einem sterilen Gefäß mit breiter Öffnung ohne Unterbrechung des Harnstrahls aufgefangen. Von der Uringewinnung bis zum Ansatz sollten nicht mehr als 2 Stunden vergehen; ist dies nicht möglich, Probe kühl lagern.

Entnahme 3-5 Stunden nach der letzten Miktion (Morgengewinnung) vor antibiotischer Therapie oder 3 Tage nach Beendigung.

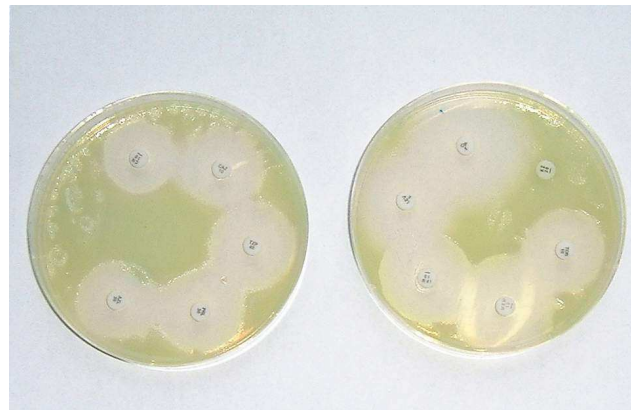
Ansatz: Der Urin wird vor der Verarbeitung gut durchmischt. Der Ansatz erfolgt aus unzentrifugiertem Urin. Zuerst wird ein Grampräparat angefertigt. Dazu wird ein Tropfen Urin auf einen Objektträger gegeben und nicht verteilt. Nachdem das Präparat getrocknet ist, wird es mehrfach durch eine Flamme gezogen und kann dann gefärbt werden. Eine Columbia- und eine MacConkey-Platte werden in der 3-Ösen-Technik beimpft. Zusätzlich wird eine weitere Columbia-Platte zur Keimzahlbestimmung angelegt. Die Platte wird halbiert und eine Hälfte mit einer kalibrierten Impföse, die ein Volumen von 10 µl fasst, beimpft. Die zweite Hälfte wird entsprechend mit 10 µl Urin einer 1:100 Verdünnung beimpft. Zusätzlich werden die Urin-Proben auf antibakterielle Hemmstoffe getestet.

Bei Urineintauchnährböden erfolgt die Beurteilung der Keimzahl semiquantitativ durch die Beurteilung des Cled-Agars auf Bakterienwachstum mit Hilfe der mitgelieferten Ableseschablone. Die Keimzahlangabe erfolgt von 10^3 bis $\geq 10^6$. Bei makroskopisch sichtbarem Bakterienwachstum wird eine Subkultur auf Columbia- und MacConkey in Form eines 3-Ösen-Ausstrichs angelegt.

Resistenzbestimmung

Eine antibiotische Therapie verspricht nur Erfolg, wenn das Antibiotikum gegen den Krankheitserreger wirksam ist bzw. keine Resistenz vorliegt. Die Empfindlichkeitsprüfung ist allerdings ein in vitro Verfahren, dessen Ergebnisse nur unter bestimmten Voraussetzungen auf den Menschen übertragen werden können.

Die Wirksamkeit von Antibiotika kann mit verschiedenen Methoden überprüft werden. Die am weitesten verbreitete Methode ist der Agardiffusionstest, bei dem ein mit dem zu testenden Antibiotikum getränktes Filterpapierscheibchen auf eine mit dem Keim beimpfte Agarplatte gelegt wird. Aus der Größe des Hemmhofs lassen sich Rückschlüsse auf die Empfindlichkeit des Bakteriums ziehen. Die Beurteilung der Hemmhöfe erfolgt nach der aktuellen CLSI (Clinical and laboratory standards institute).



Agardiffusionstest mit Hemmhöfen

Eine traditionelle Technik ist neben der Agardiffusion das Reihenverdünnungsverfahren. Mehrere „Röhrchen“ enthalten jeweils gleiche Volumina einer geeigneten Bouillon mit geometrisch verdünntem Gehalt des jeweiligen Chemotherapeutikums. Nach Beimpfung und anschließender Bebrütung wird anhand der Trübung festgestellt, bis zu welcher Konzentration noch Wachstum erfolgt. Die niedrigste Wirkstoffkonzentration, bei der makroskopisch kein Wachstum mehr feststellbar ist, wird als minimale Hemmkonzentration bezeichnet. Mit der Miniaturisierung wurde der Reihenverdünnungstest auch der Mechanisierung und Automation zugänglich.



Mikrobiologie

Bakterien, Parasiten, Pilze, Würmer

Gattung *Acinetobacter*

Stichworte

A. baumannii, Nonfermenter

Vorkommen

Acinetobacter-Arten sind in der Natur weit verbreitet und können sowohl in trockener als auch feuchter Umgebung lange überleben. Nach *P. aeruginosa* sind sie der zweithäufigste Nonfermenter in menschlichen Proben. Beim gesunden Menschen können sie gelegentlich auf der Haut vorkommen. Die für die Humanmedizin wichtigsten Arten sind *A. baumannii*, *A. lwoffii*, *A. haemolyticus*, *A. junii* und *A. johnsonii*.

Aussehen

pleomorphe (kokkoid-fädige) gramnegative Stäbchen

Eigenschaften/Pathogenitätsfaktoren

Vertreter dieser Gattung gehören zur Familie der Moraxellaceae. Aufgrund einer möglichen Multiresistenz und der Fähigkeit auf den meisten Oberflächen zu überleben, gewinnt diese Gattung zunehmend als Erreger nosokomialer Infektionen an Bedeutung.

Klinik

Acinetobacter verursacht ambulante und nosokomiale Pneumonien, v. a. bei beatmeten Patienten. Weitere Erkrankungen sind Urogenitaltrakt- und Wundinfektionen einschließlich Katheter-assoziiierter Infektionen, die sich auch zu einer Sepsis oder Endokarditis entwickeln können.

Diagnostik

Im Gram-Präparat erkennt man meist Diplokokken oder paarig gelagerte kurze Stäbchen. Die Zellen färben sich gramnegativ, entfärben sich jedoch häufig unvollständig. Die Kolonien sind auf MacConkey-Agar kleiner als die der Enterobacteriaceae und können farblos oder leicht rötlich sein. Charakteristisch ist das Fehlen von Oxidase und Nitratreduktase. *Acinetobacter* ist Katalase positiv.

Therapie

Die Therapie sollte sich nach dem Ergebnis der Resistenzbestimmung richten, da eine breite Antibiotikaresistenz möglich ist. Penicilline, Cephalosporine und Cotrimoxazol sind meist unwirksam. Ein großer Teil der Stämme ist gegen Imipenem, Gyrase-Hemmer oder Aminopenicillin- β -Lactamaseinhibitor-Kombinationen empfindlich.

Gattung *Brucella*

Stichworte

Brucellose, Maltafieber, Morbus Bang,

Vorkommen

Die Bakterien kommen insbesondere im Urogenitaltrakt von Rindern, Schweinen, Schafen und Ziegen vor. Daneben können sie in den Brustdrüsen und folglich der ausgeschiedenen Milch chronisch kranker Tiere nachgewiesen werden.

Aussehen

kurze gramnegative Stäbchen, z. T. intrazellulär

Klinik

Das klinische Bild der Brucellose ist sehr unterschiedlich und abhängig vom Erregertyp. Man unterscheidet zwischen subklinischem, akuten und chronischen Verlauf. Erste unspezifische Anzeichen sind Abgeschlagenheit, Kopf- und Gliederschmerzen, Unwohlsein und Schweißausbrüche. Im weiteren Verlauf wird eine charakteristische Fieberkurve mit normaler Morgen- und hoher (39-40°C) Abendtemperatur beobachtet. Begleitend können Gliederschmerzen, Erbrechen, Durchfall und Gewichtsverlust auftreten.

Probenmaterial

Blut, Liquor, Urin und Gewebeproben

Diagnostik

Cave: Bearbeitung nur im S3 Labor!

Das Untersuchungsmaterial wird in flüssige Medien eingebracht, in CO₂-Atmosphäre inkubiert und mehrfach ausgestrichen. Brucellen bilden auf festen Nährböden nach 3-5 Tagen kleine Kolonien, können Harnstoff hydrolysieren, Glukose und Lactose nicht spalten und sind Oxidase positiv.



Mikrobiologie

Therapie

Therapie der Wahl ist eine Kombination von Doxycyclin und Rifampicin. Kinder unter 8 Jahren erhalten anstelle von Doxycyclin Cotrimoxazol. Trotz wirksamer Antibiotika-Therapie kommt es häufig zu Rezidiven.

Gattung *Campylobacter*

Stichworte

Campylobacter jejuni/coli

Vorkommen

Campylobacter ist wie Salmonellen ein sehr häufiger bakterieller Durchfallerreger in Europa und kommt bei Mensch und Tier vor. *C. jejuni* ist insbesondere beim Geflügel und *C. coli* beim Schwein nachweisbar. Die Übertragung erfolgt in der Regel über kontaminierte Lebensmittel (rohes Fleisch, Milch, Trinkwasser). Große Ausbrüche wie bei Salmonellen sind selten, weil *Campylobacter*-Arten sich nicht in Lebensmitteln vermehren.

Aussehen

gramnegative, spiralig gebogene Stäbchen

Klinik

Campylobacter verursacht beim Menschen Enterokolitis mit wässrig-schleimiger, z. T. blutiger Diarrhoe. Die Inkubationszeit beträgt 2-5 Tage (typisch 3). Die Krankheit beginnt mit einem unspezifischen Krankheitsgefühl, Frösteln und Kopf- und Gliederschmerzen. Gelegentlich kann es zwei bis drei Wochen nach einer *Campylobacter*-Enteritis zu Spätfolgen wie reaktiver Arthritis oder Guillain-Barre-Syndrom kommen.

Probenmaterial

Stuhlproben

Diagnostik

Die Diagnose erfolgt durch direkten Antigenachweis (innerhalb von 24 Stunden) oder durch selektive Anzucht (Selektivagar, Bebrütung in mikroaerophilem Milieu 48 h bei 42°C) aus dem Stuhl. Die Kolonien sind flach und glänzend. *Campylobacter* ist Oxidase und Katalase positiv. Für die Speziesdifferenzierung wird die Hippurathydrolyse untersucht. Weitere Differenzierungsmerkmale, die *C. jejuni/coli* von den meis-

ten anderen Arten abgrenzen sind Urease, Nalidixinsäureempfindlichkeit und Cephalothinresistenz.

Therapie

In der Regel nicht erforderlich, da selbstlimitierender Verlauf. Makrolide und Gyrase-Hemmer sind meist gut wirksam, die Häufigkeit von Resistenzen nimmt jedoch zu, daher sollte bei Therapieindikation eine Resistenzbestimmung vorgenommen werden.

Gattung *Chlamydia*

Stichworte

Chlamydia trachomatis, *Chlamydia pneumoniae*, *Chlamydia psittaci*; STD, sexuell übertragbare Krankheiten

Vorkommen

Chlamydien waren lange Zeit nur als Erreger exotischer Erkrankungen und Zoonosen bekannt. Neue diagnostische Verfahren haben aber die Kenntnisse über diese Erregergruppe völlig verändert. Sie werden heute als wichtige ätiologische Faktoren bei genitalen und okulären Kontaktinfektionen angesehen.

Die wichtigsten Spezies der Gattung *Chlamydia* sind folgende:

1. *Chlamydia trachomatis* mit mehreren Serotypen

Erreger des **Trachoms**:

Das endemisch in Nordafrika, im mittleren Osten und Südostasien vorkommende und zur Erblindung führende Trachom wird durch die **Serotypen A, B und C** verursacht.

Erreger des **Lymphogranuloma inguinale**:

Das Lymphogranuloma inguinale wird durch die **Serotypen L-1, L-2 und L-3** hervorgerufen. Nach Primärläsion im Bereich der Geschlechtsorgane kommt es zu inguinalen Lymphknotenschwellungen.

Erreger der genital übertragenen **Schleimhaut-Chlamydiosen**:

Die für diese Infektion verantwortlichen **Serotypen D bis K** haben ihr Reservoir im Genitaltrakt von Frau und Mann. Die Infektion erfolgt primär stets von dort aus und verursacht bis zu 50% der „Nicht gonorrhöischen Urethritiden“ (NGU).



Mikrobiologie

2. *Chlamydia pneumoniae*

Verursacht akute und chronische Atemwegserkrankungen (Pharyngitis, Bronchitis und atypische Pneumonien). Der Erreger wird von Mensch zu Mensch übertragen. Krankheitsfälle häufen sich an Orten, wo viele Menschen beisammen sind, wie z.B. Schulen, Kindergärten und Krankenhäusern. Abwehrgeschwächte und Patienten mit schweren Gesundheitserkrankungen sind besonders gefährdet. Die Rolle von *C. pneumoniae*-Infektionen in der Pathogenese der Arteriosklerose ist noch nicht endgültig geklärt.

3. *Chlamydia psittaci*

Erreger der **Psittakose** (Infektionsquelle Papageienvogel), **Ornithose** (Infektionsquelle andere Vögel) und der **Katzenkrankheit**. Die **Pneumonien** beginnen plötzlich mit Schüttelfrost, hohem Fieber, trockenem Husten und Kopfschmerzen und können vereinzelt tödlich verlaufen.

Eigenschaften/Pathogenitätsfaktoren

Chlamydien sind sehr kleine, unbewegliche Bakterien, die sich aufgrund einer fehlenden Peptidoglykanschicht färbetechnisch als gramnegativ verhalten. Weil ihnen einige wichtige Stoffwechsellenzyme fehlen, sind sie „Energieparasiten“ und leben obligate intrazellulär. Sie sind jedoch gegen Antibiotika, die nicht in die Zellwandsynthese eingreifen, empfindlich.

Klinik

Urogenitale Infektionen mit *C. trachomatis* äußern sich in Beschwerden der ableitenden Harnwege und der Geschlechtsorgane mit Ausfluss, Urethritis, Kolpitis sowie deren Folgeerkrankungen wie reaktive Arthritiden, Reiter-Syndrom, Epididymitis, Prostatitis, Adnexitiden, Salpingitis sowie Sterilität von Mann und Frau. Die Infektionen des Auges entstehen bei Übertragung durch Wasser (Schwimmbadkonjunktivitis) oder durch Schmierinfektion vom Genitaltrakt aus. Bei den durch die Mutter bei der Geburt infizierten Neugeborenen kann eine Konjunktivitis sowie eine interstitielle Pneumonie auftreten. Akute, subakute oder chronische klinische Verläufe über Jahre sind bekannt und können oft nur serologisch nachgewiesen werden.

Atemwegsinfektionen werden in der überwiegenden Mehrzahl der Fälle durch *C. pneumoniae*

verursacht. Die Infektion ist durch grippeähnliche und z. T. mykoplasmaähnliche Symptome wie Halsschmerzen, Heiserkeit, Husten, Myalgien, Arthralgien und subfebrile Temperaturen charakterisiert. Man schätzt, dass etwa 10% aller Pneumonien und etwa 5% aller Bronchitiden durch *Chlamydia pneumoniae* bedingt sind. Viel seltener, insbesondere bei Kontakt mit Vögeln (Psittakose = Papageienkrankheit), ist *C. psittaci* die Ursache von meist schweren Pneumonien.

Diagnostik

Voraussetzung für eine sichere Beurteilung der Chlamydien-Präparate ist das Vorhandensein einer ausreichenden Anzahl von Zylinderepithelzellen im Abstrichmaterial. Als intrazellulär vorkommende Erreger können die Chlamydien nur dort nachgewiesen werden! Eiter, Schleim oder Ausfluss sind für Abstriche ungeeignet!

Urethralabstriche: Ein dünner Tupfer wird 2-4 cm in die Urethra eingeführt und zur Lösung der Epithelzellen unter leichtem Druck gedreht. Keine Blasenentleerung vor der Abstrichentnahme!

Cervikalabstriche: Vor der Probenentnahme wird die Portiooberfläche von Schleim und Ausfluss gereinigt. Dann wird ein Tupfer in den Cervixkanal eingeführt und dort kräftig etwa 5 Sekunden über die gesamte Oberfläche gedreht. Ziel ist die Gewinnung von Zylinderepithelzellen. Plattenepithelzellen sind nicht brauchbar!

Konjunktivalabstriche: Die Konjunktiva des Unterlides des infizierten Auges wird vor der Probenentnahme von vorhandenem Exsudat gereinigt. Dann wird ein Tupfer kräftig über die gereinigte Konjunktiva gedreht.

Die bisherigen direkten Nachweismethoden wie Immunfluoreszenz sind bei Populationen mit niedrigem Infektionsrisiko nur bedingt geeignet, da der positive Voraussagewert nur ca. 50% beträgt. Die PCR ist ein molekularbiologisches Verfahren zum Nachweis erregerspezifischer Nukleinsäuresequenzen. Die spezifischen genetischen Sequenzen werden künstlich so vermehrt, dass ein einziges DNS-Molekül nachgewiesen werden kann. Die extrem hohe Empfindlichkeit dieser Methode ermöglicht den Nachweis auch aus keimarmen Proben wie Urin, Ejakulat oder Douglaspunktat.



Mikrobiologie

Serologische Diagnostik: Getrennter Nachweis von *Chlamydia trachomatis*- und *pneumoniae*-IgG und -IgA Antikörpern aus dem Serum.

Therapie

Lokale Infektionen sollten 8-10 Tage behandelt werden, dagegen sollte sich die Behandlungsdauer bei „komplizierten“ Antikörper-positiven Fällen über 2-3 Wochen erstrecken. Die Behandlung kann mit Doxycyclin, Erythromycin oder Gyrasehemmern erfolgen. Die Bestimmung der Antikörper kann für eine effektive Verlaufskontrolle bei Patienten eingesetzt werden, die unter antibiotischer Therapie stehen.

Gattung Clostridium

Stichworte

Clostridium perfringens

Gasbrand

Clostridium tetani

Wundstarrkrampf

Clostridium botulinum

Botulismus

C. difficile

Pseudomembranöse Colitis

Vorkommen

Clostridien kommen ubiquitär vor, vor allem in Böden und im Verdauungstrakt von Menschen und Tieren. Sie wachsen mehr oder weniger streng anaerob, betreiben einen fermentativen Energiestoffwechsel und bilden hitzefeste Endosporen.

Aussehen

Clostridien sind grampositive, stäbchenförmige Bakterien. Sie können sich - mit Ausnahme von *C. perfringens* - aktiv bewegen, und zwar mit peritrich angeordneten Geißeln.

Die wichtigsten Spezies der Gattung Clostridium sind folgende:

1) *Clostridium perfringens*

Vorkommen

C. perfringens, der Erreger des Gasbrands, einer nekrotisierenden Haut- und Weichteilinfektion, vermehrt sich bei anaeroben Wundverhältnissen und Fremdkörpern in der Wunde. *C. perfringens* ist ein strikter Anaerobier, der jedoch durchaus in sauerstoffreicher Atmosphäre für einige Zeit

überlebt, und kommt natürlicherweise in Wasser, Staub und Lebensmitteln, aber auch im Darm von Mensch und Tier vor.

Klinik

Der Gasbrand ist immer zuerst eine klinische Diagnose! Es handelt sich um eine extrem schnell entstehende infektiöse Erkrankung, die als lokale Weichteilinfektion mit gasbildenden Clostridien von außerordentlicher Gefährlichkeit ist. Klinisch können sich Wundschwellungen mit Schmerzen, Krepitationen sowie Tachykardien mit Unruhe bis zum toxischem Delir zeigen.

Probenmaterial

Abstrich, Stuhl

Diagnostik

Mikroskopisch, Kulturell (und radiologisch)

Therapie

Neben chirurgischer Eröffnung der Wunde evtl. Amputation, Penicillin G oder Aminopenicilline, ggf. in Kombination mit Metronidazol oder auch Clindamycin, sowie Immunsereen sind Mittel der Wahl. Bei Gasbrand wird häufig eine hyperbare Sauerstofftherapie durchgeführt.

2) *Clostridium tetani*

Vorkommen

C. tetani ist der Erreger des Wundstarrkrampfes. Er wächst anaerob und bildet Endosporen. Sporen des Bakteriums finden sich ubiquitär. Bei seiner Vermehrung bildet *C. tetani* das Toxin Tetanospasmin, das die muskelsteuernden Nervenzellen schädigt. Die Inkubationszeit schwankt zwischen drei Tagen und drei Wochen.

Klinik

Die Erkrankung beginnt mit grippeähnlichen Symptomen, insbesondere mit Kopfschmerzen, Ermüdungserscheinungen und Muskelschmerzen. Durch die entstehende Kieferklemme (*Trismus*) kann der Mund nicht mehr geöffnet werden. Es resultiert durch die Kontraktion der Gesichtsmuskulatur der sog. Risus sardonicus, das sardonische Lachen. Im weiteren Verlauf der Erkrankung entsteht eine tonischen Muskelanspannung der langen Rückenmuskulatur (*Opisthotonus*), die zu schmerzhaften Überstre-



Mikrobiologie

ckungen der Wirbelsäule führt. Von diesen Muskelkrämpfen sind später auch Arme, Beine, Kehlkopf und Zwerchfell betroffen und bedingen unbehandelt den Tod durch Erstickung. Das Bewusstsein ist nicht beeinträchtigt, der Erkrankte erlebt sein Ende bei vollem Bewusstsein. Die Ansteckung von Mensch zu Mensch ist nicht möglich.

Probenmaterial
Abstrich

Diagnostik
Die Diagnose erfolgt im Tierversuch - Robbenstellung der Ratte nach Infektion.

Therapie
Die Therapie einer Infektion erfolgt – neben einer chirurgischen Wundsanierung – durch Antitoxin und Muskelrelaxantien.

Prophylaxe
Zur aktiven Immunisierung dient ein unwirksames Toxoid. Bei zu häufigen Tetanusimpfungen besteht die Gefahr von Überempfindlichkeitsreaktionen (Überimpfung).

3) *Clostridium botulinum*

Vorkommen
Clostridium botulinum, ein obligat anaerobes, grampositives, stäbchenförmiges Bakterium, kommt gewöhnlich im Erdreich vor. Die Infektion erfolgt durch verseuchte Lebensmittel (z.B. Konserven).

Klinik
C. botulinum bildet das Botulinumtoxin und hemmt die Erregungsübertragung von den Nervenzellen zum Muskel und verhindert damit die Kontraktion des Muskels. Die dadurch entstehende Erkrankung, Botulismus genannt zeigt zunächst typischerweise eine gastrointestinale Symptomatik mit Übelkeit, Erbrechen, abdominelle Krämpfe und Diarrhoe), durch die sich gleichzeitig oder später entwickelnde neurologische Symptomatik zeigen sich Doppelbilder, Mundtrockenheit sowie in unterschiedlichem Ausmaß eine absteigenden Schwäche der Extremitäten sowie der Atemhilfsmuskulatur.

Diagnostik
Die Diagnose erfolgt über den Tierversuch (Wespentaille der Ratte).

Therapie
Therapeutisch kann ein polyvalentes Antitoxin eingesetzt werden.

4) *C. difficile*

Vorkommen
C. difficile ist einer der häufigsten Krankenhauskeime (nosokomialen Erreger). Beim Gesunden ist *C. difficile* ein harmloses Darmbakterium.

Klinik
Diarrhoen nach der Gabe von Antibiotika sind nicht selten, auch eine nosokomiale Verbreitung über die Hände des medizinischen Personals führt zu einer Verbreitung im Krankenhaus. Die durch *C. difficile* hervorgerufene pseudomembranöse Colitis zählt zu den schwerwiegenden Nebenwirkungen einer Antibiotikatherapie und kann neben Fieber, Diarrhoe und Bauchkrämpfen mit Schock und Kolonperforationen kompliziert werden.

Probenmaterial
2 g Stuhl (bohngroß), bzw. entsprechende Flüssigkeitsmenge

Diagnostik
Beweisend für die pseudomembranöse Colitis ist der Nachweis des Toxins A/B. Mehrere Kontrolluntersuchungen können notwendig sein.

Therapie
Die bestehende Antibiotikatherapie sollte –sofern klinisch vertretbar– schnellstens abgesetzt werden, in schweren Fällen kommt eine Behandlung mit Metronidazol (oral oder i.v.) oder Vancomycin (nur oral) oder einer Kombination beider Substanzen in Frage. Vancomycin führt zur Reduktion, nicht jedoch zur Eliminierung von *C. difficile*, so dass bei *C. difficile* Erkrankungen nach Beendigung der Vancomycintherapie Rezidive nicht selten sind.



Mikrobiologie

Hygiene

Wichtig beim Umgang mit *C. difficile* im Labor: Neben der obligaten Händedesinfektion ist das Waschen der Hände zur Beseitigung von noch vermehrungsfähigen Sporen des Bakteriums wichtig zum Schutz vor Ansteckung.

Gattung *Corynebacterium*

Stichworte

Corynebacterium diphtheriae, Diphtherie

Vorkommen

Viele Spezies dieser Gattung kommen als Saprophyten auf Haut und Schleimhaut vor. Insbesondere bei abwehrgeschwächten Menschen oder nach langfristiger Therapie mit Breitbandantibiotika können sie als fakultativ pathogene Erreger von Wundinfektionen, Endokarditis und Sepsis von Bedeutung sein. Die Bedeutung der verschiedenen Arten muss immer in Bezug zur isolierten Keimmenge und dem Patienten gesehen werden.

Einige fakultativ pathogene Arten sind:

C. pseudodiphtheriticum Endokarditis, Atemwegsinfektionen

C. amycolatum Haut-/Schleimhautflora

C. striatum Haut-Schleimhautflora

C. minutissimum Hautflora, Erythrasma

C. matruchotii orale Schleimhautflora, Augeninfektionen,

C. jeikeium Sepsis, Endokarditis,

Weichteilinfektionen, z.T. sehr resistent

C. urealyticum Zystitis

C. diphtheriae Diphtherie

C. ulcerans diphtherieartige Symptome

Nachfolgend wird ausschließlich auf die obligat pathogene Art *C. diphtheriae* eingegangen.

Aussehen

Grampositive Stäbchen, die an den Enden leicht aufgetrieben sein können (Keulenform), oft liegen 2 oder drei Stäbchen V- bzw. Y-förmig zusammen.

Eigenschaften/Pathogenitätsfaktoren

C. diphtheriae wird meist durch Tröpfcheninfektion übertragen. Die wichtigste pathogene Eigenschaft der Diphtheriebakterien ist die Fähigkeit zur Toxinbildung. Dieses blockiert die Proteinbiosynthese und führt so zum Zelltod. Aufgrund der Verteilung des Toxins über den

Kreislauf, betrifft es alle Körperzellen und kann zur Zerstörung von Herzmuskelzellen, der Störung der Erregungsweiterleitung usw. führen.

Klinik

Nach einer Inkubationszeit von 2-4 Tagen beginnt die Erkrankung mit Halsschmerzen, Schluckbeschwerden und geröteten, geschwollenen Tonsillen. Ausgehend von den Tonsillen bildet sich ein membranartiger Belag aus, der auf Rachen und Gaumen übergreift. Die sog. Pseudomembran haftet relativ fest an der darunter liegenden Schleimhautschicht.

Probenmaterial

Nasen- und Rachenabstriche, Wundabstriche

Diagnostik

Die Diagnose ist primär klinisch zu stellen, da mit einer Behandlung frühzeitig begonnen werden muss. Die bakteriologische Untersuchung mit der Anzucht des Erregers dient der Bestätigung.

Therapie

Bereits bei einem begründeten klinischen Verdacht muss mit der Gabe von Diphtherie-Antitoxin begonnen werden. Zeitgleich ist mit einer antimikrobiellen Therapie zu beginnen, wobei Penicillin G und Erythromycin zur Behandlung empfohlen werden.

Gattung *Enterobacteriaceae*

Stichworte

Escherichia coli

Citrobacter

Enterobacter

Klebsiella

Serratia

Proteus

Morganella

Providencia

Hafnia

Salmonella

Shigella

Vorkommen

Die Familie der *Enterobacteriaceae* beinhaltet über 30 Gattungen, von denen die Hälfte pathogen ist. Sie kommen als normale Bewohner oder Krankheitserreger im Darm von Mensch und



Mikrobiologie

Tier vor, stellen jedoch mit 1% eine Minderheit der gesamten Darmflora dar. Aufgrund der Fähigkeit von *Escherichia coli*, auch außerhalb des Darmes zu überleben, wird es als Indikator für fäkale Verunreinigungen von Trinkwasser und Lebensmitteln herangezogen.

Eigenschaften/Pathogenitätsfaktoren

Alle Enterobacteriaceae können Glukose und andere Zucker oxidativ und fermentativ abbauen, sind Cytochromoxidase negativ (Ausnahme *Plesiomonas*) und Katalase positiv (Ausnahme *Shigella dysenteriae*).

Die in der äußeren Membran fest verankerten Lipopolysaccharide (Endotoxine) werden als O-Antigen bezeichnet, sind hitzestabil und werden erst beim Zerfall der Bakterienzelle frei.

Lipid A ist dabei Träger der toxischen Wirkung, die sich in Fieber, Komplementaktivierung, hypotonem Schock und Induktion der Entzündungsfaktoren äußert.

Einige Enterobacteriaceae produzieren eine Polysaccharidschleimkapsel (K-Antigen), die antiphagozytär wirkt. Weiterhin können sie in Ihrer Zellhülle zwei Arten von Proteinfortsätzen enthalten. Die in den Flagellen (Geißeln) lokalisierten Antigene werden H-Antigene genannt. Fimbrien (Pili) sind in der äußeren Membran verankert und dienen der Anheftung.

Typ-1-Fimbrien finden sich vorwiegend bei Stämmen der physiologischen Flora, während Typ-2-Fimbrien (F-Antigen) bei pathogenen Stämmen vorkommen.

Klinik

Die Familie der Enterobacteriaceae kann hinsichtlich ihrer Pathogenität in zwei Gruppen eingeteilt werden. Eine Gruppe bilden die obligat pathogenen Arten wie *Salmonella enterica*, *Shigellen* und *Yersinien*. Von *E. coli* existieren ebenfalls einige Pathovaren, die als obligat pathogen anzusehen sind.

Die zweite Gruppe bilden verschiedene Gattungen und Arten, die fakultativ pathogen (opportunistische Erreger) sind.

Sie können Urogenital- und Respirations-traktinfektionen sowie Wundinfektionen und Septikämien verursachen.

Diagnostik

Der Gang der Untersuchung hängt vom Erkrankungstyp und dem eingesendeten Untersuchungsmaterial ab. Bei Stuhluntersuchungen sind aufgrund der hohen Konzentration von kommensalischer Darmflora selektive Anzuchtmethoden erforderlich.

Therapie

Bei den meisten Enterobacteriaceae wirken Cephalosporine der 3. Generation, Gyrasehemmer und die Carbapeneme Imipenem Meropenem und Ertapenem. Die Therapie sollte jedoch an das klinische Bild, den Erreger und das Ergebnis der Resistenzbestimmung angepasst sein.

Fakultativ pathogene Enterobacteriaceae

Gattung *Escherichia*

Stichworte

Escherichia coli

EPEC, ETEC, EHEC, EIEC

Vorkommen

Escherichia coli ist ein normaler Bewohner des menschlichen und tierischen Dickdarms. Es gibt sowohl fakultativ als auch obligat pathogene Stämme. Auf die fakultativ pathogenen Stämme, die Lokalinfectionen wie Eiterungen, Harnwegsinfekte sowie Sepsis und Meningitis auslösen können, wird nachfolgend nicht näher eingegangen.

Die obligat pathogenen Stämme unterscheiden sich von den fakultativ pathogenen durch den Besitz besonderer Virulenzfaktoren.

Aussehen

Peritrich begeißeltes, gram-negatives Stäbchen

Eigenschaften/Pathogenitätsfaktoren

Darmpathogene *Escherichia coli*-Stämme werden hauptsächlich in vier Gruppen zusammengefasst:

EPEC: Enteropathogene *E. coli*

weltweites Vorkommen; in 10-40% der Fälle der Erreger von Säuglingsenteriden (Kliniken, Kinderheime); Erwachsene erkranken i. d. R. nicht an EPEC, können aber asymptomatische Keimträger sein



Mikrobiologie

Pathogenitätsfaktoren

Kolonisation und Schädigung des Dickdarms, häufige Serovare in Deutschland: O26:H11, O86:H34, O125:H19

Inkubationszeit: 2-10 Tage, abhängig von der Keimzahl

ETEC: Enterotoxin-produzierende *E. coli*

weltweit häufigste Ursache der Reisediarrhoe von 30-50% aller Auslandsreisenden (Asien, Afrika, Südamerika); Übertragung durch kontaminierte Lebensmittel

Pathogenitätsfaktoren

Produktion von Enterotoxinen (Cholera-like T., hitzestabile Toxine), Adhärenzfaktoren für den Dünndarm

Gegenwärtig häufige Serovare: O78:H12, O8:H37

Inkubationszeit: 1-2 Tage

EHEC: Enterohämorrhagische *E. coli*

EHEC-Stämme sind oft die Ursache einer hämorrhagischen Kolitis, zusätzlich können das lebensbedrohliche hämolytisch-urämische Syndrom sowie neurologische Symptome auftreten. Der wichtigste Übertragungsweg ist die Aufnahme von kontaminierten Lebensmitteln wie Rohmilchprodukten und unzureichend gegartem Rindfleisch. Ein Großteil der Infektionen verläuft symptomfrei und wird daher nicht erkannt. Erkrankte Patienten haben meist einen wässrigen Durchfall, im weiteren Verlauf der Erkrankung manchmal auch blutig, mit Erbrechen, Übelkeit und krampfartigen Bauchschmerzen. EHEC-Infektionen können alle Altersgruppen betreffen, Säuglinge, Kinder und abwehrgeschwächte Patienten sind jedoch besonders gefährdet.

Pathogenitätsfaktoren

Shiga-Toxine I und II (Zytotoxin, Neurotoxin), Kolonisationsfaktoren für den Dickdarm, wichtigstes Serovar: O157:H7

Inkubationszeit: 4-10 Tage (länger als bei Salmonellen)

EIEC: Enteroinvasive *E. coli*

Ruhrähnliche Krankheitsbilder (Dysenteriden, z. T. mit blutigen Durchfällen), Verbreitung besonders in Entwicklungsländern (Südostasien), in

Deutschland selten; Übertragung durch kontaminierte Nahrungsmittel/Wasser

Pathogenitätsfaktoren

Vermehrung in Makrophagen, Zerstörung von Enterozyten

Inkubationszeit: 2-4 Tage

Diagnostik (Stuhl)

Kulturelle Untersuchung einer Stuhlprobe (Ausagekraft wird durch Untersuchung mehrerer, voneinander unabhängig gewonnener Proben erhöht) mit unterschiedlichen Nährmedien (Selektivagar) und Anreicherungsverfahren.

Serologische Identifizierung mit polyklonalen und monoklonalen Antisera, Toxinachweis mit Enzym-Immunoassays

Therapie

Im Allgemeinen ist keine antibakterielle Therapie erforderlich. Symptomatische Maßnahmen (Flüssigkeits- und Elektrolytersatz, Behandlung renaler Komplikationen) reichen in der Regel aus. In schweren Fällen (Neugeborene, Säuglinge) ist eine Therapie mit nicht resorbierbaren Antibiotika möglich, bei ETEC-Infektionen kann der Einsatz von Antibiotika die Krankheitsdauer verkürzen.

Bei EHEC-Infektionen stehen symptomatische Maßnahmen im Vordergrund, Antibiotika scheinen die Toxinproduktion zu steigern.

Gattung Klebsiella

Eigenschaften/Pathogenitätsfaktoren

Klebsiellen besitzen keine Geißeln, bilden aber eine dicke Polysaccharidkapsel, die antiphagozytär wirkt und die Kolonien schleimig erscheinen lässt.

Klinik

Klebsiella pneumoniae und *Klebsiella oxytoca* sind Bestandteil der endogenen Flora in Respirations- und Darmtrakt, können sich aber auch im Wasser und auf Blättern vermehren. Infektionen über Tröpfchen- oder Kontaktinfektion sowie Infektionen über Lebensmittel führen zur Entstehung von Atemwegsinfektionen und Pneumonien, können aber auch Sepsis und Harnwegsinfektionen hervorrufen. *K. pneumoniae ssp. ozaenae* und *ssp. rhinoscleromatis* kön-



Mikrobiologie

nen Entzündungen der Nasenschleimhaut verursachen (sog. Stinknase).

Therapie

Klebsiellen sind fast immer sensibel gegen Ceftriaxon, Cefotaxim und Imipenem. Durch meist vorhandene β -Lactamasen besteht eine Resistenz gegen Ampicillin und Amoxicillin. Ca. 5% der Stämme haben Multiresistenzplasmide mit Betalactamasen gegen Cephalosporine der 3. Generation erworben (ESBL).

Gattung Enterobacter

Eigenschaften/Pathogenitätsfaktoren

Enterobacter und Serratia teilen viele Gemeinsamkeiten mit den Klebsiellen. Enterobacter-Arten unterscheiden sich von den Klebsiellen durch Ihre Begeißelung und die Bildung von weniger Kapselsubstanz. Die früher als *E. agglomerans* bezeichnete Art wurde in *Pantoea agglomerans* umbenannt (bildet gelbes Pigment und wächst schlecht auf MacConkey).

Klinik

E. aerogenes und *E. cloacae* sind die medizinisch bedeutsamsten Arten. Sie können im Hospitalbereich an einer Vielzahl von Infektionen beteiligt sein, wie Wund-, Harnwegs- und Atemwegsinfektionen, Sepsis und Meningitis.

Therapie

E. aerogenes und *E. cloacae* sind intrinsisch resistent gegen Cephalosporine der ersten Generation, Aminopenicilline und Aminopenicillin/ β -Lactamase-Kombinationen. Gyrase-Hemmer sind bis auf wenige Ausnahmen und Imipenem und Meropenem fast immer wirksam.

Gattung Serratia

Eigenschaften/Pathogenitätsfaktoren

Auch Serratia-Arten ähneln bezüglich Ihrer Ansprüche und Krankheitsspektren den Klebsiellen. Sie unterscheiden sich von den anderen Enterobacteriaceae durch ihre Fähigkeit DNase, Gelatinase und Lipase zu bilden.

Klinik

Von den 10 Arten dieser Gattung spielen *S. liquefaciens* und *S. marcescens* eine Rolle bei nosokomialen Infektionen. Sie verursachen Sepsis,

Endokarditis, Infektionen der Harnwege und des Respirationstraktes, Wundinfektionen und Meningitis.

Therapie

Wie Klebsiellen und Enterobacter können sie gegen viele Antibiotika resistent sein. Meistens wirksam sind Ceftriaxon, Cefotaxim, Aztreonam, Imipenem, Meropenem, Aminoglykoside und Gyrasehemmer.

Gattung Proteus

Vorkommen

Proteus ist ein Fäulniserreger, der in Erdproben, Abwässern und auf Tierkadavern vorkommt. Häufig ist diese Gattung auch in der Darmflora zu finden.

Eigenschaften/Pathogenitätsfaktoren

Eine Besonderheit der Gattung Proteus ist die auffällige Beweglichkeit, die auf festen Nährböden auch als „Schwärmen“ bezeichnet wird. Charakteristisch ist die Bildung der Urease und die Resistenz gegen Polymyxin.

Klinik

Proteus-Arten sind insbesondere als Erreger von Harnwegsinfektionen von Bedeutung, wobei die starke Ureasebildung durch Alkalisierung des Urins als Pathogenitätsfaktor angesehen wird. Im Krankenhaus treten sie auch bei Wund- und Atemwegsinfektionen und Osteomyelitiden auf.

Therapie

Proteus mirabilis (Indol negativ) ist meist Ampicillin- und Cefazolin-empfindlich. Indol positive Proteus Stämme (*P. vulgaris*) sind typische sekundäre Infektionserreger bei Nekrosen. Ampicillin und Cefazolin sind meist nicht wirksam, während Cefoxitin, Cefotaxim, Ceftriaxon sowie Carbapeneme fast immer wirksam sind. Gyrase-Hemmer wirken meist gegen alle Proteus-Stämme.

Gattung Citrobacter

Eigenschaften/Pathogenitätsfaktoren

Stämme der Gattung Citrobacter sind normale Darmbewohner. Einige *C. freundii*-Stämme produzieren ein Kapselpolysaccharid, das identisch zum Vi-Antigen von *Salmonella typhi* ist.



Mikrobiologie

Klinik

Citrobacter-Arten sind Opportunisten bei Wundinfektionen, Infektionen des Respirationstraktes, Septikämien, Meningitis, Otitis und seltener bei Harnwegsinfektionen.

Gattung *Morganella*

Eigenschaften/Pathogenitätsfaktoren

Morganella morganii ist Erreger von Harnwegsinfektionen, im Krankenhaus auch von Atemwegs-, Wund- und generalisierten Infektionen.

Klinik

Bei Kindern wird *M. morganii* auch als Ursache von Enteritis und bei Erwachsenen von ruhrähnlichen Erkrankungen genannt, wobei spezifische Pathogenitätsfaktoren nicht bekannt sind.

Gattung *Providencia*

Eigenschaften/Pathogenitätsfaktoren

Die Gattung *Providencia* ist wie die Gattung *Proteus* gegen Polymyxin resistent. Über spezifische Pathogenitätsfaktoren ist wenig bekannt.

Klinik

Providencia-Arten sind Erreger nosokomialer Infektionen. *P. stuartii* und *P. rettgeri* sind Erreger von Harnwegsinfektionen und *P. alcalifaciens* wurde als Erreger von Enteritis auf Kinderstationen isoliert.

Gattung *Hafnia*

Eigenschaften/Pathogenitätsfaktoren

H. alvei kommt ubiquitär vor. Die Isolierung von Patienten mit Enteritis und nekrotisierender Enterocolitis deutet auf eine Enteropathogenität hin.

Klinik

H. alvei ist kein spezifischer Krankheitserreger, wird aber im Hospitalbereich als Opportunist bei Infektionen der Atem- und Harnwege, auf Wunden und in Abszessen isoliert.

Obligat pathogene Enterobacteriaceae

Gattung *Salmonella*

Stichworte

Salmonellen-Enteritis, Typhus, Paratyphus

Vorkommen

Typhöse Salmonellen (*S. typhi*, *S. paratyphi*) finden sich nur beim Menschen, wobei Dauerausscheider und subklinisch Infizierte das Erregerreservoir darstellen. Die meisten anderen Salmonellen (Enteritis-Salmonellen) sind ubiquitär und bei Mensch und Tier weit verbreitet.

Klinik

Typhus/Paratyphus:

Typhus und Paratyphus sind systemische Allgemeininfektionen. Nach einer Inkubationszeit von 1-3 Wochen (abhängig von der Infektionsdosis) kommt es zu hohem Fieber, Benommenheit, Organmanifestationen und sekundär auch zu Darm-symptomen.

Enteritis:

Nach einer kurzen Inkubationszeit (5 h bis 3 Tage) führt die Salmonellen-Infektion zu einer lokalen Darmerkrankung mit Durchfall, Erbrechen und mäßigem Fieber.

Salmonellen können die Epithelschicht des Darmes durchdringen und so in den Blutkreislauf gelangen. Typhöse Salmonellen siedeln hauptsächlich im lymphatischen Gewebe des Darmes, während Enteritis-Salmonellen zu einer Entzündung der Mukosa mit Ansammlung von Leukozyten führen.

Probenmaterial

Blut bei Typhus/Paratyphus, später wie auch bei Enteritis-Salmonellen Nachweisbarkeit im Stuhl

Diagnostik

Typhus/Paratyphus:

Dem Krankheitsverlauf entsprechend erfolgt der Erregernachweis in der ersten Woche aus dem Blut, ab der 2. Krankheitswoche auch aus Stuhl und Urin.

Die Identifizierung auf Gattungsebene erfolgt biochemisch und die serologische Typisierung mit O- und H-Antiseren.

Mikrobiologie

Salmonellen-Enteritis:

Die Diagnose stützt sich in erster Linie auf die Anzucht der Erreger aus dem Stuhl. Dazu werden selektive Nährmedien und Anreicherungsverfahren (Selenit-Bouillon) herangezogen.

Die serologische Identifizierung der O- und H-Antigene erfolgt mit polyklonalen und monoklonalen Antisera.



Salmonella enteritidis (schwarze Kolonien)

Therapie

Typhus und Paratyphus:

Mittel der Wahl sind Gyrase-Hemmer und Ceftriaxon. Eine neuere Alternative, insbesondere bei Kindern, ist Azithromycin.

Salmonellen-Enteritis:

Bei leichten Formen findet meist eine Spontanheilung statt, so dass eine Antibiotika-Therapie nicht erforderlich ist, bzw. sogar zu einer verlängerten Ausscheidung des Erregers führen kann. Bei schweren Formen mit Fieber und blutigen Stühlen oder bei immunsupprimierten Patienten (und auch bei Säuglingen unter 3 Monaten) sollte eine Behandlung erfolgen. Wegen der zunehmenden Resistenz der Erreger gegen Cotrimoxazol und Ampicillin wird eine Behandlung mit Gyrase-Hemmern oder Ceftriaxon empfohlen.

Gattung Shigella

Stichworte

Shigellen, Bakterielle Ruhr, Shigellose

Vorkommen

Shigellen kommen nur beim Menschen und höheren Affenarten vor, wo sie als Krankheitserreger im Stuhl nachweisbar sind. Sie bilden eine Gruppe von Colibakterien, die wegen ihrer Pathogenität weiter als eigene Gattung behandelt wird. Serologisch lassen sich die vier Arten *S. flexneri*, *S. sonnei*, *S. boydii* und *S. dysenteriae* unterscheiden, von denen nur die beiden ersten Arten in Deutschland endemisch sind.

Klinik

Die Shigellose ist eine weltweit verbreitete Durchfallerkrankung. Nach einer Inkubationszeit von 2-5 Tagen kommt es bei typischem Verlauf zu wässrigen bis schleimig-blutigen Durchfällen, starken kolikartigen Bauchschmerzen und Fieber.

Da Shigellen kurzzeitig säurestabil sind, liegt die minimale Infektionsdosis mit 10-200 Bakterien sehr niedrig. Somit erfolgt die Verbreitung der Erreger über Schmierinfektionen. In den Ländern der Dritten Welt sind auch fäkale Verunreinigungen von Lebensmitteln und Trinkwasser von Bedeutung. Die Vermehrung der Erreger erfolgt ausschließlich im Darm.

Probenmaterial

Stuhl, Rektalabstriche

Diagnostik

Die Diagnose stützt sich in erster Linie auf die Anzucht der Erreger aus dem Stuhl. Dazu werden selektive Nährmedien herangezogen. Die serologische Identifizierung erfolgt mit polyklonalen und monoklonalen Antisera.

Therapie

Aufgrund der zunehmenden und schnellen Resistenzentwicklung der Shigellen gegen Ampicillin, Cotrimoxazol und Tetrazyklin sollte sich die Behandlung nach dem Antibiogramm richten. Wegen der hohen Infektiosität ist eine Behandlung dringend erforderlich.

Bei Erwachsenen werden je nach Empfindlichkeit Gyrase-Hemmer und bei Kindern Cotrimoxazol empfohlen.

Gattung Yersinien

Stichworte

Y. enterocolitica/pseudotuberculosis

Enteritis

Yersinia pestis

Pest

Vorkommen

Yersinien gehören zur Familie der Enterobacteriaceae und sind auch ohne Sporen monatelang lebensfähig in Speichel, Kot und Eiter, insbesondere auch in den Höhlen von Nagetieren.



Mikrobiologie

Aussehen

Yersinien sind unbewegliche, ovale oder längliche fakultativ anaerobe, gramnegative Stäbchenbakterien.

Die wichtigsten Spezies der Gattung Yersinien sind folgende:

1) *Yersinia enterocolitica/pseudotuberculosis*

Vorkommen

Infektionsquellen können Lebensmittel, insbesondere Schweinefleisch, Trinkwasser oder Haustiere sein.

Klinik

Die enterale Yersiniose ist eine infektiöse Durchfallerkrankung mit krampfartigen Bauchschmerzen und Fieber. Wegen ihrer Symptome wird sie auch als Pseudoappendizitis bezeichnet. Sie wird durch bestimmte Serotypen von *Y. enterocolitica* oder *Y. pseudotuberculosis* verursacht. Sie fällt unter die meldepflichtigen Erkrankungen. *Y. pseudotuberculosis* verursacht bei Nagetieren ein tuberkuloseähnliches Bild. Neben einer Enteritis können Yersinien auch eine mesenteriale Lymphadenitis, Uveitis oder Pharyngitis sowie reaktiv ein Arthritis oder ein Erythema nodosum verursachen.

Probenmaterial

Der Nachweis erfolgt durch eine Erregerisolierung aus Stuhl, Lymphknoten, Appendix, Eiter, Blut.

Diagnostik

Kulturell, serologisch erfolgt der Nachweis spezifischen IgG-, IgA- und IgM-Antikörpern mittels EIA und Immunoblot.

Therapie

Therapeutisch werden Tetracykline und Gyrasehemmer eingesetzt.

2) *Yersinia pestis*

Vorkommen

Bestimmte Flöhe können den Pesterreger von einem infizierten Wirt übertragen. Durch Wechsel des Wirtes von einem infizierten Nager, z. B. einer Ratte, nach dessen Tod auf Haustiere oder Menschen, kann er diese mit dem Pestbakterium infizieren. Im Mittelalter trat die Pest epidemie-

artig auf Grund der durch mangelnde Hygiene weit verbreiteten Rattenplage auf, heute werden nur noch sehr selten in Afrika, Asien oder Lateinamerika, Infektionen beobachtet.

Gattung *Gardnerella*

Stichworte

Gardnerella vaginalis, BV

Vorkommen

Bei ca. 70 % der gesunden Frauen ist *G. vaginalis* in geringer Menge Bestandteil der Normalflora. Bei bakterieller Vaginose ist die Konzentration der Erreger erhöht und mikroskopisch lassen sich so genannte „clue cells“ (Epithelzellen die mit gramnegativen/gramlabilen Stäbchen bedeckt sind) nachweisen.

Aussehen

dünne, gramlabile (gramnegative) Stäbchen, meist zusammen mit clue cells

Klinik

G. vaginalis ist sehr wahrscheinlich zusammen mit verschiedenen Anaerobiern der Erreger der unspezifischen Kolpitis. Sehr selten konnte *G. vaginalis* bei postpartalem Fieber, Endometritis und Neugeborenenensepsis auch aus dem Blut isoliert werden. Einige Studien beobachteten eine Assoziation mit Frühgeburtlichkeit.

Probenmaterial

Vaginalabstrich, Blut

Diagnostik

Einen ersten Hinweis auf *G. vaginalis* liefert das Direktpräparat aus dem Vaginalabstrich bei Vorhandensein einer großen Anzahl dünner, pleomorpher, gramlabiler Stäbchen, die insbesondere auf den Epithelzellen zu finden sind. Die Bakterien wachsen fakultativ anaerob und sind Katalase und Oxidase negativ.

Therapie

Mittel der Wahl sind Metronidazol oder Clindamycin, eine lokale oder orale Therapie wird als gleichwertig angesehen. Beim Fehlen einer anaeroben Begleitflora eignen sich auch Penicillin und Ampicillin. Cephalosporine,



Mikrobiologie

Tetrazykline, Makrolide, Chinolone und Sulfonamide sind nicht geeignet.

Gattung Haemophilus

Stichworte

Haemophilus influenzae, Ammenphänomen

Vorkommen

Haemophilus influenzae ist der wichtigste Krankheitserreger dieser Gattung. Bekapselte und unbekapselte Stämme finden sich vorwiegend auf der Pharyngealschleimhaut von klinisch gesunden Trägern. Weitere, als Infektionserreger weniger bedeutende Arten sind *H. parainfluenzae*, *H. ducreyi* (Erreger des Ulcus molle), *H. aphrophilus*, *H. haemolyticus* und *H. parahaemolyticus*.

Aussehen

Kurze, unbewegliche gram-negative Stäbchen

Klinik

Zielgewebe von *H. influenzae* sind die Konjunktivschleimhaut sowie die Schleimhaut des oberen Respirationstraktes und seiner Anhangsorgane, von denen aus er sich ausbreiten kann. Neben den lokalen Infektionen kann *H. influenzae* mit dem Kapseltyp B (HiB) auch Sepsis, Meningitis und Epiglottitis verursachen.

H. ducreyi ist der Erreger des Ulcus molle und insbesondere in tropischen Ländern sehr häufig. Das Endotoxin des Erregers induziert eine Entzündung, die in ein Ulkus übergeht.

Probenmaterial

Bei systemischen Infektionen Blut und Liquor, ansonsten Proben und Abstriche der erkrankten Körperregionen.

Diagnostik

Alle Arten sind relativ anspruchsvoll und benötigen entweder Hämine (Faktor X) und /oder NAD (Faktor V). Die Anzucht erfolgt auf Kochblutagar und einer Blutagarplatte mit einem β -hämolisierenden *S. aureus*. Dieser setzt den X- und V-Faktor aus den Erythrozyten frei und ermöglicht somit das Wachstum von Hämophilus-Arten in der Hämolysezone (Ammenphänomen).

Therapie

Die Konjunktivitis wird durch lokale Antibiotika, die Chloramphenicol, Rifampicin, Sulfonamide oder auch Fluorochinolone enthalten, behandelt. Für die Initialtherapie der Meningitis wird Ceftriaxon empfohlen und bei Infektionen des Respirationstraktes Amoxicillin alleine oder in Kombination mit einem β -Lactamase-Hemmer.

Bei Ulcus molle sind Makrolide Mittel der Wahl oder eine hochdosierte Einmalbehandlung mit Ceftriaxon oder Ciprofloxacin.

Gattung Helicobacter

Stichworte

Helicobacter pylori

Vorkommen

Der Mensch ist der wichtigste Wirt von *H. pylori*, der sich in der Schleimhaut des Mageneithels ansiedelt. Bei Gesunden ist er zu etwa 10% zu finden, während Patienten mit Gastritis oder Ulkuskrankheit zu etwa 70% Keimträger sind.

Als Übertragungsweg wird von einer fäkal-oralen bzw. oral-oralen Übertragung von Mensch zu Mensch ausgegangen. Der Erreger ist zwar säureempfindlich, kann jedoch in direkter Umgebung von Magenschleimhautzellen durch Produktion von basischen Substanzen überleben.

Aussehen

Kleine gebogene oder spiralförmige, gramnegative Stäbchen

Klinik

H. pylori löst eine chronische Gastritis aus. Die akute Infektion äußert sich durch Erbrechen, Übelkeit und Oberbauchbeschwerden. Die Beschwerden können sich auch ohne Behandlung innerhalb einer Woche zurückbilden, der Keim bleibt aber erhalten.

Eine mögliche Komplikation ist die gastroduodenale Ulkuskrankheit aus der nach Jahren ein Karzinom entstehen kann.

Probenmaterial

Biopsiematerial von Magen- oder Duodenalschleimhaut, Stuhlproben

Mikrobiologie

Diagnostik

Der Nachweis von *Helicobacter pylori* ist mittels ELISA aus Stuhlproben oder kulturell durch Anzucht auf Spezialkulturmedien aus Biopsiematerial möglich. Die Kolonien sind klein und glasig. Typisch sind eine schnell positive Ureasereaktion sowie positive Oxidase- und Katalase-Reaktionen.

Therapie

Zur Therapie werden Antibiotika und Säuresekretionshemmer kombiniert. Die „Tripeltherapie“ aus einer Kombination von Clarithromycin mit Metronidazol (alternativ Amoxicillin) und einem Protonenpumpenhemmer wird über 7 Tage verabreicht. Die Protonenpumpeninhibitoren sollten nach Abschluss der Kombinationstherapie noch 4 Wochen weiter gegeben werden. Bei fehlendem Therapierfolg sollte eine Resistenztestung erfolgen.

Gattung Legionella

Stichworte

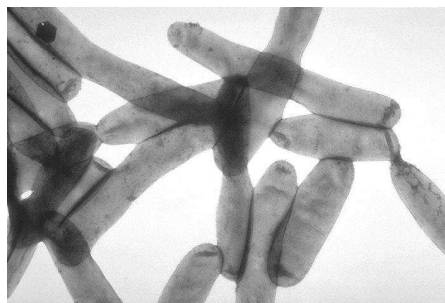
Legionellose, *Legionella pneumophila*

Vorkommen

Legionellen sind im Süßwasser, angrenzenden Böden, Kühltürmen, Klimaanlage, Wasserleitungen und an Wasserhähnen zu finden. Ihr Temperaturoptimum liegt zwischen 25 und 45°C. Die Vermehrung erfolgt intrazellulär in Amöben oder andere Protozoen. Legionellenhaltiges Wasser ist nicht zwingend gesundheitsgefährdend. Erst das Einatmen von bakterienhaltigen Aerosolen, insbesondere mit infizierten Amöbenpartikeln, kann bei entsprechender Disposition zur Erkrankung führen.

Aussehen

plumpe bis kokkoide gramnegative Stäbchen



Legionella pneumophila im Elektronenmikroskop

Klinik

Die Legionellose kann in Form von zwei verschiedenen Krankheitsbildern auftreten: Legionellen-Pneumonie und Pontiac-Fieber. Nach einer Inkubationszeit von 2-10 Tagen beginnt die Erkrankung mit grippeähnlichen Symptomen, Schüttelfrost, zunächst unproduktivem, später produktivem Husten. Gelegentlich treten auch Abdominalschmerzen, Durchfall und Erbrechen auf, bei ZNS Beteiligung auch Verwirrtheit. Das Pontiac-Fieber ist eine akute, grippeähnliche Erkrankung ohne Pneumonie und durch einen leichteren Verlauf gekennzeichnet. Infektionen durch *Legionella* sp. sind meldepflichtig.

Probenmaterial

Sputum, bronchoalveoläre Lavage und Pleurapunktat, seltener Blut und Liquor, Antikörpernachweis und PCR Diagnostik (Multiplex-PCR für atypische Pneumonieerreger in Kombination mit *C. pneumoniae* und *M. hominis*) möglich

Diagnostik

Die Diagnose erfolgt durch kulturellen Nachweis der Legionellen auf Spezialagar oder durch die PCR. Im Urin kann das Legionellen-Antigen direkt nachgewiesen werden (*C. pneumophila* Serogruppe 1).

Therapie

Mittel der Wahl sind Erythromycin und Rifampicin. Auch Moxifloxacin und Levofloxacin haben eine gute Wirksamkeit gegen Legionellen.

Gattung Listeria

Stichworte

Listeriose, *Listeria monocytogenes*

Vorkommen

L. monocytogenes ist als einzige pathogene Art in der Natur weit verbreitet. Die Infektion erfolgt durch den Umgang mit infizierten Tieren/Tiermaterialien oder die Aufnahme kontaminierter Tierprodukte wie Milch oder Käse. Bei Infektionen während der Schwangerschaft ist bei Föten eine diaplazentare Übertragung möglich.

Aussehen

extra- und intrazellulär gelegene, kurz bis kokkoide grampositive Stäbchen



Mikrobiologie

Eigenschaften/Pathogenitätsfaktoren

L. monocytogenes produziert ein Protein, welches die Invasion in Wirtszellen ermöglicht. Nach Internalisierung der Bakterien in eine Phagozytosevakuole wird diese durch das Zellwandtoxin Listeriolysin O perforiert und die Bakterien können sich im Cytoplasma vermehren.

Klinik

Die häufigsten Manifestationen sind Sepsis und Meningitis bei Neugeborenen und immungeschwächten Personen, sowie Sepsis und grippeähnliche Krankheitsbilder bei Schwangeren, die zur Infektion des Kindes führen können. Die konnatale Listeriose ist meldepflichtig.

Probenmaterial

Abstrich, Liquor, Amnionflüssigkeit, Lochialsekret, Antikörpernachweis möglich

Diagnostik

Einen ersten Hinweis auf eine Infektion geben extra- und intrazellulär gelegene, kurz bis kokkoide grampositive Stäbchen im Grampräparat von Liquor oder Amnionflüssigkeit. Für die Anreicherung aus Mischkulturen kann die Eigenschaft der Vermehrung der Listerien bei niedrigen Temperaturen genutzt werden (Kälteanreicherung). Verdächtige Isolate müssen durch biochemische Reaktionen von anderen Gattungen abgetrennt werden. Typisch für die Gattung *Listeria* ist die Spaltung von Äskulin.

Therapie

L. monocytogenes ist gegen alle Cephalosporine resistent und Ciprofloxacin und Levofloxacin sind unwirksam. Mittel der Wahl sind Ampicillin bzw. Amoxicillin, ggf. kombiniert mit Gentamicin.

Gattung *Mycobacterium*

Stichworte

M. tuberculosis, *M. bovis*, *M. africanum*

Vorkommen

Die Tuberkulose ist eine chronische Infektionskrankheit mit weltweiter Verbreitung. Eine besonders große Bedeutung ergibt sich für die Entwicklungsländer; dort treten etwa 95 % der

Erkrankungen auf. Hier sterben jährlich etwa 2 Millionen Menschen an Tuberkulose. Diese Zahl erhöht sich durch tödliche Verläufe bei HIV-Patienten mit Tuberkulose-Koinfektion. Der Mensch ist für eine Infektion mit *Mycobacterium tuberculosis* sehr empfänglich. In Gegenden mit geringer Tuberkulosehäufigkeit sind etwa 75% aller klinisch manifesten Tuberkulosen auf eine Reaktivierung von Restbakterien (endogene Reinfektion) zurückzuführen. Ursache ist oft eine temporäre Hemmung der zellulären Immunabwehr durch Infektionen anderer Genese (z.B. HIV) oder immunsuppressiver Therapie. Betroffenen sind insbesondere ältere Personen, Immunsupprimierte, Zugewanderte und Eingereiste aus Hochinzidenzländern.

Eigenschaften/Pathogenitätsfaktoren

Die Erreger der Tuberkulose sind aerobe, unbewegliche, langsam wachsende, stäbchenförmige Bakterien der Familie Mycobacteriaceae, Genus *Mycobacterium*. Mykobakterien besitzen eine speziell aufgebaute Zellwand mit einer Peptidoglykanschicht und einem sehr hohen Lipidanteil, der sie säurefest macht. Dies hat zur Folge, dass sie mit der üblichen Gramfärbung praktisch nicht anfärbbar sind und daher Spezialfärbungen wie die Ziehl-Neelsen-, Kinyoun- oder Auramin-Färbung (Fluoreszenzfärbung) durchgeführt werden müssen. Spezielle Virulenzfaktoren und Exotoxine sind nicht vorhanden. Die Pathogenität der Tuberkulose-Erreger beruht auf dem Wirken in der Zelle (Lipidschicht schützt vor Abbau in den Makrophagen) und der durch sie vermittelten zellulären (T-Lymphozyten) Immunantwort. Unter infektiologischen und epidemologischen Gesichtspunkten unterscheidet man zwei Hauptgruppen:

1. *M. tuberculosis*-Komplex umfasst die von Mensch zu Mensch übertragbaren Erreger. Dazu gehören *M. tuberculosis* und geographische Varianten wie *M. africanum*, *M. bovis*, *Bacille Calmette-Guerin* (BCG, ein dem *M. bovis* verwandter Typ mit geringer Virulenz) und *M. microti*.
2. Unter „Atypischen“ Mykobakterien werden Mykobakteriumarten zusammengefasst, die in der Regel nicht von Mensch zu Mensch übertragen werden (z. B. *M. goodii*).



Mikrobiologie

Eine Übersicht über relevante Mykobakterien-Arten ist der Tabelle zu entnehmen.

Klinik

Die Infektion beginnt typischerweise als aerogene Infektion durch das Einatmen erregerehaltiger Aerosole (so genannter Tröpfchenkerne), die insbesondere beim Husten und Niesen freigesetzt werden. Die Inkubationszeit kann Wochen bis viele Monate betragen. Bei ca. 10 % der infizierten Personen kann es im Laufe ihres Lebens dann zu einer symptomatischen Erkrankung, meist zu einer Lungentuberkulose, in selteneren Fällen auch anderen Formen kommen. Husten, subfebrile Temperaturen, Abgeschlagenheit, Nachtschweiß und Gewichtsverlust gehören zu den un-spezifischen Beschwerden einer TBC.

Diagnostik

Valide serologische Verfahren zum Nachweis einer TBC-Infektion existieren nicht, es kommt einzig ein in-vitro-Test (Tuberkulose spezifischer Interferon- γ Release Assay, Quantiferon-Test) zum Einsatz, siehe auch Infektionserologie Tuberkulose.

Direktnachweise erfolgen aus:

Sputum aus den tieferen Luftwegen, ggf. gewonnen durch Provokation mittels Inhalation von 5 %-iger NaCl-Lösung

Bronchialsekret, Bronchoalveoläre Lavage

Extrapulmonale Proben (Blut, Liquor, Lymphknoten, Magenspülwasser, Punktate und Urin)

Die klassische Methode ist der mikroskopisch-kulturelle Nachweis aus respiratorischen Sekreten. Der schnelle mikroskopische Nachweis von „säurefesten Stäbchen“ ist unempfindlich (nur 30 % aller Fälle sind mikroskopisch positiv) und erlaubt keine Unterscheidung zwischen tuberkulösen und nicht-tuberkulösen Mykobakterien-Spezies.

Der mikroskopische Nachweis säurefester Stäbchen erfolgt nach Anreicherung der Erreger und Ziehl-Neelsen-Färbung lichtmikroskopisch oder mittels Fluoreszenzmikroskopie nach Auramin-Färbung. Ein sehr schnelle, sensitive und spezifische Möglichkeit *M. tuberculosis* nachzuweisen bietet die PCR (Polymerase Kettenreaktion). Ein negatives Ergebnis schließt eine offene Lungentuberkulose mit sehr hoher Wahrscheinlichkeit aus. Diese Technik ersetzt jedoch nicht die

kulturelle Anzucht der Erreger, die zur Differenzierung und Resistenzbestimmung unentbehrlich ist.

Die PCR-Methode sollte wegen der zu hohen Empfindlichkeit nicht als Therapiekontrolle eingesetzt werden, da auch geringe DNA-Mengen noch zu einem positiven Ergebnis führen.

Die langsame Kultur ist spezifisch und empfindlich. Durch die lange Wachstumszeit von Tuberkulosebakterien auf Nährböden (z. B. Löwenstein-Jensen-Medium) werden Anzuchtzeiten von 3 - 8 Wochen benötigt. Der Einsatz eines Flüssigmediums (Kirchnermedium) und Indikatoren für das Wachstum der Erreger (Pheolphtalein) erhöhen die Sensitivität.

Die Differenzierung kulturell isolierter Mykobakterien erfolgt heute in der Regel mit molekularbiologischen Verfahren. Spezifische Genschnitte werden mittels PCR exponentiell vermehrt. In einem nachgeschalteten Schritt erfolgt die Detektion mit markierten Gensonden.

Therapie

Immer ist eine langfristige, kombinierte Behandlung mit mehreren Tuberkulostatika erforderlich. Die gebräuchlichsten Medikamente sind Isoniazid, Rifampicin, Pyrazinamid, Ethambutol und Streptomycin. Vor allem bei nicht-tuberkulösen Mykobakterien sind Resistenzen sehr weit verbreitet. Eine Lungentuberkulose muss 6 Monate lang behandelt werden. Insbesondere „offene“ (mikroskopisch positive) Fälle sollten nach Therapieende kulturell auf Sputumkonversion (Verschwinden der Tuberkulosebakterien) untersucht werden.

Stichworte

M. leprae

Vorkommen

Lepra wird durch *Mycobacterium leprae* verursacht.

Diagnostik

Eine Anzuchtung ist nicht möglich. Der Nachweis kann in Speziallaboratorien mittels PCR erfolgen.

**Mikrobiologie**

Spezies	Charakteristika
<i>M. abscessus</i>	biochemische Ähnlichkeit mit <i>M. chelonae</i> , <i>M. fortuitum</i> , <i>M. peregrinum</i> ; überwiegend Europa; chronische Lungenerkrankungen, Wundinfektionen
<i>M. avium</i>	MAIS-Komplex*; ubiquitärer Umweltkeim; pulmonale Erkrankungen, Lymphadenitis bei Kindern; langsam wachsend
<i>M. chelonae</i>	Hautläsionen, Bindegewebsabszesse, selten Lungentuberkulose, disseminierte TB bei Immunschwäche
<i>M. fortuitum</i> (1,2)	wie <i>M. chelonae</i>
<i>M. gordonae</i>	häufig Kontaminant in klinischen Proben; keine klinische Relevanz
<i>M. interjectum</i>	ähnlich <i>M. scrofulaceum</i> und <i>M. simiae</i> ; bei chronischer Lymphadenitis; langsam wachsend
<i>M. intracellulare</i>	MAIS-Komplex*; pulmonale Erkrankungen, besonders bei AIDS disseminierte, tuberkulöse Infektionen; langsam wachsend
<i>M. kansasii</i>	pulmonale Erkrankungen, Lymphadenitis, disseminierte TB bei Immunschwäche; langsam wachsend
<i>M. malmoense</i>	zervikale Lymphadenitis (bes. Kinder), pulmonale Infektionen; langsam wachsend
<i>M. marinum</i>	Hautläsionen (Schwimmbadgranulom); langsam wachsend
<i>M. peregrinum</i>	ähnlich <i>M. fortuitum</i> ; keine wesentl. klinische Relevanz; schnell wachsend
<i>M. scrofulaceum</i>	MAIS-Komplex*; Lymphadenitis, Lungeninfektionen, disseminierte Infektion bei immunsupprimierten Patienten
<i>M. tuberculosis</i>	Erreger der Tuberkulose beim Menschen
<i>M. xenopi</i>	pulmonale Erkrankungen; langsam wachsend

Übersicht über relevante Mycobakterien-Spezies

* MAIS-Komplex:

Mycobacterium avium

Mycobacterium intercellulare

Mycobacterium scrofulaceum

Gattung Mycoplasma und Ureaplasma

Stichworte

M. pneumoniae

M. hominis

U. urealyticum

Vorkommen

Bei Mycoplasmen und Ureaplasmen handelt es sich um zellwandlose Bakterien aus der Familie der Mycoplasmataceae. Sie verfügen über ein sehr kleines Genom und sind die kleinsten außerhalb lebender Zellen vermehrungsfähigen Bakterien. An ihren natürlichen Standorten (z. B. auf der Oberfläche von Epithelzellen) sind sie auf Wirtsorganismen angewiesen, von denen sie Wachsstoffe wie Cholesterin, Aminosäuren u. ä. erhalten. In Zellkulturen können Mycoplasmen als Kontamination vorkommen.

Eigenschaften/Pathogenitätsfaktoren

Durch das Fehlen einer Zellwand können sie Filter von 0,4 bis 0,2 µm Porengröße passieren und sind resistent gegen zellwandwirksame Antibiotika wie Penicilline und Cephalosporine.

Klinik

M. pneumoniae ist der Erreger der atypischen Pneumonie und weiterer Erkrankungen des Respirationstraktes. *M. hominis* und *U. urealyticum* sind fakultativ pathogen, besiedeln den Urogenitaltrakt und werden sexuell oder bei der Geburt übertragen. Sie sind an Erkrankungen des Urogenitaltraktes beteiligt, die sich beim Mann als Urethritis und bei der Frau als Zervizitis manifestieren. *U. urealyticum* wird auch zunehmend als Erreger von Neugeboreneninfektionen beschrieben.

Probenmaterial

M. hominis und *U. urealyticum* werden mit Hilfe des Mycoplasma IST2-Kits aus Urethral- und Vaginalabstrichen identifiziert. Gleichzeitig erfolgt eine Keimzahl- und Resistenzbestimmung. Die Überprüfung der Reinheit von Zellkulturen erfolgt molekularbiologisch mittels PCR.

Therapie

Tetrazykline wirken bei allen Mycoplasma-Arten und sind deshalb bei Erwachsenen Mittel der Wahl. *M. pneumoniae* und *U. urealyticum* sind

Mikrobiologie

zudem meist gegen Makrolide und neuere Gyrase-Hemmer empfindlich.

Gattung *Moraxella* (*Branhamella*)

Stichworte

M. altantae, *M. catarrhalis*, *M. lacunata*

Aussehen

Aerobe, gramnegative, kokkoide Stäbchen

Vorkommen

Moraxella spp. sind Teil der normalen Mundflora bei Menschen und Tieren

Klinik

Moraxella spp. können Infektionen der Ohren und des oberen und unteren Respirationstraktes verursachen, wie z.B. Otitis media, Sinusitis, Laryngitis, akute Bronchitis, Pneumonie und Bronchopneumonie.

Probenmaterial

Sputum, broncheoalveoläre Lavage, Pleurapunktat, (Rachen)-Abstrich

Therapie

M. catarrhalis-Stämme produzieren häufig β -Laktamase, daher Amoxicillin/Clavulansäure

Gattung *Neisseria*

Stichworte

Neisseria gonorrhoeae

Gonokokken, Gonorrhoe

Neisseria meningitidis

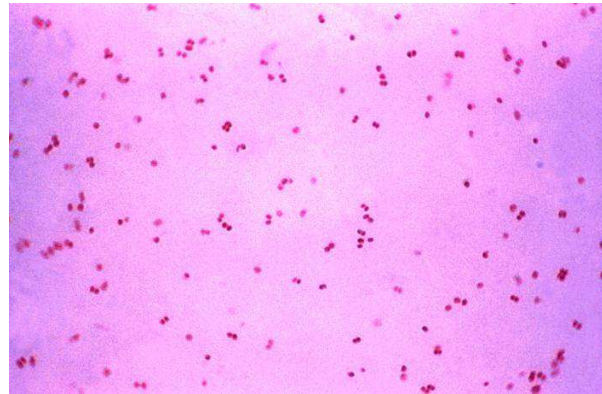
Meningokokken, Meningitis

Vorkommen

Viele *Neisseria*-Arten sind Bestandteil der physiologischen Flora des oberen Respirationstraktes und kaum von pathogener Bedeutung. Die beiden wichtigsten pathogenen Arten sind die Gonokokken (*N. gonorrhoeae*) und Meningokokken (*N. meningitidis*).

Aussehen

gramnegative Kokken, die meist in Paaren liegen (Kaffeebohnenform)



Neisseria gonorrhoeae in einer Gram-Färbung

N. gonorrhoeae

Klinik

N. gonorrhoeae ist der Erreger der häufigsten Geschlechtskrankheit, der Gonorrhoe (Tripper). Die Infektion erfolgt in der Regel durch Intimkontakt.

Durch ihre variable Oberflächenbeschaffenheit entziehen sich die Erreger der humoralen Immunantwort. Die Pathogenitätsfaktoren (rasche Bildung antigener Varianten, An- und Abschalten der Pilusbildung, Proteaseproduktion) erleichtern Adhärenz, Invasion und Reinfektion.

Nach einer Inkubationszeit von 2-5 Tagen machen sich beim Mann zunächst eine eitrige Entzündung, Rötung und Schwellung der Urethramündung sowie Brennen beim Wasserlassen bemerkbar. Unbehandelt kann die Infektion ascendieren und nach einigen Wochen die Symptome einer Prostatitis, Epididymitis oder Harnröhrenstriktur auslösen. Bei der Frau verläuft die Infektion unauffälliger und es ist vor allem die Zervix betroffen, seltener die Urethra und die Bartholinischen Drüsen. Unbehandelt können Komplikationen wie Adnexitis und im Extremfall Peritonitis auftreten.

Probenmaterial

Urethralabstriche, Zervikalsekret

Diagnostik

Im mikroskopischen Präparat findet man gramnegative, semmelförmige Diplokokken, die oft intrazellulär liegen. Die Kultivierung erfolgt in einer CO₂-Atmosphäre auf Kochblut-Medien, denen zur Unterdrückung der Normalflora Antibiotika (z. B. Vancomycin, Colistin und Nystatin) zugesetzt werden. Die Oxidasereaktion ist positiv. Die biochemische Identifizierung erfolgt



Mikrobiologie

durch Prüfung der Säurebildung in CTA-Röhrchen mit je 1% Glukose, Maltose, Saccharose und Lactose.

Therapie

Aufgrund der Zunahme Penicillinase-produzierender Stämme, werden für die Initialtherapie Cephalosporine wie Ceftriaxon, Cefotaxim oder das Aminoglycosid Spectinomycin und gelegentlich auch Fluorochinolone empfohlen.

N. meningitidis

Klinik

N. meningitidis ist der Erreger der Meningitis epidemica sowie von Septikämien und lokalen Infektionen in verschiedenen Körperregionen. Meningokokken werden durch Tröpfcheninfektion übertragen und besiedeln den Nasen-Rachenraum des Menschen. Dort können sie symptomlos persistieren und sich bei Abwehrschwäche ausbreiten.

Sie heften sich mit Ihren Pili an die Epithelzellen des Nasopharynx und werden in das Innere der Zellen geschleust. Auf Lymph- und Blutweg können sie sich weiter ausbreiten und Endothelzellen zerstören. Das führt zu örtlichen Hämorrhagien und nach septischer Ausbreitung zu petechialen Blutungen.

Die Meningokokken-Meningitis entsteht nach septischer Ausbreitung des Erregers und wird von starken Kopfschmerzen, Erbrechen und hohem, unregelmäßigem Fieber eingeleitet. Typische Zeichen sind auch Genickstarre, Ophistotonus sowie z. T. Bewusstseinstörung, Hautexantheme mit petechialen Blutungen an Rumpf und Extremitäten, Gelenkschmerzen und Endokarditis.

Probenmaterial

Liquor, Blut

Diagnostik

Bei der Meningokokken-Meningitis ist der Liquor trüb, Leukozyten und Eiweiß sind stark erhöht und der Zucker-Gehalt ist vermindert. Im Primärpräparat finden sich extra- bzw. intrazellulär gelagerte gramnegative Diplokokken. Mittels Latexagglutination kann das Meningokokken-Antigen nachgewiesen und somit ein Verdacht bestätigt werden. Die Identifizierung er-

folgt wie bei den Gonokokken mit CTA-Röhrchen.

Therapie

Mittel der Wahl war bisher Penicillin G. Wegen der zunehmenden Resistenz von Meningokokken gegen Penicillin ist eine sofortige Behandlung mit hohen Dosen von Ceftriaxon oder Cefotaxim sicherer.

Prophylaxe

Da Meningokokken über Tröpfcheninfektion von Keimträgern übertragen werden, ist eine Chemoprophylaxe für Menschen wichtig, die engen Kontakt mit Erkrankten haben.

Für die Prophylaxe wird Rifampicin empfohlen. Alternativ stehen Ceftriaxon für Kinder oder Ciprofloxacin für Erwachsene über 18 Jahre zur Verfügung.

Gattung *Bordetella pertussis*

Stichworte

Pertussis, Keuchhusten

Eigenschaften/Pathogenitätsfaktoren

Ein- bis zweiwöchige Inkubationszeit, Subfebrile Temperaturen, Hustenanfälle, häufig nachts
Komplikationen: Pneumonie, Enzephalitis, Apnoe bei Säuglingen

Probenmaterial

Spezialabstrichröhrchen, 1 ml Vollblut

Mikrobiologische Diagnostik

Für den Nachweis von *Bordetella pertussis* bzw. *parapertussis* stehen derzeit drei verschiedene Verfahren zur Verfügung. Grundsätzlich gilt für alle diese Verfahren, dass ein positiver Nachweis entscheidend von der Güte des Untersuchungsmaterials abhängt und nur in frühen Krankheitsstadien gelingt. Empfohlen werden ausschließlich tiefe Nasopharyngealabstriche oder z.B. mittels flexiblem Absaugkatheter gewonnenes Sekret aus diesem Bereich.

Kulturelle Anzucht

Untersuchungsmaterial

Spezialabstrichnährmedium Amies schwarz

Es muss ein Spezialabstrichtupfer (Ca-Alginat) mit Holzkohletransportmedium verwendet wer-



Mikrobiologie

den, der möglichst schnell – auf jeden Fall noch am Tag der Materialgewinnung – ins Labor gelangen muss. Dieser Nachweis kann nur mit vermehrungsfähigen Bordetellen gelingen und ist daher nur im Stadium catarrhale ohne bisherige antibiotische Therapie erfolgversprechend. Der Vorteil ist, dass die Anzucht des Erregers als beweisend gilt, da langfristiges gesundes Keimträgetum nicht bekannt ist. Für die Anzucht sind 3 bis maximal 6 Tage notwendig.

Direktnachweis mit Immunfluoreszenz

Untersuchungsmaterial

2 getrocknete Objektträger

Das gewonnene Material auf zwei Objektträger austreichen (je einen für *B. pertussis* und *B. parapertussis*). Nach vollständiger Trocknung der Präparate an der Luft können diese ohne weitere Fixierung in einem entsprechenden Behältnis versandt werden. Transportzeiten beeinflussen hier das Ergebnis nicht. Ein weiterer Vorteil ist, dass auch bereits abgestorbene Bordetellen nachgewiesen werden können. Mit Ergebnissen ist spätestens am Tag nach Probeneingang zu rechnen.

PCR

Untersuchungsmaterial

0,5-1 ml Sekret oder Abstrichupfer in einem sterilen Probengefäß ohne Zusätze, überstehenden Tupferstiel abschneiden.

Auch dieser Nachweis (der bakteriellen Nukleinsäuren) gelingt, wenn bereits keine vitalen Erreger mehr vorhanden sind. Die Sensitivität und Spezifität sind hoch.

Immunologische Diagnostik

Untersuchungsmaterial

Blut, Serum, Mikrogefäße für kleine Kinder

Spezifische Antikörper aus dem Blut können etwa ab dem 15. bis 25. Tag nach Beginn der klinischen Symptomatik nachgewiesen werden (ELISA). Beweisend für eine frische Infektion ist eine Sero-Konversion oder ein signifikanter Titeranstieg innerhalb von 14 bis 21 Tagen. Aus dem altersabhängigen Befundmuster der spezifischen Antikörperklassen A, G und M kann oft auch nach schon einmaliger Analyse auf eine frische Infektion geschlossen werden.

IgA-Antikörper werden kurz nach natürlicher Infektion, selten bei gesunden Keimträgern und fast nie bei Säuglingen in den ersten 3 Lebensmonaten gefunden. IgM-Antikörper sprechen für eine frische Infektion. IgG-Antikörper bleiben lange nach einer natürlichen Infektion oder Impfung erhöht. Auch hohe Titer unterstützen die Diagnose einer kürzlich abgelaufenen Infektion.

Therapie

Makrolide, sonst auch Cotrimoxazol oder eventuell Doxycyclin ab dem 8. Lebensjahr.

Gattung Pseudomonas

Stichworte

Pseudomonas aeruginosa, Nonfermenter

Vorkommen

Pseudomonaden sind in der Natur weit verbreitet und kommen insbesondere an feuchten Stellen vor. Typische Keimreservoirs im Krankenhaus sind Waschbecken, Luftbefeuchter, Inhalationsgeräte, Waschlappen und Kosmetika. *P. aeruginosa* ist ein häufiger Hospitalismus-Keim, von nosokomialen Infektionen sind vor allem immunsupprimierte/beatmete Patienten betroffen. Vor allem bei der Versorgung von Verbrennungspatienten ist Pseudomonas als Erreger von Wundinfektionen von Bedeutung.

Aussehen

gramnegative Stäbchen

Eigenschaften/Pathogenitätsfaktoren

Pseudomonaden sind, wie auch die anderen Nonfermenter, nicht in der Lage Kohlenhydrate fermentativ abzubauen und wachsen ausschließlich aerob. Virulenzfaktoren von *P. aeruginosa* sind Fimbrien zur Adhäsion, Elastase, alkalische Phosphatase und Lipase zur Erleichterung der Invasion und Exotoxin A, das bei der lokalen Gewebsschädigung mitwirkt.

Klinik

P. aeruginosa verursacht Wund- und Harnwegsinfektionen. Insbesondere bei Immunkompromittierten kommt es auch zu Infektionen des Respirationstraktes, aus denen sich Pneumonien und Sepsis entwickeln können. Bei Mukoviszidose-Patienten ist der Sekretabfluss aus der Lunge gestört, sie erkranken besonders häufig an



Mikrobiologie

P. aeruginosa-Infektionen. Otitis externa kann bei längerem Kontakt mit kontaminiertem Wasser erworben werden. Seltener kommt es zu Keratitis und tiefen Augen- und Fremdkörperinfektionen.

Probenmaterial

Eiter, Abstriche, Sputum, Trachealsekret, Blut

Diagnostik

Die Kolonien von *P. aeruginosa* sind groß, flach, am Rand leicht gezackt und haben einen typischen Geruch nach Weintrauben. Weitere typische Merkmale sind der metallische Glanz, die Bildung von Pigmenten (Pyozyanin, Pyoverdinin) und der positive Oxidasetest.

Therapie

Die Therapie sollte sich nach dem Ergebnis der Resistenzbestimmung richten, da heute bei allen in Frage kommenden Mitteln mit resistenten Stämmen zu rechnen ist. Gegen Penicillin, Ampicillin, Tetrazykline sowie Cephalosporine der 1. und 2. Generation und orale der 3. Generation ist *P. aeruginosa* resistent. Bei schweren Infektionen werden häufig Ceftazidim oder Gyrasehemmer empfohlen.

Gattung Staphylococcus

Stichworte

Staphylococcus aureus, Staphylococcus epidermidis, Staphylococcus saprophyticus

MRSA : Methicillin-resistenter *S. aureus*; bei diesen sind nosokomiale von ambulant auftretenden MRSA, sog. Community acquired= CMRSA zu unterscheiden, die in der Regel Patienten ohne vorbestehende Risikofaktoren wie Diabetes oder Dialyse befallen und deutlich virulenter sein können.

Staphylokokken sind grampositive, in Haufen, Tetraden oder Paaren gelagerte Kokken. Die Einteilung erfolgt diagnostisch nach der Fähigkeit Plasmakoagulase zu bilden in koagulasepositive (*S. aureus*-Gruppe) und koagulasenegative Arten.

Staphylococcus aureus

Vorkommen

S. aureus ist bei 20-50% der Menschen normaler Kommensale der Hautoberfläche, insbesondere im Bereich der vorderen Nasenhöhle, im Rachen und in geringerem Umfang auch im Darm. Die Nachweisfrequenz ist im Krankenhausbereich generell höher.

Eigenschaften/Pathogenitätsfaktoren

Die Pathogenität wird durch unterschiedlich ausgeprägte Zelloberflächenstrukturen (Protein A, Kapsel) sowie extrazelluläre Produkte (Plasmakoagulase, Hämolytine, Hyaluronidase, Bacteriocine) und Toxine ((Panton Valentin-) Leukozidin = PVL, Exfoliativtoxine, Enterotoxine, Toxic-Shock-Syndrom Toxin 1) vermittelt. Die Übertragung erfolgt typischerweise über die Hände von Ärzten und Pflegepersonal, nur in wenigen Fällen spielen kontaminierte Flächen meist in der unmittelbaren Umgebung des Patienten eine Rolle bei der Übertragung.

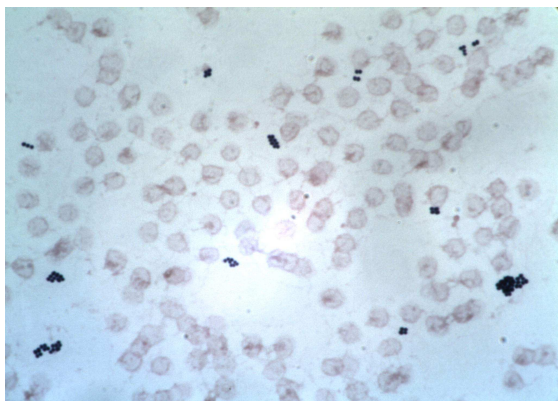
Klinik

Die Infektionen durch *S. aureus* lassen sich in drei Gruppen einteilen:

- lokal-oberflächliche Infektionen (Abszess, Furunkel, u. a.)
- systemische Infektionen (Sepsis, Endokarditis, Pneumonie, Osteomyelitis u. a.)
- toxinbedingte Syndrome (Gastroenteritis, Staphylococcal Scalded-Skin-Syndrom, Toxic-Shock-Syndrom)

MRSA-Stämme stellen in der Klinik wegen ihrer multiplen Antibiotikaresistenz ein zunehmendes Problem dar. Der Mechanismus der Beta-Lactam-Resistenz wird durch das *mecA*-Gen determiniert. Dieses kodiert für das Penicillin-Bindeprotein PBP2, das eine Transpeptidase-Reaktion katalysiert aber nicht durch Beta-Lactam-Antibiotika gehemmt wird. Definitionsgemäß sind bei MRSA sämtliche β -Lactamantibiotika und Carbapeneme als resistent zu werten. Eine erhöhte Methicillin/Oxacillin-MHK kann aber auch auf andere Resistenzmechanismen zurückzuführen sein, wie eine Überexpression der Penicillinase oder eine Modifikation der Penicillin-bindenden Proteine.

Mikrobiologie



Staphylokokken

Probenmaterial

diverse Abstriche, Sputum, Eiter, Blut, Liquor und Fremdkörper (z. B. Katheterspitzen)

Diagnostik

Staphylokokken haben keine speziellen Nährstoffansprüche und wachsen auf Blutagar als weiß-blaßgelbe Kolonien, meist mit Hämolyse. Die Differenzierung erfolgt über den Nachweis der Koagulase. Zum Nachweis von MRSA stehen routinemäßig verschiedene Verfahren zur Verfügung: MRSA-Chromagar, Oxacillin-Salzplatten, PBP2-Latexagglutination und PCR zum Nachweis des *mecA*-Gens.

Therapie

Aufgrund des hohen Anteils penicillinasebildender Stämme eignen sich Benzylpenicilline nicht zur ungezielten Therapie. Mittel der Wahl sind Isoxazolylpenicilline, bei schweren Infektionen kombiniert mit einem Aminoglykosid oder alternativ Cephalosporine der I. und II. Generation. Bei MRSA sind Glycopeptide (z. B. Vancomycin) Mittel der Wahl oder, wenn *in vitro* wirksam, auch Clindamycin und Cotrimoxazol. Weitere Therapiealternativen stellen das Linezolid, Doxzyklin, Daptomycin, Fusidinsäure und Tiglezyklin dar; Rifampicin sollte stets in Kombinationstherapie eingesetzt werden. Die lokale Dekolonisation erfolgt in der Regel mit Mupirocin-Nasensalbe.

Koagulasenegative Staphylokokken

Koagulasenegative Staphylokokken bilden eine Gruppe mit vielen Arten aus unterschiedlichen natürlichen Habitaten. Aus klinisch-mikrobiolo-

gischen Gründen werden sie nach Ihrer Novobiocin-Empfindlichkeit in zwei Gruppen eingeteilt:

- sensibel: *S. epidermidis*, aber auch *S. haemolyticus*, *S. lugdunensis* u. a.
- resistent: *S. saprophyticus* u. a.

S. saprophyticus-Gruppe

Vorkommen

Spielen bisher nur als Erreger von Harnwegsinfektionen eine Rolle.

S. epidermidis-Gruppe

Vorkommen

S. epidermidis ist Hauptbestandteil der physiologischen Haut- und Schleimhautflora.

Pathogenitätsfaktoren/Klinik

Wegen der generell geringen Virulenz sind Infektionen mit *S. epidermidis* unter normalen Umständen selten und der Nachweis im klinischen Untersuchungsmaterial ist auf eine Kontamination mit Normalflora zurückzuführen. Bei abwehrgeschwächten Patienten und dem Einsatz von Plastikmaterialien (z. B. implantierte Fremdkörper und zentralvenöse Katheter, besonders Ports) kann *S. epidermidis* aber von großer Bedeutung sein (so genannte Device-assoziierte Infektion). Der wesentliche Pathogenitätsfaktor dieser Staphylokokken liegt in ihrer Fähigkeit, irreversibel an Plastikoberflächen zu adhären und sich dort zu vermehren.

Therapie

Die Therapie entspricht in der Regel den für *S. aureus* genannten Kriterien. Generell neigt *S. epidermidis* aber mehr zur Methicillin- bzw. Multiresistenz.

Die Entfernung des infizierten Materials ist der wichtigste Therapieschritt. Bis zum Vorliegen einer Resistenztestung sollte primär Vancomycin, eingesetzt werden.

Gattung Streptococcaceae

Stichworte

Streptokokken

Streptococcus pyogenes

Streptococcus agalactiae

Streptococcus pneumoniae

Pneumokokken



Mikrobiologie

Aussehen

Streptokokken sind grampositive Diplo- oder Kettenkokken. Aufgrund einer starken Spezialisierung und Anpassung benötigen die meisten Gattungen der Familie komplexe Nährmedien. Derzeit wird die Familie in 13 Gattungen unterteilt (Streptococcus, Enterococcus, Gemella, Lactococcus, ...).

Diagnostik

Eine erste Einteilung innerhalb der Gattung Streptococcus erfolgt anhand des Wachstums und Hämolyseverhaltens (β -Hämolyse, α -Hämolyse) auf Blutagar.

β -Hämolyse: helle, durchsichtige Zone im Blutagar, Erythrozyten werden durch auf die Membran wirkende Lysine aufgelöst und das Hämoglobin durch Proteasen abgebaut.

α -Hämolyse: Ausscheidung eines Peroxids (H_2O_2) führt zur Umwandlung von Hämoglobin in Methämoglobin, Blutagar erscheint in dieser Zone grün.

β -hämolisierende Streptokokken werden weiter in Serogruppen nach Lancefield eingeteilt.

S. pyogenes (Serogruppe A)

Vorkommen

S. pyogenes ist ein ausschließlich humanpathogenes Bakterium, das hauptsächlich auf der Haut und Schleimhaut siedelt.

Eigenschaften/Pathogenitätsfaktoren

Alle *S. pyogenes*-Stämme bilden zur Bindung an die Zielzellen Adhäsine. Lytische Enzyme wie Streptolysin S und O können Körperzellen zerstören und zusammen mit der Wirkung der Hyaluronidase zu einer schnellen Ausbreitung der Bakterien im menschlichen Gewebe führen.

Daneben wird die Immunabwehr an verschiedenen Stellen gestört. Kapsel und M-Proteine blockieren die Phagozytose, die Komplementaktivierung wird durch Spaltung von aktiven Komplementfaktoren verhindert und die T-Zell-Antwort durch die Bildung eines Superantigens gestört.

Klinik

Gruppe A-Streptokokken gehören zu den häufigsten Erregern eitriger Infektionen der Haut (z. B. Pyodermien) und Schleimhäute (z. B. Pharyngitiden).

Wird die Infektion durch einen lysogenen Stamm (mit Prophage β) hervorgerufen, kann sich Scharlach entwickeln. Diese Stämme bilden eines von drei erythrogenen Toxinen (ET-A, ET-B, ET-C). Von ET-A ist bekannt, dass es auch das Streptokokken-assoziierte Toxische Schock Syndrom (STSS) auslösen kann.

Charakteristisch für A-Streptokokken ist auch ihre Neigung nicht eitrige Folgeerkrankungen auszulösen, wie das akute rheumatische Fieber und die akute diffuse Glomerulonephritis.

Probenmaterial

Abstriche, Punktate

Therapie

Alle A-Streptokokken sind hochempfindlich gegenüber Penicillin und Cephalosporinen.

S. agalactiae (Serogruppe B):

Vorkommen

S. agalactiae ist ein tier- und humanpathogenes Bakterium, das die Schleimhäute des Urogenital- und Intestinaltrakts besiedelt.

Eigenschaften/Pathogenitätsfaktoren

S. agalactiae zeigt auf Blutagar eine deutlich schwächere Hämolyse als *S. pyogenes*. Bei der Infektion der Neugeborenen spielt insbesondere die antiphagozytäre Polysaccharidkapsel eine Rolle, gegen die auch die Mütter nur sehr niedrige Antikörperspiegel aufweisen.

Klinik

B-Streptokokken infizieren insbesondere Neugeborene sowie Schwangere und Erwachsene mit Grunderkrankungen wie Diabetes mellitus, Tumoren und geschwächtem Immunsystem. Die Infektion kann pränatal (bei vorzeitigem Blasensprung) oder perinatal erfolgen. Bei „early-onset“ kommt es innerhalb der ersten Lebensstunden zu Sepsis, Pneumonie oder Meningitis. Beim selteneren „late-onset“ erfolgt die Bakterienübertragung wahrscheinlich aus der Umgebung ein bis sechs Wochen nach der Geburt und äußert sich meist als Meningitis.

Bei Erwachsenen kann es zu Haut- und Harnwegsinfektionen kommen und seltener zu Endokarditis, Sepsis, Osteomyelitis und Pneumonie.

Mikrobiologie

Probenmaterial

Abstriche, Blut oder Liquor

Therapie

Aufgrund der relativ geringeren Aktivität der Penicilline empfiehlt sich eine Kombination aus Penicillin bzw. Ampicillin mit einem Aminoglykosid. Alternativen sind Cephalosporine und Makrolide. Die Therapie einer Besiedlung bei Schwangeren sollte erst unmittelbar vor der Geburt stattfinden, um eine Rückbesiedlung zu vermeiden.

C- und G-Streptokokken

Vorkommen

Neben verschiedenen tierpathogenen Arten (*S. dysgalactiae*, *S. zooepidemicus*, *S. equi*) gehört zu den C-Streptokokken auch die humanpathogene Art *S. equisimilis*. C- und G Streptokokken kommen bei einem sehr geringen Anteil der Bevölkerung (2%) als Schleimhautbewohner im oropharyngeal-, gastrointestinal- und genital-Trakt vor.

Eigenschaften/Pathogenitätsfaktoren

Die Kolonien sind auf Blutagar klein und weiß mit starker Hämolyse. Stämme der Serogruppen C und G ähneln in Bezug auf Ihre Pathogenitätsfaktoren der Serogruppe A. Sie produzieren M-Proteine, DNAsen und Streptolysin.

Klinik

Die häufigsten Infektionen sind Pharyngitis und Wundinfektionen. Sehr selten können auch Sepsis und Endokarditis vorkommen.

Therapie

Mittel der Wahl ist Penicillin G, bei schweren Infektionen in Kombination mit einem Aminoglykosid.

F-Streptokokken

Vorkommen

F-Streptokokken (*S. milleri*-Gruppe) sind Kommensalen der menschlichen Schleimhäute.

Eigenschaften/Pathogenitätsfaktoren

Das Wachstum von F-Streptokokken wird durch saures Milieu bzw. die Anwesenheit verschiedener Anaerobier gefördert.

Klinik

Streptokokkeninfektionen der „*S. milleri*-Gruppe“ kommen häufig bei Abszessen mit einer aeroben/anaeroben Mischflora vor.

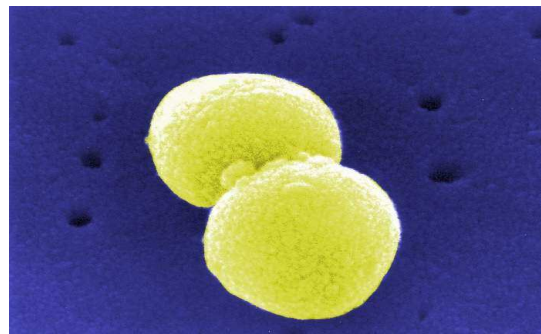
Therapie

Mittel der Wahl ist Penicillin G. Alternativen sind Cephalosporine oder Piperacillin/Tazobactam bei aerob/anaeroben Mischinfektionen.

Pneumokokken (*S. pneumoniae*)

Vorkommen

S. pneumoniae ist bei ca. 50% der Bevölkerung im oberen Respirationstrakt nachweisbar. Diese Stämme sind in der Regel ungekapselt und stellen somit keine unmittelbare Infektionsgefahr dar.

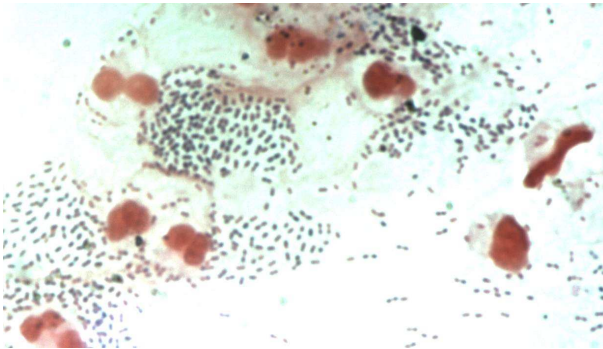


Pneumokokken im Raster-Scanning-Mikroskop

Eigenschaften/Pathogenitätsfaktoren

Pneumokokken sind α -hämolisierende Streptokokken und werden taxonomisch der *S. mitis*-Gruppe zugeordnet. Bei Nährstoffmangel bilden Pneumokokken Autolysin, das zur Autolyse der Zellen führt und sich bei Wachstum auf Agarplatten anhand einer zentralen Delle in der Kolonie äußert. Von anderen α -hämolisierenden Streptokokkenarten unterscheiden sie sich durch ihre Empfindlichkeit gegen Optochin und Galle. Die Polysaccharidkapsel ist der entscheidende Virulenzfaktor. Unbekapselte („rauhe“) Stämme wurden bisher nur bei Hornhautinfektionen isoliert.

Mikrobiologie



Pneumokokken

Klinik

Sinusitis und Otitis media sind die häufigsten Pneumokokken-bedingten Infektionen. Typisch ist auch die meist ambulant erworbenen Pneumonie. Weitere Pneumokokkenerkrankungen sind Konjunktivitis, Meningitis, Lungenabszess, Endokarditis und Sepsis.

Probenmaterial

Abstriche, Punktate, Sputum, Blut, Liquor

Therapie

Mittel der Wahl ist Penicillin, bei einer Penicillinallergie können auch Cephalosporine oder Makrolide gegeben werden. Penicillin-resistente Stämme wurden in Spanien, Ungarn, USA und Südafrika gehäuft isoliert, sind in Deutschland bisher aber selten.

Sonstige α - und nicht-hämolisierende Streptokokken

Vorkommen

Streptokokken der *S. sanguis*- und *S. mutans*-Gruppe gehören zur physiologischen Schleimhautflora des Menschen und sind als fakultativ pathogene Erreger für Endokarditis und Karies verantwortlich.

- *S. bovis*-Gruppe Sepsis, Endokarditis
- *S. mutans*-Gruppe Endokarditis, Karies
- *S. sanguis*-Gruppe Sepsis, Endokarditis
- *S. angiosus*-Gruppe Abszesse, Sinusitis, Meningitis

Eigenschaften/Pathogenitätsfaktoren

Bis auf wenige Ausnahmen fehlt ein C-Polysaccharid, so dass eine Einteilung nach Lancefield nicht möglich ist. Für die Entstehung der Karies ist die Bildung einer Plaque auf der Zahnoberfläche entscheidend. Dieser Belag besteht aus

Proteinen, Glucoproteinen, Glucan und Bakterien.

Klinik

Karies führt zu Verfärbungen des Zahnschmelzes und letztendlich zu dessen Aufweichen.

Zu einer Endokarditis lenta kommt es häufig nach einer vorausgegangenen Zahnextraktion oder Tonsillektomie, die zu einer transitorischen Bakteriämie führen. Die Bakterien siedeln insbesondere bei Patienten mit künstlichen oder vorgeschädigten Herzklappen.

Probenmaterial

Blutkultur (Endokarditis lenta)

Therapie

Therapie der Wahl bei Endokarditis lenta ist die hochdosierte Gabe von Penicillin über mehrere Wochen, i.d.R. in den ersten Wochen kombiniert mit einem Aminoglykosid.

Gattung *Enterococcus*

Stichworte

Enterokokken

Enterococcus faecalis, *Enterococcus faecium*

Vorkommen

Enterokokken sind in der Natur weit verbreitet und kommen auf Pflanzen, im Wasser und Erdboden vor. Beim Menschen finden sich Kommensalen in Darm, Mundhöhle, Urethra und Vagina.

Aussehen

grampositive, meist einzeln oder in Paaren gelagerte Kokken

Eigenschaften/Pathogenitätsfaktoren

Enterokokken besitzen das Gruppe D-Antigen, erzeugen in der Regel aber keine β -Hämolyse. In Abhängigkeit von der Umgebung werden Virulenzfaktoren wie Adhäsine für Matrixproteine und ein Zytolysin exprimiert.

Klinik

Enterokokken gehören zu den häufigsten Erregern von Hospitalinfektionen. Sie sind insbesondere an Harnwegs- und Wundinfektionen beteiligt und werden oft aus Operationswunden und



Mikrobiologie

diabetisch bedingten Fußinfektionen isoliert. Dort kommen sie häufig zusammen mit gramnegativen Stäbchen und obligaten Anaerobiern vor. Weiter sind Enterokokken Erreger von katheter-assoziierten Infektionen, Sepsis, Endokarditis lenta und Infektionen des Respirationstraktes.

Probenmaterial

Urin, Blut, diverse Abstriche, Sekrete oder Punktate

Diagnostik

Die Kolonien sind nach 24 h auf Schafblutagar relativ groß und grau-weiß (i. d. Regel ohne Hämolyse). Typische Anzuchtmerkmale sind die Spaltung von Äskulin und das Wachstum bei hohen Salzkonzentrationen. Enterokokken sind Katalase und Oxidase negativ.

Therapie

Alle Enterokokken zeigen eine intrinsische Resistenz gegen Cephalosporine, Aminoglykoside und Clindamycin. *E. faecalis* ist meist gegen Ampicillin, Mezlocillin, Piperacillin und Carba-peneme empfindlich. *E. faecium* ist oft Ampicillin resistent. Bei einer Enterokokken-Endokarditis soll Ampicillin in den ersten Wochen in Kombination mit einem Aminoglykosid verabreicht werden, das zwar alleine nahezu unwirksam ist, in Kombination aber einen starken Synergismus zeigt. Nur bei hochgradiger Gentamicin-Resistenz ist auf Gentamicin zu verzichten. Ein Problem stellt die Zunahme von multiresistenten Enterokokken gegen Vancomycin und Teicoplanin dar. Eine Behandlung kann z.B. mit Linezolid oder Daptomycin erfolgen.

Spirochaeten

Als Spirochaeten wird eine Gruppe schraubenförmiger, sich aktiv bewegendere Bakterien bezeichnet. Zu Ihnen zählen die Gattungen Leptospiren, Treponemen und Borrelien

Gattung Leptospira

Zu der Familie der Leptospiraceae zählen die Leptospira, u. a. mit den Spezies Leptospira interrogans mit verschiedenen pathogenen Serovaren, u.a. Leptospira ictero-haemorrhagiae.

Vorkommen

Leptospirosen kommen auf allen Kontinenten bei Menschen und Tieren vor. Sie sind typische Zoonosen, Infektionsquellen sind Haustiere wie Schweine und Nagetiere. Sie sind Verursacher des Feld-, und Canicolafiebers, der Schweinehüterkrankheit und des M. Weil. Die Übertragung erfolgt vom Tier (z.B. Ratten und Mäuse) auf den Menschen; die Infektion erfolgt durch Läsionen der Haut oder Schleimhaut.

Ausehen

Aerobe, gramnegative, feine Spirochäten

Klinik

Nach einer Inkubationszeit von ein bis zwei Wochen kommt es für ca. eine Woche zunächst zu Fieber und Myalgien (Leptospiämie); später kann eine Meningitis, Nephritis, oder Hepatitis folgen.

Der Morbus Weil, hervorgerufen durch *Leptospira ictero-haemorrhagiae*, manifestiert sich in einem schweren Ikterus mit Blutungen.

Diagnostik

Sind nur schwer anzüchtbar (in vitro gar nicht), daher empfiehlt sich der Antikörper-Nachweis, Direktnachweis schwierig durch Dunkelfeldmikroskopie

Therapie

Penicillin G, alternativ Doxycyclin

Gattung Treponema

Zu der Familie der Spirochaetaceae zählen die Treponema mit dem Spezies *T. pallidum*; diese ist Verursacher der Syphilis (=Lues)

Vorkommen

T. pallidum ist weltweit verbreitet, die Übertragung erfolgt beim Geschlechtsverkehr durch Haut- oder Schleimhautläsionen.

Eigenschaften/Pathogenitätsfaktoren

Spiralig gekrümmte Spirochäten

Klinik

Nach einer Inkubationszeit von ca. drei Wochen kommt es primär zu einem indolenten Erythem, dem sogenannten harten Schanker. Durch hä-



Mikrobiologie

matogene Streuung kommt es sekundär zu einem generalisierten infektiösen Exanthem mit Fieber und feuchten Papeln (Condylomata lata, infektiös), generalisierter Lymphknotenschwellungen sowie gelegentlich diffusem Haarausfall.

Folge dieses allgemeinen Organbefalls, als tertiäre Syphilis bezeichnet, ist eine Granulombildung, die zu einem Aortenaneurysma, myokardiale Insuffizienz, ZNS-, Haut-, Knochen-, Magen-, Leberbefall führen kann. Den Befall des Rückenmarks bezeichnet man als Tabes dorsalis. Die konnatale Syphilis ist eine Frühform, die bei der Geburt oder während der ersten zwei Lebensjahre auftreten kann.

Probenmaterial
Abstrich, Blut

Diagnostik
Erregernachweis im Dunkelfeldmikroskop oder mittels Immunfluoreszenz, Serodiagnostik siehe auch Infektionsserologie

Therapie
Penicillin, alternativ Doxycyclin oder Makrolide

Die Spezies *Treponema pallidum, subsp. endemicum* ist Verursacher der endemischen Syphilis. Diese ist endemisch im östlichen Mittelmeerraum, Balkan, Asien und Afrika. Die Infektion erfolgt durch direkten Kontakt, aber auch indirekt über Kleider, Essgeschirr u.ä.

Die Spezies *Treponema pallidum, subsp. pertenue* ist endemisch im feuchtwarmen Klima und verursacht die Framboesie: Nach einem indolenten Primäraffekt entstehen im Sekundärstadium sogenannte Riesepapeln; später kann es zu einem Befall von Knochen und Periost kommen.

Gattung Borrelien

Zu der Familie Spirochaetaceae zählen die Borrelien mit den Spezies, *B. duttonii*, *B. recurrentis* u. a.

Borrelia burgdorferi, Lyme-Borreliose
Eigenschaften
aerobe, gramnegative, gewundene Spirochäten

Vorkommen

Diese Bakterien wurden erst 1982 bekannt, als die Erreger der durch Zecken (in Deutschland Holzbock *Ixodes ricinus*, in den USA *Ixodes dammini*) übertragenen Lyme-Borreliose. Aufgrund der Zeckenaktivität häufen sich die Infektionen vor allem im Sommer und Herbst, die Durchseuchung der Zecken kann sehr stark regional variieren (5 % bis 60 %).

Klinik

Die Erkrankung ist vor allem durch das zunächst auftretende Erythema migrans (nicht obligat), Kopfschmerzen und später auftretenden arthritische Beschwerden gekennzeichnet, siehe auch Infektionsserologie.

Diagnostik

PCR aus Haut, Liquor, Gelenkpunktat; Antikörper-Nachweis im Blut

Therapie

Im Stadium I und II Amoxicillin und Doxycyclin (nicht bei Kindern!) für zwei bis drei Wochen; alternativ Erythromycin oder Azithromycin, im Spätstadium der Borreliose verwendet man meist Cephalosporine als intravenöse Therapie, siehe auch Infektionsserologie.

Borrelia recurrentis, Rückfallfieber

Eigenschaften

aerobe, gramnegative, gewundene Spirochäten
Vorkommen

Verursacht das durch die Kleiderlaus übertragene epidemische Rückfallfieber, das in unseren Breiten nicht mehr vorkommen.

Klinik

Dieses äußert sich in wiederholt auftretenden Fieberattacken, Myokarditis, Lungenödem, Leberinsuffizienz und Blutungen. Kennzeichnend für die Krankheit sind starke Fieberschübe, verbreitet ist sie heute vor allem in den kühleren Gebieten Afrikas, Südamerikas und Asiens.

Borrelia duttoni, Borrelia hermsii, u.a.

Vorkommen und Klinik

Andere Borrelien-Arten (z.B. *B. duttonii* oder *B. hermsii*) verursachen das endemische, durch Zecken übertragene Rückfallfieber. Diese Borrelien



Mikrobiologie

werden ebenfalls durch Zecken übertragen und sind die Ursache des Zeckenrückfallfiebers. Diese Krankheit entspricht im Wesentlichen dem Läuserückfallfieber, ihr Vorkommen begrenzt sich jedoch auf wärmere, tropische Regionen.

Gattung *Vibrio*

Stichworte

Vibrio cholerae, *Vibrio eltor*

In der Vergangenheit war *Vibrio cholerae* der Hauptverursacher der Cholera, mittlerweile wird die Cholera überwiegend durch den resistenteren Stamm *Vibrio El Tor* ausgelöst. Beide sind fakultativ anaerob.

Vorkommen

Cholera tritt häufig nach Katastrophen mit Zerstörungen der Trinkwasserleitungen in Ländern der Dritten Welt auf, wenn es zu einem Übertritt von Abwassern in die Trinkwassersysteme kommt.

Aussehen

Gramnegatives Kommaabakterium

Klinik

Die Cholera-toxine A und B verursachen durch Aktivierung einer Adenylatzyklase einen Ausstrom von Ionen und Wasser. Dadurch resultiert ein massiver wässriger Durchfall (Reiswasserstühle); es kommt zu einem Blutdruckabfall mit Tachykardie und Anurie. Die Letalität beträgt unbehandelt zwischen 30 und 60%. Die Übertragung erfolgt durch verunreinigtes Trinkwasser und Nahrungsmittel.

Probenmaterial

Stuhl

Diagnostik

Anzucht in alkalischem Peptonwasser und mikroskopischer Nachweis

Therapie

Zur Behandlung empfiehlt die WHO abgekochtes Wasser, Glukose, Kochsalz und eventuell Kalium.

Zusammensetzung:

- Glukose 20 g/l
- Natriumbikarbonat 2,5 g/l
- Natriumchlorid 3,5 g/l
- Kaliumchlorid 1,5 g/l

Mikrobiologie

Parasitosen

Leishmanien

s. Kapitel Serologie

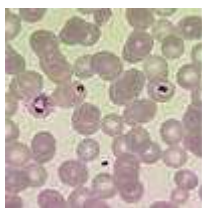
Malaria

Stichworte

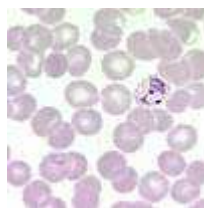
Malaria

Vorkommen

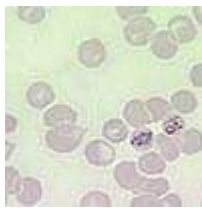
Die Malaria tritt vor allem in wärmeren Ländern auf und wird durch verschiedene Arten der Gattung *Plasmodium* über die Anopheles-Mücke übertragen.



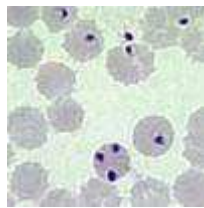
P. ovale



P. vivax



P. malariae



P. falciparum

Eigenschaften

Von insgesamt über 120 Plasmodienspezies befallen nur fünf den Menschen. Es sind:

- *Plasmodium ovale* = Erreger der Malaria tertiana
- *Plasmodium vivax* = Erreger der Malaria tertiana
- *Plasmodium malariae* = Erreger der Malaria quartana
- *Plasmodium falciparum* = Erreger der Malaria tropica
- *Plasmodium knowlesi* = Erreger ähnlich der Malaria quartana

Neben dem klinischem Bild und der Schwere der Erkrankung unterscheiden sich diese auch bezüglich der Behandlung, sodass eine Differenzierung notwendig ist.

Plasmodium	Inkubationszeit	Malariaform	Fieberanfälle
<i>P. falciparum</i>	7-30 Tage, selten länger	Malaria tropica	unregelmäßig
<i>P. malariae</i>	16-50 Tage	Malaria quartana	alle 72 Stunden
<i>P. ovale</i>	12-18 Tage, selten länger	Malaria tertiana	alle 48 Stunden
<i>P. vivax</i>	12-18 Tage, selten länger	Malaria tertiana	alle 48 Stunden

Plasmodium ovale und Plasmodium vivax

P. ovale und *P. vivax* rufen beide das klinische Bild der "Malaria tertiana" hervor, d. h. zwischen zwei Fiebertagen liegt in der Regel ein fieberfreier Tag. Hypnozoiten sind spezielle Leberformen, die dort lange persistieren und zu Rezidiven führen können. *P. ovale* kommt praktisch ausschließlich in Westafrika vor, *P. vivax* ist die vorherrschende Spezies in Mittel- und Teilen von Südamerika. Chloroquinresistente Stämme sind bekannt.

Plasmodium malariae

Die "Malaria quartana" wird durch Infektion mit *P. malariae* hervorgerufen und unterscheidet sich durch den um einen Tag verlängerten Fiebrerrhythmus. Da *P. malariae* keine speziellen Leberformen bildet, kommt es zu keinen Rezidiven. *P. malariae* kommt überall in Afrika vor.

Plasmodium falciparum

Das klinische Bild der "Malaria tertiana maligna", "M. perniciosa", "M. subtertiana", "M. tropica" oder "M. aestivo-autumnale" unterscheidet sich von den anderen Malariaformen durch den unregelmäßigen Fiebrerrhythmus. Da *P. falciparum* wie *P. malariae* keine speziellen Leberformen bildet, kommt es zu keinen Rezidiven. Mit unterschiedlichen Anteilen kommt *P. falciparum* generell in allen Malariaendemiegebieten vor, insbesondere in Afrika, Papua Neuguinea, Haiti und der Dominikanischen Republik. In allen Gebieten sind chloroquinresistente Stämme bekannt.



Mikrobiologie

Plasmodium knowlesi (neu)

Plasmodium knowlesi ist eine *Plasmodium malariae* sehr ähnliche Plasmodium Art in Südostasien, die ursprünglich nur Affen, aber nach neuestem Kenntnisstand auch Menschen befallen kann.

Klinik

Typischer Fieberverlauf, jedoch sind ungefähr ein Drittel aller Malariapatienten bei der Erstkonsultation afebril, Allgemeinsymptome wie Kopfschmerz, Erbrechen, Verwirrtheit, Zeichen der Anämie (Tachy-, Dyspnoe, Tachykardie, Blässe und Müdigkeit), Thrombozytopenie (Petechien, Blutungszeichen), Leber- und Milzvergrößerung mit Druckdolenz und Konsistenzvermehrung, Durchfall und Ikterus. Bei der Malaria tertiana und quartana kann Fieber auch noch Monate und Jahre nach dem Aufenthalt im Endemiegebiet auftreten.

Probenmaterial

EDTA-Blut, Ausstrich, dicker Tropfen, Serum

Diagnostik

Die Diagnose stützt sich insbesondere auf den Erregernachweis im Blutausstrich, im dicken Tropfen und im Immunoblot sowie dem Antikörpernachweis. Um eine Malaria auszuschließen, werden mindestens 200 Gesichtsfelder eines geeigneten Blutausstrichs mit 1000-facher Vergrößerung nach Erregern abgesucht.

Beim dicken Tropfen werden mindestens 100 Gesichtsfelder mit 1000-facher Vergrößerung abgesucht.

Therapie

Die Therapie einer Malaria richtet sich danach, ob eine

Malaria tropica (Erreger: *P. falciparum*)

Malaria tertiana (Erreger: *P. vivax* und *P. ovale*) oder

Malaria quartana (Erreger: *P. malariae*) vorliegt.

Malaria tertiana und Malaria quartana werden mit Chloroquin (Resochin®) oral behandelt. Bei Chloroquin-Resistenz kann Mefloquin eingesetzt werden. Zur Rezidivprophylaxe sollte bei der Malaria tertiana eine Nachbehandlung mit Primaquine überlegt werden.

Eine unkomplizierte Malaria tropica wird bei Einreise aus Gebieten ohne Chloroquin-Resistenz mit Chloroquin, bei Einreise aus Gebieten mit Chloroquin-Resistenz mit Mefloquin oder Atovaquon/Proguanil oder Artemether/ Lumefantrin behandelt. In schwereren Fällen ist eine stationäre Behandlung mit Chinin angezeigt.

Spezielle Durchfallerreger

Gattung Noro (ehemals Norwalk-Like-)Virus **Stichworte**

Noroviren (NLV), Genogruppe 1 und 2, Virale Gastroenteritis, Nahrungsmittelkontamination

Vorkommen

Norwalkviren (NLV) sind *single-stranded-RNA* Viren, früher bekannt auch unter dem Begriff *small round-structured viruses* (SRSVs). Sie gehören zur Familie der Caliciviren. Drei unterschiedliche Genogruppen sind bekannt, die Gruppen 1 und 2 sind humanpathogen, die Gruppe 3 ist tierpathogen. Obwohl Rotaviren die häufigste Ursache viraler Gastroenteritiden bei Kindern sind, werden in Studien als auslösendes Agens NLV in 10-20 % genannt. NLV führen auf Grund ihrer hohen Kontagiosität immer wieder in Gemeinschaftseinrichtungen, vor allem auch in Alten- und Pflegeheimen aber auch Krankenhäusern zu Ausbrüchen. Der fäkal-orale Übertragungsweg ist wahrscheinlich der häufigste. Tröpfchen- sowie Person-zu-Person-Infektionen, Kontakt mit Erbrochenem sowie anderen Ausscheidungen der Patienten, begünstigen die Ausbreitung. Primäre Fälle sind meist auf kontaminiertes Wasser oder Nahrungsmittel zurückzuführen. Knapp 40 % werden in Restaurants erworben (CDC, 2001), besonders Schalentiere werden häufig genannt, aber auch andere Nahrungsmittel kommen in Frage.

Klinik

Die NLV-Gastroenteritis hat eine durchschnittliche Inkubationszeit von 12-48 h, die Symptomatik dauert 12-60 h. Die Infektionsdosis ist mit <100 viralen Partikeln äußerst gering. Die Erkrankung beginnt akut mit Übelkeit, Erbrechen sowie abdominellen Krämpfen und Diarrhöen.



Mikrobiologie

Erbrechen scheint bei Kindern häufiger zu sein, während die Diarrhöe bei Erwachsenen das vorherrschende Symptom ist. Kopfschmerzen, Fieber, Schüttelfrost sowie Myalgien sind häufige Begleitsymptome. Selten tritt eine schwere Dehydrierung auf. Die Virusausscheidung beginnt ca. 15 h nach Aufnahme mit der höchsten Ausscheidungsrate nach 25-72 h. Das Virus wird in der Regel länger als 2 Wochen ausgeschieden, die Patienten sind meist asymptomatisch. Die Bedeutung der Ausscheidungsdauer hinsichtlich der Kontagiosität ist noch unklar. Eine fehlende Langzeimmunität kann zu wiederholten Infektionen führen.

Probenmaterial

Nachweis mit Hilfe einer RT-PCR aus Stuhl oder Erbrochenem

Der Antigennachweis mittels EIA erfolgt aus einer Stuhlprobe (ca. 10 ml). Die Untersuchungsprobe sollte während der Phase der akuten Erkrankung gewonnen werden (innerhalb der ersten 24-48h), solange der Stuhl noch wässrig ist.

Prävention

Neben den seuchenmedizinischen präventiven Maßnahmen, spielt insbesondere die Kontrolle von Ausbrüchen in Gemeinschaftseinrichtungen eine wesentliche Rolle. Eine Isolierung der Patienten, auch als sog. Kohortenisolierung möglich, ist anzustreben. Einer Flächen- und Händedesinfektion kommt bei der Eindämmung von Ausbrüchen durch die Umweltresistenz des Virus, einer verringerten Wirksamkeit der üblichen Händedesinfektion und der geringen Infektionsdosis besondere Bedeutung zu. Falls kein spezielles Präparat (z.B. Sterillium Virugard) verfügbar ist: Verdopplung der Händedesinfektionszeit.

Diagnostik

Antigennachweis (PCR), es werden die Genogruppen 1 und 2 unterschieden.

Therapie

Symptomatische Therapie, kausale Therapie nicht bekannt.

Kryptosporidien

Vorkommen

Kryptosporidien sind weltweit bei Haus- und Nutztieren, besonders bei Kälbern verbreitet. Die Übertragung erfolgt meist durch kontaminiertes Wasser und auch von Mensch zu Mensch. Asymptomatische Keimträger bei Menschen sind häufig. In den Tropen beträgt die Kryptosporidiendiarrhoe bis zu 15 % der Durchfallerkrankungen (Brasilien, Peru, Australien, Jamaika, Indien).

Aussehen

Die Oozysten sind rund und mit knapp 5 Mikrometer sehr klein die Sporozoen messen nur bis 4 Mikrometer.

Eigenschaften/Pathogenitätsfaktoren

Kryptosporidien werden in den letzten Jahren zunehmend häufiger als Erreger von Enteritiden nachgewiesen. Sie sind Protozoen und gehören zur Klasse der Sporozoen, eng verwandt mit *Balantidium coli*, anderen Kokzidien, *Blastocystis hominis* und *Toxoplasma gondii*. Die Kryptosporidien verursachen Durchfallerkrankungen bei Kindern (hauptsächlich unter 6 Jahren), bei Berufsgruppen mit Tierkontakt, bei Tropenreisenden und bei Patienten mit Immundefekten (AIDS, angeborener Immunglobulinmangel, zytostatische Behandlung).

Klinik

Bei immunkompetenten Patienten manifestiert sich die Erkrankung als selbstlimitierende Gastroenteritis und heilt in der Regel auch ohne Therapie aus. Der Durchfall dauert zwischen 4 und 11 Tagen, begleitend treten Fieber und gastrointestinales Symptomen wie Übelkeit und Schmerzen auf.

Im Blutbild kann gelegentlich eine Lymphopenie auftreten. Wesentlich schwerwiegender sind die Symptome und Auswirkungen bei immunkompetenten Patienten, bei denen die Diarrhöen sehr schwer verlaufen und persistieren können. Die Inkubationszeit ist etwas kürzer. Die Diarrhöen sind wässrig, dabei kann die Infektion zu einer sehr starken, lebensbedrohlichen Dehydrierung führen. Bei oft monatelanger Persistenz führen sie zu Malabsorptionsstörungen evtl. mit Begleitpankreatitis.



Mikrobiologie

Diagnostik

Folgende Stühle werden auf Kryptosporidien untersucht:

Patienten mit Verdacht auf Kryptosporidiose,
Patienten mit Immunschwäche und
Patienten mit flüssigen Stühlen nach Auslandsaufenthalt.

Therapie

Leichte Krankheitsverläufe bedürfen keiner Therapie. Symptomatische Maßnahmen sind bei schweren Verlaufsformen angezeigt. Eine spezifische Therapie mit Spiramycin wurde beschrieben. Sie gilt aber eher als Therapieversuch.

Probenmaterial

Antigennachweis im Stuhl mittels EIA.

Mikrobiologie

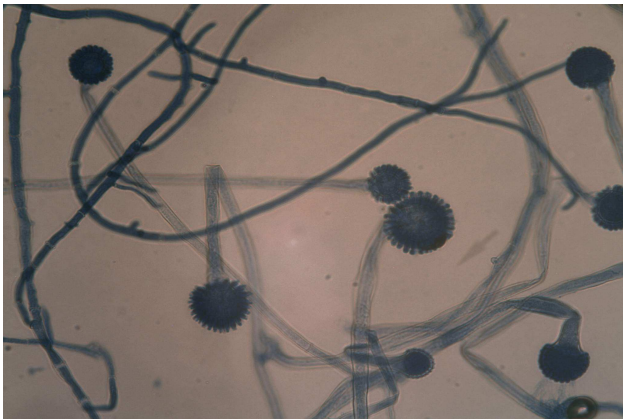
Pilze

Aspergillus (Hyalohyphomyceten)

Aspergillen sind Schimmelpilze. Sie lassen sich auf einfachen Pilznährböden anzüchten. *Aspergillus flavus* produziert Aflatoxin B₁, ein Kanzerogen.

Eigenschaften/Pathogenitätsfaktoren

Der individuelle Immunstatus des Organismus ist bei der Aspergillose bedeutsam für die Erkrankung.



Aspergillus

Klinik

Organabhängig unterscheiden sich die Erkrankungstypen. Besonders häufig ist die Kolonisierung der vorgeschädigten Lunge (COPD, Bronchiektasen Tumoren). Unterschieden werden die bronchopulmonale Aspergillose, die invasiven Formen sowie Aspergillome in präformierten Höhlen. Eine hämatogene Aussaat führt zu einer Sepsis mit meist tödlicher Folge.

Eine allergische Reaktion auf den Pilz als Antigen ist die allergische bronchopulmonale Aspergillose (ABPA), die zu Asthma bronchiale führen kann.

Diagnostik

Kultureller Erreger-Nachweis und Antikörpernachweise, bei Typ I-Allergie IgE-Antikörper

Probenmaterial

Respiratorische Sekrete, Serum

Therapie

Amphotericin B als Monotherapie (Alternativen sind Voriconazol und Caspofungin), eine Kombinationstherapie mit Flucytosin oder Ri-

fampicin ist möglich. Itraconazol ist ebenfalls wirksam.

Blastomyces dermatitidis

Blastomyces dermatitidis ist ein dimorpher Hefepilz und lässt sich auf Spezialnährböden anzüchten. Nach der Inhalation eines pilzhaltigen Staubes gelangt der Erreger in die Lunge und führt dort zu einer Lungenentzündung. Diese hat einen langsamen, schleichenden Verlauf mit unregelmäßigem Fieber und eitrigem blutdurchzogenem Auswurf. Die Erkrankung kann auf dieses Organ beschränkt bleiben, oder sich auf andere Organe (Leber, Milz, Knochen, Niere, Prostata u. Gehirn) ausbreiten.

Diagnostik

Die Diagnose erfolgt mittels Kultur- und Antikörpernachweis.

Probenmaterial

Eiter, Sputum, BAL, Biopsien oder Serum

Therapie

Neben Itraconazol sollte bei gravierenden Infektionen initial Amphotericin B, dann Itraconazol gegeben werden.

Candida (Blastomyzeten)

Der häufigste Erreger ist *Candida albicans*. Die Candida-Arten sind Hefen und siedeln normalerweise auf Haut und Schleimhaut. Candida ist häufig Bestandteil der normalen Darmflora.

Eigenschaften/Pathogenitätsfaktoren

Erkrankungen werden häufig bei einer Schädigung der Immunität des Wirtes ausgelöst. Die Infektion erfolgt endogen über die eigene Flora. Immundefizienzen oder auch lokale Veränderungen der ortsständigen Flora durch eine übertriebene Hygiene beim Gesunden können zu einer Candidamykose führen, sie kommt allerdings auch häufig bei Schwangeren oder Diabetikern vor.

Klinik

Weißliche Beläge, die fest auf dem Untergrund haften und aus abgestorbenen Zellen des Wirtes und dem Pseudomyzel von Candida bestehen, können auf allen Schleimhäuten entstehen (Soor). Infektionen des Nagelbettes und der Haut sind äußerst hartnäckig. In Hautfalten kann es zu



Mikrobiologie

nässenden und geröteten Effloreszenzen kommen. Im Rahmen einer Sekundärinfektion, insbesondere der Lunge und der Niere, können auch innere Organe befallen werden.

Diagnostik

Diagnostisch steht neben dem Antigen- und Antikörpernachweis aus dem Blut auch die direkte Anzucht aus allen Körpermaterialien zur Verfügung.

Probenmaterial

Eiter, Sputum, BAL, Biopsien oder Serum, Blutkultur bei Sepsisverdacht

Therapie

Behandlung der Grunderkrankung, ggf. Therapie mit geeigneten Polyen- (Nystatin, Amphotericin B) oder Azol-Antimykotika (Imidazole, wie z.B. Clotrimazol, Econazol-Nitrat, Miconazol-Nitrat, Fenticonazol-Nitrat u.a.). Bei schwerwiegender Infektion sollte eine antimykotische Resistenztestung erfolgen.

Cryptococcus neoformans

Vorkommen

Cryptococcus neoformans, ein Hefepilz, findet sich überall im Erdboden, insbesondere bei Kontamination mit Taubenkot. Durch Inhalation des trockenen, erregerhaltigen Staubes erfolgt die Infektion.

Klinik

Durch Kryptokokken verursachte Erkrankungen sind selten und betreffen meist abwehrgeschwächte Patienten (HIV). Die Erreger werden über den Atmungstrakt aufgenommen und vermehren sich in der Lunge. Von diesem primären Herd gelangen sie dann über das Blut ins Gehirn und andere Organe. Eine schwerwiegende Komplikation ist die Enzephalitis bzw. Meningoenzephalitis.

Diagnostik

Eine Verdachtsdiagnose kann aufgrund des mikroskopischen Bildes gestellt werden, die Diagnose erfolgt durch Antigen- und Antikörpernachweis im Blut sowie kulturell.

Probenmaterial

Trachealsekret, BAL oder Serum

Therapie

Nach einer anfänglichen Kombinationstherapie mit Amphotericin B, 5-Fluorcytosin und Flucanazol weitere Sekundärbehandlung mit Flucanazol über mehrere Monate.

Histoplasma capsulatum

Vorkommen

Die Histoplasmose findet sich in Nord- und Mittelamerika sowie Afrika und Indonesien. Die Aufnahme der Sporen erfolgt durch die Atemluft. Der Pilz findet sich im Boden, insbesondere im Vogelkot.

Klinik

Neben lokalen Lymphknotenschwellungen, Geschwüren in Mund, Nase, Zunge und Darm können durch hämatogene Streuung auch andere Organe, insbesondere die Lunge, betroffen werden.

Diagnostik

Die Diagnose erfolgt aus dem Serum durch Antikörpernachweis.

Probenmaterial

Serum

Therapie

Nur selten ist bei akuten pulmonalen Histoplasmosen eine antimykotische Therapie erforderlich, in schweren Fällen kann Itraconazol bei chronischen pulmonalen Histoplasmosen eingesetzt werden. Ketoconazol ist ebenfalls wirksam, hat jedoch mehr Nebenwirkungen.

Mucoraceae (Zygomyceten)

Diese Schimmelpilze finden sich häufig auf alten pflanzlichen Material. Sie gelangen mit Staub in den Atemtrakt oder die verletzte Haut.

Klinik

In der Regel sind immungeschwächte Personen betroffen. Neben einer pulmonalen Symptomatik kann es zu Thrombosen im Gastrointestinaltrakt und schweren Weichteilinfektionen kommen.

Diagnostik

Mucoraceae lassen sich leicht auf Nährböden anzüchten und anhand des mikroskopischen Bildes differenzieren.



Mikrobiologie

Dermatophyten

Vorkommen

Sie verursachen die häufigsten Pilzkrankungen der Haut. Die Pilze bevorzugen Keratin, das in Haut, Haaren und Nägeln reichlich vorkommt. Die Infektionen kommen überall vor, auf Grund der gewöhnlich lokalen Begrenzung werden die typischen Krankheitsbilder nach den befallenen Körperregionen benannt. Dermatophyten werden nur in direktem Kontakt von Mensch zu Mensch (Sanitärbereiche), seltener auch von Tier zu Mensch übertragen.

Klinik

Juckende und schuppige Herde an den betroffenen Körperstellen

Diagnostik

Die Diagnose erfolgt mikroskopisch durch den Nachweis von Arthrosporen und Hyphen im Direktpräparat (Kalilaugenpräparat) sowie kulturell (Dauer 4-6 Wochen).

Probenmaterial

Schuppige Herde oder auch Blasendecke

Therapie

Die zur Zeit eingesetzten Antimykotika sind Imidazolderivate und Triazole (z. B. in Canesten® und Terzolin®), Terbinafin (Lamisil®) sowie Ciclopirox (Batrafen®). In schwerwiegenden Fällen ist eine systemische Behandlung mit Griseofulvin oder Ketoconazol zu erwägen.

Wurmerkrankungen (Helminthosen)

Als Wurmerkrankungen bezeichnet man durch parasitische Würmer ausgelöste Erkrankungen. In Abhängigkeit des Vermehrungszyklus benötigen diese Zwischen- und/oder Endwirte.

Blutegel gehören zu den Ringelwürmern, lösen keine Erkrankungen aus, sondern werden vielmehr in der Medizin verwendet.

Innerhalb der für den Menschen krankheitsrelevanten Würmer unterscheidet man Fadenwürmer (Nematoden), Bandwürmer (Cestoden) und Saugwürmer bzw. Egel (Trematoden). Nach ihrer Querschnittsansicht spricht man bei den Fadenwürmern auch von Rundwürmern und bei Band- und Saugwürmern auch von Plattwürmern.

Nematoden

Enterobius vermicularis (Madenwurm)

Infektionen mit Madenwürmern sind die bei uns am häufigsten auftretenden Wurmerkrankungen. Ca. 500 Millionen Menschen werden jährlich weltweit infiziert. Der Madenwurm ist ein etwa 3 (männlich) bis 12 mm (weiblich) langer, weißer, nichtinvasiver Fadenwurm, der weltweit vorkommt; er benötigt keine Zwischenwirte und ernährt sich vom Nahrungsbrei im Darm. Nachts kriechen die Weibchen aus dem Darm, um auf der Analhaut ihre Eier abzulegen; dies verursacht einen starken Juckreiz. Ansonsten treten bei einer Infektion keine Symptome auf. Durch das durch den Juckreiz bedingte Kratzen werden die Eier über die Hände überall verteilt und über den Mund wieder aufgenommen. Die Erstansteckung erfolgt in der Regel über Spuren von infizierten Stuhl in Erde oder Sand, bei Kindern auch über in den Mund gelangendes Spielzeug sowie über Lebensmittel, die mit Stuhl verunreinigt sind. Die Erkrankung wird als Enterobiasis oder Oxyuriasis bezeichnet.

Bei genauer Betrachtung der Stuhlprobe sind die Würmer makroskopisch zu erkennen. Zur Diagnosestellung wird mit einem Tesafilmstreifen (Kleben auf Objektträger) oder direkt einem Objektträger eine Probe der infektiösen Eier von der Analhaut genommen. Umgebung und Bettwäsche des Patienten müssen desinfiziert, Kontaktpersonen untersucht werden. Ein serologischer Nachweis ist nicht möglich.



Mikrobiologie

Trichuris trichiura (Peitschenwurm)

Der Peitschenwurm gehört zu den Fadenwürmern und benötigt keine Zwischenwirte. Er wird bis zu 5 cm lang und hat seinen Namen von seinem langen dünnen Schwanz, mit dem er in der Darmschleimhaut festsetzt. Bevorzugt kommt er in Tropen und Subtropen vor, bis zu 750 Millionen Menschen sind weltweit infiziert. Nur bei starkem Befall verursacht eine Trichuriasis Bauchschmerzen, Durchfall und Blutungen.

Von den im Darm lebenden weiblichen Würmern werden die Eier mit der Faeces ausgeschieden und entwickeln sich in der Umwelt zu infektionsfähigen Larven, die vom nächsten Menschen mit der Nahrung aufgenommen werden. Die Larven schlüpfen im Darm und bohren sich dann in das Dickdarmepithel.

Die Diagnose erfolgt durch den Nachweis der zitronenförmigen Eier im Stuhl.

Ascaris lumbricoides (Spulwurm)

Der Spulwurm ist der weltweit am häufigsten verbreitete Wurm, insbesondere in Tropen und Subtropen mit schlechtem Hygienestandard. Er gehört zu den Fadenwürmern und benötigt keine Zwischenwirte. Ca. 1,4 Milliarden Menschen, überwiegend Kinder, sind betroffen; davon versterben bis zu 1 % an den Folgen der Infektion. *Ascaris lumbricoides* ähnelt dem Regenwurm und ist zwischen 10 bis 50 cm lang. Die Ansteckung erfolgt meist durch mit Eiern des Spulwurms verunreinigte Nahrungsmittel oder Trinkwasser. Die Larven durchdringen die Darmwand und gelangen über die Blutbahn in die Lunge. Nach Durchdringung der Alveolen gelangen sie durch den Hustenreflex in den Rachen und werden anschließend wieder in den Magen-Darm-Trakt verschluckt.

Häufig treten keine Beschwerden auf, gelegentlich kann es zu Unwohlsein und Bauchschmerzen kommen. Appetitlosigkeit, Gewichtsverlust oder Anfälle von Heißhunger können Hinweise auf eine Spulwurminfektion sein. Durchwandern die Larven die Lunge, können Fieber, Husten, Atembeschwerden und asthmaähnliche Anfälle auftreten. In besonders schweren Fällen kann es zum Darmverschluss kommen. Die Diagnose erfolgt durch den Nachweis von Eiern, gelegentlich auch von ausgewachsenen Spulwürmern, im Stuhl sowie serologisch durch

den Nachweis spezifischer IgE-Antikörper und dem Nachweis einer Eosinophilie.

Ancylostomatidae (Hakenwürmer)

Hakenwürmern (*Necator americanus*, *Ancylostoma duodenale*) gehören zu den Fadenwürmern, werden ca. 1 cm lang und benötigen keine Zwischenwirte. Sie sind häufigste Verursacher von Wurminfektionen in den Tropen und Subtropen. Ca. eine Milliarde Menschen sind betroffen, über 50000, insbesondere Kinder, sterben jedes Jahr an den Folgen der Infektion.

Der Wurm ernährt sich im Darm von Stuhl und legt dort die Eier ab. Die sich daraus entwickelnde Larve setzt sich in der obersten Bodenschicht fest und wartet auf einen geeigneten Wirt. Die Larven können bei Kontaktzeiten von mindestens 20 Minuten die Haut durchdringen, beispielsweise beim Barfußgehen über eine Kloake. Über die Blutbahn gelangen sie in die Lunge, durchdringen die Alveolen und gelangen durch den Hustreflex in den Rachen; dort werden sie anschließend wieder in den Magen-Darm-Trakt verschluckt.

Durch die weitreichende Zerstörung des Darmepithels kommt es zu Bauchschmerzen und Blutungen mit daraus resultierender Müdigkeit und Apathie. Kinder können in Folge der Anämie sterben. Die Diagnose erfolgt durch den Nachweis von Eiern im Stuhl.

Strongyloides stercoralis (Zwergfadenwurm)

Der Zwergfadenwurm ist bis zu 3 mm groß und hat einen ähnlichen Vermehrungszyklus wie der Hakenwurm, benötigt also gewöhnlich keine Zwischenwirte. Allerdings durchdringen beim Zwergfadenwurm manche Larven wieder die Darmwand des Wirtes und durchlaufen so erneut den Zyklus (Autoinfektion).

Neben gastrointestinalen Symptomen ist labormäßig eine Bluteosinophilie und Serum-IgE-Erhöhung festzustellen. Bei massivem Befall können Symptome einer Lungenentzündung auftreten. Die Infektion wird als Strongyloidiasis bezeichnet. Hauptverbreitungsgebiete der Strongyloidiasis sind die Tropen.

Die Diagnose erfolgt primär durch den Nachweis von Larven im Stuhl, serologische Methoden sowie PCR's stehen in Speziallabors zur Verfügung.

Mikrobiologie

Trichinella spiralis (Trichinen)

Trichinen gehören zur Gattung winziger Fadenwürmer; sie haben eine parasitische Lebensweise und erreichen eine Länge von 1,5 mm (Männchen) bis zu 4 mm (Weibchen). Hauptsteckungsquelle für den Menschen ist das Hauschwein, grundsätzlich können aber alle Säugetiere, auch Menschen, und Vögel als Zwischen- oder Endwirt in Frage kommen.

Nach Verzehr infizierten Fleisches gelangt der Wurm in den Darm und produziert dort Larven; diese durchdringen die Darmwand, breiten sich hämatogen aus und bilden schließlich in der Muskulatur feste, infektiöse Zysten.

Der Vermehrungszyklus ähnelt damit dem des Schweinebandwurms. Infizieren kann man sich durch Verzehr befallenen Fleisches, was heutzutage durch Fleischschau selten geworden ist. Trichinen sind grundsätzlich in Europa, USA, Mexiko und im Osten von Südamerika anzutreffen.

Die Diagnose der Trichinose erfolgt durch den mikroskopischen Nachweis von Larven oder den Antikörpernachweis im Blut.

Filarien (Rundwürmer)

Filarien sind sehr dünne Fadenwürmer, können 2 bis 40 Zentimeter lang werden und gehören zu den Familien Filariidae und Onchecercidae. Symptome treten häufig erst 6-12 Monate nach der Infektion auf. Filarien verursachen unterschiedliche Krankheitsbilder:

Lymphatische Filariose „Elephantiasis“:

Wuchereria bancrofti und *Brugia malayi*, Übertragung durch Moskitos

Loiasis (Calabar-Schwellung, Kamerunbeule):

Loa loa, Übertragung durch die Bremsenart „Crysops“

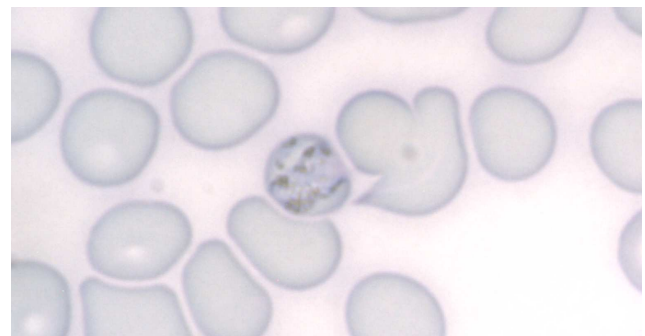
Onchocerca volvulus, „Flussblindheit“:

Sehbeeinträchtigung bis Blindheit, Dermatitis und Hautknoten, Übertragung durch die Kriebelmücke

Durch die unter der Haut lebenden Gewebeparasiten *Onchocerca volvulus* und *Loa loa* kann es im weiteren Krankheitsverlauf zur Konjunktivitis, Erblindung und allergischen Schwellungen kommen. Die in Lymphgefäßen lebenden *Wuchereria bancrofti* und *Brugia malayi* bedingen im Laufe der Zeit Entzündungen, die zur Blockierung der Lymphabflusswege mit Stauungssymptomen bis

zum Krankheitsbild der Elephantiasis führen können.

In Anpassung an die Flugzeit der jeweiligen Vektoren sind die Mikrofilarien von *Loa loa* v.a. tagsüber, die von *Wuchereria bancrofti* vor allem nachts durch einen „dicken Tropfen“ im Blut diagnostisch nachzuweisen. Durch die orale Gabe von 100 mg Diäthylcarbamazepin wird eine Stimulation der Mikrofilariämie induziert. Bei *Onchocerca volvulus* ist ein Direktnachweis aus Hautbiopsaten möglich. Serologische Untersuchungen sind frühestens 4-6 Monate nach Aufenthalt in Endemiegebieten sinnvoll. Filarien sind ausschließlich in tropischen Gebieten anzutreffen. Eine speziesspezifische Serodiagnostik für Filarien ist nicht möglich.



Mikrofilarien

Cestoden

Rinder-, Schweine- und Fisch-Bandwürmer

Rinderbandwurm (*Taenia saginata*), Schweinebandwurm (*Taenia solium*) und Fischbandwurm (*Diphyllobothrium latum*) benötigen für die Entwicklung ihrer Larven diese Organismen als sogenannten Zwischenwirt. Endwirt dieser Bandwürmer ist der Mensch. Erst im menschlichen Verdauungstrakt entwickelt sich die Larve zum ausgewachsenen Bandwurm weiter. Unter den Bandwürmern des Menschen ist bei uns vor allem der Rinderbandwurm von Bedeutung. Infektionen mit dem Rinderbandwurm erfolgen meist durch das Essen von nichtgebratenem oder -gekochtem Fleisch, welches Bandwurmlarven enthält. Rinderbandwürmer können eine Länge von bis zu 15 Metern, Schweinebandwürmer von bis zu 3–7 Meter erreichen; der Patient findet ihre abgefallenen Proglottiden im Stuhl. Der Fischbandwurm gilt mittlerweile als weitgehend ausgerottet.

Die Diagnose von Rinder- und Schweinebandwürmern erfolgt durch den Nachweis von



Mikrobiologie

Eiern und Proglottiden im Stuhl, die jedoch oft nicht auffindbar sind. Ein serologischer Nachweis ist nur für *Taenia solium* bei Zystizerkose etabliert.

Hunde- und Fuchsbandwürmer

Beim Hundebandwurm (*Echinococcus granulosus*) und beim Fuchsbandwurm (*Echinococcus multilocularis*) fungiert der Mensch nur als Zwischenwirt, der als „Fehlwirt“ jedoch keine Larven mehr ausscheidet. Hunde- und Fuchsbandwürmer sind zwischen ein und sechs Millimeter lang.

Die Eier des Fuchsbandwurmes werden über die Nahrung von Nagetieren, die des Hundebandwurms werden von Wiederkäuern aufgenommen und entwickeln sich zu Bandwurmzysten in deren Leber. Der Zyklus ist geschlossen, wenn diese Tiere oder ihre Schlachtabfälle wieder von Fuchs oder Hund gefressen werden.

Die Infektion des Menschen erfolgt durch Essen von infiziertem Gemüse, Waldbeeren oder Pilzen, aber auch durch Schmierinfektion durch Kontakt mit infizierter Erde (Kot) oder infizierten Tieren, die auf ihrem Fell Bandwurmeier tragen. Da die Finnen sich meist in der Leber ablagern, stehen hepatogene Beschwerden im Vordergrund. Da Larven in Lunge, Gehirn und Leber eindringen können, können auch lebensbedrohliche Komplikationen entstehen.

Die Diagnose von Fuchs- und Hundebandwürmern ist schwierig, aber über einen serologischen Nachweis oder Ultraschall (Leberzysten) möglich. Eine Infektion mit dem Fuchs- oder Hundebandwurm ist anonymisiert meldepflichtig.

Trematoden

Schistosomen

Wichtigste durch Saugwürmer hervorgerufene menschliche Erkrankung ist die Bilharziose. Die Bilharziose kommt am Nil, aber auch an anderen Flüssen und Süßwassergewässern in Tropengebieten, vor.

Die Infektion wird durch verschiedene Schistosomen-Arten hervorgerufen: *Schistosoma haematobium* ist der Erreger der Blasenbilharziose, *Schistosoma mansoni* und andere die der Darmbilharziose.

Die Bilharziose wird beim Baden im ufernahen Wasser übertragen, weil nur dort die infizierten

Schnecken vorkommen. Die von den Schnecken freigesetzten Larven (Zerkarien) sind etwa 0,4 mm lang und durchdringen die Haut. In der Blutbahn entwickeln sie sich zum etwa 1-2 cm langen Wurm. Über Gefäßerosionen erreichen sie Darm oder Blase und werden von dort aus ausgeschieden. Aus den Eiern schlüpft die Wimpernlarve (Miracidium), die wiederum die Schnecken infiziert. Eine direkt Übertragung durch menschlichen Kontakt ist also nicht möglich. Die Inkubationszeit dauert bis zu 5 Wochen. Die Infektion kann sich noch nach Jahren durch blutigen Stuhl oder Urin manifestieren. Chronische Entzündungen führen, abhängig vom Erreger, zu Miktionsbeschwerden und einer Hämaturie (*Schistosoma haematobium*) oder zu einer Polyposis mit chronischer Enteritis (*Schistosoma mansoni*).

Die Diagnose erfolgt in erster Linie durch den Nachweis der Eier im Stuhl oder Urin.

Zerkarien

Die Zerkarien-Dermatitis (Badedermatitis), überwiegend in Nordamerika und Mitteleuropa vorkommend, ist eine meist harmlos verlaufende Erkrankung durch winzige Zerkarien von Saugwürmern der Gattung *Trichobilharzia*.

Eigentliche Endwirte sind Wasservögel, Zwischenwirte sind im Wasser lebende Schnecken.

Zerkarien, die in die Haut eingedrungen sind, werden schnell abgetötet; zu beobachten ist meist nur eine mückenstichähnliche, juckende Hautreaktion. Eine weitere Therapie ist nicht erforderlich, eine Labordiagnose nicht möglich.

Leberegel

Leberegel sind Saugwurmart, die in der Leber und Gallenblase verschiedener Pflanzenfresser, insbesondere Schafen, Ziegen und Rindern vorkommen. Zwischenwirte sind verschiedene Schneckenarten, insbesondere Zwergschlamm-schnecken. Man unterscheidet zwischen dem „Großen Leberegel“ (*Fasciola hepatica*) und dem „Kleinen Leberegel“ (*Dicrocoelium lanceolatum*). In Europa ist insbesondere der Befall mit dem Großen Leberegel (Fasziolose) von Bedeutung.

Die Fasziolose zeigt sich klinisch ein bis zwei Monate nach Infektion durch Leberschwellung, Fieber und Bauchschmerzen, labormäßig findet man eine eosinophile Entzündung (Wanderphase) im Blut.



Mikrobiologie

Der Große Leberegel (*Fasciola hepatica*) ist ein weltweit vorkommender Parasit von bis zu 3 cm Länge, *Fasciola gigantica* (Riesenleberegel) ist in Asien und Afrika beheimatet und wird bis zu 7 cm groß. Endwirte sind gewöhnlich Pflanzenfresser wie Rinder, Ziegen oder Schafe befällt.

Nach Ausscheidung durch den Endwirt werden die Larven durch den Zwischenwirt (Zwergschlammschnecke) aufgenommen und es kommt dort zu einer 6 bis 8 Wochen dauernde Entwicklungsphase. Die Larven verlassen dann aktiv die Schnecken und heften sich an Pflanzen; bei der Futteraufnahme kann es erneut zur Neuinfektion kommen.

Nach der Aufnahme des mit Larven verseuchten Futters von Pflanzenfressern durchbohren diese die Darmwand und wandern über die Bauchhöhle in die Leber, wo sie nach ihrer 6-wöchigen Wanderung in die Gallengänge eindringen.

Dort verursachen sie Gallengangentzündungen, die Leberschäden und Gallensaftabflußstörungen nach sich ziehen und beginnen nach abgeschlossener Entwicklung mit der Fortpflanzung und Eiablage. Diese Eier gelangen mit der Gallenflüssigkeit über den Darmtrakt ins Freie und reifen einige Wochen im Wasser.

Der ebenfalls weltweit vorkommende Kleine Leberegel (*Dicrocoelium dendriticum*) ist 0,5 bis 1,5 cm groß und hat einen Entwicklungszyklus über zwei Zwischenwirte zum Endwirt.

Erster Zwischenwirt ist wieder eine Schnecke (verschiedene Landschneckenarten), zweiter Zwischenwirt ist eine Ameise. Die durch die Larven des kleinen Leberegels infizierte Ameisen befinden sich auf Grashalmen und gelangen dann beim Grasen in die Körper der Endwirte wie Schafen, Ziegen oder Rindern, selten auch Menschen.

Nach ca. 6-wöchiger Wanderung und einer Vermehrungsphase in den Gallengängen der Leber des betroffenen Endwirts legen die Parasiten dort ihre Eier ab. Mit zunehmender Dauer des Befalls kommt es dort zu Verkalkungen der Gallengänge, bei massiven Befall mit Leberegeln kann es zur Lebernekrose kommen.

Auch hier erfolgt die Diagnose durch den Nachweis der Eier im Stuhl oder Duodenalsekret, frühestens drei Monate nach Infektion.

Weitere, hier weniger relevante, überwiegend im asiatischen Raum vorkommende Parasiten sind der Chinesische Leberegel (*Clonorchis sinensis*) und der Riesendarmegel (*Fasciolopsis buski*).

Endwirte des Chinesische Leberegels sind fischfressende Säugetiere (Katzen) und der Mensch. Weltweit sind nach Schätzungen bis zu 30 Millionen Menschen infiziert. Die Clonorchiose ist damit eine der weltweit häufigsten Wurmerkrankungen. Der Riesendarmegel kann bis zu 8 cm groß werden.

Mehrere Millionen Menschen sind in asiatischen Ländern infiziert. Das Schwein ist natürlicher Zwischenwirt, aber auch Hunde und Kaninchen können von diesem Parasiten infiziert werden. Die Diagnose von Chinesischem Leberegel und Riesendarmegel erfolgt durch den Nachweis der Eier im Stuhl

Den Katzenleberegel (*Opisthorchis felinus*) findet man endemisch in Osteuropa (über 2 Millionen Infizierte); befallen werden neben dem Menschen fischfressende Wildtiere wie Katze, Fischotter oder Fuchs. Die Diagnose wird durch den Nachweis der Eier im Stuhl oder Duodenalsekret gesichert.



Mikrobiologie

Dysbiose der Stuhlflora

Vorkommen

Qualitative und quantitative Veränderungen der bakteriellen Besiedlung des Darmes führen zu einer Dysbiose der Stuhlflora. Falsche Ernährung, psychische und medikamentöse Einflüsse können die Schleimhaut schädigen. Eine zahlenmäßige Verschiebung der apathogenen zugunsten der potentiell pathogenen Darmflora kann bei geschädigter Darmschleimhaut mit einer „mikrobiellen Überwucherung“ einhergehen. In solchen Fällen können nicht nur die obligat enteropathogenen Erreger (Salmonellen, Shigellen, Campylobacter, Yersinien, Parasiten, Rota- und Adenoviren) und Toxinbildner (Clostridium difficile, enteropathogene E. coli, Staphylococcus aureus) zu Gastroenteritiden führen, sondern es kann, infolge der Dysbiose, zu klinischen Manifestationen kommen.

Die kommensale Hefeflora des Darmes ist meist ungefährlich. Liegt eine starke Vermehrung der Hefen zuungunsten der übrigen Darmflora vor, kann dies zu intestinalen und extraintestinalen Beschwerden führen. Der Darmtrakt ist auch häufig Ausgangspunkt für vaginale Mykosen und Dermatosen.

Klinik

Direkte Auswirkungen einer Dysbiose sind chronische Enteritiden oder Enterokolitiden. Meteorismus, Flatulenz, Darmtenesmen können ebenfalls Zeichen von Magen-Darmstörungen sein. Indirekte Auswirkungen betreffen das Immunsystem mit Allergien und Hauterscheinungen wie Neurodermitis und Akne.

Diagnostik

Bei der Dysbioseuntersuchung wird zuerst nach den obligat pathogenen Erregern wie Salmonellen, Shigellen, Campylobacter und Yersinien gesucht. Bei Vorhandensein von pathogenen Erregern erfolgt eine Resistenzbestimmung. Darüber hinaus werden die aerobe und anaerobe Stuhl- und Pilzflora semiquantitativ bestimmt. Die kulturelle Untersuchung kann serologisch durch Antikörpernachweise oder bei Vorliegen von Allergien durch spezifische Allergenteste (RAST auf Candida, Aspergillus etc.) ergänzt werden. Ein hoher Antikörpertiter gegen Candida würde z.B. für eine invasiv-systemische Infektion sprechen.

Probenmaterial

Höchstens 48 Stunden alte, bohngroße Stuhlprobe

Therapie

Obligat pathogene Enteritiserreger können antibiotisch (Salmonellen, Shigellen, Yersinien mit Chinolonen, Amoxicillin oder Trimethoprim-Sulfamethoxazol, Campylobacter mit Erythromycin) behandelt werden. Eine Dysbiose kann durch Besserung der Grunderkrankung, Umstellung der Ernährung oder auch antimykotisch (nicht resorbierbare Mittel wie z.B. Nystatin oder Amphotericin B) behandelt werden.

Der Erfolg der Therapie sollte durch eine erneute mykologische Stuhluntersuchung überprüft werden. Eine gesunde Darmflora kann mit Hilfe oral zu verabreichender physiologischer Bakterienpräparate (z.B. Symbioflor®, Mutaflor®, Omnilflora®) wieder hergestellt werden.



Qualitätskontrolle

Qualitätskontrolle

Grundlagen

Gesetzliche Grundlage der Rahmenbedingungen für die Qualitätskontrolle in Medizinischen Laboratorien in der Gesetzlichen Krankenversicherung ist der §135a des Sozialgesetzbuch, Fünftes Buch, Verpflichtung zur Qualitätssicherung:

„(1) Die Leistungserbringer sind zur Sicherung und Weiterentwicklung der Qualität der von ihnen erbrachten Leistungen verpflichtet. Die Leistungen müssen dem jeweiligen Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse entsprechen und in der fachlich gebotenen Qualität erbracht werden.

(2) Vertragsärzte, medizinische Versorgungszentren, zugelassene Krankenhäuser, Erbringer von Vorsorgeleistungen oder Rehabilitationsmaßnahmen und Einrichtungen, mit denen ein Versorgungsvertragbesteht, sind nach Maßgabe der verpflichtet,

1. sich an einrichtungsübergreifenden Maßnahmen der Qualitätssicherung zu beteiligen, die insbesondere zum Ziel haben, die Ergebnisqualität zu verbessern und

2. einrichtungsintern ein Qualitätsmanagement einzuführen und weiterzuentwickeln.

Vertragsärzte, medizinische Versorgungszentren und zugelassene Krankenhäuser haben der Institution nach die für die Wahrnehmung ihrer Aufgaben nach erforderlichen Daten zur Verfügung zu stellen.“

Die Richtlinie der Bundesärztekammer zur Qualitätssicherung quantitativer laboratoriumsmedizinischer Untersuchungen. - abgekürzt auch Rili-BÄK genannt – hatte auf Grund neuer wissenschaftlicher Erkenntnisse und medizinisch-technischen Fortschritt zum 1. Januar 2002 die 14 Jahre alten Richtlinien der Bundesärztekammer zur Qualitätssicherung in medizinischen Laboratorien abgelöst. Die gesetzliche Grundlage der Rili-BÄK ist die Medizinprodukte-Betreiberverordnung. Die Neufassung der Rili-BÄK wurde im November 2007 vom Vorstand der Bundesärztekammer verabschiedet und ist zum 1. April 2008, Übergangsfrist bis zum 31. März 2010, in Kraft getreten.

Die neue Rili-BÄK gilt für alle laboratoriumsmedizinischen Untersuchungen in der Medizin und umfasst auch künftige Richtlinien zur Qualitätssicherung qualitativer laboratoriumsmedizi-

nischer Untersuchungen und Qualitätssicherung in der Mikrobiologie.

Der allgemeine Teil A der neuen RiliBÄK gilt für alle Bereiche der laboratoriumsmedizinischen Diagnostik und enthält zunächst nur den speziellen Teil B1 für »Quantitative laboratoriumsmedizinische Untersuchungen«. Die speziellen Teile B2 bis B... gelten für verschiedene andere Bereiche und sollen folgen, z.B. ein Teil B2 für »Qualitative laboratoriumsmedizinische Untersuchungen« und ein Teil B3 für »Untersuchungen von Krankheitserregern«.

Akkreditierung

Im Krankenhaus ist wie im ambulanten Bereich die Erbringung der labormedizinischer Leistungen ausschließlich unter Aufsicht entsprechend qualifizierter Fachärzte vorzusehen.

Eine ständige qualifizierte Fortbildung und Maßnahmen der internen und externen Qualitätssicherung ist daher für alle Leistungserbringer ein unerlässlicher Bestandteil ihrer ärztlichen Tätigkeit.

Die Durchführung der internen Qualitätskontrolle richtet sich nach den erwähnten Richtlinien der Bundesärztekammer zur Qualitätssicherung quantitativer laboratoriumsmedizinischer Untersuchungen »Rili-BÄK«.

Die Durchführung der externen Qualitätskontrolle wird durch eine regelmäßige Teilnahme an Ringversuchen möglichst für alle im jeweiligen Laboratorium durchgeführten Parameter ermöglicht. Zur externen Qualitätssicherung dienen weiter regelmäßig durchgeführte externe Kompetenzbegutachtungen durch Laborfachleute und eine Akkreditierung nach DIN EN ISO 15189 und DIN EN ISO/IEC 17025:2005 durch deutsche Akkreditierungsstellen (DAkKS).

Grundsätze der internen Qualitätskontrolle im Labor

In der Regel wird für die Durchführung der internen Qualitätskontrolle kommerziell erhältliches Kontrollmaterial mit angegebener Analytkonzentration verwendet. Dabei ist packungsunabhängiges Kontrollmaterial zu bevorzugen. Dieses Material ist in der Regel lyophilisiert und wird nach Angaben des Herstellers angesetzt, wobei regelmäßig überprüfte Pipetten für das Auflösen der Kontrollen zu verwenden sind. Gegebenenfalls werden die gelösten Qualitätskontrollen gemäß den Herstellerangaben portioniert



Qualitätskontrolle

eingefroren. Die Gefäße sind mit Angaben zum Inhalt zu beschriften. Die Lagerung erfolgt in eigenen Behältnissen, die mit Charge, Datum und Kürzel des Mitarbeiters, der die Kontrollen aufgelöst hat, beschriftet sind.

Bei Kontrollen, die täglich in Gebrauch sind, wird die jeweilig benötigte Menge aufgelöst und mit Datum und Kürzel des Mitarbeiters beschriftet. Reste werden für nachfolgende Arbeitsschichten im Kühlschrank aufbewahrt. Für die Analyse werden die Kontrollen ebenso behandelt wie Proben. Kontrollmaterialien werden getrennt von Proben und Reagenzien gelagert, außer wenn sie Bestandteil eines Testkits sind.

Qualitätskontrolle am Arbeitsplatz

Für alle quantitativen Methoden werden die internen Qualitätskontrollen in den Stammdaten der Labor-EDV geführt und durch die Laborleitung verwaltet. Die aktuellen Sollwerte befinden sich in einem Ordner am Arbeitsplatz. Beipackzettel von Kontrollen, die nicht mehr in Gebrauch sind, werden von der Abteilung archiviert. Auf den Beipackzetteln wird das Datum der Eingabe in die Stammdaten der Labor-EDV und der Name des Mitarbeiters, der die Kontrolle eingegeben hat, notiert.

Alte Rili-BÄK (Gültigkeit bis Ende März 2010)

In jeder Analysenserie sind mindestens zwei Kontrollproben mit bekanntem Zielwert zu messen. Es sind Kontrollproben mit Analytkonzentrationen innerhalb des Referenzbereiches und außerhalb einzusetzen, wenn innerhalb von drei Monaten für jede Kontrollprobe mindestens 15 Analysenserien durchgeführt werden.

In der Regel werden für beide Qualitätskontrollen die laborinternen Fehlergrenzen ermittelt, indem aus 20 in aufeinanderfolgenden Serien ermittelten Werten, der Mittelwert und die dreifache Standardabweichung sowie der VK berechnet wird. Während dieser Zeit werden die Ergebnisse ausschließlich im Hinblick auf die Einhaltung der Spalte 7 bewertet. Bei Messgrößen mit weniger als 15 Analysenserien in drei Monaten werden die internen Grenzen der Qualitätskontrollen in der Regel auf der Basis von 10 Kontrollprobeneinzelmessungen ermittelt. Dies gilt in der Regel auch für Messgrößen, die nicht in der Anlage 1 der Rili-BÄK genannt und mit so genannten „In-KIT-Kontrollen“ kontrolliert werden, deren Sollwert häufig (mehr als viermal

jährlich) wechselt. Liegt der VK innerhalb der Grenzen der Spalte 5, erfolgt die Anlage der Kontrollkarte, in die die folgenden Werte für die Qualitätskontrolle eingetragen werden.

Nach Abschluss jeder Analysenserie wird für jede Qualitätskontrolle jeweils ein Kontrollmesswert in die Labor-EDV bzw. an offline Arbeitsplätzen in die Kontrollkarte übertragen und darf die Grenzen der dreifachen Standardabweichung nicht überschreiten. Weiterhin dürfen die in Spalte 7 aufgeführten maximal zulässigen Abweichungen der Einzelwerte vom Sollwert jedoch nicht überschritten werden. Einmal monatlich wird die Standardabweichung bzw. die relative Standardabweichung (VK, Spalte 5) der Kontrollproben zur Beurteilung der Präzision berechnet. Zur Beurteilung der Richtigkeit wird monatlich die Differenz des arithmetischen Mittelwertes der Messwerte der Kontrollproben und dem Zielwert ermittelt (D %, Spalte 6.)

Werden die Bewertungsgrenzen für eine Qualitätskontrolle überschritten, muss der verantwortliche Mitarbeiter die Ursache klären und beseitigen. Unter Beachtung der medizinischen Relevanz hat die MTA zu entscheiden, ob Maßnahmen getroffen werden müssen oder ob die gesamte Untersuchungsserie einschließlich der Kontrollmessung zu wiederholen ist. Die Ergebnisse werden erst nach gültiger Präzisionskontrollmessung freigegeben. Der gesamte Vorgang ist zu dokumentieren. Werden die Bewertungsgrenzen der Kontrollmessungen nach Anlage 1, Spalte 5 und 6 alte Rili-BÄK überschritten, ist ebenfalls die Ursache zu klären und zu beseitigen. Der gesamte Vorgang ist zu dokumentieren. Wird die gleiche Bewertungsgrenze im folgenden Kontrollzyklus erneut überschritten, darf eine Analyse von Patientenproben mit diesem Analyseverfahren erst wieder erfolgen, wenn die Anforderungen an die Präzision und Richtigkeit gem. Anlage 1 Rili-BÄK erfüllt sind. Die getroffenen Maßnahmen sind zu dokumentieren.

Einzelheiten zum Einsatz der Qualitätskontrollen sind in den entsprechenden Arbeitsanweisungen zur Methodendurchführung beschrieben.

Festlegen der maximal zulässigen Abweichungen

Für die Messgrößen, die in der Anlage 1 der alten Rili-BÄK aufgeführt sind, stehen die maximal zulässigen Abweichungen für die Präzision und die Richtigkeit fest.



Qualitätskontrolle

Darüber hinaus sind für alle Messgrößen und für die nicht in der Anlage 1 der alten Rili-BÄK genannten quantitativ bestimmbaren Analyte laborinterne Grenzen zu ermitteln. Mit der Formel, die in der Rili-BÄK verwendet wurde ($2 \times \text{Spalte 5} + \text{Spalte 6} = \text{Spalte 7}$), werden die maximal zulässigen Grenzen für alle Parameter berechnet, die nicht in der Anlage 1 aufgeführt sind. Dies erfolgt nach Möglichkeit in Anlehnung an die Rili-BÄK.

Der im Rahmen der Methodenvalidierung ermittelte Wert für die Interassay-Präzision, der aus mindestens 20 voneinander unabhängigen einzelnen Messwerten ermittelt wird, dient als Basis für die Festlegung der zulässigen Grenzen. Dabei ist zu prüfen, ob der VK den medizinischen Erfordernissen entspricht, indem z. B. bei einem sehr engen Referenzbereich die Streuung der Methode klein sein muss, um eine zuverlässige Aussage machen zu können. Weiterhin gilt, dass bei einem VK von $>15\%$ eine quantitative Angabe der Ergebnisse nicht mehr zulässig ist. In jedem Fall müssen die festgelegten Grenzen immer dann, wenn eine Anlehnung an die Grenzen der Anlage 1 nicht möglich ist, mit den Angaben des Testherstellers sowie den Ergebnissen aus Ringversuchen oder einschlägiger Fachliteratur verglichen werden.

Neue Rili-BÄK (ab April 2010)

Die Kontrollergebnisse werden anhand der Vorgaben der Tabelle B1a-c, Spalten 3 und 5, der neuen Rili-BÄK, objektiver bewertet. Am Ende eines jeden Kontrollzyklus wird der quadratische Mittelwert der Messabweichungen der Kontrolleergebnisse berechnet. Dieses geschieht ebenfalls anhand der Rili-BÄK, Tabelle B1a-c, Spalte 3. Die Bewertung der Ringversuche erfolgt in Spalte 5.

Nach den oben geschilderten bisherigen Anforderungen der Rili-BÄK mussten drei Kontrollgrößen getrennt beurteilt werden, nämlich die Messabweichung der Kontrollprobeneinzelmessung sowie die retrospektive Bewertung der zufälligen und der systematischen Meßabweichung. Es wird also direkt die gesamte Messabweichung vom Zielwert sowohl für die Kontrollproben-Einzelmessung als auch auf das Mittel bezogen, somit retrospektiv, bewertet. Die neue Tabelle, die für eine ausgewählte Zahl von Analyten Grenzen vorgibt, enthält deshalb nur noch eine Spalte 3 für die Bewertung der internen

durchgeführten Kontrollmessungen und eine davon getrennte Spalte 5 für die Bewertung der Ergebnisse von Messungen von Ringversuchen.

Für nicht in Tabelle B1a-c enthaltenen Messgrößen werden laborinterne Fehlergrenzen mit mindestens an 15 Tagen hintereinander gemessenen Kontrollproben ermittelt, die innerhalb des vom Hersteller angegebenen Bereiches liegen müssen.

Werden die erlaubten Fehlergrenzen nach Tabelle B1a-c, bzw. die internen Grenzwerte überschritten, ist das Untersuchungsverfahren zunächst zu sperren. Es muss nach der Ursache der Nichterfüllung gesucht und diese, sofern möglich, beseitigt werden. Unter Beachtung der medizinischen Relevanz hat die verantwortliche Person zu entscheiden, ob das Untersuchungsverfahren wieder freigegeben werden kann oder ob noch weitergehende Maßnahmen getroffen werden müssen, z.B. ob die gesamten der Kontrollprobe vorhergehenden Untersuchungen einschließlich der Kontrolluntersuchung zu wiederholen sind oder ob die Einsender hinsichtlich bereits übermittelter Ergebnisse informiert werden müssen. Der gesamte Vorgang ist zu dokumentieren.

Alle Ergebnisse der internen Qualitätssicherung sind nach Untersuchungen und Art des Probenmaterials unter Berücksichtigung des Untersuchungsverfahrens und des Arbeitsplatzes oder des Gerätes geordnet zu dokumentieren. Auf Anforderung der mit der Prüfung der Einhaltung dieser Richtlinie beauftragten zuständigen Stelle ist die Dokumentation vorzulegen. Die gesamten Unterlagen über die durchgeführte interne Qualitätssicherung ist zusammen mit den Bewertungen sowie den Protokollen der Maßnahmen bei Nichterfüllung der Zielvorgaben fünf Jahre aufzubewahren, sofern aufgrund anderer Vorschriften keine davon abweichenden längeren Aufbewahrungsfristen vorgeschrieben sind.

Im Einzelnen gelten folgende Regelungen:

An Großgeräten werden pro Arbeitsschicht und Parameter bei Anforderung mindestens zwei Kontrollproben gemessen, außerdem eine zusätzliche Kontrolle bei allen, hochfrequenten Parametern (z. B. Blutbild, Elektrolyte oder Enzyme) aller 100 bis 200 Proben.

Bei seriell arbeitenden Kleingeräten werden pro Serie mindestens zwei Kontrollproben, bei Batch-Analysatoren und bei manuellen Methoden werden im Allgemeinen drei Kontrollproben



Qualitätskontrolle

pro Ansatz, jedoch mindestens eine am Anfang und am Ende einer Messreihe analysiert.

Für die molekularbiologischen Methoden werden in der Regel eine positive Kontrollprobe und eine Negativkontrolle (H₂O-PCR) in der Untersuchungsreihe eingesetzt.

Bei Streifen-tests sind zwei Kontrollen auf jedem Teststreifen vorgegeben.

Bei manuellen Methoden der indirekten Immunfluoreszenz werden auf dem ersten Objektträger Positiv- und Negativ-Kontrolle aufgetragen, auf den nachfolgenden dieser Serie nur die Positiv-Kontrolle.

Bei allen immunologischen bzw. infektionsserologischen Tests (Elisas, Agglutinationstests, Blots etc.) sind pro Serie mindestens eine Positiv- und eine Negativkontrolle mitzuführen. Stehen keine Qualitätskontrollen zur Verfügung, so wird als Negativ-Kontrolle ein gesunder Patient mitgeführt.

Externe Qualitätskontrolle

Für alle Messgrößen, die in Tabelle B1a-c der Rili-BÄK aufgeführt sind, muss viermal jährlich an einem Ringversuch teilgenommen und zweimal bestanden werden.

Für alle anderen Messgrößen ist die Teilnahme zweimal jährlich Pflicht. Ein Ringversuch pro Jahr muss mindestens bestanden werden.

Die Laborleitung legt zusammen mit dem QMB am Ende jeden Jahres fest, an welchen Ringversuchen das Labor teilnimmt. Ringversuchsproben und die dazugehörigen Unterlagen werden an den Abteilungsleiter gegeben, der die erforderlichen Analysen der Ringversuchsproben veranlasst. Er ist auch für die Dokumentation der Analysen verantwortlich und schickt die Ergebnisse an die Ringversuchsinstitution zurück. Die Probenreste werden nach Möglichkeit tiefgefroren zur Fehlersuche aufbewahrt.

Teilnahmebescheinigungen, Zertifikate und Auswertungen der Ringversuche werden nach ihrem Eingang durch den QMB ausgewertet und dokumentiert. Der QMB informiert den Abteilungsleiter.

Stellt sich heraus, dass formale Fehler (falsche Umrechnung von Einheiten, Übertragungsfehler etc.) als Ursache ausscheiden und ist anhand der internen Kontrollergebnisse ein analytisches Problem nicht sicher auszuschließen, ist die Methode systematisch zu überprüfen. Dabei ist zunächst das Analysengerät auf technische Män-

gel, dann die Qualität der Reagenzien und schließlich die Methodendurchführung zu kontrollieren. Nach Abschluss der Überprüfungen wird der Ringversuch ggf. mit den asservierten Proben wiederholt.

Für alle Methoden, für die kein Ringversuch angeboten wird, sind nach Möglichkeit mindestens einmal pro Jahr Laborvergleichsprüfungen durchzuführen. Für diesen Zweck werden mindestens zwei Proben mit unterschiedlichem Analytgehalt bzw. Reaktionsmuster an ein Labor verschickt, das im Idealfall mit der gleichen Methoden arbeitet. Es ist jedoch auch möglich, die bereits von einem anderen Labor analysierten Proben zu untersuchen. Die Abweichungen der Ergebnisse orientieren sich an den Grenzen der internen Qualitätskontrolle.

Dokumentation

Die Ergebnisse der internen Qualitätskontrollen werden manuell oder online in die Labor-EDV übertragen und mit ihrer Hilfe ausgewertet. Die Abteilungsleitung ist für die regelmäßige Kontrolle und Einhaltung der vorgeschriebenen Grenzen der internen Qualitätskontrolle verantwortlich. Alle Ringversuchsergebnisse werden vom Qualitätsmanagementbeauftragten (QMB) in eine Liste eingetragen, die Angaben zur Referenzinstitution, zum Termin der Durchführung und zum Ergebnis enthält. Nicht bestandene Ringversuche müssen im Ringversuchsprogramm unter Angabe der durchzuführenden Korrekturmaßnahmen kommentiert werden.

Methodenvalidierung

Quantitative Analysenmethoden mit vorkonfektionierten Reagenzien

Die im folgenden beschriebenen Maßnahmen zur Methodenvalidierung gelten für quantitative Methoden und Tests, deren Durchführung sowohl an einem Analysenautomaten als auch manuell erfolgt. Dabei handelt es sich vorwiegend um Methoden mit vorkonfektionierten Reagenzien oder Testkits. Für Methoden mit vorkonfektionierten Reagenzien ist es ausreichend, folgende Leistungsdaten zu überprüfen:

- Präzision (Interassay)
- Richtigkeit in zwei verschiedenen Konzentrationsbereichen
- Wird ein bestehendes Verfahren ersetzt, ist zusätzlich ein Methodenvergleich mit der Vorgängermethode durchzuführen



Qualitätskontrolle

Die Ermittlung der Interassay-Präzision und Richtigkeit erfolgt mit Referenzmaterial an 20 Arbeitstagen. Es soll jeweils eine Kontrollprobe im physiologischen und eine im pathologischen Konzentrationsbereich eingesetzt werden. Die Unpräzision wird als Variationskoeffizient (VK) für den jeweiligen Konzentrationsbereich angegeben. Die Unrichtigkeit wird als mittlere Unrichtigkeit angegeben, indem die Abweichung des für die Interassay-Präzision ermittelten Mittelwerts vom Zielwert mit folgender Formel berechnet wird:

$$\frac{(\text{Mittelwert-Zielwert})}{\text{Zielwert}} \times 100 = D \quad (\%)$$

Für die Auswertung wird ein Statistikprogramm verwendet.

Bei den Messgrößen, die in der Anlage B1 der RiLiBÄK aufgeführt sind, ist als maximal zulässige Abweichung die Spalte 3 einzuhalten (Berechnung nach 15 Werten). Für alle anderen Messgrößen müssen die LIF (laborinterne Fehlergrenzen) ermittelt werden, wobei die Herstellergrenzen, sowie Literaturangaben oder Angaben der zuständigen Referenzinstitutionen z.B. aus Ringversuchen mit in Betracht gezogen werden müssen. In jedem Fall sind die jeweiligen medizinischen Erfordernisse zu berücksichtigen. Wird eine bestehende Methode durch eine neue ersetzt, ist mit Hilfe eines Methodenvergleiches festzustellen, inwieweit die mit der neuen Methode ermittelten Ergebnisse mit denen der bestehenden vergleichbar sind. Erforderliche Änderungen des Referenzbereiches oder einer anderen diagnostischen Entscheidungsgrenze werden den Einsendern mit Einführung der Methode mitgeteilt. Der Methodenvergleich umfasst die Messung von einer ausreichenden Zahl Patientenproben parallel mit beiden Methoden. Die Konzentrationen der Proben sollten möglichst über den ganzen Messbereich verteilt sein. Die Ergebnisse sind mittels linearer Regressionsanalyse auszuwerten. Dabei ist die Differenz der Geradensteigung zu 1 ein Maß für den relativen Konzentrationsunterschied, der Achsenabschnitt ein Maß für den absoluten Unterschied der Ergebnisse untereinander und der Korrelationskoeffizient ein Maß für die Streuung der Werte um die Gerade. Zur Überprüfung der neuen Methode werden ggf.

zusätzliche Laborvergleiche durchgeführt. Die Auswertung erfolgt entsprechend der Beschreibung des Methodenvergleichs (s.o.).

Quantitative Methoden mit abgewandelten Test-Kits oder aus eigener Entwicklung

Bei quantitativen, manuellen, komplexen Analysemethoden wie z.B. HPLC-oder AAS-Verfahren sind die oben aufgeführten Leistungskenn-daten in jedem Fall um die Überprüfung der Linearität, ggf. der Wiederfindungsrate und der analytischen Bestimmungsgrenze (funktionelle Sensitivität) z.B. DINTEST (EXCEL-Applikation zur Berechnung der linearen Regression) zu ergänzen. Die Linearität wird in der Regel mit Kalibratoren mit mindestens 5 Messpunkten überprüft, wobei der Messbereich mindestens den Referenzbereich des Analyten umfassen sollte.

Für Methoden, die mit der ICP-MS oder AAS durchgeführt werden, sind folgende Leistungsdaten zu ermitteln:

Präzision und Richtigkeit mit Hilfe von zwei unterschiedlichen Referenzmaterialien an mindestens zehn Tagen

Linearität mit Hilfe von Standards auf der Basis von mindestens 5 Messpunkten. Sie dient zur Feststellung der Fähigkeit einer Analyse-methode, Messergebnisse zu liefern, die innerhalb eines gegebenen Bereiches proportional zur Substanzkonzentration sind. Die Linearität wird alternativ durch Messung einer mit Reinsubstanz aufdotierten Probe oder durch Verdünnen von konzentrierten Proben bestimmt

Bestimmungsgrenze oder Nachweisgrenze mit Hilfe des Kalibrationsverfahrens bzw. DINTEST Für die Auswertung wird ein Statistikprogramm verwendet. Die maximal zulässigen Grenzen für die biologischen Materialien entsprechen denen derer für die Qualitätskontrolle.

Wiederfindungsraten werden aus einer repräsentativen Matrix ermittelt, indem eine Probe mit Kalibrierlösungen in zwei unterschiedlichen Konzentrationen aufgestockt wird. Um Matrixeffekte auszuschließen, ist dabei zu berücksichtigen, dass zum Aufstocken hoch konzentrierte Lösungen verwendet werden, so dass nicht mehr als 10 % des Probenvolumens zum Aufstocken eingesetzt werden müssen. Dies ist in voneinander unabhängigen Messreihen zu kontrollieren und auszuwerten. Die Wieder-



Qualitätskontrolle

findungsrate soll im Bereich von 80-120% liegen (Mittelwert aus den Bestimmungen).

Bei den Messgrößen, die in der Anlage B1 der RiLiBÄK aufgeführt sind, ist als maximal zulässige Abweichung die Spalte 3 einzuhalten (Berechnung nach 15 Werten). Für alle anderen Messgrößen müssen die LIF (laborinterne Fehlergrenzen) ermittelt werden, wobei die Herstellergrenzen, sowie Literaturangaben oder Angaben der zuständigen Referenzinstitutionen z.B. aus Ringversuchen mit in Beracht gezogen werden müssen. In jedem Fall sind die jeweiligen medizinischen Erfordernisse zu berücksichtigen. Die Stabilität des Analyten ist - wenn keine Literaturangabe verfügbar - bei 2 – 8 °C bzw. bei -20°C in geeigneten Zeiträumen zu ermitteln. Die Abweichung sollte in der Regel niedriger sein als die Abweichung des Einzelwertes zum Mittelwert (Spalte 3) der Methode. Der Laborleiter kann in medizinisch begründeten Fällen andere Grenzwerte festlegen.

Qualitative Methoden mit vorgefertigten Reagenzien, qualitative Methoden mit abgewandelten Test-Kits oder Methoden aus eigener Entwicklung

Auch qualitative Methoden dürfen nur dann für die Routine-Analytik freigegeben werden, wenn sie validiert sind. Die folgenden Leistungskenn-daten sind zu überprüfen:

- Reproduzierbarkeit
- Sensivität und Spezifität
- Vergleich mit Tests anderer Hersteller oder mit anderen Analysentechniken

Die Reproduzierbarkeit ist mit einem geeigneten Referenzmaterial an zehn Arbeitstagen zu überprüfen, bei Inhouse Tests ggf. zusätzlich eine Prüfung auf Kreuzreaktivität mittels Seren die ein möglicherweise kreuzreagierendes Antigen enthalten.

Die diagnostische Sensitivität und Spezifität wird mit der anderen Methode verglichen. Dabei werden mehrere Proben, die mit der anderen Methode ein positives Testergebnis ergaben, und mehrere Proben mit negativem Testergebnis verglichen.

Ein Methodenvergleich ist durchzuführen, wenn eine Methode gewechselt wird, z.B. bei einem Wechsel des Analysengeräts; beide Verfahren sind anhand von mehreren Patientenproben zu vergleichen. Dabei sollten sowohl negative als auch positive Proben gemessen werden.

Qualitative Methoden in der Infektionsserologie (ELISA, PCR, u.a.)

1. Tag: positive, negative und grenzwertige Probe in Dreifachbestimmung

2. und 3. Tag: positive, negative und grenzwertige Probe (gleiche Probe wie vom 1. Tag) in Einfachbestimmung

Innerhalb der Serie und in Bezug auf verschiedene Arbeitstage müssen die Abweichungen bezüglich der Richtigkeit und Präzision beurteilt werden.

Bei vorkonfektionierten Blots mit rekombinanten Antigenen ist die Reproduzierbarkeit durch Bestimmung von einer negativen und einer schwach positiven Probe an drei aufeinander folgenden Tagen zu überprüfen. Bei Blots mit elektrophoretisch aufgetrennten Antigenen sollte die Überprüfung der Reproduzierbarkeit mit Referenzmaterial (negativ, schwach positiv und positiv) an mindestens drei aufeinander folgenden Tagen erfolgen.

Quantitative Methoden in der Infektionsserologie:

1. Tag: eine positive, eine negative, eine grenzwertige und eine stark positive Probe in Dreifachbestimmung

2. und 3. Tag: eine positive, eine negative, eine grenzwertige und eine stark positive Probe (gleiche Probe wie vom 1. Tag) in Einfachbestimmung

Innerhalb der Serie und in Bezug auf verschiedene Arbeitstage müssen die Abweichungen bezüglich der Richtigkeit und Präzision beurteilt werden. Ggf. müssen in Abhängigkeit der Bedeutung des Tests weitere Kenn-daten überprüft werden.

Zelluläre Analysemethoden und Funktionsuntersuchungen von Zellen

Die Analyse des automatisierten Differentialblutbildes wird als quantitative Analyse mit vorkonfektionierten Reagenzien betrachtet. Die Präzision und Richtigkeit wird an 20 Tagen mit Hilfe einer normalen, abnormalen (niedrig) und einer abnormalen (hoch) Referenzkontrolle bestimmt. Bis auf das kleine Blutbild sind alle Parameter aus diesem Bereich nicht in der Anlage 1 der RiLiBÄK enthalten.

Als vorkonfektionierter Testkit wird bei der Lymphozyten-Immunphänotypisierung die Präzision und Richtigkeit an 20 aufeinander fol-



Qualitätskontrolle

genden Tagen mit Hilfe einer normalen und abnormalen Referenzkontrolle (kommerziell erhältliches stabilisiertes Kontrollmaterial, z.B. CD-Chex) bestimmt.

Morphologische Untersuchungen von Körperflüssigkeiten

Eine Besonderheit bei der Validierung stellt die morphologische Diagnostik von Ausstrichen des peripheren Blutes am Mikroskop dar, deren Validierung und Qualität nur durch Erfahrung und regelmäßige Fortbildungen von den im Bereich tätigen MTAs und Ärzten sowie durch Teilnahme an Ringversuchen zu sichern ist. Auch hier werden die Ergebnisse der Morphologie mit denen der Immunphänotypisierung und der übrigen Laborwerte (z.B. Blutbild, LDH etc.) im Sinne einer Plausibilitätsprüfung durch den befundenden Arzt verglichen.

Molekularbiologische Methoden mit vorkonfektionierte Testkits

Zur Überprüfung der Reproduzierbarkeit von Mutationsnachweisen sollte ein positives und ein negatives Kontrollmaterial, z.B. Patienten-DNA mit nachgewiesener Mutation oder kommerziell erhältliches Kontrollmaterial sowie ein Wildtyp, an mehreren Arbeitstagen gemessen werden. Die Richtigkeit der Bestimmungen wird durch Labor-Vergleich (Zwei Proben mit Mutation, eine Probe mit Wildtyp) oder Ringversuch überprüft. Die Präzision und Richtigkeit qualitativer und quantitativer Nachweise von RNA/DNA viraler/bakterieller Herkunft wird mit Hilfe von geeignetem Kontrollmaterial (z.B. WHO-Referenzstandard, Ringversuchsproben) ermittelt.

Bei In-Haus-Methoden zur qualitativen und quantitative Bestimmung viraler/bakterieller RNA/DNA wird die Präzision und Richtigkeit mit Hilfe geeignetem Kontrollmaterial (z.B. WHO-Referenzstandard, Ringversuchsproben) überprüft.

Zur Ermittlung der Sensitivität wird eine Verdünnungsreihe mit Referenzmaterial oder gespiktem Nativmaterial bis zur Nachweisgrenze erstellt. Die Primer- und Sonden-Spezifität ist halbjährlich über eine Sequenzvergleichsanalyse auf eventuelle Homologien hin zu überprüfen (BLAST = Basic Local Alignment Search Tool). Die Validierung der Spezifität erfolgt mit mehreren Erreger-negativen Proben

Jede Validierung jeder quantitativen oder qualitativen Methode wird durch die Teilnahme an einem Ringversuch, wenn zugänglich, ansonsten durch einen Vergleich mit einem Referenzlabor, abgeschlossen.

Labor-EDV

Die Erfassung eines Laborauftrags in der Labor-EDV erfolgt manuell, mittels maschinenlesbarer Scheine oder mittels Order-Entry-Eingabe in der Praxis oder auf der Krankenhausstation.

Notwendigerweise wird die Order-Entry-Eingabe sowie eine Rücküberspielung der erhobenen Laborparameter durch eine Kopplung an die Praxis-EDV oder das Krankenhausinformationssystem (KIS) ergänzt.

Grundlage der Kommunikation der verschiedenen Labordatensysteme ist ein als HL7 bezeichneter Kommunikationsstandard.



Indikationen und Profile

Indikationen und Profile

Zentrales Thema der Labormedizin und Mikrobiologie ist die Messung physikalischer, chemischer, biologischer und biochemischer Merkmale menschlichen Untersuchungsmaterials. Die Ergebnisse dieser Untersuchungen sind auf dem Weg der Diagnosefindung eines kranken Patienten oft ein wichtiger und manchmal auch allein entscheidender Schritt und dienen dem Arzt bei der Patientenversorgung oder zur Krankheitsprävention. Auch nach der Diagnosestellung sind im Verlauf der Therapie Laboruntersuchungen von großer Bedeutung. Das Ziel des klinischen Chemikers entspricht daher einem Teilziel der ärztlichen Tätigkeit.

Deshalb muss zwischen dem veranlassenden medizinischen Personal und dem auftragnehmenden Labor ein reibungsloser Informationsaustausch möglich sein. Dabei muss der Laborarzt oder Mikrobiologe wissen, welche Untersuchungen sein medizinischer Partner für bestimmte Indikationen benötigt; andererseits muss der anweisende Arzt über Möglichkeiten und Grenzen der Aussagen labormedizinischer oder mikrobiologischer Befunde ausreichend orientiert sein.

Die meisten Lehrbücher gehen gewöhnlich davon aus, dass sich das veranlassende medizinische Personal über die Art der durchzuführenden Laboruntersuchungen bereits im Klaren ist. Oft ist dieses aber nicht der Fall, insbesondere in der Eingangs- oder Differentialdiagnostik braucht es viel Zeit, aus der Vielzahl der im Krankenhaus oder niedergelassenen Praxis zur Verfügung stehenden Laboruntersuchungen einen sinnvollen Extrakt zu finden.

Als Beispiel sei hier einmal die eigentlich einfach scheinende Labordiagnostik bei Verdacht auf eine Eisenmangelanämie genannt. Erster Hinweis darauf sind die entsprechenden klinischen und anamnestischen Anhaltspunkte, zusätzlich vielleicht in der labormedizinischen Eingangsdiagnostik ein niedriger Hb mit verminderten MCV und MCH. Gesichert werden sollte die Diagnose durch weitere Bestimmungen des Eisenstoffwechsels.

Der logische Gedanke, nämlich die alleinige Bestimmung des Eisens im Blut, ist zwar rationell, aber leider falsch, da der Eisenspiegel von zu vielen physiologischen Einflüssen oder Erkrankungen bestimmt wird. Als Minimaluntersuchung muss hier der Ferritinspiegel untersucht werden.

Der Verdacht auf eine akute Entzündung hingegen kann durch viele kostenintensive Parameter wie beispielsweise dem Procalcitonin, einer Elektrophorese oder weiterer Akut-Phase-Entzündungsparameter bestätigt werden; in der Regel genügt hier aber ein CRP oder eine Senkung zusammen mit einem kleinen Blutbild.

Die auf der nächsten Seite folgende Übersicht möglicher Laboruntersuchungen ist unterteilt mit einer Seite von sog. Routine- oder Eingangsprofilen und ein darauf folgendes Indikationsverzeichnis mit den zugehörigen Laboruntersuchungen. Bei den verschiedenen Profilen wurde neben dem grundsätzlichen Sinn einer Untersuchung auch deren Kosten berücksichtigt, um auch eine wirtschaftliche Diagnostik darstellen zu können. Zur Erläuterung der Kosten sind die zur Zeit gültigen entsprechenden Erstattungen im Bereich der gesetzlichen Krankenversicherung genannt, um dem Nichtkundigen zumindest ein gewisses Kostenbewusstsein zu vermitteln.

Bei den Angaben zu klinischen Indikationen und unserer Ansicht daraus folgender Laboruntersuchung ist kein Anspruch auf Vollständigkeit oder gar allgemeine Verbindlichkeit zu erheben.

**Profile****Untersuchungen**

Biochemisches Grundprofil	GOT, GPT, GGT, AP, LDH, HS, Kreatinin, (Harnstoff), Glukose, Eiweiß, Bilirubin, Cholesterin, Triglyceride, (Na), K, Ca, (Phosphat) (14x 0,25 € = 3,50 €)
Hämatologie	Kleines oder großes Blutbild (0,50 €/1,10 €), ggf. Retikulozyten
Lebererkrankungen	GOT, GPT, GGT, AP (1,- €) Bei V. a. infektiöse Hepatitis: Hepatitis A; B, C „Stufendiagnostik“
Nierenerkrankung	Kreatinin, Harnstoff, K, MDRD-Formel (0,75 €) Bei grenzwertigem Kreatinin: Cystatin
Schilddrüse	TSH, FT3, FT4, (11,30 €) ggf. TPO, TRAK
Fettstoffwechsel	Cholesterin, HDL, LDL, Triglyceride (1,- €), ggf. Lipidelektrophorese, Lp(a)
Magen, Darm, Pankreas	GOT, GPT, GGT, AP (1,- €) Ggf. Autoantikörper gegen Intrinsic Faktor, Parietalzellen, Darm, Pankreas, Nachweis von Helicobacter
Fieber	Großes Blutbild, CRP (6,40 €) ggf. Blutkultur
Knochenerkrankungen	AP mit Isoenzymen, Calcium, (0,50 €) Ostase, Crosslinks
Diabetes	Glukose, HbA1c (4,25 €) ggf. OGTT, Insulin, C-Peptid, Auto-Ak,
Hormone	LH, FSH, Östradiol, Progesteron, Prolaktin, Testosteron, SHBG, DHEA (52,10 €)
Gerinnung	TPZ, PTT, Fibrinogen (1,95 €) ggf. Faktorenanalyse, Plättchenfunktion
Thromboseneigung	APC-Resistenz, (12,80 €), ggf. Phospholipid-Ak, Protein C, Protein S, Antithrombin, D-Dimer als Verlaufskontrolle
Eisenstoffwechsel	Ferritin (4,90 €) ggf. Thomas Plot mit kleinem Blutbild, Retikulozyten, CRP, Transferrin, Transferinsättigung, Transferinrezeptor

Übersicht möglicher Laboruntersuchungen (sog. Routine- oder Eingangsprofile mit Kostenerstattung für gesetzlich versicherte Patienten)



Indikationen und Untersuchungen

A	
ABO-Inkompatibilität	<i>In der Schwangerschaft</i> Antikörpersuchtest, Blutgruppe (ggfs. auch des Vaters)
Abdomen, akutes	<i>Allgemeine Übersicht</i> Amylase, Lipase, GOT, gamma-GT, CK, LDH, Kreatinin, Bilirubin, Natrium, Kalium, Calcium, Porphyrine, β -HCG, Quick, PTT, Urinstatus, Blutbild, Blutzucker
Abort, habitueller	β -HCG, Östradiol, Progesteron, Phospholipid-AK, Nieren-, Diabetes-, Schilddrüsendiagnostik
Acanthosis nigricans	Insulinrezeptor-AK, Insulinresistenz
Acrodermatitis chronica atrophicans	Borrelienserologie
Acrodermatitis enteropathica	Zink
Addison-Krankheit	Aldosteron, Cortisol, ACTH, Nebennieren-AK, Glukose, Natrium, Kalium, Chlorid, Eosinophile (großes Blutbild)
Adipositas	<i>Überblick:</i> Blutzucker, HbA1c, oraler Glukosetoleranztest, HOMA, Lipidstatus, TSH, FT3, FT4, Cortisol, DHEAS, Testosteron
Adnexitis	CRP, BB, Chlamydien – Nachweis, HCG, Pilze, Erreger und Resistenz
Agranulozytose	Blutbild
AGS	17-OH-Progesteron, Pregnantriol im Urin, ACTH-Test, DHEAS, Aldosteron
Ahornsirupkrankheit	Aminosäuren im Blut
AIDS	<i>Eingangsdagnostik:</i> HIV-AK <i>Verlauf:</i> HIV-PCR, Lymphozytentypisierung, Resistenzbestimmung, Medikamentenspiegel <i>bei Bedarf:</i> Pneumocystis, Kryptosporidien, Tumormarker, Infektionsimmunologie (TOX, EBV, CMV)
Akne	<i>Basisuntersuchungen:</i> Glukose, CRP, Blutbild, IgG, IgM, IgA, Zink <i>Endokrinologie:</i> DHEAS, Testosteron, SHBG, freier Androgen-Index, Androstendion, Prolaktin, LH, FSH, Östradiol, Dihydrotestosteron, Cortisol, TSH <i>Bakteriologie:</i> Abstriche aus Pusteln
Akromegalie	STH, STH-Suppressionstest, Somatomedin C
Alkoholismus	Gamma-GT, MCV (kl. BB), CDT, Ethylglucuronid, ggfs. Folsäure, Magnesium, Testosteron, Vitamin B1, -B2, -B6, -B12
Allergie-Diagnostik	IgE, spez. IgE (RAST, EAST), spez. IgG, ECP, Eosinophile
Alopezie	FT3, FT4, TSH, Schilddrüsenantikörper, Zink
Alport-Syndrom	Molekularbiologische Abklärung
Alzheimer	Wahrscheinlichkeit: Apolipoprotein-E-Genotyp
Amalgam	Quecksilber im Urin, Dimaval-Test
Amenorrhö	LH, FSH, Östradiol, Progesteron, Prolactin, β -HCG

**Indikationen und Untersuchungen**

Amyloidose	<u>Blut:</u> Kreatinin, Harnstoff, Kreatinin-Clearence, BSG oder CRP, großes Blutbild, Na, K <u>Urin:</u> Urinstatus, Urinsediment, Erythrozytenmorphologie, Na, Kreatinin und Gesamtprotein im 24 h–Std-Urin, Urineiweiß-SDS-Elektrophorese <u>Weitere Untersuchungen zur ätiologischen Abklärung:</u> Eiweißelektrophorese, Immunfixation im Serum und Urin u. a.
Amyotrophe Lateralsklerose (ALS)	Gangliosid-Ak, Molekulargenetik
Anämiediagnostik	Eisen, Ferritin, Transferrin, Transferrin-Sättigung, Transferrin-Rezeptor, Intrinsic-Faktor-AK, Parietalzell-AK, LDH, Vitamin B12, Folsäure, Retikulozyten, Hb-Elektrophorese, HbF, Haptoglobin, Hb-Haptoglobin im Stuhl
Anabolikaeinnahme	Testosteron, LH, FSH
Anaphylaktischer Schock	Gesamt-IgE, spez. IgE (RAST, EAST),
Androgenmangel	Testosteron, SHBG, DHEA-S, LH, FSH
Angina tonsillaris	Streptokokken-AK, Rachenabstrich, EBV-AK
Angina pectoris	CK, CK-MB, Troponin, BNP
Angioneurotisches Ödem	C1-Esterase-Inhibitor (Konzentration + Aktivität)
Anorexia nervosa	TSH, LH, FSH, Östradiol, Cortisol, STH, Kalium
Anovulation	Progesteron, Östradiol, Prolaktin, LH, FSH, Testosteron, DHEAS
Antikoagulantien-Therapie	Quick, PTT, ggf. Faktoren und Cumarinspiegel
Antiphospholipid-Syndrom	Cardiolipin-Ak, Beta2-Glykoprotein-Ak, LA
Aphten	Herpes simplex-Virus Typ1 (AK), Varizellen-Zoster, rheumatisches Fieber, Coxsacksie A-AK, Maul – und Klauenseuche, Behçet-Krankheit, Antikörper gegen epidermale Basalmembranen und Stachelzell-desmosomen
Appendizitis	CRP, BB, zur DD des akuten Abdomen Lipase, Amylase, Urin E+R, HCG
Appetitlosigkeit	Helicobacter
Arteriitis temporalis	CRP, BSG, ANA, ANCA, BB
Arthralgie, Arthritis	ANA, ENA, DNS-AK, Immunkomplexe, CRP, Harnsäure, Rheumafaktor, Pyridinolin-Crosslinks, HLA-B27, Borrelien-, Campylobacter-, Chlamydien-, Salmonellen-, Shigellen-, Yersinien-, Parvovirus-B19-AK
Asthma	IgE, spez. IgE, ECP
Aszitis	Leukozyten, Protein, Glukose, CEA, Zytologie, E+R
Atherosklerose	Cholesterin, HDL-, LDL-Cholesterin, Triglyceride, Lipoprotein (a), Apolipoproteine, Homocystein, Apolipoprotein-E/B100-Genotyp, MTHFR-Mutation
Autoimmunadrenalitis	TSH, FT3, FT4, TPO-AK, TRAK
Autoimmun-Erkrankungen	ANA, ENA, DNS-AK, C3, C4, Immunkomplexe, IgG, IgM, IgA, organspezifische Auto-AK
Autoimmun-hämolytische Anämie	Haptoglobin, Hämopectin, direkter Coombstest, Erythrozytenenzyme, Hämolysine, Kälteagglutinine, Retikulozyten, Hb-Elektrophorese, Hb-PCR, freies Hämoglobin, Bilirubin, Kalium, Vitamin B12, Folsäure, Eisen, GOT, LDH
Autoimmunhepatitis	SLA/LP, LKM, AMA, SMA, ANCA, LMA, LSP, ANA



Indikationen und Untersuchungen

Autoimmunthyreoiditis	TSH, FT3, FT4, TPO-AK, TRAK
Autonomie der Schilddrüse	TSH, FT3, FT4, TPO-AK, TRAK, BSG, Cholesterin, Glukose, Leberwerte, AP, Blutbild
Azidose	Cl, K, Lactat, Osmolalität
B	
Bakteriämie	Blutkultur
Bandwurmbefall	Stuhl-Untersuchung, IgE
Bang, M.	Brucellen-Antikörper
Bannwarth-Syndrom	Borrelienserologie
Barrter-Syndrom	K, Cl, Ca, Mg, Harnsäure, Aldosteron, Renin, Glukose Kalium, Chlorid im 24-Std-Urin
Basophilie	Großes Blutbild, BSG, CRP
Basedow	TRAK
Bechterew	HLA-B27
Behcet, M.	HLA-B5, Phospholipid-Ak, BB, CRP, BSG, Ak gegen Mundschleimhaut
Bilharziose	Urin, Stuhl, Antikörperdiagnostik
Blasen-Carcinom	Urinzytologie, Cyfra, NMP22
Blasen-Mole	Beta-HCG
Blei-Intoxikation	Blei, delta-Aminolävulinsäure, freie Erythrozytenporphyrine, Uroporphyrin
Blutungen	Blutbild insbes. Thrombozyten, Retikulozyten, Eisen, Ferritin, Transferrin, Transferrin-Sättigung, Quick, PTT, Gerinnungsfaktoren
Bornholm-Krankheit	Enterovirus-Nachweis
Bronchialkarzinom	Cyfra, NSE, SCC, CA 19-9, CEA
Bronchitis	Chlamydophila pneumoniae-, Mykoplasmen-, Legionellen-, RSV-, Bordetellen-Ak
Budd-Chiari-Syndrom	Phospholipid-Ak
Bullöses Pemphigoid	Epidermale Basalmembran-Ak
C	
Calcinosis cutis	ANA, ENA
Carcinoid	5-Hydroxyindolessigsäure (=5-Hies) im Urin, Serotonin
Cardiotrope Erreger	ECHO-Viren, Influenzaviren, Parainfluenzaviren, Cytomegalievirus (CMV), Epstein-Barr-Virus (EBV), Adenoviren, Coxsacksie viren
CFS (chronic fatigue Syndrom)	Siehe chronisches Müdigkeitssyndrom
Chemical sensitivity Syndrom	Metalle als Auslösersubstanzen
Cholangitis	Alkalische Phosphatase (AP), GPT, GOT, γ GT, Billirubin, Blutbild, ANCA, Blutkulturen,
Cholestase	Alkalische Phosphatase-Isoenzyme, Bilirubin, LAP, Gallensäuren
Chorea Huntington	Molekulargenetik
Chronischer Abdominalschmerz	<u>Basisuntersuchungen:</u> Großes Blutbild, CRP, Na, K, Ca, GOT, GPT, γ GT, LDH, Bilirubin, Kreatinin, Harnstoff, Glukose, Amylase, Lipase, Pankreas-Eleastase, Haptoglobin <u>Urin:</u> Urinstatus und -sediment <u>Stuhl:</u> Hämoglobin/Haptoglobinkomplex, Elastase

**Indikationen und Untersuchungen**

Chronisch lymphatische Leukämie	Großes Blutbild mit mikroskopischer Differenzierung, GOT, GPT, γ GT, LDH, Haptoglobin, Eisen, Ferritin, Immundefixation, Beta-2-Mikroglobulin, Kälteagglutinine, Kryoglobuline, Immunglobuline, <u>Hämatologie</u> : Lymphozytentypisierung
Chronisch myeloische Leukämie	<u>Basisuntersuchungen</u> : Großes Blutbild mit Mikroskopie, GOT, GPT, γ GT, LDH, Eisen, Ferritin, Harnsäure <u>Hämatologie</u> : Knochenmark-Histologie Alkalische Leukozytenphosphatase, Thymidinkinase <u>Molekulargenetik</u> : bcr/abl-Fusionsgen (Philadelphia-Chromosom)
Chronisches Müdigkeitssyndrom	<u>Basisuntersuchungen</u> : Großes Blutbild, GOT, GPT, γ GT, LDH, Thomas Plot, Harnsäure, CRP, Kreatinin, Harnstoff, Na, K, Ca, Mg, CK, Urinstatus und -sediment, Selen, Zink <u>Infektionsserologie</u> : EBV, Borrelien, CMV, HIV <u>Immunologie</u> : Immunglobuline, ANA, <u>Endokrinologie</u> : TSH, FT3, FT4
Chronische Polyarthritis	CRP, RF, Anti-CCP
Churg-Strauss-Syndrom	Gr. BB, Eosinophile, IgE, RF, ANCA
Colitis ulcerosa	Großes Blutbild, γ GT, ANCA, Vitamin B12, Ferritin, CRP, Na, K, Ca, Mg, CK, Immunglobuline, Vitamin D, Folsäure, Methylmalonsäure
Colon-Carcinom	CEA, CA 19-9, CA 72-4
Condylomata acuminata	Papillomaviren
Conn-Syndrom	Aldosteron, Natrium, Kalium
Crest-Syndrom	<u>Basisuntersuchungen</u> : BSG, CRP, Blutbild <u>Immunologie</u> : ANA, ENA, Centromer-AK,
Creuzfeldt-Jakob-Syndrom	NSE, Tau-Protein, Beta-Amyloid, Protein S-100
Crigler-Najjar-Syndrom	Indirektes Bilirubin
Crohn, M.	<u>Basisuntersuchung</u> : Großes Blutbild, CRP, Na, K, γ GT, AP, Ferritin, Folsäure, Vitamin B12 <u>Immunologie</u> : ANCA
Cushing-Syndrom	Cortisol (i. Urin), Cortisol-Tagesprofil, ACTH, CRH-Test, , Dexamethason-Test, DHEA-S, Ca, K, Chlorid, Glukose, Eosinophile
Cystische Fibrose	Molekulargenetik
D	
Dauerblutung	LH, FSH, Östradiol, Progesteron
Depression	Serotonin, Dexamethason-Test, TRH-Test
Dermatitis	Eosinophile, ECP, Histamin, IgE, spez. IgE, spez. IgG
Diabetes insipidus	ADH, Natrium, Osmolalität
Diabetes mellitus	Blutzucker, OGTT, HbA1c, Insulin, C-Peptid, Inselzell-AK, Insulin-AK, Glutamatdecarboxylase-AK (GAD-AK), Tyrosinphosphatase-AK, Kreatinin, Albumin i. Urin, Disc-Elektrophorese, Molekulargenetik
Diarrhö	Erregernachweis, Pankreas-Elastase, VIP, Darmautoantikörper
Diathese, hämorrhagische	Quick, PTT, Thrombinzeit, Gerinnungsfaktoren, Fibrinogen, Plättchenfunktion

**Indikationen und Untersuchungen**

Down-Syndrom	s. Triple-Diagnostik
Dreitagefieber	HHV-6
Dressler-Syndrom	Ak gegen Herzmuskulatur
Drogenscreening	Äthanol, Amphetamine, Barbiturate, Benzodiazepine, Cannabinoide, Cocain-Metabolite, Opiate, Salicylate, Paracetamol, Tricycl. Antidepressiva
Dubin-Johnson-Syndrom	Bilirubin
Duchenne-Syndrom	Molekulargenetik
Duodenalulcus, -karzinom	Helicobacter pylori, CEA, CA 19-9, CA 72-4, Gastrin
Dyspepsie	Helicobacter pylori
Dysproteinämie	Albumin, Elektrophorese, Immunelektrophorese, Immunglobuline
Dystrophia myotonica	Molekulargenetik
E	
Echinokokkose	Echinokokken-AK
Eisenmangel	Eisen, Ferritin, Transferrin, Transferrin-Sättigung, Transferrin-Rezeptor, Thomas Plot
Eklampsie/ Präeklampsie	Na, K, Kreatinin, Harnstoff, Harnsäure, GOT, GPT, γ GT, AP, LDH, Urinstatus, INR-Wert, PTT, Haptoglobin, D-Dimer, Thrombozytenzahl
Elektrolythaushalt	Calcium, Chlorid, Kalium, Magnesium, Natrium
Embolie	Antithrombin III, APC-Resistenz, Faktor-V-, Faktor-II-Mutation, Protein C, Protein S, D-Dimer, Phospholipid-AK
Endocarditis	Blutkulturen, CRP, BSG
Entzündung	Blutbild, BSG, CRP, Procalcitonin, Eiweißelektrophorese
Enzephalomyelitis disseminata	Borrelien-, CMV-, Masern-, Mumps-, Röteln-Toxoplasma- Erreger-spez.-AK (Serum-Liquor-Paar), Isoelektrische Focussierung, Delpech (Serum-Liquor-Paar)
Eosinophilie	Gr. BB, absolute Eosinophile, IgE, spez. IgE, CRP, BSG
EPH-Gestose	Protein im Urin, BB
Epididymitis	Erregernachweis (Urin, Prostataexperiment), Chlamydien-, GO-AK
Erektile Dysfunktion	LH, FSH, Östradiol, Testosteron, Prolaktin, SHBG, DHEA-S
Erregbarkeit	TSH, FT3, FT4, Magnesium
Erysipel	Streptokokken-AK, Abstrich E+R
Erythema exsudativum multiforme	Herpes-, ECHO-, Cocksackie-, Mycoplasma-AK
Erythema nodosum	ACE, Streptokokken-AK, BAL-Analyse
Erythema migrans	Borrelien-AK
Epiglottitis	Erregernachweis (Abstrich, Sputum, Trachealsekret)
Erythema infectiosum	Ringelröteln (Parvovirus B19-AK)
Erythema marginatum	Streptokokken-AK
Exanthem	Röteln, Masern, Parvovirus B-19, Cocksacksie –B, ECHO-Viren, Streptokokken Gruppe A, Humanes Herpesvirus 6 (HHV6), Borrelien
Exophthalmus	FT3, FT4, TSH, Schilddrüsen-AK
Extrauterin gravidität	β -HCG (Verlauf)

**Indikationen und Untersuchungen**

F	
Fabry-Erkrankung	Molekulargenetische Abklärung möglich
Favismus	Glukose-6-Phosphat-Dehydrogenase
Fazialisparese	Herpes-, Borrelien-, Varizellen-AK
Felty-Syndrom	RF, Histon-AK, p-ANCA
Fertilitätsstörungen Frau	LH, FSH, Östradiol, Progesteron, Prolaktin, Testosteron, SHBG, freier Androgen-Index, DHEAS, TSH
Fertilitätsstörungen Mann	LH, FSH, Testosteron, Prolaktin, Spermiogramm ggf. TSH, SHBG, GnRH-Test, β HCG, AFP, Autoantikörper gegen Spermien
Fettstoffwechsel	Cholesterin, HDL, LDL, Triglyceride, Lp(a), Lipidelektrophorese, Apolipoprotein A1, -B, Apo-E-, Apo B100-Typisierung
Fibromyalgie	Ausschlussdiagnostik Kollagenosen
Fieber	CRP, Blutbild, Blutkultur, Malaria, bakterielle Erreger
Flush-Syndrom	5-HIES im Urin
Fragiles X-Syndrom	Molekulargenetik
G	
Gallenwege	Alkalische Phosphatase, gamma-GT, GPT, LAP, TPA, CEA, CA 19-9
Gammopathie	Immunfixation
Gangliosidose	GM1-Ak
Gastritis	Gastrin, Helicobacter-AK, Helicobacter i. Stuhl, Intrinsic-Faktor-AK, Parietalzellen-AK, Schilling-Test, Sekretin-Provokationstest
Gastroenteritis	Noro-, Adenovirus-, Rotavirus-Direktnachweis, Campylobacter-, Lamblien-AK, Lamblien-Direktnachweis, Stuhl E+R
Gaucher-Erkrankung	Saure Phosphatase, ACE, Cerebrosid-b-Glucosidase (β -Glukoserebrosidase), Molekulargenetische Abklärung möglich
Gelenkpunktat (Synovial-Analyse)	Rheumafaktor, CRP, AST, LDH, HS, Eiweiß, ANA, Sediment, Immunglobuline
Gerinnung, intravasale	D-Dimer, Fibrinogen, Thrombozyten
Gerinnungsstörung	Quick, PTT, Fibrinogen, Gerinnungsfaktoren, Thrombozytenfunktion
Gestationsdiabetes	Glukose, o-GTT, HbA1c
Gicht	Harnsäure, Harnsäurekristalle i. Punktat
Glomerulonephritis	ANA, Alpha-1-Mikroglobulin, AST, C3, C4, Disc-Elektrophorese, glomeruläre Basalmembran-AK, c-ANCA, p-ANCA
Glossitis	Folsäure, Eisen, Ferritin, Vitamin B6
Glukagonom	Glukagon, Glukose nüchtern
Gluten-Sensitive Enteropathie	Ak gegen Transglutaminase, Endomysium, Gliadin
Goodpasture-Syndrom	ANCA
Grippe	Influenza-, Parainfluenza-Ak
Gürtelrose	Varizellen-Ak
Guillain-Barré-Syndrom	Isoelektrische Focussierung, Proteindiagnostik in Liquor und Blut, Gangliosid-Ak, Erregerdiagnostik



Indikationen und Untersuchungen

Gynäkomastie	Östradiol, LH, FSH, Testosteron, Prolaktin, TSH, Abklärung der Leberfunktion, AFP, β HCG, CA15-3, Ferritin, Medikamente, evt. Chromosomenanalyse
H	
Haarausfall	FT3, FT4, TSH, Schilddrüsenantikörper, Zink
Hämaturie	Urin E+R, Nierendiagnostik
Hämochomatose	Molekulargenetischer Nachweis
Hämoglobinopathie	Hämoglobin-Elektrophorese, molekulargenetischer Nachweis abnormen Hämoglobins
Hämolyse	Blutbild, Retikulozyten, Bilirubin, Haptoglobin, LDH, Coombs-Test
Hämolytisch-Urämisches Syndrom (HUS)	Kreatinin, Harnstoff, Großes Blutbild (Fragmentozyten), Haptoglobin, LDH, Retikulozyten, Urineiweiß-SDS-Elektrophorese, Blutkulturen, Hantaviren
Hämophilie A	Faktor V III: C, Faktor V III: Ristocetin-Cofaktor, Faktor VIII: vWF, PTT
Hämophilie B	Faktor IX, PTT
Hämosiderose	Eisen, Desferal-Test, Transferrin
Hand-Fuß-Mundkrankheit	Coxsackie-Ak
Harnblasen-Carzinom	Urincytologie
HELLP-Syndrom	Blutbild, Leberenzyme, Hämolyseparameter (z. B. Haptoglobin, LDH)
Heparin-induzierte Thrombozytopenie (HIT-II)	Antikörpernachweis
Hepatitis, infektiöse	Hepatitis-A-, B-, C-, D-, EBV-, CMV-Serologie
Hepatitis, autoimmune	SLA/LP, LKM, AMA, SMA, ANCA, LMA, LSP, ANA
Hereditäres angio-neurotisches Ödem	C1-Esterase-Inhibitor
Herzinfarkt	CK, CK-MB, GOT, (HBDH), (LDH), Myoglobin, Troponin
Herzinsuffizienz	Pro-BNP
Heuschnupfen	IgE, allergenspez. IgE (saisonal)
Hirsutismus	Androstendion, DHEA-S, 17-OH-Progesteron, Testosteron, SHBG, Östradiol
HIT-II	Antikörpernachweis
HIV-Infektion	HIV 1+2-AK, quantitativer Virus-Direktnachweis, Lymphozytendifferenzierung, Resistenzbestimmung, Medikamentenspiegel
Hodentumor	AFP, β -HCG, PLAP,
Hormonstatus	STH, IGF-1, IGFBP-3, TSH, FT3, FT4
Hyperaldosteronismus	Aldosteron, Renin, Captopril-Test, Chlorid, Kalium, Natrium
Hypercholesterinämie	Cholesterin, HDL-, LDL-Cholesterin, Lipidelektrophorese, Lp(a)
Hyperfibrinolyse	D-Dimer, Quick, PTT, Thrombinzeit, Fibrinogen
Hyperglykämie	Hba1c, Insulin, C-Peptid, Glukose
Hyperhidrosis	Hyperthyreosediagnostik, Phäochromozytom, Klimakterium, seltene Hormonstörungen, Medikamente (Kortikoide)
Hyperthyreose	FT3, FT4, TSH, Schilddrüsen-AK (TPO, TAK, TRAK)

**Indikationen und Untersuchungen**

Hypertonie	Blutbild, HbA _{1c} , Na, K, Ca, Kreatinin, Glukose, Cholesterin, HDL, LDL, Harnsäure, GOT, GPT, gamma-GT, Homocystein, CRP-ultrasensitiv, TSH, Katecholamine, Mikroalbumin, Urinstatus, Disc-Elektrophorese Katecholamine i. Urin, Homovanillinsäure, Vanillinmandelsäure, 5-Hies, Serotonin, Renin, Aldosteron, Captopril-Test
Hypoglykämie	Insulin, C-Peptid, Glukose-Tagesprofil, Hungerversuch
Hypogonadismus	LH, FSH, Östradiol, Progesteron, Prolactin, Cortisol, 17-OH-Progesteron, SHBG, Testosteron, DHEAS
Hypokalzämie	PTH, Calcium, Vitamin D, anorganisches Phosphat
Hypoparathyreoidismus	PTH, anorganisches Phosphat, Nebenschilddrüsen-AK
Hypophosphatämie	Alkalische Phosphatase, Vitamin D3
Hypophyse	STH, Prolactin, ACTH, Cortisol, TSH, LH, FSH, Funktionstests
Hypospagma	kl. BB, Quick, PTT, Fibrinogen, Faktoren
Hypothyreose	FT3, FT4, TSH, Schilddrüsen-AK (TPO, TAK, TRAK)
Hypotonie	Na, Protein, Kreatinin, Harnstoff, Urinstatus
I	
Ikterus	Bilirubin, GLDH, Hepatitis-Serologie, LDH, C3, C4, CH100
Immunschwäche/-defekt	Lymphozyten-Differenzierung, CMV-, EBV-, HIV-AK, IgG-Subklassen, Immunglobuline, Interleukine
Impfstatus Kinder	Masern, Mumps, Röteln, Polio, Pertussis, Diphtherie, Tetanus, Hepatitis A und B
Infektion - akute	großes Blutbild, BSG, CRP, Streptokokken-AK, direkte Erregerdiagnostik, Interleukine, C3, C4, CH100, Immunglobuline
- chronische	großes Blutbild, BSG, CRP, Albumin, Immunglobuline, Immunkomplexe, C3, C4
- rezidivierende	C3, C4, Immunglobuline, IgG-Subklassen, CRP, Lymphozytensubpopulationen, HIV-AK
Insulinom	Insulin, C-Peptid, Glukose-Tagesprofil, Hungerversuch
Insulinresistenz	Insulin, Glukose
Iridocyclitis	s. Uveitis
ITP	Thrombozyten-Ak, Thrombozyten
J	
Juckreiz	Gallensäuren, Hepatitis-Diagnostik
K	
Kardiomyopathie	CRP, ANA, ENA, Herzmuskel – AK, Cardiolipin – AK, Screening Virusserologie: Coxsacksie –B-, Influenza-, Adeno- und Herpesviren
Karzinoid-Syndrom	5-Hydroxy-Indolessigsäure, Serotonin
Keuchhusten	Pertussis-AK
Klimakterium	FSH, Östradiol, LH, Prolaktin, Testosteron, SHBG, freier Androgen-Index, DHEAS, TSH, Östron
Knochenerkrankungen	PTH, Ostase, Crosslinks (Urin), anorganisches Phosphat, saure Phosphatase, Osteocalcin
Knochenmarks-erkrankungen	großes Blutbild, Retikulozyten, Eisen, Ferritin, Transferrin, Beta-2-Mikroglobulin



Indikationen und Untersuchungen

Kollagenosen	ANA, ENA, DNA-AK, Phospholipid-AK,
Kolorektal-Karzinom	CEA, CA 19-9, CA 50, CA 72-4
Konjunktivitis	E+R, Adenovirus, Chlamydia trachomatis-AK, Chlamydie-PCR
Korsakow-Syndrom	Vitamin B1, Vitamin B6, Vitamin A, CDT
Krupp	Rachenabstrich E+R, Diphtherie-Diagnostik
Kryptorchismus	Ausschluss AGS, HCG-Test
Kugelzellanämie	Mikroskopisches Blutbild, (osmotische Resistenz)
L	
Lactasemangel	Molekulargenetischer Test, Lactose-Toleranz-Test
Lactatazidose	Chlorid, Glukose, Kalium, Harnsäure, Lactat, Osmolalität
Lambert-Eaton-Syndrom	Calcium-Kanal-Autoantikörper, Antikörper gegen Acetylcholinrezeptoren
Laryngitis	Rachenabstrich E+R, Bordetella, Influenza, Parainfluenza, Adenoviren, RSV, Mykoplasmen
Leberabszess	Amoeben-AK
Lebercyste	Echinokokken-AK
Lebererkrankungen -akute	GOT, GPT, gamma-GT, Bilirubin, CHE, GLDH, Eiweiß-Elektrophorese, Ammoniak, Hepatrophe Erreger
-chronische	GOT, GPT, gamma-GT, GLDH, CHE, Quick, Vitamin B1, -B2, -B6, -B12
Leberparenchym-schäden	GOT, GPT, gamma-GT, Ammoniak, Ferritin, Prokollagen-III-Peptid, Fibrinogen
Leberzellkarzinom, primäres	AFP
Leberzirrhose	GOT, GPT, gamma-GT, Bilirubin, Albumin, Aldolase, Alpha-1-Antitrypsin, Antithrombin, Prokollagen-III-Peptid, CHE, GLDH
Leichtketten-Paraproteinämie	Immundefixation, Immunelektrophorese, quantitative Leichtkettenbestimmung
Leukämie	ALL und AML: Knochenmarkspunktion, Typisierung CML: Knochenmarkspunktion, Philadelphia-Chromosom (BCR-ABL) CLL: spez. Lymphozytendifferenzierung
Leukozytose	Mikroskopische Differenzierung, Lymphozytendifferenzierung
Lichen planus	HLA-DR1
Liquor-Serum-Diagnostik	Albumin, Eiweiß, Glukose, isoelektrische Focussierung, Lactat, NSE, Virus-Diagnostik, TPHA (immer Serum-Liquor-Paar)
Liquorfistel	Beta-trace-Protein, β 1-Transferrin, Glukose, Eiweiß, Kalium
Lues	TPHA, VRDL, FTA-Test, FTA-IgM
Lungen-Carcinom	NSE, ACTH, Cyfra 21-1, CEA, TPA, SCC
Lungen-Emphysem	Alpha-1-Antitrypsin
Lupus erythematoses	ANA, ENA, DNA-, Histone-, Cardiolipin-AK
Lymphadenopathie	Chlamydien-, CMV-, Toxoplasma-, HIV-AK
Lymphogranuloma venereum	Chlamydien-Serologie, -Direktnachweis

**Indikationen und Untersuchungen**

Lymphom	Lymphozytendifferenzierung, Blutbild, Beta-2-Mikroglobulin
Lymphopenie	Großes Blutbild, Knochenmarkzytologie, Immunglobuline, Medikamentenanamnese
Lymphozytose	Großes Blutbild, Lymphozytendifferenzierung
M	
M-Gradient	Immunelektrophorese
Malabsorptions-syndrom	beta-Caroten, Calcium, Gesamteiweiß, D-Xylose-Test, Vitamin D3, Vitamin A, Vitamin E, Gluten-, Endomysiale-AK
Malaria	Blutbild, dicker Tropfen, Direktnachweis, Malaria-AK
Maligne Lymphome	Thymidinkinase, Beta-2-Mikroglobulin
Mammakarzinom	CA 12-5, CA 15-3, CA 549
Marfan-Syndrom	Molekulargenetik
Melanom	S 100, NSE
Meningitis	Erregerdiagnostik, Coxsackie-B-, LCM-AK, Eiweiß, Glukose, Lactat, Zellen
Meningoencephalitis	Listerien, LCM-AK
Menopause	LH, Östradiol
Metabolisches Syndrom	Glukose, oraler Glukosetoleranztest, HbA _{1c} , Gesamtcholesterin, LDL-Cholesterin, HDL-Cholesterin, Triglyceride, Homocystein, CRP-ultrasensitiv, γ GT, Albumin im Urin
Methämoglobinämie	Met-Hämoglobin
Meulengracht, M.	Indirektes Bilirubin
Mikrohämaturie	Streptokokken-AK, Nieren-, Gerinnungsdiagnostik
Minderwuchs	GRF-Test, Insulin-Hypoglykämie-Test, Somatomedin C, IGFBP-3, STH
Mittelmeerfieber	Molekulargenetik
Monoklonale Gammopathie	Immundefixation im Serum und Urin, BSG, CRP, großes Blutbild, Ca, AP, Kreatinin, Harnstoff, Harnsäure, β 2-Mikroglobulin, Kälteagglutinine, Kryoglobuline
Mononukleose	EBV-AK, Blutbild
M. Bang	Brucellen-Antikörper
M. Bechterew	HLA-B27
M. Crohn	s. Autoantikörper
M. haemolyticus	Blutgruppe, Rh-Faktor, Antikörpersuchtest, Bilirubin
M. Meulengracht	Indirektes Bilirubin
M. Pfeiffer	EBV/Mononukleose-Serologie
MTCD (Mischkollagenose)	ANA, ENA, Anti-DNS, BSG, CRP, Blutbild, Urinstatus
Müdigkeit	Hepatitis C, EBV, HHV-6, BB, Schilddrüse etc.
Mukoviszidose	AP, Amylase, Pankreas-Elastase i. Stuhl
Multiple Sklerose	<u>Untersuchung eines Serum-Liquor-Paares:</u> Albumin, IgG-, (IgA-, IgM-) Quotienten, Oligoklonale Immunglobuline, Borrelien, Masern, Röteln, VZV (MRZ-Reaktion), HSV
Multiple Myelom	Immundefixation
Muskeldystrophie	Aldolase, CHE, Kreatinin, Kreatin, CK, GOT, LDH, Myoglobin
Muskelerkrankungen	Aldolase, CK, Myoglobin, ANA, ENA, ACE

**Indikationen und Untersuchungen**

Muskelkrämpfe	CK, Elektrolyte
Myasthenie	AK gegen Acetylcholin-Rezeptoren, Titin-AK, Calcium-Kanal-AK
Myocarditis	Coxsackie-B-AK, CK, LDH
Myelodysplastisches Syndrom	Großes Blutbild und manuelle Mikroskopie, Haptoglobin, LDH, Retikulozyten, alkalische Leukozytenphosphatase, PTT, Ferritin, Vitamin B12, Methylmalonsäure, Folsäure, Knochenmarkpunktion
Myositis	Myoglobin, CK, GOT, LDH, RF, ANA, DNS-AK, ENA, Anti Jo-1, Aktin, Myosin, CRP, BSG, Blutbild
N	
Narkolepsie	HLA-DQ/DR-Typisierung
Nasenbluten	Gerinnungsdiagnostik, Thrombozyten
Nasensekret/ Liquor-Differential-Diagnose	Glukose, Protein, K, Beta-2-Transferrin, Beta-trace-Protein
Nebennierenrinde	ACTH, ACTH-Stimulationstest, Aldosteron, Cortisol, DHEA-S, K, Na
- Tumor	NSE, TPA
Nebenschilddrüse	Ca, Parathormon, Calcitonin
Nephritis	Albumin, ANCA, C3-Nephritisfaktor, Disc-Elektrophorese i.U., Basalmembran-AK, Kreatinin
Nephrolithiasis	PTH, Steinanalyse, Oxalsäure, Citrat, Magnesium
Nephrotisches Syndrom	Albumin, Antithrombin III, beta-Caroten, Calcium, Eiweiß, Eiweißelektrophorese, Immunglobuline, Disc-Elektrophorese im Urin
Neuralrohrdefekt	AFP, Triple-Diagnostik
Neuroblastom	Dopamin, Homovanillinsäure, Katecholamine, NSE, Vanillinmandelsäure
Neurodermitis	Gesamt-IgE, allergenspezifische IgE (RAST, EAST)
Nierenfunktion	Kreatinin-Clearance, Phosphat-Clearance, Harnstoff-Clearance, Osmolalität
Nierensteine	Calcium, Citrat, Harnsäure, Oxalsäure, Steinanalyse, Cystin, Magnesium, Phosphat
O	
Ödeme	Eiweiß, Elektrophorese, Elektrolyte, Eiweiß i. Urin
Ornithose	Chlamydophila psittaci-AK
Osteomyelitis	CRP, großes Blutbild, Blutkultur
Osteoporose	Calcium, Crosslinks im Urin, Osteocalcin, Vitamin D, anorganisches Phosphat, Ostase, AP, VDR-Genotyp, Cortisol, LH, FSH, Östradiol, Testosteron, TSH, Immunelektrophorese, Calcitonin, Parathormon
Osteosarkom	AP-Isoenzyme
Otitis medii	Ohr-Abstrich, Mittelohr-Punktat, Rachen-Abstrich, Mycoplasma pneumoniae, Parainfluenza/Influenza, RSV, Masern
Ovar	17-OH-Progesteron, Androstendion, Beta-HCG, Östradiol, Testosteron, SHBG, FSH, LH, LH-RH-Test, CA 72-4, CA 12-5, CEA
Ovarialkarzinom	AFP, CA 12-5, CA 72-4
Ovarialtumor	Androstendion, SHBG, Testosteron, CA 12-5, CA 72-4

**Indikationen und Untersuchungen**

Ovulation	LH, FSH, Östradiol, Progesteron
Oxidativer Streß	Vitamin A, -E, -C, beta-Caroten, Selen
P	
Paget	AP, SP, Ca
Pankreasinsuffizienz	Elastase i. Stuhl, Chymotrypsin i. Stuhl, Pancreolauryl-Test
Pankreaskarzinom	AFP, CA 19-9, CA 50, CA 72-4
Pankreatitis- akute	Amylase, Elastase i.S., Lipase, Trypsin
- chronische	Amylase, Lipase, Elastase, Trypsin, Elastase i. Stuhl
Parodontose	Molekularbiologischer Nachweis, Kultur mit Resistenz
Paraproteinämie	Eiweiß-Elektrophorese, Immunfixation, Immunelektrophorese
Parasiten-Infektionen	Eosinophile Granulozyten, ECP, IgE gesamt, Immunkomplexe, Malaria-AK, Leishmanien-AK, Plasmodien-AK, Schistosoma-mansoni-AK, Trypanosomen-AK, Parasiten im Stuhl
Paroxysmale Kältehäoglobinurie	Donath-Landsteiner-Antikörper
Paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie	PNH-Diagnostik, Haptoglobin, Retikulozyten, Bilirubin, Ferritin
Pemphigus	Desmosomen-Autoantikörper
Petechien	Thrombozytenzahl, Quick, PTT, PFA-Thrombozytenfunktionstest, ggf. Faktoren
Pertussis	Bordetella pertussis-Antikörper
Phäochromozytom	Adrenalin, Noradrenalin, Dopamin, Homovanillinsäure, Vanillinmandelsäure, Metanephrin, Normetanephrin, NSE
Phenylketonurie	Phenylalanin
Plasmozytom	Immunfixation
Pleurapunktat	Triglyceride, Cholesterin, Glukose, LDH, Amylase, Alkalische Phosphatase, Beta-2-Mikroglobulin, Tuberkulose, E+R
Polyarthritits, chronische	ANA, C3, C4, CRP, DNA-AK, Rheumafaktor, Immunkomplexe, Yersinien-AK, Harnsäure
Polydipsie	Durstversuch, Osmolalität, ADH
Polyglobulie	Erythropoetin, Blutbild
Polymyositis	BSG, CRP, Blutbild, CK, Aldolase, Myoglobin, Immunglobulin, ANA, ENA
Polyneuritis /- neuropathie	Eiweiß, Folsäure, IgG, Myelin-AK, Vitamin B1, B2, B6, B12, Liquordiagnostik, Infektionsserologie
Polyurie	Durstversuch, ADH, Osmolalität
Polyzythämie	Alkalische Leukozytenphosphatase
Porphyrie	delta-Aminolävulinsäure, Koproporphyrin, Porphyrine, Uroporphyrin, Porphobilinogen, Transferrin
Pränataldiagnostik	AFP, Beta-HCG, Östriol, Blutgruppenserologie, TORCH-Serologie
Proteinurie	Eiweiß, DISC-Elektrophorese
Primäre biliäre Cirrhose (PBC)	AP, Bilirubin, GOT, GPT, gamma-GT, Immunglobuline, AMA, Anti-M2-Subtyp, ANCA, Prokollagen-III-Peptid
Prolaktinom	Prolactin



Indikationen und Untersuchungen

Psittakose	Chlamydienserologie
Psoriasis	HLA-B13, HLA-B17, HLA-Cw6, ANA
Pubertas praecox	<i>Mädchen:</i> LH, FSH, Östradiol, DHEAS, TSH, Wachstumshormon, IGF1, IGF-BP3 <i>Jungen:</i> LH, FSH, Testosteron, DHEAS, TSH, Wachstumshormon, IGF1, IGF-BP3 Stufe 2: GnRH-Test
Q	
Quecksilber-Intoxikation	Quecksilber, DMPS-Test
Quincke Ödem	C1- Esteraseinhibitor (- Protein und – Aktivität), C3, C4
R	
Rachitis	Calcium, Phosphat, AP, 25-OH-Vitamin-D3, Pyridinoline im Urin, Parathormon, 25-Dihydroxy-Vitamin-D3, Calcium, Phosphat im 24-Std.-Urin
Raynaud-Syndrom	ANA, ENA
Refsum-Syndrom	Phytansäure
Rektum-Karzinom	CEA, CA-50
Reiter	HLA-B27
Rhabdomyolyse	Myoglobin, CK (Urin und Serum)
Rhesus-Inkompatibilität	ABO, Rh-Faktor, Antikörpersuchtest, Bilirubin
Rheuma	ANA, BSG, CRP, CCP, MCV, Histone-AK, Immunkomplexe, Crosslinks i. Urin, Rheumafaktor, ss-DNA-AK, Streptokokken-AK, HLA B27
Rheumatisches Fieber	Rachenabstrich auf Streptokokken, BSG, Blubild, ASL, Anti-DNAase, CRP
Risikoschwangerschaft	AFP, β -HCG, Östriol, Cardiolipin-AK, Bilirubin im Fruchtwasser
Rotor-Syndrom	Direktes Bilirubin
S	
Salpingitis	Chlamydia trachomatis-Direktnachweis (Urin oder Abstrich), Chlamydia trachomatis-AK
Sarkoidose	Bronchiallavage-Analyse, ACE, Interleukin-2-Rezeptor
Scharlach	Rachenabstrich, Streptokokken-Ak
Schilddrüsenerkrankungen	FT3, FT4, TSH basal, Schilddrüsen-AK (TPO, TAK, TRAK)
Schilddrüsenkarzinom	Thyreoglobulin, Calcitonin
Schwangerschaftsnachweis	HCG
Schwermetalle	Cadmium, Blei, Quecksilber, Kupfer
Seminom	HCG
Sepsis	Blutkultur, Procalcitonin, CRP, BSG, großes Blutbild, AT III, D-Dimer
Sharp-Syndrom	ANA, ENA, Anti DNS, CRP, BSG
Sichelzellanämie	Hb-Elektrophorese
Sjögren-Syndrom	ANA, ENA, Fodrin-AK, Anti DNS, CRP, BSG
Spermatogenese	FSH, Spermogramm
Sphärozytose	Differentialblutbild (Normochrome Anämie, Kugelzellen), Retikulozyten, LDH, Haptoglobin, Bilirubin
Spina bifida	Triple-Test
Spondylitis ankylosans	HLA-B27
Sprue	Gliadin-AK, Endomysium-AK

**Indikationen und Untersuchungen**

STORCH	(Syphilis, Toxoplasmose, Other microbiological agents, Röteln, Cytomegalie, Herpes simplex)
Struma	TSH, FT3, FT4, Schilddrüsen-AK (TPO, TAK, TRAK)
T	
Tachykardie	K, Ca, Mg, TSH, FT3, FT4, Vitamin B1
Taubenzüchterallergie	Allergenspezifische Antikörper, Zytologie, Lymphozytendifferenzierung
Tetanie	Magnesium, Calcium, PTH
Thalassämie	Hb-Elektrophorese, abnorme Hämoglobine (PCR), großes Blutbild
Thromboembolie	Antithrombin III, APC-Resistenz, Faktor-II-Mutation, Faktor-V-Mutation, D-Dimer, Faktor VIII, Faktor XII, HPA-1 Mutation, MTHFR-Mutation, Phospholipid-Ak, Protein C, Protein S, Thrombozyten
Thyreoiditis	Schilddrüsen-AK (TPO, TAK, TRAK), Schilddrüsen-Hormone (FT3, FT4, TSH)
TPE	Typhus, Paratyphus, Enteritis
Trachom	Chlamydia-trachomatis-AK
Tremor	Magnesium, Calcium
Tularämie	Francisella tularensis-AK
Typhus	Salmonellen-AK, Stuhl, Blutkultur
U	
Ulcus duodeni	Gastrin, Helicobacter-AK, Helicobacter i. Stuhl, Sekretin-Provokationstest
Urämie	Kreatinin, Harnstoff, Na, K, Ca, Parathormon
Urtikaria	Großes Blutbild, Gesamt-IgE, C1-Inhibitor, TSH, EBV, Hepatitis B, Immunkomplexe, Darmparasiten, ANA
Uveitis	ANA, ANCA, Gefäß-AK, HLA-Status, C3, C4, C-100
V	
Vaskulitis	ANA, ANCA, Gefäß-AK, HLA-Status, C3, C4, C-100, IgE
Verbrauchskoagulopathie	Antithrombin III, Gerinnungsfaktoren, D-Dimer, Fibrinogen
Verbrennung	Albumin, Kreatinin, Interleukine, Elektrolyte, Zink
Vipom	Vasoaktives intestinales Peptid
Virilisierung	Testosteron, SHBG, DHEA-S, 17-OH-Progesteron
Vitiligo	TAK, TPO, ANA, AK gegen Belegzellen
Vogelzüchterlunge	Allergenspezifische präzipitierende IgG-Antikörper, Bronchoalveoläre Lavage, Zytologie, Lymphozytendifferenzierung
W	
Wachstumsstörungen	STH, Somatomedin C
Waldenström	Immundefizienz Serum/Urin
Wechseljahre	Östradiol, LH, FSH
Wegener-Granulomatose	ANCA
Werlhoff	Thrombozyten, Thrombozyten-AK
von-Willebrand-Syndrom	Faktor VIII: C, Faktor VIII: Ristocetin-Cofaktor, Faktor VIII: vWF-Komplex
Wilson-Krankheit	Coeruloplasmin, Kupfer, Molekulargenetik



Indikationen und Untersuchungen

Z	
Zeckenbiß	FSME-Virus-AK, Borrelien-AK
Zellzerfall	Interleukine, Tumornekrosefaktor, Harnsäure
Zöliakie	Ak gegen Transglutaminase, Endomysium, Gliadin
Zoster	Varizellen-AK



Quellen

Quellen

- M. Barthels, M. v. Depka, Gerinnungskompodium: Schnellorientierung, Befundinterpretation, klinische Konsequenzen, Thieme Verlag, 2002
- H. Begemann, Praktische Hämatologie, Thieme Verlag, 11. Auflage, 1998
- S. Böse-o`Reilly et al., Leitfaden Umweltmedizin, Urban & Fischer Verlag, 2. Auflage, 2001
- H. Brandis, H.J. Otte, Lehrbuch der Medizinischen Mikrobiologie, Gustav Fischer Verlag, 5. Auflage, 1984
- H. Bruhn, R. Fölsch, H. Schäfer, Labormedizin, Schattauer, 3. Auflage, 2011
- F. Burkhardt, Mikrobiologische Diagnostik, Thieme Verlag, 1992
- K. Dörner, Klinische Chemie und Hämatologie, Thieme Verlag, 2009, 7. Auflage
- A. Dormann, C. Luley, C. Heer, Laborwerte, Urban & Fischer Verlag, 5. Auflage, 2009
- G. Fuchs, H. G. Schlegel, Allgemeine Mikrobiologie, Thieme Verlag, 2006
- H. Greiling, A. M. Gressner, Lehrbuch der Klinischen Chemie und Pathobiochemie, Schattauer, 3. Auflage, 1995
- A. M. Gressner, T. Arndt, Lexikon der Medizinischen Laboratoriumsdiagnostik, Springer-Verlag, 2. Auflage, 2012
- U. Gröber, Mikronährstoffe, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart, 3. Auflage, 2010
- W. Guder, J. Nolte, Das Laborbuch, Für Klinik und Praxis, Urban & Fischer Verlag, 2009
- W. Guder et. al., Die Qualität diagnostischer Proben, Deutsche Vereinte Gesellschaft für Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin, 6. Auflage, 2009
- P. Hagemann, K. Rosenmund-Vollenweider, Laboratoriumsmedizin: Ein Lehrbuch für medizinisch-technische Assistenten und Assistentinnen, S. Hirzel Verlag, 5. Auflage, 1996
- J. Hallbach, Klinische Chemie und Hämatologie für den Einstieg, Thieme Verlag, 3. Auflage, 2011
- W. Hofmann, G. Hoffmann, J. Aufenanger, Klinikhandbuch Labordiagnostische Pfade: Einführung - Screening – Stufendiagnostik, Walter de Gruyter Verlag, 2012
- F. Kayser, E. Böttger, R. Zinkernagel, Taschenlehrbuch Medizinische Mikrobiologie: Immunologie, Hygiene, Infektiologie, Bakteriologie, Mykologie, Virologie, Parasitologie, Thieme Verlag, 2010
- H. Keller, Klinisch-chemische Labordiagnostik für die Praxis, Thieme Verlag, 1986
- V. Kiefel, Transfusionsmedizin und Immunhämatologie, Springer-Verlag, 4. Auflage, 2010



Quellen

- B. P. Kremer, H. Bannwarth, Einführung in die Laborpraxis: Basiskompetenz für Laborneulinge, Springer-Verlag, 2. Auflage, 2011
- P. Luppa, H. Schlebusch, POCT - Patientennahe Labordiagnostik, Springer Verlag, 2008
- B. Neumeister, I. Besenthal, B. Böhm, Klinikleitfaden Labordiagnostik, Urban & Fischer Verlag, 4. Auflage, 2008
- H. Reiber, Liquordiagnostik. In: Berlit P., ed. Klinische Neurologie. 2. Auflage Heidelberg: Springer Verlag, 2006
- H.-F. Petereit, E. Sindern, M. Wick, Liquordiagnostik, Springer Verlag, 2007
- H. Renz, Integrative Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin, Walter de Gruyter Verlag, 2003
- W. Rick, Klinische Chemie und Mikroskopie, Springer-Verlag, 6. Auflage, 1990
- P. C. Scriba et al., Taschenbuch der medizinisch-klinischen Diagnostik, Springer-Verlag, 73. Auflage, 2000
- W. Siegenthaler, Differentialdiagnose Innerer Krankheiten, Georg Thieme Verlag, 1988
- S. Suerbaum, H. Hahn, G.-D. Burchard, S. Kaufmann, Medizinische Mikrobiologie und Infektiologie Springer, 2012
- L. Thomas, Labor und Diagnose, TH-Books GmbH, 8. Auflage, 2012
- Thygesen K, Alpert JS, White HD et al. Universal definition of myocardial infarction. Circulation 2007;116:2634-53
- B. Wildemann, P. Oschmann, H. Reiber, Neurologische Labordiagnostik, Thieme Verlag, 2006
- U. Zettl, R. Lehmitz, E. Mix, Klinische Liquordiagnostik, Walter de Gruyter Verlag, 2. Auflage, 2005



Index

Index

- ABO 194, 258, 259
Abort 309, 310
ACA 235
ACE 39, 150, 274,
ACE-Polymorphismus 274
Acetylcholinrezeptoren 238
Acinetobacter 331
ACTH 16, 17, 84, 98, 100, 149, 151, 154, 155, 157
Addis-Count 108
Adenoviren 295
ADH 16, 39, 40, 68, 69, 70, 150, 152
Adiponectin 52, 53
ADMA 34
Adnexitis 297, 348
Adrenalin 40, 41, 52, 99, 150, 151
Adrenogenitales Syndrom 267
AECA-Ak 237
AFP 86, 87, 98, 100
Aggregationshemmer 203
Agranulozytose 163
AGS 68, 88, 149, 267, 269
Ahornsirupkrankheit 35
AIDS 164, 305, 347
Akromegalie 73, 86, 157
Akut-Phase-Proteine 228
Albumin 24, 25, 32, 73, 84, 88, 105, 108, 112, 113
Albumin/Kreatinin-Quotient 109
Aldosteron 16, 39, 40, 46, 100, 150, 153,
Alkalische Phosphatase 29, 98
Alkalose 39, 55, 71
Alkoholismus 43, 55, 76
ALL 165, 170
Allergen-spezifisches-IgE 225
Allergien 224
Alpha-1-Antitrypsin 25
Aluminium 75
Alzheimer 50, 115, 275, 276
AMA 238, 239
Amalgam 152
Aminosäuren 23, 33, 34, 52, 53, 73, 239, 283
AML 165, 168
Ammenphänomen 327, 342, 343
Ammoniak 16, 17, 73, 102, 215
Amphetamine 127, 384
Amylase 28, 30, 59
ANA 234, 235, 237, 238, 239
Anaerobier 325, 329, 354
Analgetika 129
Anämien 65, 173, 174, 175, 176, 177, 178, 179, 180
ANCA 237, 240
Ancylostomatidae 366
Androgenmangel 154, 155
Androstendion 87, 88, 89, 149
Angina pectoris 36, 37, 38
Anionenlücke 69
ANNA-Antikörper 245
Anovulation 85
ANP 40
Anreicherungsmedien 324, 325
Anti-Amphiphysin 245
Antiarrhythmika 130
Anti-CCP 233, 383
Anti-CV2 245
Antidepressiva 132
Antiepileptika 134
Anti-Faktor-Xa-Aktivität 210
Antikoagulantientherapie 198, 201
Antikörpersuchtest 263
Anti-Mueller-Hormon 89
Antioxidantien 78
Antiretrovirale Wirkstoffe 141
Anti-SMA 237
Antithrombin III 197, 200
APA 217, 235
APC-Resistenz 17, 205, 217, 220, 277
Apo B-100 50, 276
Apolipoprotein A1 49
Apolipoprotein B-100 50
Apolipoprotein E 50, 115, 275, 276
Apudom 99, 100
Aquaporin-Ak 244
Argininbelastung 149
Arthritis 33, 233, 234, 237, 268, 281, 296, 315
Ascaris lumbricoides 366
ASI 114
Äskulin-Spaltung 327
ASL 313, 392
Aspergillus 363, 370
AST 29, 313, 326
Asthma 72, 226, 363
Aszites 121
Äthanol 15, 384
Atherosklerose 34, 46, 50, 284
Atomabsorption 21, 55
Autoimmunhepatitis 237, 238, 239
Autoimmunthyreoiditis 241
Azidose 33, 55, 71
BAL 126, 270, 273
Barbiturate 127
Bartonella henselae 295
Basophilie 163
BCR-ABL-Gen 276
BDT 226
Becherzellen 240
Belegzellen 59, 239
Benzethonium-Methode 22
Benzodiazepine 127
Beta-Amyloid 115
Bicarbonat 68, 71
Bilharziose 382
Bilirubin 13, 17, 32, 33, 73, 105, 106, 180, 265
Biopsiematerial 329, 343
Biotin 16, 79
Biphasische Autoantikörper 177
Birdshot-Chorioretinopathie 269
Biuret 22
Black Birds 127
Blasen-Carcinom 382
Blasenmole 85, 99, 100
Blasten 165, 166, 168
Blastomyces dermatitidis 363
Blastomyzeten 363



Index

- Blei 17, 61, 62, 75, 151, 152
Blutbild 17, 161, 162, 166, 171, 175, 176, 190, 220
Blutgruppen 258, 259
Blutkultur 318
Blutkultursysteme 326
Blutsenkung 14, 17, 229, 295
BNP 38, 381, 386
Bordetellen 350, 382
Bornholm-Krankheit 382
Borrelien 295, 296, 317, 356, 357
BRCA 277
Bronchialkarzinom 58, 84, 97, 149
Brucella 331
BSE 316
BSG 17, 24, 229, 233
Bullöses Pemphigoid 382
C 1-Esterase-Inhibitor 228
C3 179, 228, 229, 230
C4 179, 228, 229
CA 125 98, 100, 101
CA 15-3 97, 98, 100
CA 195 98, 100, 101
CA 19-9 13, 97, 98, 100, 101
CA 50 97, 98, 100, 101
CA 549 97, 98, 100
CA 72-4 98, 100, 101
Cadmium 75, 392
CAG-Repeats 278
Calcinosis cutis 382
Calcitonin 16, 55, 57, 98, 100, 101, 149, 150, 156
Calcium 55, 56, 57, 73, 149, 195, 208, 209, 216
Calcium-Kanal-Antikörper 244
Calprotectin 119
Camp-Test 327
Campylobacter 296, 370
c-ANCA 237
Candida 325, 363, 370
Cannabinoide 127, 384
Captopril-Test 150, 386, 387
Capture-Systeme 260
Carbapeneme 337, 339, 351, 356
Carcinoid 99, 100
Cartilage Oligomeric Matrix Protein 58
CCP 233, 392
CD-Antigene 272
CDT 14, 74
CEA 14, 97, 98, 100, 101, 149
CENP 233, 235
Ceroid-Lipofuszinosen 93
Cervix-Ca 99, 100
Cestoden 367
CF 279
CH 100 228
Chemotherapeutika 136
Chikungunya 297
Chlamydien 296, 297, 317, 332, 333
Chlorid 21, 68
Cholestase 29, 32, 50, 197
Cholesterin 26, 34, 46, 47, 49, 50, 54, 59, 84, 176
Chorea Huntington 278
Chrom 75
Chromogranin 42, 98, 100
Chymotrypsin 59
Citrat 17, 34, 205, 327
Citrat-Blut 17, 205
Citrobacter 336, 339
Citrullin 233
CJK 115
CK 13, 14, 28, 36, 37, 38
CKD-EPI-Formel 103
CK-MB 36, 37, 38
CLL 165, 170, 270
Clonidin-Test 150
CLSI 326, 330
CML 164, 165, 166, 167
CMV 114, 294, 297, 302, 317
Cobolamin 81
Coccidioides immitis 297
Coenzym Q10 82
Coeruloplasmin 229, 230, 285
Colistin 325, 348
Colitis ulcerosa 216, 240, 283
Colon-Carcinom 383
Condylomata acuminata 383
Coombs-Test 262
Copeptin 40
Corticotropin-Releasing-Hormon-Test 151
Cortisol 13, 16, 46, 49, 52, 84, 100, 149, 151, 154, 155
Corynebacterium 298, 323, 336
Coxsackie-Ak 114
C-Peptid 44, 100, 15
Crack 127
Crest-Syndrom 383
CREST-Syndrom 233, 234, 235
Creutzfeldt-Jakob-Krankheit 115, 316
Criggler-Najjar-Syndrom 32
Cross-Links 57
CRP 14, 34, 37, 65, 66, 218, 229, 233, 284, 295
CRP-ultrasensitiv 37
Cryptococcus neoformans 364
Cumarinspiegel 381
Cushing-Syndrom 84, 151, 163
Cyfra 98, 100
Cystatin 102, 104
Cystische Fibrose 279
Cytochrom P450 238, 240, 285, 286
Cytomegalie 317, 382, 393
D weak 258
Darmautoantikörper 383
D-Dimer 195, 198, 219
Deckglaspräparat 321
Deferoxamin-Test 151
Dehydrogenasemangel 149, 176
Delta-Aminolävulinsäure 62, 63
Dengue-Fieber 298
De-Ritis-Quotient 29
Dermatitis 267, 269
Dermatitis herpetiformis 267, 269
Dermatomyositis 231
Dermatophyten 365
Dexamethason-Kurztest 84, 151
Dexamethason-Test 383
DHEAS 46, 100, 149, 151
Diaminoxidase 226



Index

- Dibucainzahl 30
Differentialnährböden 325
Dihydrotestosteron 88
Dihydroxycholecalciferol 56
Dimaval-Test 151
Diphtherie 298, 31
Diphtherie 298, 319, 336
DISC-Elektrophorese 28, 105, 109
Dixies 127
DMPS-Test 151, 392
Dopamin 16, 40, 41, 99, 100
Doppelstrang DNS 235
Down-Syndrom 86, 384
Dressler-Syndrom 384
Drogennachweis 127
Dubin-Johnson-Syndrom 32
Duodenalulcus 384
Durchflusszytometrie 160, 178, 179
Durstversuch 152, 391
D-Xylose-Test 157, 389
Dysbiose 370
Dyspepsie 384
Dysproteinämie 55, 384
Dystrophia myotonica 384
EAST 225
Ebola 298
EBV 164, 298, 299, 302
Echinokokkose 299
ECHO-Viren 382
ECP 22
Ecstasy 127
EDN 120
EHEC 337, 338
EHLERS-DANLOS-Syndrom 201
EIEC 337, 338
Einzelfaktoren 210
Eisen 64, 65, 66, 75, 151, 152, 153, 174, 180, 192, 280
Eisenstoffwechsel 64, 67, 379
Eiweiß 27, 55, 59, 89, 108, 202, 284, 349
Eklampsie 384
Elastase 59, 237, 275, 350
Elektivmedien 324
Elektrophoresen 24
Embolie 200
ENA 236
Endomysiale-AK 389
Endomysium 239
Enteritis 295, 340, 341
Enterobacter 336, 339
Enterobacteriaceae 312, 315, 331, 336, 337, 339, 340
Enterobius vermicularis 365
Enterococcus 353, 355
Enteroviren 298, 300, 310
Enterovirus-Nachweis 382
Entnahmetechniken 18
Enzephalitis 245, 296, 298, 300, 305, 307, 313, 320
Enzephalomyelitis 384
Eosinophilie 162, 163, 227, 299
EPEC 337
Epididymitis 333, 348
Erythema exsudativum multiforme 178
Erythema infectiosum 309
Erythema migrans 357,
Erythema nodosum 315
Erythroblastose 258
Erythropoetin 65, 90, 98, 100
Erythrozytendurchmesser 190
Erythrozytenenzyme 17, 176, 180
Erythrozytenfragmentierung 178
Erythrozytenzahl 188, 189
Essentielle Thrombozytämie 167
ETEC 337, 338
Ethylglucuronid 74
EVANS-Syndrom 201
Exanthem 299, 305, 309, 357
Exogenes System 194
Extinktion 21, 187
extrahierbare nukleäre Antigene 234
Extrauterin gravidität 85, 385
Fabry-Erkrankung 385
Faktor I 194, 210
Faktor II 194, 197, 202, 212, 217, 218, 220, 277
Faktor IX 195, 197, 201, 202, 214, 218
Faktor V 209, 212, 217, 219, 220, 277, 343,
Faktor VII 194, 195, 197, 200, 202, 211, 212
Faktor VIII 195, 199, 201, 209, 211, 213, 216, 218
Faktor VIII C 213
Faktor X 194, 195, 197, 202, 214, 216, 343
Faktor Xa-Inhibitoren 203
Faktor XI 195, 197, 214, 218
Faktor XII 194, 195, 197, 211, 214, 217
Faktor XIII 195, 208, 209, 215
Faktor XIII-Polymorphismus 278
Faktorentests 208, 216
Faktor-II-Mutation 220
Faktor-V-Mutation 220
Familiäre adenomatöse Polyposis coli 279
Familiäre Kälteurtikaria 287
familiären Apo B-100-Defekt 50
familiären Hypercholesterinämie 50, 276
Familiäres Mittelmeerfieber 287
FANCONI-Syndrom 201
Fasciola hepatica 300
Favismus 176, 385
Fazialisparese 385
Fehler 14, 163, 189
Fehlermöglichkeiten 14
Felty-Syndrom 267, 269, 385
Ferritin 64, 65, 66, 99, 100, 174
Fettsäuren 94
Fettstoffwechsel 46, 379, 385
Fetuin 45
Fibrin 193, 194, 195, 197, 198, 208, 215, 219
Fibrinmonomere 198, 210
Fibrinogen 26, 34, 194, 195, 197, 198, 208, 209, 210
Fibrinogenspaltprodukte 198, 219
Fibrinolytisches System 197
Fibromyalgie 237, 385
Filagrin 233
Filarien 367
Fischbandwürmer 367
Fleckfieber 300
Fluoreszenzimmunoassay 23
Fodrin-Antikörper 236



Index

- Folsäure 33, 34, 174, 175, 180, 190, 283, 284
Fosfomycin 352
Francisella tularensis 300
Freie Fettsäuren 49
Freies Hämoglobin 180
Fructosamin 44
Fructose-Belastung 153
Fructoseintoleranz 59
FSH 16, 84, 85, 100, 154, 155
FT3 83
FT4 83
Fuchsbandwürmer 368
Funktionsteste 149
Furosemid - Test 153
Fußkrankheit 386
GADA 240
Galactosämie 60
Gallengangs-Ca 100
Gallensäuren 46, 73
Gamma-GT 29, 74, 380
Gammopathie 24, 26, 171, 221
Gangliosid-Antikörper 243
Gardnerella 342
Gastrin 16, 59, 99, 100, 101, 150, 153, 156
GBM-Ak 241
GBS 243
Gestosen 91
GFR 102, 104
GGT 14, 29
Gicht 33, 105
Gitelman-Syndrom 280
GLDH 31
Globaltests 208, 210
Glomerulonephritis 28, 105, 106, 109, 228, 237, 240
Glossitis 385
Glucagon 16, 44, 53, 54, 60, 86, 99, 100
Glucose 16, 17, 43, 53, 105, 110, 153, 154, 155, 157
Glukagonom 385
Glukose 14, 17, 33, 43, 44, 45, 69, 83, 105, 106, 110
Glukosetoleranztest 153
Glutamatrezeptoren-Antikörper 244
Gluten 239, 268
GM1-Ak 243
GnRH-Test 154, 155, 385, 392
Gonokokken 317, 334, 341, 348, 349
Goodpasture-Syndrom 240, 241, 248, 269
GOT 14, 17, 29, 180
GPT 14, 29
Gramfärbung 322, 345
Granulozyten 159, 160, 161, 162, 163, 164, 166, 168
Granulozytopoese 158, 159, 167, 171
Guillain-Barré-Syndrom 299
Gürtelrose 385
Gynäkomastie 85, 386
G-Zellen 59
Haaranalyse 127
Haarausfall 78, 357
Haemophilus 223, 319, 342
Haemophilus influenzae-B 319
Hafnia 336, 340
Hakenwürmer 366
Hämagglutination 294
Hämatokrit 14, 188, 189, 190
Hämatome 198
Hämaturie 28, 105, 106, 109, 198
Hämochromatose 179
Hämochromatose 151, 178, 280, 281
Hämoglobin 13, 32, 72, 119, 173, 175, 179, 180, 182,
Hämoglobinopathie 175, 290
Hämolytisch-urämisches Syndrom 201
Hämopexin 100, 177, 179, 381
Hämophilie A 198, 199, 201, 211, 213, 220
Hämophilie B 201, 386
Hämorrhagische Diathesen 198
Hämosiderose 151, 386
Handkrankheit 15, 69, 298, 309, 317, 325
Hängender Tropfen 321
Hanta-Viren 301
Haptoglobin 24, 119, 177, 178, 179, 229, 230
Harnblasen-Ca 100
Harnfarbe 105
Harnsäure 33
Harnschau 105
Harnstoff 69, 102, 154, 324, 331
Harnstoff-Kreatinin-Quotient 102
Hashimoto-Thyreoiditis 83, 269
Hautpigmentierungen 280
HbA1c 14, 17, 43, 44, 65
Hb-Elektrophorese 175, 180, 290
HCG 85, 87, 99, 100, 154
HCO₃ 71
HDL 26, 46, 47, 50, 54
Helicobacter 154, 301, 343
HELLP-Syndrom 91
Helminthosen 365
Hemmkörper 201, 216
Heparine 202
Heparin-induzierte Thrombozytopenie 204, 242
Hepatitis A 301, 302, 303, 304, 319
Hepatitis B 302, 303, 317, 319
Hepatitis C 238, 239, 302, 303, 304
Hepatitis D 303
Hepatitis E 303, 304
Hepatitis G 304
Hereditäre Akanthozytose 176
Hereditäre Elliptozytose 176
Herpes-simplex-Virus 304
Herz 36, 40, 237, 299
Herzglykoside 137
Herzinfarkt 24, 29, 30, 34, 36, 38, 162, 284
Herzinsuffizienz 40, 200
Heuschnupfen 269
HHV-6 305
Hib 319
HIPPEL-LINDAUsche Krankheit 201
Hirsutismus 89
Histamin 16, 59, 160, 226
Histon-Ak 236
HIT 181, 204
HIV 164, 237, 249, 270, 297, 299, 305, 309, 317, 318
HLA-B27 267
HLA-Typisierung 266, 281
HMWK 215



Index

- Hoggkin-Lymphom 171
Holo-Transcobalamin 81
HOMA 45, 380
Homocystein 17, 33, 34, 82, 156, 218, 220, 283, 284
Homovanillinsäure 41, 100, 101
HPA-1a/1b-Polymorphismus 282
HPF 282
HPL 99, 100
HSV 114, 304, 305, 389
Hu-Antikörper 245
Humane-Papillomaviren 305
Hundebandwürmer 368
Huntington 278
HUS 178, 199
Hyalohyphomyzeten 363
Hyperaldosteronismus 39, 68, 150, 153
Hyperbilirubinämien 32
Hypercholesterinämie 50, 105, 276
Hyperfibrinolyse 198, 201, 210, 219
Hyperglykämie 43
Hyperheparinämie 201
Hyper-IgD-syndrom 287
Hyperthyreose 46, 55, 83, 153, 157
Hypertonie 33, 54, 68, 150, 178
Hypocretin 1 und 2 53
Hypoglykämie 387, 389
Hypogonadismus 88, 154, 155
Hypoparathyreoidismus 36, 55,
Hypophosphatämie 56, 387
Hypophyse 83, 84, 86, 87, 88, 98, 99, 100
Hyospagma 387
Hypothyreose 36, 43, 46, 50, 83, 86, 157
IA2A 240, 250
IAA 240
ICA 240, 248
Idiopathische Hämochromatose 269
IgA 24, 179, 221, 222, 223, 225, 233, 239, 265, 269
IgD 221, 223, 282
IgE 100, 221, 225, 239, 363
IGF-BP3 16
IgG 24, 27, 105, 112, 113, 114, 177, 179, 221, 222
IgG-Subklassen 222
IgM 24, 177, 179, 188, 201, 221, 222, 223, 233, 243
IL28-B Genotypisierung 303
Immunelektrophorese 27
Immunfixation 27, 109
Immunthombozytopenien 201
Impfungen 221, 319, 320
Influenza 306, 309,
Inselzell-AK 379, 383
Insulin 43, 44, 45, 52, 53, 54, 86, 99, 100, 103, 149
Insulinhypoglykämietest 154
Insulinom 99, 100, 155
Insulinresistenz 44, 45, 54
Interleukine 230
ISE 21
Isoenzyme 38, 57, 98, 99, 100
IT15-Gen 278
ITP 181, 199, 201, 242, 387
JAK2-Protein 168
Jod 75
Kalium 17, 21, 68, 180
Kalium-Kanal-Antikörper 244
Kallikrein-Kinin-System 195
Kälteagglutinine 17, 179, 264, 265
Kälteautoantikörper 177
Kapillarblut 14, 71, 182, 184, 209
kapilläre Abnahme 14
Karbolfuchsinfärbung 322
Kardiomyopathie 280, 387
KASABACH-MERITT-Syndrom 201
Katalasetest 328
Katecholamine 14, 16, 40, 41, 53, 99, 100, 101, 194
Katzenkrankheit 333
KBR 293, 294
Keimzelltumoren 100
Kell-System 258, 259
Keuchhusten 164, 349
Kiel-Klassifikation 169
Kinyoun-Färbung 322
Klebsiella 336, 338
Knochenerkrankungen 29
Knochenmarkt-Aplasie 201
Knochenstoffwechsel 55
Knochentumoren 31, 100
Koagulase 327, 352
Kohlenhydratstoffwechsel 43
Kollagen I C-terminales Propeptid 58
Kollagen-I-Telopeptid 58
Kollagenosen 228, 234, 235, 237
Kolorektales Ca. 100
Kombinationen 267, 331
Komplementbindungsreaktion 294, 310
Komplementsystem 221, 228
Konjunktivitis 298, 309, 317, 333, 343, 355
Kreatinin 57, 102, 103, 104, 152, 324
Kreislauf 39
Kreuzprobe 264
Kryoglobuline 17, 265
Kryptosporidien 361, 362, 380
Kugelmelanämie 43, 176, 179, 180
Kupfer 22, 75, 151, 152, 197, 285
Kuru 316
Lackmilch 328
Lactasemangel 155
Lactat 14, 17, 29, 30, 33, 110
Lactoferrin 119
Lactose-Belastung 155
Lactose-Intoleranz 59, 282, 283
Lambert-Beer'sches Gesetz 21
Laryngitis 348
Lasernephelometrie 22
Lassa-Fieber 307
Latexagglutination 327, 349, 352
Latextest 22
LCM 307
LDH 14, 17, 28, 29, 30, 38, 99, 177, 178, 180
LDH/HBDH 30
LDL 26, 46, 47, 49, 50, 276
LE 163, 217, 234, 235, 267, 270
Leberregel 368
Leberzellkarzinom 302
Legionellen 344, 382
Leishmanien 307, 391



Index

- Leptin 52, 53, 54
Leptospira 307, 356
Leptospirose 307, 356
Leukämie 41, 100, 165, 168, 183, 186, 188, 200, 201
Leukopenie 162, 163
Leukozytenzählung 182, 183
Leukozytose 162, 163, 164, 168, 178
Lewis-System 258
LH 16, 84, 85, 88, 100, 154, 155,
LH-RH-Test (Gn-RH-Test) 155
Linksverschiebung 160, 163, 166
Lipase 30, 49, 339, 350
Lipidelektrophorese 26, 47
Lipidstatus 380
Liquorfistel 388
Liquoridentifizierung 115
Liquoruntersuchungen 110
Listeria 307, 344, 345
Listerien 307, 317, 318, 325, 345,
LKM 238
LSD 127
LTT 226
Lues 177, 235, 239, 307, 308, 317, 318, 356
Luminiszenzimmunoassay 23
Lupus erythematoses 49, 231, 234, 235, 239, 267, 269
Lupus-Antikoagulanzen 217
Lymphadenopathie 295
Lymphome 100, 170, 265, 298
Lymphopenie 361
Lymphopoese 158
Lymphozytäre Choriomeningitis 307
Lymphozytentypisierung 17, 271
Lymphozytose 164, 297
Lysosomale Speicherkrankheiten 92
Lyssa 313
M-(Myelom)-Gradienten 26
M. Addison (idiopathisch) 269
M. Basedow 83, 241, 269
M. Bechterew 269
M. Behçet 267, 269
M. Meulengracht 32, 284
M. Reiter 269
M2-PK 119
Ma-Antikörper 246
Madenwurm 365
MAG 243, 248
Magnesiumintoxikation 76
Magnesiummangel 76
Malaria 184, 308, 359, 360
Malondialdehyd 16, 78
Mamma 97, 98, 99, 100
Mamma-Ca 98, 99, 100
Manganmangel 76
Marcumar-Therapie 200
Marfan-Syndrom 389
Masern 114, 177, 221, 237, 305, 309, 319, 320
MAY-HEGGLIN-Syndrom 201
MCH 65, 66, 173, 175, 189, 190, 191
MCHC 66, 190
MCP-Test 156
MCTD 234
MCV 14, 66, 74, 188, 189, 190
MDRD-Formel 102
Medikamenteninteraktionen 147
Medikamentenmonitoring 23
Melanoblastome 41
Melanocortin 53
Melanom 41, 99, 100, 389
Melatonin 89
Membrandefekte 176
MEN 149, 286
Meningitis 25, 33, 110, 298, 300, 305, 307, 309, 318
Menopause 57, 58, 85
Merlin 326
Metabolisches Syndrom 54
Metanephrin 391
Methadon 127
Methylenblaufärbung 322
Methylmalonsäure 81
Metronidazol 301, 342, 344
Meulengracht 32, 284
Meylodysplastisches Syndrom 168
Mezlocillin 356
M-Gradient 26
MHA 178
Microbeadsenzymimmunoassay 23
Mikrohämaturie 389
Minderwuchs 86
Mischungsverhältnisse 14
Mittelmeerfieber 282
Monochrome Färbungen 321
Mononukleose 29, 177, 297, 298, 299
Monovetten 17, 182, 205
Monozyten 159, 160, 161, 164, 185, 221
Morbus Addison 43, 55, 267, 281
Morbus Bechterew 267, 281
Morbus Crohn 240, 283
Morbus Wilson 284, 285
Morganella 336, 340
MOSCHCOWITZ-Syndrom 201
Moxifloxacin 344
MTHFR-Mutation 34, 220, 283, 284
Muckle-wells-Syndrom 288
Mucopolysaccharidosen 93
Mucoraceae 364
Müdigkeit 166, 190, 302, 304, 306, 360
Mukopolysaccharidosen 92
Mukoviszidose 279, 281, 351
Multiplate 208
Multiple Sklerose 114, 267, 269
Multiples Myelom 265
Mumps 114, 177, 221, 309, 319, 320
Muskelkrämpfe 390
Muskelspezifische Tyrosin-Kinase 238, 250
Myasthenia gravis 234, 238, 269
Mycobacterium 345, 347
Myelin-Assoziiertes Glykoprotein 243
Myelozyt 159
Myocarditis 300
Myoglobin 36, 37
N-Acetyltransferase 2 285
Narkolepsie 53, 267, 269, 281, 390
Nasenabstrich 114, 306, 310, 328, 336, 349
Nasenbluten 168, 198



Index

- NAT2 285
Nativpräparate 321
Natrium 21, 68, 69, 176, 179, 182, 205
Nebenniere 89, 100, 198
Nebennierenrinde 39, 84, 85, 86, 88, 89, 149, 240
Neisser-Färbung 323
Nematoden 365
Neonatale alloimmun. Thrombopenie 269
Neoplasie 98, 100, 101, 286
Neopterin 99, 100
Nephelometrie 22
Nephritis 28, 307, 356
Nephrotisches Syndrom 25
Neugeborenen screening 95
Neuralrohrdefekt 390
Neuroblastom 41, 99, 100
Neuroleptika 140
Neuropathie 243, 246, 257
Neuropeptid Y 52, 53
Neutrophile 159, 160, 161
Niacin 80
Nickel 76
NK-Lymphozyten 158, 161
NMDA-Rezeptoren-Antikörper 245
NNR 39, 89, 151, 154, 240
Non-Hodgkin-Lymphom 169
Noradrenalin 40, 41, 99, 150, 151
Normalwerte 157, 188
Noroviren 360
Norwalk-Like-Viruses 360
NSE 97, 99, 100, 101
Nukleosomen-Ak 235
Ödeme 390
Ohrabstrich 329
Oligosaccharidosen 92
Omega-3-Fettsäuren 49
Opiate 127, 384
Optochin-Test 327
Oraler Methionin Belastungstest 156
Orexin A und B 53
Ornithose 333
Osmolalität 40, 68, 69, 70, 152,
Ösophagus-Ca 101
Ostase 29, 57, 58, 100
Osteocalcin 58, 100
Osteomyelitis 351, 353
Osteomyelofibrose 167
Osteomyeloseklerose 167
Osteoporose 56, 57, 291
Osteosarkom 390
Östradiol 13, 16, 85, 86
Östradiol (E₂) 85
Östriol (E₃) 86
Ouchterlony 22
Ovarial-Ca 98, 100
Ovarialkarzinom 97
Ovulation 86, 89, 391
Oxacillin 351, 352
Oxalsäure 390
Oxytocin 87, 88
Paget 57, 73
PAI 288
Panallergengruppen 225
p-ANCA 237
Pankreasinsuffizienz 59
Pankreaskarzinom 97
Pankreatitis 30, 37, 43, 55, 59, 162, 281
Pankreolauryltest 59, 156
Pankreselastase 59
PAP 99, 101
Papillomaviren 305
PAPP-A 87
Paracetamol 384
Paradontitis-Markerkeime 125
Parainfluenza 309
Paraneoplastische neurologische Antikörper 245
Paraproteinämie 201
Parasitosen 359
Parathormon 17, 55, 56, 57, 58, 99, 100
Parathormon related Peptide 17
Paratyphus 312, 340, 341
Parietalzell-AK
Parietalzellen-AK 381, 385
Paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie 177, 179
Partielle Thromboplastinzeit 208
Parvoviren 309
Parvovirus 309, 310
PBC 217, 239, 391
PCA 245, 255
pCO₂ 71
PCT 62
Peitschenwurm 366
Pemphigus 228, 241
Penicilline 331, 347, 354
Pentagastrintest 149, 156
Pep Pills 127
Periodische Fiebersyndrome 286
Peritonealflüssigkeit 124
Perniziöse Anämie 248, 269
Pertussis 310, 320, 349
Petechien 198, 204, 360
PFA 207, 213
PFAPA-Syndrom 288
Pfeiffer'sches Drüsenfieber 164
Phäochromozytom 99, 101, 150, 151, 286
Pharmakogenetik 148
Phasentests 208, 210
Phenylketonurie 35
Philadelphia-Chromosom 167, 276
Phosphat 29, 55, 56, 60, 75, 176
Phospholipidantikörper 217
Phospholipid-Antikörper 217, 220, 235
Photometrie 21, 55
photometrische Messung 187, 188
pH-Wert 21, 71, 113, 323, 324
Phytansäure 392
Pilze 159, 321, 323, 325, 326, 363, 365
Plaminogen 219
Plasmatisches System 199
Plasmaaustauschversuch 216
Plasmozytom 26, 101, 170, 265
Plättchenfaktor 3 194, 195, 208
Plättchenglykoprotein IA 282
Plattenagglutination 260



Index

- Plattenepithel-Ca 99, 100
Pleurapunktat 123, 344, 348
Pneumocystis 380
PNP 243
Polioviren 310
Poliovirus 300
Polychrome Färbungen 322
Polycythaemia vera 167
Polyglobulie 90
Polymyositis 231, 234, 235
Polymyxin 339, 340
Polyneuropathien 243
Polyurie 68, 152
Polyzythämie 173, 191, 201
Porphyrien 17, 61
Porphyrine
Postinfektiöse Arthritis 269
Präeklampsie 217, 235
Präkallikrein 215
Pränataldiagnostik 86, 87
Pregnenolol 90
Prionenerkrankungen 316
proBNP 38
Procalcitonin 229
Progesteron 85, 86, 149
Proinsulin 44, 45
Prokollagen-III-Peptid 73
Prolaktin 87, 99, 156, 157
Prolymphozyten-Leukämie 170
Prostata-Ca 99, 101
Protein C 17, 197, 200, 205, 216, 217, 220
Protein S 197, 200, 217, 220
Proteinurie 28, 105, 108
Proteus 325, 336, 339, 340
Prothrombin 194, 195, 217, 277, 327
Provitamin A 78
PRSS1 281
PSA 99, 101
Pseudomonas 350
Psittakose 297, 333
Psoriasis 267, 269
PTH 100
PTT 17, 205, 209, 210, 211, 216, 217, 218
Pubertas praecox 155
Purpura fulminans 201
Pyridoxin 80
Pyruvatkinasemangel 176
Qualitätskontrolle 371
Quantiferon 315
Quecksilber 75, 151, 152
Quecksilber-Intoxikation 392
Quick 17, 202, 205, 208, 209, 210, 211, 218
Rabies 313
Rachenabstrich 114, 328, 336, 351
Rachitis 392
Radioimmunoassay 23
REAL-Klassifikation 170
Rechtsverschiebung 160, 163
Reiber-Schema 112
Reinfarkt 37
Renin 17, 39, 150, 153
Reptilase 210
Resistenzbestimmung 114, 330, 331, 337, 346, 347
Resistenzmechanismen 326
Resistin 52, 53
Retikulozyten 64, 65, 66, 159, 173, 176, 178, 179, 191
Retinopathie 43
Rhesus-System 258, 259
Rheuma 231
Rheumafaktor 265
Rheumafaktoren 233
Rheumatoide Arthritis 25, 233, 267, 269
RH-Test 154, 155
Ri-Antikörper 245
Rinderbandwürmer 367
Ringelröteln 309
Röhrchenagglutination 260
Röhrchenkoagulase 327
Rotaviren 310, 360
Röteln 221, 294, 305, 310, 317, 319, 320
Rotor-Syndrom 32
RSV 311
Rumpel-Leede Test 204
Rundwürmer 367
S 100 99, 100
Saccharomyces cerevisiae 240
Salicylate 384
Salmonellen 312, 325, 336, 338, 340, 341
Salpingitis 333
Sandfliegenfieber 312
Sarkoidose 55, 392
SARS 312
Saure Phosphatase 30, 58
SCC 97, 99, 100, 101,
Schädel-Hirn-Trauma 116
Scharlach 353
Schilddrüse 57, 76, 83, 149, 241
Schilddrüsen-Ca 98, 99, 101
Schilling-Test 191
Schistosomen 368
Schlangengiftzeit 210
Schleimhaut-Chlamydiosen 332
Schweinebandwürmer 367
Schwermetalle 75, 151
Scrapie 316
Sekretin-Provokationstest 153, 156
Sekretor Status 258
Selektivnährböden 325
Selen 76
Seminom 98, 99, 392
Serotonin 17, 41, 87, 89, 99, 100, 160, 194
Sharp-Syndrom 232, 234
SHBG 45, 87, 88
Shigella 337, 341
Sicca-Syndrom 232
Sichelzellanämie 43, 309, 392
Sjögren-Syndrom 232, 234, 236, 269
Sklerodermie 232, 234, 235, 269
SLE 228, 234, 235
SMA 237, 238
Somatedin C 86
Somatostatin 44, 86
Spasmolytika 140
Speichel 125



Index

- Spermatozoen-Ak 242
Sphärozytose 176, 179, 180, 309
Sphingolipidosen 93
Spina bifida 86, 392
Spirochaeten 307, 356
Spondylitis ankylosans 392
Spontanurin 14
Sporenfärbung 323
Spulwurm 366
Spurenelemente 75
β2-Mikroglobulin 98, 100, 101
βHCG 85, 86
Staphylokokken 324, 325, 327, 351, 352
STH 54, 86, 99, 100, 149, 154, 155, 157
STORCH 393
Streptokokken 114, 299, 312, 313, 317, 318, 324, 327
Stress 14
Strongyloides stercoralis 366
Struma 83
Subakute Thyreoiditis de Quervain 269
Suppressionstest 157
SYNACTHEN-Test 157
Synovial-Analysen 117
T – Lymphozyten 161
T4-Helferzellen 161
TAK 241
Tau-Protein 115
Teicoplanin 356
Testosteron 13, 85, 87, 88, 89, 149, 154
Tetanus 313, 319, 320
Thalassämie 175, 289, 290
Therapeutisches Drug Monitoring 128
Thrombelastogramm 206
Thrombinhemmer 203
Thrombinzeit 210, 211, 218
Thrombose 193, 197, 200, 217
Thromboseneigung 177, 197, 217, 220, 235, 277
Thrombozyten 182, 192, 193, 194, 198, 199, 200, 204
Thrombozytenaggregation 206
Thrombozytenantikörper 242
Thrombozytenfunktion 198, 204, 206
Thymidinkinase 99, 100
Thymom 238
Thyreoglobulin 83, 99, 101, 241
Thyreoglobulin (HTG) 99, 101
Thyreoglobulin-Antikörper 83, 241
tissue-Plasminogen Aktivator 198, 219
Titin 238
TNF 17
Tolbutamidtest 155
Tollwut 313
Topoisomerase 235
Toxocara 313
Toxoplasmose 114, 294, 314, 317, 318
TPA / TPS 99
TPHA 318
TPMT 290
TPO 83, 241
Trachom 332,
TRAK 241
Transferrinrezeptor 64, 65, 66
Transferrinsättigung 64, 65, 66, 280
Transglutaminase 239
Transmission 21, 187, 206
TRAP 58
Treponema 307, 308, 317, 356, 357
TRH-Test 157
Trichinen 367
Triglyzeride 46, 49
Triple Test 87
Troponin 36, 37, 38
Trypanosomiasis 314
Trypsin 99, 101, 281
Tryptase 227
TSH 83, 100, 157, 241
Tuberkulose 114, 345, 347
Tularämie 300
Tumormarker 85, 97, 98, 100, 101
Tüpfelplatte 260
Tuschepräparat 321
Typhus 312, 340, 341
Ulcus duodeni 156
Universalnährböden 324, 325
Untersuchungsmaterialien 18, 19, 328
Urämie 162, 199, 210
Urinelektrophorese 109
Urinsediment 14, 106
Urinstatus 105
Urogenitale Infektionen 297, 333
Urtikaria 393
Usutu-Virus 315
Uterus 85, 198, 219, 259
Uveitis 315
Vacutainer 17, 182, 205
Vancomycin 348, 352, 356
Vanillinmandelsäure 41, 100, 101
Varizellen 318, 320
Vaskulitis 236, 237
Vasopathien 198, 201, 204, 219
Vaterschaftsanalysen 291
VDR 291, 390
Venenblut 182, 205
venöse Abnahme 14
venösen Abnahme 188
Verbrauchskoagulopathie 177, 197, 199, 210, 219
VIP 17, 60, 99
Vipom 60, 393
Virilisierung 88, 393
Vitamin A 17, 78
Vitamin B1 17, 79
Vitamin B2 80
Vitamin B12 34, 174, 180, 191, 284
Vitamin B6 33, 34, 283, 284
Vitamin C 17, 78
Vitamin D 46, 55, 56, 291
Vitamin E 17, 78
Vitamin H 79
Vitamin K 79
Vitamin-D3 291
Vitamin-K 201
Vitiligo 393
Vollblutanalysen 75
VWF 194, 199, 213
Waldenström 26, 170, 188, 265



Index

- Wärmeautoantikörper 177
WATERHOUSE-FRIDERICHSEN-Syndrom 201
West-Nil-Fieber 315
Widal 293, 294
Willebrand-Faktor 194, 204, 218
Willebrand-Syndrom 199, 201, 213, 219
WISKOTT-ALDRICH- Syndrom 201
Wurmerkrankungen 365
Yersinien 315, 337, 370
Zählkammerverfahren 182, 183
- Zentrifugationsmethode 188
Zerkarien 368
Zink 75, 151, 152,
Zöliakie 239, 268, 269, 281, 283
Zoster 114
Zwergfadenwurm 366
Zygomyceten 364
Zyklische Neutropenie 287
Zylinder 107
Zytozentrifugenpräparate 126, 273